

東京慈恵会医科大学

教育・研究年報



2016

東京慈恵会医科大学

教育・研究年報

第 36 号

2016年4月～2017年3月
(平成28年4月～平成29年3月)

2 0 1 6

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 第36号（2016年度版（平成28年度版））』を刊行いたします。

2016年度、本学では「医学・看護学の教育・研究とその実践を通して人類の健康と福祉への貢献する」という理念のもと、教育・研究活動に取り組みました。

教育面では、「質の高い医学人の育成」を重点施策として掲げ、教育活動の改善に努めました。医学科では、2015年度からの新カリキュラムにより、本学では最初となる診療参加型臨床実習（5年生）が開始され、看護学科では、課題解決・地域連携能力の育成を目指したカリキュラムの改正が承認されました。国際的視野を習得することを目的として、医学科では海外医学校との実習生の交換をしてきましたが、2016年度は、看護学科においてもキングス・コレッジ・ロンドン・フローレンス・ナイチンゲール看護学校との短期実習生の交換を実施しております。

研究面では、総合医科学研究センター、臨床研究支援センターにおける活動の促進、学内研究助成の強化、研究アドミニストレーション部門設置の準備、国立がん研究センターとの包括協定に基づく連携を推進しております。大学院においては、医学専攻博士課程では学位審査の厳格化、看護学専攻では博士課程設置を目標とし、卒業認定・学位授与に関する方針を策定しました。

2016年度の新しい動きとして、英タイムズ・ハイヤー・エデュケーションの世界大学ランキング2016-2017にエントリーし、世界980大学中601～800位、国内69大学中では14位にランキングされたことが挙げられます。教育・研究活動の指標として、今後もエントリーすることを考えております。

本年報には、2016年度の各講座・研究施設における教育・研究の具体的な活動内容とそれらへの評価が報告されています。教育・研究の取り組みの発展と学内連携が更に強化されるために、本年報が活用されることを願っております。

最後になりますが、本年報の発行にあたり、執筆、編集、校正にご尽力いただいた関係各位にお礼申し上げます。

凡 例

● 研究概要については、3,200字以内、研究業績については、Ⅰ．原著論文30編以内、Ⅱ．総説10編以内、Ⅲ．学会発表20編以内、Ⅳ．著書5冊以内、Ⅴ．その他5編以内とした。

● 教室スタッフの氏名と専攻研究領域の欄は専任講師以上とした。

● 索引の項で、各講座、各研究施設の略名を以下のとおりとした。

学事報告……………[学 事]	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 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]
	倫理委員会の年間報告……………[倫 理 委]

目 次

まえがき	学長 松 藤 千 弥	
凡例		
学事報告		1
医学科	医学科長 宇都宮 一 典	1
看護学科	学科長 北 素 子	3
カリキュラムの変遷と現状		4
医学科西新橋校	教学委員長 宇都宮 一 典	4
国領校	副教学委員長 岡 野 孝	7
2016年度カリキュラムの概要		9
看護学科	教学委員長 田 中 幸 子	19
大学院医学研究科博士課程	研究科長 松 藤 千 弥	22
看護学専攻修士課程	専攻長 櫻 井 尚 子	29
学術情報センター	センター長 南 沢 享	32
生涯学習センター	センター長 常 岡 寛	38
教育センター	センター長 福 島 統	39
東京慈恵会医科大学雑誌	編集委員長 安 保 雅 博	42
Jikeikai Medical Journal	編集委員長 木 村 直 史	43
講座, 研究施設の主要研究業績		44
〈医 学 科〉		
講座 (特設診療科を含む)		
基礎医学		44
解剖学講座 (肉眼・神経)	教授 河 合 良 訓	44
解剖学講座 (組織・発生)	教授 岡 部 正 隆	46
分子生理学講座	教授 竹 森 重	50
細胞生理学講座	教授 南 沢 享	54
生化学講座	教授 吉 田 清 嗣	57
分子生物学講座	教授 松 藤 千 弥	60
薬理学講座	教授 初 山 俊 彦	62
病理学講座	教授 池 上 雅 博	66
ウイルス学講座	教授 近 藤 一 博	72
細菌学講座	教授 水 之 江 義 充	75
熱帯医学講座	教授 嘉 糠 洋 陸	78
環境保健医学講座	教授 柳 澤 裕 之	82
法医学講座	教授 岩 楯 公 晴	86
臨床医学		88
内科学講座 (消化器・肝臓内科)	教授 猿 田 雅 之	88
内科学講座 (神経内科)	教授 井 口 保 之	93
内科学講座 (腎臓・高血圧内科)	教授 横 尾 隆	98
内科学講座 (リウマチ・膠原病内科)	教授 黒 坂 大 太 郎	105
内科学講座 (循環器内科)	教授 吉 村 道 博	107
内科学講座 (糖尿病・代謝・内分泌内科)	教授 宇 都 宮 一 典	113
内科学講座 (腫瘍・血液内科)	教授 相 羽 惠 介	118
内科学講座 (呼吸器内科)	教授 桑 野 和 善	124
内科学講座 (総合診療部)	教授 大 野 岩 男	130
精神医学講座	教授 中 山 和 彦	133
小児科学講座	教授 井 田 博 幸	138
皮膚科学講座	教授 中 川 秀 己	144
放射線医学講座	教授 福 田 国 彦	149
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	165
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	180
心臓外科学講座	教授	橋 本 和 弘	184
産婦人科学講座	教授	岡 本 本 愛	188
泌尿器科学講座	教授	穎 川 晋	194
眼科学講座	教授	常 岡 寛	197
耳鼻咽喉科学講座	教授	小 島 博 己	202
麻酔科学講座	教授	上 安 保 晶 雅	206
リハビリテーション医学講座	教授	安 田 博 聡	211
救急医学講座	教授	武 田 知 和	217
臨床検査医学講座	教授	松 浦 知 和	220
内視鏡科	教授	炭 山 和 毅	226
感染制御科	教授	堀 誠 治	231
歯科	教授	林 勝 彦	235
輸血部	教授	田 崎 哲 典	237
研究室			240
体力医学研究室	教授	竹 森 重	240
宇宙航空医学研究室	教授	南 沢 享	242
神経病理学研究室	教授	池 上 雅 博	244
スポーツ医学研究室	教授	丸 毛 啓 史	246
寄付講座			249
慢性腎臓病病態治療学講座	教授	細 谷 龍 男	249
先進内視鏡治療研究講座	教授	田 尻 久 雄	253
先端医療情報技術研究講座	准教授	高 尾 洋 之	257
総合医科学研究センター	センター長	大 橋 十 也	260
遺伝子治療研究部	教授	大 橋 十 也	260
悪性腫瘍治療研究部	教授	本 間 定	264
分子免疫学研究部	准教授	斎 藤 三 郎	267
医用エンジニアリング研究部	教授	横 山 昌 幸	269
超音波応用開発研究部	准教授	中 田 典 生	272
神経科学研究部	教授	加 藤 総 夫	274
薬物治療学研究部	教授	景 山 茂	276
分子疫学研究部	教授	浦 島 充 佳	277
臨床疫学研究部	教授	松 島 雅 人	279
再生医学研究部	教授	岡野ジェイムス洋尚	282
基盤研究施設（分子遺伝学）	教授	山 田 尚	285
基盤研究施設（分子細胞生物学）	教授	馬 目 佳 信	288
実験動物研究施設	教授	嘉 糠 洋 陸	293
アイソトープ実験研究施設	教授	福 田 国 彦	295
GMP 対応細胞・ベクター産生施設	教授	本 間 定	297
高次元医用画像工学研究所	教授	鈴 木 直 樹	298
臨床医学研究所	教授	大 橋 十 也	301
先端医学推進拠点群			305
痛み脳科学センター	センター長	加 藤 総 夫	305
衛生動物学研究センター	センター長	嘉 糠 洋 陸	307
疲労医科学研究センター	センター長	柳 澤 裕 之	309
安定同位体医学応用研究センター	センター長	松 浦 知 和	311
バイオフィルム研究センター	センター長	水 之 江 義 充	313
臨床研究支援センター	センター長	景 山 茂	317
医学科国領校			319
〈看護学科〉			330
倫理委員会	委員長	堀 誠 治	345
		岩 楯 公 晴	345
あとがき	編集委員長	南 沢 享	347
索引			348

学 事 報 告

医学科

医学科長 宇都宮 一 典

1. 本学の沿革

1881年5月1日、高木兼寛先生が京橋区鑓屋町11番地に成医会講習所を開設して西欧の医学を教授した。これが本学のはじまりである。

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、1921年10月、東京慈恵会医科大学となった。

1951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、1952年4月より新制の東京慈恵会医科大学となった。

1956年4月、大学院医学研究科博士課程が設置され、1960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った。

1991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ある。

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年一貫教育となった。

1996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る。

1999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る。

2001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た。

2010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週間に延長した。

2012年度、文部科学省の補助事業（GP）「国際基準に対応した医学教育認証制度の確立」に、本学の「参加型臨床実習のための系統的教育の構築」が選定され、診療参加型臨床実習（クリニカルラー

クシップ）を拡充する大幅なカリキュラム改革を行った。その一環として、2014年6月2日～6日にかけて、国際認証基準に則った外部評価トライアルを受審し、高い評価を受けた。

新カリキュラムは、2015年度4年次より開始され、全臨床実習週数は、前臨床体験実習・全科臨床実習・クリニカルクラークシップを含め、6年間で75週間に及ぶものとなった。今年度は新カリキュラム開始後2年目となり、分院や教育病院群を中心に、5年次のクリニカルクラークシップがスタートした。また、国際交流センターの采配により、多くの学生が海外医療施設で臨床実習を行い、それを上回る数の海外からの留学生を受け入れている。

なお、本学は2010年度以降、数多くの文部科学省GP事業の採択を受けており、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ある。

また、文部科学省は、医師不足を鑑み、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2009年度から入学定員を100名から105名に増員した。さらに2011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名となった。

2. 歴代校長ならびに学長

初代校長	高木 兼寛
二代校長	実吉 安純
初代学長	金杉英五郎
二代学長	高木 喜寛
三代学長	永山 武美
四代学長	寺田 正中
五代学長	矢崎 義夫
六代学長	樋口 一成
七代学長	名取 禮二
八代学長	阿部 正和
九代学長	岡村 哲夫
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、本日「卒業証書・学位記」を授与された者は、97名、うち男子62名、女子35名です。明治14年、本学創立以来の卒業生総数は13,461名となった。

4. 教職員ならびに学生数

2017年2月1日現在、医学科の教員数は2,442名で、その内訳は次の通りである。

名誉教授	33名
教授	147名
客員教授	140名
准教授	156名
講師	280名
助教	1,686名

一般職員数は4,043名である。

2017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141名、医学科学生671名である。

5. 教授・准教授任命

2016年度における講座担当教授の任命は次のとおりである。

猿田 雅之	内科学講座（消化器・肝臓内科）	2016年4月1日付
武田 聡	救急医学講座	2016年4月1日付

この他教授13名、客員教授4名、特任教授3名、准教授23名、特任准教授6名が任命された。

なお、2016年3月31日付で定年により退職された、小川武希前教授に名誉教授の称号を贈った。

6. 賞状授与

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73名に授与され、本年度は「野崎百合那」に授与された。

同窓会賞は成績優秀者に授与される賞で「伝田竜

之介」に授与された。

また、2003年度から成績優秀者に対し父兄会賞が設けられ「濱野頌子」に授与された。

7. 大学院医学研究科博士課程修了者

2016年3月～2017年2月までの大学院修了者は33人で、大学院設置以来現在までの修了者は1,036人である。

8. 学位受領者

2016年3月～2017年2月の学位受領者は大学院修了者を含め69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4,213人である。

9. 解剖体数

2016年10月28日、第112回解剖諸霊位供養法会が増上寺において執り行われた。前回の供養法会から1年間の解剖体数は、病理解剖63体、司法解剖と行政解剖を合わせた法医学解剖778体、学生教育の教材としての系統解剖52体、計893体である。現在までの本学取扱い解剖体数は38,344体である。

10. 附属病院

1922年2月1日、東京病院が本学の附属病院となった。その後、1946年7月に青戸病院が葛飾区青戸に開設され、1947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た。1952年1月に都下粕江に第三病院が開設され、1987年4月には千葉県柏市に柏病院が開設された。2012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床である。

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ある。

看護学科

学科長 北 素 子

1. 本学科の沿革

1885年より続く慈恵における看護教育の流れの中、1991年12月20日に医学部看護学科として設置が認可された。1992年4月にI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った。学生定員数は、開設時30名であったが、2007年度に40名に増員、さらに2013年度から60名に増員した。

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る。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る。2003年と2009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た。2012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2013年度から導入した。2016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単位以上を取得した。

2. 歴代学科長

初代学科長	吉武香代子	1992年1月就任
第2代学科長	斎藤 禮子	1997年4月就任
第3代学科長	栗原 敏	2001年4月就任
第4代学科長	藤村 龍子	2008年4月就任
第5代学科長	櫻井美代子	2011年4月就任
第6代学科長	北 素子	2015年4月就任

3. 卒業者

卒業に必要な単位を修得し、「卒業証書・学位記」を授与された者は、女子59名、男子1名、合計60名である。

1992年の看護学科開設以来の卒業生総数は781名である。

4. 教員ならびに学生数

2017年3月1日現在の教員数は37名で、その内訳は次のとおりである。

教授 11名

准教授 4名

講師 12名

助教 10名

2017年3月1日現在の看護学科学生数は239名である。

5. 教授の委嘱

2016年度における教授の委嘱は次のとおりである。

教授

高橋 衣 小児看護学

2016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「中山未沙紀」に授与された。

同窓会賞は成績優秀学生に授与される賞で、「二葉夏実」に授与された。

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、「島村実希」に授与された。

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名および西新橋校選出委員18名の20名で構成し、毎月2回定例で開催された。委員の役割分担は以下の通りである。

宇都宮一典(教学委員長)、柳澤裕之(副教学委員長)、岡野孝(副教学委員長)、竹森重(学生部長)、小島博己(副学生部長、4学年担当)、横井勝弥(副学生部長、1学年担当)、岡部正隆(カリキュラム委員長)、木村直史(試験委員長)、宮田久嗣(学生相談室委員長)、松浦知和(教育施設委員長)、川村哲也(臨床実習教育委員長)、初山俊彦(2学年担当)、池上雅博(3学年担当)、岡本愛光(5学年担当)、横尾隆(6学年担当)、南沢享(国際交流副センター長)、尾上尚志(テュートリアル委員長、4年次OSCE委員長)、福島統(カリキュラム自己点検・評価委員長)、中村真理子(教育センターIR部門)、石橋由朗(学生保健指導委員長)。

2. 2016年度医学科の進級、卒業者

2016年度各学年の学生数および進級、卒業は以下のとおりである。

1年	114名	進級	111名	留年	2名	休学	1名
2年	118名	〃	113名	〃	3名	〃	2名
3年	110名	〃	106名	〃	2名	〃	2名
4年	112名	〃	111名	〃	1名		
5年	120名	〃	117名	〃	2名	〃	1名
6年	98名	卒業	97名	退学	1名		
合計	672名						

3. カリキュラムの改訂と経過

2015年度より、臨床実習拡充を目的に4年次以降のカリキュラムが大幅に改訂され、2016年度は、新カリキュラム2年目として、5年次の2016年9月より診療参加型臨床実習を開始した。4週間単位で10診療科をローテートとし、内科、外科、小児科、産婦人科、精神神経科で実習する他、学生自身の自己計画により、いくつかの診療科の選択が可能と

なった。その他、GPA評価(Grade Point Average)を整備し、教務内規に盛込んだ。

4. 教学委員と学生会委員との懇談会

日時:2016年7月5日(火)、11月21日(月)
例年同様に年2回開催し、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

2016年度は以下のとおり開催した。

第80回 Faculty Development

日時:2016年4月9日(土)、10日(日)
場所:ホテルエバークリーン富士
テーマ:スタートアップ宿泊研修
修了証受領者(30名、実行委員8名)

第81回 Faculty Development

日時:2016年6月18日(土)
場所:西新橋校
テーマ:試験問題作成
修了証受領者(43名、実行委員6名)

第82回 Faculty Development

日時:2016年6月26日(日)
場所:西新橋校
テーマ:地域医療者教育ワークショップ
修了証受領者(32名、実行委員3名)

第83回 Faculty Development

日時:2016年7月16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
修了証受領者(40名、実行委員12名)

第84回 Faculty Development

日時:2016年7月30日(土)
場所:西新橋校
テーマ:共用試験OSCE評価者トレーニング
修了証受領者(51名、実行委員11名)

第85回 Faculty Development

日時:2016年11月12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
修了証受領者（37名，実行委員9名）

第86回 Faculty Development

日 時：2016年11月26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
修了証受領者（38名，実行委員5名）

6. 医学教育セミナー

2016年度は以下のとおり開催した。

第60回医学教育セミナー

日 時：2016年5月16日（月）
場 所：大学1号館6階講堂
講 演：Transforming Medical Education
講 師：Stuart Carney 教授（KCL）
参 加：51名

第61回医学教育セミナー

日 時：2016年7月6日（水）
場 所：大学1号館講堂（3階）
講 演：1）新カリキュラムが目指すもの，2）
教育病院での臨床実習の意義
講 師：1）宇都宮一典教学委員長，2）川村哲
也臨床研修センター長
参 加：151名

第62回医学教育セミナー

日 時：2017年3月3日（金）
場 所：大学1号館講堂（3階）
講 演：1）グローバルスタンダードが何を求め
ているか，2）慈恵医大の新カリキュ
ラムの概要，3）本学における診療参加型
臨床実習，4）今後の展望-Post CC
OSCEについて-
講 師：1）福島 統教育センター長，2）宇都
宮一典教学委員長，3）川村哲也臨床研
修センター長，岡崎史子講師（教育セン
ター），4）川村哲也臨床研修センター
長
参 加：109名

第63回医学教育セミナー

日 時：2017年3月24日（金）
場 所：大学1号館講堂（3階），第三病院ホー
ルA・B，柏看護専門学校講堂，葛飾医
療センター講堂A・B ※TV会議にて
開催
講 演：発達障害が疑われる学生への支援の方法
講 師：小野和哉講師（精神医学講座）

参 加：168名

7. 医師国家試験

試験日（第111回）：2017年2月11日（土）～13日
（月）

合格者発表日：2017年3月17日（金）
受験者数：99人 合格者：92人 合格率：92.9%
（全国平均88.7%）（全国23位，私立
7位）

新卒受験者：97人 合格者：92人 合格率：94.8%
（全国平均91.8%）

既卒受験者：2人 合格者：0人

8. 退任記念講義，退任記念式典，退任記念 パーティー

1) 退任記念講義・退任記念式典

日 時：2017年1月31日（土）午後2時
場 所：大学1号館講堂3階
演者及び演題：

- ・常岡 寛教授（眼科学講座） 慈恵医大での
47年-経験から伝えたい事-
- ・中山和彦教授（精神医学講座）『自律と連続』
の融合-その軌跡をたどる-
- ・福田国彦教授（放射線医学講座） 放射線医
学講座での出会いと学び
- ・相羽恵介教授（内科学講座（腫瘍・血液））
記憶に残った言葉

2) 退任記念式典，退任記念パーティー

各分野で活躍された4名の教授の含蓄ある講義に
学生及び教職員一同が大変感銘を受けた。次いで宇
都宮一典教学委員長から同じく定年退任される，山
田 尚教授（基盤研究施設），酒田昭彦教授（病理
学講座），横田邦信教授（医療保険指導室），落合和
彦教授（産婦人科学講座），大草敏史教授（内科学
講座（消化器・肝臓））の5名の略歴が紹介され，
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200名を超える参加があり，盛
大なうちに会は終了した。

9. その他の報告事項

1) 医学科オープン・キャンパス

日 時：2016年8月12日（金），8月13日（土），
9月24日（土）

場 所：西新橋校中央講堂

当日は学長挨拶，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，その後，大学1号館で教育施設見学会，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2,100名の参加があった。

2) 学祖の墓参らびに学長，教学委員と学生の懇親会

日 時：2016年10月8日（土）

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

3) 臨床実習開始前の共用試験

CBTは8月19日（金）に西新橋校4階講堂で，OSCEは8月27日（土）に西新橋校大学1号館8階演習室および7階実習室で実施した。受験者数112名，CBTの追再試験は1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。今年度は，臨床実習の拡充を中心にカリキュラム全般に関する事，入学者選抜について，Post Clinical Clerkship OSCE，分野別認証評価受審後の対応，学生支援（留年時の対応等）等について，意見交換を行った。2016年度の開催日および当番校は以下であった。

第36回：2016年6月1日（水）

昭和大学

第37回：2016年11月11日（金）

東京慈恵会医科大学

5) 大学基準協会認証評価実地調査

10月3日（月），4日（火）に行われ，大学基準に適合されていることが認定された。なお，認定期間は，2017年4月1～31日である。

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15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) 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。しかし、例年、第三病院教員は忙しく、十分に学生とのコミュニケーションが取れないことから、今年度は人数を絞り、確実に学生との往来が可能な教員のみとした。そのため、国領校教員1名が担当する学生数が増え、日程を組むのが困難になっている。

3) 学生の健康管理として、1年生114名を対象に、学生健康診断・T-spot検査（受診率99.1%）（未受診は休学者1名）、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年生全員を対象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11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2017年1月13日（金）に開催した。

5) 例年行っている国領校教員と1年生との会食（昼食会、教員1名に対し、学生5～6名）を拡充し、今年度は学生1名当たり前期・後期に各1回実施した。

2. 入学式およびオリエンテーション

1) 2016年度入学式は4月7日（木）に挙行され、112名（東京都域枠5名）の新入生を迎え1年生114名が在籍した。これらのうち111名の学生が進

級した（1名は休学、2名は留年）。1年生オリエンテーション（学内）を4月8日（金）、スタートアップ宿泊研修を看護学科新入生と共に4月10日（日）・11日（月）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38名および学事課職員3名が参加し実施した。本年度の学生会クラブ紹介は、4月12日（火）から15日（金）の4日間、授業終了後に実施された。

2) 2005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) 2010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）・横井勝弥（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・小原 平

学生担当委員会：横井勝弥（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：横井勝弥

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：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（委員長）・木村直史・小宮成義・長谷川泰子

教授会議出席者：岡野 孝・小澤隆一、小原 平

4. 教員の異動

新任：

片岡大右、谷田昭吾、マグズ・アンドリュウ・ジョン、佐藤久仁子、染谷悦男、以上講師（非常勤：総合教育、外国語）（2016年4月1日付）

加藤万吏乃 講師（非常勤：総合教育）（2016年10月1日付）

中村和彦, 藤谷 万, 名木沙織, 上原あずさ, 平田昭人, 糸賀 響, 以上助手(非常勤:生命基礎科学実習)(2016年4月1日付)

退任:

中川 浩, 東方和子, ポール・レイン, マグズ・アンドリュウ・ジョン, 阿部 潤, 小野倫寛, 以上講師(非常勤:総合教育, 外国語)(2017年3月31日付)

板木大知, 名木沙織, 平田昭人, 小山星次, 色部潤, 有海祐伺, 以上助手(非常勤:生命基礎科学実習)(2017年3月31日付)

5. Faculty Development

第85回 Faculty Development

日 時:2016年11月12日(土)

場 所:国領校

テーマ:発達障害が疑われる学生への支援の方法最近,発達障害が疑われる学生が増加しているように思われる。すでに,2005年より発達障害者支

援法が施行され,大学にも,該当する学生を支援していくよう要請されている。本FDでは,このような発達障害が疑われる学生をどう支援していったらよいかについて,精神医学講座の小野和哉准教授,生物学研究室の平塚理恵准教授に講師をお願いし,ワークショップを実施した。

6. その他

1)行事として,父兄会春季総会(6月25日(土))が国領キャンパスで開催された。

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(5月20日(金))時にその編成訓練も実施した。また,災害対策用品として飲料水の追加購入(更新),非常用トイレ,小型メガホン,救急セットを購入した。

3)学生の課外活動時の熱中症対策として,熱中症に関する注意喚起ならびに熱中症指数計や大型扇風機を購入した。

2016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、衛生教育(手洗いや消毒薬の知識)、「バイタルサインを診る(脈拍数・呼吸数・血圧測定、体温測定、心音聴診)」、視覚障害・高齢者体験実習、アルコールパッチテスト、グローバルヘルスなどの演習を組んだ。後期は、医学研究の歴史および医用生体工学の講義・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に対して、前臨床実習Ⅱでは、時間軸に沿った人間理解を深めるた

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

4. コースの教育活動の点検・評価：新入生オリエンテーションの宿泊研修は、学生間および学生・教員間のコミュニケーションを促進し、自己形成の一環として実施してきたが、その費用対効果と実施時期・方法について再評価を始めている。ECE-Ⅰは、1年次の演習・実習ユニット中、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13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「気づき」の機会である。学生も積極的に取り組んでいる。「薬物乱用とその防止」の演習では、表計算ソフトウェアによるシミュレーションの導入により、アルコール代謝酵素の遺伝子多型の組み合わせの違いによるアルコールとその代謝産物の体内動態の変化について学ばせている。薬物体内動態の

学習と同時に飲酒の危険性について理解を深める試みである。

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」、コース医学総論Ⅳでは、「4年次オリエンテーション」、「医学総論Ⅳ演習」、コース医学総論Ⅴでは「医学総論Ⅴ演習」、「家庭医実習」、コース医学総論Ⅵでは、「医師国家試験ガイダンス」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5年次まで継続的に開講され、「医学総論Ⅲ演習」では、プロフェッショナルリズム、地域医療、医学生としてのマナー、ハラスメント、難治性疾患、あけぼの会の支援を受けての病気の説明などをテーマにし、「医学総論Ⅳ演習」では、医療面接、医療安全、接遇など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など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。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。2015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：2015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、コース医学総論Ⅳ、Ⅴ、Ⅵを学年進行に沿って改変しつつある。2016年度は医学総論Ⅴのコースが変更になっている。2015年度は、3年次に学外実習「高齢者医療体験実習」を新設し、3月に実

施した。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のとして自己評価している。

あけぼ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は、2年次前期と後期、3年次前期と後期、そして4年次前期に行っている。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が、学生の飲酒問題など学生生活や学習活動について、学生同士が話し合う機会を増やす必要を感じている。今後、学生同士が正規の授業として重要問題を話し合える時間帯（ホームルーム）を作っていくこと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」ならびにディ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。2016年3月に新しいモデル・コア・カリキュラムが発表された。行動科学がC-5「人の行動と心理」、また医療人文・社会科学としてB-4「医療に関連のある社会科学領域」として新設された。2017年度以降に、この新しい領域を取り込んでいく必要があり、医学総論だけでなく国領校教育やテュートリアル教育などとの連携を強化していかなければならない。

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，初等整数論，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，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い。

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，自分と異なる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」は学習者の英語熟達度別のクラス編成で成り立ち，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眼目としている。「初修外国語」はドイツ語，フランス語，中国語のいずれかを選択させた上で週に2クラス，演習を行う。それぞれの言語の基礎構造，語彙，発音の習得はもとより，国際的文化的視野を築かせ，知性を陶冶し，学問世界への道筋を切り開くことも目標にしている。

4. コースの教育活動の点検・評価：「一般英語Ⅰ」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

の土台を敷き，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から毎月，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，さらにTOEICのPart2形式のリスニングクイズ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，全員が英語医療面接に参加した。これらの結果として「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。これらの点を考慮すると，リスニング技能を土台にした，読解力，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言えほぼ同様の目標に到達したといえる。ただし，中国語に関しては文法項目が印欧語族に比べて少ないゆえに，より発展的に音声を識別することにも力を注いだ。また比較的少人数のフランス語のクラスにおいても，中国語同様に文法と並んで音声訓練を重視した授業を行った。近年初年時の文法項目を少なくする傾向にあるが，本ユニットではかつて2年間開設されていた時と同じ分量の文法項目を網羅するように努めた。基本的文法の習得は，独力での読解の道筋をつけるためには欠かせないと考えるからである。いずれの言語を選択しても，日本語とも英語とも異なる言語の学習は，学生の複眼的思考力と人間的倫理的価値観の滋養に寄与している。総じて両ユニットは，教える者と教わる者との相互理解に基づいてきめ細かい指導を行っているが，それは多数を占める非常勤教員の熱意と，教員間の信頼によって成り立っている。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模範を学生に示せることはコース運営上の基盤となっている。

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。

コース外国語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。

コース外国語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。

コース外国語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：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。

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、英語プレゼンテーション演習から、将来の留学等の準備のためのTOEFL、IELTS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。2007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。

最後にコース外国語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。臨床実習を補完す

るような演習をめざすということで、MCQを利用して、専門用語の意味が直感的に分かるようにする訓練を重ねる。従って、演習で使用するハンドアウトや演習問題の内容を、より学生が理解しやすくなるように改良を加えた。

1. コース名：生命基礎科学

2. コース責任者：岡野 孝

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

自然科学入門演習は、自然科学3分野の中で、高等学校で選択履修してこなかった科目のためのリメディアル教育としての目的と、自然科学3分野での基礎学力の底上げを目指して開講している。「生命の物理学」、「生体物質の化学」、「細胞の生物学」では、それぞれの分野での専門的基礎知識を体系的に学び、基礎医学との連携を図っている。また、「生命基礎科学実習」では、自然科学的研究態度、技法の体得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84名（物理・化学選択者）、物理分野受講者28名（生物・化学選択者）であったが、化学分野受講者はなかった。比較的入学試験において、高得点獲得の可能性が高い物理・化学で受験する受験テクニックが浸透しつつあり、物理・化学受験者数が増加しており、その影響が表れたとみられる。まだ、主体的に学習しようとする姿勢に欠ける者も多く見られるので、引き続き、授業改善に努めていなければならない。

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の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：高等学校までの課程に加えて1年次で積み上げた自然科学に対する理解をもとに、生命・生体の根幹についての理解を拡げて医学の自然科学的側面を学ばせるように編んでいる。最大の特徴は、医学の学びの中で「わかる」ことの喜びと楽しさを感じさせることによって、以降の課程でも記憶に頼りすぎた医学学習に陥らずに活きた知識を積み上げる姿勢を培おうとするところにある。続く基礎医科学Ⅱのコースが臓器別の横断的構成を採っているのに対し、コース基礎医科学Ⅰでは学術領域で生命・生体の姿を縦に貫く「自然と生命の理」、「分子から生命へ」、「細胞から個体へ」、「生体調節の仕組み」の4ユニットに構成している。ここを起点に培われる医学における科学的推論能力は、症候学演習における論理的思考に試される。枝葉にとらわれ過ぎずに総合的な流れをまず論理的に俯瞰することができるようになれば、各自の個性に合った医学の学び方が無理なく習慣付けられる。

4. コースの教育活動の点検・評価：学術領域ごとの特性を明らかに浮き出させるために、少数の教員で体系的に講義・実習・演習を進めている。知識だけでなく、総合的な理解を問う評価をするために、論述形式を多く取り入れた実習・演習評価、筆記試験を行っている。しかし、少子化の進む中で予備校が多くの現役生たちを取り込み、効率的なトレーニングを提供する現在、学ぶ楽しさよりも効率的な習得が学生の関心事となっている。このため、「わかる」ことの喜びを感じることなく、総合的な流れを俯瞰する力も獲得しないままに、続くコース基礎医科学Ⅱ以降の過程に入ってしまう学生が少なくない。「わかる」ことの喜びに対する感性を取り戻させるとするなら、1年次課程と協働した方策を練るべき時が来ているようである。

1. コース名：基礎医科学Ⅱ

2. コース責任者：岡部正隆

3. コースの教育活動概要：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コース基礎医科学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：コース基礎医科学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。2016年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単位の取得を認められない。

前期は16のユニットから構成され、講義系が

13、実習・演習系が3である。講義系として「病因病態学総論」、「炎症学」、「腫瘍学」、「代謝障害学」、「ヒトの時間生物学」、「栄養科学」、「創傷学」、「行動科学」、「中毒学」、「放射線基礎医学」、「病態と薬物」、「和漢薬概論」、「免疫と生体防御」があり、実習・演習系として、「病理学総論実習」、「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・臓器の形態的变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「ヒトの時間生物学」、人間を心理的、精神的側面から捉える「行動科学」、職業や社会生活ともかかわりの深い「中毒学」なども講義された。また、診断あるいは治療と関連して、放射線医学の基礎、薬物治療の基礎、和漢薬の基礎が講義された。「病理学総論実習」では、病変の基本的組織像、解剖例を使用して臓器の肉眼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。チュートリアル教育として長い間行われてきており、学生にもその目的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・免疫チュートリアル」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・技能を集中的に学ぶことに関しては概ね成果をあげていると考える。

ただし、残念ながらことに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、しっかりとした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：岩橋公晴

3. コースの教育活動の概要：コース社会医学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：コース社会医学Ⅰはユニット「法医学」のみの小さなコースであり、死体現象や焼死、溺死、窒息等、他のコース、ユニットに含めるのが難しい法医学独特の内容からなる。本学の統合型カリキュラムの中ではやや異質かもしれないが、学生にとっては、コンパクトにまとまったコースとして学習しやすいのではないかと思われる。これまで4年生で学習していたコース社会医学Ⅱユニット「医療事故・突然死・死体検案」の内容が昨年度より3年生のコース社会医学Ⅰに組み込まれたため、多少の戸惑いはあったかもしれないが、本年度は教員側も授業内容を精査し、学生にも多少の慣れは生じていたように思われる。

1. コース名：社会医学Ⅱ

2. コース責任者：柳澤裕之

3. コースの教育活動の概要：オリエンテーションと講義5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（1）、2）疫学・保健統計（8）、3）環境衛生（4）、4）社会福祉・社会保障・医療経済（3）、5）医療法規（3）、6）地域保健・国際保健（2）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良好だったが、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、環境や社会と医学が密接な関係にあり、その関係を有機的に結び付ける学問であるため、学生各自にそのような観点から学修するように指導

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、2010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、2012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。2012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。2012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、2013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、2011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、2012年度より、配属先の配属を研究テーマごととし、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。

2015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、2016年度も、EREとリンクして配属先を選択する学生もあり、約10名の学生が課外の時間を利用した研究活動と研究室配属をリンクさせて研究を行った。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。2015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、実際にこのよう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。

今後の課題としては、再試を抱えた学生が研究室配属に集中できないという問題がある。この件に関しては、研究室配属の実施時期を含めて検討の必要があり、カリキュラム委員会などと検討を重ねて行く予定である。

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：コース臨床医学 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昨年から設けられた。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。それぞれの教員はそれぞれが工夫を凝らして、効率のよい講義ができるように試行錯誤もあったと思われるが、努力されていたように思われる。一方で、学修者側からすると CBT が控えていることもあり、その勉強時間の確保の為に講義への出席率は芳しくなかった。教員側では CBT の内容も含めて講義していると多くの先生方は自負されているが、学修者側からすると、現実的には過去問をそのままの形で勉強して記憶するというスタイルの方が合理的であると捉えられている感は否めない。CBT の出題形式を考慮すると試験合格に直結する自己学習のやり方が好まれるのは致し方のない面もあるが、教員の先生方のコンパクトに纏められた貴重な講義が有効活用されていないのは誠に残念な事である。臨床実習前の講義をどのように行うのか、今後も試行錯誤が続くと思われるが、基礎教育と臨床教育の橋渡しの時期をどう捉えるのかも含めて広い層での議論が必要であろう。

1. コース名：臨床医学Ⅱ

2. コース責任者：宇都宮一典

3. コースの教育活動の概要：本コースは、全科臨床実習と集合教育から成り立っている。全科臨床実習は、コース臨床医学Ⅰで修得した基礎的な臨床医学の知識ならびに基本的な臨床技能をもとに、全臨床科をローテートして、外来あるいは病棟における診療を経験する。集合教育では、臨床の現場を体験しつつ、そこで求められる臨床推論、基礎医学的思考を身に付けるとともに、その後の診療参加型臨床実習に必要な症例の診断と治療をケースカンファレンスの形で修得する。これらの実習を通して、将来医師として働く基盤を形成し、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姿勢を体得する。共用試験 CBT、OSCE に合格し、student doctor の称号を得ることが、コース臨床医学Ⅱに移行するための必須条件としている。

臨床実習オリエンテーション終了後、2015年9月4日に白衣授与式が行われ、学生代表による宣誓

の後、宇都宮一典医学科長、丸毛啓史附属病院長から、実習の開始にあたっての心構えについての講話があった。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週間の臨床実習を行った。臨床実習2～3週毎に1週間実施された集合教育では、新しいユニットとして「症候から病態へ」、「ケースカンファレンス」が演習として設けられた。「症候から病態へ」には基礎医学系の教員が参加し、臨床実習における基礎医学的知識の重要性の理解を促した。このほか、臨床系のテュートリアルや講義が行われ、臨床実習と交互に実施することによって、活きた知識を身に付けることを図った。

4. コースの教育活動の点検・評価：臨床実習の評価は、学生自身が記入し、インターネット上で閲覧できるe-ポートフォリオによって行った。各科の評価不合格値がF判定の場合は不合格となるが、D判定を受けた学生には、その時点で形成的評価として個人的にフィードバックを行い、その後の実習態度を改めることを促した。集合教育の開始にあたり、新ユニット「症候から病態へ」ではクリッカーを用いた参加型の演習形態としたことから、すべての演習について事前のシミュレーションを行い、スライドの内容や質問を問うタイミングなどについて検証を行った。実施後には、学生の感想や要望を踏まえ、改善点を検討し、その後の演習に反映させた。

本コースの修了認定は、総合試験前期試験（1月8日）、後期試験（7月20日）の成績ならびに実習評価によって行った。実習でD評価のついた学生は、総合試験後期終了後、形成的評価としてのOSCEを行い、コース臨床医学Ⅲへの技能と心構えを確認した。

1. コース名：臨床医学Ⅲ

2. コース責任者：宇都宮一典

3. コースの教育活動の概要：コース臨床医学Ⅲは、診療参加型臨床実習（クリニカルクラークシップ）であり、2016年度から開始された新たなコースである。本コースで行う診療参加型臨床実習とは、学生が診療チームに参加し、その一員として診療業務を分担し、実臨床を通して、医療現場で必要とされる知識・技能を自主的に学ぶ実習形態であり、活きた診療技能と医療者に相応しい態度を修得することを目的としている。また、多様な医療現場を経験することによって、個々の患者の診療のみならず、将来、医師として社会的貢献をする見識とプロフェSSIONナリズムを育成する。実習は主として、

第一線の医療を担う分院ならびに関連病院で行い、指導にあたる医師（研修医を含む）は診療業務のうち、医行為水準上許された役割を学生の能力に応じて分担させる。学生は教科書的知識だけでなく、実際の診療の中で求められる知識・技能を主体的に学習する態度が必須である。一方、本コースの選択科では学生の希望に応じ、海外での実習を可能としている。海外実習では、提携校、非提携校を問わず、TOFEL、IELTSで一定以上のスコアを取得する英語能力を前提として、国際交流センターが開催する認定審査を経ることを条件としている。

9月2日、実習オリエンテーションを行い、実習の目標、ローテーション内容、実習の心構えなどにつき、理解を深めた。実習評価はe-ポートフォリオと各科の評価表に基づいて、逐次行い、コース臨床医学Ⅱで評価不良だった学生ならびに本コースで不十分と評価された学生には、形成的評価を行った。

4. コースの教育活動の点検・評価：12月26日にクリニカルクラークシップ報告会を行い、進捗状況を確認した。ほぼ、順調な経過であり、学生の感想も良好であったが、分院や教育病院での学習環境の不備などの指摘があった。また、分院の実習中に、寮を利用した学生の飲酒に関して注意を喚起した。教育病院の実習状態については、病院長の会合などを利用して、意見交換を行った。海外実習を行った学生については、その報告会を予定している。本コースに修了認定のために、2017年7月28日、29日の2日間、ポストクリニカルクラークシップOSCEを準備している。

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4～7月間に4 phase（phase 1～3が4週、phase 4のみ3週、合計15週）行う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名に制限している。その他、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：自ら選択した病院や診療科において実習を行うため、総じて学生に好評である。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り、指導医の質の担保が必要である。本年度の国内他施設における実習者は11名（12施設）で、海外での実習者は17名（8施設）であった。海外の提携校は7校であるが、今後、増加することが予想される。海外での臨床実習には高い英語力が要求されるので、ネイティブ模擬患者参加型英語OSCEの開催など実践的医学英語能力向上に向けた支援が急務である。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。コース選択実習は、臨床実習拡充のカリキュラム改定に伴い、2016年度をもって終了し、次年度以降は、コース臨床医学Ⅲへそのノウハウが引き継がれていく。

看護学科

教学委員長 田中幸子

1. 各種委員会の構成

各種委員会の委員は、下記のとおりである。

教学委員会：委員長 田中幸子
委員 高橋 衣（1学年担当）
嶋澤順子（2学年担当）
梶井文子（3学年担当）
茅島江子（4学年担当）
学生委員会：委員長 高橋 衣（学生部長）
委員 内田 満（保健担当）
清水由美子（1学年担当）
佐竹澄子（2学年担当）
草地潤子（3学年担当）
細坂泰子（4学年担当）

図書委員会：委員長 香月毅史
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 嶋澤順子
大学自己点検・評価看護学科委員会
：委員長 茅島江子
国際交流委員会：委員長 内田 満
広報委員会：委員長 佐藤正美
公開講座委員会：委員長 永野みどり
研究委員会：委員長 細坂泰子
教育研究活動費、学生教育・実習費等運用委員会
：委員長 梶井文子
FD委員会：委員長 梶井文子
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. 入学式及びオリエンテーション

2016年度の入学式は、4月2日（土）に西新橋において医学科と合同で行われ、新入生60名（女子のみ）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、学生食堂ベラにて懇親会が行われた。

シンポジウムでは、斉藤麻里氏（9期生）、林佳右氏（11期生）、海津由佳氏（18期生）の3人にキャリア形成に関する体験的な話をしてもらい、自己の将来像について考える良い機会となっていた。

4年目になるスタートアップ宿泊研修（4月10

日（日）～11日（月））では、国領校および医学科の教学委員会との連絡調整を図り、順調に遂行させることができた。

3. 2016年度の看護学科在学生（2016年4月1日現在）

1年生：61名
2年生：60名
3年生：58名
4年生：61名
合計240名である。

4. 2016年度カリキュラムの概要

2012年度（平成24年度）の保健師助産師看護師法の改訂に伴い、カリキュラム改正を行い、全学年が「24年度改正カリキュラム」で履修を行って2年目である。

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と選択必修科目の計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39名、保健師課程を19名が履修した。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」などの看護専門科目の選択科目から2単位以上を履修した。今年度は総合実習＜国外実習コース＞として英国キングスコレッジロンドン（KCL）との選択実習生交換プログラムを実施した。9月26日（月）～10月7日（金）に看護学科4年生1名がセントトーマス病院で2週間、10月31日（月）～11月25日（金）にKCLの2年生1名が附属第三病院および附属病院で4週間の臨地実習を

行った。加えて選択科目の国際看護実践において、2017年3月5日(日)～13日(月)に3年生16名が米国オレゴン州ポートランドの看護研修に参加した。

この他に、4年生は通年で看護研究を2単位履修した。昨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式

8月27日(土)に本学関係者、ご父母をお招きし、式典が行われた。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。3年生の学生会長から「ともし火」が継承された。

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

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11日(土)の13:00～16:00に実施した。まず全体会議として学科長から大学の現況報告その後、学年別に分かれて、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った。保護者からは、日頃の学修の状態などを理解できたこと、保護者同士の交流ができたことを高く評価され、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13日(水)16:30から1時間ほど学生・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、紙媒体でのシラバスの配布が要望として出され、シラバスについては学事課窓口、各教室に紙媒体のものを1冊配置することした。

3) 冬季講演会

冬季講演会は12月14日(水)に大講堂で実施した。今回は参議院議員の川田龍平先生による「薬害エイズ訴訟から20年を経て」というテーマで行った。川田先生は国会審議中で、国会が休憩中の16:20～17:30に、iPhoneのFaceTimeを使いご講演いた

だいた。HIV訴訟原告団に加わり活動されてきた実体験に基づいて薬害問題の本質を説明され、学生にとって薬害問題の理解を深める貴重な学修の機会となった。

4) 講師会

講師会は、2017年3月1日(水)17:00～18:30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、嶋澤カリキュラム委員長より改正新カリキュラムの経緯と概要、新たにDPモニタリングチームを立ち上げ、新カリキュラム導入後もディプロマポリシーとカリキュラムの整合性、授業内容をチェックしていくことが説明された。先生方から活発なご意見をいただき、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) 臨床倫理教育概論－理論と事例検討法－

8月10日(土)10:00～15:00

2) 看護学科のディプロマポリシー(DP)を反映させた特色あるシラバス作成(ワークショップ)

12月18日(土)13:00～16:00

3) 初年次教育に関する研修(国領校と共催)

11月12日(土)14:30～17:30

4) 看護における研究、論文執筆ならびに投稿における研究者の倫理(大学院修士課程・看護学科共催)

9月24日(土)13:00～16:00

8. その他

1) 看護学科オープンキャンパス

2016年度オープンキャンパスは、7月16日(土)、17日(日)の2日間に渡り開催した。ホームページに受験生応援サイトを創設したことを説明し、その一環であるプロモーションビデオを来校者に公開した。1日目は348名(昨年比-38名)、2日目は582名(-151名)、計930名であり、昨年度よりも189名少ない参加者であった。ミニオープンキャンパスは11月7日(土)に開催した。参加人数は194名(前年比-44名)であった。

2) ホームカミングデー

10月22日(土)、第1回ホームカミングデーを同窓会看護学科支部と連携して開催した。卒業生のキャリア支援を狙ったはじめての行事であった。

3) ファブール祭

国領周辺の地域の方々と交流することを目的に、看護学科の学生祭としてファブール祭を立ち上げ、11月6日(日)に実施した。地域の方に看護学科の存在と学習内容をアピールするとともに、看護学科の魅力を伝えつつ、地域で活動されている社会福祉法人にも参加していただき、交流を深めた。

4) 保健師・看護師国家試験

第106回看護師国家試験は、2017年2月19日(日)に、第103回保健師国家試験は、2017年2月17日(金)に実施され、その結果が2017年3月27日(月)に発表された。看護師国家試験は22期生59名、21期生1名が受験、60名全員が合格(100.0%)し、保健師は22期生19名が受験し、全員が合格した(100.0%)。

大学院医学研究科博士課程

研究科長 松 藤 千 弥

1956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に寄与するとともに、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。2007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. 2016年度入学選抜および入学生

1) 入学試験

第1次募集:

出願期間: 2015年8月24日から9月19日

試験日: 2015年10月3日に小論文、外国語(英語)、面接が行われた。

応募者24名・受験者22名・合格者20名・入学者20名

第2次募集:

出願期間: 2015年12月14日から2016年1月13日

試験日: 2016年1月23日に小論文、外国語(英語)、面接が行われた。

応募者28名・受験者28名・合格者28名・入学者28名

2) 入学生および派遣科

入学者は合計48名となった。また、大学院生の総数(1年～4年)は144名となった。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2008年度二次募集から行っており、10名が入学した。

4) がん治療医療人養成コース(昭和大学、上智

大学、星薬科大学、東京慈恵会医科大学)の入学者はいなかったが、ワークショップと公開講義を行った。

2. 2016年度の主な行事・カリキュラム

1) 入学式は4月2日(土)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と総合医科学研究センターを中心とした選択科目が実施された。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、2017年3月末日まで再派遣科および総合医科学研究センターの各研究部において実施され、それぞれの研究施設において研究を行った。

3) 7月21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) 大学院生研究発表会が11月19日(土)と12月17日(土)の計2回、13時から5階講堂にて開催された。各回15名、計30名の研究発表が大学院生からなされ、活発な質疑応答が行われた。

6) 共通カリキュラム「医学研究法概論」の中で日本学術振興会の特別研究員の申請書の書き方についての講義を行っている。本年度申請し、来年度の採用が決定した大学院生はDC1が1名、DC2が1名であった。

7) 医学研究者として必要な倫理観を涵養し、安全で適切な研究の遂行と倫理的判断に必要な知識を

身につける目的で、大学院共通カリキュラム「医の倫理」において、今まで任意の受講としていたCITI Japan プロジェクトのe-learningを義務付けた。

3. 2016年度におけるその他の主な審議・報告事項

1) リサーチ・アシスタントは49名、ティーチング・アシスタント38名であった。

2) リサーチ・レジデントを申請したのは75名、うち61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

今津博雄教授：授業細目「消化器内視鏡診断治療学」(7月1日付)

4) ポスト・ドクトラルフェローに新規申請1名の応募があり、採択を決定した。

5) 学位取得者は大学院修了による25名、論文提出による44名の計69名であった。

6) 論文提出資格取得のための外国語試験を2回実施した。第1回(通算57回)は5月28日(土)に行われ、応募者45名、受験者44名、合格者36名であった。第2回(通算58回)は10月22日(土)に行われ、応募者18名、受験者18名、合格者15名であった。

7) 学外共同研究費補助6件を採択した。(表3)

8) 同窓会振興基金による海外派遣助成に13名から申請があり、13名全員(大学院生10名、助教3名)を同窓会に推薦した。(表4)なお、同窓会からの要望にて昨年度より助成対象期間を1月～12月に変更している。

9) 大学院研究助成金(大学院2・3年生対象)を18名に交付した。(表5)

10) 医学研究科研究推進費は継続申請2件と新規申請に応募のあった3件のうち2件の計4件を採択した。(表6)

11) 萌芽的共同研究推進費は応募件数9件のうち5件を採択した。(表7)

12) 第2回伊達会賞は2015年度に大学院を修了した者、論文提出による学位取得者の中から3名を選出し、9月14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) 連携大学院に関する規定を整備した。連携大学院教員は大学院の非常勤教員とし、任用は大学院

委員会の議を経て研究科委員会にて決定し、研究科長が委嘱することとした。

15) 国立がん研究センターに所属する7名の先生が連携大学院教員として6月1日付で任用された。

16) 連携大学院の広報強化を目的として、連携大学院大学院ガイド抜粋版を作成した。

17) 研究生・専攻生に関する規定の一部を改訂した。また、専攻生の制度は2016年度で廃止することとした。

18) 学位規則を改定し、大学院委員会および学位審査会での認可を条件に短報を主論文として認めることとした。

19) 2017年度に大学院にMD-PhDコースを導入するため、目的、コース名称、単位互換、入学資格、授業料、奨学金、研究費、広報等について検討し、承認した。

20) 大学院教育の質保証の強化を図るため、新たに組織を立ち上げて運用規定および手順書を作成し、体制を整備することとした。また大学院自己点検評価委員会の設置を検討することとした。

21) 大学院医学研究科博士課程の入学受入れの方針(アドミッションポリシー)、教育課程の編成・実施の方針(カリキュラムポリシー)、卒業認定・学位授与に関する方針(ディプロマポリシー)の内容を改定した。

22) 博士(医学)に関する学位審査施行細則を改定し、2018年4月1日より大学院研究助成採択者の学位申請条件として、大学院研究発表会での研究成果発表を加えることとした。

23) 准教授の研究科教員任用について審議し、大学院教授から推薦があった場合は申請できる体制を構築することが承認された。

24) 学位論文審査における審査委員の選出について、審査委員の偏りを改善して専門性をより重視することを考慮し、指導教授から推薦された審査委員以外に大学院委員会から最大1名を審査委員として推薦できるものとした。

表1 1年生再派遣科

番号	氏名	派遣科	再派遣科	
1	有村 大吾	整形外科科学	神経科学研究部	
2	市村 秀俊	熱帯医学・医動物学		
3	互 健二	精神医学	放射線総合医学研究所	
4	松下 嵩之	膠原病内科学		
5	江崎 裕敬	臨床検査医学		社会人
6	鈴木 隆介	整形外科科学	東海大学農学部バイオサイエンス学科	
7	奥山 舞	小児科学		
8	西岡 成知	循環器外科学		
9	斎藤 雄弥	分子疫学		社会人
10	安藤 隆	臨床検査医学		社会人
11	隈本 智卓	消化器外科学	生化学講座	
12	井上 隆志	小児科学		
13	市川 晶博	呼吸器内科学		
14	高橋 健	産婦人科学	国立成育医療研究センター周産期病態研究部	
15	西村 尚	消化器内科学		
16	岩橋めぐみ	小児科学		
17	井ノ口早苗	皮膚科学		
18	齋藤 遥子	小児科学		
19	芹沢 直輝	膠原病内科学		
20	竹田 裕介	糖尿病・内分泌内科学		
21	傳田 良亮	整形外科科学	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科分子情報伝達学分野	
22	千葉 美紀	皮膚科学		
23	山川 貴史	腎臓内科学	国立病院機構千葉東病院臨床研究部	
24	横山 志保	消化器内科学	生化学講座	
25	相澤 紀江	皮膚科学		
26	大和 梓	糖尿病・内分泌内科学	千葉大学大学院医学研究院細胞治療内科学	
27	西野 弘嵩	器官・組織発生学		
28	古橋 広人	消化器内視鏡診断治療学		
29	赤嶺 友代	糖尿病・内分泌内科学	東京都医学総合研究所	
30	藤本 俊成	腎臓内科学	再生医学研究部	
31	遣田 美貴	腎臓内科学		
32	百瀬 まみ	皮膚科学		
33	森澤 紀彦	腎臓内科学		
34	石川 陽平	分子疫学		社会人
35	福田 大記	放射線医学		
36	杉山 佳史	地域医療プライマリケア医学		社会人
37	齊藤 萌	膠原病内科学		
38	高石 慎也	耳鼻咽喉科・頭頸部外科学	分子免疫学研究部	
39	矢島 愛美	細胞・統合神経科学		社会人
40	代永 秀幸	分子疫学		社会人
41	高木 偉博	高次元医用生体工学		社会人

42	平石 千佳	代謝・栄養内科学		社会人
43	石川 邦裕	眼科学		
44	吉田 知彦	耳鼻咽喉科・頭頸部外科学	再生医学研究部	
45	村上慶四郎	消化器外科学	病理学講座	
46	松井 寛昌	消化器内視鏡診断治療学		
47	畑中 洋亮	生化学・分子機能学		社会人
48	小野里 尊	細胞・統合神経科学		

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21日	11時30分～13時	高木2号館 南講堂	岩本 武夫 教授
特別講義Ⅱ	7月21日	14時～15時30分	高木2号館 南講堂	炭山 和毅 教授
特別講義Ⅲ	7月21日	15時40分～17時10分	高木2号館 南講堂	坂東 興 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6回)	35万円
2	分子生理学講座	竹森 重 教授	筋肉研究の機能的統合に向けた力の終結：分子レベルと細胞・組織・固体レベルへの懸け橋	35万円
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15回)	35万円
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	35万円
5	基盤研究施設 (分子細胞生物学)	馬目 佳信 教授	国際密輸および違法飼育押収スローロリス属の識別法に関する会議	35万円
6	心臓外科学講座	森田紀代造 教授	大型放射光施設 SPring8 における位相差 X 線 CT を用いた先天性心疾患心臓	25万円

表4 同窓会振興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	保科 宙生	小児科学	大学院4年	イタリア	Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism	Sulfated disaccharides improve the iduronate-2-sulfatase function in fibroblasts from patients with mucopolysaccharidosis type II
2	井廻 良美	生化学	大学院4年	アメリカ	2016 San Antonio Breast Cancer Symposium	DYRK2 contributes to the generation of breast cancer stem cells through KLF4
3	谷島 和	救急医学	助教	オーストリア フランス	EUSEM (European Society for Emergency Medicine)	Statistical analysis on acute alcoholic intoxication in Emergency room: mass crystalloid fluids infusion did not affect the level of consciousness and staying time in ER
4	永井 洋介	糖尿病・代謝・内分泌内科	助教	アメリカ	アメリカ糖尿病学会	Rho-kinase はメサンギウム細胞において CTGF の発現を制御する

表5 研究助成金採択

	学年	氏名	派遣科	再派遣科	研究課題
1	2	深澤 寧	人体病理学・ 病理形態学		大腸 sm 癌における転移予測因子の決定
2	2	齋藤那由多	呼吸器内科学		COPD 病態における LaminB1 の役割に関する検討
3	3	福田由美子	人体病理学・ 病理形態学		大腸進行癌における神経浸潤の病理学的意義
4	3	久我 和寛	循環生理学		心臓における虚血再灌流時の光刺激による影響
5	3	島本 奈々	消化器内科学	内視鏡科	VEGF 標的マイクロバブルを用いた膀胱癌に対する超音波内視鏡分子イメージング
6	3	堀内 堯	消化器外科学	遺伝子治療研究部	膀胱癌に対する NF- κ B 阻害併用抗癌化学療法への検討
7	3	藤本 義隆	小児科学	細胞生理学講座	左心疾患による肺高血圧症モデルの作成、病態の解明
8	3	和田 美穂	小児科学	遺伝子治療研究部	ムコ多糖症モデルにおける骨代謝の解析～自然歴と治療効果～
9	3	溜 雅人	小児科学	国立成育医療研究センター	食物アレルギーにおける高親和性 IgE 抗体産生の分子メカニズム解析
10	3	樺 俊介	消化器内科学	内視鏡科	内視鏡的消化管全層切除法の開発
11	3	大藤 洋介	膠原病内科学	神経科学研究部	関節炎モデルの疼痛域値低下における Prokineticin2 の役割の解明
12	3	岡部陽菜子	整形外科	生化学講座	肺癌細胞の骨転移機構の解明
13	3	栗原 渉	耳鼻咽喉科・ 頭頸部外科学	再生医学研究部	ヒト iPS 細胞を用いた蝸牛神経前駆細胞誘導法の確立
14	3	鈴木 雄太	脳神経外科学	基盤研究施設 (分子細胞生物学)	温度感応性ポリマーを使用した脳動脈瘤コイル塞栓術による器質化促進における線維芽細胞と内皮細胞の活動
15	3	田尻 進	腎臓内科学	再生医学研究部	腎不全患者における血液由来 iPS 細胞から腎臓前駆細胞の誘導および、分化能保持機構の基盤研究
16	3	伊藤真理子	麻酔科学・侵襲防御医学	神経科学研究部	恐怖記憶形成における情動障害と慢性疼痛に関する神経回路制御機構の研究
17	3	朴 鍾赫	臨床検査医学		急性肝不全における致死的肝性脳症発症機序の解明と新規診断・治療法の基礎的検討
18	3	島田 淳一	消化器外科学	病理学講座	膀胱癌切除患者における栄養指標とオートファジー活性の関係および腫瘍進展に与える影響の検討

表6 医学研究科研究推進費採択者

(新規申請)

	申請者	授業細目名	研究課題	年次計画	申請額/ 千円	採択額/ 千円
1	桑野 和善	呼吸器内科学	細胞老化をターゲットとした老化関連呼吸器疾患の新規治療法の開発	1/2年	3,000	3,000
2	松浦 知和	臨床検査医学	活性化肝星細胞におけるレチノイドシグナルを利用	1/2年	3,000	3,000

(継続申請)

	申請者	授業細目名	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	2/2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	2/2年	3,000	3,000

表7 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		
田沼有希子	産婦人科学講座	ウイルス学講座	妊娠高血圧症候群及び産後うつ病の新たな診断・発症予測バイオマーカーの確立とその発症機序の解明	2,000千円
大城戸真喜子	分子生物学講座	薬理学講座 麻酔科学講座	肺胞サーファクタント希釈による肺胞虚脱モデル動物の呼吸機能に及ぼすポリアミン気道内投与の効果	2,000千円
山岡 正慶	小児科学講座	脳神経外科学講座 遺伝子治療研究部 悪性腫瘍治療研究部	小児脳腫瘍に対する新規樹状細胞治療における分子免疫学的機序の解明	2,000千円
小松 鉄平	内科学講座 (神経内科)	外科学講座(血管外科) 理化学研究所脳科学 総合研究センター 再生医学研究部	超低侵襲かつ標的血管選択性の高い新規脳梗塞霊長類モデルの開発	2,000千円
小島 博己	耳鼻咽喉科学講座	再生医学研究部	聴神経オルガノイドによる薬剤スクリーニングモデルの確立	2,000千円

表8 第2回伊達会賞

氏名	学位番号	学位取得日	論文名	雑誌名
伊藤 三郎	甲 994 号	2015 年 7 月 8 日	PARK2-mediated mitophagy is involved in regulation of HBEC senescence in COPD pathogenesis. (PARK2 依存性マイトファジーによる喫煙誘導性気道上皮細胞老化の制御)	Autophagy
山本 和央	乙 3117 号	2015 年 4 月 8 日	The effect of transplantation of nasal mucosal epithelial cell sheets after middle ear surgery in a rabbit model. (家兎中耳における鼻腔粘膜上皮細胞シート移植の効果について)	Biomaterials
伊藤公美恵	甲 989 号	2015 年 5 月 13 日	Relevance of intermediate-density lipoprotein cholesterol of Framingham Risk Score of coronary heart disease in middle-aged men with increased non-HDL cholesterol. (Non-HDL コレステロール高値の成人男性における冠動脈発症を予測する Framingham Risk Score と中間比重リポ蛋白 (IDL) コレステロールの関連性について)	International Journal of Cardiology

大学院医学研究科看護学専攻修士課程

専攻長 櫻井尚子

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

アドミッションポリシー、ディプロマポリシー、カリキュラムポリシーは、2016年度第6回研究科委員会（修士課程）（10月19日（水）開催）にて承認を得て、変更された（変更の詳細は本学ホームページに記載）。

これらのポリシーのもと、育成しようとする人材は、高度看護実践指導者、医療・看護の連携とマネジメント能力の高い看護実践指導者である。今年度の教育課程は、看護実践の知識と技術を大学院教育に活かすことを前提として編成している。

修業年限は「大学院設置基準」第15条（大学設置基準第30条の2を準用）を用いて、2年（最長4年）とし、半期ごとに単位認定を行う。なお、3年を限度とする長期履修制度を利用しての学修者は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年次後半より研究主題に相応しい指導者のもとで研究が本格的に開始され、共通・専門・研究の科目が概ね等分で行われる。2年次は、共通・専門・研究科目を開講し、専門科目と研究重視で学修が進められている。また、急性重症患者看護学実習、がん看護学実習は1～2年次を通して、学生と実習フィールドとの調整を行い実施している。

修士課程の運営と教育の質を向上するために、研究科委員会、大学院委員会、FD委員会、自己点検・評価委員会、入試委員会、博士課程設置準備委員会をもって構成し活動している。

1. 2016年度入学生

2016年度入学生は10名である。大学院（修士課程）の在籍者数は23名となった。平成28年度大学院（修士課程）1年生の分野別入学生は、がん看護学2名、看護管理学2名、母子健康看護学1名、地域連携保健学5名である。

2. 2016年度入学選抜および入学生

学部学生については、4月1日（金）に看護学科3年生オリエンテーションで大学院ガイドを用いて実施した（参加者数60名）。4月4日（月）には、看護学科就職委員会オリエンテーションにおいても大学院ガイドを用いて実施した（参加者数60名）。

看護部新就職者に対しては看護部新入職員セミナーに大学院ガイド150部の提供を行い、説明を依頼した。また、看護学科ホームカミングディ事業の一環としての卒業生のキャリア支援を目的とする会（10月22日（土））にも提供した。対象は卒後1年目生（21期生）、卒後3年目生（19期生）であった。さらに、ナース就職支援室には看護師就職紹介に受験インフォメーションを100部提供した。

入学説明会を7月5日（火）に実施した。参加者は8名であった。入学試験出願期間は8月1日（月）から8月31日（木）、出願資格認定試験は9月13日（火）に、口頭試問、課題レポートおよび書類審査を実施した。その結果、志願者は1名であり、合格した。入学試験は、9月18日（日）午前に専門科目および外国語（英語）、午後に面接を実施した。その結果、9名の応募があり、9名が合格した。

3. 科目履修生採用について

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2月に実施し、2017年度の科目履修生として、1名が合格した。履修科目は、がん看護学特論Ⅰ（がん看護に関する理論）である。

4. 講義について

1) 特別講義

東日本大震災の被災地や医療現場で心のケアに当

たる宗教者の「臨床教師」の認知が知れ渡るようになり、本学でも非常勤講師として就任を得たことを受けて、臨床仏教師の理解と看護・介護にどのように、連携できるのかということを学ぶために開催した。

講師：神 仁（附属病院スピリチュアケアワーカー、（公財）前青協・臨床仏教研究所）

テーマ：スピリチュアルケアとセルフケア 日本の“いのちのケア”のあり方について

日時：2017年1月7日（土）13：00～16：00

場所：大学管理棟9階 カンファレンス AB

対象：本課程大学院生

参加者：大学院学生10名、教員5名、学内者2名（ソーシャルワーカー、看護師）

本講義は公開講義として学内教職員に公開した。

2）講義の一部を公開

学外講師による修士課程講義のうち、従来は修士課程内の分野を超えて合同授業をとして開講していた講義のうち、本学関係者も参加できることが望ましい講義については公開講義としている。今年度は、看護管理学特論Ⅴ、地域連携保健学演習において、下記内容で実施した。

（1）診療報酬改定と病院経営（1）

日時：2016年5月24日（火）13：00～16：10

場所：大学管理棟4階 講義室

講師：工藤 高（株式会社MM オフィス 代表取締役）

外部参加者：附属病院看護部3名、附属病院業務課5名

（2）診療報酬改定と病院経営（2）

日時：2016年5月31日（火）13：00～16：10

場所：大学管理棟4階 講義室

講師：工藤 高（株式会社MM オフィス 代表取締役）

外部参加者：附属病院看護部5名、附属病院業務課4名

5. 2016年度修了生

修士論文発表会を2017年2月18日（土）9時から高木会館E会議室にて開催した。大学院生9名

の研究発表があり活発な質疑が行われた。修士論文が2017年3月7日（火）に提出され、9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. 2016年度の主な行事・カリキュラム

1）大学院入学式およびオリエンテーション

2016年度の大学院入学式は、4月2日（土）に行われた。同日にオリエンテーションを開催し、教学カリキュラム説明、分野別説明会を開催して講義の進め方、必須科目・専門科目の選択・履修届け方法等について説明がなされた。

2）FD

2016年度FDは、看護研究上の倫理的な課題を再考し、個々の看護研究の質の向上のために、看護計画・実施、論文執筆、投稿において研究者がもつべき倫理について理解を深めることをねらいとして開催した。

講師：前田樹海教授（東京有明医療大学 看護学部）

テーマ：看護における研究、論文執筆ならびに投稿における研究者の倫理

日時：2016年9月24日（土）13：00～16：00

場所：大学管理棟9階 カンファレンス A・B

参加者：教員24名、学生15名、学内関係者1名
合計40名

本FD講演会については、公開FDとした。

3）研究計画発表会

2016年度生の研究計画発表会が2017年1月21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。学生9名の研究発表があり、活発な質疑が行われた。

7. 2016年度におけるその他の主な審議・報告事項

「東京慈恵会医科大学（看護学専攻修士課程）研究助成」の2017年度公募が、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行われ、審議の結果、9名に交付を決定した。（表2）

表1 2016年度 修士（看護学）学位取得者一覧

氏名	専攻分野	研究テーマ
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成長の関連
山本加奈子	成人看護学	集中治療室における多職種協働の実態とその関連要因
後藤 春香	がん看護学	首尾一貫感覚が高い終末期在宅療養がん患者の体験
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壮年期がん患者が抱えている心のよりどころについての研究
常田あづさ	がん看護学	同種造血幹細胞移植患者の自己概念を捉えるアセスメントシートを用いたプログラムによる看護師の認識の変化
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、職場ソーシャル・サポートの関連
間仲 聡子	地域連携保健学	健康づくり活動に参加している高齢者の地域の愛着に関する研究
田村 宏美	地域連携保健学	PFM (Patient Flow Management) システムにおける入院前看護面談での看護支援の内容
中林 由江	地域連携保健学	急性期病院で入退院を繰り返す高齢心不全患者の主介護者である家族員の体験

表2 2017年度 研究助成採択者一覧

氏名	専攻分野	研究テーマ
柳 朝子	がん看護学	EGFR 阻害薬による爪囲炎の実態と影響を与える因子の探索
五藤 陽子	看護管理学	特定機能病院の病棟に勤務する、キャリア中期看護師の臨床実践力と組織コミットメントに関連する要因～ソーシャル・サポートからの分析～
長瀬美佐緒	看護管理学	介護老人保健施設に勤務する看護職者の、入居者急変対応時の不安・困難感とストレスの関連
杉内 誠	母子健康看護学	乳幼児期における子どもの社会性の発達と父親役割との関連－共働き・核家族世帯に焦点を当てて－
一木ひとみ	地域連携保健学	20年以上職務継続してきた女性労働者のレジリエンスに関する研究
川戸ゆかり	地域連携保健学	インスリン療法を必要とする壮年期有職2型糖尿病男性患者が糖尿病の治療を生活に組み込む過程
菊地由香利	地域連携保健学	訪問看護における失語症者に対する専門的なコミュニケーション技術
佐藤さとみ	地域連携保健学	健診施設において就労壮年者が特定保健指導を終了する過程
田中 格子	地域連携保健学	健康診断後の医療機関未受診者及び治療中断者の受療行動獲得への産業保健師の支援

学術情報センター

センター長 南 沢 享

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		増	減
冊	冊	冊	冊	冊	冊	冊
70,485	35,453	62,780	95,365	264,083	2,644	2,683
受入誌(冊子)数				電子ジャーナル提供数		
和		洋		和		洋
種		種		種		種
600		104		1,091		5,352

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
7,005,310	21,877,567	28,882,877	1,502,712	776

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
8,819	2,049	1,945	3,633	61,844	89,474

*セルフサービス件数を除く

2. 主な事項

1) 医学部学生演習の担当

医学科1年, 2年の「医学総論」の情報検索演習, 医学科3年の「医療情報・EBMコース」の情報検索演習, 看護学科1年生の図書館利用演習, 看護学科3年生の情報検索演習を担当した。

2) 電子メールを利用した最新情報の提供

医学文献情報データベースであるMEDLINEと

医中誌Webの新規データ案内および全国紙4紙に掲載された医療・教育関連記事の見出しを電子メールで連絡するサービスを継続実施した。

3) 電子ジャーナルおよびデータベースの利用の普及への対応

外国雑誌の契約では、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ている。電子ジャーナル, データベースには新機能が追加されるため、利用説明会や講習会を随時開催した。

4) 「リモートアクセスサービス(電子ジャーナル・データベース)」への対応

大学ネットワーク上で提供されている電子ジャーナルやデータベースを派遣病院や自宅からアクセスするための「リモートアクセスサービス」を継続した(2009年5月開始)。利用登録者は2,525人である(2017年3月31日)。

5) 図書館管理システムの管理

図書・雑誌, 視聴覚資料の所蔵情報データの登録, 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)の管理を担当した。

6) 他大学との相互利用協力

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

7) 「医学論文の書きかた講習会」の開催

Jikeikai Medical Journal編集委員会と東京慈恵会医科大学雑誌編集委員会の共催による以下4回の講習会の開催を担当した(4回とも開催時間は18時～19時30分, 会場は大学1号館6階講堂)。

- ・5月17日(火)「How to get acceptance. - Corresponding authorとAssociate Editorの立場から」小嶋聡一客員教授(臨床検査医学講座)
- ・5月19日(木)「医学英語論文の書き方-自験例を中心に解説する-」浦島充佳教授(総合医科学研究センター分子疫学研究部)
- ・5月26日(木)「How to write abstracts」岡崎真雄教授(学術情報センター医学英語研究室)
- ・5月31日(火)「外国特許出願を意識した論文

作成」小原 平教授、染谷悦男非常勤講師（英語研究室）

以上の講習会は大学院共通カリキュラムの必須科目「医学研究概論」の授業を兼ねている。延べ307名の参加があった。

8)「教育・研究年報(2015)」「英文研究年報(Research Activities 2015)」の編集作業

標記年報の編集作業を担当して、両年報とも2017年3月に発行された。なお、「教育・研究年報」に掲載する業績一覧は、前年度までは本学の教員評価システムに登録されたデータを抽出する方法で作成したが、2016年度は、教員評価システムの改修によりデータ抽出機能が使用できなかったため、各講座・研究施設に業績一覧の原稿提出を依頼した。

9)学術リポジトリ(本学発行物のインターネット公開)

大学発行物を学術リポジトリに登録し、インターネット公開した。Jikeikai Medical Journalは、査読終了後の論文を学術情報センターホームページにて早期公開(冊子体発行前公開)している。学位規則の一部を改正する省令(平成25年文部科学省令第5号)を受け、学事課との連携により学位論文要旨を学術リポジトリに登録していたが、学位論文の登録も開始した。

10)情報検索演習

医学研究科看護学専攻修士課程の新入生を対象とした図書館案内および情報検索演習(3回9名)、教育センターによる附属4病院の在職看護師を対象とした「エデュケーションナース研修プログラム」(1回46名)と「看護監督者研修プログラム」(1回26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、2016年度は3回実施し、延べ36名の参加があった。

図書館国領分館

分館長 香月 毅史

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		増	減
冊	冊	冊	冊	冊	冊	冊
64,991	11,766	9,793	4,825	91,375	2,105	75

受入誌(冊子)数

和		洋	
種	種	種	種
298		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
7,031,858	5,108,142	12,140,000	713,448	362

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
9,217	578	61

標 本 館

1. 標本・視聴覚資料

1) 標本数

マクロ標本	1,568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	71セット
語学プログラム	206セット
その他	81セット

2. 主な事項

1) 総合展示

2017年1月23日(月)～2月3日(金)に大学1号館ロビー、高木会館ロビーにて開催した。

「私のがん研究のあゆみ」

山田 尚教授(基盤研究施設(分子遺伝学))

「全人的医学・医療におけるCPC(clinicopathological conference)の意義」

酒田昭彦教授(病理学講座・葛飾医療センター病院病理部)

「生活習慣病発症要因としてのマグネシウム不足の重要性～2型糖尿病・メタボリックシンドロームを中心に～」

横田邦信教授(医療保険指導室)

「私の研究人生 DSS 腸炎からピロリ菌、腸内細菌学へ」

大草敏史教授(内科学講座(消化器・肝臓内科)・柏病院 消化器・肝臓内科)

2) 教育用標本整備

展示標本の修復、容器の交換、展示ケース内の清掃を進めた。

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	47	134	181
資料提供・貸出	61	38	99
調査	162	71	233

2. 主な事項

1) 展示ケース内展示物の燻蒸

標記展示物にカビが発生したため、2017年1月から3月に展示物燻蒸、ケース内清拭を実施した(調査業者:株式会社エフシージー総合研究所、燻蒸・清拭処理業者:関東港業株式会社)。

燻蒸対象物:学祖高木兼寛先生の遺品・遺墨(色紙、賞状、勲章、礼服、書幅ほか全19点)。

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 691件(12,935枚)

2) レントゲンフィルム複製 1件(2枚)

3) ビデオ編集機の利用 52件(274時間)

4) 35mmスライド画像入力サービス 17件(820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、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を担当した。

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。

医学英語研究室

教授:岡崎 真雄

I. 概略

1998年4月に医学情報センター(現・学術情報センター)内に医学英語研究室が設置され、岡崎真雄助教が新たに赴任した。医学英語研究室では医学英語に関する教育・研究活動を行っているほか、本学教職員、学生に対しては医学英語に関する相談にも対応している。

II. 教育

2016年度の担当は、以下のとおりである。

1. 医学科2学年:ユニット「一般英語Ⅱ」(30コマ)

2. 医学科3学年:ユニット「医学実用英語Ⅰ」(24コマ)

国際交流センター

センター長 福田 国彦

教授：芦田 ルリ

教育・研究概要

2015年4月に学術情報センター内に国際交流センターが設置され、初代センター長に福田国彦教授（放射線医学講座）が学術情報センター長と兼任で就任した。

1. 海外からの選択実習生の受入れ

海外医科大学からの選択実習生の受入れは、2016年4月～2017年3月の期間で102名（男子学生44名、女子学生58名）であった。なお、毎週月曜日に選択実習生と本学学生、教職員との交流会（International Café）を開催した。

2. 海外選択実習生

応募者を面接して審議した結果、以下の通り教授会議にて2016～2017年度実習生として推薦した。

- ・King's College London GKT School of Medical Education 5名
- ・National Taiwan University 1名
- ・Stanford University 2名
- ・Ludwig-Maximilians-Universität München 2名
- ・University of California, Los Angeles (UCLA) David Geffen School of Medicine 3名
- ・University of Leeds 1名
- ・Chulalongkorn University 2名
- ・National University of Singapore 2名
- ・その他 3名

3. 医学科学生の英語医療面接実習の実施

医学科学生を対象にした外国人模擬患者による英語医療面接実習を実施した。

- ・オープンキャンパス英語医療面接実習
8月12日（金）（1年生8名参加）※講義・練習：8月8日（月）・8月10日（水）
- ・海外臨床実習へ向けての英語医療面接実習－第1回セッション
11月5日（土）（4年生3名、5年生11名参加）
11月26日（土）（4年生2名、5年生12名参加）
※講義・練習：10月29日（土）
- ・海外臨床実習へ向けての英語医療面接実習－第2回セッション（医療面接と症例報告）
12月10日（土）（4年生5名、5年生14名参加）
12月17日（土）（4年生4名、5年生11名参加）

※講義・練習：12月3日（土）

4. 看護学科学生の英語実習

2017年3月2日（木）に“国際看護実践”受講者を中心に、1年生1名、2年生1名、3年生14名の計16名が参加。外国人模擬患者との英語実習を行った。

5. 看護師・事務職の英会話実習

看護師：第1グループ 8月6日（土）、20日（土）
第2グループ 2017年1月7日（土）、2月17日（金）
第3グループ 2017年2月4日（土）、21日（火）

事務職：4時間を2グループに分けて、2017年1月21日（土）、2月18日（土）の2回

6. 海外実習・留学支援セミナーの開催

6月10日（金）に第2回海外実習・留学支援セミナーを開催した。

7. 選択実習（国外）報告会、医学科海外選択実習報告会の開催

9月17日（土）に2016年度選択実習（国外）報告会を開催した。また、10月8日（土）に2016年度医学科海外選択実習報告会を行った。

8. 慈恵－Mayo Clinic ジョイントシンポジウムの開催

学祖高木兼寛先生が1906年に米国ミネソタ州ロチェスターのMayo Clinicを訪問してから110周年を迎えたことを記念して、9月30日（金）にMayo Clinicから3名の講演者をお迎えしてシンポジウムを開催した（学内外からの参加101名）。

9. Dr. Mark H. Swartz 特別講演会の開催

米国の医学教育（問診・身体診察）の分野で著名なDr. Mark H. Swartzの来日を機会として、救急医学講座と国際交流センターの共催により2017年3月15日（水）に特別講演会“The Art of Interviewing”を開催した（学内外からの参加56名）。

10. 協定校の増加

ハワイ大学（University of Hawai'i）とソウル大学（Seoul National University）との間で新たに協定を結んだ。

11. 奨学金、助成金の支給

海外での学習、発表等に対する奨学金や助成金の支給に関する業務を担当した。

- ・宮本幸夫を応援する会による海外派遣助成
前期8名100万円、後期4名50万円
申込者から国際交流センター運営委員会が選考し、教授会議に報告の上、学長が決定した。
- ・学外研究員

2014年度選考者1名153万円(3年目), 2015年度選考者1名365万円(2年目), 2016年度選考者1名212万円(1年目)

推薦された候補者から国際交流センター運営委員会が選考し, 教授会議に報告の上, 学長が決定した。

・慈恵医師会海外選択実習奨学金

8名160万円

希望者から国際交流センター運営委員会が選考し, 教学委員会に推薦した。教学委員会は支給者を決定し, 教授会議に報告した。

・独立行政法人日本学生支援機構 2016年度海外留学支援制度(協定派遣・協定受入)

11名94万円(派遣), 9名72万円(受入)

協定校での選択実習希望学生から国際交流センター運営委員会が選考し, 独立行政法人日本学生支援機構に申請の上, 支給した(協定派遣)。また, 協定校からの選択実習生から国際交流センター運営委員会が選考し, 独立行政法人日本学生支援機構に申請の上, 支給した(協定受入)。

12. 留学生向け危機管理セミナーの開催

10月29日(土)と12月26日(月)に留学生向け危機管理セミナーを開催した。

13. 英語試験セミナーの開催

2月6日(月)にIELTS対策セミナーを, 2月10日(金)にTOEFL iBTテストスキルアップセミナーを開催した。

「点検・評価」

海外からの選択実習生の受入れは102名で, 前年度よりも倍増した。海外で選択実習を行う学生も17名で前年度よりも増加した。毎週月曜日に開催している, 選択実習生と本学学生, 教職員との交流会(International Café)もほぼ毎回実習生からの発表があり, 盛況である。新たにハワイ大学とソウル大学との協定を結んだ。これで協定校は9校となり, 現在も他大学との協定の準備を進めている。海外での臨床実習を希望する学生が増えるのに伴い, 低学年から英語力の伸長を図ることが今後ますます重要となる。Mayo Clinicとの初のジョイントシンポジウムを開催し, 今後の交流の流れを作った。

研究業績

(国際交流センター設立後, 2015~2016年度業績)

I. 原著論文

1) Ashida R, Kuramoto CD (Hamamatsu Univ Sch

Med), Fukuda K. Training clinical students through interviews with English-speaking simulated patients and in giving case presentations to clinicians. J Med Eng Educ 2015; 14(3): 117-21.

2) Ashida R. Subconscious mind revealed through distorted communication - Eavesdropping in *Much Ado about Nothing*. 融合文化研究 2015; 22: 78-83.

3) Hauk A¹⁾, Shibuya K¹⁾(¹Toho Univ), Hobbs J (Iwate Med Univ), Davies W (Hiroshima Univ), Ashida R. Symposium: working together: clinicians and English teachers. J Med Eng Educ 2016; 15(3): 84-7.

III. 学会発表

1) Ashida R, Kuramoto CD (Hamamatsu Univ Sch Med). Language and beyond - Effect of medical interviews with English-speaking SPs on non-native speakers of English in their first year of medical school. The 14th Annual Conference of Association of Standardized Patient Educators. Denver, 2015 June.

2) Ashida R, Kuramoto CD (Hamamatsu Univ Sch Med). Expectations for the continued use of English-speaking simulated patients in medical education - Different years, different objectives, and different approaches. 第18回日本医学英語教育学会. 岡山, 2015年7月.

3) 芦田ルリ, 倉本クリスティーン(浜松医科大), 福田国彦. 英語での医療面接と臨床医への症例プレゼンテーション-外国人模擬患者と臨床医による実習の試み. 第47回医学教育学会大会. 新潟, 2015年7月.

4) 豊田祥子¹⁾, 櫻井惇晶¹⁾, 久門里華¹⁾, 蓮沼直子¹⁾, 南園佐知子¹⁾, Wood D¹⁾, 芦田ルリ, 長谷川仁志¹⁾(¹秋田大). 初年次ゼミにおける英語医療面接 OSCE後のモチベーションに関するアンケート調査. 第47回医学教育学会大会. 新潟, 2015年7月.

5) 芦田ルリ, 倉田 誠¹⁾, 林美穂子¹⁾(¹東京医科大), Hauk A (東邦大). (ワークショップ4) 文化的差異への対応-語学・文化人類学の観点からネイティブ英語SPを活用した実践の可能性. 第60回医学教育セミナーとワークショップ. 東京, 2016年5月.

6) Ashida R. (Symposium) Creating authentic learning experiences in clinical settings: English teachers and clinicians working together to develop programs involving English-speaking simulated patients. 第18回日本医学英語教育学会. 横浜, 2016年7月.

7) 芦田ルリ, クリスティーン倉本(浜松医科大), 大滝純司(北海道大). 大学における外国人SPを活用した面接技能教育の現状と今後の可能性-全国アン

ケート調査の結果より. 第48回日本医学教育学会.
大阪, 2016年7月.

- 8) Ashida R, Kuramoto CD (Hamamatsu Univ Sch Med), Otaki J (Hokkaido Univ). Aspiring to improve communication skills with foreign patients - English-speaking simulated patients increasingly introduced in medical education. AMEE 2016 (An International Association for Medical Education). Barcelona, 2016 Aug.

IV. 著 書

- 1) 井上麻未¹⁾, 松岡里枝子 (国立看護大学校), 芦田ルリ, 宮津多美子 (順天堂大), Huffman J¹⁾ (¹⁾ 聖路加国際大). すぐに使える医療・看護英語: English for Healthcare Communication. 東京: メジカルビュー社, 2016.
- 2) 芦田ルリ, 塩田 充 (川崎医科大). 12. Pregnancy 妊娠. 日本医学英語教育学会編. 医学・医療系学生のための総合医学英語テキスト Step 1. 東京: メジカルビュー社, 2016. p.134-46.
- 3) Minton TD (慶應義塾大), 鈴木利彦 (早稲田大), 芦田ルリ, 西川純恵 (日本医科大), 岡野一也 (開成中・高), 堀口貫治 (芝中・高). 学校採用専門書籍 Polestar: English Expression I. 改訂版. 東京: 数研出版, 2016.

V. その他

- 1) Ashida R. Making English-speaking SP program a reality in Japan. The Simulated Patient Network (http://www.simulatedpatientnetwork.org/?page_id=1438). 2016.
- 2) 芦田ルリ. 話題の医学: 医学生のためのネイティブ英語模擬患者を活用した OSCE (客観的臨床能力試験): MSD VIDEO/DVD LIBRARY No.2614. 東京: MSD, 2016.

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（外科学准教授）
高木 敬三（専務理事）

1. 年間の利用者

1) 2017年3月末現在登録者は193名、（うち港区医師会31名、中央区医師会6名）である。この1年の新規登録者数はなし、物故者は7名である。年間の利用者は200名、延利用者数7,553名である。

2. 活動

1) 8月6日（土）午後4時より大学1号館講堂において第37回夏季セミナーが開催された。

メインテーマは「ここまで変わった痛みの治療」であり、中山和彦先生（精神神経科）の司会で行われ、参加者は72名であった。なお、各テーマと演者は次のとおりである。

- (1) 最新脳科学でわかってきた痛みのメカニズム
加藤総夫（神経科学研究部）
- (2) 痛みの治療アップデート（漢方も含めて）
廖 英和（ペインクリニック）
- (3) NSAIDsを中心とした薬物による腎障害
大野岩男（総合診療部）
- (4) 癌の痛みに対する緩和ケアの役割
下山直人（麻酔科）
- (5) がんの痛みのケアと看護の役割
角田真由美（看護部）

2) 月例セミナーは2016年4・5・6・7・9・11月、2017年3月の計7回、各月の第2土曜日の午後4時から次のように開催した。

(2016年4月)

睡眠薬のアップデート

伊藤 洋（精神神経科）

(2016年5月)

片頭痛について

平井利明（神経内科）

(2016年6月)

B型・C型ウイルス性肝炎の病態と治療

穂苅厚史（消化器・肝臓内科）

(2016年7月)

腰痛・肩こりと脊椎疾患

谷 諭（脳神経外科）

(2016年9月)

早期消化管癌に対する内視鏡診断治療の最前線

炭山和毅（内視鏡科）

(2016年11月)

喘息とCOPDについて

中山勝敏（呼吸器内科）

(2017年3月)

日常診療に役立つ認知症の基礎知識

忽滑谷和孝（精神神経科）

3) 「生涯学習センターニュース」を発行し、利用会員各位・月例セミナー出席者（非会員）に発送している。2017年3月で296号となっている。

4) 「生涯学習シリーズ」を作成し、慈大新聞2016年4月号・10月号に挟み込み発行した。

教育センター

センター長 福島 統

教授：福島 統 医学教育学
教授：尾上 尚志 医学教育学
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

1999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、2002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。2005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、2006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2007年4月に教育センター長に就任し、2010年4月、2013年4月、2016年4月に再任された。教育センターは、2010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。2015年8月1日に東京慈恵会医科大学教育センター規定が改定され、教育センター内に医師キャリアサポート部門（部門長：福島 統）、看護キャリアサポート部門（部門長：奈良京子）、シミュレーション教育部門（部門長：尾上尚志）、地域医療支援部門（部門長：松島雅人）、教育IR部門（部門長：中村真理子）、アドミッション部門（部門長：木村直史）が設置された。

1. 2012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。尾上教授、岡崎講師と櫻井助教は、臨床実習カリキュラムの実施および診療参加型臨床実習後客観的臨床能力試験(PCC-OSCE)の準備に当たった。

2. 2012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。

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。2016年度は、福島センター長は、日本医科大学の第三者評価の主査、順天堂大学医学部で副査として、中村教授は順天堂大学医学部で外部評価者として参加した。また、中村教授は本学の教育IR部門の部門長として活動し、本学のIR活動を行った。

3. 2013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、2015年度に3年次「高齢者医療体験実習」が新設された。本実習新設にあたって、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)エデュケーションナース研修、2)看護監督者研修、3)看護管理者研修などの看護学教育プログラムを実施した。

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)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た。福島センター長は、フォーラムとワークショップの

企画に参加した。

6. 2016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、文部科学省関係では、モデル・コア・カリキュラム改訂に関する専門委員会委員、2016年度「職業実践専門課程等を通じた専修学校の質保証・向上の推進」事業委員、厚生労働省関係では、医道審議会専門委員（保健師助産師看護師分科会員）、医師国家試験事業外11試験事業一式に係る総合評価委員会委員、東京都関係では、東京都地域医療対策協議会委員、東京都地域医療支援センター運営委員会委員を務めた。

8. 2016年度文部科学省委託事業「『職業実践専門課程』の各認定要件等に関する先進的取組の推進」において、「柔道整復師養成志願での職業教育分野別第三者評価モデル事業」を福島センター長が担当した。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ある。

9. 学外での医学教育関係講演：1) 岐阜大学 MEDC, 2) (公社) 全国柔道整復学校協会, 3) 防衛医科大学校, 4) 愛知医科大学, 5) 奈良県立医科大学, 6) 北里大学医学部, 7) 兵庫医科大学, 8) NPO 私立専門学校等評価研究機構, 9) 東京都医師会, 10) 大阪市立大学医学部, 11) IMS 医療安全管理者講習会, 12) 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, 13) 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（以上、福島センター長）、14) 岐阜大学 MEDC, 15) 奈良県立医科大学, 16) 獨協医科大学, 17) 新潟大学医学部, 18) 兵庫医科大学（以上、中村教授）。

「点検・評価」

教育センターでは、1. 卒前医学教育支援, 2. 卒業生涯学習支援, 3. 看護キャリアサポート業務, 4. シミュレーション教育施設運営管理, 5. e-Learning の設備管理と運営, 6. 教育 IR 活動, そして7. 高大接続に関する入学試験改革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。高等教育の政策の変化に対応する医学教育に対応するため、教育センターの役割が拡大しつつある。教育 IR 部門は特に、今後、教育の質保証の観点からその活動を強化していかなければならない。学修成果のデータ収集や、アルムナイ調査など本学の社会的責任の指標となるデータ収集が求められている。

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都 PCC-OSCE の準備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、日本医学教育評価機構、日本医学教育学会などの学協会のものがある。学外活動は本学が今までで行ってきている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) 福島 統. 【医師養成プロセスの新しい流れ】戦後の医学教育史. 日医師会誌 2017; 145(10): 2079-83.

III. 学会発表

- 1) 福島 統. (パネルディスカッション) 患者安全を目指す医学教育. 第 65 回全日本鍼灸学会学術大会北海道大会. 札幌, 6月.
- 2) 福島 統. (35周年記念講演) 医療者教育で求められている Medical Humanities: 行動科学を中心に. 第 35 回日本歯科医学教育学会および学術集会. 大阪, 7月.
- 3) 福島 統. (シンポジウム 14: 医学教育のグローバルスタンダードにおける大学の独自性) WFME の医学教育評価基準は、大学の独自性を求めている. 第 48 回日本医学教育学会大会. 高槻, 7月. [医教育 2016; 47(Suppl.): 50]
- 4) 福島 統. (共同企画 4). 第 36 回医療情報学連合大会・第 17 回日本医療情報学会学術大会. 横浜, 11月.
- 5) Fukuda K, Nakamura M, Ashida R. Undergraduate medical imaging education: results of worldwide survey. 第 48 回日本医学教育学会. 高槻, 7月. [医教育 2016; 47(Suppl.): 92]
- 6) Fukuda K, Ashida R, Nakamura M, Ledsam J. Current condition and future perspective of diagnostic imaging education in undergraduate education: results of questionnaire survey to world-wide. AMEE (Association for Medical Education in Europe) 2016. Barcelona, Aug.
- 7) 恒川幸司 (MEDC), 荒井貞夫 (東京医科大学), 中村真理子, 岡田聡志 (千葉大). (ワークショップ 3) 医学教育における教学 IR の理論と実践～分野別認証評価とその先を見据えて. 第 60 回医学教育セミナー

とワークショップ. 東京, 5月. [新しい医教の流れ 2016; 16(2): 93-6]

- 8) 泉 美貴 (東京医科大), 奈良信雄 (順天堂大), 中村真理子. (ワークショップ6) 医学教育分野別認証評価における自己評価の書き方を学ぶ. 第60回医学教育セミナーとワークショップ. 東京, 5月. [新しい医教の流れ 2016; 16(2): 115-7]
- 9) 中村真理子 医学教育におけるIRとは～分野別認証評価への対応と能動的学習の活性化に向けて～. 獨協医科大学第21回医学教育ワークショップ. 日光, 8月.
- 10) 恒川幸司 (MEDC), 荒井貞夫 (東京医科大), 中村真理子, 岡田聡志 (千葉大). (パネルディスカッション1) 医学教育IRの挑戦～ブレイクスルーを求めて. 第62回医学教育セミナーとワークショップ in 兵庫医大. 10月, 西宮. [新しい医教育の流れ 2016; 16(4): 229-32]
- 11) 岡崎史子, 小松一祐, 関 正康, 櫻井結華, 石橋由朗, 川村哲也. 臨床実習におけるe-ポートフォリオ導入の試み. 第48回日本医学教育学会. 高槻, 7月. [医教育 2016; 47(Suppl.): 113]

V. その他

- 1) 福島 統. 【医師養成プロセスの新しい流れ】巻頭言 医学教育の目的は患者安全にある. 日医師会誌 2017; 145(10): 2066.
- 2) 福島 統, 倉本 秋, 井廻道夫, 羽鳥 裕. 【医師養成プロセスの新しい流れ】医師養成プロセスにおける変化. 日医師会誌 2017; 145(10): 2067-77.
- 3) 福島 統. 訪問看護ステーションへのメッセージ 第1回: 無理やりさせられ体験実習を作る. 訪問看護ステーションニュース 2017; 134: 11.
- 4) 福島 統. 訪問看護ステーションへのメッセージ 第2回: 1993年の思い出: 福祉体験実習を作る. 訪問看護ステーションニュース 2017; 135: 13.
- 5) 福島 統. 平成28年度文部科学省受託事業 「職業実践専門課程」の各認定要件等に関する先進的取組の推進 柔道整復師養成施設での職業教育分野別第三者評価モデル事業 事業成果報告書. 2017.

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)

松浦 知和 (臨床検査医学講座教授)

相羽 恵介 (内科学講座教授)

鈴木 正彦 (内科学講座准教授)

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)

細坂 泰子 (看護学科准教授)

瀬山 留加 (看護学科准教授)

(2017年3月31日現在)

2. 編集および発行状況

第131巻1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21編、内訳は第132回成
医会総会特別講演1編、第132回成医会総会宿題報
告2編、第133回成医会総会一般講演要旨1編、退
任記念講義1編、原著9編、症例報告2編、資料4
編、記事1編であった。

分野別では、原著はリハビリテーション医学3編、
精神医学3編、内科学1編、外科学1編、脳神経外
科学1編であった。症例報告はリハビリテーション
医学1編、脳神経外科学1編。総説なし。資料は松
田 誠名誉教授よりの歴史的な内容の2編、看護学
科より「慈恵看護教育130年によせて」として1編、
柏病院における小児外科診療開始について1編。記
事は愛宕臨床栄養研究会(ACNC)第85回学術研
究会の抄録であった。

4. 編集委員の交代

相澤良夫教授(内科学講座)の定年退任に伴い、
後任に鈴木正彦准教授(内科学講座)を迎えた。

5. 医学論文書きかた講習会の開催

標記講習会をJikeikai Medical Journal編集委員
会と共催で開催した。詳細はJikeikai Medical Jour
nal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）
(2017年3月31日現在)

2. 編集および発行状況

第63巻1号, 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 2015)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7編, 症例報告4編であった。分野別では, 原著は内科学が2編, 外科学が2編, 精神医学が1編, 臨床疫学が1編, 看護学が1編であった。症例報告は内科学2編, 外科学が2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

本年度, 編集委員の交代はなかった。

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「医学研究方法概論」の授業を兼ねている。

7. 投稿のよびかけの実施

63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	How to get acceptance. - Corresponding author と Associate Editor の立場から	小嶋聡一客員教授 (臨床検査医学講座)	5月17日(火) 18:00~19:30	大学1号館 6階講堂	95名
第2回	医学英語論文の書き方 - 自験例を中心に解説する -	浦島充佳教授 (総合医科学研究センター分子疫学研究部)	5月19日(木) 18:00~19:30	大学1号館 6階講堂	77名
第3回	How to write abstracts	岡崎真雄教授 (学術情報センター医学英語研究室)	5月26日(木) 18:00~19:30	大学1号館 6階講堂	71名
第4回	外国特許出願を意識した論文作成	小原平教授 (英語研究室), 染谷悦男講師 (武蔵野大学非常勤講師)	5月31日(火) 18:00~19:30	大学1号館 6階講堂	64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～大型の少なくとも2つのグループから構成されることがわかった。細胞体のサイズの違いは、軸索側枝の広がりも反映していた。小型ニューロンの軸索側枝は孤束核内に広く分布し、他の孤束核ニューロンと広範にシナプスを形成することを示唆していた（平均軸索分岐数 31.5）。一方、中～大型ニューロンは、軸索側枝の発達が悪く（平均軸索分岐数 1.04）、主に孤束核外に投射する投射型グルタミン酸ニューロンであり、その細胞体は内側亜核に局在する。小型ニューロンは、さらに GABA 細胞とグルタミン酸細胞に分けられ、前者の軸索は孤束核内のみにとどまる。

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

2. 興奮性・抑制性シナプス入力パターンの特徴とネットワーク構成

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

3. 局所回路の生後分化

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

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

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

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

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

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

II. 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) 根岸義勝, 河合良訓. (ポスター) 延髄孤束核を支配する脳領域の割合. 第122回日本解剖学会総会・全国学術集会. 長崎, 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遺伝子解析

我々の系統維持している新規後肢運動失調マウス（先天性運動失調マウス）の原因遺伝子を特定するために遺伝子解析を行った。この運動失調マウスは常染色体劣性遺伝であり、異常遺伝子座は *hak* と命名されている。連鎖解析の結果から、2番染色体の2qE3にある rs13476689 (chr2:107,305,044 NCBI 37/mm9) と強く連鎖することが明らかとなっており、これを囲む 101,163,197~111,930,241 領域の遺伝子配列を調べた。その結果、多数の一塩基多形や少数塩基の挿入、欠損などの遺伝子異常が見られた。そのうち、発症マウスでホモとなっており、ヘテロ確定個体でヘテロとなっている遺伝子異常のうち、既知の異常を除いた結果、*hak* の表現型特異的なものとして 892 の遺伝子異常が特定された。これらの遺伝子異常はいずれもたんぱく質のコード領域にはなく、*bdnf* 遺伝子の近傍の 107,305,356~108,637,615 の領域に集中していた。これらのことから、*hak* の表現型はある型の BDNF の発現異常によることが示唆された。

II. 進行性異所性骨化症 (POH) と Gorlin 症候群 (GS) を合併した世界初例の遺伝子解析

われわれは（小児科との共同研究）、POH と GS が合併した世界初例を経験し遺伝子解析を行った。POH の責任遺伝子である GNAS（父親由来の機能欠失変異による）、および GS の責任遺伝子である PTCH1, 2, SUFU は、いずれも Hedgehog 経路に関与することが知られていたため、この経路の新規変異が原因であることを想定して全エクソン解析を行った。その結果、GNAS の機能欠失変異が 1 アレルに同定されたが、他の Hedgehog 経路に関与する遺伝子変異は同定されなかった。GNAS 変異が父母どちらのアレルに生じたかを知るためにハプロタイプ解析を行ったところ、この機能欠失変異は母親由来であった。さらにハプロタイプ解析から、父親由来アレルの LOH が認められること、母親由来

の機能欠失変異も体細胞変異であることがわかった。さらなる解析で父親アレルの LOH は 20 番染色体長腕全領域に及ぶことがわかった。母親由来の GNAS 機能欠失変異と父親由来の 20 番染色体長腕の LOH は、末梢血リンパ球、培養皮膚線維芽細胞、皮膚筋線維腫、髄芽腫で認められ、この2つの体細胞変異の起源は同一であることが明らかになった。髄芽腫の染色体核型解析を行ったところ 20 番染色体長腕の欠失は認められなかった。以上より、本症例は初めに母親アレルの GNAS に機能欠失体細胞変異が生じ、すぐ後に父親 20 番染色体長腕が、GNAS 変異が入った母親 20 番染色体長腕と gene conversion を生じ LOH となったことが分かった。そしてこの 2 ヒットは神経外胚葉と中胚葉が別れる前、すなわち原腸陥入以前に生じたことが明らかになった。

III. ポリプテルスの体軀側線感丘は発生を通じて表層に見られる

条鰭類の根幹に位置するポリプテルス *Polypterus senegalus* は、肉鰭類シーラカンスと同様に体表にエナメル質を含む鱗を持つことから、絶滅した条鰭類や硬骨魚の祖先を彷彿とさせる。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、器械あるいは化学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、最も原始の特徴を示す現存の条鰭類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。

側線感丘を構成する最初の細胞は、ブラコードや側線感丘有毛細胞の分子マーカーである *Eya1* や *Sfrp1* によって確認され始め、孵化後の幼生において表皮内を尾先へ向かって移動する様子が観察された。やがてそれは感丘原基として表皮下層に明瞭なロゼット状構造として認められるのだが、その際基底膜直下に比較的無細胞な領域が生じることが PAM 染色等によって明らかとなった。この比較的無細胞な領域の機能については不明であるが、同様に後方移動するゼブラフィッシュ側線の報告から、後方移動する感丘細胞の通り道、あるいは側線感丘から中枢神経系へ向かって伸長する神経軸索やシュワン細胞が存在している領域ではないかと考察した。この感丘は最終的には表皮内に埋没するようになる。発生を通じて表皮内に存在し、明瞭な管状構造を形

成しないことから、ポリプテルス体軀側線感丘は孔器であると考えられた。

IV. ポリプテルスをを用いた肺、鰾の起源解析

肺は呼吸に重要な器官であるがそれが進化の過程でいつ獲得されたのかは長年多くの研究者の謎であった。近年の系統学や化石学の研究では肺は鰾(ウキブクロ)より先に存在していたと考えられているがそれを直接的に示した実証拠は現在までない。そこで我々はポリプテルスに注目し研究を行なった。ポリプテルスは系統学的に肉鰭類と条鰭類が分岐した後最も早い段階で条鰭類から分岐した系統であり、他の新骨魚とは異なり腹側合気器官(肺)を持つことが知られていた。我々はポリプテルスの肺発生を詳細に解析し、この魚の肺は我々と非常に似た発生機構をもつことを明らかにした。また、肺発生に重要な遺伝子群(*Nkx2.1*, *Fgf10*, *Tbx4*, *Tbx5*)の発現パターンも肺発生と非常に似ていることを見出した。さらに、肉鰭類にのみ存在することが知られていた *Tbx4* の肺エンハンサー(LME)配列がポリプテルスのゲノム上にも存在し、保存されていたことを明らかにした。この配列はそれ以降の条鰭類では挿入・欠損などが起き最終的には消失してしまうことを確認した。さらに、この配列はニワトリ胚の肺で活性を示したことから機能的である可能性を示唆した。これらの実験結果からポリプテルスの腹側合気器官は我々の肺と相同であり、またその発生に関連した遺伝子プログラムも保存されていたことから肺発生プログラムは肉鰭類と条鰭類の共通祖先から持っていたことを世界で初めて示すことができた。これにより、肺が鰾よりも先に存在していたことを示す実証拠が得られた。

V. 続・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する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。昨年度、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い、その結果、トランスクリプトームの結果で領域別に発現遺伝子の違いに

左右差が存在することが明らかとなった。それら候補遺伝子について解析を行ったところ、横隔膜の領域別 cDNA を使った PCR でも遺伝子発現に差があることを見出した。さらに、それら遺伝子の in situ hybridization を行なったところ部位特異的な遺伝子発現があることを明らかにした。今後さらにこれら遺伝子の発現する細胞群の詳細を明らかにすることで先天性横隔膜ヘルニア発症の理解に貢献できると考えられる。

VI. ゼブラフィッシュの鰭における骨連結部の形成機構

熱帯産の小型魚類であるゼブラフィッシュ(*Danio rerio*)の尾鰭には、膜内骨化により形成される鰭条骨が竿状に存在する。鰭条骨は一定の間隔をもって分節化しており、分節化した骨同士は連結部(joint)を形成している。発生過程において、この連結部の形成は *even-skipped homeobox 1 (evx1)* 遺伝子によって制御されており、*evx1* 遺伝子欠損個体では分節の無い骨が形成されることが報告されている(Schulte CJ, et al. 2011)。骨と骨の間に連結部を形成するメカニズムを探るべく、本研究では連結部形成における *evx1* 遺伝子の機能解析について、医学科ユニット「医学研究」履修学生1名とともに研究を行った。

まず国立遺伝学研究所の川上浩一博士との共同研究のなかで、*evx1* 遺伝子のエクソン領域にスプライスアクセプターと Gal4 遺伝子が挿入された遺伝子組換え系統を同定した。本系統は *evx1* 遺伝子発現細胞を green fluorescent protein (GFP) で可視化することができ、GFP 陽性細胞は連結部に凝集していた。また本系統のホモ個体は、鰭の骨に連結部が形成されなかったことから、本系統は *evx1* 遺伝子破壊系統であることが分かった。さらに学内共用機器である共焦点顕微鏡 (LSM880, Zeiss 社) を用いて細胞形態解析を行ったところ、GFP 陽性の連結部形成細胞は連結部に向けて多数の細胞突起を有していた。また基盤研究施設(分子細胞生物学)に協力いただき、透過型電子顕微鏡を用いて連結部形成細胞を観察したところ、1個の細胞から多数の細胞突起が分枝していた。以上より *evx1* 遺伝子は連結部形成細胞として細胞突起を有する特殊な細胞に分化するために必要である可能性が考えられる。今後は連結部形成細胞の細胞・組織学的性質について明らかにしていく。

〔点検・評価〕

1. 教育について

解剖学講座(組織・発生)の教員は、医学科のコース基礎医科学Ⅰユニット「細胞から個体へ」の講義および実習、コース基礎医科学Ⅱの各ユニットの講義、形態系実習(解剖学実習および組織学実習)、コース臨床基礎医学のユニット「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5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

教員人事として、2014年4月1日付で長澤竜樹博士がポストドクトルフェローとして着任し、2015年3月1日付で橋本尚詞教授(特任)が教授(定員外)に昇格した。職員人事では、2016年4月15日付で大村マヤが研究補助員として着任した。また今年もTokyo Vertebrate Morphology Meetingが8月6日(土)に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6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、今年度は62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) Nagasawa T, Kawaguchi M¹⁾, Yano T, Sano K (Josai Univ), Okabe M, Yasumasu S¹⁾ (¹Sophia Univ). Evolutionary changes in the developmental origin of hatching gland cells in basal ray-finned fishes. *Zoolog Sci* 2016; 33(3): 272-81.
- 2) Miyake T, Kumamoto M, Iwata M, Sato R, Okabe M, Koie H, Kumai N, Fujii K, Matsuzaki K, Nakamura C, Yamauchi S, Yoshida K, Yoshimura K, Komoda A, Ueyeno T, Abe Y. The pectoral fin muscles of the coelacanth *Latimeria chalumnae*; functional and evolutionary implications for the fin-to-limb transition and subsequent evolution of tetrapods. *Anat Rec (Hoboken)* 2016; 299(9): 1203-23.
- 3) Shigetani Y, Wakamatsu Y (Tohoku Univ), Tachibana T, Okabe M. Conversion of neural plate explants to pre-placodal ectoderm-like tissue in vitro. *Biochem Biophys Res Commun* 2016; 477(4): 807-13.
- 4) Tatsumi N, Kobayashi R, Yano T, Noda M, Fujimura K, Okada N, Okabe M. Molecular developmental mechanism in polypterid fish provides insight into the origin of vertebrate lungs. *Sci Rep* 2016; 6: 30580.
- 5) Uchiyama T, Tatsumi N, Kamejima S, Waku T, Ohkido I, Yokoyama K, Yokoo T, Okabe M. Hypermethylation of the CaSR and VDR genes in the parathyroid glands in chronic kidney disease rats with high-phosphate diet. *Hum Cell* 2016; 29(4): 155-61.

III. 学会発表

- 1) 重谷安代. (口頭) ポリプテルスの体軀側線感丘は発生を通じて表層に見られる. 第122回日本解剖学会総会・全国学術集会. 長崎, 3月.
- 2) 辰巳徳史, 小林律子, 西野弘嵩, 長澤竜樹, 矢野十織, 野田真継, 藤村衛至(新潟大), 岡田典弘¹⁾²⁾ (¹FAIS, ²Univ Cheng Kung), 岡部正隆. (ポスター) 肺が先, 鰓が後 ポリプテルスでわかった肺, 鰓の進化. 第122回日本解剖学会総会・全国学術集会. 長崎, 3月.
- 3) 矢野十織, 長澤竜樹, 西野弘嵩, 岡部正隆. (ポスター) 原始魚類ポリプテルスの実験動物化を目指した基盤整備. 第122回日本解剖学会総会・全国学術集会. 長崎, 3月.
- 4) 李 鹿璐, 矢野十織, 川上浩一(国立遺伝学研究所), 田村宏治(東北大), 岡部正隆. (口頭) ゼブラフィッシュのヒレにおける骨-連結部パターンの形成機構. 第122回日本解剖学会総会・全国学術集会. 長崎, 3月.
- 5) 久保優芽佳, 辰巳徳史, 鈴木英明, 岡部正隆. (口頭) 発生期横隔膜の部位別トランスクリプトーム解析. 第122回日本解剖学会総会・全国学術集会. 長崎, 3月.
- 6) Yamamoto-Fukuda T, Tatsumi N, Takahashi M, Akiyama N, Okabe M, Kojima H. (Poster) Neural crest cell might be origin of middle ear cholesteatoma. AOR (Association for Research in Otolaryngology) 40th Annual MidWinter Meeting. Baltimore, Feb.
- 7) 岡部正隆. (シンポジウム: 本当にオモロイ生き物

- の分子生物学)脊椎動物の進化発生学研究における「古代魚」ポリプテルス. 第39回日本分子生物学会年会. 横浜, 12月.
- 8) 山田 琢, 辰巳徳史, 安楽 茜, 鈴木英明, 亀島佐保子, 大城戸一郎, 横尾 隆, 岡部正隆. (ポスター) Gcm2コンディショナルノックアウトマウスを用いた, マウス成獣副甲状腺におけるGcm2遺伝子の機能解析. 第39回日本分子生物学会年会. 横浜, 12月.
- 9) 辰巳徳史, 久保優芽佳, 鈴木英明, 岡部正隆. (ポスター) 発生中横隔膜のトランスクリプトーム解析. 第39回日本分子生物学会年会. 横浜, 12月.
- 10) 亀島佐保子, 辰巳徳史, 安楽 茜, 鈴木英明, 大城戸一郎, 横尾 隆, 岡部正隆. (ポスター) 虚血再還流モデルを用いたマウス腎臓におけるGcm1遺伝子の機能解析. 第39回日本分子生物学会年会. 横浜, 12月.
- 11) 重谷安代. (口頭) 神経板外植片培養法による神経板の前ブラコード外胚葉組織への転換. 東京慈恵会医科大学基礎教員連絡会. 東京, 11月.
- 12) 重谷安代, 若松義雄(東北大), 立花利公, 岡部正隆. (ポスター) 神経板外植片培養法による神経板の前ブラコード外胚葉組織への転換. 第133回成医会総会. 東京, 10月.
- 13) 辰巳徳史, 小林律子, 矢野十織, 野田真継, 藤村衡至(新潟大), 岡田典弘^{1),2)}(¹FAIS, ²Univ Cheng Kung), 岡部正隆. (ポスター) ポリプテルスは四足動物と共通した肺を持つ. 第6回Tokyo Vertebrate Morphology Meeting. 東京, 8月.
- 14) 重谷安代, 矢野十織, 岡部正隆. (ポスター) ポリプテルス側線感丘の形態形成. 第6回Tokyo Vertebrate Morphology Meeting. 東京, 8月.
- 15) Tsukiji N¹⁾, Inoue¹⁾, Tatsumi N, Shirai T¹⁾, Tamura S¹⁾, Sasaki T¹⁾, Sato K¹⁾, Okabe M, Ozaki Y¹⁾Suzuki-Inoue K¹⁾ (¹Univ Yamanashi). (Poster) CLEC-2 on platelets is essential for alveogenesis and respiratory function by regulating differentiation of lung mesothelial cells. JSDB (Japanese Society of Developmental Biologists) Special Symposium: Frontier of Developmental Biology Hosted by JSDB. Tokyo, June.
- 16) Shigetani Y, Yano T, Okabe M. (Poster) Morphogenesis of lateral line neuromast in the trunk of Polypterus. ISOT2016 (17th International Symposium on Olfaction and Taste). Yokohama, June.
- 17) 岡部正隆. (特別企画5: 目からウロコの基礎医学) ご先祖さまの上陸作戦. 第115回日本皮膚科学会総会. 京都, 6月.
- medical research. 東京慈恵会医科大学第21回医学生のための先端医学セミナー. 東京, 11月.

V. その他

- 1) 李 鹿璐. (Oral) Zebrafish as a tool for basic

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 眞紀 筋生理学・体力医学
准教授：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。この状態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わかっているが, ではこの分子間相互作用が具体的にどのようなものであるかについてはいまだ明らかでない。これは NMR 法と MRI 法が, 水集団アンサンブルの振る舞いをみる方法であり, 同じ振る舞いが様々な分子間相互作用の結果として表れ得ることが, 各水集団の特性を分子間相互作用レベルの知見と直接結び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 (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, つまり水が水に融けるような相転移の検出に優れているため, その温度変化で形成/崩壊する分子間相互作用を熱エネルギーとして検出することができる。

昨年度までの研究により, 骨格筋線維では -10°C 以下で融ける水の融解ピークが少なくとも2種類あることがわかっていた。さらに, 60°C もしくは 80°C まで加熱すると, 変性熱と思われる吸熱ピークが生じ, これらの吸熱ピークが観察された前後では融解ピークが大きく変化することがわかっている。今年度は 60°C や 80°C に加熱をした標本でみられていた融解ピークの変化は, 筋線維構造のどの部分とリンクしているかを電子顕微鏡像から検討した。

除細胞膜処理したカエル骨格筋 (スキンドファイバー) を, 硬直状態にしたのちに -80°C まで一度冷却した後室温まで戻したサンプル, $+60^{\circ}\text{C}$ まで加熱したサンプル, $+80^{\circ}\text{C}$ まで加熱したサンプル, 室温のまま冷却を一度もしないサンプルについて4種類の電子顕微鏡像を取得した。一度凍結したサンプルはサルコメア間の一部に隙間ができるなどの変化はあったが, サルコメアの内部構造には一度も凍結させていないサンプルと比較して大きな変化は認められなかった。一方, 60°C まで加熱したサンプルは

主に A 帯に大きな変化がみられた。 80°C まで加熱したサンプルでは A 帯だけでなくサルコメア全体にわたる変化が認められた。また, 60°C , 80°C は Dergez らが調べたミオシンやアクチンの変性温度とそれぞれ近い値であった。 -10°C 以下の融解ピークは 60°C や 80°C 加熱後に大きく変化することから, それぞれサルコメア内の特定の構造を反映している可能性が考えられた。

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 法および QCM 法を用いて筋タンパク質周囲に存在する水構造の測定を試み, 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焦点を当てて研究している。

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その束縛量を計算した結果は, ミオシンフィラメント懸濁液の NMR 緩和経過から得られた測定結果と非常に良い相関がみられた。ミオシン頭部の ATP 分解素過程での反応中間体は, 硬直状態と M・ATP 状態では多くの水を束縛し, 他の中間体 M・ADP・Pi と M・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。これらの結果を踏まえて, 本年度は筋原線維懸濁液の 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ところ, QCM 法による測定やミオシンフィラメント懸濁液での NMR 測定で得られた結果と同様に, 硬直状態と M・ATP 状態では多くの水を束縛し, 他の中間体 M・ADP・Pi と M・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 法による測定と同程度であった。

III. 骨格筋肥大に対するポリアミンの役割

筋力低下の原因には, 加齢に伴う筋減弱を特徴とする病態 (サルコペニア) や, 神経支配が消失することによる筋萎縮が知られている。しかしこれらの詳細なメカニズムは不明である。大豆食品等に含まれているポリアミンは微生物, 動物, 植物を問わず生体内において普遍的に存在する生理活性アミンで, 代表的なものにプトレシン, スペルミジン, スペルミンがある。これらは主として核酸, 特に RNA と相互作用することによりタンパク・核酸合成を促進し, 細胞増殖因子として機能する。生体内では, プ

トレシニン⇄スペルミジン⇄スペルミンと相互変換することにより、ポリアミンとしての至適濃度が厳密に保たれている。また、アルツハイマー病にも関与している。そこで我々はポリアミンの骨格筋肥大に対する効果に期待して検証した。マウスの坐骨神経を片側除去し、その直後からポリアミン投与を開始し、除神経3週間後にCTによる画像撮影を行い、対照群とポリアミン投与群とで下肢の筋肉量を解析した。また、マウス骨格筋幹細胞(C2C12細胞)を用いて、筋芽細胞の増殖、及び多核になる分化過程に対するポリアミンの効果を検査した。

除神経実験においてポリアミン投与群では、対照群に比べて健足側の筋肉量が有意に増加した。骨格筋幹細胞の実験において、ポリアミン添加は多核になる細胞数、および一つの骨格筋細胞に含まれている核の数をもとに有意に増加させた。さらに、さらに、興奮収縮連関もポリアミン添加群で増強した。ポリアミンは骨格筋幹細胞の分化過程の促進及び収縮機能の促進により筋肥大を起こすことが示唆された。現在筋肥大を起こすシグナル経路について解析中である。

IV. 心筋の興奮性に対するポリアミンの効果

ポリアミンは多くの生理的に重要なチャネルに結合してイオン透過性を修飾する作用を持つ。特に心筋では、心筋細胞の活動電位シグナルの形成に必須な内向き整流性カリウムチャネルを膜電位依存的に抑制することが明らかにされている。運動負荷に誘発されたスポーツ性肥大心でも心筋細胞のポリアミン濃度が上昇することが動物実験により報告されているが、この際のポリアミン濃度の変動がスポーツ訓練中に不整脈などを引き起こす可能性が示唆される。そこでポリアミン濃度の上昇が心筋細胞の興奮活動に与える影響をラットの心筋細胞および個体を用いて調べた。経口投与の長期効果は、ラットを回転車輪により自発走を行わせて心肥大を誘発した群としない群のそれぞれで比較した。長期経口投与後の心形態変化は臓器重量と光学顕微鏡像から評価した。

心筋細胞の興奮活動は蛍光カルシウム指示薬および蛍光膜電位指示薬を導入することにより評価した。細胞外液にポリアミン(スペルミン、スペルミジン、プトレシニン)を添加すると新生仔ラットから調整した自発拍動性心筋細胞の興奮の頻度が抑制された。またスペルミンは若齢ラットから調整した非拍動性心筋細胞の細胞内カルシウム濃度を増加させたが、このときに膜電位変化は観察されなかった。一方で、

ラット個体にプトレシニンを静脈注射すると、心拍数の抑制および心電図波形の変化が見られた。長期経口投与後の心形態と心電図上への明らかな影響は運動群と非運動群のどちらにおいても認められなかったが、ポリアミンの血中濃度は非運動群のほうが運動群よりも高い値を示した。

これらの結果より、経口摂取したポリアミンが運動とリンクした巧妙な代謝調節を受けてい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 -10°C 以下で融ける2つの融解ピークが存在すること、その融解熱が 60°C および 80°C の加熱変性を加えると大きく変化することがわかっていた。今年度は 60°C および 80°C の加熱変性が特にどのような構造を変化させているか電子顕微鏡像を取得し、検討した。その結果、サルコメア内の構造を反映して -10°C 以下の融解ピークが変化している可能性は明らかになってきたが、これらの実験結果はカエル骨格筋のみで行っている。今後は心筋などの他の筋線維や、ラット・ウサギなどの哺乳類でも同様の融解ピークが確認されるかを検討することが課題である。

筋原線維懸濁液のNMR緩和経過から見積もった水の束縛量はQCMの測定と良い相関は示したものの、タンパク質あたりの絶対量は大きく異なった。筋原線維懸濁液では筋タンパク溶液に比べてより高次元の配列化が進むことに起因しているのかどうかを知るために、今後、細いフィラメントを取り除いた筋原線維標本を用いたNMR測定を行う予定である。

2. 骨格筋には可塑性(筋線維タイプの変化)や筋損傷から再生する能力がある。その能力の大半は骨格筋幹細胞によって担われている。まず、骨格筋幹細胞を用いてポリアミンの作用を検証することにより細胞分化過程において多核の筋細胞が増加し分化を促進するという結果を得ることができた。加えて生体において、筋肥大過程にポリアミン摂取が関与しているかを検証する実験系を確立できた。今後は再生過程におけるポリアミンの関与を更に検証する。具体的にはマウスの足の筋肉にコブラ由来の毒を注入することにより、当該筋の筋線維を損傷させ、ポリアミン摂取群と対照群に分けて筋損傷からの回復過程をMRI法で観察することにより回復過程の経時変化を解析する予定である。本研究でポリアミン摂取が筋損傷の回復に寄与することが明らかであれば、ポリアミン含有食品を食べることの有効性が

期待でき、健康寿命の延伸のための指針作成にも繋がる。一方、ポリアミンの心機能に対する効果についての実験は、細胞レベルでの研究を踏まえて本格的に個体での経口投与実験を開始することができたが、細胞や静脈注射で観られていた効果と個体での結果を照合するには、ポリアミンの代謝制御について詳細に調べることが重要であることを改めて認識した。来年度は今年度に採取した組織でのポリアミン濃度や酵素活性解析を行うことでポリアミンの個体での効果を系統的に評価し、細胞での実験結果と突き合わせることでポリアミン経口投与の心機能への効果を詳らかにしていきたい。なお、ポリアミンに関する実験は分子生物学講座の大城戸真喜子氏と協同行った。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Sugi H (Teikyo Univ), Yamaguchi M, Ohno T, Kobayashi T (Shibaura Inst Tech), Chaen S (Nihon Univ), Okuyama H. Tension recovery following ramp-shaped release in high-Ca and low-Ca rigor muscle fibers: evidence for the dynamic state of AMADP myosin heads in the absence of ATP. *PLoS One* 2016; 11(9) : e0162003.
- 2) Ohno T, Arao T (Nihon Univ), Sugi H (Teikyo Univ). Effect of inorganic phosphate and low pH on the force-velocity relation of single skinned skeletal muscle fibers studied by applying parabolic fiber length changes. *J Nanomed Nanotechnol* 2017; 8(1) : 428.
- 3) Mikami Y¹⁾²⁾ (²Toho Univ), Kanemaru K¹⁾, Okubo Y¹⁾, Nakaune T¹⁾, Suzuki J¹⁾, Shibata K¹⁾, Sugiyama H¹⁾, Koyama R¹⁾, Murayama T³⁾, Ito A¹⁾⁴⁾ (⁴Teikyo Univ), Yamazawa T, Ikegaya Y¹⁾, Sakurai T³⁾ (³Juntendo Univ), Saito N¹⁾, Kakizawa S (Kyoto Univ), Iino M¹⁾⁵⁾ (¹Univ Tokyo, ⁵Nihon Univ). Nitric oxide-induced activation of the type 1 ryanodine receptor is critical for epileptic seizure-induced neuronal cell death. *EBioMedicine* 2016; 11 : 253-61.
- 4) Murayama T¹⁾, Kurebayashi N¹⁾, Ogawa H²⁾, Yamazawa T, Oyamada H (Showa Univ), Suzuki J²⁾, Kanemaru K²⁾, Oguchi K²⁾, Iino M²⁾ (²Univ Tokyo), Sakurai T¹⁾ (¹Juntendo Univ). Genotype-phenotype correlations of malignant hyperthermia and central core disease mutations in the central region of the RYR1 channel. *Hum Mutat* 2016; 37(11) : 1231-41.
- 5) Yamazawa T, Nakamura N (Kyoto Univ), Sato M¹⁾, Sato C¹⁾ (¹AIST). Secretory glands and microvascular systems imaged in aqueous solution by atmospheric scanning electron microscopy (ASEM). *Microsc Res Tech* 2016; 79(12) : 1179-87.

II. 総説

- 1) 柿澤 昌 (京都大), 山澤徳志子. 【脳における細胞内 Ca²⁺ ストアの制御機構と脳疾患の新たな治療戦略】脳における新規細胞内カルシウム放出機構 一酸化窒素依存的カルシウム放出 制御機構と神経機能への関与. *日薬理誌* 2016 ; 147(4) : 194-9.
- 2) 山澤徳志子, 柿澤 昌 (京都大). 【脳における細胞内 Ca²⁺ ストアの制御機構と脳疾患の新たな治療戦略】脳における新規細胞内カルシウム放出機構 一酸化窒素依存的カルシウム放出 神経細胞死への関与. *日薬理誌* 2016 ; 147(4) : 200-5.
- 3) Mikami Y (Toho Univ), Kakizawa S (Kyoto Univ), Yamazawa T. Essential roles of natural products and gaseous mediators on neuronal cell death or survival. *Int J Mol Sci* 2016; 17(10) : E1652.

III. 学会発表

- 1) 竹森 重. (オーガナイズドセッション: 知の身体性 2) 盲点補完則にみる中枢の創造性~自覚的空間座標系の身体外への拡張投射~. 2016年度人工知能学会全国大会. 北九州, 6月.
- 2) Hirano K, Nakahara N, Hiratsuka R, Yamauchi H, Takemori S. (Oral) Evaluation by X-ray diffraction of minute structural change due to the eccentric contraction. 第71回日本体力医学会大会. 盛岡, 9月. [*J Phys Fit Sports Med* 2016; 5(6) : 427]
- 3) Ohno T, Yamazawa T, Yamaguchi M, Ohkido M. (Poster) The effects of polyamine to skeletal muscle. 第71回日本体力医学会大会. 盛岡, 9月. [*J Phys Fit Sports Med* 2016; 5(6) : 439]
- 4) Yamaguchi M, Yamazawa T, Ohkido M, Ikeda M, Yamauchi H, Takemori S. (Oral) Effect of polyamine on cardiac cells. 第71回日本体力医学会大会. 盛岡, 9月. [*J Phys Fit Sports Med* 2016; 5(6) : 448]
- 5) Yamazawa T, Nakamura N (Kyoto Univ), Sato M¹⁾, Sato C¹⁾ (¹AIST). (Oral) Observation of secretory glands in aqueous solution by ASEM. 第71回日本体力医学会大会. 盛岡, 9月. [*J Phys Fit Sports Med* 2016; 5(6) : 474]
- 6) 平野和宏, 中原直哉, 山内秀樹, 平塚理恵, 山口眞紀, 竹森 重. (ポスター) 骨格筋を強くする遠心性収縮負荷の筋節内検知センサ. 第133回成医会総会. 東京, 10月.
- 7) Yamazawa T. (Invited Lecture) Observation of

- salivary organs in open aqueous solution by atmospheric scanning electron microscopy (ASEM). 21st World Congress on Advances in Oncology and 19th International Symposium on Molecular Medicine. Athens, Oct.
- 8) 山澤徳志子. (招待講演) 大気圧電子顕微鏡によるドライマウス分泌腺の観察. 日本顕微鏡学会第59回シンポジウム. 東京, 11月.
- 9) Ohno T, Sano H. (Poster) Spin-spin relaxation of ^1H NMR signals from myofibril suspension during cross-bridge cycling. 第54回日本生物物理学会年会. つくば, 11月. [生物物理 2016; 56(Suppl.1-2) : S301]
- 10) Nakahara N, Ohno T, Kimura M, Kimura S, Takemori S. (Poster) Interaction between water and myoproteins revealed by melting points. 第54回日本生物物理学会年会. つくば, 11月. [生物物理 2016; 56(Suppl.1-2) : S301]
- 11) Yamazawa T, Nakamura N (Kyoto Univ), Sato M¹⁾, Sato C¹⁾ (¹AIST). (Poster) Secretory glands imaged in aqueous solution by atmospheric scanning electron microscopy (ASEM). 第54回日本生物物理学会年会. つくば, 11月. [生物物理 2016; 56(Suppl.1-2) : S328]
- 12) 山口真紀, 山澤徳志子, 大城戸真喜子, 池田道明, 栗原 貫, 山内秀樹, 竹森 重. (口頭) 心興奮現象に対するポリアミンの効果. 日本ポリアミン学会第8回年会. 習志野, 1月.
- 13) Yamazawa T, Nakamura N (Kyoto Univ), Sato M¹⁾, Sato C¹⁾ (¹AIST). (Poster) Secretory glands imaged in aqueous solution by atmospheric scanning electron microscopy. 61st Biophysical Society Annual Meeting. New Orleans, Feb.
- 14) 平野和宏, 中原直哉, 山内秀樹, 平塚理恵, 山口真紀, 竹森 重. (ポスター) 低強度の速心性収縮は回復してもサルコメア構造に分子レベルでほとんど影響を与えない. 第8回MLFシンポジウム/第34回PFシンポジウム. つくば, 3月.
- 15) 山澤徳志子, 村山 尚¹⁾, 大城戸真喜子, 山口真紀, 山内秀樹, 竹森 重, 桜井 隆¹⁾, 大野哲生 (¹順天堂大). (口頭) 骨格筋の増殖と分化におけるポリアミンの調節機構. 第90回日本薬理学会大会. 長崎, 3月.
- 16) Nakahara N, Ohno T, Kimura M, Kimura S, Takemori S. (Poster) Interaction between water and myoproteins in skinned skeletal muscle detected by DSC. 第94回日本生理学会大会. 浜松, 3月. [J Physiol Sci 2017; 67(Suppl.1) : S167]
- 17) Ohno T. (Poster) Spin-spin relaxation of ^1H NMR signals from myofibril suspension with or without ATP-analogue. 第94回日本生理学会大会. 浜松, 3月. [J Physiol Sci 2017; 67(Suppl.1) : S167]
- 18) Yamazawa T, Murayama T¹⁾, Ohkido M, Yamaguchi M, Yamauchi H, Takemori S, Sakurai T¹⁾ (¹Junendo Univ), Ohno T. (Poster) Effects of polyamines on skeletal muscle. 第94回日本生理学会大会. 浜松, 3月. [J Physiol Sci 2017; 67(Suppl.1) : S168]
- 19) Kurihara T, Nakahara N, Ohno T, Yamazawa T, Yamaguchi M, Takemori S. (Poster) The structure and function of extraocular muscle fibers. 第94回日本生理学会大会. 浜松, 3月. [J Physiol Sci 2017; 67(Suppl.1) : S169]
- 20) Hirano K, Yamauchi H, Nakahara N, Hiratsuka R, Yamaguchi M, Takemori S. (Poster) Evaluation by X-ray diffraction of minute structural change in the sarcomere due to the mild-intensity eccentric contraction. 第94回日本生理学会大会. 浜松, 3月. [J Physiol Sci 2017; 67(Suppl.1) : S169]

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
准教授：草刈洋一郎 筋病態学

教育・研究概要

I. 教育概要

2016年度に本講座は以下の課目を担当した。

医学科：コース基礎医科学Ⅱ（循環器ユニット・泌尿器ユニット・呼吸器ユニット）、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、症候から病態へ

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を、ラット胎仔、ニワトリ胚、ヒト標本を用いて検討している。2016年度は母体感染（絨毛膜炎）がiNOSを介して動脈管の閉鎖を遅延することを明らかにした。

2) 組織線維化（心臓・肝臓）を来す病態解明

心筋線維化や肝臓線維化は組織機能を低下させ、予後を悪化させることが知られている。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、その心筋カルシウム動態について調べて、論文発表した。さらにこのモデルを利用して線維化決定因子・バイオマーカーの同定を目指している。さらに肺動脈絞扼術後に肝臓の線維化が生じる機序は不明であったが、我々は、低心拍出量が肝臓の線維化に重要であることを明らかにした。本研究は、本学小児科との共同研究の成果である。

3) 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。我々は、プロスタグランジン受容体の発現様式から、動脈管細胞が大動脈部分に迷入し、これが術後の再狭窄の原因になる

可能性を見出した。現在、動脈管細胞の迷入の進展が及ぶ範囲を詳細に検討中である。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. 筋小胞体機能の制御機構の解明

心機能や骨格筋機能を維持する上で、筋小胞体を介した Ca^{2+} 調節は中心的な役割を担う。2016年度は筋小胞体膜タンパク質であり、SERCA2の抑制作用をもつsarcoplipin欠損が筋ジストロフィーの機能低下を改善させる可能性のある実験結果を得た。後半の研究は国立精神・神経医療研究センター・武田伸一先生ら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、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、糖代謝が亢進するが、その代謝改善にビタミン B_1 が有効であるかを検討する実験を行った。心臓の虚血再灌流障害時において、ビタミン B_1 (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。現在、質量分析法によって、エネルギー代謝の変化を起こす因子を網羅的に解析している。

4. 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

我々は、FRET型 Ca^{2+} 指示タンパク質であるyellow Cameleon-Nano140 (YC-Nano140) と α -actininの融合タンパク質をラット幼若心筋細胞に発現させ、単一サルコメアの挙動と細胞内局所 Ca^{2+} 濃度変化を同時に計測した。その結果、幅広い温度領域における自発拍動時の細胞内局所 Ca^{2+} 濃度変化や、37°Cにおける電気刺激(5Hz)時の Ca^{2+} 濃度変化を追跡することができた。また、 Ca^{2+} トランジェントの合間に生じる局所的な Ca^{2+} ウェーブも観測でき、サルコメアの短縮率と高い相関性を示した。我々が開発した計測手法は、正常および病態心筋における興奮収縮連関の分子メカニズムを理解する上で有用であると期待される。

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した。その結果、生きたマウスの心筋細胞内サルコメア動態を、高空間(20nm)・時間(10nm)

分解能で計測し、また心電図・心臓内圧と同時に計測することに成功した。その結果、in vivo心臓においてサルコメアはその分布領域の短いレンジで動いていること、また、拡張期から収縮期に至るサルコメア長の変化分と左心室内圧の変化分との間に高い相関性が存在することが見出された。この結果は、従来の通説とは異なり、心臓機能の制御において、サルコメア長の絶対値ではなくサルコメア動態が重要であることを示す。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。

3) In vivo興奮収縮連関

In vivoにおけるナノレベルの収縮関連分子の動態と心臓拍動の繋がりを調査するにあたり我々は、心臓内部の心筋細胞局所のCa²⁺動態を正確に計測する技術を開発した。すなわち、in vivo心臓内部ではCa²⁺濃度上昇はある決まった位置において円状に広がり、それが細胞内に広がってゆく。我々は新たな解析法を創出し、Ca²⁺ウェーブが発生する原点位置と時間、広がる速度を推定することに成功した。

「点検・評価」

1. 教育

医学科・コース基礎医科学Ⅱ（循環器ユニット・泌尿器ユニット）及び看護学科・解剖生理学Ⅲにおいて、2015年の方針を踏襲した。コース基礎医科学Ⅱにおいては、生理学実習において呼吸機能を教えることから、呼吸器ユニットの一部を担当することになった。さらに、クリッカーの使用を含めたactive learningへの取り組みは、一部教員に限定されているため、今後、広く利用を進めてゆくことが望まれる。2016年度もe-learningを利用して、試験対策の練習問題を配信した。これまで受講者が必ずしも多くなかったことから2016年度は、学生全員に対して半強制的に受講することを促し、殆どの学生が受講した。

2015年から実習書を作成し、学生への利便性を増している。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。今後は実習前の予習を充実させる必要があると考えている。

研究室配属は宇宙航空医学研究室への配属はなく本講座のみで6名の学生を指導した。昨年度同様に6週間で個々の学生に研究テーマを持たせて取り組

ませるとともに、6名全員の学生に対し、配属開始と終了時に研究プレゼンテーションを行わせた。

2. 研究

上述した研究テーマは、各教員が自ら発案し、小規模な研究グループを形成して、独自性を保ちつつ、研究を推進している。

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、2016年度には4回開催を果たすことが出来た。

2016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、科研費の一部は最終年度となるため、さらなる研究発展のため、科研費の新規採択及び大型研究費の獲得を、今後も目指してゆく必要がある。

研究活動の成果として、教員・大学院生の奮起によって、2016年度は原著英文論文7編、総説4編を発信することが出来、2015年度よりは増加した。今後も原著論文をコンスタントに発表し、より高いレベルの雑誌に掲載してゆく必要がある。

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、2015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。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Onda A¹⁾, Kono H¹⁾ (¹Teikyo Univ), Jiao Q (Hangzhou Normal Univ), Akimoto T (Univ Tokyo), Miyamoto T (Tsukuba Univ), Sawada Y (Natl Rehabilitation Ctr), Suzuki K²⁾, Kusakari Y, Minamiswa S, Fukubayashi T²⁾ (²Waseda Univ). A new mouse model of skeletal muscle atrophy using spiral wire immobilization. *Muscle Nerve* 2016; 54(4): 788-91.
- 2) Tsukamoto S, Fujii T, Oyama K, Shintani SA (Univ Tokyo), Shimozawa T¹⁾, Kobirumaki-Shimozawa F, Ishiwata S¹⁾ (¹Waseda Univ), Fukuda N. Simultaneous imaging of local calcium and single sarcomere length in rat neonatal cardiomyocytes using yellow Cameleon-Nano140. *J Gen Physiol* 2016; 148(4): 341-55.

- 3) Ito K, Hongo K, Date T, Ikegami M, Hano H, Owada M, Morimoto S, Kashiwagi Y, Katoh D, Yoshino T, Yoshii A, Kimura H, Nagoshi T, Kajimura I, Kusakari Y, Akaike T, Minamisawa S, Ogawa K, Minai K, Ogawa T, Kawai M, Yajima J (Cardiovascular Inst), Matsuo S, Yamane T, Taniguchi I, Morimoto S (Kyushu Univ), Yoshimura M. Tissue thrombin is associated with the pathogenesis of dilated cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2017; 228: 821-7.
- 4) Kusakari Y, Urashima T, Shimura D, Amemiya E, Miyasaka G, Yokota S, Fujimoto Y, Akaike T, Inoue T, Minamisawa S. Impairment of excitation-contraction coupling in right ventricular hypertrophied muscle with fibrosis induced by pulmonary artery banding. *PLoS One* 2017; 12(1): e0169564.
- 5) Shimozawa T¹⁾, Hirokawa E, Kobirumaki-Shimozawa F, Oyama K, Shintani SA (Univ Tokyo), Terui T, Kushida Y, Tsukamoto S, Fujii T, Ishiwata S¹⁾ (¹Waseda Univ), Fukuda N. In vivo cardiac nano-imaging: A new technology for high-precision analyses of sarcomere dynamics in the heart. *Prog Biophys Mol Biol* 2017; 124: 31-40.

II. 総 説

- 1) Akaike T, Minamisawa S. Prostaglandin E-mediated vascular remodeling of the ductus arteriosus and ductus-dependent congenital heart diseases. *J Mol Genet Med* 2016; 10: 3.
- 2) 赤池 徹, 南沢 享. 動脈管閉鎖のメカニズム 分子機序に基づく治療への再考. *日小児会誌* 2016; 120(10): 1444-52.

III. 学会発表

- 1) 藤本義隆, 浦島 崇, 伊藤怜司, 河内貞貴, 梶村いちげ, 赤池 徹, 小川 潔, 南沢 享. (ポスター) Pulmonary hypertension due to left heart disease の機序解明を目的としたモデル動物作製の試み. 第52回日本小児循環器学会・学術集会. 東京, 7月.
- 2) 久我和寛, 草刈洋一郎, 南沢 享. (ポスター) FGF23によるTGF- β を介した心臓線維化促進効果. 心血管膜輸送研究会2016. 福岡, 10月.
- 3) Fujimoto Y, Akaike T, Kusakari Y, Minamisawa S. (Poster) Pulmonary hypertension due to left atrium stenosis caused intrapulmonary venous arterialization in rats. The 7th Scientific Meeting of Asian Society for Vascular Biology. Hualien, Oct.
- 4) Fujimoto Y, Urashima T, Akaike T, Kusakari Y, Minamisawa S. (Poster) Pulmonary hypertension due to left atrium stenosis caused intrapulmonary ve-

- nous arterialization in rats. American Heart Association Scientific Sessions 2016. New Orleans, Nov.
- 5) 大山廣太郎. (口頭) 細胞内Ca²⁺制御システムにおける発熱・感温機構の一細胞顕微解析. 第1回Biothermology Workshop. 岡崎, 12月.
- 6) Akaike T, Minamisawa S. (Poster) A sarcoplasmic reticulum localized protein phosphatase targets phospholamban threonine-17 phosphorylation and regulates ischemia-reperfusion injury. 第33回国際心臓研究学会日本部会 (ISHR2016). 東京, 12月.
- 7) Kuga K, Kusakari Y, Akaike T, Minamisawa S. (Oral) FGF23 promote cardiac fibrosis by activating FGFR1 in presence of TGF- β stimulation. 第33回国際心臓研究学会日本部会 (ISHR2016). 東京, 12月.
- 8) Fujimoto Y, Urashima T, Akaike T, Kusakari Y, Minamisawa S. (Oral) Intrapulmonary venous remodeling caused by pulmonary hypertension due to left atrium stenosis in rats. 第33回国際心臓研究学会日本部会 (ISHR2016). 東京, 12月.
- 9) Yokota T, Zhang Q, Ding Y, Minamisawa S, Hsiai T, Kulkarni R, Xiao X, Wang Y. (Oral) p38 MAP Regulates Chamber Specific Postnatal Remodeling of Cardiac Ventricles. 第33回国際心臓研究学会日本部会 (ISHR2016). 東京, 12月.
- 10) 岸渕安也名, 赤池 徹, 南沢 享. (ポスター) ゲンタマイシンによる新生仔ラット動脈管閉鎖への影響. 第94回日本生理学会大会. 浜松, 3月.
- 11) 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. (ポスター) ラット幼若心筋細胞のZ線におけるYellow Cameleon-Nano140融合 α -actinin発現を用いたサルコメア動態と局所的カルシウムの同時観測. 第94回日本生理学会大会. 浜松, 3月.
- 12) 小比類巻生, 福田紀男. (シンポジウム11: 日本生物物理学会連携シンポジウム 生物物理学的手法による生理学研究の新展開) マウス心臓における興奮収縮連関のナノイメージング. 第94回日本生理学会大会. 浜松, 3月.
- 13) 南沢 享. (シンポジウム22: 小胞体Ca²⁺ストア研究の進展) 心筋筋小胞体でのカルシウム再取り込み機構. 第94回日本生理学会大会. 浜松, 3月.
- 14) 金 美香¹⁾²⁾ (¹国立循環器病センター研究所), 横山詩子²⁾, 石渡 遼²⁾, 南沢 享, 石川義弘²⁾ (²早稲田大). (シンポジウム38: 酸素濃度変化が起点となる心血管生理調節機構) 酸素化により動脈管は解剖学的閉鎖を誘導する. 第94回日本生理学会大会. 浜松, 3月.
- 15) 碓井文雄, 山田祐揮, 草刈洋一郎, 南沢 享. (ポスター) 心筋過伸展による線維化関連因子発現変化.

第 94 回日本生理学会大会. 浜松, 3 月.

- 16) 田代倫子¹⁾, 小比類巻生, 井上 華¹⁾, 田井 忍¹⁾, 福田紀男, 小林 了¹⁾, 小西真人¹⁾ (1 東京医科大). (ポスター) ラット心室筋細胞の Na⁺ 依存性 Mg²⁺ 汲み出し機構における SLC41A1. 第 94 回日本生理学会大会. 浜松, 3 月.

V. その他

- 1) 南沢 享. 動脈管平滑筋細胞, 内皮細胞から分泌される血管リモデリング因子の同定. 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「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」研究成果報告書 2016; 113-6.
- 2) 草刈洋一郎. SI 医学応用による心筋線維化バイオマーカーの検索. 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「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」研究成果報告書 2016; 105-7.
- 3) 赤池 徹. 心筋の発達・分化における心筋線維芽細胞の役割の解明. 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「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」研究成果報告書 2016; 108-10.
- 4) 中邨智之 (関西医科大), 南沢 享, 青木浩樹 (久留米大), 横山詩子 (横浜市立大). 動脈弾性板の形成・破壊の分子機構とその動脈疾患における役割. がん・心臓病の基礎的・先駆的研究事業報告書 (平成 27 年度公益財団法人車両競技公益資金記念財団) 2016; 23-35.

生 化 学 講 座

教 授: 吉田 清嗣 分子腫瘍学

教育・研究概要

I. 乳癌幹細胞株 iCSCL10A の転移機構の解析

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, 多分化能, 薬剤耐性能, 造腫瘍能などの癌幹細胞の性質を保持しているが, その転移能については不明である。そこで, 近赤外蛍光タンパク質 iRFP を iCSCL-10A 細胞に安定発現させ, 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転移の有無を調べた。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。次に, iCSCL-10A 細胞の骨転移に関与する遺伝子を探索するため, セルソーターを用いて骨転移巣から iCSCL-10A 細胞を単離し, マイクロアレイ解析により移入前後での遺伝子発現の変化を調べた。その結果, 細胞接着, シグナル伝達, 代謝などに関係する遺伝子において発現変化が認められた。現在, これら遺伝子の骨転移への関与について解析中である。

II. DYRK2 の機能に重要なアミノ酸残基の同定

DYRK2 は真核生物において進化的に保存された CMGC ファミリーに属するリン酸化酵素である。したがって CMGC ファミリー間で保存されているアミノ酸残基は, DYRK2 においても, その構造や機能に重要であると考えられる。そこで我々は, CMGC ファミリーの機能発現に重要な活性化ループに注目して一連の DYRK2 変異体を作製し, それらの解析を行った。作製した変異体は緑色蛍光タンパク質 (GFP) との融合タンパク質として細胞内で発現される。DYRK2 の活性化ループに存在する 382 番目のチロシン残基 (Y382) は自己リン酸化を受けることが知られており, このリン酸化によって DYRK2 はキナーゼ活性を発揮する。まず, 野生型の DYRK2 を COS7 細胞で強制発現させたところ, 細胞は上皮細胞様に進展した状態から球状に変化した。一方, Y382 がリン酸化されない変異体 (Y382F) を細胞で発現させたところ, COS7 細胞の形態は上

皮細胞様のままであり、GFP-DYRK2は細胞質に局在していた。DYRK2の活性化ループ領域に存在するアミノ酸残基のうち、Y382以外にリン酸化を受ける可能性があるものとしてY380, T381, S385が挙げられる。そこで我々はこれらのアミノ酸残基に対する変異体(Y380F, T381A, S385A)を作製し、COS7細胞内で発現させた。その結果、Y380FとT381Aの表現型は野生型のDYRK2を発現させた場合と同様であり、COS7細胞は球状に変化した。したがって、DYRK2の活性発現において活性化ループ内に存在する380番目のチロシンと381番目のスレオニンは機能的に重要ではないことが示唆される。一方、385番目のセリンをアラニンに置換した変異体(S385A)をCOS7細胞に発現させると、細胞はY382Fを発現させた場合と同様の形態を示した。さらに、このセリン残基を酸性アミノ酸に置換することでリン酸化セリン残基に模倣させた場合(S385EとS385E)においても、その形態はY382FやS385Aと同様に伸展した上皮細胞様のままであった。これらの結果から、活性化ループ内に存在する385番目のセリン残基はDYRK2の機能に重要であると考えられる。

III. Plk1による分裂期染色体制御機構の解析

多くの癌細胞は染色体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に寄与すると考えられているが、詳細な分子機構については未だ不明な点が多くある。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、染色体制御機構の詳細を明らかにすることを目的とした。Plk1阻害剤であるBI2536を用いた解析の結果、Plk1の活性阻害は分裂期においてCAP-H2という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合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分配に必須な役割を担うことが知られている。Plk1によるCAP-H2発現制御についてさらなる解析を進めた結果、CAP-H2の発現低下はCdc20を介したユビキチンプロテアソーム系による分解であることが明らかとなった。さらに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。Ser288は分裂期においてPlk1を介したリン酸化を受け、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、染色体制御に寄与していることが明らかとなった。

IV. がん幹細胞におけるPim-1の機能解析

がん幹細胞はがん細胞の中で幹細胞様の性質をもつ細胞集団として知られており、自己複製能、高い治療抵抗性をもつ。これら幹細胞様の性質は、浸潤や転移、再発などの原因となると考えられている。がん幹細胞は腫瘍内に極少数の割合で存在していると考えられているが、がん幹細胞に制御に関わる因子や細胞内シグナル伝達経路については不明な点が多い。Pim-1はがん遺伝子と知られるリン酸化酵素であり、様々な基質のリン酸化を介して細胞増殖、生存、アポトーシスを制御することが報告されている。また、Pim-1の高発現が多数のがん種で報告されているが、がん幹細胞での機能については不明である。本研究ではPim-1キナーゼのがん幹細胞内での機能に注目し大腸癌細胞株を用いた解析を行った。過去の報告から、*in vitro*におけるsphere formation assayは自己複製能を有するがん幹細胞を選別する方法であることが明らかとなっていることから、sphere形成細胞でのPim-1の機能について解析を行った。その結果、Pim-1はsphere細胞で高発現していることを見出した。また、Pim-1の機能抑制はsphere形成を抑制した。Pim阻害剤を用いた解析から、Pim-1はsphere細胞においてAkt, mTORの活性を制御することが明らかとなった。これらの結果から、Pim-1はAkt/mTORシグナル伝達経路の活性化を介してがん幹細胞の自己複製能の制御に寄与している可能性が示唆された。

「点検・評価」

1. 研究

発癌機構の解明と癌治療への応用を主たるテーマとして研究活動を展開しており、その成果をコンスタントに発信できるようになってきた。2016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、まず乳癌幹細胞の制御と転移について、モデル細胞を用いた解析からその詳細な分子機構の一端を明らかにした。またがん遺伝子として知られているPim-1キナーゼの解析から、がん幹細胞が集積していると考えられているスフィア形成細胞に高発現していることを見出した。Pim阻害剤を用いた解析から、Pim-1はスフィア形成細胞においてAkt, mTORの活性を制御することが明らかとなった。また多くの癌細胞が有する染色体不安定性について

Plk1 キナーゼとコンデンシンとの協調制御を見出し、その分子機構を明らかにした。

2. 教育

主に医学科2年生、3年生、及び看護学科2年生の教育に携わっている。医学科2年生前期のコース基礎医科学Iユニット「分子から生命へ」では、講義・演習・実習を分子生物学講座と密接に連携しながら担当している。演習や実習では、少人数による「議論を通じて考えて理解する」能動的な学習を促すよう周到な準備のもと実施しており、多大な教員の負担はあるものの、充分それに見合う教育効果が得られていると考えている。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Mimoto R, Imawari Y, Hirooka S, Takeyama H, Yoshida K. Impairment of DYRK2 augments stem-like traits by promoting KLF4 expression in breast cancer. *Oncogene* 2017; 36(13) : 1862-72.
- 2) Mimoto R, Nihira NT, Hirooka S, Takeyama H, Yoshida K. Diminished DYRK2 sensitizes hormone receptor-positive breast cancer to everolimus by the escape from degrading mTOR. *Cancer Lett* 2017; 384 : 27-38.
- 3) Yamamoto T, Nihira NT, Yogosawa S, Aoki K, Takeda H, Sawasaki T, Yoshida K. Interaction between RNF8 and DYRK2 is required for the recruitment of DNA repair molecules to DNA double-strand breaks. *FEBS Lett* 2017; 591(6) : 842-53.

II. 総説

- 1) Dashzeveg N, Yoshida K. Crosstalk between tumor suppressors p53 and PKC δ : execution of the intrinsic apoptotic pathways. *Cancer Lett* 2016; 377(2) : 158-63.
- 2) Kagami Y, Yoshida K. The functional role for condensin in the regulation of chromosomal organization during the cell cycle. *Cell Mol Life Sci* 2016; 73(24) : 4591-8.

III. 学会発表

- 1) 井廻良美, 三本 麗, 山口乃里子, 吉田清嗣. 乳癌細胞株においてDYRK2はKLF4を介して幹細胞性を制御する. 第75回日本癌学会学術総会. 横浜, 10月.
- 2) 伊藤大介, 與五沢里美, 矢永勝彦, 吉田清嗣. 大腸癌においてDYRK2はEMTを介して大腸癌の転移・浸潤を制御する. 第75回日本癌学会学術総会. 横浜, 10月.

3) 加賀美裕也, 尾野雅哉, 吉田清嗣. Plk1によるCAP-H2のリン酸化は分裂期におけるコンデンシンIIの機能を制御する. 第75回日本癌学会学術総会. 横浜, 10月.

4) Yoshida K. Tumor suppressive function of DYRK2. DYRK1A, Related Kinases and Human Disease. Saint Malo, Mar.

分子生物学講座

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

教育・研究概要

I. 教育概要

- 今年度は以下の講義・演習・実習を担当した。
- ・「分子から生命へ」講義（アミノ酸代謝，核酸代謝，遺伝子発現制御）
 - ・「分子から生命へ」演習（タンパク質の一生，バイオフィオマトイクス，バイオハザードとケミカルハザード，生体分子の探査法）
 - ・「分子から生命へ」実習（マウス体色発現のメカニズム）
 - ・医学英語専門文献抄読Ⅰ
 - ・症候学演習
 - ・感染症チュートリアル
 - ・行動科学

II. 研究概要

当講座ではアンチザイム (AZ) というポリアミン調節タンパク質の分子機能に焦点を当て、ポリアミン調節系の生物学的意義の解明と医学的応用を目的として研究を推進している。ポリアミンは細胞増殖に必須の生理活性物質であり、個体発生や発がん深く関わっているばかりでなく、最近ではオートファジーを介して長寿（老化抑制）と関連していることが報告されている。AZは細胞内のポリアミン濃度が高値となると翻訳フレームシフト機構によって発現誘導され、ポリアミン合成の律速酵素であるオルニチン脱炭酸酵素 (ODC) に結合し、その活性を抑制するとともにプロテアソームによる分解を促進する。また AZ はポリアミンの細胞内への取り込みも抑制する。このように AZ は細胞内のポリアミンのフィードバック調節を行っている。本年度、AZ・ポリアミンに関する以下の研究を行った。

1. 神経芽細胞腫における MYCN と AZ2 の相互作用の意義

我々が明らかにしてきたがん遺伝子産物 c-Myc の AZ2 を介するユビキチン非依存的分解に関連し、c-Myc のファミリーである MYCN も AZ2 によって分解調節されていると推測し、昨年度プルダウンアッセイによる相互作用と AZ 過剰発現の系による MYCN の分解促進を確認した。本年度は他の神経

芽細胞腫株での AZ2 過剰発現系による MYCN の分解、AZ のノックダウンによる内在性 MYCN の安定化および細胞内局在について解析した。MYCN 遺伝子が増幅されている 2 つの神経芽細胞腫株、Kelly および BE(2)-C 細胞の AZ2 を、siRNA を用いてノックダウンすると、両細胞において MYCN タンパク質の増加が確認された。さらにそのノックダウン細胞における MYCN の分解を解析したところ、特に BE(2)-C 細胞において MYCN の分解が抑制された。また BE(2)-C 細胞における HA-AZ2 と内在性 MYCN の細胞内局在を HA、MYCN 抗体および蛍光二次抗体を用い蛍光顕微鏡で解析すると、プロテアソーム阻害薬 MG132 添加により両タンパク質は核質から核小体へ移行し共局在していた。これらのことから AZ2 は神経芽細胞腫において核や核小体で MYCN と相互作用しその分解を調節している可能性がある。

2. 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 は細胞質でアセチル 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。ODC と同様に AZ による ACLY の分解促進を予想したが、細胞内で AZ1、AZ2 とともに ACLY の分解を促進しなかった。そこで ACLY 活性に対する AZ の効果を、培養細胞より HA タグ付加の AZ1 および ACLY を精製し *in vitro* で解析したところ、AZ の濃度依存的に ACLY 活性を増加させた。これらのことは、AZ1 は ACLY を分解促進するのではなく、逆に活性化することが明らかとなった。さら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 (Tajima A, et al. 2016)。現在、AZ と ACLY を介するアセチル CoA 合成促進作用がポリアミン代謝に与える影響について解析を進めている。

3. 高ポリアミン食摂取による代謝物への影響

加齢に伴いポリアミン量は減少する。高ポリアミン食摂取による代謝への影響を調べる目的で、コントロール食摂取野生型マウス、高ブトレッシン食摂取野生型マウス、およびポリアミン合成の促進した AZ1 遺伝子 *Oaz1* ヘテロ欠損マウス間で代謝物の比較をおこなった。血清のガスクロマトグラフィー質

量分析においては132の化合物が検出された。2-way ANOVA 解析の結果、若齢群-高齢群間で25の化合物が、またコントロール食摂取群、高プロテシ食摂取群およびOaz1ヘテロ欠損群間で18の化合物が、それぞれ有意差のある化合物として同定された。これらの中で、プロテシ投与した高齢マウスの代謝物レベルのパターンは若齢マウス群に部分的に似ていた。

現在これらポリアミンによる代謝物レベルのパターン変化の生理的意義について解析を行っている。

4. ヒト無細胞翻訳系を使ったAZの+1フレームシフト機構の解析

ポリアミンにより誘導されるAZの+1フレームシフトの分子機構について無細胞翻訳系を用いて解析を行っている。AZフレームシフトにはシフト部位の終止コドンが必要であることが知られている。今回、このシフト部位の終止コドン(UGA)をセンスコドン(UUC, UAU, GGA)に置換した変異レポーターを作製し、HeLa細胞抽出液の無細胞翻訳系でフレームシフト解析を行った。すると、これまでの知見と異なり、シフト部位がセンスコドンの変異型AZでも+1フレームシフトがポリアミンにより誘導されてきた。質量分析を行ったところ、この変異型のフレームシフトはオリジナルのシフト部位と同じ位置で起こっていることが確認された。また、シフト部位の終止コドンを、ロイシンをコードしている3種類のコドン(CUG, CUA, UUA, コドン出現頻度はそれぞれ4%, 0.6%, 0.4%)に置換してもフレームシフトが誘導され、これらのロイシンコドン間ではフレームシフト効率には差が見られなかった。これらの結果は、シフト部位のコドンによるリボソームの停滞は、+1フレームシフトの誘導に必ずしも必須ではないことを示している。

〔点検・評価〕

1. 教育

講座としての主な教育は、コース基礎医科学Iユニット「分子から生命へ」講義、演習、実習である。講義では生化学分野のアミノ酸とヌクレオチド代謝を担当したが、糖代謝や脂質代謝などとも関連づけながら講義した。また講義の中で演習問題を行うなど、授業方法を工夫した。分子生物学分野では遺伝子発現の制御について講義した。自己学習課題を提示し学生が論理的に考えられるようにした。演習では、タンパク質の一生というテーマで、生体内でのタンパク質がどのように合成され機能しそして分解

されていくのか、またそれらがどのような生命現象や疾患と関係しているのかを、学生が自己学習しプレゼンテーションするPBL形式で学習させた。演習では実習と連携させて、実習時に必要な生命科学の実験法を理解させ、さらにコンピューターを用いたデータベース上から遺伝子情報の収集法や解析法を学習させ実習の内容の理解度を高めるように工夫した。演習や実習ではレポートを課し、その書き方などに問題がある学生に対しては個別に指導した。さらに実習では、最終日に口頭試験を行い実習の理解度を評価した。実習終了時に学生に対して行った独自のカリキュラム評価では、良好な評価を得た学。

医学英語専門文献抄読Iでは医学・生命科学の英語文献を論文の構成、専門用語、実験手法などを学習しながら精読し、英語論文を読むための導入となるよう指導した。その他教育概要に挙げた演習等を担当したが、これらにおいては、学生がディスカッションにおいて自分の考えや意見を積極的に発言するように指導した。

2. 研究

学会発表はコンスタントに行っているが、講座主体の学術雑誌論文が少ないので、毎年各々の研究から論文発表できるように努力する必要がある。投稿あるいは投稿準備中の論文はあるので徐々に論文数も増加していくと考えている。また研究するための競争的資金の獲得もまだ少ないため一層の努力が必要である。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Jaafar ZA¹⁾, Oguro A, Nakamura Y (Univ Tokyo), Kieft JS¹⁾ (¹Univ Colorado). Translation initiation by the hepatitis C virus IRES requires eIF1A and ribosomal complex remodeling. *Elife* 2016; 5: e21198.
- 2) Oguro A, Yanagida A¹⁾, Fujieda Y¹⁾, Amano R¹⁾, Otsu M¹⁾, Sakamoto T¹⁾, Kawai G¹⁾ (¹Chiba Inst Tech), Matsufuji S. Two stems with different characteristics and an internal loop in an RNA aptamer contribute to spermine-binding. *J Biochem* 2017; 161(2): 197-206.

III. 学会発表

- 1) Murai N, Murakami Y, Matsufuji S. (Poster) Novel ubiquitin-independent c-Myc degradation mediated by antizyme 2. 4th International Conference on Polyamines: Biochemical, Physiological and Clinical Perspectives. Rome, Sept.

- 2) Tajima A, Murai N, Murakami Y, Matsufuji S. (Oral, Poster) Antizyme binds to ATP citrate lyase to accelerate acetyl-CoA production in cancer cells. 4th International Conference on Polyamines: Biochemical, Physiological and Clinical Perspectives. Rome, Sept.
- 3) Oguro A, Yanagida A¹⁾, Fujieda Y¹⁾, Amano R¹⁾, Otsu M¹⁾, Sakamoto T¹⁾, Kawai G¹⁾ (¹Chiba Inst Tech), Matsufuji S. (Poster) Two distinct stems and an internal loop in RNA aptamer are necessary for the specific spermine-binding. RNA2016. Kyoto, June.
- 4) 山口眞紀, 山澤徳志子, 大城戸真喜子, 池田道明, 山内秀樹, 竹森 重. (口頭) 心筋細胞のカルシウム応答と膜電位に対するポリアミンの効果. 第71回日本体力医学会大会. 盛岡, 9月.
- 5) 大野哲生, 山澤徳志子, 山口眞紀, 大城戸真喜子. (ポスター) 筋細胞へのポリアミンの効果. 第71回日本体力医学会大会. 盛岡, 9月.
- 6) 山口眞紀, 山澤徳志子, 大城戸真喜子, 池田道明, 栗原 貴, 山内秀樹, 竹森 重. (口頭) 心興奮現象に対するポリアミンの効果. 日本ポリアミン学会第8回年会. 習志野, 1月.
- 7) 山澤徳志子, 村山 尚¹⁾, 大城戸真喜子, 山口眞紀, 山内秀樹, 竹森 重, 櫻井 隆¹⁾ (¹順天堂大), 大野哲生. (口頭) 骨格筋の増殖と分化におけるポリアミンの調節機構 (Regulatory mechanisms of polyamine in skeletal muscle proliferation and differentiation). 第90回日本薬理学会年会. 長崎, 3月.
- 8) 山澤徳志子, 村山 尚¹⁾, 大城戸真喜子, 山口眞紀, 山内秀樹, 竹森 重, 櫻井 隆¹⁾ (¹順天堂大), 大野哲生. (ポスター) 骨格筋に対するポリアミンの作用 (Effects of polyamines on skeletal muscle). 第94回日本生理学会大会. 浜松, 3月.
- 9) 小黒明広, 重田友明¹⁾, 岩本武夫, 今高寛晃¹⁾ (¹兵庫県立大), 松藤千弥. (口頭) アンチザイムの翻訳フレームシフト部位の終止コドンの役割. 日本ポリアミン学会第8回年会. 習志野, 1月.

V. その他

- 1) 植村武史 (アミンファーマ研究所), 大城戸真喜子. オルニチン脱炭酸酵素活性の測定. ポリアミン 2016; 3(1): 14-22.

薬理学講座

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

教育・研究概要

I. 大脳基底核・前脳基底核シナプス伝達に関する研究 (靱山俊彦)

前脳基底核は中枢アセチルコリン性ニューロンの起始核であり, 記憶, 学習, 注意等の生理的機能と密接に関係するとともに, その病的状態としてアルツハイマー病との関連が示唆されている。また, 線条体は運動制御の中枢として, パーキンソン病等大脳基底核関連疾患と関連している。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, 抑制性シナプス伝達修飾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新たな技術を導入し, 特定のニューロンを光刺激によって活性化することによってシナプス電流を誘発し, ムスカリン受容体を介する抑制機構の解析を進めている。

本プロジェクトによる基礎的データが, 上記能領域関連の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)

Xenopus laevis の単離された脳幹の神経呼吸出力は, 2つの運動パターン, 肺換気様の大きいバーストと機能的に不明の小さいバーストを発現した。肺呼吸に関連した大きなバーストは, 低濃度 (0.1 μ M) の μ -オピオイド受容体アゴニスト, DAMGO の灌

流液内適用によって消失し、1-5 μ M のナロキソンによって回復した。一方、三叉神経に発現する小バーストは、同じ濃度の DAMGO に抵抗性であった。小バーストは、陸生のカエルの口腔呼吸リズムと共通の起源を有するかもしれない。

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. 住環境に起因するであろうアレルギー症増悪 (西 晴久)

ヒト株化マスト細胞をスクリーニング用細胞として用い、住環境に起因するアレルギー症増悪に関する研究を行った。その結果、住環境を構成する非アレルギー物質が間接的にマスト細胞のアレルギー刺激性の脱顆粒を増強することを明らかにした。また、その作用は細胞内の PI3K の過活性化に起因することを明らかにした。これらの結果から、アレルギー罹患患者は症状を悪化させる住環境へ注意すべきと示唆された。本研究は公益財団法人 LIXIL 住生活財団の研究助成によってサポートを受けて遂行され、研究結果は同財団ホームページに研究報告書として掲載された。

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。光照射により大脳皮質を抑制できる遺伝子改変マウスを用いて、小脳皮質に到達する感覚信号の伝達経路を探索したところ、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を経由する信号が、プルキンエ細胞のみならず果粒細胞においても統合されることが示された。また、エジンバラ大学との共同研究において、プルキンエ細胞の活動電位発生には、顆粒細胞に由来する興奮性シナプス入力と分子層介在細胞に由来する抑制性シナプス入力のバランスが重要であり、このバランスの不均衡は歩行運動に障害を与えることが示された。

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 によるシナプス伝達抑制作用をもとに推定できるとされてきたが、EGTA による抑制率は他の要因からも影響を受けることは長らく見過ごされてきた。シナプス前終末内部の Ca 拡散と神経伝達物質放出のコンピュータシミュレーションを行ったところ、活動電位による Ca 流入のように Ca 流入の持続時間がミリ以下秒の場合、EGTA の作用が増強することが明らかになった。Ca チャネルとシナプス小胞の結合距離の推定には、シナプス前末端 Ca 流入の時間経過を知る必要がある。

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、中型有棘細胞からコリン性介在ニューロンへの GABA 放出が M1 受容体の活性化を介して抑制されることが示唆された。また、海馬ではアセチルコリンの作用薬投与により数 Hz~数十 Hz の頻度で錐体細胞の活動電位が発生した。

〔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、コース基礎医学Ⅱのユニット「生体と薬物」、「機能系実習」およびコース臨床基礎医学のユニット「病態と薬物」のユニット責任者、基礎医学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、コース医学総論Ⅰ・Ⅱのコース責任者、同各演習、コース基礎医学Ⅱのユニット「呼吸器系」、コース基礎医学Ⅰのユニット「生体調節のしくみ」のユニット責任者をつとめた。

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、基礎医学Ⅱ総合試験委員をそれぞれつとめた。石川は基礎医学Ⅱ口頭試験委員をつとめ、川村は基礎医学Ⅱ口頭試験委員および症候学演習運営委員をつとめた。薬理学実習については、長年の積み重ねにより *in vivo*, *in vitro* 共に充実した実習となっている。研究手法の進歩により、古典的薬理理解析手法に習熟した研究者、教員が全国的に減少しているが、本学では、実習を通じて古典的手法を継承し続けるとともに、あらたな実習テーマの開拓にも取り組みたいと考えている。

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) Nishijo T, Momiyama T. Serotonin 5-HT1B receptor-mediated calcium influx-independent presynaptic inhibition of GABA release onto rat basal forebrain cholinergic neurons. *Eur J Neurosci* 2016; 44(1): 1747-60.
- 2) Hamada N¹, Ito H¹, Nishijo T, Iwamoto I¹, Morishita R¹, Tabata H¹, Momiyama T, Nagata K¹ (¹Aichi Human Service Ctr). Essential role of the nuclear isoform of RBOX1, a candidate gene for au-

tism spectrum disorders, in the brain development. *Sci Rep* 2016; 6: 30805.

- 3) Nishi H, Pelleg A¹, Schulman ES¹ (¹Drexel Univ). IgE receptor-mediated histamine release in human lung mast cells: modulation by purinergic receptor ligands. *Ann Clin Lab Sci* 2016; 46(5): 463-9.
- 4) Kawamura MJ, Ruskin DN¹, Masino SA¹ (¹Trinity Coll). Metabolic therapy for temporal lobe epilepsy in a dish: investigating mechanisms of ketogenic diet using electrophysiological recordings in hippocampal slices. *Front Mol Neurosci* 2016; 9: 112.
- 5) Jelitali M¹, Puggioni P¹, Ishikawa T, Rinaldi A¹, Duguid I¹ (¹Univ Edinburgh). Dendritic excitation-inhibition balance shapes cerebellar output during motor behavior. *Nat Commun* 2016; 7: 13722.

II. 総説

- 1) Yamada K (Hiroshima Univ), Takahashi S¹, Karube F¹, Fujiyama F¹ (¹Doshisha Univ), Kobayashi K (Fukushima Med Univ), Nishi A (Kurume Univ), Momiyama T. Neuronal circuits and physiological roles of the basal ganglia in terms of transmitters, receptors and related disorders. *J Physiol Sci* 2016; 66(6): 435-46.

III. 学会発表

- 1) Suzuki E, Momiyama T. (Poster) Modulation of GABAergic transmission onto striatal cholinergic interneurons via muscarinic receptors. 10th FENS (Federation of European Neurosciences Societies) Forum of European Neuroscience. Copenhagen, July.
- 2) Nishijo T, Momiyama T. (Poster) Serotonin-induced inhibition of GABA release onto rat basal forebrain cholinergic neurons mediated by potassium channel modulation. 10th FENS (Federation of European Neurosciences Societies) Forum of European Neuroscience. Copenhagen, July.
- 3) Suzuki E, Momiyama T. (Poster) GABAergic transmission onto striatal cholinergic interneurons is inhibited by muscarinic receptor activation. 第39回日本神経科学大会. 横浜, 7月.
- 4) 中村行宏, DiGregorio D (Institut Pasteur). (ポスター) Ca²⁺流入の持続時間によって決定される Ca²⁺チャネル-シナプス小胞間の機能的結合強度. 第39回日本神経科学大会. 横浜, 7月.
- 5) Nishijo T, Momiyama T. (Poster) Presynaptic 5-HT1B receptor-mediated inhibition of GABA release onto rat basal forebrain cholinergic neurons by potassium channel modulation. 第39回日本神経科学大会.

横浜, 7月.

- 6) Taya S¹⁾, Hayase Y¹⁾, Yamada M¹⁾, Momiyama T, Nishijo T, Miura Y (KAC), Ohno Y²⁾, Imaoku T²⁾ (²Osaka Univ), Yanagawa Y (Gunma Univ), Ihara N (Inst ICR Res), Serikawa T³⁾, Amano S³⁾ (³Kyoto Univ), Hoshino M¹⁾ (¹NCNP). (Symposium S3-D-1: Coordinated regulation of neural network by inhibitory and excitatory neurons) The deficiency of DSCAML1, which is a mutant model with limbic-like seizures, induces the excitatory and inhibitory imbalance. 第39回日本神経科学大会. 横浜, 7月.
- 7) 川村将仁. (ポスター) マウスの海馬におけるマイルドな低体温による虚血耐性応答. 第59回日本神経化学学会大会. 福岡, 9月.
- 8) Nakamura Y, DiGregori D (Institut Pasteur). (Poster) Presynaptic Ca²⁺ entry duration, amplitude and density influence estimation of calcium-secretion coupling distance by EGTA dialysis. OIST Mini Symposium "Nanosopic Synaptic Function". Onna-son, Sept.
- 9) 川村将仁, 大山 悠. (口頭) マイルドな低体温でのみ発現する, アデノシン受容体を介した虚血耐性応答. 第20回 Japan Purine Club Meeting. 東京, 10月.
- 10) 西 晴久. (口頭) マスト細胞のアレルギー刺激性脱顆粒に対するプリン受容体アゴニストの増強作用. 第20回 Japan Purine Club Meeting. 東京, 10月.
- 11) 中村行宏. (口頭) EGTAによるナノドメインCaの抑制. 生理学研究所研究会「シナプス伝達の細胞分子調節機構」. 岡崎, 11月.
- 12) Nishi H, Niyonsaba F (Juntendo Univ). (Oral) Enhancement of allergic degranulation via the P2Y receptor in mast cell. 第90回日本薬理学会年会. 長崎, 3月
- 13) 西條琢真, 初山俊彦. (ポスター) ラット前脳基底核アセチルコリン性ニューロンへの非NMDA グルタミン酸性シナプス伝達に対するセロトニンの抑制作用. 第90回日本薬理学会年会. 長崎, 3月
- 14) Suzuki E, Momiyama T. (Poster) Inhibition of GABAergic transmission onto striatal cholinergic interneurons via muscarine 1 receptor activation. 第90回日本薬理学会年会. 長崎, 3月.
- 15) Suzuki E, Momiyama T. (Poster) Muscarinic inhibition of GABAergic transmission onto striatal cholinergic interneurons involves M1 receptor activation. 第94回日本生理学会大会. 浜松, 3月.
- 16) Ishikawa T, Shimuta M. (Symposium 14: Roles of synaptic input distribution in neuronal signal processing) Synaptic input distribution in the cerebellar cortex related to cerebro-cere. 第94回日本生理学会大会.

浜松, 3月. [J Physiol Sci 2017; 67(Suppl.1) : S45]

IV. 著 書

- 1) Kawamura M, Jr. Chapter 21: Ketogenic diet in a hippocampal slice: models and mechanisms. In: Masino SA (Trinity Coll), ed. Ketogenic Diet and Metabolic Therapies: Expanded Roles in Health and Disease. Oxford: Oxford University Press, 2016. p.186-95.

病 理 学 講 座

教授:池上 雅博	人体病理学:消化管の病理
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, 臍, 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
准教授:濱谷 茂治 (病院病理部に出向中)	人体病理学:消化管の病理
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, 肝疾患の病理
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. 十二指腸上皮性腫瘍の発生初期の臨床病理学的特徴を検討した。対象は内視鏡または外科的に切除された十二指腸上皮性腫瘍のうち、110病変(101症例)の粘膜内腫瘍である。腫瘍の粘液形質を免疫組織化学的に評価し、組織学的異型度を世界保健機関(WHO)2010年分類に準じて分類した。さらに、腫瘍とその背景の正常粘膜における胃底腺への分化の頻度を免疫組織化学的に検討した。腫瘍は粘液形質に基づいて、腸型腫瘍(98病変[89.1%])と胃型腫瘍(12病変10.9%)に分類できた。腸型腫瘍は管状型(91病変82.7%)および管状絨毛型(7病変6.4%)に細分された。胃型腫瘍はその粘液形質により、胃腺窩上皮型(3病変2.7%)および幽門腺型腫瘍(9病変8.2%)に細分された。異型度は胃型腫瘍において有意に高かった。幽門腺型腫瘍は幽門腺類似の粘液腺の増殖を特徴とする胃型腫瘍で、高頻度に胃底腺への分化を示した。また、病変に付随する非腫瘍性(正常)粘膜110検体のうち16検体(14.5%)に胃底腺を認めた。十二指腸上皮性腫瘍は粘液形質上、大部分が腸型腫瘍であるが、

約10%は胃型粘液を有する胃型腫瘍であり、胃型腫瘍は組織学的異型度が高くかつ大きい病変であった。また9病変(8.2%)の幽門腺型腫瘍では、高頻度に胃底腺への分化を示した。十二指腸正常粘膜にも胃底腺を認めることから、十二指腸には元来、胃底腺への分化能を有する細胞が存在し、幽門腺型腫瘍の発生に関与すると考えられた。

2. 潰瘍性大腸炎(UC)の生検材料を解析し、内視鏡的活動性と組織学的活動性の相関性について検討を行った。組織学的評価にはMatts分類が汎用されるが、内視鏡所見と乖離する症例も多い。我々はUCの活動性を内視鏡所見と組織学的所見で各々評価し、両者の対比を行なった。2015年6月から2016年6月までに、当院で生検を含む下部消化管内視鏡検査を施行されたUC患者191例、生検527検体を対象とした。生検部位の内視鏡所見をMatts分類やMayo分類の主要項目に準じて6段階(非炎症性粘膜, 血管透見像消失, 顆粒状粘膜, 易出血性粘膜, 自然出血, びらん・潰瘍)で評価した。生検検体の組織学的所見についてMatts分類の主要4項目(好中球浸潤, 陰窩炎, 陰窩膿瘍, びらん・潰瘍)とBP(basal plasmacytosis)の計5所見の有無を判定した。内視鏡的にびらん・潰瘍を有する高度炎症性粘膜において、組織学的に陰窩膿瘍およびびらん・潰瘍の有所見率はそれぞれ27.4%, 18.3%であったが、BPは58.5%に認めた。BPは活動性炎症を示唆する有用な所見であった。

3. 手術材料および、内視鏡的切除された、大型の絨毛腺腫症例を抽出した。症例は絨毛腺腫6例(villous componentを80%以上有する病変)を選出した。絨毛腫瘍について、病変全体のGNAS遺伝子変異についてリアルタイムPCRを用いて解析した。そのうち4例にGNAS変異(601C>T)発現を確認した。これら4例から、絨毛腺管領域を2領域(高細胞異型領域, 低細胞異型領域)に分類し、腫瘍辺縁の非絨毛腺管領域を加えた3ヶ所を、それぞれサンプリングし、解析した。実験結果より、絨毛腺腫のGNAS変異はhomogeneityな発現だけでなく、heterogeneityな発現も起こっている可能性が推測された。

4. 診断基準の不明確さが指摘されている大腸腸菌状病変を形態計測学的に検索し、陰窩表層細胞の成熟度と腺管分枝の有無から分類し、Ki-67免疫染色を施行して増殖細胞帯を比較した。1, 2型は従来の過形成性ポリープに対応し、増殖帯は陰窩底部に局限していた。3型は広基性鋸歯状腺腫/ポリープに対応し、増殖帯は陰窩中間部まで延長していた。

4, 5型は鋸歯状腺腫に対応し、増殖細胞は陰窩全層性に分布する傾向を示した。

II. 肝臓に関する研究

複数回生検を行っている自己免疫性肝炎 (autoimmune hepatitis: AIH) 症例を用いて、病理組織学的所見のうちインターフェイス肝炎と小葉内巣状壊死による活動性所見と、線維化の状態が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。結果はALTなどの生化学データと炎症の活動性にはある程度の相関性が得られたが、線維化の状態は相関性が得られなかった。従って、AIHの病態は炎症の活動性が生化学データである程度把握可能であるが、線維化の状態を把握するためには侵襲性のある肝生検の実施が必要と考えられた。

III. 腎臓に関する研究

1. IgA腎症の糸球体病変と扁桃炎との関連に関する分子病理学的研究

凍結したIgA腎症患者の扁桃(5検体)と慢性扁桃炎の扁桃(4検体)のTotal RNAを定量RT-PCR法にて増幅し、Human Genome U133 Plus 2.0 Array (Affymetrix)によるトランスクリプトーム解析(38,500遺伝子)を行った。その結果、対照群に用いた慢性扁桃炎の扁桃に対し、IgA腎症患者の扁桃で異なるRNA発現パターンを示す遺伝子は、Cancer関連やリンパ腫関連などの17個の遺伝子に絞られた。また、扁桃のT細胞結節数の増加と陰窩上皮の網状化阻害の二極化に関与する遺伝子を探索したところ、167個の遺伝子が同定された。

共同研究の成果として、IgA腎症患者扁桃の慢性刺激に伴いToll-Like Receptor 9が、扁桃におけるリンパ濾胞明中心のB細胞を介してTNF family member a proliferation-inducing ligand (APRIL)の過剰産生を誘導して、糖鎖不全IgA1の過剰産生に関与した(Muto M, et al. J Am Soc Nephrol 2017)。さらに、担IgA形質細胞の増加によるIgA産生能(IgA class switching)を促進する因子として、リンパ濾胞の樹状細胞に発現するthymic stromal lymphopoietin (TSLP)が関与した(Meng H, et al. Transl Res 2016)。

2. 走査型電子顕微鏡を用いた糸球体腎炎の3次元構築

14症例の糸球体腎炎がSBE-SEM法により撮影され、そのうち、IgA腎症(急性活動性症例4例、慢性進行性症例2例)、ループス腎炎(2症例)について、構成細胞を色づけした後、立体構成(Seg-

mentation)により解析した。その結果、第1の知見として、IgA腎症とループス腎炎において、足細胞が糸球体基底膜を貫きメサンギウム基質に嵌入し、さらにメサンギウム細胞に接触していることが確認された。一方、メサンギウム細胞は糸球体基底膜の緻密層直下の内皮下腔に間入し、メサンギウム基質が増加している所見があった。足細胞とメサンギウム細胞がメサンギウム嵌入時に接触している所見は、世界で初めての知見である。第2に、IgA腎症の分節性菲薄基底膜病変において、糸球体基底膜破壊の有無を追跡した結果、メサンギウム基質に近い領域の糸球体基底膜において、足細胞の内皮側への進展が確認された。従来、内皮細胞と見なされている細胞の一部が足細胞である可能性が示唆された。

IV. 泌尿生殖器に関する研究

1. 尿路上皮癌について免疫染色(HER2, CK5/6, CK20, CD44)及びHER2 FISHを施行したところ、17%の症例がHER2 IHC 3+で、IHC 2+の症例のうち13症例に遺伝子増幅が認められた。HER2陽性例の多くはluminal typeであった。

2. 昨年に引き続き、前立腺癌の解剖学的発生領域と、臨床病理学的特徴について研究を行った。2016年度はintraductal carcinoma of the prostate (IDC-P)と、予後について重点的に検討を行った。移行領域癌では辺縁領域癌と比較してIDC-Pの頻度が低く、予後も比較的良好であるとの結果が得られた。また、IDC-Pの存在は、前立腺全摘症例において、有意な予後不良因子であった。

V. 婦人科病理に関する研究

女性付属器の高異型度漿液性癌(high-grade serous carcinoma: HGSC)の大部分は、卵管采を含む卵管に発生する漿液性上皮内癌(serous tubal intraepithelial carcinoma: STIC)から、浸潤癌、卵巣転移、腹膜播種を来す。HGSCの原発巣(卵管、卵巣、内膜、腹膜)別にSTICの頻度を調べ、その病理学的所見について検討した。

VI. 分子病理学に関する研究

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腺癌、扁平上皮癌および神経内分泌腫瘍合計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解析を行なった。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 D8S1819 においての MSI はいずれの組織型においても高頻度であったことから、肺癌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、病院病理部ではおもに病理診断業務が行われた。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、16,770 件の病理組織診断、15,058 件の細胞診断、28 例の病理解剖診断をはじめとする病理診断を主軸とする業務に携わった。今年度も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名の新人入局者、1名の他機関からの入局者があった。若手医師は順調に育成されており、徐々に分院病院病理部の定員も充足され診断分野では充実化が図られている。病理医が剖検を自らの手で行い、肉眼・組織学的検索を施行し、臨床病理学的相関を解析していくことは最も基本的な技能であるが、昨今は剖検例が激減しており症例数の確保が容易ではない。これは本学に限ったことではなく、全国的な風潮である。本学では毎年新人が入局しており、病理専門医取得に要する剖検体数を確保することもままならない。したがって病理専門医取得後の医師は第一執刀者として剖検を行うことはほぼ不可能である。とはいえ、専門医取得後は剖検は不必要ということは決してなく、継続的に剖検例の経験を通して病理医として研鑽を積むことは重要である。この点を打開するために、今年度より専門医取得後まもない若手～中堅病理医と新人病理医のペアによる、剖検時の屋根瓦式指導体制を構築し、教授、准教授クラスの病理医による最終チェック体制を行うこととした。これにより、少ない剖検例から効率的に多数の病理医が研鑽を積むことが出来るものと思われ、次年度に向けてさらなる充実化を図りたい。

昨今は女性医師の入局者が多く、今年度は出産・育児のため休職を選択する女性医師が複数名あった。そういった女性医師の中にはプライベートの充実を喜ぶ一方で、プロフェッショナルとしてのキャリア

が積めないという心のあせりを感じているものもある。また復帰後も時短勤務を余儀なくされることも少なくない。休職により他の医師に業務上の負担が増すこともあり得る。この点については、各人の協力により全体のパフォーマンスは保たれている。医局全体でフレキシブルな体制をとり、業務復帰後の女性医師が働きやすい環境を更に整備していくことが重要である。

前年度と同様、教育に割く時間は多大であった。ことに卒前教育において病理学の占める割合は大きく、良き臨床医を育成するためには病理学の教育は決しておざなりにできるものではない。この点を鑑み、今年度も講座・病理部が協調し講義や実習を例年通り行った。ただ単に講義・実習をこなすのではなく、理解しやすい講義を行い、実習資料を作成する、という「意識をもつ」ことは重要であり、これは単に学生教育のみならず、臨床医に対する報告書作成、学会や論文など研究発表の場においても応用可能である。この点に関しては、しっかり意識して日頃より努力している医師と、そういった意識の薄い医師もいるように思える。次年度以降の課題であり、さらに重点的な指導が望まれる。

若手医師が増加し、各領域で研究活動が活発化している。やはり「マンパワー」は重要であると痛感した。若手医師にはやる気のあるものが多く、各々が切磋琢磨しながら、またお互いに助け合いながら研究を進めている。このような状況は過去を振り返ると、まさに隔世の感があり、喜ばしい限りである。芽生えてきた「研究の芽」を枯らすことなく、各分野における研究の更なる活性化を促していきたい。とはいえ、我々の手法においては日々の診療が研究の基礎となっていることは今更云うまでもなく、質の高い病理診断を各分野において追及することが引き続き必要と考える。

研究業績

I. 原著論文

- 1) 牧 伸樹¹⁾, 高澤摩耶¹⁾, 梅本尚可¹⁾ (1さいたま北部医療センター), 出光俊郎 (自治医科大), 小野まり子 (小野整形外科皮膚科), 鈴木正章, 伊藤慶悟. エクリン汗孔腫の急激な増大・悪性化例. *Skin Surg* 2016; 25(2): 109-13.
- 2) 土屋幸子, 梅澤 敬, 堀口絢奈, 梅森宮加, 廣岡信一, 清川貴子, 池上雅博, 鷹橋浩幸. スプタザイムを用いた粘液性検体への BD シュアパス液状化細胞診の導入. *医学検査* 2016; 65(4): 414-8.
- 3) 百溪英一¹⁾, ダビデ・コッス¹⁾, 江田栄俊¹⁾ (1東

- 都医療大), 池上雅博. ヨーネ病・クローン病からサルコイドーシスを学ぶ. 呼吸器内科 2016; 29(4) : 319-23.
- 4) 土橋 昭, 廣岡信一, 炭山和毅. 【胃疾患アトラス】隆起を呈する病変 上皮性・腫瘍性 早期胃癌 (0-I 型). 消内視鏡 2016; 51(12) : 1192-3.
 - 5) Carleton C, Hoang L, Sah S, Kiyokawa T, Karamurzin YS, Talia KL, Park KJ, MsCluggage WG. A detailed immunohistochemical analysis of a large series of cervical and vaginal gastric-type adenocarcinomas. *Surg Pathol* 2016; 40(5) : 636-44.
 - 6) Miki K, Sasaki H, Kido M, Takahashi H, Aoki M, Egawa S. A comparative study on the efficacies of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonist and GnRH antagonist in neoadjuvant androgen deprivation therapy combined with transperineal prostate brachytherapy for localized prostate cancer. *BMC Cancer* 2016; 16 : 708.
 - 7) Tabata R, Kimura T, Kuruma H, Sasaki H, Kido M, Miki K, Takahashi H, Aoki M, Egawa S. Do androgen deprivation and the biologically equivalent dose matter in low-dose-rate brachytherapy for intermediate-risk prostate cancer? *Cancer Med* 2016; 5(9) : 2314-22.
 - 8) Miyazaki R, Arihiro S, Hayashi E, Kitahara T, Oki S, Kamba S, Ide D, Komoike N, Satoh K, Kato T, Saruta M, Tajiri H, Aoki H, Omura N, Mitsumori N, Mitsushishi T, Yanagisawa H, Takahashi H. A giant gastrointestinal stromal tumor of the stomach with extramural growth. *Case Rep Gastroenterol* 2016; 10(2) : 344-51.
 - 9) Kimura Y, Kudo S, Miyachi H, Ichimasa K, Kouyama Y, Misawa M, Sato Y, Matsudaira S, Oikawa H, Hisayuki T, Mori Y, Kudo T, Ogata N, Kodama K, Wakamura K, Hayashi T, Katagiri A, Baba T, Hidaka E, Ishida F, Hamatani S. Head invasion is not a metastasis free condition in pedunculated T1 colorectal carcinomas based on the precise histopathological assessment. *Digestion* 2016; 94(3) : 166-75.
 - 10) Goda K, Dobashi A, Yoshimura N, Aihara H, Kato M, Sumiyama K, Toyozumi H, Kato T, Saijo H, Ikegami M, Tajiri M. Dual-focus versus conventional magnification endoscopy for the diagnosis of superficial squamous neoplasms in the pharynx and esophagus: a randomized trial. *Endoscopy* 2016; 48(4) : 321-9.
 - 11) Watanabe T, Ajioka Y, Mitsuyama K, Watanabe K, Hanai H, Nakase H, Kunisaki R, Matsuda K, Iwakiri R, Hida N, Tanaka S, Takeuchi Y, Ohtsuka K, Murakami K, Kobayashi K, Iwao Y, Nagahori M, Iizuka B, Hata K, Ikegami M, Hirata I, Kudo SE, Matsumoto T, Ueno F, Watanabe G, Ito Y, Oba K, Inoue E, Tomotsugu N, Takabayashi T, Sugihara K, Suzuki Y, Watanabe M, Hibi T. Comparison of targeted vs random biopsies for surveillance of ulcerative colitis-associated colorectal cancer. *Gastroenterology* 2016; 151(6) : 1122-30.
 - 12) Ito K, Hongo K, Date T, Ikegami M, Hano H, Owada M, Morimoto S, Kashiwagi Y, Katoh D, Yoshino A, Kimura H, Nagoshi T, Kajimura I, Kusakari Y, Akaike T, Minamisawa S, Ogawa K, Minai K, Ogawa T, Kawai M, Yahima J, Matsuno S, Yamane T, Taniguchi I, Morimoto S, Yoshimura M. Tissue thrombin is associated with the pathogenesis of dilated cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2017; 228 : 821-7.
 - 13) Michiya H, Kudo S, Katsuro I, Hisayuki T, Oikawa H, Matsudaira S, Kouyama Y, Kimura Y, Misawa M, Mori Y, Ogata N, Kudo T, Kodama K, Hayashi T, Wakamura K, Katagiri A, Baba T, Hidaka E, Ishida F, Kohashi K, Hamatani S. Management of T1 colorectal cancers after endoscopic treatment based on the risk stratification of lymph node metastasis. *J Gastroenterol Hepatol* 2016; 31(6) : 1126-32.
 - 14) Usui H¹⁾, Kiyokawa T, Qu J¹⁾, Nishikimi K¹⁾, Tate S¹⁾, Mitsuhashi A¹⁾, Nakatani Y¹⁾, Shozu M¹⁾ (Chiba Univ). Comparison between pathological diagnosis and cytogenetic diagnosis by short tandem repeat polymorphism analysis of suspected molar pregnancies. *J Reprod Med* 2016; 61(5-6) : 219-23.
 - 15) Motohashi M, Wempe MF, Mutou T, Okayama Y, Kansaku N, Takahashi H, Ikegami M, Asari M, Wakui S. In utero-exposed di (n-butyl) phthalate induce dose dependent, age-related changes of morphology and testosterone-biosynthesis enzymes/associated proteins of leydig cell mitochondria in rats. *J Toxicol Sci* 2016; 41(2) : 195-206.
 - 16) Kimura T, Takahashi H, Okayasu M, Kido M, Inaba H, Kuruma H, Yamamoto T, Furusato B, Furusato M, Wada T, Egawa S. Time trends in histological features of latent prostate cancer in Japan. *J Urol* 2016; 195(5) : 1415-20.
 - 17) Kume E, Mutou T, Kansaku N, Takahashi H, Wempe MF, Ikegami M, Kanai Y, Endou H, Wakui S. Ultrastructural immunohistochemical study of L-type amino acid transporter 1-4F2 heavy chain in tumor microvasculatures of N-butyl-N-(4-hydroxybutyl) nitrosamine (BBN) induced rat bladder carcinoma. *Microscopy (Oxf)* 2017; 66(3) : 198-203. Epub 2017 Feb 24.

- 18) Shimura E, Hama T, Suda T, Ikegami M, Urashima M, Kojima H. The presence of HPV DNA in neck lymph node metastasis correlates with improved overall survival of patients with oropharyngeal cancer undergoing surgical treatment. *Oncology* 2017; 92(2) : 87-93.
- 19) Sato S, Takahashi H, Kimura T, Egawa S, Furusato B, Ikegami M. Clinicopathological importance of anterior prostate cancer in Japanese Men. *Pathol Int* 2017; 67(3) : 156-62.
- 20) Dobashi A, Goda K, Yoshimura N, Ohya TR, Kato M, Sumiyama K, Matsushima M, Hirooka S, Ikegami M, Tajiri H. Simplified criteria for diagnosing superficial esophageal squamous neoplasms using Narrow Band Imaging magnifying endoscopy. *World J Gastroenterol* 2016; 22(41) : 9196-204.

II. 総説

- 1) 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, 森 直樹, 炭山和毅, 田尻久雄, 三石雄大, 廣岡信一, 池上雅博. 【消化管拡大内視鏡診断2016】咽頭・食道 Barrett 食道および腺癌の拡大内視鏡診断 NBIを中心に. 胃と腸 2016; 51(5) : 573-81.
- 2) 郷田憲一, 土橋 昭, 原 裕子, 古橋広人, 松井寛昌, 島本奈々, 樺 俊介, 小林雅邦, 炭山和毅, 田尻久雄, 三石雄大, 廣岡信一, 池上雅博. 【十二指腸の上皮性腫瘍】内視鏡所見から見た診断手順と治療適応非乳頭部十二指腸上皮性腫瘍. 胃と腸 2016; 51(12) : 1575-84.
- 3) 本橋健司, 藤井百合子, 北井里実, 福田国彦, 小池祐介, 穎川 晋, 鷹橋浩幸. 画像診断と病理 腎類上皮細胞血管筋脂肪腫. 画像診断 2016; 36(6) : 456-7.
- 4) 清川貴子. 【婦人科がんの診断・治療の最適化を目指す】 卵巣癌の新たな WHO 組織分類. 産と婦 2016; 83(6) : 662-5.
- 5) 清川貴子. 卵巣・卵管および子宮の漿液性癌をめぐる最近の話題. 病理と臨 2016; 34(9) : 1003-5.
- 6) 鷹橋浩幸, 佐藤 峻, 萬 昂士. 【最新泌尿器病理-世界の最先端を学ぶ】 Gleason スコア ISUP 2014 の注目点. 臨泌 2016; 70(10) : 744-52.
- 7) 清川貴子. 【婦人科悪性腫瘍規約改訂のポイントと対応-「何が」「なぜ」「どのように」変わったのか】 卵巣腫瘍 WHO 2014 年卵巣腫瘍の改訂のポイント. 臨婦産 2016; 70(8) : 726-31.

III. 学会発表

- 1) 萬 昂士, 岩本雅美, 黒田高史, 鷹橋浩幸, 池上雅博, 清川貴子. 腹水および子宮内膜細胞診所見から原

発巣や組織型の推定に難渋した卵巣腫瘍の一例. 第55回日本臨床細胞学会秋期大会. 別府, 11月. [日臨細胞会誌 2016; 55(Suppl.2) : 590]

- 2) 鹿 智恵, 深澤 寧, 三石雄大, 佐藤 峻, 萬 昂士, 大和田麻美子, 羽野 寛, 池上雅博. 肺扁平上皮癌の発生における 8 番染色体短腕の不安定性と意義 (Microsatellite instability at 8p associated with initiation of squamous cell carcinoma in the lung). 第105回日本病理学会総会. 仙台, 5月. [日病理会誌 2016; 105(1) : 331]
- 3) 原田 徹, 牧島 玲, 片木宏昭, 中村麻子, 鹿 智恵, 千葉 諭, 鈴木正章, 池上雅博, 小峯多雅. 肺内に発生した扁平上皮腺上皮性混合型乳頭腫の一例. 第105回日本病理学会総会. 仙台, 5月. [日病理会誌 2016; 105(1) : 456]
- 4) 佐藤 峻, 萬 昂士, 木村高弘, 池上雅博, 鷹橋浩幸. 前立腺前方/移行領域癌における PTEN 及び SPINK1 の発現の検討. 第105回日本病理学会総会. 仙台, 5月. [日病理会誌 2016; 105(1) : 358]
- 5) 三石雄大, 千葉 諭, 深澤 寧, 福田由美子, 會沢大介, 鷹橋浩幸, 池上雅博. 膀胱の Pleomorphic solid-pseudopapillary neoplasm の一例. 第105回日本病理学会総会. 仙台, 5月. [日病理会誌 2016; 105(1) : 442]
- 6) 寺田怜菜, 佐藤 峻, 萬 昂士, 池上雅博, 鷹橋浩幸. 精巣悪性混合性胚細胞性腫瘍の卵黄嚢腫瘍成分に関する免疫組織化学的検討. 第105回日本病理学会総会. 仙台, 5月. [日病理会誌 2016; 105(1) : 604]
- 7) 古里文吾 (長崎大), 木村高弘, 佐藤 峻, 大和田麻美子, 穎川 晋, 池上雅博, 鷹橋浩幸. 前立腺全摘検体における Ddx5 発現の免疫組織化学的検討. 第105回日本病理学会総会. 仙台, 5月. [日病理会誌 2016; 105(1) : 570]
- 8) 小山大河, 野村浩一, 池上雅博. 子宮頸部腺様嚢胞癌の一例. 第105回日本病理学会総会. 仙台, 5月. [日病理会誌 2016; 105(1) : 479]
- 9) 深澤 寧, 清川貴子, 鷹橋浩幸, 池上雅博. 卵巣漿液粘液性境界悪性腫瘍に合併した大網の腫瘍形成性ミューラー管症の一例. 第105回日本病理学会総会. 仙台, 5月. [日病理会誌 2016; 105(1) : 477]
- 10) 千葉 諭, 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. MIB 1 (Ki67) 染色から見た乳癌. 第105回日本病理学会総会. 仙台, 5月. [日病理会誌 2016; 105(1) : 514]
- 11) 片木宏昭, 廣岡信一, 野村浩一, 伊東慶悟, 延山嘉真, 中川秀己, 大田泰徳, 鷹橋浩幸, 池上雅博. 緩徐な経過を示した原発性皮膚 CD8 陽性 CD30 陽性 T 細胞性リンパ増殖性疾患の 1 例. 第105回日本病理学会

- 総会. 仙台, 5月. [日病理会誌 2016; 105(1): 412]
- 12) 深澤 寧. (シンポジウム 8: 中枢神経 新 WHO 分類における IDH 野生型膠芽腫の画像と臨床) 病理. 第 36 回日本画像医学会. 東京, 2月.
 - 13) 岩本雅美. (シンポジウム 12: 婦人科 漿液粘液性腫瘍を知ろう!) 病理. 第 36 回日本画像医学会. 東京, 2月.
 - 14) 濱谷茂治. (シンポジウム 20: 消化管 炎症性腸疾患: 潰瘍性大腸炎の評価と治療を検証する) 潰瘍性大腸炎の病理診断. 第 36 回日本画像医学会. 東京, 2月.
 - 15) 鷹橋浩幸. 前立腺癌の新しいグレードグループ分類. 第 52 回日本医学放射線学会秋季臨床大会. 東京, 9月.
 - 16) 梅澤 敬, 梅森宮加, 堀口絢奈, 石橋智美, 土屋幸子, 春間節子, 清川貴子, 鷹橋浩幸, 沢辺元司, 池上雅博, 酒田昭彦. 膵腫瘍 EUS-FNA の BD シュアパス法とセルブロックを用いた診断精度の検討 Direct-to-vial study. 第 55 回日本臨床細胞学会秋期大会. 別府, 11月. [日臨細胞会誌 2016; 55(Suppl.2): 549]
 - 17) 清川貴子. (教育講演 5: 卵巣がん取扱い規約改定) 卵巣腫瘍・卵管癌・腹膜癌取扱い規約 第 1 版: 改訂のポイント. 第 58 回日本婦人科腫瘍学会学術講演会. 米子, 7月. [日婦腫瘍会誌 2016; 34(3): 292]
 - 18) Kiyokawa T. (Slide Seminar: Gynaecological Pathology: Advances in Gynaecological Pathology) Case 2. XXXI International Congress of the International Academy of Pathology and 28th Congress of the European Society of Pathology. Cologne, Sept.
 - 19) 鈴木正章, 中野雅貴, 柳沢春華, 菊地和徳, 岡あずさ, 津田律子, 池田奈麻子, 戸田敏久, 石井幸子, 森下洋平, 清野洋一. 針生検で検索した耳下腺原発の腺癌(乳腺相似分泌癌)の一例. 第 54 回成医会柏支部例会. 柏, 7月.
 - 20) 中野雅貴, 柳沢春華, 濱口明彦, 小倉 誠, 鈴木正章. Collagen type III glomerulopathy の一例. 第 54 回成医会柏支部例会. 柏, 7月.

IV. 著 書

- 1) 清川貴子. I. 総論 7. 卵管上皮内癌と卵巣癌. 森谷卓也(川崎医科大学), 手島伸一(湘南鎌倉総合病院)編. 卵巣・卵管腫瘍病理アトラス. 改訂・改題第 2 版. 東京: 文光堂, 2016. p.55-3.
- 2) 清川貴子. II. 各論 B. 上皮性腫瘍 13. 境界悪性ブレンナー腫瘍. 森谷卓也(川崎医科大学), 手島伸一(湘南鎌倉総合病院)編. 卵巣・卵管腫瘍病理アトラス. 改訂・改題第 2 版. 東京: 文光堂, 2016. p.194-5.
- 3) 清川貴子. II. 各論 B. 上皮性腫瘍 14. 悪性ブレンナー腫瘍. 森谷卓也(川崎医科大学), 手島伸一(湘南鎌倉総合病院)編. 卵巣・卵管腫瘍病理アトラス. 改訂・改題第 2 版. 東京: 文光堂, 2016. p.196-9.

- 4) 清川貴子, 岩本雅美. II. 各論 I. 卵管・腹膜の病変 1. 卵管癌. 森谷卓也(川崎医科大学), 手島伸一(湘南鎌倉総合病院)編. 卵巣・卵管腫瘍病理アトラス. 改訂・改題第 2 版. 東京: 文光堂, 2016. p.387-90.

V. その他

- 1) 小林寛子, 関 伸嘉, 加藤正之, 濱谷茂治, 阿部孝広, 川原洋輔, 炭山和毅. 内視鏡的・病理組織学的に検証し得た大腸海綿状血管腫の 1 例. Prog Dig Endosc 2016; 89(1): 134-5.
- 2) 関根瑠美, 松脇由典, 鷹橋浩幸, 小松崎貴美, 鴻信義, 小島博己. 慢性副鼻腔炎を合併した軟骨化生を伴う鼻腔過誤腫(Chondro-osseous respiratory adenomatoid hamartoma: COREAH)の 2 例. 頭頸部外 2016; 26(2): 235-42.
- 3) 大田貴弘¹⁾, 鋪野紀好¹⁾, 岩本雅美, 上原孝紀¹⁾, 生坂政臣¹⁾(¹千葉大). キーフレーズで読み解く 外来診断学(第 127 回) 食欲低下, 体重減少, 腎障害を呈した 69 歳男性. 医事新報 2016; 4806: 1-2.
- 4) 占部文彦, 三木 淳, 柳澤孝文, 木村高弘, 中野雅貴, 鈴木正章, 岸本幸一, 穎川 晋. 転移を伴った腎 Tubulocystic carcinoma に対して分子標的薬を使用した 1 例. 泌紀 2016; 62(11): 569-74.
- 5) 佐藤広明¹⁾, 樋口耕介¹⁾, 加賀麻祐子¹⁾, 柳澤 充¹⁾, 坂本信一¹⁾, 川村幸治¹⁾, 今本 敬¹⁾, 二瓶直樹¹⁾, 加藤尚也¹⁾, 小出尚史¹⁾, 田中知明¹⁾, 松島 惇¹⁾, 清川貴子, 市川智彦¹⁾(¹千葉大). 副腎褐色細胞腫を契機に診断された Von Hippel Lindau 病の 1 例. 泌外 2016; 29(6): 1071-2.

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

疲労や疲労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労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. 唾液中に分泌されたHHV-6がうつ病を発症させるメカニズムの解明

近年、疲労やストレスによるうつ病が大きな社会問題となっている。しかし、疲労やストレスがうつ病の発症に寄与するメカニズムは明らかになっていない。私たちはHHV-6が疲労やストレス依存的に再活性化し、唾液中に分泌されることを発見した。さらに、HHV-6がアストロサイト特異的に発現するタンパク質 SITH-1を同定し、うつ病患者は血清中の抗SITH-1抗体価が高いことを発見した。このことから、SITH-1タンパク質はうつ病に関連すると考えられるが、その作用機序は未だ明らかではない。そこで私たちは、唾液中に分泌されたHHV-6がうつ病を発症させるメカニズムを解明することを目的とした。

アストロサイト特異的発現プロモーターであるGFAPプロモーターの下流にSITH-1コード領域を組み込んだアデノウイルスベクター (SITH-1/Adv) を構築し、マウスの鼻腔に投与した。対照は組み換えていないアデノウイルスベクター (control/Adv) を用いた。投与から1週間後に、尾懸垂試験 (TST) を行い、TSTの24時間後に嗅球、脳を採取した。嗅球・脳のRNAを精製し、うつ病およびアポトーシスに関連する因子のmRNA量をreal-time RT-PCRで定量した。

SITH-1/Adv投与マウスはうつ病様行動を示し、この行動は抗うつ薬SSRIの投与によって抑制された。SITH-1/Adv投与マウスの遺伝子発現を調べたところ、脳内においてCRHの発現が優位に増加していた。また、嗅球におけるBcl-2の発現が低下しており、TUNEL染色で上顎部切片を染色した結果、嗅球での染色が確認された。以上の結果から、唾液中に分泌されたHHV-6は嗅上皮細胞に感染し、嗅球のアポトーシスを誘導することで、うつ病様行

動を引き起こすことが示唆された。

2. CMV 潜伏感染タンパク質 ORF152 による先天性 CMV 感染症発症機序の解明

妊婦がヒトサイトメガロウイルス (HCMV) に初感染すると、胎盤を経由して胎児にウイルスが移行し、胎児は子宮内発育遅延、小頭症、脳内石灰化、難聴などの神経学的異常を呈する重篤な先天性 CMV 感染症を発症する。先天性 CMV 感染症は、HCMV の体内感染が原因であることが明らかであるにも関わらず、その発症機序は不明な点が多い。最近、デンマークにおけるゲノムワイド関連解析 (GWAS) の結果から、HCMV の胎内感染が統合失調症発症と関連することが報告された。我々は、HCMV の潜伏感染タンパク質 ORF152 が宿主因子である calcium modulating cyclophilin ligand (CAML) と相互作用し、HCMV が潜伏感染するミエロイド系前駆細胞において、細胞内カルシウム濃度を上昇させることを見出した。カルシウムは神経機能に多大な影響を及ぼすため、HCMV の胎内感染と先天性 CMV 感染症の発症機序を解明する手がかりとなることが期待される。

HCMV 感染神経細胞において、ORF152 が発現するか、抗 ORF152 抗体と抗 IE1/IE2 抗体を用いて検討した。細胞は、アストロサイトーマである U373 細胞、グリオブラストーマである A172 細胞、及びアストロサイトグリアである SVGp12 細胞を用いた。また、レトロウイルスベクターと上記の神経細胞株を用いて、ORF152 安定発現神経細胞株を樹立した。これらの細胞株を用いて、細胞内カルシウム濃度の経時的変化について検討した。

さらに、ORF152 が相互作用する CAML は EGF 受容体のリサイクリングに関与していることが報告されていることから、ORF152 による EGF 受容体の発現に影響があるか、Western blot 法を用いて検討した。

HCMV 感染神経細胞において、ORF152 の発現が確認できた。また、ORF152 安定発現神経細胞株において、有意に細胞内カルシウム濃度の上昇が認められた。さらに、神経細胞内において、ORF152 により EGF 受容体の発現量が減少傾向を示すことが観察された。ORF152 安定発現神経細胞株において、細胞内カルシウム濃度の上昇が観察されたことから、ORF152 は神経機能を修飾することが示唆された。EGF 受容体のノックアウトマウスでは大脳皮質の神経新生が低下することが知られている。今回、神経細胞内において、ORF152 により EGF 受容体の発現低下が観察された。胎児脳においても、

同様のことが起こっていると予想され、先天性 CMV 感染症における神経学的異常は、ORF152 が多大な影響を及ぼしている可能性が示唆された。

「点検・評価」

1. 教育

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、継続的にこなす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) Osaki T, Morikawa T, Kajita H, Kobayashi N, Kondo K, Maeda K. Caregiver burden and fatigue in caregivers of people with dementia: measuring human herpesvirus (HHV)-6 and -7 DNA levels in saliva. Arch Gerontol Geriatr 2016; 66: 42-8.
- 2) Shinagawa S, Kobayashi N, Nagata T, Kusaka A,

Yamada H, Kondo K, Nakayama K. DNA methylation in the NCAPH2/LMF2 promoter region is associated with hippocampal atrophy in Alzheimer's disease and amnesic mild cognitive impairment patients. *Neurosci Lett* 2016; 629: 33-7.

- 3) Aoki R, Kobayashi N, Suzuki G, Kuratsune H, Shimada K, Oka N, Takahashi M, Yamadera W, Iwashita M, Tokuno S, Nibuya M, Tanichi M, Mukai Y, Mitani K, Kondo K, Ito H, Nakayama K. Human herpesvirus 6 and 7 are biomarkers for fatigue, which distinguish between physiological fatigue and pathological fatigue. *Biochem Biophys Res Commun* 2016; 478(1): 424-30.
- 4) Takeshita Y, Shibata N, Kasanuki K, Nagata T, Shinagawa S, Kobayashi N, Ohnuma T, Suzuki A, Kawai E, Takayama T, Nishioka K, Motoi Y, Hattori N, Nakayama K, Yamada H, Arai H. Genetic association between RAGE polymorphisms and Alzheimer's disease and Lewy body dementias in a Japanese cohort: a case-control study. *Int J Geriatr Psychiatry* 2016 Oct 4. [Epub ahead of print]
- 5) Kobayashi N, Shinagawa S, Nagata T, Shimada K, Shibata N, Ohnuma T, Kasanuki K, Arai H, Yamada H, Nakayama K, Kondo K. Usefulness of DNA methylation levels in COASY and SPINT1 gene promoter regions as biomarkers in diagnosis of Alzheimer's disease and amnesic mild cognitive impairment. *PLoS One* 2016; 11(12): e0168816.

Ⅲ. 学会発表

- 1) 岡 直美, 小林伸行, 嶋田和也, 高橋麻弓, 近藤一博. 唾液中に分泌された HHV-6 がうつ病を発症させるメカニズムの解明. 第 12 回日本疲労学会総会・学術集会. 横浜, 5 月.
- 2) 岡 直美, 小林伸行, 嶋田和也, 高橋麻弓, 近藤一博. 疲労によって誘導されるウイルス因子が関与するうつ病発症メカニズムの解明. 第 38 回生物学的精神医学会. 福岡, 9 月.
- 3) 小林伸行, 青木 亮, 岡 直美, 高橋麻弓, 嶋田和也, 玉井将人, 山寺 亘, 岩下正幸, 倉恒弘彦, 伊藤洋, 中山和彦, 近藤一博. 唾液中ヒトヘルペスウイルス (HHV-)6 及び HHV-7 量による病的疲労と生理的疲労との鑑別に関する検討. 第 12 回日本疲労学会総会・学術集会. 横浜, 5 月.
- 4) 小林伸行, 品川俊一郎, 永田智行, 嶋田和也, 柴田展人, 大沼 徹, 笠貫浩史, 新井平伊, 山田 尚, 中山和彦, 近藤一博. 血液中 DNA メチル化変化を利用したアルツハイマー病と軽度認知機能障害の新規診断法に関する検討. 第 31 回日本老年精神医学会. 金沢, 6 月.
- 5) 嶋田和也, 小林伸行, 岡直美, 玉井将人, 高橋麻弓, 近藤一博. CMV 潜伏タンパク質 ORF152 による先天性 CMV 感染症発症機序の解明. 第 30 回ヘルペスウイルス研究会. 府中, 6 月.
- 6) Kobayashi N, Aoki R, Kuratsune H, Oka N, Takahashi M, Shimada K, Yamadera W, Iwashita M, Ito H, Nakayama K, Kondo K. Human herpesvirus 6 (HHV-) and HHV-7 reactivation in fatigue, which distinguishes between physiological fatigue and pathological fatigue. 第 64 回日本ウイルス学会学術集会. 札幌, 10 月.
- 7) Shimada K, Kobayashi N, Oka N, Tamai M, Takahashi M, Kondo K. Human cytomegalovirus (HCMV) latency-associated protein ORF152 induces pathogenesis of congenital CMV infection. 第 64 回日本ウイルス学会学術集会. 札幌, 10 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. 哺乳類腸内における窒素固定 (NF)

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 ($^{15}\text{N}_2$) を暴露し、元素分析/同位体比質量分析計を用いて窒素同位体比 ($\delta^{15}\text{N}$) を分析したところ、NFB を有するマウスにおいてのみ、 $\delta^{15}\text{N}$ 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 $^{15}\text{N}_2$ 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 $\delta^{15}\text{N}$ 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 $\delta^{15}\text{N}$ の有意な上昇が認められた。

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。

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。

IV. 分子シャペロンによるバイオフィーム形成の制御メカニズム

細胞質分子シャペロン DnaK は curli と呼ばれる菌体外アミロイド線維の産生を正に制御することで、バイオフィーム形成に重要な役割を果たす。本研究では、curli の産生における DnaK の役割を生化学的・細胞生物学的に解析した。その結果、DnaK が curli の主要な構成成分である CsgA の菌体外への輸送に関わることを見出した。DnaK は CsgA の N 末端に存在するシグナル配列に直接結合し、細胞質での CsgA の凝集を抑制することがわかった。

V. Curli の産生における補因子 (コシャペロン) の機能解析

分子シャペロン DnaK はコシャペロンである DnaJ および GrpE と協調的に機能することで、様々なタンパク質の品質管理を担う。本研究では、curli の産生におけるコシャペロンの必須性を解析した。遺伝子欠損株や変異体タンパク質を用いた分子遺伝学的解析の結果、DnaJ および GrpE のいずれかがなくても curli は産生されることがわかった。一方、DnaJ および GrpE のいずれかを欠損した大腸菌は、高温での生育が著しく低下した。また、活性の低い変異型 DnaK を発現する大腸菌では、DnaJ と GrpE の両方が curli の産生において必須であった。一部の原始的な細胞内共生細菌は、*dnaJ* あるいは *grpE* 遺伝子を欠損しており、本研究での観察結果は、原始的な DnaK の作用機構を示唆しているのかもしれない。

VI. ヌクレアーゼによるバイオフィーム dispersal

黄色ブドウ球菌のバイオフィームにおいて、形成後にバイオフィームの崩壊がみられたことから菌が dispersal (分散) を引き起こしていると考えられた。細胞外マトリックス、培養上清の解析からヌクレアーゼの関与が示唆され、変異株を用いた解析から菌自身の産生するヌクレアーゼによって dispersal が起きていることが明らかとなった。またヌクレ

アーゼによる dispersal は、上清中の pH に依存して起こることから、環境中の pH が重要であることが判明した。

Ⅶ. 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することによって、分離培養することが可能になった。また最近、本遺伝子の発現を抑制するバクテリオファージにコードされる遺伝子モジュールを見出した。腸管出血性大腸菌は、バクテリオファージによって病原性を獲得し、大きな進化を遂げたことが近年の研究で示されている。本遺伝子モジュールの解析は、本病原細菌の生態と進化に新たな洞察をもたらすものと期待される。

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、コース臨床基礎医学 (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、110 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。MD-PhD コースの学生を 2 名受け入れ研究指導を行っている。

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ー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) 哺乳類腸内における NF, 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) 分子シャペロンによるバイオフィーム形成の制御メカニズム, 5) Curli の産生におけるコシャペロンの機能解析, 6) スクレアーゼによるバイオフィーム dispersal, 7) VBNC 細菌の解析, 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) Sugimoto S, Okuda K, Miyakawa R, Sato M¹⁾, Arita-Morioka K²⁾, Chiba A, Yamanaka K²⁾, Ogura T²⁾ (²Kumamoto Univ), Mizunoe Y, Sato C¹⁾ (¹AIST). Imaging of bacterial multicellular behaviour in biofilms in liquid by atmospheric scanning electron microscopy. *Sci Rep* 2016; 6: 25889.
- 2) Iwase T, Ogura Y¹⁾, Hayashi T¹⁾ (¹Kyushu Univ), Mizunoe Y. Complete genome sequence of *Klebsiella pneumoniae* YH43. *Genome Announc* 2016; 4(2): e00242-16.
- 3) 水之江義充, 杉本真也, 奥田賢一. バイオフィーム感染症制圧に向けての展望. *家畜感染症学会誌* 2016; 5(4): 113-20.
- 4) Iwase T, Ogura Y¹⁾, Hayashi T¹⁾ (¹Kyushu Univ), Mizunoe Y. Complete genome sequence of *Klebsiella oxytoca* strain JKo3. *Genome Announc* 2016; 4(6): e01221-16.

II. 総 説

- 1) Sugimoto S. High sensitive method for monitoring RNA metabolism. Journal of Environmental Biotechnology 2016; 16(1) : 45-50.

III. 学会発表

- 1) 杉本真也. (招待講演) バイオフィルムの基礎研究. 第5回感染症治療戦略会議. 東京, 5月.
- 2) 杉本真也, 有田-森岡健一 (福岡歯科大学), 山中邦俊¹⁾, 小椋 光¹⁾ (熊本大), 水之江義充. (口頭) 分子シャペロン DnaK によるバイオフィルムの形成制御メカニズム. 第13回21世紀大腸菌研究会. 阿蘇, 6月.
- 3) 杉本真也. (招待講演) 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. 環境バイオテクノロジー学会2016年度大会/年会シンポジウム. 広島, 6月.
- 4) Chiba A, Yonemoto K, Sugimoto S, Mizunoe Y. (Symposium 222: Microbial communication via surface structures) Extracellular rna serves as a building material in bacterial habitats. ASM Microbe 2016. Boston, June.
- 5) Yoshii Y, Okuda K, Yamada S, Nagakura M, Sugimoto S, Nagano T¹⁾, Okabe T¹⁾, Kojima H¹⁾ (Univ Tokyo), Mizunoe Y. (Poster) Identification of ABC-JK2, a small molecule inhibitor of staphylococcal biofilm formation. ASM Microbe 2016. Boston, June.
- 6) Okuda K, Yamada S, Sugimoto S, Iwase T, Sato M¹⁾, Sato C¹⁾ (AIST), Mizunoe Y. (Poster) Genotypic and biofilm profiles of *Propionibacterium acnes* isolated from pacemakers without clinical signs of infection. ASM Microbe 2016. Boston, June.
- 7) Sugimoto S, Okuda K, Miyakawa R, Sato M¹⁾, Chiba A, Sato C¹⁾ (AIST), Mizunoe Y. (Symposium 222: Microbial communication via surface structures) High resolution imaging of aqueous biofilms by atmospheric scanning electron microscopy. ASM Microbe 2016. Boston, June.
- 8) 米本圭吾, 千葉明生, 杉本真也, 斎藤充, 丸毛啓史, 水之江義充. (口頭) 黄色ブドウ球菌のバイオフィルム形成における分泌タンパク質と細胞壁アンカータンパク質の相補的な機能の解明. 第30回日本バイオフィルム学会. 東京, 7月.
- 9) 杉本真也. (招待講演) バイオフィルム形成の分子基盤の解明と難治性感染症の克服に向けた研究. ERATO 野村集団微生物制御プロジェクト夏合宿. つくば, 9月.
- 10) 杉本真也, 宮川玲奈, 寺尾明莉, 有田健一 (福岡歯科大), 山中邦俊¹⁾, 小椋 光¹⁾ (熊本大), 水之江義充. (ポスター) 細胞外アミロイド線維形成タンパク質の細胞内品質管理機構. 第39回日本分子生物学会年会. 横浜, 12月.
- 11) 水之江義充, 杉本真也, 奥田賢一. (教育講演) バイオフィルム感染症制圧に向けての展望. 第6回家畜感染症学会学術集会. 福岡, 12月.
- 12) 奥田賢一. (シンポジウム: 第1部-2 制御拠点より5年間の成果について) 抗バイオフィルム感染症薬の開発に向けた化合物スクリーニングと作用機序研究. 第4回創薬等支援技術基盤プラットフォーム公開シンポジウム (平成28年度). 東京, 12月.
- 13) Chiba A, Sugimoto S, Yonemoto K, Mizunoe Y. Characterization of extracellular nucleic acids in bacterial biofilms. Advanced Genome Science International Symposium: The Start New Genomic. Tokyo, Jan.
- 14) 杉本真也, 千葉明生, 宮川玲奈, 寺尾明莉, 米本圭吾, 水之江義充. (シンポジウム 20: 細菌の集団形成とその制御機構の新展開) バイオフィルムマトリクス成分の新機能. 第90回日本細菌学会総会. 仙台, 3月.
- 15) 米本圭吾, 千葉明生, 杉本真也, 斎藤 充, 丸毛啓史, 水之江義充. (選抜ワークショップ 5: 病原因子の病態) 黄色ブドウ球菌における Eap と細胞壁アンカータンパク質の相補的な機能. 第90回日本細菌学会総会. 仙台, 3月.
- 16) 田嶋亜紀子, 水之江義充. (ポスター) スクレアーゼによる黄色ブドウ球菌バイオフィルム dispersal. 第90回日本細菌学会総会. 仙台, 3月.
- 17) 千葉明生, 宮川玲奈, 杉本真也, 米本圭吾, 水之江義充. (ポスター) MRSA 臨床分離株のバイオフィルム形成能とマトリクス成分の解析. 第90回日本細菌学会総会. 仙台, 3月.
- 18) 奥田賢一, 山田聡美, 梶山茉莉, 吉井 悠, 長野哲雄¹⁾, 岡部隆義¹⁾, 小島宏建¹⁾ (東京大), 水之江義充. (ポスター) 黄色ブドウ球菌バイオフィルム形成阻害物質のスクリーニングと活性評価. 第90回日本細菌学会総会. 仙台, 3月.
- 19) 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⁾ (東京大), 岩本武夫, 水之江義充. (ポスター) 低分子化合物 ABC-JK2 は黄色ブドウ球菌のバイオフィルム形成を阻害し, β -ラクタム系抗菌薬に対する感受性を上昇させる. 第90回日本細菌学会総会. 仙台, 3月.
- 20) 岩瀬忠行, 岡井智瑛, 田嶋亜紀子, 水之江義充. (ポスター) 腸管出血性大腸菌 Sakai 株のゲノムに存在する機能未知遺伝子の酸化ストレス耐性に与える影響の解析. 第90回日本細菌学会総会. 仙台, 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. 消化管寄生線虫の再感染防御における腸管粘膜バリアー

マウスの消化管寄生線虫である *Heligmosomoides polygyrus* (Hp) は、経口摂取された感染幼虫が小腸粘膜から粘膜下の筋層へ侵入し、発育後に管腔に戻って絨毛間に寄生し続ける。初感染で慢性感染するが、その駆虫後の再感染では短期間で小腸管腔より排除される。しかしながら、腸管腔に戻った直後の再感染 Hp 数は、同時に行った初感染の同 Hp 数よりも少ない。これは、再感染において小腸粘膜内に侵入する Hp 数が少ないことを反映していると考えられる。今回、再感染 Hp の腸管粘膜への侵入阻止の確認とそれに関わる機序について検討した。初感染 Hp を駆虫後 4 もしくは 8 週に再感染し、6 日後に小腸筋層内の Hp 数を調べた。同時に感染させた初感染群に対して、再感染群では有意に Hp 数が少なかった。しかも、駆虫後 8 週の方が同 4 週よりも少なかった。これは再感染 Hp の粘膜への侵入阻止が時間経過とともに増強されていることを示している。また、この阻止は初感染で Hp が最も侵入する小腸上部 1/6 で認められた。免疫学的記憶を司る T 細胞の関与を確認するために、再感染 1 週間より抗マウス CD4mAb 処理をして CD4 陽性細胞を除去すると、侵入阻止は解除された。IL-4 受容体 α 鎖欠損マウスおよび Fc γ RIa 欠損マウスでは有意な侵入阻止は認めなかった。これらの結果は、Hp の再感染に対して従来より解析されてきた腸管腔からの早期排除に加えて、新たに感染幼虫による小腸粘膜(体内)への侵入阻止が長期間にわたり維持される機序の存在を示している。Hp の感染幼虫によって誘導された腸管粘膜バリアーが抗原特異性を超えて多種の病原体の侵入を阻止している可能性を示唆している。

II. 改良マゴットセラピー (Maggot Debridement Therapy: MDT) に向けた高機能マゴットの樹立

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。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)の摂食行動をコントロールするし、高機能マゴットの確立を試みた。MDT に使用するマゴットの機能では、壊死組織の摂食、殺菌作用、肉芽組織の増生が重要である。しかし、現在 MDT に使用されているマゴットでは、これらについて詳細な評価はおこなわれておらず、MDT に適した系統についての検討もなされていない。そこでまず、ヒト組織を用いたマゴット評価系の構築を実施した。附属病院形成外科でおこなわれた手術において廃棄された組織を採取し、幼虫に摂食させた。飼育中は、幼虫の体重を毎日計測し、摂食量の評価をおこなった。通常の牛肉豚肉飼料を摂食した幼虫と比較した結果、ヒト組織の組成によりマゴットの成長が異なることを明らかにした。このことは、MDT に使用するマゴットの評価は、MDT を用いた治療時に摂食するヒト壊死組織を用いることが必要であることを示している。また、MDT に適用となるヒロズキンバエの各ステージの幼虫に、ステロイド代謝酵素阻害剤である E220 を微量注入し、それらの発育と変態を観察した。その結果、幼虫早期に E220 を注入した場合においても、その後の蛹化が抑制できることを明らかにした。MDT に使用するマゴットのエクジステロイド合成経路を阻害することにより、蛹化せず、長期間患部に適用できる医療用マゴットを開発できる可能性が示された。このような付加価値の高いマゴットの確立は、患者の QOL を高め、また院内の衛生環境面においても MDT の普及に寄与するものと期待される。

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。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。そこで本研究ではダニの宿主探知行動を明らかにすることを目的とし、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。次に、ウサギを宿主とし実験室内において30年以上継続的に飼育している実験室系統フタトゲチマダニと、哺乳類に限らず両生類を宿主とするタカサゴキララマダニ (*Amblyomma testudinarium*) について、その宿主探知行動の違いに注目した。ビデオ行動解析システムにより熱依存性二酸化炭素センシング行動を定量した結果、フタトゲチマダニでは二酸化炭素刺激により活性化され、タカサゴキララマダニは刺激前後で行動に変化がみられなかった。以上より、宿主域に応じて熱・二酸化炭素等の誘引刺激に対する行動が異なること可能性が示唆された。今後、宿主探索行動へのTRPA1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。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。標的への誘引に引き続く吸血行動、特に吸血開始に焦点を当てた。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、蚊におけるATP認識機構の分子基盤解明を目指した。ショウジョウバエが蚊と同様にATPを嗜好することを確認した後、ショウジョウバエで既に作成されている味覚受容体RNAiライブラリーを活用した。ショウジョウバエ神経に53味覚受容体遺伝子に対する116種類のRNAiをそれぞれ発現させ味覚機能を抑制した状態でATP嗜好の行動実験を行うことにより、ATP嗜好に関与する味覚受容体をスクリーニングした。この結果、ATP認識に関与することが示唆される味覚受容体は17遺伝子（うちネッタイシマカに保存されているものは4遺伝子）に絞り込まれた。さらにATPとは構造が似ているものの蚊が疑似吸血を行わないアデノシンに関しても同様に、ショウジョウバエが嗜好しないことを確認し、味覚受容体RNAiライブラリーを発現した個体でスクリーニングを行うことでアデノシン認識に関与する味覚受容体を7遺伝子（うちネッタイシマカに保存されているものは1遺伝子）に絞り込んだ。以上より、蚊とショウジョウバエがATP/アデノシンに対して共通の嗜好性を示すこと、味覚受容体とその認識に関わることが示唆された。今後ネッタイシマカにおいてATP受容体候補である味覚受容体の機能欠失変異体を作成し、分子機構の解明をさらに進める。

V. 国内 HIV 感染者における抗トキソプラズマ抗体保有率の検討

ヒトに感染した *Toxoplasma gondii* は、急性期感染（有症状）の後、宿主の生涯に渡り慢性感染（無症状）を維持すると考えられており、免疫不全者では感染が再燃する恐れがある。国内の HIV/AIDS 患者数は依然、増加傾向にあり、2015 年末の時点で累計患者数は26,000人となった。HIV 感染に加え、悪性疾患、またはその治療により免疫不全が助長される可能性があり、トキソプラズマ症のリスクと考えられる。ただし、国内の HIV 感染者におけるトキソプラズマ感染の頻度は、十分評価されておらず、疫学情報は限られている。附属病院に通院する成人 HIV 感染者を対象に、抗トキソプラズマ IgG 抗体 (TpIgG) 測定を実施した。また抗体保有者に対しては、感染の確認と、疾患活動性の評価目的に Sabin-Feldman Dye test (SFDT) を実施した。2015 年 8 月から 2016 年 10 月の間に 400 例が登録され、2017 年 1 月現在までに 399 例の血清検体を回収した。399 例中女性は 18 例、外国出身者は 16 例であった。TpIgG 陽性例は 33 例で、うち女性、外国出身者はそれぞれ 2 例であった。TpIgG 陽性例に急性期感染者はおらず、治療介入例はなかった。SFDT は、全ての TpIgG 陽性例で判定値の上昇が確認されたが、非活動期感染でも高値の例が散見された。またアンケート結果から、日本人男性における猫の飼育歴とトキソプラズマ感染に相関関係が見られたが、統計学的には有意ではなかった。また、海外で感染リスクとされている二枚貝の生食は、本研究では認められなかった。

「点検・評価」

1. 研究について

講座が対象とする研究領域は、衛生動物学を中心に、原虫学および蠕虫免疫学も加えた陣容になっている。衛生動物学については、病原体媒介節足動物のみならず、創傷治療等に使用されるウジ虫治療や法医昆虫学など Medical Entomology の名にふさわしい研究課題も扱っている。研究対象となる病原体はウイルスから蠕虫まで多岐に渡り、中間宿主を豊富に取り揃えていること、感染実験に特化した各種実験室を整備済みであることなどの特色を生かして、各種病原体の生活環全体を俯瞰的に構築できることが最大の強みとなっている。日本医療研究開発機構 (AMED) の大型研究費により、本年度から助教 (特任) 2 名、ポスドク研究者 3 名、研究補助員 2 名が参画し、十分な研究遂行体制と相成った。また、旧

寄生虫学教室から熱帯医学講座に移行後、初めての本学大学院博士課程学生が加入し、若手感染症研究者のリソースとして研鑽を積んでいる。新規研究課題の立ち上げや既存課題の進展に際し、研究材料の導入や技術の習得、共同研究の打診等を躊躇しない姿勢は本年度も堅持され、各研究テーマが十分に深化したと評価する。特筆すべきは、CRISPR/Cas9によるゲノム編集技術が導入され、ヤブカやハマダラカ、ヒロズキンバエ等において任意の遺伝子欠損や外来遺伝子挿入が飛躍的に容易になったことである。また、10年来共同研究を実施している西アフリカ・ブルキナファソについて、国立ワガドゥグ大学と本学との大学間協力覚書等が正式に取り交わされ、国際共同研究体制の実質化を果たした。過年度に引き続き、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た。本学での国際シンポジウムは3回目を迎え、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（特に衛生動物）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。ブルキナファソの大学院生3名を招聘し、蚊媒介性感染症の分子遺伝学解析に

ついで短期研修（2週間）を本講座にて実施した。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Teshima T¹⁾, Onoe H¹⁾, Tottori S¹⁾, Aonuma H, Mizutani T¹⁾, Kamiya K¹⁾, Ishihara H¹⁾, Kanuka H, Takeuchi S¹⁾ (¹Univ Tokyo). High-resolution vertical observation of intracellular structure using magnetically responsive microplates. *Small* 2016; 212(25): 3366-73.
- 2) Sakuma C, Satio Y¹⁾, Umehara T¹⁾, Kamimura K²⁾, Maeda N²⁾ (²Tokyo Metropolitan Inst Med Sci), Mosca TJ (Stanford Univ), Miura M¹⁾ (¹Univ Tokyo), Chihara T (Hiroshima Univ). The Strip-Hippo pathway regulates synaptic terminal formation by modulating actin organization at the *Drosophila* neuromuscular synapses. *Cell Rep* 2016; 16(9): 2289-97.
- 3) Kuniwa T¹⁾, Enomoto Y¹⁾, Terazawa N¹⁾, Omi A¹⁾, Miyata N¹⁾, Ishiwata K, Miyajima A¹⁾ (¹Univ Tokyo). NK cells activated by interleukin-4 in cooperation with interleukin-15 exhibit distinctive characteristics. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2016; 113(36): 10139-44.
- 4) Chinuki Y¹⁾, Ishiwata K, Yamaji K, Takahashi¹⁾, Morita E¹⁾ (¹Shimane Univ). Haemaphysalis longicornis tick bites are a possible cause of red meat allergy in Japan. *Allergy* 2016; 71(3): 421-5.
- 5) 保科 斉生, 青沼 宏佳, 堀 誠治, 嘉糠 洋陸. 活動期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. *Clin Parasitol* 2016; 27(1): 105-8.

II. 総 説

- 1) 大塚 沙緒里, 青沼 宏佳, 嘉糠 洋陸. 【医学と昆虫の新しい関係】医療用ウジ虫によるマゴットセラピーの過去・現在・未来. *大阪保険医雑誌* 2017; 606: 31-5.
- 2) 保科 斉生, 嘉糠 洋陸. 【古くて新しい日和見感染症】原虫感染症 クリプトスポリジウム. *臨と微生物* 2017; 44(1): 83-8.

III. 学会発表

- 1) Kanuka H. The role of gut in pathogen-transmitting insects: barrier or gate? The 1st International Symposium for Infectious Diseases: Vector-Borne Disease. Shenzhen, June.
- 2) Sakuma C, Kanuka H. Dissecting molecular mechanism of taste sensation of ATP in fly and mosquito. Taiwan Entomological Society 37th Annual Meeting. Taipei, Oct.

- 3) Kanuka H. Generation of transgenic mosquito harboring pseudotype virus. 2017 International Conference on Dengue and Dengue Prevention, Taipei, Mar.
- 4) 嘉糠洋陸. (特別企画5：目からウロコの基礎医学) マダニ刺咬症と感染症のリスクを知る. 第115回日本皮膚科学会総会. 京都, 6月.
- 5) 嘉糠洋陸. (口頭) トランスジェニック蚊を用いたウイルス生ワクチン産生の試み. 第24回分子寄生虫学ワークショップ/第14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) 大手 学, 上山盛夫, 嘉糠洋陸, 山元大輔. 共生細菌ボルバキアによるヤブカとショウジョウバエの操作. 第39回日本分子生物学会年会. 横浜, 12月.
- 7) 山地佳代子, 下島昌幸, 西條政幸, 嘉糠洋陸. 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. 第68回日本衛生動物学会大会. 宇都宮, 4月.
- 8) 吉田拓磨, 青沼宏佳, 宮脇剛司, 嘉糠洋陸. マゴツトセラピーに用いる医療用ウジの改良に向けた試み. 第59回日本形成外科学会総会・学術集会. 福岡, 4月.
- 9) 吉田拓磨, 青沼宏佳, 宮脇剛司, 嘉糠洋陸. マゴツトセラピーに用いるヒロズキンバエ (*Lucilia sericata*) 幼虫の改良に向けた試み. 第68回日本衛生動物学会大会. 宇都宮, 4月.
- 10) 吉田拓磨, 青沼宏佳, 宮脇剛司, 嘉糠洋陸. 創傷治療に用いる医療用ウジの改良に向けた試み. 第8回創傷外科学会総会・学術集会. 東京, 7月.
- 11) 吉田拓磨, 青沼宏佳, 宮脇剛司, 嘉糠洋陸. ヒト組織を用いたマゴツトセラピー評価系の構築. 第4回日本マゴツトセラピー症例検討会. 京都, 12月.
- 12) Sakuma C, Kanuka H. Dissecting taste sensation of ATP in *Drosophila* and mosquitoes. 12th Japanese *Drosophila* Research Conference. Tokyo, Sept.
- 13) Sakuma C, Kanuka H. Dissecting molecular mechanism of taste sensation of ATP in fly and mosquito. Taiwan Entomological Society 37th Annual Meeting. Taipei, Oct.
- 14) Hoshina T, Yamaji K, Hori S, Kanuka H. Human tapeworms: characterization of Diphyllbothriasis and Taeniasis in Tokyo, Japan 2011-2015. ASTMH 2016 (American Society of Tropical Medicine and Hygiene 65th Annual Meeting). Atlanta, Nov.
- 15) 保科斉生, 青沼宏佳, 堀 誠治, 嘉糠洋陸. 新規トキソプラズマ診断法の開発. 第133回成医会総会. 東京, 10月.
- 16) 山地佳代子, 嘉糠洋陸. 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. 第68回日本衛生動物学会大会. 宇都宮, 4月.
- 17) Ishiwata K. Effects of the host immune response

against precedent infection on the establishment of successively infected gastrointestinal nematode. ICI (International Congress of Immunology) 2016. Melbourne, Aug

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)ナノ粒子に引き続いて、酸化アルミニウム(Al₂O₃)ナノ粒子および酸化セリウムナノ粒子(CeO₂)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小核試験を行ったが、両者共に顕著な変異原性は認められなかった。金属ナノ粒子については、今後もリスク評価を継続することが重要であると考えており、今年度から細胞外小胞の放出についての研究にも着手した。

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。亜鉛欠乏ラットの脾臓中で、炎症反応を抑制するM2マクロファージが減少することが示唆されたため、M2マクロファージへ分化を誘導するIL-4、IL-13の発現と陽性細胞数の定量を行なった。脾臓リンパ球から産生されるIL-4、IL-13のmRNA発現は亜鉛欠乏群で有意に低値を示し、IL-4陽性細胞数も有意に減少していた。このことからM2マクロファージ数の減少の原因は、リンパ球から産生されるIL-4、IL-13の減少により分化が抑制されたためと考えられた。

3. PGE₂合成亢進を引き起こす化合物による腎障害

ダイオキシン曝露が授乳期のマウスに引き起こす水腎症はPGE₂合成系の亢進とそれに伴う多尿が原因であることをこれまでに明らかにした。本年度は、PGE₂合成系の亢進を引き起こす炭酸リチウムが、

尿濃縮障害による多尿と水腎症を引き起こすことを明らかにした。PGE₂合成系の亢進を引き起こす化合物が幼若哺乳類に腎障害を引き起こす危険性があると考えられる。

4. 食品成分によるがん細胞の増殖抑制効果についての研究

発がん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。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的一种ブラシニンの併用によるヒト大腸がん由来HT-29細胞に対する細胞増殖抑制効果増強の分子機構として、p21やp27の発現上昇を伴う細胞周期停止と、カスパーゼ依存的な内在性経路を介したアポトーシス誘導が関与することを明らかにした。

5. 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Hepal1c7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Abca1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。

6. 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では高い環境圧力下で作業を行い、減圧を経て大気圧へ復帰する。これら一連の環境圧力変化が生体に及ぼす影響は、減圧ストレスと呼ばれ、減圧症発症のリスク要因と考えられているが、指標となるバイオマーカーは無い。

我々は、減圧後に体内で認められる気泡と唾液中のヒトヘルペスウイルス6(HHV-6)の動態を用いて減圧ストレスを客観的に評価し、減圧ストレスの効果的な低減方法について研究を行っている。

II. 疫学・EBM・調査・情報処理

1. 一般女性の更年期期テラシーの評価

全国30~59歳女性にインターネット上でアンケート調査を行い、更年期期テラシー(更年期障害に適切に対処する力)の評価を試みた。更年期障害のモデル事例を提示して、原因の認識、受診することに関する意図、態度、主観的規範、行動コントロール感、利用可能性を評価した。

2. メンタル不調に対する受診意図の検討

全国40~59歳男女にインターネット上でアンケート調査を行い、うつ病患者にみられる4つの症状（抑うつ、不眠、頭痛、めまい）に対する受診意図を調べた。受診意図の生じやすさは症状の種類で異なり、精神的な問題が想定されるもの（抑うつ、不眠）は身体的な問題が想定されるもの（頭痛、めまい）に比べ、受診意図を持つ者が少ないことが明らかになった。

3. 2型糖尿病患者における食後高血糖と糖尿病合併症との関係

2型糖尿病患者を対象とした後ろ向きコホート研究にて、外来受診時の平均朝食後2時間血糖値と心血管疾患発症、総死亡との関係を解析して報告した。平均朝食後2時間血糖値は平均HbA1cと独立した心血管疾患発症、総死亡の予測因子であった。さらに細小血管症との関係についても解析して報告した。

4. 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。

5. 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。

〔点検・評価〕

1. 教育について

教育に関しては、コース社会医学Ⅱ、コース臨床基礎医学Ⅰ（中毒学、腫瘍学）、コース臨床基礎医学Ⅱ（感染症）、コース医療情報・EBMⅢ、コース臨床医学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、炭酸リチウム

による水腎症の発症機構、食品成分によるがん細胞の増殖抑制機構、ヒ素のコレステロール代謝に及ぼす影響などについて行われた。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、メンタルヘルス、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) Yanagisawa H, Kawashima T, Miyazawa M, Ohshiro T. Validity of the copper/zinc ratio as a diagnostic marker for taste disorders associated with zinc deficiency. *J Trace Elem Med Biol* 2016; 36: 80-3.
- 2) Suka M, Taniuchi A¹⁾, Igarashi S¹⁾, Yanagisawa H, Ishizuka B¹⁾ (¹St. Marianna Univ). Menopause-specific health literacy in Japanese women. *Maturitas* 2016; 91: 51-9.
- 3) Yoshioka W, Kawaguchi T¹⁾, Nishimura N¹⁾, Akagi T¹⁾, Fujisawa N¹⁾, Yanagisawa H, Matsumura F (Univ California), Tohyama C¹⁾ (¹Univ Tokyo). Polyuria-associated hydronephrosis induced by xenobiotic chemical exposure in mice. *Am J Physiol Renal Physiol* 2016; 311(4): F752-62.
- 4) 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 tumor site. *Scand J Gastroenterol* 2016; 51(5): 610-7.
- 5) NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). A century of trends in adult human height. *Elife* 2016; 5: e13410.
- 6) NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19.2 million participants. *Lancet* 2016; 387(10026): 1377-96.
- 7) NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in diabetes since 1980: pooled analysis of 751 population-based measurement stud-

- ies with over 4.4 million participants. *Lancet* 2016; 387(10027) : 1513-30.
- 8) NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015 : a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19.1 million participants. *Lancet* 2017; 389(10064) : 37-55.
- 9) Suka M, Yamauchi T (Natl Ctr Neurology Psychiatry), Sugimori H (Daito Bunka Univ). Help-seeking intentions for early signs of mental illness and their associated factors : comparison across four kinds of health problems. *BMC Public Health* 2016; 16 : 301.
- 10) Usui J¹⁾, Tawara-Iida T¹⁾, Takada K (Tsukuba Gakuen Hosp), Ebihara I (Mito Saiseikai General Hosp), Ueda A (Hitachi general Hosp), Iwabuchi A (Kensei General Hosp), Ishizu T (Tsukuba Central Hosp), Iitsuka T²⁾, Takemura K (Takemura Nephrology Clin), Kawamura T¹⁾, Kaneko S¹⁾, Sakai K²⁾ (²Ibaraki Seinan Med Ctr), Kai H¹⁾, Gomibuchi T (Univ Tokyo), Nagata M¹⁾, Kobayashi M (Tokyo Med Univ), Koyama A¹⁾, Suka M, Radhakrishnan J (Columbia Univ), Yamagata K¹⁾ (¹Univ Tsukuba). Temporal changes in post-infectious glomerulonephritis in Japan (1976-2009). *PLoS One* 2016; 11(6) : e0157356.
- 11) 須賀万智, 谷内麻子¹⁾, 五十嵐豪¹⁾, 柳澤裕之, 石塚文平¹⁾ (¹聖マリアンナ医科大). 一般女性の更年期の知識, 態度, 問題認識力に関するアンケート調査 更年期障害の受診意図との関係. *日女性医学会誌* 2016; 24(1) : 37-44.
- 12) Akiyama M¹⁾, Sowa Y¹⁾, Taniguchi T¹⁾, Watanabe M¹⁾, Yogosawa S, Kitawaki J¹⁾, Sakai T¹⁾ (¹Kyoto Pref Univ Med). Three-combined treatment, a novel HDAC inhibitor OBP-801/YM753, 5-fluorouracil and paclitaxel, induces G2-phase arrest through the p38 pathway in human ovarian cancer cells. *Oncol Res* 2017 Jan 23. [Epub ahead of print]
- 13) Takao T¹⁾, Suka M, Yanagisawa H, Iwamoto Y¹⁾ (¹Inst Adult Diseases Asahi Life Foundation). Impact of postprandial hyperglycemia at clinic visits on the incidence of cardiovascular events and all-cause mortality in patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Investig* 2016 Dec 15. [Epub ahead of print]

II. 総 説

- 1) 柳澤裕之. Part 5 : おとなの医学～睡眠と健康 長時間労働が元凶だった! 病気になるしない仕事 & 生活習慣. *日経ビジネスアソシエ編. ビジネス基礎力の教科書 最新版 : 日経 BP ムック*. 東京 : 日経 BP 社,

2016. p.102-5.

- 2) 柳澤裕之. 特集 1 : 脳みランキング & 一流の解決法 PART2 : 6 大ビジネス力「スキルアップ講座」億劫な人でも続けられる「3つの“即効”習慣」健康マネジメント講座. *日経ビジネスアソシエ* 2016; 9月号 : 48-9.
- 3) 吉岡 亘, 柳澤裕之. 国内外の産業医学に関する文献紹介 職業性皮膚疾患とアトピー性皮膚炎の関係とその分子基盤. *産業医ジャーナル* 2017; 40(2) : 73-6.
- 4) 柳澤裕之, 栄 兼作, 木戸尊将, 吉岡 亘, 与五沢真吾, 須賀万智. 【微量金属元素と生体機能-メタロミクス研究から臨床検査へ】生活習慣病と微量金属元素. *臨検* 2017; 61(2) : 164-7.

III. 学会発表

- 1) Suka M, Yamauchi T (Natl Ctr Neurology Psychiatry), Sugimori H (Daito Bunka Univ), Yanagisawa H. (Poster) Help-seeking intentions for early signs of mental illness : comparisons across four symptoms. 第7回国際自殺予防学会アジア・太平洋地域大会. 東京, 5月.
- 2) Takao T¹⁾, Matsuyama Y (Univ Tokyo), Kimura K¹⁾, Suka M, Yanagisawa H, Iwamoto Y¹⁾ (¹Inst Adult Diseases Asahi Life Foundation). (Poster) Predictive availability of visit-to-visit variability in HbA1c and systolic blood pressure on the development of microalbuminuria and retinopathy in type 2 diabetes patients. *American Diabetes Association 76th Scientific Sessions*. New Orleans, June.
- 3) 吉岡 亘, 西村典子¹⁾, 川口達也¹⁾, 藤澤希望¹⁾, 柳澤裕之, 遠山千春¹⁾ (¹東京大). (ポスター) ダイオキシン曝露による水腎症が発達時期特異的に生じる原因. 第43回日本毒性学会学術年会. 名古屋, 6月.
- 4) Suka M, Taniuchi A¹⁾, Igarashi S¹⁾, Yanagisawa H, Ishizuka B¹⁾ (¹St. Marianna Univ). (Oral) Menopause-specific health literacy in Japanese women. *The 15th World Congress of Menopause*. Prague, Sept.
- 5) 須賀万智, 山内貴史 (国立精神・神経医療研究センター), 杉森裕樹 (大東文化大), 柳澤裕之. (口演) 症状別にみた受診意図とそれに関わる要因～精神疾患の早期対応をめざして. 第75回日本公衆衛生学会. 大阪, 10月.
- 6) Takao T¹⁾, Kimura K¹⁾, Suka M, Yanagisawa H, Iwamoto Y¹⁾ (¹Inst Adult Diseases Asahi Life Foundation). (Oral) Postprandial hyperglycemia at clinic visits and the incidence of retinopathy, microalbuminuria, and cardiovascular events in patients with type 2 diabetes. *11th IDF-WPR (International Diabetes Federation Western Pacific Region) Congress 2016 &*

- 8th AASD (Asian Association for the Study of Diabetes) Scientific Meeting, Taipei, Oct.
- 7) 須賀万智, 谷内麻子¹⁾, 五十嵐豪¹⁾, 柳澤裕之, 石塚文平¹⁾ (¹聖マリアンナ医科大). (口演) 一般女性の更年期期テラシーの評価. 第31回日本女性医学学会学術集会. 京都, 11月.
- 8) 柳澤裕之. (学会賞受賞講演) 中毒学と公衆栄養学を基盤とした予防/健康科学の構築と臨床医学への応用. 第86回日本衛生学会学術総会. 旭川, 5月. [日衛誌 2016; 71(Suppl.): S80-4]
- 9) 木戸尊將, 吉岡 亘, 須賀万智, 柳澤裕之. (ポスター) 亜鉛欠乏及び亜鉛過剰状態における精子形成機序に関する研究. 第89回日本産業衛生学会. 5月, 福島. [産業衛誌 2016; 58(臨増): 362]
- 10) 須賀万智, 山内貴史 (国立精神・神経医療研究センター), 杉森裕樹 (大東文化大), 柳澤裕之. (口演) 健康問題発生時の援助要請からみた職場のメンタルヘルス対策の課題. 第89回日本産業衛生学会. 5月, 福島. [産業衛誌 2016; 58(臨増): 270]
- 11) 柳澤裕之. (招待講演) 亜鉛の臨床. 東京慈恵会医科大学同窓会群馬支部総会. 高崎, 6月.
- 12) 榮 兼作. (口演) 経口褥瘡治療薬としてのL-カルノシンおよびその亜鉛錯体ボラプレジンの効果. 第18回日本褥瘡学会学術集会. 横浜, 9月.
- 13) 柳澤裕之. (シンポジウム4 (合併症学会): 生活習慣への介入と合併症進展予防) 微量元素 (亜鉛) と生活習慣病. 第31回日本糖尿病合併症学会/第22回日本糖尿病眼学会総会. 仙台, 10月. [糖尿合併 2016; 30(Suppl.1): 132]
- 14) 望月 徹, 池田知純, 柳澤裕之, 三浦 卓¹⁾, 森野利哉¹⁾, 山崎 洋¹⁾ (¹ジオテック). (口演) 高所ダム湖における大深度潜水作業. 第51回日本高気圧環境・潜水医学会学術総会. 東京, 12月. [日高気圧環境・潜水医学会誌 2016; 51(4): 319]
- 15) 須賀万智, 山内貴史 (国立精神・神経医療研究センター), 杉森裕樹 (大東文化大), 柳澤裕之. (ポスター) うつ病患者に見られる4つの症状に対する一般市民の受診意図の比較検討. 第27回日本疫学会学術総会. 甲府, 1月.
- 16) 内匠正太 (鹿児島女子短期大), 山下優香¹⁾, 小松正治¹⁾ (¹鹿児島大), 柳澤裕之. (ポスター) ヒ素曝露による細胞内コレステロールの蓄積. 第87回日本衛生学会学術総会. 宮崎, 3月. [第87回日本衛生学会学術総会講演集 2017; S228]
- 17) 木戸尊將, 吉岡 亘, 与五沢真吾, 須賀万智, 柳澤裕之. (ポスター) 尿管閉塞性腎症の筋線維芽細胞誘導因子 PDGF-B と TGF- β に及ぼす亜鉛過剰摂取の影響. 第87回日本衛生学会学術総会. 宮崎, 3月. [第87回日本衛生学会学術総会講演集 2017; S227]
- 18) 関 良子, 与五沢真吾, 須賀万智, 柳澤裕之. (ポスター) 小核試験法による酸化アルミニウムナノ粒子と酸化セリウムナノ粒子の変異原性評価. 第87回日本衛生学会学術総会. 宮崎, 3月. [第87回日本衛生学会学術総会講演集 2017; S223]
- 19) Yoshioka W, Kawaguchi T¹⁾, Nishimura N¹⁾, Fujisawa N¹⁾, Yanagisawa H, Tohyama C¹⁾ (¹Univ Tokyo). (Poster) Molecular basis of resistance to TCDD-induced hydronephrosis in adult mice. SOT (Society of Toxicology) 56th Annual Meeting and ToxExpo. Baltimore, Mar.
- 20) Kido T, Yoshioka W, Tsunoda M (Kitasato Univ), Hano H, Yanagisawa H. (Poster) Zn deficiency causes inflammation via a fall in anti-inflammatory M2 macrophages in the rat spleen. SOT (Society of Toxicology) 56th Annual Meeting and ToxExpo. Baltimore, Mar.

IV. 著 書

- 1) 清水英佑監修, テコム編集委員会編, 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. みるみるナーシング: 健康支援と社会保障制度 2017. 東京: テコム, 2016.

法 医 学 講 座

教 授：岩 橋 公 晴 法医学病理学
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. 法医学病理学

1. 浴槽内死亡例におけるアクロレインと各マーカー値

本邦では浴槽内での死亡例が多く、その一因は一過性脳虚血発作が関与しているという説がある。脳梗塞患者で上昇すると言われている血漿中蛋白質抱合アクロレイン (PC-Acro) やポリアミノキシダーゼ (SMO, AcPAO 等) や他のマーカーを、当講座剖検例のうち浴槽内死亡例 (n=10) と対照群で測定した。分析の結果、両群間で各値に有意差はなかった。浴槽内死亡の機序に脳虚血は関与しないという以外に、症例数が少ない、死後変化による増減の可能性がある等の理由で有意差が生じなかった可能性があるため、症例数を増やし、死後経過時間と各値の変移を検討する必要がある。

II. DNA 分析

1. DNA 分析による戦没者遺骨の身元特定

厚生労働省の戦没者遺骨返還事業として、旧ソビエト連邦地域および南方地域で収集された戦没者の遺骨の身元特定を 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. 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。また検出した 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、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の調査を行った。

III. 法医中毒学

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

さらに, 薬物分析の品質管理のため, 他大学と共同で, 年に 2 回, ブラインドテストを行った。

2. 剖検例 158 例について, 薬物スクリーニング分析を実施したところ, 致死域に相当するカフェインが検出された事例が 3 例あった。また, 中毒域以上のカフェインが検出された事例は 14 例であった。そのうちの 1 例は多剤服用による薬物中毒であったものの, 他の 13 例は, 薬物やカフェイン錠剤や多量のエナジードリンクを摂取した形跡などは認められなかった。死亡者の状況や環境から, 日常での嗜好品の摂取によるものと推測され, カフェインが死因に直接結びついたものはなかった。

3. 2次元ガスクロマトグラフ飛行時間型質量分析装置 (GCxGC-TOFMS) を用いた解剖室内臭気の微量分析を行った。

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および象牙質の下限量を検討した。

「点検・評価」

1. 教育について

コース社会医学 I の講義, 実習, 演習の他, コース臨床基礎医学 (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 2 年目となり, 法医解剖件数はさらに増加傾向にある。今年度より警視庁日野警察署管内の死体検案業務も開始した。その他, 厚生労働省の戦没者遺骨返還事業や, 警察庁の法医専門研究科研修 (検視官育成のためのプログラム), 東京都および医師会主催の多摩地域の検案業

務サポート事業への協力なども行い、社会貢献の一助を担っている。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Nishi T, Nakamura T, Honda K. Detection of a novel X-chromosomal short tandem repeat marker in Xq28 in four ethnic groups. *Leg Med (Tokyo)* 2016; 19: 43-6.
- 2) Irii T, Maebashi K, Fukui K, Sohma R, Matsumoto S, Takasu S, Iwadate K. Development of a dual test procedure for DNA typing and methamphetamine detection using a trace amount of stimulant-containing blood. *Leg Med (Tokyo)* 2016; 20: 53-60.
- 3) 福井謙二, 菅藤裕子, 岩橋公晴. チューインガムからのDNA抽出. *DNA多型* 2016; 24(1): 149-51.

III. 学会発表

- 1) 福井謙二, 近藤美穂子, 松浦秀治, 近藤 恵, 岩橋公晴. 歯牙の放射性炭素分析による法医学的生年推定法: 必要最小象牙質量の検討. 第100次日本法医学会学術全国集会. 東京, 6月. [日法医誌 2016; 70(1): 82]
- 2) 榎本紗里, 戸田利津子, 中川裕士, 岩橋公晴. 筋強直性ジストロフィにより洞房結節脂肪浸潤をきたしたと考えられる一剖検例. 第100次日本法医学会学術全国集会. 東京, 6月. [日法医誌 2016; 70(1): 98]
- 3) 西 健喜, 福井謙二, 菅藤裕子, 岩橋公晴. X染色体p22領域に存在する新規STR多型の検出. 第100次日本法医学会学術全国集会. 東京, 6月. [日法医誌 2016; 70(1): 92]
- 4) 前橋恭子, 立松依宙, 岩橋公晴. カフェインが高濃度に検出された法医学剖検例. 日本法中毒学会第35年会. 大阪, 7月. [日本法中毒学会第35年会講演要旨集 2016; 69]
- 5) 河村麻衣子, 花尻(木倉)瑠理, 前橋恭子, 岩橋公晴, 袴塚高志. LC-IS-Q-TOF-MSを用いた生体試料中危険ドラッグ成分のスクリーニングおよび定量分析. 日本法中毒学会第35年会. 大阪, 7月. [日本法中毒学会第35年会講演要旨集 2016; 43]
- 6) 西 健喜, 福井謙二, 菅藤裕子, 岩橋公晴. X染色体p22.3領域において90kb以内に存在するSTR多型の3座位. 日本DNA多型学会第25回学術集会. 柏, 12月. [日本DNA多型学会第25回学術集会抄録集 2016; 82]
- 7) 前橋恭子, 岩橋公晴. 法医学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の紹介. 第38回日本中毒学会総会・学術集会. 新潟, 7月. [中毒研究 2016; 29(2): 214]
- 8) 前橋恭子, 安部寛子, 佐々木千寿子, 岩瀬博太郎, 佐藤文子, 岩橋公晴. 法医学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 (1) 薬物分析連携プロジェクト (DSMS: Drug Screening Method Sharing Project) の紹介. 第41回日本医用マススペクトル学会年会. 名古屋, 9月. [JSBMS Letters 2016; 41(Suppl.): 82]
- 9) 佐々木千寿子, 安部寛子, 前橋恭子, 岩瀬博太郎, 岩橋公晴, 佐藤文子. 法医学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 (2) ブラインドテスト実施の報告. 第41回日本医用マススペクトル学会年会. 名古屋, 9月. [JSBMS Letters 2016; 41(Suppl.): 83]
- 10) 安部寛子, 中島晋也, 伊藤祐二, 前橋恭子, 立松依宙, 佐々木千寿子, 岩橋公晴, 佐藤文子, 岩瀬博太郎. 法医学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) ドラッグスクリーニングレポートシステムの紹介. 第41回日本医用マススペクトル学会年会. 名古屋, 9月. [JSBMS Letters 2016; 41(Suppl.): 84]
- 11) 西 健喜, 福井謙二, 菅藤裕子, 岩橋公晴. X染色体Pentanucleotide short tandem repeat (STR) の検出と解析 p22.3. 第85回日本法医学会学術関東地方集会. 横須賀, 10月. [第85回日本法医学会学術関東地方集会講演要旨集 2016; 47]
- 12) 榎本紗里, 五十嵐一衛, 岩橋公晴. 浴槽内死亡例におけるアクロレインと各マーカー値の検討. 第85回日本法医学会学術関東地方集会. 横須賀, 10月.

臨床医学

内科学講座

消化器・肝臓内科

教授：猿田 雅之	消化器病学（消化管）
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・膵）
准教授：穂苅 厚史	消化器病学（肝臓・胆・膵）
准教授：石川 智久	消化器病学（肝臓・胆・膵）
講師：松岡 美佳	消化器病学（消化管）
講師：小池 和彦	消化器病学（肝臓・胆・膵）
講師：有廣 誠二	消化器病学（消化管）
講師：上竹慎一郎	消化器病学（肝臓・胆・膵）
講師：内山 幹	消化器病学（消化管）
講師：木下 晃吉	消化器病学（肝臓・胆・膵）
講師：光永 真人	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。同結果を踏まえ、潰瘍性大腸炎の内視鏡的寛解を最も鋭敏に示すバイオマーカーとして、便潜血検査、便中カルプロテクチン、PGE-MUM のいずれであるか検討を行っている。

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)、腸管バーチエット病患者 (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

がん特異的蛍光プローブを用いた分子標的的特異的なイメージングおよびイメージングをガイドとした光線治療法についての開発研究を行っている。

3. 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る。

4. 食道表在癌のリンパ節転移危険因子についての検討

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

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. PBC、AIH における発症・病態に関連する miRNA および遺伝子発現解析

自己免疫性肝疾患における発症・病態については不明な点が多い。我々は PBC の病態解明と新規治療法の開発を目指し、14 例の PBC 患者由来の CD4⁺

T細胞を用いて microarray 解析により miRNA および mRNA 発現を解析した。PBC-CD4⁺T 細胞の TCR シグナルに關与する 4 つの miRNA (miR-425, 181a, -181b, 374b) 発現低下を認め、特に miR-425 は TCR シグナルにおける N-Ras 発現増強を介して炎症性サイトカインを誘導し、PBC の病態形成に關与している可能性が示唆された。miR-425 の発現誘導または Ras をターゲットとする Ras 阻害剤が将来的な PBC 患者への新規治療アプローチとして有望である可能性が考えられた。

3. 肝硬変 (LC) 患者における潜在性脳症 (MHE) と栄養学的背景との関連性についての検討

LC における MHE は、事故事案も報告され、栄養学的不均衡の關連が示唆されているが診断法は確立されていない。我々は LC を対象に MHE の病態解明を目指し、精神神経機能検査 (NPT) と栄養学的評価を行った。LC 患者の 17% で DST 異常を認め、DST 異常例では有意に Child-Pugh 高値、Alb 低値、総分岐鎖アミノ酸/チロシンモル比 (BTR) 低値で、摂取熱量が多い傾向がみられたが、脂肪摂取量は DST 正常異常両群で過多であった。以上の結果から栄養学的背景と MHE の病態との関連性が示唆された。

4. 高齢消化器病患者における Frailty, 炎症性予後マーカーの検討

高齢者の脆弱性の指標である Frailty は様々な疾患における生命予後と密接に關関することが知られている。そこで、当院では、簡易版 Frailty index が、高齢消化器病患者の生命予後や合併症と關関するか、検討を行っている。また、Frailty と炎症性予後マーカーが關関するかについても検討を行っている。

Ⅲ. 胆嚢・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。

2. 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、当院では、80 歳以上の膵臓癌患者、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、検討を行っている。

3. 胆道疾患と炎症性予後マーカーに関する検討
炎症性予後マーカーは、多くの癌患者の生命予後と關関することが知られている。また、最近、敗血

症、急性心不全、クローン病の生命予後や疾患重症度とも關関することが報告されている。そこで、当院では、急性胆嚢炎や急性胆管炎患者の重症度と炎症性予後マーカーが關関するか検討を行っている。

〔点検・検証〕

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。2016 年度、原著論文計 10 編、総説 23 編、著書 5 冊、学会発表は国際学会 18 件、国内学会 42 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に、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、10 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、2016 年 8 名と着実に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、關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) Torisu Y, Nakano M, Takano K, Nakagawa R, Saeiki C, Hokari A, Ishikawa T, Saruta M, Zeniya M. Clinical usefulness of ursodeoxycholic acid for Japanese patients with autoimmune hepatitis. *World J Hepatol* 2017; 9(1) : 57-63.
- 2) Ueda K, Kinoshita A, Koike K, Nishino H. Clinical outcomes of super-elderly pancreatic cancer patients

who are not considered to be suitable for surgical resection. *Jikeikai Med J* 2016; 63(3) : 55-61

- 3) Horikiri T, Hara H, Saito N, Araya J, Takasaka N, Utsumi H, Yanagisawa H, Hashimoto M, Yoshii Y, Wakui H, Minagawa S, Ishikawa T, Shimizu K, Numata T, Arihiro S, Kaneko Y, Nakayama K, Matsuura T, Matsuura M, Fujiwara M (Japanese Red Cross Med Ctr), Okayasu I (Kitasato Univ), Ito S (IDAC Theranostics), Kuwano K. Increased levels of prostaglandin E-major urinary metabolite (PGE-MUM) in chronic fibrosing interstitial pneumonia. *Respir Med* 2017; 122 : 43-50.
- 4) Akasaki Y, Kikuchi T, Homma S, Koido S, Ohkusa T, Tasaki T, Hayashi K, Komita H, Watanabe N, Suzuki Y, Yamamoto Y, Mori R, Arai T, Tanaka T, Joki T, Yanagisawa T, Murayama Y. Phase I/II trial of combination of temozolomide chemotherapy and immunotherapy with fusions of dendritic and glioma cells in patients with glioblastoma. *Cancer Immunol Immunother* 2016; 65(12) : 1499-1509.
- 5) Hidaka A, Sasazuki S, Matsuo K, Ito H, Charvat H, Sawada N, Shimazu T, Yamaji T, Iwasaki M, Inoue M, Tsugane S. CYP1A1, GSTM1, and GSTT1 genetic polymorphisms and gastric cancer risk among Japanese: a nested case-control study within a large-scale population-based prospective study. *Int J Cancer* 2016; 139(4) : 759-68.
- 6) Svensson T, Yamaji T, Budhathoki S, Hidaka A, Iwasaki M, Sawada N, Inoue M, Sasazuki S, Shimazu T, Tsugane S. Alcohol consumption, genetic variants in the alcohol- and folate metabolic pathways and colorectal cancer risk: the JPHC Study. *Sci Rep* 2016; 6 : 36607.
- 7) Ogawa T, Sawada N, Iwasaki M, Budhathoki S, Hidaka A, Yamaji T, Shimazu T, Sasazuki S, Narita Y, Tsugane S. Coffee and green tea consumption in relation to brain tumor risk in a Japanese population. *Int J Cancer* 2016; 139(12) : 2714-21.
- 8) Goto A, Noda M, Sawada N, Kato M, Hidaka A, Mizoue T, Shimazu T, Yamaji T, Iwasaki M, Sasazuki S, Inoue M, Kadowaki T, Tsugane S. High hemoglobin A1c levels within the non-diabetic range are associated with the risk of all cancers. *Int J Cancer* 2016; 138(7) : 1741-53.
- 9) Shibahara-Sone H, Gomi A, Iino T, Kano M, Nonaka C, Watanabe O, Miyazaki K (Yakult Central Inst), Ohkusa T. Living cells of probiotic *Bifidobacterium bifidum* YIT 10347 detected on gastric mucosa in humans. *Benef Microbes* 2016; 7(3) : 319-26.

- 10) 松平 浩, 中島尚登, 湯川豊一, 伊藤周二, 上竹慎一郎, 猿田雅之, 濱田篤郎. 開発途上国を中心とした国々への一時的滞在者における肝炎ウイルス感染の危険性. *慈恵医大誌* 2016; 131(4) : 105-10.

II. 総 説

- 1) Oikawa T. Cancer stem cells and their cellular origins in primary liver and biliary tract cancers. *Hepatology* 2016; 64(2) : 645-51.
- 2) Aizawa Y, Abe H, Sugita T, Seki N, Chuganji Y, Furumoto Y, Sakata A. Centrilobular zonal necrosis as a hallmark of a distinctive subtype of autoimmune hepatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2016; 28(4) : 391-7.
- 3) Kinoshita A, Koike K, Nishino H. Clinical features and prognosis of elderly patients with hepatocellular carcinoma not indicated for surgical resection. *Geriatr Gerontol Int* 2017; 17(2) : 189-201.
- 4) Koido S, Okamoto M (Kitasato Univ), Shimodaira S (Shinshu Univ), Sugiyama H (Osaka Univ). Wilms' tumor 1 (WT1)-targeted cancer vaccines to extend survival for patients with pancreatic cancer. *Immunotherapy* 2016; 8(11) : 1309-20.
- 5) Koido S. Dendritic-tumor fusion cell-based cancer vaccines. *Int J Mol Sci* 2016; 17(6) : E828.
- 6) Kajihara M, Takakura K, Kanai T, Ito Z, Matsumoto Y, Shimodaira S (Shinshu Univ), Okamoto M (Kitasato Univ), Ohkusa T, Koido S. Advances in inducing adaptive immunity using cell-based cancer vaccines: Clinical applications in pancreatic cancer. *World J Gastroenterol* 2016; 22(18) : 4446-58.
- 7) Kajihara M, Takakura K, Kanai T, Ito Z, Saito K, Takami S, Shimodaira S (Shinshu Univ), Okamoto M (Kitasato Univ), Ohkusa T, Koido S. Dendritic cell-based cancer immunotherapy for colorectal cancer. *World J Gastroenterol* 2016; 22(17) : 4275-86.
- 8) 猿田雅之. 【炎症性腸疾患-最近の診断・治療-】炎症性腸疾患の治療 薬物治療 ステロイド療法. *日臨* 2017; 75(3) : 398-402.
- 9) 小川まい子, 猿田雅之. 【内科診断の道しるべ-その症候, どう診るどう考える】腹部血便(新鮮血). *Medicina* 2016; 53(4) : 345-48.
- 10) 大草敏史. 【誰も教えてくれなかった-慢性便秘の診かた】慢性便秘総論慢性便秘とは. *Medicina* 2016; 53(9) : 1316-18

III. 学会発表

- 1) Saruta M. (Clinical patterns in Asian countries) How to treat for severe steroid-refractory ulcerative

- colitis? AOCC 2016 (The 4th Annual Meeting of Asian Organization for Crohn's & Colitis). Kyoto, June.
- 2) Saruta M. (Morning seminar 3) Treatment for Ulcerative colitis from the aspect of natural history. AOCC 2016 (The 4th Annual Meeting of Asian Organization for Crohn's & Colitis). Kyoto, June.
 - 3) Ogawa M, Sawada R, Nishimura T, Tsutsui K, Kanba S, Ide D, Iwasaki T, Arai Y, Mitobe J, Mitsunaga M, Arihiro S, Matsuoka M, Kato T, Saruta M. (Poster session) Small intestine capsule endoscopy for the evaluation of obscure gastrointestinal bleeding in the elderly. 24th UEG (United European Gastroenterology) Week. Vienna, Oct.
 - 4) Miyazaki R, Nagata Y, Sawada R, Ogawa M, Nishimura T, Kanba S, Ide D, Iwasaki T, Nakao Y, Mitobe J, Mitsunaga M, Arihiro S, Matsuoka M, Kato T, Saruta M. (Poster session) The utility of small intestine capsule endoscopy and balloon-assisted enteroscopy in the diagnosis of small intestinal tumors. 24th UEG (United European Gastroenterology) Week. Vienna, Oct.
 - 5) Saruta M. (Dinner symposium: IBD: East meets West) Management of steroid department/steroid refractory UC: Eastern view point. ISGCON 2016 (57th Annual Conference of Indian Society of Gastroenterology). New Delhi, Dec.
 - 6) Nagata Y, Sawada R, Miyazaki R, Ogawa M, Nishimura T, Noguchi M, Ito K, Tsutsui K, Saijo S, Nakao Y, Mitobe J, Mitsunaga M, Matsuoka M, Kato T, Saruta M. The utility of small intestine capsule endoscopy and balloon-assisted enteroscopy in the diagnosis of small intestinal tumors. DDW (Digestive Disease Week) 2016. San Diego, May.
 - 7) Ogawa M, Sawada R, Nishimura T, Tsutsui K, Kanba S, Ide D, Iwasaki T, Arai Y, Mitobe J, Mitsunaga M, Arihiro S, Matsuoka M, Kato T, Saruta M. Small intestine capsule endoscopy for the evaluation of obscure gastrointestinal bleeding in the elderly. DDW (Digestive Disease Week) 2016. San Diego, May.
 - 8) Arihiro S, Arai Y, Hokari A, Saruta M, Matsuura T, Ito S (IDAC Theranostics), Fujiwara M (Japanese Red Cross Med Ctr), Okayasu I (Kitasato Univ). PGE-MUM: clinical benefit of monitoring of ulcerative colitis patients treatment efficacy. AIBD (Advances in Inflammatory Bowel Diseases) 2016. Orlando, Dec.
 - 9) Miyazaki R, Iwasaki T, Ogawa M, Nishio E, Matsuoka M, Mitsunaga M, Ide D, Ito K, Sawada R, Kato T, Saruta M. (Poster exhibition) The clinical benefit of procalcitonin to assess disease activity and severity in inflammatory bowel disease. AOCC 2016 (The 4th Annual Meeting of Asian Organization for Crohn's & Colitis). Kyoto, June.
 - 10) Iwasaki T, Saruta M. (Poster exhibition) Anti-TNF- α antibody induced-hyper and hypothyroidism in the patient with ulcerative colitis. AOCC 2016 (The 4th Annual Meeting of Asian Organization for Crohn's & Colitis). Kyoto, June.
 - 11) Chiba Y, Ishikawa T, Matsuo N, Watanabe Y, Ito K, Kato J, Nishikawa K, Hama H, Kawakubo T. The relationship of liver function and nutritional characteristics under total parenteral nutrition with oil emulsion. 38th ESPEN (European Society for Clinical Nutrition and Metabolism) Congress. Copenhagen, Sept.
 - 12) Matsumoto Y, Aizaki H¹⁾, Nagamori S²⁾, Watashi K¹⁾, Masaki T, Park J, Kanai Y²⁾ (²Osaka Univ), Kojima S (RIKEN), Wakita T¹⁾ (¹Natl Inst Infectious Diseases), Matsuura T. Induction of NTCP expression in a human HCC cell line by retinoic acid and its effect on host susceptibility to HBV infection. 2016 International HBV Meeting. Seoul, Nov.
 - 13) Nakagawa R, Muroyama R¹⁾, Koike K¹⁾, Saeki C, Ito S¹⁾, Morimoto S¹⁾, Goto K¹⁾, Matsubara Y¹⁾, Kato N¹⁾ (¹Univ Tokyo), Zeniya M (Int Univ Health Welfare). Decreased mir-425 induced inflammatory cytokine production via N-ras upregulation in CD4⁺ T cells of primary biliar cholangitis. EASL 2016 (The International Liver Congress 2016). Barcelona, Apr.
 - 14) 青木祐磨, 石川智久, 間嶋志保, 高野啓子, 水野雄介, 横須賀淳, 石田仁也, 及川恒一, 佐伯千里, 天野克之, 上竹慎一郎, 穂苅厚史, 猿田雅之. (一般演題(口演) 61: C型肝炎 18) C型慢性肝炎に対するダクラタスビル/アスナプレビル併用療法における年齢階層別肝線維化予測因子の検討. 第41回日本肝臓学会東部会. 東京, 12月.
 - 15) 及川恒一, Shupathy P, Reid L. (一般演題(口演): 肝臓 基礎) Fibrolamellar hepatocellular carcinoma 患者由来異種移植片モデルの確立. 第102回日本消化器病学会総会. 東京, 4月.
 - 16) 及川恒一, Reid L. (ワークショップ1: 肝癌制圧の分子基盤と臨床への展開) 癌幹細胞の特徴を持ち合わせた世界初ヒトFL-HCC patient-derived xenograft tumor model. 第52回日本肝臓学会総会. 千葉, 5月.
 - 17) 石田仁也, 原田 徹, 石川智久, 間嶋志保, 水野雄介, 横須賀淳, 佐伯千里, 及川恒一, 天野克之, 上竹

慎一郎, 穂苅厚史, 羽野 寛. (一般演題口演: セッション 5 PBC・PSC) 原発性胆汁性肝硬変の組織学的所見の推移と治療反応性の検討. 第 52 回日本肝臓学会総会. 千葉, 5 月.

- 18) 大草敏史, 五味 淳 (ヤクルト中央研究所), 大崎敬子¹⁾, 米澤英雄¹⁾, 神谷 茂¹⁾ (¹杏林大). (パネルディスカッション 4: 新しい除菌薬を含めたこれからの除菌治療) *Bifidobacterium bifidum* YIT 10347 発酵乳は Dysbiosis を緩和し *H. pylori* 除菌治療時の下痢の重症化を抑制する. 第 22 回日本ヘリコバクター学会学術集会. 別府, 6 月.
- 19) 大草敏史. (シンポジウム II: *C. difficile* 感染症 (CDI) Update - 疫学, 診断そして治療 -) *Clostridium difficile* 感染症の治療 - 糞移植療法 (FMT) も含めて -. 第 19 回日本臨床腸内微生物学会総会・学術集会. 三鷹, 8 月.
- 20) 中川 良, 加藤直也 (東京大), 銭谷幹男 (国際医療福祉大). (ワークショップ 3: 自己免疫性肝疾患の今後の展開) Ras を標的とした原発性胆汁性肝硬変の新規治療法の開発. 第 52 回日本肝臓学会総会. 千葉, 5 月.

IV. 著 書

- 1) 猿田雅之. 第 11 章: 社会支援. NPO 法人日本炎症性腸疾患協会 (CCFJ) 編. 潰瘍性大腸炎の診療ガイド. 第 3 版. 東京: 文光社, 2016. p.90-7.
- 2) 木下晃吉. 時間がなくても, お金がなくても, 英語が苦手でも, 論文を書く技法: 臨床医による臨床医のための 3step 論文作成術. 東京: 中外医学社, 2016.
- 3) 猿田雅之. 3 章: 潰瘍性大腸炎の Imaging Atlas 3. 潰瘍性大腸炎 非典型例 rectal sparing. 緒方晴彦 (慶應義塾大), 松本主之 (岩手医科大) 監修. 炎症性腸疾患 Imaging Atlas: 診断の極意と鑑別のポイント. 東京: 日本メディカルセンター, 2016. p.68-71.
- 4) 内山 幹. 第 5 章: 症例と栄養 7. 炎症性腸疾患. 折茂英生 (日本医科大), 勝川史憲 (慶應義塾大), 田中芳明 (久留米大), 吉田 博編著. 研修医・医学生のための症例で学ぶ栄養学. 東京: 建帛社, 2017. p.142-3.
- 5) 大草敏史. II 章: 主要な消化器症状へのアプローチ 5. 慢性便秘. 小池和彦¹⁾, 山本博徳 (自治医科大), 瀬戸泰之¹⁾ (¹東京大) 編. 消化器疾患最新の治療 2017-2018. 東京: 南江堂, 2017. p.95-100.

V. その他

- 1) Miyazaki R, Arihiro S, Hayashi E, Kitahara T, Oki S, Kamba S, Ide D, Komoike N, Satoh K, Kato T, Saruta M, Tajiri H, Aoki H, Omura N, Mitsumori N, Mitsui-shi T, Yanagisawa H, Takahashi H. A giant gastroin-

testinal stromal tumor of the stomach with extramural growth. Case Rep Gastroenterol 2016; 10(2): 344-51.

- 2) Ito Z, Kajihara M, Kobayashi Y, Kanai T, Matsumoto Y, Takakura K, Yukawa T, Ohkusa T, Koyama S, Imazu H, Arakawa H, Ohata M, Koido S. Hepatic angiosarcoma associated with esophageal variceal hemorrhage. Case Rep Gastroenterol 2016; 10(2): 440-5.
- 3) 上田 薫, 木下晃吉, 赤須貴文, 萩原雅子, 横田健晴, 今井那美, 岩久 章, 伏谷直, 小池和彦, 西野博一. 高 PTH-rP, G-CSF 血症をともなった胆嚢腺腫平上皮癌の 1 例. 日消誌 2016; 113(9): 1564-71.
- 4) 小池和彦, 金井隆典, 都築義和, 猿田雅之. 【炎症性腸疾患 新しい考えかたに基づく実地診療の実践】炎症性腸疾患 実臨床から未来の診療まで. Med Pract 2016; 33(5): 707-32.
- 5) 猿田雅之. 便秘 INTERFACE 神経疾患編神経内科専門医から消化器専門医への質問. Pharm Med 2016; 34(12): 94-5.

神 経 内 科

教授：井口 保之	脳血管障害
教授：岡 尚省	自律神経
准教授：鈴木 正彦	神経核医学
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>(全日本空輸に outward)</small>	
講師：長谷川 節	神経・筋疾患、嚥下障害の リハビリテーション
<small>(厚木市立病院に outward)</small>	
講師：河野 優	変性疾患
<small>(富士中央病院に outward)</small>	
講師：仙石 鍊平	神経病理
<small>(東京都健康長寿医療センターに outward)</small>	
講師：三村 秀毅	脳血管障害
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. 若年性脳梗塞の病態解明に関する研究

脳梗塞において55歳以下に発症するものを若年性脳梗塞と定義している。現在までに若年性脳梗塞に関する全国研究は皆無であり、原因疾患、特に遺伝性脳小血管病の占める割合、治療など未だに不明である。我々は1) 若年性脳梗塞の病態を明らかにすること、2) 若年性脳梗塞における遺伝性脳小血管病の頻度を正確に把握すること、3) 若年性脳梗塞早期診断・治療を構築することを目的に全国多施設参加型の前向き登録研究を開始した。方法として、2016年2月から全国多施設に入院した55歳以下かつ発症7日以内の脳梗塞症例の臨床情報を前向きに登録した。

2. 塞栓源不明の脳塞栓症における心房細動検出の試み

塞栓源不明の脳塞栓症において心房細動を検出するために7日間連続体外式ホルター心電図検査を行う多施設共同試験に参加し症例を前向きに登録した。

3. 頸部貼付型超音波による右左シャント (RLS) 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、ほぼ全例で超音波が透過する頸部血管で栓子検出を行う為に開発した貼付型プローブ (PSUP) を用いて TCD と同時に

RLS 検索を行い、PSUP の臨床的有用性を検証した。

4. 脳梗塞超急性期治療の時間短縮に関する検討
脳梗塞超急性期において rt-PA 静注療法および血管内治療を行うに当たり、初期診療の時間短縮は重要な課題である。当院の SCU では院内脳卒中救急診療にストロークコーディネーターナース (SCNs) を運用する体制を全国で初めて整備した。そこで SCNs の運用が来院から治療までの時間を短縮するかを検討した。

5. 穿通枝梗塞における梗塞巣拡大因子の検討
穿通枝梗塞には病巣が 15mm 以下の lacunar 梗塞とそれ以上の branch atheromatous disease (BAD) があり機序の異なるものが混在しているとされる。しかし、入院時からの両者の鑑別は現在のところ困難である。我々は lacunar と BAD において microbleeds の出現率を検討し、病型分類の指標になるか検討した。また、各病型において梗塞巣拡大因子を検討した。

6. 非重症脳出血患者における血腫拡大予測スケール (NAG scale) に関する研究

脳出血患者において、発症早期の血腫拡大はおよそ3分の1に認められ、転帰不良と関連する。これまでにいくつかの血腫拡大に関連する因子が報告されている。本検討では、当院に入院した脳出血患者における血腫拡大に関連する因子を同定し、これらを用いて血腫拡大を予測するスケールを作成することを目的とした。

7. 新規脳梗塞霊長類モデルの開発と再生研究

脳梗塞動物モデルはマウスなど齧歯類が使われることが多いが、新規治療法開発を目指した前臨床研究にはヒトに近い霊長類の脳卒中モデルが必要である。我々は、デジタルサブトラクション血管造影装置を用いた経皮的動脈穿刺によるラット脳血管造影に世界に先駆けて成功した。これを発展させ、超低侵襲かつ標的血管選択性の高い、そして繰り返し経動脈的細胞投与が可能な新規脳梗塞霊長類モデルを確立することを目的とした。

8. 塞栓源不明脳塞栓症 (embolic stroke of undetermined source: ESUS) における頸動脈分岐部プラークサイズの検討

ESUS において、発作性心房細動や僧房弁石灰化など様々な塞栓源が報告されている。ESUS 症例の中で、50%狭窄以下の頸動脈プラークが塞栓源となるか不明であり検討した。

9. 静脈洞血栓症で出血性合併症をきたす画像的特徴の検討

静脈洞血栓症患者の出血性合併症に MRI suscep-

tibility-weighted imaging (SWI) で評価した静脈うっ滞が関連するか検討した。

II. 変性疾患に関する研究

1. de novo パーキンソン病 (PD) 患者における嗅覚障害と臨床的諸病態の関連

de novo PD 患者を対象に、Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) part III, mini-mental state examination (MMSE), the Odor Stick Identification Test for the Japanese (OSIT-J), 日本語版 Gastrointestinal Symptom Rating Scale (GSRS), [¹²³I] meta-iodobenzylguanidine MIBG 心筋シンチグラフィ、Coefficient variation of RR intervals (CVR-R) を評価した。OSIT-J が 4 以下の重度嗅覚障害と 5 以上の軽度嗅覚障害の臨床的諸病態の関連を検討した。

2. PD およびその関連疾患における非運動症状についての研究。

自律神経機能は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、起立性低血圧、食事性低血圧、24 時間血圧測定を用いて評価した。その他の非運動症状は嗅覚障害・消化管運動障害を、OSIT-J・GSRS を用いて評価した。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。また、PD における心血管系自律神経機能障害に対する dopamine agonist の影響を検討した。指標は 24 時間血圧変動を用いて dopamine agonist 投与前後の血圧変動の変化を評価した。

3. 携帯加速度計による PD の定量動作解析

PD の運動障害を定量的に長期モニタリングする方法である accelerometers や gyroscopes を用いた過去の研究をレビューし、運動障害評価、無動評価、歩行障害やすくみ足、振戦やジスキネジア、転倒頻度、睡眠障害や自律神経障害といった非運動症状などの項目について検証した。

4. 呼吸障害を有する筋萎縮性側索硬化症 (ALS) における経皮内視鏡的胃瘻造設術 (PEG) の検討

ALS は進行期に嚥下障害を呈し、PEG が必要となることが多い。その際に呼吸障害の存在がしばしば問題となる。呼吸障害を有する ALS 患者における PEG の現状を検討した。

5. 多系統萎縮症患者 (MSA) における, floppy epiglottitis (FE) を有する声帯外転障害 (VCAP) に対する NPPV の有用性の検討

MSA は、しばしば進行期に閉塞性呼吸障害とし

て VCAP および FE を呈する。非侵襲的陽圧換気 (NPPV) は VCAP に有効であることが知られている。一方、FE の存在下では NPPV が閉塞性呼吸障害を悪化させる可能性があるとする報告がある。そのため、MSA 患者において NPPV が FE に悪影響を及ぼすことなく、VCAP の呼吸障害を改善するかどうかを検討した。

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研究

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

「点検・評価」

当科の大きな特色は、昨年に引き続き、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。また本年は両領域とも基礎研究を開始した。

脳血管障害の領域では本年の大きな特徴は若年性脳梗塞の病態解明に関する多施設共同研究を当科主導で開始したことである。2016 年 12 月末日現在で 34 施設に参加していただき、122 例の登録がある。今後症例蓄積により、本邦における若年性脳梗塞の臨床的特徴を明らかにしていく予定である。また、近年の話題に多い ESUS に対する多施設共同研究にも参加しており 31 例登録のうち 1 例に心房細動が見つかっている。ESUS に関しては当科の特徴である超音波検査結果を検討し 2.6mm 以上の頸動脈プラークは ESUS の原因となる可能性を報告した。昨年に引き続き行っている PSUP の有用性の検討では TCD よりも感度の高い新たなプローブの開発を行っている。また、院内の脳卒中診療体制の改善においてもチーム医療を実践しており、SCNs の導入により脳卒中急性期治療までの時間短縮をはかれていることを確認した。それに加え、院内脳卒中教育にも力を入れており、院内発症脳卒中の治療成績を上げられるよう努力している。他にも、静脈洞血栓症の出血性合併症には SWI における静脈拡張所見が関連していることや脳出血における入院時期・血糖高値および入院前抗凝固薬の使用が

血腫拡大因子になることなどを報告した。

変性疾患においてはPDの非運動症状に関する研究が数多く継続されており、本年得られた結果としては、未治療PD患者では嗅覚障害が軽度な方が認知機能がよく、消化器症状の自覚が強かった。¹²³I-MIBG心筋シンチの心筋への取り込み低下とValsalva試験における自律神経機能評価が関連していた。24時間血圧ではnon-dipperと心筋への取り込み低下が関連していた。一部のdopamine agonistでは投与後の24時間血圧変動で夜間血圧低下が認められるようになり、心血管系自律神経機能の改善効果が示唆される結果となった。

その他にもMSAの声帯外転障害や呼吸障害を有する進行期ALS患者におけるPEG造設術に際しNPPVが有用であることも検討し報告した。

自己免疫疾患に関しては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報告、論文で発表した。

これらの臨床研究に加え、基礎研究も開始している。脳血管障害領域では新規脳梗塞霊長類モデルの開発と再生研究の計画を進めており、2016年度東京慈恵会医科大学萌芽的共同研究推進費、2017年度文部科学省科学研究費(若手研究B)を取得し今後発展させていく予定である。PDの分野では、本学再生医学研究部との共同研究でiPS細胞を用いた病態研究を行っており、PD患者のiPS細胞の樹立に成功した。このin vitro疾患モデルを用いてPDの病態に迫る研究を進めている。

以上のように今後は臨床研究のみでなく多くの基礎研究の分野でも様々な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) Omoto S, Hasegawa Y, Sakai K, Matsuno H, Arai A, Terasawa Y, Mitsumura H, Iguchi Y. Common carotid artery stump syndrome due to mobile thrombus detected by carotid duplex ultrasonography. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2016; 25(10):23: e205-7.
- 2) Umehara T, Nakahara A, Matsuno H, Toyoda C, Oka H. Body weight and dysautonomia in early Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand* 2017; 135(5): 560-7. Epub 2016 Jun 30.
- 3) Umehara T, Nakahara A, Matsuno H, Toyoda C, Oka H. Predictors of postprandial hypotension in elderly patients with de novo Parkinson's disease. *J Neural Transm (Vienna)*. 2016; 123(11): 1331-9.
- 4) Sakuta K, Iguchi Y, Sato T, Sakai K, Terasawa Y, Mitsumura H. Chronic kidney disease is independently associated with acute recurrent cerebral infarct in patients with atrial fibrillation. *J Clin Neurosci* 2017; 40: 97-101. Epub 2017 Mar 9.
- 5) Komatsu T, Mitsumura H, Yuki I, Iguchi Y. Primary Sjögren's syndrome presenting with multiple aneurysmal dilatation of cerebral arteries and causing repetitive intracranial hemorrhage. *J Neurol Sci* 2016; 365: 124-5.
- 6) Komatsu T, Mitsumura H, Matsushima S, Iguchi Y. Migrating susceptibility vessel sign in posterior circulation stroke. *Am J Med* 2016; 129(8): e135-6.
- 7) Komatsu T, Terasawa Y, Arai A, Sakuta K, Mitsumura H, Iguchi Y. Transcranial color-coded sonography of vertebral artery for diagnosis of right-to-left shunts. *J Neurol Sci* 2017; 376: 97-101. Epub 2017 Mar 10.
- 8) Sato T, Umehara T, Nakahara A, Oka H. Relative adrenal insufficiency in adult-onset cerebral X-linked adrenoleukodystrophy. *Neurol Clin Pract* 2016 Oct 27. [Epub ahead of print]
- 9) Yamashita T, Miki A, Goto K, Araki S, Takizawa G, Ieki Y, Kiryu J, Tabuchi A, Iguchi Y, Kimura K, Yagita Y. Retinal ganglion cell atrophy in homonymous hemianopia due to acquired occipital lesions observed using Cirrus high-definition OCT. *J Ophthalmol* 2016; 2016: 2394957.
- 10) Saji N, Kimura K, Tateishi Y, Fujimoto S, Kaneko N, Urabe T, Tsujino A, Iguchi Y; daVinci Study Group. Safety and efficacy of non-vitamin K oral anticoagulant treatment compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation who develop acute ischemic stroke or transient ischemic attack: a multicenter prospective cohort study (daVinci study). *J Thromb Thrombolysis* 2016; 42(4): 453-62.
- 11) Yuan JH, Hashiguchi A, Yoshimura A, Yaguchi H, Tsuzaki K, Ikeda A, Wada-Isoe K, Ando M, Nakamura T, Higuchi Y, Hiramatsu Y, Okamoto Y, Takashima H. Clinical diversity caused by novel IGHMBP2 variants. *J Hum Genet* 2017; 62(6): 599-604. Epub 2017 Mar 9.
- 12) Takagi S, Kono Y, Nagase M, Mochio S, Kato F. Facilitation of distinct inhibitory synaptic inputs by chemical anoxia in neurons in the oculomotor, facial and hypoglossal motor nuclei of the rat. *Exp Neurol*

2017; 290: 95-105. Epub 2017 Jan 19.

- 13) 谷口 洋, 宮川晋治, 下山 隆, 小山誠太, 安達 世, 荒川廣志, 小野内健司, 伊藤保彦. 筋萎縮性側索硬化症における非侵襲的陽圧換気療法を併用した経皮内視鏡的胃瘻造設術の検討. 嚥下医学 2017; 6(1): 86-91
- 14) 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. 頭蓋内椎骨動脈逆流の経時的変化を超音波で評価しえた椎骨動脈解離の1例. Neurosonology 2016; 29(2): 1-4.
- 15) 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.

II. 総 説

- 1) 鈴木正彦. 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. 自律神経 2016; 53(2): 163-7.
- 2) 三村秀毅, 井口保之. 脳梗塞. 今日の臨床サポート (<https://clinicalsup.jp/contentlist/91.html>). 2016.
- 3) 平井利明, 黒岩義之, 田村直俊, 米田政志, 井口保之. 【神経系の交叉】自律神経・辺縁系の交叉. 神経内科 2016; 84(4): 362-74.
- 4) 平井利明, 黒岩義之, 林 毅, 井口保之. 【ヒトバピロームウイルスワクチン接種後の神経障害】ヒトバピロームウイルスワクチン接種後の神経障害 他覚的検査所見について. 神経内科 2016; 85(5): 536-46.
- 5) 平井利明, 黒岩義之, 井口保之. 【医原性精神症状】インフルエンザワクチン接種後のナルコレプシー. 神経内科 2017; 86(2): 225-31.
- 6) 作田健一, 井口保之, 村山雄一. 超急性期脳梗塞に対する血管内治療. 呼吸と循環 2016; 64(6): 609-15.
- 7) 宮川晋治, 谷口 洋. 眼で見る神経内科 胸腺腫の卵殻状石灰化. 神経内科 2016; 85(6): 681-2.
- 8) 小松鉄平, 井口保之. 【日常診療と慢性疼痛の管理】脳卒中後疼痛. 成人病と生活習慣病 2016; 46(7): 862-6.

III. 学会発表

- 1) Toyoda C, Umehara T, Matsuno H, Oka H. (Poster) Dual hit theory is right?: olfactory dysfunction and digestive dysfunction are dissociated in de novo Parkinson's disease. NMDPD 2016 (11th International Congress on Non-Motor Dysfunction in Parkinson's disease and Related Disorders). Ljubljana, Oct.
- 2) Toyoda C, Umehara T, Nakahara A, Matsuno H, Oka H. (Poster) Olfactory dysfunction and autonomic symptoms based on questionnaires in de novo Parkinson's disease. The 13th International Conferenc on

Alzheimer's and Parkinson's Disease. Vienne, Mar.

- 3) Kono Y, Wakabayashi T, Kobayashi M, Ohashi T, Eto Y, Ida H, Iguchi Y. (Poster) Cerebral microbeeds in Fabry Disease are stabilized by long-term enzyme replacement therapy. ESC 2016 (25th Europe Stroke Conference). Venice, May.
- 4) Mitsumura H, Arai A, Sakai K, Terasawa Y, Kubota J, Iguchi Y. (Poster) Comparative study between novel probe and transcranial Doppler for diagnosis of patent foramen ovale. ESNCH 2016 (21st Meeting of the European Society of Neurosonology and Cerebral Hemodynamics). Budapest, May.
- 5) Mitsumura H, Arai A, Komatsu T, Sakuta K, Sakai K, Terasawa Y, Kubota J, Iguchi Y. (Poster) Novel probe attached to the cervix can evaluate right-to-left shunt more precisely than transcranial Doppler. International Stroke Conference 2017. Houston, Feb.
- 6) Yogo M, Morita M, Suzuki M. (Poster) Survey of prodromal symptoms of Parkinson's disease in Japan. 20th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders. Berlin, June.
- 7) Sakuta K, Iguchi Y, Sato T, Sakai K, Terasawa Y, Mitsumura H. (Poster) Chronic kidney disease is independently associated with subacute recurrent ischemic stroke in patients with atrial fibrillation. ESOC 2016 (The 2nd European Stroke Organization Conference 2016). Barcelona, May.
- 8) Sakuta K, Yuki I, Ishibashi T, Kaku S, Nishimura K, Sasaki Y, Murayama Y. (Poster) Peri-operative Dual Antiplatelet Therapy for the Coil Embolization of Unruptured Brain Aneurysms: The efficacy and the side effect. International Stroke Conference 2017. Houston, Feb.
- 9) 井口保之. (ホットトピックス 07: 塞栓源不明の脳塞栓症) 攻めの塞栓源検索 ESUS から Embolic Stroke of Ascertained Source (ESAS) へ. 第 57 回日本神経学会学術大会. 神戸, 5 月.
- 10) 井口保之. (シンポジウム 5: 脳塞栓症の診断と塞栓源の検索に関する意見交換) 塞栓源不明脳梗塞の征圧. 第 3 回日本心臓血管脳卒中学会学術集会. 東京, 6 月.
- 11) Iguchi Y. (Symposium 27) Silent atrial fibrillation: diagnosis, therapy and prognosis. 第 63 回日本不整脈心電学会学術大会. 札幌, 7 月.
- 12) 井口保之. (シンポジウム 8: 脳卒中における診療連携の課題) Prehospital stroke management の展望. 第 34 回日本神経治療学会総会. 米子, 11 月.
- 13) 長谷川節, 西村智子, 忍澤千津子, 谷口 洋. (一般口演: 第 7 群「症例-1」) 急性発症の嚥下障害で背部痛を伴う場合は破傷風を考慮すべきである. 第 40

回日本嚥下医学会総会ならびに学術集会, 東京, 2月.

- 14) 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. (ポスター: 認知症(認知症疾患医療センター・取り組み) Pj-010-7) 葛飾区における認知症診療ネットワークの取り組み(第2報). 第57回日本神経学会学術大会, 神戸, 5月.
- 15) 谷口 洋, 宮川晋治, 須田真千子, 小野内健司, 下山 隆, 佐藤文哉. (ポスター: MG(臨床研究) Pj-022-5) 重症筋無力症における深在性真菌症の合併についての検討. 第57回日本神経学会学術大会, 神戸, 5月.
- 16) 河野 優, 森田昌代. (ポスター: 末梢神経障害(その他2) Pj073-4) サルコイドニューロパシーにおける血清 ACE と可溶性 IL-2 受容体の臨床意義に関する検討. 第57回日本神経学会学術大会, 神戸, 5月.
- 17) Umehara T, Atsuo Nakahara, Matsuno H, Toyoda C, Oka H. (ポスター: PD (Autonomic disturbance/dysphagia) Pe-028-5) Predictors of postprandial hypotension in elderly Parkinson's disease. 第57回日本神経学会総会, 神戸, 5月.
- 18) 宮川晋治, 須田真千子, 谷口 洋. (ポスター: PD (嚥下障害) Pj-122-1) パーキンソン病およびレビー小体型認知症における嚥下障害の検討. 第57回日本神経学会学術大会, 神戸, 5月.
- 19) 小松鉄平, 作田健一, 坂井健一郎, 寺澤由佳, 大本周作, 三村秀毅, 豊田千純子, 井口保之. (一般口演 107 (卒中 O-107): 潜因性担瘤脳梗塞 III 4 卒中 O-107-6) 塞栓源不明脳塞栓症における頸動脈分岐部ブランクサイズの検討. 第42回日本脳卒中学会学術集会, 大阪, 3月.
- 20) Matsuno H, Umehara J, Toyoda C, Oka N. (一般口演: PD (Clinical research 1) O-04-4) Depression is associated with abnormal nocturnal blood pressure fall in de novo Parkinson's disease. 第57回日本神経学会学術大会, 神戸, 5月.

IV. 著 書

- 1) Oka H. Heart rate variability and neurological disorders. In: Iwase S (Aichi Med Univ), Hayano J (Nagoya City Univ), Orimo S (Kanto Central Hosp), eds. Clinical Assessment of the Autonomic nervous System. Tokyo: Springer Japan, 2016. p.179-97.
- 2) 鈴木正彦, 川崎敬一. 認知症・パーキンソン症候群臨床と画像との対応: MRI・SPECT を中心に. 東京: 金原出版, 2016.
- 3) 三村秀毅, 井口保之. 第1章: 脳出血診療 4. 脳出血の局在と症候学. 豊田一則¹⁾, 高橋 淳¹⁾ (国立循環器病研究センター) 編著. 脳出血・くも膜下出

血診療読本. 東京: 中外医学社, 2016. p.48-60.

- 4) 小松鉄平, 井口保之. 第3章: SCU で診る重大疾患と他の病態 (6) 一過性脳虚血発作 (TIA) の緊急性. 豊田一則 (国立循環器病研究センター) 編著. SCU グリーンノート. 東京: 中外医学社, 2016. p.186-92.

V. その他

- 1) 井口保之. 超急性期脳梗塞に対応する診療体制構築. 日本医師会生涯教育講座. 東京, 9月.
- 2) 岡 尚省. パーキンソン病の自律神経機能障害. パーキンソン病を考える会. 東京, 6月.
- 3) 森田昌代. 開業医のためのかかりつけ医療講座: 第5回 認知症ケア. Clinic bamboo 2016: 422: 57-63
- 4) 豊田千純子. 早期パーキンソン病患者の治療のアプローチ-QOL を考えた運動・非運動症状への対応-. Tokyo PD Club. 東京, 9月.
- 5) 河野 優. ファブリー病における脳梗塞の特徴. 第12回日本ファブリー病フォーラム. 東京, 7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
(総合診療部に外向中)
- 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外向中)
- 教授：宮崎 陽一 腎臓病学一般・腎発生学・
ネフローゼ
- 特任教授：加地 正伸 腎臓病学一般
- 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：三枝 昭裕 腎臓病学一般
(新宿健診プラザに外向中)
- 准教授：笠井 健司 腎臓病学一般
(富士市立中央病院に外向中)
- 准教授：五味 秀穂 腎臓病学一般
(航空医学研究センターに外向中)
- 講師：島田 敏樹 腎臓病学一般
(全日本空輸に外向中)
- 講師：中野 広文 腎臓病学一般
(かしま病院に外向中)
- 講師：雨宮 守正 腎臓病学一般
(さいたま赤十字病院に外向中)
- 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：石川 匡洋 腎臓病学一般・高血圧
(川口市立医療センターに外向中)
- 講師：小此木英男 腎臓病学一般・高血圧
(総合診療部に外向中)
- 講師：大塚 泰史 腎臓病学一般
(日本航空に外向中)
- 講師：平野 景太 腎臓病学一般
- 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外向中)
- 客員教授：徳留 悟朗 高血圧
(東急病院に外向中)
- 客員教授：市田 公美 腎臓病学一般
(東京薬科大学に外向中)
- 客員教授：山本 裕康 腎臓病学一般・腎不全・腎
移植
(厚木市立病院に外向中)

教育・研究概要

I. IgA 腎症についての臨床研究

厚労省進行性腎障害研究班のIgA腎症前向きコホート研究を主導、1,000例以上の登録症例を追跡し、腎予後判定の識別・治療法選択の妥当性の検証を行っている。腎臓病総合レジストリーを用いた解析を行い、IgA腎症診断時の臨床的重症度には地域差があり、腎臓専門医が少ない地域ほど重症度が高いことを報告した(岡林佑典, 日本腎臓学会 2016, Okabayashi Y. ASN 2016)。

II. 各種腎疾患における糸球体密度の臨床的意義

新潟大学小児科との共同研究により、出生時超低体重であった小児例では、対照群に比し糸球体密度が著しく低値であることを誌上報告した(Koike K, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2017)。日本人のネフロン数の推算研究(日本医科大学・モナッシュ大学との共同研究)も成果が得られ、ネフロン数の個体差、高血圧例・CKD例での解析結果について報告した(Kanzaki G. APCN 2016, ASN 2016)。

III. 高血圧・加齢と関連する腎障害に関する臨床病理学的検討

非CKD剖検腎、DM合併剖検腎で皮膜下と皮髄境界の組織指標を比較し、高血圧や加齢との関連を報告した。非CKD剖検腎では高血圧が虚血性病変に保護的に作用すること、DM合併剖検腎における糸球体肥大の部位別特徴など、重要な知見が得られた(Okabayashi Y. ASN 2016, Sasaki T. ASN 2016)。

IV. ポドサイト解離と障害で誘導される転写因子とその機能

podocyteは、隣接podocyteと基底膜との間で緊密な接着を保つことが機能維持に重要である。そこで1.単離糸球体からoutgrowthして解離・脱分化したin vitro podocyte mRNAと、2.Nep25マウスとRiboTagマウスを交配し、podocyte特異的な障害マウスから得られたin vivo podocyte特異的なmRNAの遺伝子発現プロファイルを比較した。約100の遺伝子で両者の発現増加率が高い相関を示し、これらには、Wt1, Mafkと競合するEgr1, Mafgが含まれていた。培養podocyteを用いた実験では、これらの転写因子の変化によりpodocinの発現変化が認められた。

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 CaSR, VDR の DNA メチル化パターンが変化している事を報告している (Uchiyama T, et al. Hum Cell 2016)。現在 CKD-MBD が副甲状腺のヒストン修飾に与える影響について解析している。また副甲状腺発生に必須な転写因子 Gcm2 が副甲状腺機能維持に与える影響, 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。

Mg が腎不全患者の生命予後に関与する事が近年明らかになりつつあるが, 我々は Mg 濃度にプロトンポンプ阻害剤が関与する事を明らかにしている (Nakashima A, et al. PLoS One 2015)。現在血液透析患者を対象に血清 Mg 濃度及び FGF23 が, 全死亡を始めとした各種アウトカムにどのように影響するか前向きコホート研究を行い解析している。

VI. 腎移植に関する研究

我々は, Japan Academic Consortium of Kidney Transplantation (JACK) に参加し, 腎移植患者を対象とした多施設共同研究を行った。本年度は, IgA vasculitis の予後・生着率・再発率について (Kawabe M, et al. CEN Case Rep 2016), 傍尿細管毛細血管における Caveolin-1 発現の意義について (Nakada Y, et al. Clin Transplant 2016), Medullary ray injury の意義について (Niikura T, et al. Transplant Proc 2017) 報告した。現在, 腎移植における Alport 症候群・糖尿病性腎症, 高尿酸血症に関して解析している。当院の腎移植レシピエントにおいて, GLCCI1 遺伝子一塩基多型および移植後貧血の解析を進めている。また, ドナーベースライン生検の腎予後予測因子について解析している。基礎研究では, in vivo では, ラット腎移植モデルを確立し, 内皮細胞の形質変化について解析中である。また, ラット腎不全モデルの腎線維化における pericyte の役割について解析中である。In vitro では, 培養内皮細胞を用いた細胞外基質の産生機序について解析中である。

VII. 腹膜透析 (PD) に関する研究

我々は, 33 年間の後ろ向き研究により, PD 関連腹膜炎の病態が変化してきていること, 被嚢性腹膜硬化症 (EPS) の危険因子になることを報告した (Nakao M, et al. Nephrology (Carlton) 2016)。また, PD と血液透析 (HD) でカルシウム値と PTH の関連性が異なることを報告した (Morishita M, et al.

Clin Nephrol 2016)。現在, 重炭酸含有腹膜透析液の臨床効果, 糖尿病 PD 患者の検討, 腹膜病理の検討を行っている。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, 東北大学との共同研究の研究で極細内視鏡の開発を行っている。

VIII. 腎性貧血に関する研究

我々は, 日本透析医学会データベースを用いた 19 万人の検討で, 血液透析患者において血清フェリチン高値が生命予後悪化に関連することを報告した。また, 重要な鉄代謝ホルモンであるヘプシジンの研究を続けており, すでに, 透析を受けていない保存期 CKD において, 腎性貧血の病態に深く関与することを報告している。現在は, HD 患者や PD 患者も対象とし, 特に残存腎機能との関連性を検討している。

IX. 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 が開発された。今年度の検討で NIP-302 の尿蛋白抑制効果が確認された。引き続き高血圧腎不全モデルラット (SHR) と, 正常血圧モデルラット (WKY) における腎障害に対する効果, および血圧に対する影響, 交感神経活性, 脳との関連につき検討する。

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

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) 投与により腎保護効果, 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, 腎臓の ACE2 活性の亢進を認めた。Azin の多面的に腎保護効果の機序の更なる検討を重ねる。

XI. アルツハイマー病 (AD) モデルマウスにおける脳内アンギオテンシン II と認知機能障害およびサルコペニアとの関連 (熊本大学との共同研究)

AD は認知機能低下だけでなく, 筋肉量減少や心機能低下を含めた多臓器障害を来す。脳内のレニン・アンギオテンシン系 (RAS) の賦活化が認知機能障害を惹起することが示唆されていることから, AD の認知機能と臓器障害における脳内 RAS

の賦活化の影響について、ADモデルマウスである5XFADマウスを用いて検討した。Ang II投与によって5XFADマウスはWTマウスに比し有意な認知機能の低下、海馬のマクロファージ浸潤の増加、血液脳関門の破綻、脳表層皮質動脈での β アミロイドの沈着増加を惹起した。また、筋力低下、腓腹筋の萎縮、腓腹筋のマクロファージ浸潤増加を認めた。ADモデルマウスでは脳内RAS賦活化による認知機能低下や脳障害、骨格筋障害が惹起されやすいと考えられた。

XII. 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ーからHD患者、PD患者を抽出し、血清尿酸値の死亡率への影響を検討した。血液透析患者では全死亡率および心血管イベントでの死亡率は単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。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。しかしPD患者ではこれらの傾向が認められなかった。

XIII. 腎の再生医療に関する基礎的検討：腎前駆細胞のニッチ内再置換による腎再生法

腎臓再生療法を実現するために我々は胎生臓器ニッチ法を開発した。すなわち異種の腎発生部位に幹細胞・腎前駆細胞を注入することで腎臓再生医療を目指しているが、そこには解決すべき課題がいくつか存在する。腎の発生部位にはもともとの腎前駆細胞が存在し、外来異種の腎前駆細胞を注入しても3割ほどしか定着しなかった。そこで、ホスト動物の腎前駆細胞においてのみジフテリアトキシン投与にてアポトーシスが誘導されるCre-LoxPシステムを用いた遺伝子改変動物を作成し、もともと存在していたホスト動物の腎前駆細胞を除去することにより発生ニッチを空けて、新たに別の腎前駆細胞を注入することにより、注入した腎前駆細胞が尿管芽との相互作用を継続し、腎糸球体や尿管へと発生継続することを確認した。また、除去されずに残った尿管芽由来の組織と連続性を持つことも確認された(Yamanaka S. submitted)。

「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、コホート観察データが着実に蓄積されつつある。これまでに類をみない大規模前向き研究であり、本症の治療指針を考えるうえで極めて重要な知見となることが期待できる。IgA腎症の地域差に関する報告はこれまでになく、本症における社会的背景の重要性を示唆する知見である。低出生小児腎生検の知見は低ネフロン例の腎生検所見の特徴を示した初めての報告である。日本人におけるネフロン数の推算については黄色人種で初めての知見として国際的にも注目されており、ネフロン数決定における人種差、社会背景や環境因子などの影響を知るうえで、重要な意義を有している。また、ポドサイトにおける転写因子の機能に関しては、腎臓病悪化の根本的原因である podocyte 障害の新たな治療のターゲットになる可能性があり、非常に大きな意義がある。

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、PD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。PD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、PD、腎移植、CKD-MBDのコホート研究を予定している。

3. 高血圧班

高血圧症に伴う臓器障害については、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、認知機能障害などの関連が盛んに研究されている。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レベルでの検討や異なる実験モデルでの検討、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、血清尿酸値は栄養状態を反映していると考えられ、透析患者において血清尿酸値が低値であることは栄養状態が悪いことを示しており、全死亡率、心血管事故による死亡率の上昇につながると考えられた。また高尿酸血症の治療の意義についても、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) Yamanaka S, Yokote S, Yamada A, Katsuoka Y, Izuhara L, Shimada Y, Omura N, Okano HJ, Ohki T, Yokoo T. Correction : adipose tissue-derived mesenchymal stem cells in long-term dialysis patients display downregulation of PCAF expression and poor angiogenesis activation. *PLoS One* 2016 ; 11 (6) : e0157282.
- 2) Nakada Y, Yamamoto I, Horita S¹⁾, Kobayashi A, Mafune A, Katsumata H, Yamakawa T, Katsuma A, Kawabe M, Tanno Y, Ohkido I, Tsuboi N, Yamamoto H, Okumi M¹⁾, Ishida H¹⁾, Yokoo T, Tanabe K¹⁾ (¹Tokyo Women's Med Univ) ; Japan Academic Consortium of Kidney Transplantation (JACK). The prognostic values of caveolin-1 immunoreactivity in peritubular capillaries in patients with kidney transplantation. *Clin Transplant* 2016 ; 30(11) : 1417-24.
- 3) Morishita M, Matsuo N, Maruyama Y, Nakao M, Yamamoto I, Tanno Y, Ohkido I, Ikeda M, Yokoyama K, Yokoo T. The differences in acid-base status and the calcium parathyroid axis between peritoneal dialysis and hemodialysis. *Clin Nephrol* 2016 ; 86(2) : 55-61.
- 4) Uchiyama T, Tatsumi N, Kamejima S, Waku T (Doshisha Univ), Ohkido I, Yokoyama K, Yokoo T, Okabe M. Hypermethylation of the CaSR and VDR genes in the parathyroid glands in chronic kidney disease rats with high-phosphate diet. *Human Cell* 2016 ; 29(4) : 155-61.
- 5) Yokoyama K, Kurita N¹⁾, Fukuma S (Kyoto Univ), Akizawa T (Showa Univ), Fukagawa M (Tokai Univ), Onishi Y (Inst Health Outcomes Process Evaluation Res), Kurokawa K (GRIPS), Fukuhara S¹⁾ (¹Fukushima Med 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* 2017 ; 32(3) : 534-41.
- 6) Katsuma A, Yamamoto I, Komatsuzaki Y, Niikura T, Kawabe M, Okabayashi Y, Yamakawa T, Katsumata H, Nakada Y, Kobayashi A, Tanno Y, Miki J, Yamada H, Ohkido I, Tsuboi N, Yamamoto H, Yokoo T. Subclinical antibody-mediated rejection due to anti-human-leukocyte-antigen-DR53 antibody accompanied by plasma cell-rich acute rejection in a patient with cadaveric kidney transplantation. *Nephrology (Carlton)* 2016 ; 21 (Suppl.1) : 31-4.
- 7) Okabayashi Y, Yamamoto I, Komatsuzaki Y, Niikura T, Yamakawa T, Katsumata H, Kawabe M, Katsuma A, Nakada Y, Kobayashi A, Koike Y, Miki J, Yamada H, Tanno Y, Ohkido I, Tsuboi N, Ichida K, Yamamoto H, Yokoo T. Rare case of nephrocalcinosis in the distal tubules caused by hereditary renal hypouricaemia 3 months after kidney transplantation. *Nephrology (Carlton)* 2016 ; 21 (Suppl.1) : 67-71.
- 8) Yamakawa T, Yamamoto I, Komatsuzaki Y, Niikura T, Okabayashi Y, Katsumata H, Kawabe M, Katsuma A, Mafune A, Nakada Y, Kobayashi A, Koike Y, Miki J, Yamada H, Tanno Y, Ohkido I, Tsuboi N, Yamamoto H, Yokoo T. Successful treatment of recurrent Henoch-Schönlein purpura nephritis in a renal allograft with tonsillectomy and steroid pulse therapy. *Nephrology (Carlton)* 2016 ; 21 (Suppl.1) : 53-61.
- 9) Kawabe M, Yamamoto I, Komatsuzaki Y, Yamakawa T, Katsumata H, Katsuma A, Mafune A, Nakada Y, Kobayashi A, Tanno Y, Ohkido I, Tsuboi N, Yokoyama K, Horita S¹⁾, Okumi M¹⁾, Ishida H¹⁾, Yamamoto H, Yokoo T, Tanabe K¹⁾ (¹Tokyo Women's Med Univ) ; Japan Academic Consortium of Kidney. Recurrence and graft loss after renal transplantation in adults with IgA vasculitis. *Clin Exp Nephrol Epub* 2017 ; 21(4) : 714-20. Epub 2016 Sep 27.
- 10) Morisawa N, Koshima Y¹⁾, Satoh JI¹⁾ (¹Saitama Red Cross Hosp), Maruyama Y, Kuriyama S, Yokoo T, Amemiya M. Usefulness of combination therapy with Daclatasvir plus Asunaprevir in chronic hepatitis C patients with chronic kidney disease. *Clin Exp Nephrol Epub* 2016 Oct 22. [Epub ahead of print]
- 11) Ikeda M, Ueda Y, Maruyama Y, 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 (Kanagawa Inst Technol), Komatsu Y (St. Luke's Int Hosp), Koira F (Showa Univ), Sakaguchi T¹⁾, Negi S¹⁾, Shigematsu T¹⁾ (¹Wakayama Med Univ). Possible prevention of uremic nausea by vitamin D receptor activators in non-dialysis patients with stage 5 chronic kidney disease. *Clin Exp Nephrol Epub* 2016 Nov 14. [Epub ahead of print]
- 12) Nakao M, Yamamoto I, Maruyama Y, Morishita M, Nakashima A, Matsuo N, Tanno Y, Ohkido I, Ikeda M, Yamamoto H, Yokoyama K, Yokoo T. Risk factors for encapsulating peritoneal sclerosis : analysis of a 36-year experience in a University Hospital. *Nephrology (Carlton)* 2016 Aug 24. [Epub ahead of print]
- 13) Koike K, Ikezumi Y¹⁾, Tsuboi N, Kanzaki G, Haru-

- hara K, Okabayashi Y, Sasaki T, Ogura M, Saitoh A¹⁾ (¹Niigata Univ.), Yokoo T. Glomerular density and volume in renal biopsy specimens of children with proteinuria relative to preterm birth and gestational age. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017; 12(4) : 585-90. Epub 2017 Mar 23.
- 14) Haruhara K, Tsuboi N, Koike K, Kanzaki G, Okabayashi Y, Sasaki T, Fukui A, Miyazaki Y, Kawamura T, Ogura M, Yokoo T. Circadian blood pressure abnormalities in patients with primary nephrotic syndrome. *Clin Exp Hypertens* 2017; 39(2) : 155-9. Epub 2017 Mar 1.
- 15) Okonogi H, Harada M¹⁾, Sato H¹⁾, Tokoro K¹⁾, Nakayama I¹⁾ (¹Kanagawa Rehabilitation Hosp), Tsuboi N, Miyazaki Y, Kawamura T, Ogura M, Yokoo T. Fluctuation in serum sodium levels related to ipragliflozin administration in a patient with diabetic nephropathy and sequela of traumatic brain injury. *Intern Med* 2016; 55(14) : 1887-91.
- 16) 栗山 哲, 中野知子¹⁾, 田邊智子¹⁾, 山崎真由美¹⁾, 真家健一¹⁾, 真島香代子¹⁾ (¹東京国税局診療所), 森澤紀彦, 菅野直希, 横尾 隆. 高血圧を合併した2型糖尿病患者における DPP-4 阻害薬の降圧効果. *血圧* 2016; 23(12) : 885-9.
- 17) 西尾信一郎, 栗山 哲, 細谷龍男, 横尾 隆. 高血圧およびCKD発症の初期リスクとしての高尿酸血症 8年間の大規模コホート研究から. *痛風と核酸代謝* 2016; 40(1) : 33-46.
- 18) 山川貴史, 川口武彦¹⁾, 西村元伸¹⁾, 首村守俊¹⁾, 今澤俊之¹⁾, 横尾 隆, 青山博道¹⁾, 大月和宣¹⁾, 丸山通広¹⁾, 坪 尚武¹⁾, 長谷川正行¹⁾, 西郷健一¹⁾ (¹国立病院機構千葉東病院). 腎移植後 intact PTH と予後との関連. *日臨腎移植会誌* 2016; 4(2) : 208-11.

II. 総 説

- 1) Okabayashi Y, Tsuboi N, Sasaki T, Haruhara K, Kanzaki G, Koike K, Miyazaki Y, Kawamura T, Ogura M, Yokoo T. Glomerulopathy associated with moderate obesity. *Kidney Int Rep* 2016; 1(4) : 250-5.
- 2) Tsuboi N, Okabayashi Y, Shimizu A, Yokoo T. The renal pathology of obesity. *Kidney Int Rep* 2017; 2(2) : 251-60.
- 3) 松本 啓, 横尾 隆. やさしい再生医療 (最終回) 臨床編 他分野の再生医療・腎臓再生への道程. *腎と透析* 2016; 80(4) : 444-7.
- 4) 伊藤秀之. 【腎保護薬 update】前臨床段階の薬剤 FGF 拮抗薬. *腎と透析* 2016; 80(4) : 551-5.
- 5) 倉重真大. 【多発性嚢胞腎-基礎と臨床のトピックス】臨床 遺伝子診断の適応と限界. *腎と透析* 2016;

80(6) : 849-54.

- 6) 高橋大輔, 菅野直希, 横尾 隆. 【最近の腎臓・透析領域の新薬とその使い方のコツ】非プリン型キサンチンオキシダーゼ阻害薬 フェブキソスタット. *腎と透析* 2016; 81(2) : 189-92.
- 7) 岡林佑典, 神崎 剛, 坪井伸夫. 【腎と透析診療指針 2016】(第9章) 尿細管間質性腎炎 慢性尿細管間質性腎炎. *腎と透析* 2016; 80(増刊) : 290-3.
- 8) 曾田瑛子, 亀島佐保子, 大城戸一郎. 【高齢化のなかでのCKD-MBDにどう対応するか?】生化学検査(バイオマーカー)をCKD-MBDの診断・評価にどう使うか? *臨透析* 2016; 32(6) : 643-9.
- 9) 山中修一郎. 胎生臓器ニッチを利用した腎臓再生. *発達腎研究誌* 2016; 24(1) : 16-21.
- 10) 古谷麻衣子, 松尾七重, 丸山之雄, 横山啓太郎. 【腹膜透析の疑問に答える】PD modality と治療効果のエビデンス】PD・HD併用療法. *腎と透析* 2017; 82(1) : 29-32.

III. 学会発表

- 1) Yokoo T. Transplanted embryonic kidneys as a tool to understand renal organogenesis. American Society of Nephrology (ASN) Kidney Week. Chicago, Nov.
- 2) Ueda H, Ueda Y, Reily C¹⁾, Moldoveanu Z¹⁾, Hall SD¹⁾, Hart K¹⁾, Rizk D¹⁾, Kiryluk K²⁾, Fharavi AF²⁾ (²Columbia Univ), Yokoo T, Julian BA¹⁾, Novak J¹⁾ (¹Univ Alabama). Altered expression of O-glycan biosynthetic enzymes in IgA1-producing cell lines from patients with IgA Nephropathy (IgAN) and their family members. American Society of Nephrology (ASN) Kidney Week. Chicago, Nov.
- 3) Sugano N, Maruyama Y, Yokoo T, Wada A¹⁾, Shigematsu T¹⁾, Masakane I¹⁾ (¹Japanese Soc Dialysis Therapy). 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. Chicago, Nov.
- 4) Uchiyama T, Kamejima S, Ohkido I, Yokoo T. Hypermethylation of the CaSR and VDR genes in the parathyroid glands in chronic kidney disease rats with high phosphate diet. American Society of Nephrology (ASN) Kidney Week. Chicago, Nov.
- 5) Nakada Y, Yamamoto I, Kawabe M, Yamakawa T, Katsumata H, Katsuma A, Kobayashi A, Tanno Y, Ohkido I, Yamamoto H, Okumi M¹⁾, Ishida H¹⁾, Yokoo T, Tanabe K¹⁾ (¹Tokyo Women's Med Univ). Serum levels of uric acid and progression of arteriolar

- hyalinosis after kidney transplantation. American Society of Nephrology (ASN) Kidney Week. Chicago, Nov.
- 6) Kanzaki G, Puelles VG¹, Cullen-McEwen LA¹, Hoy WE (Univ Queensland), Okabayashi Y, Tsuboi N, Shimizu A (Nippon Med Sch), Yokoo T, Bertram JF¹ (¹Monash Univ). Low nephron number in Japanese subjects without overt renal disease: the effect of race and hypertension. American Society of Nephrology (ASN) Kidney Week. Chicago, Nov.
 - 7) Kanzaki G, Puelles VG¹, Cullen-McEwen LA¹, Okabayashi Y, Tsuboi N, Shimizu A (Nippon Med Sch), Yokoo T, Bertram JF¹ (¹Monash Univ). A clinical perspective of glomerular hyperfiltration in health and disease. American Society of Nephrology (ASN) Kidney Week. Chicago, Nov.
 - 8) Okabe M, Motojima M¹, Miyazaki Y, Yokoo T, Matsusaka T¹ (¹Tokai Univ). Podocyte-to podocyte propagation of damage takes place in an accelerated manner in males. American Society of Nephrology (ASN) Kidney Week. Chicago, Nov.
 - 9) Nakashima A, Ohkido I, Yokoyama K, Yokoo T. Association between low serum testosterone and all-cause mortality and infection-related hospitalization in male hemodialysis patients: prospective cohort study. American Society of Nephrology (ASN) Kidney Week. Chicago, Nov.
 - 10) Yamanaka S, Fujimoto T, Tajiri S, Matsumoto K, Ogura M, Yokoo T. New strategy for kidney regeneration using DiSCAS: the drug-induced specificity cell ablation system. American Society of Nephrology (ASN) Kidney Week. Chicago, Nov.
 - 11) Tajiri S, Fujimoto T, Yamanaka S, Matsumoto K, Ogura M, Yokoo T. Hemodialysis patients-derived induced pluripotent stem cells can be powerful tool for kidney regeneration. American Society of Nephrology (ASN) Kidney Week. Chicago, Nov.
 - 12) Haruhara K, Tamura K¹, Walio H¹, Ohsawa M¹, Azushima K¹, Ueda K¹, Haku S¹, Kobayashi R¹, Ohki K¹, Kinguchi S¹ (¹Yokohama City Univ), Tsuboi N, Yokoo T. Clinical factors associated with the gene expression of angiotensin II type 1 receptor-associated protein on human leukocytes. American Society of Nephrology (ASN) Kidney Week. Chicago, Nov.
 - 13) Furuya M, Tanno Y, Honda Y, Matsuo N, Maruyama Y, Ohkido I, Ikeda M, Yokoyama K, Yokoo T. Histopathological characteristics of visceral peritoneal injury in patients treated with neutral pH peritoneal dialysis solution. American Society of Nephrology (ASN) Kidney Week. Chicago, Nov.
 - 14) Katsumata H, Nakada Y, Yamamoto I, Kobayashi A, Katsuma A, Yamakawa T, Kawabe M, Tanno Y, Ohkido I, Yamamoto H, Okumi M¹, Ishida H¹, Yokoo T, Tanabe K¹ (¹Tokyo Women's Med Univ). HLA-DR expression in tubular epithelial cells and the subsequent development of antibody-mediated rejection in transplant kidneys. American Society of Nephrology (ASN) Kidney Week. Chicago, Nov.
 - 15) Okabayashi Y, Tsuboi N, Miyazaki Y, Kawamura T, Ogura M, Narita I (Niigata Univ), Ninomiya T (Kyushu Univ), Yokoyama H (Kanazawa Med Univ), Yokoo T. Regional variations in the clinical characteristics at diagnosis in Japanese patients with IgA nephropathy: an analysis of the Japan Renal Biopsy Registry (J-RBR). American Society of Nephrology (ASN) Kidney Week. Chicago, Nov.
 - 16) Okabayashi Y, Tsuboi N, Kanzaki G, Sasaki T, Haruhara K, Koike K, Miyazaki Y, Kawamura T, Ogura M, Yokoo T. Aging vs. hypertension: an autopsy study of sclerotic renal histopathologic lesions in non-CKD adults. American Society of Nephrology (ASN) Kidney Week. Chicago, Nov.
 - 17) Okabayashi Y, Kanzaki G, Katsuma A, Kanemitsu T¹, Aoki M¹, Kajimoto Y¹, Kang D¹, Nagahama K¹, Shimizu A¹ (¹Nippon Med Sch). PPAR α and PPAR γ attenuate the anti-glomerular basement membrane glomerulonephritis through the actions on the different inflammatory cells, T cells and macrophages. American Society of Nephrology (ASN) Kidney Week. Chicago, Nov.
 - 18) Yamakawa T, Kobayashi A, Yamamoto I, Nakada Y, Kawaguchi T¹, Imasawa T¹, Yokoo T, Kitamura H¹ (¹Chiba East Hosp). Evaluation of baseline allograft biopsy and long-term outcomes in patients with living-donor kidney transplantation. American Society of Nephrology (ASN) Kidney Week. Chicago, Nov.
 - 19) Yarita M, Sugano N, Furuya M, Tsuboi N, Miyazaki Y, Ogura M, Tokudome G, Yokoo T. A case of Epstein syndrome with slower development of kidney impairment. American Society of Nephrology (ASN) Kidney Week. Chicago, Nov.
 - 20) Honda Y, Matsuo N, Maruyama Y, Kimoto E, Nakada Y, Nakao M, Tanno Y, Ohkido I, Yokoyama K, Yokoo T. Prevention of hemodialysis catheter-associated bloodstream infection: a single center experience. American Society of Nephrology (ASN) Kidney Week. Chicago, Nov.

Week. Chicago, Nov.

進捗と展望 幹細胞の自己組織化能や腎臓発生プログラムを利用した研究が飛躍的に進歩. 医事新報 2017; 4844: 56-7.

IV. 著 書

- 1) 池田雅人. 第2章: バスキュラーアクセス 7. AVFと穿刺技術 1) 手首の尺骨動脈-尺側皮静脈吻合法, タバコ窩 AVF, および穿刺技術. 池田雅人編集代表. 実践インターベンショナルネフロロジー. 東京: 東京医学社, 2016. p.51-8.
- 2) 坪井伸夫. 各論 3. 腎疾患・泌尿器疾患 1. 腎疾患・泌尿器疾患の検査法. 辻 勉 (星薬科大), 秋葉聡 (京都薬科大) 編. 疾病と病態生理. 改訂第4版. 東京: 南江堂, 2016. p.125-6.
- 3) 本田康介, 小林賛光, 新倉崇仁, 山本裕康. II. 臓器別のアプローチ 血液疾患 3. 腎性貧血, ESA 抵抗性, 鉄欠乏. 加藤明彦 (浜松医科大), 小松康宏 (聖路加国際病院), 中山昌明 (福島県立医科大) 編. 透析患者診療に役立つ診断と重症度判定のためのアプローチ. 東京: 日本メディカルセンター, 2016. p.287-90.
- 4) 岡部匡裕, 横尾 隆. III. 治療方針・治療法 D. 血管系疾患における腎病変 3. 強皮症腎クリーゼ. 山縣邦弘 (筑波大), 南学正臣 (東京大) 編. 腎疾患・透析最新の治療 2017-2019. 東京: 南江堂, 2017. p.173-5.
- 5) 天野方一, 平野景太, 横尾 隆. 糸球体疾患 慢性糸球体腎炎. 安田 隆 (吉祥寺あさひ病院) 編. おさらい腎疾患: 明日から役立つアプローチの基本 (Medicina 54 巻 2 号). 東京: 医学書院, 2017. p.273-80.

V. その他

- 1) 曾田瑛子, 中田泰之, 山本 泉, 丹野有道, 大城戸一郎, 横山啓太郎, 横尾 隆. 小腸使用膀胱拡大術を実施後 19 年目に多発骨折がみられた代謝性アシドーシスの 1 例. 臨体液 2016; 43: 3-8.
- 2) 川邊万佑子, 山本 泉, 小松崙陽, 山川貴史, 勝俣陽貴, 勝馬 愛, 中田泰之, 小林賛光, 清水昭博, 丸山之雄, 丹野有道, 小池祐介, 三木 淳, 山田裕紀, 大城戸一郎, 坪井伸夫, 山本裕康, 横尾 隆. 生体腎移植後に常染色体劣性 Alport 症候群が疑われた 1 例. 日臨腎移植会誌 2016; 4(2): 257-61.
- 3) 横尾 隆. 慢性腎臓病 (CKD) 診療の現状と未来. 慈恵医大同窓会大田区支部講演会. 東京, 5 月.
- 4) 嵯峨崎誠, 菅野直希, 山中修一郎, 中田泰之, 内山威人, 山本 泉, 松尾七重, 丸山之雄, 大城戸一郎, 横尾 隆. 症例による透析患者の画像診断 末期腎不全に対して左前腕内シャント造設後に左鎖骨下動脈盗血症候群と診断された 1 例. 臨透析 2017; 33(1): 108-12.
- 5) 横尾 隆, 鈴木祐介 (順天堂大). 腎臓再生医療の

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：吉田 健 リウマチ・膠原病内科学

教育・研究概要

リウマチ・膠原病内科は内科学講座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，慢性期にはパンヌスと呼ばれる炎症性滑膜肉芽組織が形成される。RA の骨関節破壊にはパンヌスが重要な役割を果たしており，その形成には新生血管からの栄養が必須である。そのため関節滑膜の血管新生のメカニズムを解明することは，RA の新しい治療戦略となりうる。

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 が関節炎部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，サーカディアンリズム，痛みの閾値低下などとも関連している。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，CIA マウスにおける PKR2 の関節炎における役割の解明，PKRA7 の関節炎の抑制機序の解明を行う予定である。

II. RA におけるシトルリン化蛋白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かった。

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，PAD の自己シトルリン化が PAD 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、治療が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%に神経障害性疼痛が認められ、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。現在は、RA患者において生じる神経障害性疼痛の頻度と神経障害性疼痛と関係する因子の臨床的な検討を行っている。

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 Rheumatol 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、免疫組織染色にて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を多発性筋炎と比較して検討している。

【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) Yoshida K, Nishioka M, Matsushima S, Joh K, Oto Y, Yoshiga M, Otani K, Ito H, Hirai K, Furuya K, Ukichi T, Noda K, Kingetsu I, Kurosaka D. Brief report: Power Doppler ultrasonography for detection of increased vascularity in the fascia: a potential early diagnostic tool in fasciitis of dermatomyositis. Arthritis Rheumatol 2016; 68(12): 2986-91.
- 2) Noda K, Yoshida K, Ukichi T, Furuya K, Hirai K, Kingetsu I, Kurosaka D. Myalgia in patients with dermatomyositis and polymyositis is attributable to fasciitis rather than myositis: a retrospective study of 32 patients who underwent histopathological examinations. J Rheumatol 2017 Feb 1. [Epub ahead of print]
- 3) Ito H, Noda K, Yoshida K, Otani K, Yoshiga M, Oto Y, Saito S, Kurosaka D. Prokineticin 2 antagonist, PKRA7 suppresses arthritis in mice with collagen-induced arthritis. BMC Musculoskelet Disord 2016; 17: 387.
- 4) Chiba M, Yanaba K, Kohara A, Nakayama M, Nakagawa H, Fukuda T, Ishii N, Yoshida K. Septic arthritis caused by Mycobacterium marinum infection. J Dermatol 2016 Nov 14. [Epub ahead of print]
- 5) Kohara A, Yanaba K, Muro Y, Ito H, Nakagawa H, Noda K, Kurosaka D. Anti-PM/Scl antibody-positive dermatomyositis in a Japanese patient: a case report and review of the literature. Int J Rheum Dis 2017 Feb 10. [Epub ahead of print]
- 6) 伊藤晴康, 野田健太郎, 平井健一郎, 浮地太郎, 古谷和裕, 黒坂大太郎. Human papillomavirus (HPV) ワクチンの接種後にSLEを発症した一例. 日臨免疫会誌 2016; 39(2): 145-9.

II. 総説

- 1) 吉田 健. 【蛋白のシトルリン化とRA】RA病態におけるシトルリン化ケモカインの作用は? 分子リウマチ治療 2016; 9(4): 182-6.
- 2) 伊藤晴康, 黒坂大太郎. 【リウマチ性疾患とウイルス感染の関連】HPVワクチンと自己免疫性疾患. 臨免疫・アレルギー科 2016; 66(5): 460-4.

Ⅲ. 学会発表

- 1) 野田健太郎, 平井健一郎, 吉田 健, 金月 勇, 黒坂大太郎. 関節リウマチ患者における疼痛と心理的傾向の関連の検討. 第60回日本リウマチ学会総会・学術集会. 横浜, 4月.
- 2) 野田健太郎, 平井健一郎, 吉田 健, 金月 勇, 黒坂大太郎. 関節リウマチ患者における疼痛と心理的傾向の関連の検討. 第9回日本運動器疼痛学会, 東京, 11月.
- 3) 吉田 健, 野田健太郎, 浮地太郎, 平井健一郎, 古谷和裕, 金月 勇, 黒坂大太郎. 多発性筋炎・皮膚筋炎皮膚筋炎の筋膜炎における血管新生. 第60回日本リウマチ学会総会・学術集会. 横浜, 4月.
- 4) 古谷和裕, 吉田 健, 西岡真樹子, 田島実紅, 吉賀真之, 大谷一博, 伊藤晴康, 浮地太郎, 黒坂大太郎. 多発性筋炎・皮膚筋炎 S1 神経根症に起因する下腿三頭筋限局性筋炎の3例. 第60回日本リウマチ学会総会・学術集会. 横浜, 4月.
- 5) 伊藤晴康, 野田健太郎, 大谷一博, 黒坂大太郎. 血栓性血小板減少性紫斑病が合併した結節性多発動脈炎の一例. 第60回日本リウマチ学会総会・学術集会. 横浜, 4月.
- 6) 伊藤晴康, 野田健太郎, 大谷一博, 黒坂大太郎. Prokineticin 2 シグナル伝達の阻害は関節炎を抑制する. 第3回 JCR ベーシックリサーチカンファレンス, 東京, 10月.
- 7) 齊藤 萌, 浮地太郎, 古谷和裕, 野田健太郎, 吉田健, 黒坂大太郎. 筋膜炎を伴った抗 NuMa-1 抗体陽性 NPSLE の一例. 第27回日本リウマチ学会関東支部学術集会. 東京, 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
講師: 松尾征一郎	循環器学

教育・研究概要

I. 研究概要

当科では、臨床で遭遇した様々な未知の現象や疑問に対して、それを解決するというスタンスを維持して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為に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。特に最近では、新しい統計手法も積極的に導入しており、以前よりも高度な解析が可能になった。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おり、プロジェクトとして臨機応変に研究が組まれている。また、学位取得者は自らの研究を継続するとともに、その研究を継承する後輩の面倒をみる体制を整え、将来への発展の礎も築けるように心掛けている。また、学内外との共同研究も積極的に行っている。

1. 虚血性心疾患研究班

カテーテル検査・治療に関して、そのデータ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、数々の臨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 (ACS) 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。さらに最近では、経カテーテル大動脈弁置換術 (TAVI) が臨床で導入され、現在、多彩なデータが蓄積されつつある。

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生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

昨年より、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 症例のデータベース構築し更新している。このデータベースに関して、以前より知られていたが、循環器分野での使用は殆ど報告が無い統計解析手法、AMOS (Analysis of MOment Structures) を適応して、構造方程式モデル (SEM: Structural Equation Modeling) ないしは、共分散構造分析 (Covariance Structure Analysis) により解析している。特に、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中心に、単なる多変量解析では表現出来ない臨床因子の相互関係を解析している。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パス解析 (重回帰分析の繰り返し)、確証的因子分析が簡単にできる。昨年来、肥満と BNP の関係において、治療前後の BNP 濃度変化と体重変化の関係性を報告したが、今春には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に関する論文を報告した。引き続き、慢性心

不全病態に関する詳細なデータ解析や、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を論文発表し日常臨床から得た経験を元に、幅広く臨床研究を推進していく。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

昨年より症例数が増加している。TAVI では、大動脈弁評価の術前検査としても心臓 CT 検査や心エコー図検査の重要性は大きく、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

虚血性心疾患の特に急性期において、心筋の主要なエネルギー基質となる糖の取り込み・利用促進は、心筋が虚血耐性を獲得する上で重要なプロセスである。インスリンはこのプロセスにおいて中心的な役割を担うが、ACS の虚血発作極期に実はインスリン抵抗性が増大する、ということを経験的に臨床 database 解析を通じて報告した。一方、このインスリン抵抗性を凌駕して糖利用を促進する内因性因子の存在も示唆された。その一つとして、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 SGLT1 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。以上から、ACS 急性期病態に SGLT1 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) に対して、直接的トロンピ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。このメカニズムを調べるためマイクロアレイを用いて原因遺伝子を検討した。その結果、Casq1・Postn・Myh7 の3つの遺伝子が候補に挙がったが、蛋白質発現をウェスタンブロット法にて検討すると、いずれもダビガトランで有意に抑制されていなかった。TUNEL 染色を行った結果、DCM 群で見られた TUNEL 陽性細胞がダビガトラン投与により抑制されている傾向にありアポトーシスの関与が示唆された。

II. 教育

1. 講義

本年度医学科講義は、コース臨床医学 I (医学科4年) ユニット「循環器」、診断系実習 (大講義) を担当した。

2. 実習

医学科学生実習では、Early Clinical Exposure (医学科1年)、循環器テュートリアル (医学科4年)、診断系実習 (医学科4年)、臨床実習 (医学科5年)、選択臨床実習 (医学科6年) を担当した。臨床実習と選択臨床実習では、医局員による小グループを対象とした各種クルズスを毎週実施し、このほかにも実習期間中には、教授回診、心電図検討主体のチャートカンファレンス、心臓外科と合同の心臓カテーテルカンファレンス、病棟症例検討会、論文抄読会等が開催され、カリキュラムの一環として参加させている。また、他大学の学生の見学も積極的に受け入れて交流を深めた。

「点検・評価」

研究面において、各研究班の研究成果は臨床・基礎の両面において着実に積み重ねられている。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。虚血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。また、統計解析手法に共分散構造分析を導入したが、これが功を奏し、現在数多くの新しい知見が見いだされつつあり、実際に数々の論文がアクセプトされている。

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。また、時代の変遷と当科の特徴を鑑み、日本老年病学会での取り組みも今後重要視されていくであろう。

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。今後は学位を取得した医師がさらに次の論文を積み重ねていく姿勢、そして若い医師をより積極的に学術指導する体制を強固なものにしていく必要がある。

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。医局員が積極的に学生に話しかけ、担当症例についての深く議論している。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思われる。一方で、循環器内科は緊急症例が多いことも含め、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、4年生の後半から病棟実習が開始された。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、これも2年目を迎えて概ね良好に推移していると思われる。より実りある実習にできるように学生目線の配慮も必要であろう。

研究業績

I. 原著論文

1) Mizuno Y¹⁾, Hokimoto S²⁾, Harada E¹⁾, Kinoshita

- K (Mukogawa Women's Univ), Nakagawa K²⁾, Yoshimura M, Ogawa H²⁾ (²Kumamoto Univ), Yasue H¹⁾ (¹Kumamoto Kinoh Hosp). Variant aldehyde dehydrogenase 2 (*ALDH2*2*) is a risk factor for coronary spasm and ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Heart Assoc* 2016; 5(5) : e003247.
- 2) Kosuga T, Komukai K, Miyanaga S, Kubota T, Nakata K, Suzuki K, Yamada T, Yoshida J, Kimura H, Yoshimura M. Diabetes is a predictor of coronary artery stenosis in patients hospitalized with heart failure. *Heart Vessels* 2016; 31(5) : 671-6.
 - 3) Kinoshita K, Kawai M, Minai K, Ogawa K, Inoue Y, Yoshimura M. Potent influence of obesity on suppression of plasma B-type natriuretic peptide levels in patients with acute heart failure: an approach using covariance structure analysis. *Int J Cardiol* 2016; 215 : 283-90.
 - 4) Nishizaki Y¹⁾, Shimada K¹⁾, Tani S²⁾, Ogawa T, Ando J³⁾, Takahashi M³⁾, Yamamoto M (Tokyo Takanaawa Hosp), Shinozaki T³⁾, Miyazaki T¹⁾, Miyauchi K¹⁾, Nagao K²⁾, Hirayama A²⁾ (²Nihon Univ), Yoshimura M, Komuro I³⁾ (³Univ Tokyo), Nagai R (Jichi Med Univ), Daida H¹⁾ (¹Juntendo Univ). Association between the docosahexaenoic acid to arachidonic acid ratio and acute coronary syndrome: a multicenter observational study. *BMC Cardiovasc Disord* 2016; 16(1) : 143.
 - 5) Natsuaki M (Saiseikai Fukuoka General Hosp), Morimoto T (Hyogo Coll Med), Yamamoto E¹⁾, Shiomi H¹⁾, Furukawa Y (Kobe City Med Ctr General Hosp), Abe M²⁾, Nakao K (Saiseikai Kumamoto Hosp), Ishikawa T, Kawai K (Chikamori Hosp), Yunoki K (Osaka City General Hosp), Shimizu S (Mashiko Hosp), Akao M²⁾ (²Natl Hosp Org Kyoto Med Ctr), Miki S (Mitsubishi Kyoto Hosp), Yamamoto M (Kimitsu Chuo Hosp), Okada H (Seirei Hamamatsu General Hosp), Hoshino K (Nagai Hosp), Kadota K (Kurashiki Central Hosp), Morino Y (Iwate Med Univ, Igarashi K (Hokkaido Soc Insurance Hosp), Tanabe K (Mitsui Memorial Hosp), Kozuma K (Teikyo Univ), Kimura T¹⁾ (¹Kyoto Univ). One-year outcome of a prospective trial stopping dual antiplatelet therapy at 3 months after everolimus-eluting cobalt-chromium stent implantation: ShortT and Optimal duration of Dual AntiPlatelet Therapy after everolimus-eluting cobalt-chromium stent (STOP-DAPT) trial. *Cardiovasc Interv Ther* 2016; 31(3) : 196-209.
 - 6) Tokuda M, Yamane T, Sadaoka S, Tokutake K, Yokoyama K, Hioki M, Narui R, Tanigawa S, Inada K, Matsuo S, Yoshimura M. Percutaneous retrieval of a radiolucent anchoring sleeve embolized in pulmonary artery during pacemaker implantation. *Heart Vessels* 2016; 31(8) : 1402-4.
 - 7) Kimura H, Ishikawa T, Nakata K, Kubota T, Komukai K, Yoshimura M. A case of recoiling of everolimus-eluting stent at the ostium of the right coronary artery by out-stent plaque progression. *Jikeikai Med J* 2016; 63(3) : 71-6.
 - 8) Tokutake K, Tokuda M, Ogawa T, Matsuo S, Yoshimura M, Yamane T. Pulmonary vein stenosis after second-generation cryoballoon ablation for atrial fibrillation. *HeartRhythm Case Rep* 2016; 3(1) : 36-9.
 - 9) Tokuda M, Matsuo S, Isogai R, Uno G, Tokutake K, Yokoyama K, Kato M, Narui R, Tanigawa S, Yamashita S, Inada K, Yoshimura M, Yamane T. Adenosine testing during cryoballoon ablation and radiofrequency ablation of atrial fibrillation: A propensity score-matched analysis. *Heart Rhythm* 2016; 13(11) : 2128-34.
 - 10) Watanabe M¹⁾, Saito Y¹⁾, Aonuma K²⁾, Hirayama A³⁾, Tamaki N⁴⁾, Tsutsui H⁴⁾, Murohara T⁵⁾, Ogawa H (Kumamoto Univ), Akasaka T (Wakayama Med Univ), Yoshimura M, Sato A²⁾ (²Tsukuba Univ), Takayama T³⁾ (³Nihon Univ), Sakakibara M⁴⁾ (⁴Hokkaido Univ), Suzuki S⁵⁾ (⁵Nagoya Univ), Ishigami K (Saiseikai-Suita Hosp), Onoue K¹⁾ (¹Nara Med Univ); CINC-J study investigators. Prediction of contrast-induced nephropathy by the serum creatinine level on the day following cardiac catheterization. *J Cardiol* 2016; 68(5) : 412-8.
 - 11) Seki S, Oki Y, Tsunoda S, Takemoto T, Koyama T, Yoshimura M. Impact of alcohol intake on the relationships of uric acid with blood pressure and cardiac hypertrophy in essential hypertension. *J Cardiol* 2016; 68(5) : 447-54.
 - 12) Hioki M, Matsuo S, Tokutake K, Yokoyama K, Narui R, Ito K, Tanigawa S, Tokuda M, Yamashita S, Anan I, Inada K, Sakuma T, Sugimoto K, Yoshimura M, Yamane T. Filling defects of the left atrial appendage on multidetector computed tomography: their disappearance following catheter ablation of atrial fibrillation and the detection of LAA thrombi by MDCT. *Heart Vessels* 2016; 31(12) : 2014-24.
 - 13) Takahashi M¹⁾, Ando J¹⁾, Shimada K¹⁾, Nishizaki Y²⁾, Tani S²⁾, Ogawa T, Yamamoto M (Sempo Takanaawa Hosp), Nagao K (Nihon Univ), Hirayama A

- (Nihon Univ), Yoshimura M, Daida H²⁾ (²Juntendo Univ), Nagai R (Jichi Med Univ), Komuro I¹⁾ (¹Univ Tokyo). The ratio of serum n-3 to n-6 polyunsaturated fatty acids is associated with diabetes mellitus in patients with prior myocardial infarction: a multicenter cross-sectional study. *BMC Cardiovasc Disord* 2017; 17(1): 41.
- 14) Mizuno Y¹⁾, Hokimoto S (Kumamoto Univ), Harada E¹⁾, Kinoshita K (Mukogawa Women's Univ), Yoshimura M, Yasue H¹⁾ (¹Kumamoto Kinoh Hosp). Variant aldehyde dehydrogenase 2 (*ALDH*2*) in east asians interactively exacerbates tobacco smoking risk for coronary spasm - possible role of reactive aldehydes. *Circ J* 2016; 81(1): 96-102.
- 15) Sato A¹⁾, Aonuma K¹⁾ (¹Univ Tsukuba), Watanabe M²⁾, Hirayama A³⁾, Tamaki N⁴⁾, Tsutsui H⁴⁾, Murohara T⁵⁾, Ogawa H (Kumamoto Univ), Akasaka T (Wakayama Med Univ), Yoshimura M, Takayama T³⁾ (³Nihon Univ), Sakakibara M⁴⁾ (⁴Hokkaido Univ), Suzuki S⁵⁾ (⁵Nagoya Univ), Ishigami K (Saiseikai-Suita Hosp), Onoue K²⁾, Saito Y²⁾ (²Nara Med Univ); CINC-J study investigators. Association of contrast-induced nephropathy with risk of adverse clinical outcomes in patients with cardiac catheterization: from the CINC-J study. *Int J Cardiol* 2017; 227: 424-9.
- 16) Miyamoto T¹⁾, Ishikawa T, Nakano Y¹⁾, Mutoh M (¹Saitama Cardiovascular Respiratory Ctr). Very long-term clinical and angiographic outcomes after sirolimus- and paclitaxel-eluting stent placement for ST-elevation myocardial infarction: a propensity score-matched comparison. *Cardiovasc Interv Ther* 2017; 32(1): 24-35.
- 17) Ito K, Hongo K, Date T, Ikegami M, Hano H, Owada M, Morimoto S, Kashiwagi Y, Katoh D, Yoshino T, Yoshii A, Kimura H, Nagoshi T, Kajimura I, Kusakari Y, Akaike T, Minamisawa S, Ogawa K, Minai K, Ogawa T, Kawai M, Yajima J, Matsuo S, Yamane T, Taniguchi I, Morimoto S, Yoshimura M. Tissue thrombin is associated with the pathogenesis of dilated cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2017; 228: 821-7.
- 18) Ogawa K, Minai K, Kawai M, Tanaka T, Nagoshi T, Ogawa T, Yoshimura M. Parallel comparison of risk factors between progression of organic stenosis in the coronary arteries and onset of acute coronary syndrome by covariance structure analysis. *PLoS One* 2017; 12(3): e0173898.
- ## II. 総 説
- 1) 吉村道博. 【最新冠動脈疾患学(上) - 冠動脈疾患の最新治療戦略 -】冠動脈疾患の発症・進展に関わる危険因子 冠動脈疾患の基礎疾患と環境因子 高血圧. 日臨 2016; 74(増刊4 最新冠動脈疾患学(上)): 142-5.
- 2) 名越智古, 吉村道博. 【冠動脈疾患と降圧療法】各論(作用機序も含めて) 利尿薬(ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬を中心に). 血圧 2016; 23(7): 496-501.
- 3) 吉村道博. 【腎高血圧とインクレチン関連薬】心血管イベント予防におけるインクレチン関連薬の位置づけ. 腎高血圧の最新治療 2016; 5(3): 126-30.
- 4) 山根禎一. 心房細動を合併する心不全症例におけるカテーテルアブレーション. 循環器内科 2016; 80(2): 123-6.
- 5) 吉村道博. 【CKDの病態と集約的治療 - 重症化予防のためにできること -】CKDと高血圧. 東京内科医学会誌 2016; 32(1): 66-70.
- 6) 名越智古, 吉村道博. 【病態バイオマーカーの“いま”】循環器疾患・血液疾患レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系の新たな展開. 生体の科学 2016; 67(5): 382-3.
- 7) 吉村道博. 【心血管リスクとしてのCKDの重要性を考える】治す CCBの上手な使い方とは? *Heart View* 2016; 20(10): 988-91.
- 8) 松尾征一郎. 【不整脈のインターベンション治療】アブレーションカテーテルの進歩 コンタクトフォースカテーテル. *Coronary Intervent* 2017; 13(1): 59-61.
- 9) 松尾征一郎. 【長期持続性心房細動に対するカテーテルアブレーション: Post STAR AF II時代のストラテジー】線状焼灼を主体にしたアプローチ. 心臓 2017; 49(1): 11-4.
- 10) 吉村道博. 左室収縮能が保たれた心不全(HFpEF)の病態生理と治療. 心電図 2017; 37(Suppl.1): S-1-47-9.
- ## III. 学会発表
- 1) Ishikawa T. (Moderated complex case competition III) Recoil of PROMUS Premier[®]4-month after placement for ostial lesion of right coronary artery. 21st CardioVascular Summit TCTAP (Transcatheter Cardiovascular Therapeutics Asia Pacific) 2016. Seoul, Apr.
- 2) Yamane T. Nationwide investigation of esophageal fistula following catheter ablation for atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2016 (Heart Rhythm Society's 37th Annual Scientific Sessions). San Francisco, May.
- 3) Yokoyama K. Higher amount of radiofrequency en-

- ergy increased the recurrence of atrial fibrillation after pulmonary vein isolation. XVII International Symposium on Progress in Clinical Pacing. Rome, Nov.
- 4) 伊東哲史. (メディカル一般口演 (J)/CKD) 透析患者における第2世代DESのTLRに影響を及ぼす因子の検討. 第25回日本心臓血管インターベンション治療学会. 東京, 7月.
 - 5) 吉田 純. (メディカル一般口演 (J)/FFR/iFR 3) FFRが0.81以上であった患者の長期転帰と患者背景. 第25回日本心臓血管インターベンション治療学会. 東京, 7月.
 - 6) 井上康憲. (メディカル一般口演 (J)/FFR/iFR 3) DeltaFFRに影響を与える因子の検討. 第25回日本心臓血管インターベンション治療学会. 東京, 7月.
 - 7) 板倉良輔. (メディカル一般口演 (J)/FFR/iFR) デルタFFRとFFRに解離を生じる病変形態の検討. 第25回日本心臓血管インターベンション治療学会. 東京, 7月.
 - 8) 木下浩司. (ポスター発表: バイオマーカー) 急性心不全の血漿BNP濃度に対する肥満の抑制効果について: 共分散構造分析を用いた検討. 日本心不全学会第2回日本心筋症研究会. 松本, 5月.
 - 9) 川井 真. (シンポジウム14) 心不全のバイオマーカー. 第20回日本心不全学会学術集会. 札幌, 10月.
 - 10) 関 晋吾, 磯谷亮太, 谷口郁夫, 吉村道博. (一般口演: (臨床) 成因・病態生理) 未治療高血圧症患者の臨床像に生活習慣の性差が及ぼす影響. 第39回日本高血圧学会総会. 仙台, 10月.
 - 11) 名越智古. (シンポジウム1: 心不全における各神経内分泌系の適応とその破綻) ナトリウム/糖共輸送体を介した心臓エネルギー代謝制御機構と病態への関与. 第20回日本適応医学学会学術集会. 東京, 12月.
 - 12) 福本梨沙. (一般口演4: 循環器) 現代の心臓弁膜症の特徴: 冠動脈硬化との関連を含めた共分散構造解析. 第20回日本適応医学学会学術集会. 東京, 12月.
 - 13) Kan R, Ishikawa T, Mutoh M, Mori C, Kubota T, Komukai K, Yoshimura M. (Poster session (English) 124 (CAD): Coronary revascularization/PCI (Restenosis/Others) 1) First versus second-generation drug-eluting stents for de novo coronary stenosis: insights from multicenter registry in Jikei university. 第81回日本循環器学会学術集会. 金沢, 3月.
 - 14) 横山賢一, 稲田慶一, 徳田道史, 磯谷亮太, 徳竹賢一, 鳴井亮介, 加藤美香, 谷川真一, 山下省吾, 松尾征一郎, 杉本健一, 吉村道博, 山根禎一. (一般演題口述 (日本語) 12 (A): Atrial/Supraventricular arrhythmia (Clinical/Diagnosis)) Prevalence and clinical implications of early recurrences of atrial fibrillation after catheter ablation. 第81回日本循環器学会学術集会. 金沢, 3月.
 - 15) 加藤美香, 松尾征一郎, 磯谷亮太, 徳竹賢一, 横山賢一, 鳴井亮介, 谷川真一, 山下省吾, 徳田道史, 稲田慶一, 柴山健理, 宮永 哲, 杉本健一, 山根禎一, 吉村道博. (一般演題口述 (日本語) 15 (A): Arrhythmia, others (Clinical/Diagnosis/Treatment)) Comparison of asymptomatic cerebral thromboembolism during catheter ablation of atrial fibrillation among 5 types of anticoagulant agents. 第81回日本循環器学会学術集会. 金沢, 3月.
 - 16) 鳴井亮介, 山根禎一, 磯谷亮太, 徳竹賢一, 吉田 律, 横山賢一, 日置美香, 山下省吾, 徳田道史, 稲田慶一, 柴山健理, 松尾征一郎, 宮永 哲, 杉本健一, 吉村道博. (一般演題口述 (日本語) 21 (A): Atrial/Supraventricular arrhythmia (Clinical/Treatment)) The incidence and factors associated with the occurrence of pulmonary vein narrowing following cryoballoon ablation. 第81回日本循環器学会学術集会. 金沢, 3月.
 - 17) 山下省吾, 磯谷亮太, 徳竹賢一, 横山賢一, 鳴井亮介, 加藤美香, 谷川真一, 徳田道史, 稲田慶一, 松尾征一郎, 柴山健理, 宮永 哲, 杉本健一, 吉村道博, 山根禎一. (ポスターセッション (日本語) 3 (A): Atrial/Supraventricular arrhythmia (Clinical/Diagnosis)) High-resolution mapping of atrial tachycardia: Initial experience with Rhythmia™ mapping system. 第81回日本循環器学会学術集会. 金沢, 3月.
 - 18) 大木理次, 吉村道博, 川井 真, 南井孝介, 小川和男, 井上康憲, 森本 智, 田中寿一, 名越智古, 小川崇之. (ポスターセッション (日本語) 42 (HF): Heart failure (Laboratory/Biomarkers) 3) Blunted response of plasma BNP to high serum uric acid in patients with cardiovascular diseases according to covariance structure analysis. 第81回日本循環器学会学術集会. 金沢, 3月.
 - 19) 小川和男, 南井孝介, 宇野剛輝, 板倉良輔, 伊東哲史, 吉田 純, 松坂 憲, 井上康憲, 森本 智, 田中寿一, 名越智古, 小川崇之, 川井 真, 吉村道博. (ポスターセッション (日本語) 62 (CAD): Angina pectoris (Clinical)) Parallel comparison of risk factors between coronary organic stenosis and acute coronary syndrome. 第81回日本循環器学会学術集会. 金沢, 3月.
 - 20) 伊藤敬一, 川井 真, 野尻明由美, 吉井 顕, 木村悠, 吉田 純, 福本梨沙, 阿南郁子, 田中寿一, 森本智, 本郷賢一, 松尾征一郎, 伊達太郎, 山根禎一, 吉村道博. (ポスターセッション (日本語) 70 (IM): Echo/Doppler (New technology) 2) Observation of time-dependent changes of three dimensional left

atrial shapes. 第 81 回日本循環器学会学術集会. 金沢, 3月.

IV. 著 書

- 1) 名越智古, 吉村道博. 外来のガイドライン診療-診断, 管理・治療-【循環器疾患】 9. 高血圧. 泉孝英(京都大)編集主幹. ガイドライン外来診療 2017: 今日の診療のために. 東京: 日経メディカル開発, 2017. p.86-96.

V. その他

- 1) 鳴井亮介, 徳田道史, 徳竹賢一, 横山賢一, 日置美香, 谷川真一, 山下省吾, 稲田慶一, 松尾征一郎, 吉村道博, 山根禎一. 房室結節リエントリー性頻拍と接合部頻拍を鑑別する目的で行われたプログラム刺激にて矛盾する所見が得られた上室性頻拍の1例. 臨心臓電気生理 2016; 39: 67-72.
- 2) 吉井 顕, 吉野拓哉, 松坂 憲, 森本 智, 田中寿一, 小川和男, 名越智古, 南井孝介, 宮本敬史, 武藤誠, 吉村道博. 低左心機能が遷延した褐色細胞腫の1例. 心臓 2016; 48(7): 757-63.
- 3) 宮永 哲, 大井悠平, 姜 鍊偲, 吉田 純, 山田崇之, 鈴木健一朗, 小菅玄晴, 中田耕太郎, 石川哲也, 竹田 康, 小武海公明, 山根禎一, 吉村道博. 心室中隔欠損症の血流 jet が影響したと考えられた右室流出路起源心室頻拍の1例. 心臓 2016; 48(Suppl.2): 148-51.

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
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
准教授: 藤本 啓	糖尿病・代謝・内分泌内科
講師: 加藤 秀一	糖尿病・代謝・内分泌内科
講師: 佐野 浩斎	糖尿病・代謝・内分泌内科
<small>(津南病院に outward 中)</small>	
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
講師: 石澤 将	糖尿病・代謝・内分泌内科
<small>(富士市立中央病院に outward 中)</small>	

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4附属病院で1.6万人を数え, 年々増加している。このような患者数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, 尿細管上皮細胞の形質転換を制御することが明らかになっている。さらに, 末梢神経における

Rho/Rho-kinase の過剰な活性化は、接着関連分子の局在を介した神経障害の進展に関与することが明らかになっている。

2. 糖尿病大血管症と Rho/Rho-kinase シグナル

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

II. 疫学に関する研究

1. 持続血糖モニターを用いた糖尿病の病態把握・臨床研究

1型糖尿病ならびに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んでいる。

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

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）が約半分は減弱しており、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 PKCδ は、活性化にジアセルグリセロールを必要とする。ジアセルグリセロールは脂質の代謝産物のため、高脂肪食では PKCδ が活性化される。そこで、当研究室では PKCδ に注目し、「糖脂肪毒性における PKCδ を介した膵β細胞死の分子生物学的機序の解明」を目指している。共同研究先であるアメリカのワシントン大学より分与され、日本では我々のみが保有している PKCδ 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 PKCδ を膵β細胞特異的にノックアウトしたマウスを樹立し、糖尿病のモデルマウスにおける耐糖能や膵β細胞死の変化を検討している。

IV. 内分泌に関する研究

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

1. 基礎研究

- 1) 糖尿病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4附属病院で1.6万人を数え、年々増加している。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から外来業務へと診療の重点が移行しており、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) Katoh S, Markku Peltonen, Zeniya M, Kaji M, Sakamoto Y, Utsunomiya K, Tuomilehto J. Analysis of the Japanese Diabetes Risk Score and fatty liver markers for incident diabetes in a Japanese cohort. *Prim Care Diabetes* 2016; 10(1): 19-26.
- 2) Nishimura R, Izumi K, Hayashino Y, Origasa H, Noda M, Ueki K, Tajima N. A large-scale observational study to investigate the current status of diabetes complications and their prevention in Japan: research outline and baseline data for type 1 diabetes JDCP study 2. *Diabetol Int* 2016; 7(1): 4-11.
- 3) Nishimura R, Omiya H, Sugio K, Ubukata M, Sakai S, Samukawa Y. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor luseogliflozin improves glycaemic control, assessed by continuous glucose monitoring, even on a low-carbohydrate diet. *Diabetes Obes Metab* 2016; 18(7): 702-6.
- 4) Kano M, Takekoshi S, Osamura R, Tojo K, Utsunomiya K, Yamada S. Characterization of possible tumor stem cells from human pituitary adenomas. *Jikeikai Med J* 2016; 63(1): 15-25.
- 5) Onda Y, Nishimura R, Morimoto A, Sano H, Utsunomiya K, Tajima N; Diabetes Epidemiology Research International (DERI) Mortality Study Group. Age at transition from pediatric to adult care has no relationship with mortality for childhood-onset type 1 diabetes in Japan: Diabetes Epidemiology Research International (DERI) Mortality Study. *PLoS One* 2016; 11(3): e0150720.
- 6) 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.
- 7) Ohashi K, Hayashi T, Sakamoto M, Iuchi H, Suzuki H, Ebisawa T, Tojo K, Sasano H, Utsunomiya K. Aldosterone-producing adrenocortical carcinoma with prominent hepatic metastasis diagnosed by liver biopsy: a case report. *BMC Endocr Disord* 2016; 16: 3.
- 8) Yusuke T, Daiji K, Utsunomiya K. Detection of hemoglobin variant HbS on the basis of discrepant HbA1c values in different measurement methods. *Diabetol Int* 2016; 7(2): 199-203.
- 9) Ochiai H, Shirasawa T, Nanri H, Nishimura R, Matoba M, Hoshino H, Kokaze A. Eating quickly is associated with waist-to-height ratio among Japanese ad-

- olescents : a cross-sectional survey. Arch Public Health 2016 ; 74 : 18.
- 10) Samukawa Y, Omiya H, Watase H, Nozaki K, Sakai S, Nishimura R. Substantial effects of luseogliflozin revealed by analyzing responses to postprandial hyperglycemia : post hoc subanalyses of a randomized controlled study. Adv Ther 2016 ; 33(7) : 1215-30.
- 11) Sone H, Nakagami T, Nishimura R, Tajima N ; MEGA Study Group. Comparison of lipid parameters to predict cardiovascular events in Japanese mild-to-moderate hypercholesterolemic patients with and without type 2 diabetes : subanalysis of the MEGA Study. Diabetes Res Clin Pract 2016 ; 113 : 14-22.
- 12) Haneda M, Seino Y, Inagaki N, Kaku K, Sasaki T, Fukatsu A, Kakiuchi H, Sato Y, Sakai S, Samukawa Y. 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.
- 13) Kawanami D, Matoba K, Sango K, Utsunomiya K. Incretin-based therapies for diabetic complications : basic mechanisms and clinical evidence. Int J Mol Sci 2016. 17(8) : E1223.
- 14) Kawanami D, Matoba K, Utsunomiya K. Signaling pathways in diabetic nephropathy. Histol Histopathol 2016 ; 31 (10) : 1059-67.
- 15) Onda Y, Nishimura R, Ando K, Takahashi H, Tsujino D, Utsunomiya K. Comparison of glycemic variability in Japanese patients with type 1 diabetes receiving insulin degludec versus insulin glargine using continuous glucose monitoring : a randomized, crossover, pilot study. Diabetes Res Clin Pract 2016 ; 120 : 149-155.
- 16) Onda Y, Sugihara S, Ogata T, Yokoya S, Yokoyama T, Tajima N ; Type 1 Diabetes (T1D) Study Group. Incidence and prevalence of childhood-onset Type 1 diabetes in Japan : the T1D study. Diabet Med 2017 ; 34(7) : 909-15. Epub 2017 Feb 2.
- 17) Takahashi H, Nishimura R, Onda Y, Ando K, Tsujino D, Utsunomiya K. Comparison of glycemic variability in Japanese patients with type 1 diabetes receiving insulin degludec versus insulin detemir using continuous glucose monitoring : a randomized, crossover, pilot study. Expert Opin Pharmacother 2017 ; 18(4) : 335-42.
- 18) Suzuki R, Hayashi T, Asano H, Ohashi K, Sakamoto M, Tojo K, Utsunomiya K. Prolonged QT intervals in isolated ACTH deficiency : case report and mini review of literature. J Steroids Horm Sci 2016 ; 7(2) : 1000176.
- 19) 小林久美, 大和 梓, 林 毅, 松谷大輔, 井手華子, 金澤 康, 坂本昌也, 東條克能, 宇都宮一典. 出産後に急激に顕在化した, コントロール不良の糖尿病を来したACTH産生胸腺カルチノイドによる異所性Cushing症候群の一例. ACTH RELATED PEPTIDES 2016 ; 27 : 56-7.
- 20) 鈴木里佳子, 林 毅, 浅野 裕, 大村有加, 廣津貴夫, 安藤精貴, 坂本敬子, 坂本昌也, 藤本 啓, 東條克能, 宇都宮一典. 食後低血糖症状を呈した続発性副腎皮質機能低下症の一例. ACTH RELATED PEPTIDES 2016 ; 27 : 62-3.
- 21) 大和 梓, 林 毅, 小口愛子, 藤原久美, 原興一郎, 森 良介, 山城健二, 川浪大治, 木村章嗣, 坂本太郎, 赤崎安晴, 東條克能, 宇都宮一典. 両側褐色細胞腫と膝内分泌腫瘍を呈したVHL病の一例. ACTH RELATED PEPTIDES 2016 ; 27 : 72-4.
- 22) Bando H¹⁾, Iguchi G¹⁾, Okimura Y (Kobe Women's Univ), Otake Y¹⁾, Yoshida K¹⁾, Matsumoto R¹⁾, Suda K¹⁾, Nishizawa H¹⁾, Fukuoka H¹⁾, Mokubo A (Mokubo Clin), Tojo K, Maniwa Y¹⁾, Ogawa W¹⁾, Takahashi Y¹⁾ (¹Kobe Univ). A novel thymoma-associated autoimmune disease : anti-PIT-1 antibody syndrome. Sci Rep 2017 ; 7 : 43060.

II. 総 説

- 1) 川浪大治. 【Combination therapyによる最新糖尿病治療戦略】海外のガイドラインから見たinitial combination therapyのあり方. 糖尿病の最新治療 2016 ; 8(1) : 8-12.
- 2) 竹田裕介, 川浪大治, 宇都宮一典. 第三章 : 腎症2~4期 : 透析導入療法導入までの治療のポイント 1. 総論. 稲葉雅章¹⁾ 監修, 絵本正憲¹⁾, 森 克仁¹⁾ (¹大阪市立大) 編. 糖尿病腎症治療のポイント : 早期腎症から透析療法まで. 大阪 : 医薬ジャーナル社, 2016. p.80-6.
- 3) 原興一郎, 川浪大治, 宇都宮一典. 【DPP-4阻害薬を極める~有効性と安全性を踏まえた適正使用に向けて~】DPP-4阻害薬の安全性について. 月刊糖尿病 2016 ; 8(12) : 102-9.
- 4) 大村有加, 川浪大治, 宇都宮一典. Basic & Clinical Topics [臨床①] 低脂肪食が長期的に体重変化に与える効果 : システマティックレビューとメタ解析. Diabetes Update 2016 ; 5(3) : 136-7.
- 5) Ikeda K, Tojo K, Manome Y. Expression and potent actions of urocortins and related peptides in cancer therapy. Intern Med Rev (Wash D C) 2016 ; 2(9).
- 6) 川浪大治, 宇都宮一典. 【糖尿病治療における食事療法の課題と展望 -新たなエビデンスに基づいた食事

療法】アルコール、カレントセラピー 2016；34(6)：554-8.

- 7) 高橋 紘. 【進化する糖尿病治療！～話題の新薬と治療法～】注射製剤 SAP 療法の登場は血糖コントロール改善に寄与したか？ 月刊糖尿病 2016；8(10)：73-81.
- 8) 三石純江, 西村理明. 【迫りくる低血糖～糖尿病治療に伴う低血糖の危険性～】低血糖を防ぐ SMBG と CGM の有用性. 月刊糖尿病 2016；8(9)：56-62.
- 9) 東條克能. 【高尿酸血症・低尿酸血症－最近の診断と治療－】高尿酸血症の臨床 高尿酸血症の病理・病態 二次性高尿酸血症（産生過剰型・排泄低下型・混合型）内分泌疾患における高尿酸血症. 日臨 2016；74(増刊9 高尿酸血症・低尿酸血症)：131-5.

III. 学会発表

- 1) 川浪大治, 的場圭一郎, 竹田裕介, 永井洋介, 石澤将, 金澤 康, 横田太持, 宇都宮一典. (ワークショップ 23：腎症-1) Rho-kinase によるポドサイト調節機構と糖尿病腎症への関与. 第 31 回日本糖尿病合併症学会. 仙台, 10 月.
- 2) 川浪大治, 的場圭一郎, 三五一憲 (東京都医学総合研究所), 宇都宮一典. (シンポジウム：糖尿病性腎症の病態研究における新たな展開) 糖尿病腎症における Rho-kinase の役割. 第 28 回日本糖尿病性腎症研究会. 東京, 12 月.
- 3) 安藤精貴, 西村理明, 瀬尾千顕, 須藤英訓, 澤野祥子, 三石純江, 高橋 紘, 辻野大助, 宇都宮一典. 2 型糖尿病患者における DPP-4 阻害薬内服時と速効型インスリン分泌促進薬内服時の血糖変動を予測する血糖測定ポイントの検討. 第 59 回日本糖尿病学会年次学術集会. 京都, 5 月.
- 4) 永井洋介, 川浪大治, 的場圭一郎, 竹田裕介, 石澤将, 金澤 康, 横田太持, 宇都宮一典. Rho-kinase はメサングウム細胞において CTGF の発現を制御する. 第 59 回日本糖尿病学会年次学術集会. 京都, 5 月.
- 5) 永峯翔太, 好川有希子, 范 揚文, 伊藤洋太, 小林久晃, 吉野明博, 成宮 学, 宇都宮一典. CSII, CGM により血糖管理を行ったが, 産褥期に子癇の前駆症状を呈した妊娠合併 1 型糖尿病の 1 症例. 第 59 回日本糖尿病学会年次学術集会. 京都, 5 月.
- 6) 塩崎正嗣, 藤本 啓, 佐々木敬, 宇都宮一典. 膵 α 細胞における PKC δ 依存性グルカゴン分泌機序の解明. 第 59 回日本糖尿病学会年次学術集会. 京都, 5 月.
- 7) 恩田美湖, 杉原茂孝, 緒方 勤, 横谷 進, 横山徹爾, 田嶋尚子. 我が国における 15 歳以下発症 1 型糖尿病の発症率および有病率：T1D Study. 第 59 回日本糖尿病学会年次学術集会. 京都, 5 月.
- 8) Katoh S, Zeniya M, Kaji M, Sakamoto Y, Utsunomiya K. NAFLD deteriorated fasting insulin, urinary albumin excretion, cystatin C and high-sensitivity C-reactive protein independent of glycemic markers. 52nd Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes (EASD 2016). Munich, Sept.
- 9) 原興一郎, 坂本昌也, 松谷大輔, 大和 梓, 井内裕之, 大橋謙之亮, 林 毅, 山城健二, 宇都宮一典. SGLT2 阻害薬 (ルセオグリフロジン) のインスリン投与有無での血糖低下作用に関する比較検討. 第 59 回日本糖尿病学会年次学術集会. 京都, 5 月.
- 10) 高橋 紘, 澤野祥子, 森 豊, 宇都宮一典. 高度な肥満を有する 2 型糖尿病に SGLT2 阻害薬と GLP-1 受容体作動薬の併用療法は効果的な治療法か. 第 37 回日本肥満学会. 東京, 10 月.
- 11) 高橋 紘, 西村理明, 須藤英訓, 澤野祥子, 三石純江, 辻野大助, 安藤精貴, 宇都宮一典. インスリンデグレデク投与中の 1 型糖尿病患者における夜間無自覚低血糖に関する予測指標の検討. 第 59 回日本糖尿病学会年次学術集会. 京都, 5 月.
- 12) 三石純江, 西村理明, 瀬尾千顕, 須藤英訓, 澤野祥子, 高橋 紘, 辻野大助, 安藤精貴, 宇都宮一典. 2 型糖尿病患者における DPP-4 阻害薬内服時と α -グルコシダーゼ阻害薬内服時の血糖変動を予測する血糖測定ポイントの検討. 第 59 回日本糖尿病学会年次学術集会. 京都, 5 月.
- 13) Sudo E, Nishimura R, Mitsuishi S, Tsujino D, Ando K, Utsunomiya K. Is the presence or absence of nocturnal hypoglycemia unawareness related to changes in parameters for 24-hour glycemic variability in type 1 diabetic patients? 52nd Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes (EASD 2016). Munich, Sept.
- 14) 須藤英訓, 三石純江, 西村理明, 辻野大助, 安藤精貴, 宇都宮一典. 1 型糖尿病患者の夜間無自覚低血糖の有無と, 24 時間血糖変動の標準偏差 (SD) や MAGE との関係. 第 59 回日本糖尿病学会年次学術集会. 京都, 5 月.
- 15) 大和 梓, 河野貴史, 永野秀和, 石渡規生, 堀口健太郎, 井下尚子, 山田正三, 田中知明, 横手幸太郎. 腫瘍体細胞変異パターンから捉えた先端巨大症 163 例の臨床的特徴. 第 26 回臨床内分泌代謝 update. さいたま, 11 月.
- 16) 大和 梓, 河野貴史, 永野秀和, 石渡規生, 堀口健太郎, 井下尚子, 山田正三, 田中知明, 横手幸太郎. AIP 変異アクロメガリー 4 症例の特徴. 第 27 回日本間脳下垂体腫瘍学会. 東京, 2 月.
- 17) 山城健二, 瀬尾千顕, 嘉納麻耶, 浅野 裕, 南雲左江, 坂本敬子, 東條克能, 宇都宮一典. 画像で特定出

来ず選択的動脈刺激静脈サンプリングが有効であったインスリノーマの1例. 第59回日本糖尿病学会年次学術集会. 京都, 5月.

- 18) 林 毅, 松浦祐香, 徳久照朗, 藤原久美, 小口愛子, 浅野 裕, 大和 梓, 山城健二, 平井利明, 坂本昌也, 東條克能, 宇都宮一典. HPV ワクチン接種後に慢性疲労を主症状とし, 視床下部障害が疑われた症例に対する内分泌学的検討. 第89回日本内分泌学会学術総会. 京都, 4月.
- 19) 大村有加, 藤本 啓, 廣津貴夫, 浅野 裕, 坂本敬子, 東條克能, 宇都宮一典. インスリノーマにおけるインタクト・プロインスリンと選択的動脈内刺激薬注入 (SACI) 試験の有効性に関する検討. 第59回日本糖尿病学会年次学術集会. 京都, 5月.
- 20) Sawano S, Nishimura R, Takahashi H, Sudo H, Mitsuishi S, Tsujino D, Ando K, Utsunomiya K. Exploring ideal time points for predicting glucose fluctuations in type 1 diabetics receiving insulin degludec: a continuous glucose monitoring study. 52nd Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes (EASD 2016). Munich, Sept.

IV. 著 書

- 1) 東條克能. 14. 内分泌の疾患 14-2. 視床下部・下垂体 1) 発生・形態, 2) 視床下部・下垂体連関, 3) 下垂体前葉ホルモン. 内科学. 第11版. 矢崎義雄 (国際医療福祉大) 総編集. 東京: 朝倉書店, 2017. p.1523-9.

V. その他

- 1) Tsutsui K, Nemoto M. A case of beriberi with leg edema, pleural effusion, and anemia. Ann Clin Case Rep 2016; 1: 1067.
- 2) Tsutsui K, Nemoto M. A case report of fibromyalgia. Ann Clin Case Rep 2016; 1: 1176.
- 3) 森武美帆, 川浪大治, 山城健二, 須藤英訓, 嘉納麻耶, 三石純江, 原興一郎, 坂本昌也, 西村理明, 宇都宮一典. 卵管癌に対してニボルマブ投与後に劇症1型糖尿病を発症した1症例. 第54回日本糖尿病学会関東甲信越地方会. 横浜, 1月.
- 4) 浅野 裕. 日光暴露の不足によって低カルシウム血症を呈した男性の1例. 日本内科学会第624回関東地方会. 東京, 6月.
- 5) 鈴木里佳子, 高橋 紘, 好川有希子, 鈴木博史, 森豊, 宇都宮一典. リラグルチドにミチグリニド/ボグリボース配合剤を追加投与した際の血糖日内変動. 第54回日本糖尿病学会関東甲信越地方会. 横浜, 1月.

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 信明	血液腫瘍学, がん薬物療法
准教授: 矢野 真吾	血液内科学
講師: 増岡 秀一	血液内科学
講師: 西脇 嘉一	血液腫瘍学, 造血幹細胞移植学
講師: 矢萩 裕一	血液腫瘍学
講師: 小笠原洋治	血液内科学
講師: 杉山 勝紀	血液腫瘍学
講師: 齋藤 健	血液腫瘍学, 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
講師: 南 次郎	血液腫瘍学, 造血幹細胞移植学
講師: 荒川 泰弘	臨床腫瘍学, がん薬物療法
講師: 大場 理恵	血液腫瘍学, 造血幹細胞移植学

教育・研究概要

腫瘍・血液内科では, 良性血液疾患, 造血器悪性腫瘍, 固形がんを三つの柱として幅広い診療を行っている。悪性腫瘍の制圧は私たちに課された最優先課題の一つであり, 造血器悪性腫瘍に対する化学療法と造血幹細胞移植療法, 固形がんに対する集学的治療に力を注いでいる。そのため, エビデンスに基づいた標準治療から最新の治療まで, 患者さんの病態に応じた最適な医療を提供できるように努めている。そのため質の高い全国規模の臨床研究に特に力を入れている。学生教育においては臨床実習での教育を重視しており, 実際のベッドサイドで患者さんから医学を学ぶよう配慮している。卒後研修医・レジデントに対しては, 医局会や学会で症例報告の機会を与え, プレゼンテーション能力の育成に努めている。

I. 急性白血病の臨床研究

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, 多施設共同で質の高い臨床研究を行っている。特に急性骨髄性白血病 (AML) の症例登録数は全国で3番と, 当科での臨床の activity の高さを示している。

1. AML

AMLの予後因子としては染色体核型、遺伝子異常、年齢、初発時白血球数、3系統の形態異常などがあげられるが、重要な予後因子は染色体核型と遺伝子異常である。予後良好なAMLは化学療法または分化誘導療法により、5年生存率は60%に得られるが、予後中間群と不良群はHLA一致の血縁者ドナーがいる場合は同種造血幹細胞移植が推奨されている。当科では適切な医療を提供するため、正確に予後分析を行い、最適な多剤併用化学療法を施行している。治療は防護環境病棟で行い、必要に応じて同種造血幹細胞移植療法を取り入れている。多施設共同臨床試験としては、JALSG AML209GWS（成人急性骨髄性白血病の発症・進展および治療反応性、副作用に関係する遺伝子異常の網羅的解析）の臨床試験に参加している。

2. 急性リンパ性白血病（ALL）

ALLは、複数の遺伝子の異常が多段階的に集積することが発症の原因と考えられている。予後因子として、年齢、初診時白血球数、染色体核型、寛解到達までの期間などが報告されている。ALLはAMLと比べて予後が不良のため、多施設共同臨床試験に参加し、よく議論して立案された多剤併用化学療法を実施している。また適応症例に対しては同種造血幹細胞移植療法を行っている。

再発性のALLに対しては、JALSG RR-ALL214（再発および難治の成人急性リンパ芽球性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の第I/II相試験）に登録をして治療を行っている。なお当科はJALSG RR-ALL214の研究事務局を担当している。

II. 慢性骨髄性白血病（CML）の臨床研究

CMLは、9番染色体と22番染色体の相互転座によって生じるフィラデルフィア染色体上でc-abl遺伝子とbcr遺伝子が融合し、BCR/ABLキメラ蛋白が産生される。BCR/ABLは強いチロシンキナーゼ活性によって増殖シグナルを促進し、これがCML発症の原因と考えられている。CMLに対する初期治療は、特異的チロシンキナーゼ阻害薬のイマチニブ、ニロチニブまたはダサチニブを投与している。治療効果はEuropean Leukemia Netの基準に準じて判定し、細胞遺伝学的効果と分子遺伝学的効果を評価している。最適な治療効果が得られない場合は、薬剤の変更が必要となる。チロシンキナーゼ阻害薬の登場により同種造血幹細胞移植は第一選択の治療ではなくなったが、チロシンキナーゼ阻害薬に耐性

を示す遺伝子変異を認める場合、急性転化を来した場合は、同種造血幹細胞移植療法が必要となる。

CMLにおける今後の課題は、チロシンキナーゼ阻害薬の投与の中止が可能となる患者群を臨床研究で想定していくことである。JALSGではJALSG D-STOP216 study（初発時よりダサチニブが投与され分子遺伝学的完全寛解を2年間以上維持した慢性期の成人慢性骨髄性白血病症例に対する薬剤中止試験）が行われており、当科もこの臨床試験に参加している。

III. 造血幹細胞移植の臨床研究

当院における造血細胞移植は、小児科が1982年に開始し、内科は1989年から施行している。近年当科での移植件数は年間50件を超えるようになり、2016年度は52件であった。原疾患や患者さんの全身状態に合わせて、自家末梢幹細胞移植併用大量化学療法、同種造血幹細胞移植、臍帯血移植、骨髄非破壊的前処置による同種移植、HLA半合致移植の中から最適な移植医療を選択している。

日本造血細胞移植学会認定の造血細胞移植認定医が中心となって、関東造血幹細胞移植共同研究グループや厚労科研造血細胞移植合同班会議に参加し、多施設臨床研究に積極的に取り組んでいる。また同種造血細胞移植後フォローアップのための看護師研修会を受講した看護師が同種造血細胞移植後フォローアップ外来を担当し、医師と一緒に同種移植を受けた患者さんの外来管理を行っている。

現在進行中の多施設共同臨床試験は、KSGCT1301（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）、KSGCT1501（同種造血幹細胞移植後アザシチジン維持療法の用量探索試験多施設共同臨床試験）、KSGCT1502（シクロホスファミド、フルダラビン併用の静注ブスルファン製剤を用いた移植前治療でのivBuの薬物動態の比較検討）などである。

IV. 固形がんの臨床研究

2012年4月に地域がん診療拠点病院の指定を受け、「腫瘍センター」として、がん診療に従事している。膵臓がん、胆道がん、胆管がん、食道がん、胃がん、大腸がん、乳がんを対象とし、各臓器疾患別に診療カンファレンスを定期的開催し、より適切な治療を討議している。

日本臨床腫瘍学会のがん薬物療法専門医を7名が取得しており、最適で安全な化学療法を実践してい

る。固形がんの診療は外来通院治療を基本としており、快適に治療を受けていただくために、医師・看護師・薬剤師が中心となって機能向上を図っている。また適応症例には「患者手帳」を携帯していただき、副作用の管理を配慮した当科独自の先進的外来化学療法システムを施行している。

1. 食道がん

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。現在、遺伝子解析による食道がん化学療法の有効性および副作用予測に関する臨床研究を実施している。

2. 胃がん

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。

3. 大腸がん

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がんに対する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・再発大腸がん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。

4. 膵・胆道がん

多施設共同研究としてFGFR2融合遺伝子陽性胆道癌の臨床病理学的、分子生物学的特徴を明らかにするための前向き観察研究、膵がん切除症例に対する術後補助化学療法としてのS-1療法の至適投与期間に関するランダム化第Ⅱ相試験、膵がんにおける腫瘍の発生と進展に関与する遺伝子の役割を行っている。単施設研究として、切除不能胆道がんに対する塩酸ゲムシタビン・シスプラチン・S-1併用化学療法を実施している。

「点検・評価」

1. 教育

卒前教育は、臨床医学講義、テュートリアル、臨床実習などを行っている。当科が担当する内容が広範に及ぶため、講義は講師以上の教員が担当し、臨床実習は医局員全員で担当している。系統講義は医学を基礎から理解してもらうことに努め、国家試験出題基準に沿った内容を盛り込むように統一した。テュートリアルでは、問題解決型能力を育成することと、自主学習能力を高めることを主眼に、学生主体で進化した。臨床実習は、問題解決型の能力を養うことを目指し、プレゼンテーション能力の育成にも時間をかけた。また系統的に学習できるよう、クルズスにも時間を割き充実した内容になるように努めた。

卒後教育では、初期臨床研修医と専門修得コース(レジデント)の教育を行った。初期臨床研修は、医師として必要な内科的な全身管理ができるような教育を心掛けた。特に当科の特性を活かし、抗がん薬投与後の支持療法、感染症の管理について指導した。レジデントには、造血幹細胞移植など難易度の高い診療を担当してもらい、また終末期医療を通じて切れ目のない緩和医療を学んでもらった。

カンファレンスでは自分が担当している患者のプレゼンテーションを行い、臨床的な問題点、今後の治療方針について議論できる能力を養った。また貴重な症例は内科学会、日本血液学会の地方会、医局会で症例発表するようにし、プレゼンテーション能力が向上するように教育している。

2. 研究

1) 臨床研究

当教室は積極的に多施設共同研究に参加している。主な研究グループはJALSG、日本臨床腫瘍研究グループ(JCOG)、関東造血幹細胞移植共同研究グループ(KSGCT)、日本造血細胞移植学会のWorking Groupである。当科での臨床業績が認められて、白血病の研究グループであるJALSGでは、研究グループの幹事や臨床試験の研究代表者に当科のメンバーが選ばれている。

造血幹細胞移植の多施設共同研究は、KSGCTと日本造血細胞移植学会のWorking Groupで行っている。KSGCTでは、造血幹細胞移植の前向き研究と後ろ向き研究を行っており、当科も積極的に参加している。当科が研究代表者を務めている研究もあり、研究を通じて当院の造血幹細胞移植のactivityと質の向上に役立っている。また日本造血細胞移植学会のWorking Groupでは、全国の施設が日本造

血細胞学会に登録した膨大な移植データを疾患別に解析している。当科からも幾つかの Working Group に参加しているが、成人急性骨髄性白血病の Working Group (成人 AML-WG) では責任者を務めており、他施設のメンバーが解析した研究の指導を行っている。2016 年度の研究の成果は、世界的に評価の高い journal へ多数掲載された。

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。乳がん、食道がん、胃がん、大腸がんを中心に有機的展開が図られているものの、人員的要因から全病院の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

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

I. 原著論文

- 1) Aoki J, Seo S, Kanamori H, Tanaka M, Fukuda T, Onizuka M, Kobayashi N, Kondo T, Sawa M, Uchida N, Iwato K, Ichinohe T, Atsuta Y, Yano S, Takami A. Impact of low-dose TBI on outcomes of reduced intensity conditioning allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for AML. *Bone Marrow Transplant* 2016; 51(4) : 604-6.
- 2) Aoki J, Kanamori H, Tanaka M, Yamasaki S, Fukuda T, Ogawa H, Iwato K, Ohashi K, Okumura H, Onizuka M, Maesako Y, Teshima T, Kobayashi N, Morishima Y, Hirokawa M, Atsuta Y, Yano S, Takami A. Impact of age on outcomes of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with reduced intensity conditioning in elderly patients with acute myeloid leukemia. *Am J Hematol* 2016; 91(3) : 302-7.
- 3) Kurosawa S, Yamaguchi H, Yamaguchi T, Fukunaga K, Yui S, Wakita S, Kanamori H, Usuki K, Uoshima N, Yanada M, Shono K, Ueki T, Mizuno I, Yano S, Takeuchi J, Kanda J, Okamura H, Inamoto Y, Inokuchi K, Fukuda T. Decision analysis of postremission therapy in cytogenetically intermediate-risk acute myeloid leukemia: the impact of FLT3 internal tandem duplication, nucleophosmin, and CCAAT/enhancer binding protein alpha. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016; 22(6) : 1125-32.
- 4) Yanada M, Yano S, Kanamori H, Gotoh M, Emi N, Watakabe K, Kurokawa M, Nishikawa A, Mori T, Tomita N, Murata M, Hashimoto H, Henzan H, Kanda Y, Sawa M, Kohno A, Atsuta Y, Ichinohe T, Takami A. Autologous hematopoietic cell transplantation for acute promyelocytic leukemia in second complete remission: outcomes before and after the introduction of arsenic trioxide. *Leuk Lymphoma* 2017; 58(5) : 1061-7. Epub 2016 Oct 5.
- 5) Suzuki K, Yano S, Nishiwaki K, Sano K, Shimada T, Yahagi Y, Ogasawara Y, Sugiyama K, Takahara S, Saito T, Kasama K, Minami J, Yokoyama H, Kamiyama Y, Katsube A, Masuoka H, Katori M, Machishima T, Ouchi A, Dobashi N, Kaito K, Usui N, Aiba K. Clinical significance of granule-containing myeloma cells in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Cancer Med* 2016; 5(11) : 3051-8.
- 6) Hagihara M, Iriyama N, Yoshida C, Wakita H, Chiba S, Okamoto S, Kawakami K, Takezako N, Kumagai T, Inokuchi K, Ohyashiki K, Taguchi J, Yano S, Igarashi T, Kouzai Y, Morita S, Sakamoto J, Sakamaki H. Association of pleural effusion with an early molecular response in patients with newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia receiving dasatinib: results of a D-First study. *Oncol Rep* 2016; 36(5) : 2976-82.
- 7) Takagi S, Masuoka K, Uchida N, Kurokawa M, Nakamae H, Imada K, Iwato K, Ichinohe T, Atsuta Y, Takami A, Yano S. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for leukemic transformation preceded by Philadelphia chromosome-negative myeloproliferative neoplasms: a nationwide survey by the adult acute myeloid leukemia working group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016; 22(12) : 2208-13.
- 8) Yamasaki S, Hirakawa A, Aoki J, Uchida N, Fukuda T, Ogawa H, Ohashi K, Kondo T, Eto T, Kanamori H, Okumura H, Iwato K, Ichinohe T, Kanda J, Onizuka M, Kuwatsuka Y, Yanada M, Atsuta Y, Takami A, Yano S. Role of reduced-intensity conditioning allogeneic hematopoietic cell transplantation in older patients with de novo acute myeloid leukemia. *Ann Hematol* 2017; 96(2) : 289-97.
- 9) Konuma T, Kondo T, Yamashita T, Uchida N, Fukuda T, Ozawa Y, Ohashi K, Ogawa H, Kato C, Takahashi S, Kanamori H, Eto T, Nakaseko C, Kohno A, Ichinohe T, Atsuta Y, Takami A, Yano S; Adult Acute Myeloid Leukemia Working Group of the Ja-

- pan Society for Hematopoietic Cell Transplantation (JSHCT). Outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in adult patients with acute myeloid leukemia harboring trisomy 8. *Ann Hematol* 2017; 96(3) : 469-78.
- 10) Yanada M, Kurosawa S, Kobayashi T, Ozawa Y, Kanamori H, Kobayashi N, Sawa M, Nakamae H, Uchida N, Hashimoto H, Fukuda T, Hirokawa M, Atsuta Y, Yano S. Reduced-intensity conditioning allogeneic hematopoietic cell transplantation for younger patients with acute myeloid leukemia : a registry-based study. *Bone Marrow Transplant* 2017; 52(6) : 818-24. Epub 2017 Jan 23.
- 11) Mashima K, Yano S, Yokoyama H, Saito T, Machishima T, Shimada T, Yahagi Y, Takahara S, Sugiyama K, Ogasawara Y, Minami J, Kamiyama Y, Katsube A, Suzuki K, Ohshima S, Yamada H, Usui N, Aiba K. Epstein-Barr virus-associated lymphoproliferative disorder with encephalitis following anti-thymocyte globulin for aplastic anemia resolved with rituximab therapy : a case report and literature review. *Intern Med* 2017; 56(6) : 701-6. Epub 2017 Mar 17.
- 12) Hayashi K, Nagasaki E, Kan S, Ito M, Kamata Y, Homma S, Aiba K. Gemcitabine enhances rituximab-mediated complement-dependent cytotoxicity to B cell lymphoma by CD20 upregulation. *Cancer Sci* 2016; 107(5) : 682-9.
- 13) 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.
- 14) Yang S, He P, Wang J, Schetter A, Tang W, Funamizu N, Yanaga K, Uwagawa T, Satoskar AR, Gaeckle J, Bernhardt M, Ghadimi BM, Gaida MM, Bergmann F, Werner J, Ried T, Hanna N, Alexander HR, Hussain SP. A novel MIF signaling pathway drives the malignant character of pancreatic cancer by targeting NR3C2. *Cancer Res* 2016; 76(13) : 3838-50.
- 15) Horiuchi T, Uwagawa T, Shirai Y, Saito N, Iwase R, Haruki K, Shiba H, Ohashi T, Yanaga K. New treatment strategy with nuclear factor- κ B inhibitor for pancreatic cancer. *J Surg Res* 2016; 206(1) : 1-8.
- 16) Fukushima R, Kobayashi Y, Fukuhara S, Miyamoto K, Munakata W, Maruyama D, Kim SW, Watanabe T, Taniguchi H, Maeshima A, Tobinai K. A retrospective analysis of combination chemotherapy consisting cyclophosphamide, vincristine, prednisolone and procarbazine (C-MOPP) for pretreated aggressive non-Hodgkin lymphoma. *J Chemother* 2016; 28(2) : 116-22.
- 17) Ishii H, Konuma T, Kato S, Oiwa-Monna M, Tojo A, Takahashi S. Impact of hematogones on the long-term outcomes of single-unit cord blood transplantation for adult patients. *Leuk Lymphoma* 2017; 58(1) : 118-26.
- 18) 西脇嘉一. 第4章：管理・治療 慢性骨髄性白血病 6. チロシンキナーゼ阻害剤：副作用マネージメント. 木村文彦 (防衛医科大学校) 編. 最新医学別冊：診断と治療のABC：慢性骨髄性白血病・骨髄増殖性腫瘍. 大阪：最新医学社, 2016. p.131-40.
- 19) Miyasaka N, Miura O, Kawaguchi T, Arima N, Morishita E, Usuki K, Morita Y, Nishiwaki K, Ninomiya H, Gotoh A, Imashuku S, Urabe A, Shichishima T, Nishimura J, Kanakura Y. Pregnancy outcomes of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria treated with eculizumab : a Japanese experience and updated review. *Int J Hematol* 2016; 103(6) : 703-12.
- 20) Kawamura K, Ikeda T, Hagiwara S, Mori T, Shinagawa A, Nishiwaki K, Ohashi K, Kubonishi S, Fukuda T, Ito T, Tomita N, Ichinohe T, Kato K, Morishima Y, Atsuta Y, Sunami K, Kanda Y. Tandem autologous versus autologous/allogeneic transplantation for multiple myeloma : propensity score analysis. *Leuk Lymphoma* 2016; 57(9) : 2077-83.
- 21) Ninomiya H, Obara N, Chiba S, Usuki K, Nishiwaki K, Matsumura I, Shichishima T, Okamoto S, Nishimura JI, Ohyashiki K, Nakao S, Ando K, Kanda Y, Kawaguchi T, Nakakuma H, Harada D, Akiyama H, Kinoshita T, Ozawa K, Omine M, Kanakura Y. Interim analysis of post-marketing surveillance of eculizumab for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in Japan. *Int J Hematol* 2016; 104(5) : 548-58.

II. 総 説

- 1) 小笠原洋治. 【腎機能を悪化させない日常診療】血液疾患における腎機能のみかたと対策. 成人病と生活習慣病 2016; 46(3) : 387-92.
- 2) 矢野真吾. VI. 治療各論 8. 再発・難治性 ALL. 薄井紀子編. 急性リンパ性白血病 (ALL) の基礎と臨床. 東京：医薬ジャーナル社, 2016. p.180-93.
- 3) 薄井紀子. 【急性骨髄性白血病診療の最前線】ゲムツズマブ・オゾガマイシンの有用性および投与上の注意点. 血液内科 2016; 72(2) : 200-5.
- 4) 薄井紀子. Current Organ Topis Hematologic Malignancies/Pediatric Malignancies 血液・リンパ系腫瘍再発・難治性造血器腫瘍の治療 - 新規・追加承認薬とその位置付け - 総括. 癌と化療 2016; 43(5) :

528-9.

- 5) 薄井紀子. 臨床研究で求められる倫理とは 倫理指針をふまえて. 日小児アレルギー会誌 2016; 30(2): 198-205.
- 6) 薄井紀子. 【白血病学(上)-最新の基礎, 臨床研究-】白血病の予後因子 急性白血病の予後因子 急性リンパ芽球性白血病. 日臨 2016; 74(増刊 8 白血病学(上)): 469-74.
- 7) 土橋史明. 【変わりゆくリンパ腫の診断と治療-一般外来での初発症状から最新治療まで】リンパ腫の合併症・化学療法の合併症腫瘍崩壊症候群. 内科 2016; 117(6): 1343-6.
- 8) 矢萩裕一. 【白血病学(下)-最新の基礎, 臨床研究-】白血病の治療 各論(化学療法と分子標的療法) 再発・難治急性リンパ芽球性白血病. 日臨 2016; 74(増刊 10 白血病学(下)): 143-50.
- 9) 矢萩裕一. 【不定愁訴症候群とどう向き合うか】慢性骨髄性白血病と不定愁訴 慢性疾患化した慢性骨髄性白血病とアドヒアランス. 成人病と生活習慣病, 2016; 46(10): 1321-5.
- 10) 大場理恵, 薄井紀子. 急性骨髄性白血病に対するアザシチジンの効果. 血液内科 2016; 72(3): 392-8.

III. 学会発表

- 1) 大島さやか, 南 次郎, 矢野真吾, 町島智人, 島田貴, 小笠原洋治, 杉山勝紀, 高原 忍, 齋藤 健, 勝部敦史, 神山祐太郎, 郡司匡弘, 仲野 彩, 服部大樹, 石見公瑠美, 薄井紀子, 相羽恵介. Tocilizumab 後に血栓症を併発したがステロイド併用下で再投与し得た Castleman 病の 1 例. 第 5 回日本血液学会関東甲信越地方会. 新潟, 7 月.
- 2) Gunji T, Mashima K, Takahashi N, Inoue Y, Kusano Y, Nitta H, Ueda K, Nishimura N, Yokoyama M, Terui Y, Hatake K. Lack of CD56 expression in newly diagnosed multiple myeloma is poor prognostic factor in new agent era. 第 14 回日本臨床腫瘍学会学術集会. 神戸, 7 月.
- 3) Ouchi A, Sano K, Kawashima M, Yokoyama H, Katori M, Masuoka S, Nishiwaki K, Aiba K. Impact of cytogenetics characters of myelodysplastic syndrome (MDS) treated with azacitidine. 第 14 回日本臨床腫瘍学会学術集会. 神戸, 7 月.
- 4) Minami J, Yano S, Saito T, Yokoyama H, Machishima T, Shimada T, Yahagi Y, Takahara S, Sugiyama K, Ogasawara Y, Kamiyama Y, Katsube A, Suzuki K, Gunji T, Nakano A, Ohshima S, Hattori D, Ishimi I, Dobashi N, Usui N, Aiba K. Once-daily tacrolimus reveals a similar efficacy compared with twice-daily tacrolimus in all-SCT. 第 78 回日本血液学会学術集会. 横浜, 10 月.
- 5) Machishima T, Yano S, Saito T, Minami J, Yokoyama H, Shimada T, Yahagi Y, Sugiyama K, Ogasawara Y, Takahara S, Kasama K, Katsube A, Kamiyama Y, Suzuki K, Gunji T, Ouchi A, Ohshima S, Hattori D, Dobashi N, Usui N, Aiba K. Philadelphia chromosome is not a prognostic factor after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for the patients with acute lymphoblastic leukemia in the era of tyrosine kinase inhibitors. 第 78 回日本血液学会学術集会. 横浜, 10 月.
- 6) Ouchi A, Machishima T, Katori M, Sano K, Masuoka H, Nakano M, Nishiwaki K, Aiba K. Composite mantle cell and diffuse large B cell lymphoma resulted in a poor prognosis. 第 78 回日本血液学会学術集会. 横浜, 10 月.
- 7) Hattori D, Saito T, Yano S, Minami J, Yokoyama H, Machishima T, Shimada T, Yahagi Y, Sugiyama K, Ogasawara Y, Takahara S, Katsube A, Kamiyama Y, Suzuki K, Gunji T, Nakano A, Ohshima S, Ishimi K, Dobashi N, Usui N, Aiba K. HLA-haplo-identical transplantation for acute leukemia relapse after allogeneic HSCT. 第 78 回日本血液学会学術集会. 横浜, 10 月.
- 8) Ishimi K, Yano S, Saito T, Machishima T, Shimada T, Yahagi Y, Ogasawara Y, Sugiyama K, Takahara S, Minami J, Yokoyama H, Kamiyama Y, Katsube A, Suzuki K, Dobashi N, Usui N, Aiba K. A retrospective analysis of salvage therapy of CNS invasion of relapsed non-Hodgkin's lymphoma. 第 78 回日本血液学会学術集会. 横浜, 10 月.
- 9) Ito Y, Ohba R, Hosoba R, Fukushima R, Shiota Y, Dobashi N, Usui N. Thrombocytosis with fever caused by pegfilgrastim in an elderly patients with follicular lymphoma. 第 78 回日本血液学会学術集会. 横浜, 10 月.
- 10) Hosoba R, Dobashi N, Yamauchi H, Ito Y, Fukushima R, Ohba R, Shiota Y, Usui N, Aiba K. Two cases of organizing pneumonia complicated with malignant lymphoma. 第 78 回日本血液学会学術集会. 横浜, 10 月.
- 11) Uwagawa T, Sakamoto T, Nakaseko Y, Takano Y, Furukawa K, Kanehira S, Onda S, Gocho T, Shiba H, Arakawa Y, Aiba K, Yanaga Y. Initial report of phase II study of adjuvant chemotherapy of gemcitabine with nafamostat mesilate for pancreatic cancer. ACS (American College of Surgeon) 102nd Annual Clinical Congress. Washington, D.C., Oct.
- 12) Miyazaki Y, Sakura T, Yanada M, Takase K, Imai K, Dobashi N, Aoyama Y, Sawa M, Itonaga H, Usuki

- K, Honda S, Ohtake S, Kiyoi H, Ohnishi K, Kobayashi Y, Naoe T. Clinical features and prognosis of unselected patients with AML and RAEB-2: JALSG CS07 study. 第78回日本血液学会学術集会. 横浜, 10月.
- 13) Nannya Y, ayoshida K, Kataoka K, Nagata Y, Yoshizato T, Kiguchi T, Dobashi N, Usuki K, Naoe T, Kobayashi Y, Kiyoi H, Chiba S, Asou N, Miyazaki Y, Tanaka H, Chiba K, Shiraishi Y, Miyano S, Ogawa S. Landscape of MDS genomes as revealed by whole genome sequencing. 第78回日本血液学会学術集会. 横浜, 10月.
- 14) Takeda J, Yoshida K, Makishima H, Nannya Y, Shiozawa Y, Suzuki H, Shiraishi Y, Okuno Y, Chiba K, Miyao S, Sanada M, Kiguchi T, Dobashi N, Usuki K, Chiba S, Asou N, Miyazaki Y, Naoe T, Kiyoi H, Kobayashi Y, Ogawa S. Clonal evolution following azacitidine therapy in patients with high-risk myelodysplastic Syndromes. 第78回日本血液学会学術集会. 横浜, 10月.
- 15) Ishiyama K, Ohtake S, Miyamura K, Kiyoi H, Miyazaki Y, Kobayashi Y, Usui N, Fujita H, Asou N, Miyawaki S, Naoe T. Response to remission induction therapy can predict the prognosis in de novo AML patients. 第78回日本血液学会学術集会. 横浜, 10月.
- 16) Harada K, Doki N, Hagino T, Miyawaki S, Ohtake S, Kiyoi H, Miyazaki Y, Fujita H, Usui N, Okumura H, Miyamura K, Nakaseko C, Fujieda A, Nagai T, Yamase T, Sakamaki H, Ohnishi K, Naoe T, Ohno R, Ohashi K. Clinical impact of body-mass index on the outcome of Japanese patients with acute myeloid leukemia. Response to remission induction therapy can predict the prognosis in de novo AML patients. 第78回日本血液学会学術集会. 横浜, 10月.
- 17) 薄井紀子. (G-CSF 適正使用ガイドライン改訂にかかるコンセンサスマーケティング「G-CSF 適正使用ガイドライン改訂に向けての問題点」) 造血器腫瘍1) 骨髄系腫瘍. 第54回日本癌治療学会学術集会. 横浜, 10月.
- 18) 薄井紀子. (G-CSF 適正使用ガイドライン改訂にかかるコンセンサスマーケティング「G-CSF 適正使用ガイドライン改訂に向けての問題点」) アジアにおけるG-CSFの臨床応用と問題点. 第54回日本癌治療学会学術集会. 横浜, 10月.

呼 吸 器 内 科

教 授：桑野 和善	呼吸器内科学, 間質性肺炎, COPD
教 授：児島 章	呼吸器内科学, 肺癌
准教授：中山 勝敏	呼吸器内科学, COPD, 気管支喘息
准教授：荒屋 潤	呼吸器内科学, 間質性肺炎, COPD
講 師：高木 正道	呼吸器内科学, 肺癌
講 師：斎藤 桂介	呼吸器内科学, 感染症
講 師：沼田 尊功	呼吸器内科学
講 師：原 弘道	呼吸器内科学

教育・研究概要

I. 教育

かつての日本における呼吸器病学は即ち結核病学であった時代は、肺結核の克服とともに、肺生理学が呼吸器疾患の病態を解明する手段となった。その後、遺伝学、生化学、分子生物学の進歩によって、感染症、肺癌、気管支喘息、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飛躍的に進歩した。高齢化社会の到来に伴い、加齢と呼吸器疾患の病態に関する研究が飛躍的に進んでいる。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、腫瘍学、感染症学、免疫学、分子生物学など基礎医学を駆使し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、臨床と研究の両面において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入院・退院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。日頃の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、さらに自己研鑽による成長が期待できる。回診、呼吸器内視鏡カンファレンス、放射線科、呼吸器外科合同のカンファレンスは、実際の症例をもとに、専門的思考力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があるたびに Update 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んでいる。

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、基礎研究は必要不可欠である。当科の基礎研究のテーマは、呼吸器疾患の病態と恒常性維持機構である。その中でも、COPD と肺線維症においては、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 における細胞老化とオートファジー

加齢と COPD 発症は密接に関連している。COPD 患者では、幹細胞を含めて様々な細胞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が不十分であるために肺気腫が進行する。細胞老化の制御機構は十分に解明されているとは言えないが、喫煙曝露は肺上皮細胞老化を誘導し 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、即ちオートファジー機能低下の指標となる。COPD 患者の肺組織において p62, ubiquitin の発現が増加している。気道上皮細胞において、喫煙曝露によって細胞内に 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 (Fujii S, et al. Oncoimmunology 2012; 1(5) : 630-41)。喫煙曝露によって、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、気道上皮細胞は細胞老化に誘導される (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は気道上皮細胞の細胞老化を亢進させる (Hara H, et al. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2013; 305(10) : L737-46)。

細胞間情報伝達の新たなツールとして extracellular vesicles が注目されている。その中に含まれる microRNA は、エピゲノム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見出した (Fujita Y, et al. J Extracellular Vesicles 2015; 4 : 28388)。

2) 特発性肺線維症 (IPF) における細胞老化とオートファジー

IPF も加齢関連肺疾患である。細胞老化の指標である SA- β gal 染色を用いて細胞老化を検討すると、正常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)。

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)。オートファジーの中でもマイトファジーは、線維芽細胞においてその機能が低下すると、傷害されたミトコンドリアが細胞内に蓄積し、活性酸素種の増加によって PFGFR の活性化を介して、AKT, mTOR の活性化が生じて筋線維芽細胞への分化と増殖、そしてさらにマイトファジーを抑制し、線維化への悪循環が形成される (Kobayashi K, et al. J Immunol 2016 ; 197(2) : 504-16)。

2. 臨床研究

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。臨床研究の対象疾患としては、呼吸器感染症, 肺癌, 間質性肺炎に対し、新規の診断法, 治療の確立を目指す。

1) 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。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した (Yoshii Y, et al. Infect Dis (Lond) 2016 ; 48(11-12) : 782-8)。

2) 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、化学療法も奏功率が 30~40% と効果は不十分である。また治療薬剤も高価で個人、社会のレベルで経済的影響も大きい。したがって患者の薬剤感受性を弁別し投与する個別化医療の概念は極めて重要である。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、さらに短縮された講義時間内に、卒業試験や国家試験に必要な知識をすべて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、試験に必要な知識は、シラバスに盛り込むように内容を充実させ、実際の講義については、リサーチマインドを持たせる興味ある講義を行う方向を、各教官と確認した。

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。学生も一人につき一人の患者を担当し、毎週の回診時にプレゼンを行っている。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、実際の教育的症例や、診断に迷う症例、及び手術症例を用いて、臨床と画像、及び病理所見との比較を行っている。この MDD としての検討会は、臨床力を養う上で大変重要である。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によって、臨床、研究面での最先端の知識を学ぶよう指導している。第三病院、柏病院、葛飾医療センターにおいても同様の目的で、回診、カンファレンス、抄読会を行っている。また、貴重な症例は、日本内科学会、日本呼吸器学会において症例発表や誌上発表を行っている。毎年確実に学会発表や誌上発表数は増加している。

2. 研究

1) 臨床研究

「PCR を用いた呼吸器感染症診断」はひとまず 3 編の論文はパブリッシュできた。第三病院は、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 (Saito Z, et al. BMC Infect Dis 2016 ; 16(1) : 668)。柏病院は急性期の患者が多く、葛飾医療センターは肺癌患者がほとんどであるため、それぞれの地域特殊性を生かした臨床研究や基礎研究を計画中である。日本内科学会、日本呼吸器学会、日本結核病学会、日本睡眠学会などにおいて発表を行っている。

2) 基礎研究

「細胞老化と肺線維症」, 「気道上皮細胞の喫煙による老化」, 「COPD 気道病変における老化の役割」, 「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、順調に論文はアクセプトされている。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、多くの学会や研究会において優秀演題に送られる賞を受賞している。国内でも東京医師会奨励賞や研究会で受賞している。今後も論文の作成を堅調に進めていく。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Inoue A, Yoshida K, Morita S, Imamura F, Seto T, Okamoto I, Nakagawa K, Yamamoto N, Muto S, Fukuoka M. Characteristics and overall survival of EGFR mutation-positive non-small cell lung cancer treated with EGFR tyrosine kinase inhibitors: a retrospective analysis for 1660 Japanese patients. *Jpn J Clin Oncol* 2016; 46(5): 462-7.
- 2) Kobayashi K, Araya J, Minagawa S, Hara H, Saito N, Kadota T, Sato N, Yoshida M, Tsubouchi K, Kurita Y, Ito S, Fujita Y, Takasaka N, Utsumi H, Yanagisawa H, Hashimoto M, Wakui H, Kojima J, Shimizu K, Numata T, Kawaishi M, Kaneko Y, Asano H, Yamashita M, Odaka M, Morikawa T, Nakayama K, Kuwano K. Involvement of PARK2-mediated mitophagy in idiopathic pulmonary fibrosis pathogenesis. *J Immunol* 2016; 197(2): 504-16.
- 3) Hosoda C, Baba T, Hagiwara E, Ito H, Matsuo N, Kitamura H, Iwasawa T, Okudela K, Takemura T, Ogura T. Clinical features of usual interstitial pneumonia with anti-neutrophil cytoplasmic antibody in comparison with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology* 2016; 21(5): 920-6.
- 4) Iwata T, Yoshino I, Yoshida S, Ikeda N, Tsuboi M, Asato Y, Katakami N, Sakamoto K, Yamashita Y, Okami J, Mitsudomi T, Yamashita M, Yokouchi H, Okubo K, Okada M, Takenoyama M, Chida M, Tomii K, Matsuura M, Azuma A, Iwasawa T, Kuwano K, Sakai S, Hiroshima K, Fukuoka J, Yoshimura K, Tada H, Nakagawa K, Nakanishi Y. A phase II trial evaluating the efficacy and safety of perioperative pirfenidone for prevention of acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis in lung cancer patients undergoing pulmonary resection: West Japan Oncology Group 6711L (PEOPLE Study). *Respir Res* 2016; 17(1): 90.
- 5) Yamakawa H, Hagiwara E, Kitamura H, Yamanaka Y, Ikeda S, Sekine A, Baba T, Iso S, Okudela K, Iwasawa T, Takemura T, Kuwano K, Ogura T. Clinical features of idiopathic interstitial pneumonia with systemic sclerosis-related autoantibody in comparison with interstitial pneumonia with systemic sclerosis. *PLoS One* 2016; 11(8): e0161908.
- 6) Sato N, Takasaka N, Yoshida M, Tsubouchi K, Minagawa S, Araya J, Saito N, Fujita Y, Kurita Y, Kobayashi K, Ito S, Hara H, Kadota T, Yanagisawa H, Hashimoto M, Utsumi H, Wakui H, Kojima J, Numata T, Kaneko Y, Odaka M, Morikawa T, Nakayama K, Kohroggi H, Kuwano K. Metformin attenuates lung fibrosis development via NOX4 suppression. *Respir Res* 2016; 17(1): 107.
- 7) Saito Z, Kaneko Y, Kinoshita A, Kurita Y, Odashima K, Horikiri T, Yoshii Y, Seki A, Seki Y, Takeda H, Kuwano K. Effectiveness of hepatoprotective drugs for anti-tuberculosis drug-induced hepatotoxicity: a retrospective analysis. *BMC Infect Dis* 2016; 16(1): 668.
- 8) Yoshii Y, Shimizu K, Morozumi M, Chiba N, Ubukata K, Uruga H, Hanada S, Wakui H, Ito S, Takasaka N, Minagawa S, Kojima J, Numata T, Hara H, Kawaishi M, Saito K, Araya J, Kaneko Y, Nakayama K, Kishi K, Kuwano K. Identification of pathogens by comprehensive real-time PCR versus conventional methods in community-acquired pneumonia in Japanese adults. *Infect Dis (Lond)* 2016; 48(11-12): 782-8.
- 9) Moroishi T, Hayashi T, Pan WW, Fujita Y, Holt MV, Qin J, Carson DA, Guan KL. The Hippo pathway kinases LATS1/2 suppress cancer immunity. *Cell* 2016; 167(6): 1525-39.
- 10) Kanda S, Goto K, Shiraiishi H, Kubo E, Tanaka A, Utsumi H, Sunami K, Kitazono S, Mizugaki H, Hironouchi H, Fujiwara Y, Nokihara H, Yamamoto N, Hozumi H, Tamura T. Safety and efficacy of nivolumab and standard chemotherapy drug combination in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a four arms phase Ib study. *Ann Oncol* 2016; 27(12): 2242-50.

II. 総説

- 1) Fujita Y, Yoshioka Y, Ochiya T. Extracellular vesicle transfer of cancer pathogenic components. *Cancer Sci* 2016; 107(4): 385-90.
- 2) 門田 宰, 藤田 雄, 落谷孝広. 【がん医療の新たな展開】マイクロRNAに秘められたがん診療への可

能性. BIO INDUSTRY 2016 ; 33(5) : 31-7.

- 3) 門田 宰, 吉岡祐亮, 藤田 雄, 桑野和善, 落谷孝広. 【直径100nmのメッセンジャー エクソソームは診断・治療に革命をもたらすか?】 広がるエクソソーム研究の世界エクソソームとがん免疫療法の新たな接点. 実験医 2016 ; 34(9) : 1404-5.
- 4) Kadota T, Fujita Y, Yoshioka Y, Araya J, Kuwano K, Ochiya T. Extracellular vesicles in chronic obstructive pulmonary disease. Int J Mol Sci 2016 ; 17(11) : E1801.
- 5) 門田 宰, 藤田 雄, 落谷孝広. 【がんのバイオマーカー : さらなる早期発見と的確な治療薬選択を目指して】 細胞外小胞・エクソソームによるがん診断. Pharm Med 2016 ; 34(11) : 9-13.
- 6) 門田 宰, 藤田 雄, 落谷孝広. 【コンパニオン診断の進展 2016-2017-個別化医療の新展開に向けて-】 トピックス エクソソームの診断・治療への応用. 臨病理レビュー 2016 ; 157 : 57-63.
- 7) 吉田和史, 河野隆志. 【遺伝子プロファイリングと癌治療】 肺がん. 癌と化療 2016 ; 43(11) : 1321-5.
- 8) Kuwano K, Araya J, Hara H, Minagawa S, Takasaka N, Ito S, Kobayashi K, Nakayama K. Cellular senescence and autophagy in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and idiopathic pulmonary fibrosis (IPF). Respir Investig 2016 ; 54(6) : 397-406.

III. 学会発表

- 1) 荒屋 潤, 桑野和善. (シンポジウム : COPD 病態解明と治療の進歩) COPD 病態と細胞老化. 第 56 回日本呼吸器学会学術講演会, 京都, 4 月.
- 2) 原 弘道, 堀切つぐみ, 荒屋 潤, 齋藤那由多, 門田 宰, 坪内和哉, 佐藤奈穂子, 吉田昌弘, 栗田裕輔, 小林賢司, 伊藤晶彦, 内海裕文, 和久井大, 皆川俊介, 小島 淳, 沼田尊功, 河石 真, 柳沢治彦, 橋本典生, 金子由美, 中山勝敏, 桑野和善. (ミニシンポジウム : びまん性肺疾患の基礎) 肺微小環境 PGE2 産生を反映する新規バイオマーカー尿中 PGE-MUM の IPF における役割とその分子生物学的背景の解明. 第 56 回日本呼吸器学会学術講演会, 京都, 4 月.
- 3) 数寄泰介, 藤本祥太, 篠原和歌子, 小松あきな, 児島 章, 桑野和善. カルボプラチン, パクリタキセル, ベバシズマブ初回化学療法に対する予後予測因子の検討. 第 56 回日本呼吸器学会学術講演会, 京都, 4 月.
- 4) 篠原和歌子, 藤本祥太, 小松あきな, 数寄泰介, 児島 章, 桑野和善. EGFR 遺伝子変異陽性非小細胞肺癌に対する afatinib 使用症例の検討. 第 56 回日本呼吸器学会学術講演会, 京都, 4 月.
- 5) 保坂悠介, 齋藤桂介, 奥田慶太郎, 積山慧美里, 田村休広, 細田千晶, 宮川英恵, 劉 楷, 関 文, 関好孝, 金子有吾, 稲垣卓也, 木下 陽, 竹田 宏, 佐藤修二, 桑野和善. 当院における浸潤性粘液腺癌の画像所見の研究. 第 56 回日本呼吸器学会学術講演会, 京都, 4 月.
- 6) 馬場優里, 高柳 昇, 石黒 卓, 河手絵理子, 太田池恵, 小田島丘人, 小林洋一, 田村仁樹, 高久洋太郎, 鍵山奈保, 倉島一喜, 柳澤 勉, 杉田 裕. (ミニシンポジウム : 重症市中肺炎の再評価) 肺に基礎疾患のない肺炎症例を呼吸不全, 重症, 死亡に至らせる因子の検討. 第 56 回日本呼吸器学会学術講演会, 京都, 4 月.
- 7) 渡邊直昭, 大島信治, 永井英明, 河野史歩, 渡邊おる, 加藤貴史, 齋藤美奈子, 森 彩, 井上恵理, 日下 圭, 赤司俊介, 川島正裕, 鈴木純子, 松井弘稔, 大田 健. 4 価インフルエンザワクチンの有効性と安全性についての臨床試験. 第 56 回日本呼吸器学会学術講演会, 京都, 4 月.
- 8) 山川英晃, 山中友美絵, 佐渡山伸子, 餌取 論, 狩野美美, 池田 慧, 佐多将史, 森田正人, 関根朗雅, 北村英也, 篠原 岳, 馬場智尚, 大河内稔, 加藤晃史, 小松 茂, 萩原恵里, 岩澤多恵, 奥寺康司, 武村民子, 小倉高志. 強皮症および強皮症関連自己抗体陽性の間質性肺炎の検討. 第 56 回日本呼吸器学会学術講演会, 京都, 4 月.
- 9) 山中友美絵, 馬場智尚, 佐渡山伸子, 餌取 論, 狩野美美, 山川英晃, 池田 慧, 佐多将史, 関根朗雅, 森田正人, 北村英也, 篠原 岳, 小松 茂, 加藤晃史, 大河内稔, 萩原恵里, 二木将明, 岩澤多恵, 武村民子, 楊川哲代, 酒井文和, 小倉高志. 混合性結合組織病関連間質性肺炎と強皮症・多発性筋炎/皮膚筋炎関連間質性肺炎の比較検討. 第 56 回日本呼吸器学会学術講演会, 京都, 4 月.
- 10) 藤本祥太, 篠原和歌子, 小松あきな, 数寄泰介, 児島 章, 桑野和善. 低分化非小細胞肺癌に対する化学療法施行例の臨床的検討. 第 56 回日本呼吸器学会学術講演会, 京都, 4 月.
- 11) Tsubouchi K, Araya J, Minagawa S, Hara H, Saito N, Sato N, Yoshida M, Kurita Y, Kobayashi K, Numata T, Kaneko Y, Morikawa T, Nakayama K, Kuwano K. Azithromycin suppresses TGF- β -induced myofibroblast differentiation by promoting Nox4 degradation. ATS 2016 (American Thoracic Society 2016 International Conference). San Francisco, May.
- 12) Saito N, Araya J, Ito S, Kadota T, Yoshida M, Sato N, Tsubouchi K, Kurita Y, Kobayashi K, Minagawa S, Hara H, Utsumi H, Yanagisawa H, Hashimoto M, Wakui H, Kojima J, Numata T, Kaneko Y, Nakayama K, Kuwano K. Involvement of lamin B1 in COPD

- pathogenesis. ATS 2016 (American Thoracic Society 2016 International Conference). San Francisco, May.
- 13) Yanagisawa H, Hashimoto M, Minagawa S, Araya J, Bondesson A, Budelsky A, Nishimura S. Involvement of IL-17A in Development of airway fibrosis in mice. ATS 2016 (American Thoracic Society 2016 International Conference). San Francisco, May.
- 14) Kadota T, Fujita Y, Yoshioka Y, Araya J, Ito S, Kobayashi K, Hara H, Kuwano K, Ochiya T. Suppression of autophagy by extracellular vesicles promotes myofibroblast differentiation in COPD pathogenesis. ISEV (International Society for Extracellular Vesicles) 2016 Annual Meeting. Rotterdam, May.
- 15) 齋藤善也, 吉田正宏, 合地美奈, 桑野和善. 胸腔鏡下胸膜生検術で診断に至らずEBUS-TBNAで確定診断が得られた悪性胸膜中皮腫の1例. 第39回日本呼吸器内視鏡学会学術集会. 名古屋, 6月.
- 16) Numata T, Nakayama K, Saito N, Tsubouchi K, Sato N, Yoshida M, Kurita Y, Kobayashi K, Utsumi H, Yanagisawa H, Hashimoto M, Wakui H, Minagawa S, Hara H, Araya J, Kaneko Y, Kuwano K. Risk factors of postoperative pulmonary complications in bronchial asthma and COPD patients. ERS (European Respiratory Society) International Congress 2016. London, Sept.
- 17) Seki Y, Fujiwara Y, Kohno T, Goto Y, Horinouchi H, Kanda S, Nokihara H, Yamamoto N, Kuwano K, Ohe Y. Analysis of circulating cell-free DNA in plasma shows a higher detection rate of EGFR mutations in patients with extrathoracic disease progression. ESMO (European Society for Medical Oncology) 2016 Congress. Copenhagen, Oct. [Ann Oncol 2016; 27(Suppl.6) : 1582]
- 18) 内海裕文, 田村賢太郎, 山田真紗美, 川本浩徳, 伊藤晶彦, 橋本典生, 柳澤治彦, 和久井大, 皆川俊介, 石川威夫, 沼田尊功, 原弘道, 荒屋潤, 金子由美, 中山勝敏, 桑野和善. ニボルマブによるpseudoprogressionを呈した肺腺がんの1例. 第57回日本肺癌学会学術集会, 福岡, 12月.
- 19) Watanabe S, Goto Y, Motoi N, Goto K, Shiraishi H, Itahashi K, Horinouchi H, Kanda S, Fujiwara Y, Nokihara H, Yamamoto N, Ohe Y. Nivolumab in elderly or poor performance status patients with advanced non-small cell lung cancer. IASLC WCLC 2016 (The 17th World Conference on Lung Cancer of the International Association for the Study of Lung Cancer). Vienna, Dec.
- 20) Yoshida K, Ohe Y, Inoue A, Kumagai T, Takeda M, Yamamoto N, Seto T, Okamoto I, Tashiro N, Morita S, Fukuoka M. Overall survival (OS) of EGFR mutation positive non-small cell lung cancer patients: Real-world treatment patterns of 1,660 Japanese patients. IASLC WCLC 2016 (The 17th World Conference on Lung Cancer of the International Association for the Study of Lung Cancer). Vienna, Dec.

IV. 著 書

- 1) Kuwano K, Araya J, Hara H, Minagawa S, Takasaka N, Ito S, Nakayama K. Part II : Genetic predisposition and pathogenic mechanisms 6. Pathogenesis of COPD 4 - cell death, senescence, and autophagy: is there a possibility of developing new drugs from the standpoint of this pathogenic mechanism? In: Nakamura H¹⁾, Aochiba K¹⁾ (¹Tokyo Med Univ), eds. Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systemic Inflammatory Disease. Singapore: Springer, 2016. p.95-111.
- 2) Kuwano K, Araya J, Hara H. Part I : Definition, epidemiology, and pathogenesis 2. Epidemiology and risk factors of IPF. In: Nakamura H¹⁾, Aochiba K¹⁾ (¹Tokyo Med Univ), eds. Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Advances in Diagnostic Tools and Disease Management. Tokyo: Springer Japan, 2016. p.11-25.

V. その他

- 1) 宮川英恵, 永井英明, 赤川志のぶ, 益田公彦, 田村厚久, 大田 健. プラジカンテル治療後も空洞拡大を認めたウエステルマン肺吸虫症の1例. 日呼吸会誌 2016; 5(6) : 356-60.
- 2) Yamakawa H, Sekine A, Kato T, Yamanaka Y, Hagiwara E, Umeda S, Ogura T. A case of severe arthralgia with malignant mesothelioma-associated hypertrophic osteoarthropathy. Clin Case Rep 2016; 4(11) : 1057-60.
- 3) Kawamoto H, Kaneko Y, Ryu K, Kuwano K. Thyroid metastasis from lung adenocarcinoma with EML4-ALK rearrangement. BMJ Case Rep 2016; 2016 : bcr2016217541.
- 4) Saito N, Suzuki M, Ishii S, Morino E, Takasaki J, Naka G, Iikura M, Takeda Y, Hojo M, Sugiyama H. Asthmatic attack complicated with takotsubo cardiomyopathy after frequent inhalation of inhaled corticosteroids/long-acting beta2-adrenoceptor agonists. Intern Med 2016; 55(12) : 1615-20.
- 5) Hara H, Kuwano K, Minagawa S, Numata T, Araya J, Nakayama K. Macroscopic inflammatory tracheal and endobronchial nodules in Sjögren's syndrome. Thorax 2016 Dec 2. [Epub ahead of print]

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：根本 昌実	総合内科学，糖尿病学
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：三浦 靖彦	総合診療，プライマリ・ケア，臨床倫理，腎臓内科，透析療法
准教授：古谷 伸之	総合診療，医学教育
准教授：平本 淳	内科学，総合診療，消化器病学
准教授：常喜 達裕	総合診療，脳神経外科学
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

I. 本院

1. 教育

学生臨床実習では医療面接の実際，診断学・症候学的な見地から診療を指導した。研修医については，上級医同席のもと診察を担当させ，外来診療を指導した。

2. 研究

1) 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。

2) 2013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。また，臓器別専門医として医療の経験を積んだ医師が，地域でプライマリケア医，家庭医として診療する際に活用されることを目的とした，case-based learning 形式の家庭医療ブラッシュアッププログラムを作成した。

3) 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。

II. 葛飾医療センター

1. 教育

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) 好酸球性髄膜炎を発症し診断に苦慮した寄生虫症例，ビタミン B₁ 欠乏症により心不全をきたした症例，線維筋痛症の症例の検討を詳細に行い，症例報告を行った。

2) 肥満，膠原病，ビタミン B₁ 欠乏における呼吸と皮膚からの生体ガスバイオマーカーによる代謝異常や炎症変化の基礎検討を開始した。

III. 第三病院

1. 教育

6年生の選択実習と5年生の参加型臨床実習の選択科として4週間を1タームとして，常に1～2名の学生を受け入れ指導した。実習終了時に症例検討会として口頭で発表し評価した。研修医，後期レジデントについては多くの希望者を受け入れ指導した。毎週，受け持ち症例を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。研修医に対しての勉強会を多く開催した。またNST，ICT，緩和ケアチームの一員として多くの院内勉強会を行った。

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) 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，診断時の臨床像と治療について検討した。

2) 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 (POLST) 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。

IV. 柏病院

1. 教育

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での学生・研修医教育指導している。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い、厚生労働省より高評価を得た。e-portfolio は柏病院を拠点に葛飾医療センターおよび第三病院での安定的かつ発展的な利用の段階となった。

2. 研究

1) 地域連携の強化

「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。また、2014 年度からは、「東葛北部地域連携漢方講演会」を柏市医師会と共催で開催することが決まり、第 1 回を 9 月 16 日に柏病院多目的会議室で開催した。

2) 総合診療医学分野の理論構築

総合診療医学の新しい医学領域としての学問的理論構築を行った。既存の医学分野において体系化されていない疾病構造の解明や統合的な症候学的診療分野の構築などを主眼とする。

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おり、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り、2016 年度は 9 例の相談があった。これらの

結果については、成医会総会、日本病院総合医学会等で発表している。

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おり、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。

6) 線維筋痛症の病態と治療

線維筋痛症の病態理論として慢性水中毒および筋の filled bag 理論を構築した。これらを元にした基礎研究、臨床研究および治療法開発のための取り組みを開始した。

「点検・評価」

1. 本院

教育に関しては、2015 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。

2. 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。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、好酸球性髄膜炎を発症し診断に苦慮した寄生虫症例を成医会葛飾支部例会にて報告した。ビタミン B₁ 欠乏症により心不全をきたした症例と線維筋痛症の症例については英文雑誌への投稿を行なった。

3. 第三病院

教育に関しては、他診療部では少ない診断のついていない疾患へのアプローチについての教育、患者の退院後の生活を見据えた診療の教育が好評であった。

1) リウマチ性多発筋痛症に関する検討

関節エコーも導入したが、滑液包炎は約半数に認められるのみだった。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。

2) DNARに関する検討

DNARについて理解はしているものの、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。

4. 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「慈恵医大柏病院総合診療セミナー」も開設され、2016年度は琉球大学医学部附属病院地域医療部・臨床倫理士・金城隆展先生をお招きし、「臨床現場に必要なナラティブアプローチ～立ち止まる倫理と物語られる医学のスズメ～」のテーマでの講演会を8月19日に開催した。学内外から80名の多職種の参加があり(学外49名)、盛会であった。

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件近くの依頼があり、その都度、アドバイスを与えているが、現在学会発表用に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、全国の病院で、講演会及びアンケート調査を実施しており、近日中に解析を開始するところである。

研究業績

II. 総説

- 1) 大野岩男. Basic & Clinical Q&A (Question.10) 尿酸はどのくらい腎臓に関わっているのでしょうか? 尿酸と血糖 2016; 2(2): 44-5.
- 2) 大野岩男. 【腎と透析診療指針2016】(第4章)慢性腎臓病(CKD) 造影剤検査の注意点 ヨード, ガドリニウム. 腎と透析 2016; 80(増刊): 158-61.
- 3) 大野岩男. 【多彩な病態における尿酸代謝障害の意義】尿酸の関与する病態 痛風. 内分泌糖尿病代謝内科 2016; 43(1): 18-23.
- 4) 大野岩男. 【高尿酸血症・低尿酸血症-最近の診断と治療-】高尿酸血症の臨床 高尿酸血症の病型分類. 日臨 2016; 74(増刊9 高尿酸血症・低尿酸血症): 97-101.
- 5) 大野岩男. 高尿酸血症と全身合併症. ドクターサロン 2017; 61(3月号): 185-8.
- 6) 大野岩男. 【高尿酸血症・痛風の生活指導-栄養学的視点と運動療法】水分摂取の奨励 尿路結石症と尿路管理を中心に. 高尿酸血症と痛風 2017; 25(1): 52-7.
- 7) 三浦靖彦, 長谷川幸子(東京都看護協会), 細川大輔(細川法律事務所), 竹下 啓(青山学院大). 豊かな患者 医療者関係を目指すには 医療事故調査制度の施行を踏まえて. 臨環境 2016; 25(1): 1-8.
- 8) 三浦靖彦. 医学研究における倫理的配慮について.

宇宙航空環境医 2015; 52(1-4): 31-7.

- 9) 三浦靖彦. 東京慈恵会医科大学附属柏病院における臨床倫理コンサルテーションチームの活動について. 生命と倫理 2017; 4: 37-42.

III. 学会発表

- 1) 根本昌実. (シンポジウム: 運動による内臓疾患予防と改善のメカニズムを探る) メタボリックシンドロームと運動療法. 第168回日本体力医学会関東地方会. 東京, 12月. [体力科学 2017; 66(1): 119]
- 2) 山口貴子, 千葉美紀, 松浦裕貴子, 鍋田真海, 尾上智彦, 太田有史, 筒井健介, 根本昌実. 成人Still病に反応性血球貪食症候群の合併を考えた1例. 第67回日本皮膚科学会西部支部学術大会. 長崎, 2015年10月. [西日皮 2016; 78(3): 314]
- 3) 中田浩二, 秋月摂子, 村瀬樹太郎, 泉 祐介, 関正康, 山田高広, 吉川哲矢, 松浦知和, 大西明弘, 平本 淳. (シンポジウム2: 外科系から総合診療医へ) 総合診療的局面における外科系医師参入の意義. 第13回日本病院総合診療医学会学術総会. 東京, 9月.
- 4) 山田高広, 三浦靖彦, 村瀬樹太郎, 平本 淳. 大学病院におけるDNAR指示, POLSTの現状についての調査報告. 第7回日本プライマリ・ケア連合学会学術大会. 東京, 6月.
- 5) 三浦靖彦. 日本における機内医療行為の法的検討および「よきサマリア人の法」への期待. 第62回日本宇宙航空環境医学会大会. 長久手, 10月.
- 6) 三浦靖彦. 東京慈恵会医科大学附属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の活動について. 第14回日本病院総合診療医学会学術総会. 岡山, 3月.

IV. 著書

- 1) 大野岩男, 細谷龍男. 3. 健康所見の読み方と対応 7. 尿酸値の異常と対応. 日野原重明(聖路加国際病院)監修, 小川哲平(相模原中央病院), 天野隆弘(山王メディカルセンター), 北村 聖(東京大)編. 健診・人間ドックハンドブック. 6版. 東京: 中外医学社, 2016. p.136-42.
- 2) 大野岩男. 各論 F. 造影剤 Q46. 造影剤腎症の定義を教えてください. 山縣邦弘¹⁾, 白井丈一¹⁾ (¹⁾筑波大), 成田一衛(新潟大), 寺田典生(高知大), 平田純生(熊本大)編. 薬剤性腎障害(DKI)診療Q&A: DKJ診療ガイドラインを実践するために. 東京: 診断と治療社, 2017. p.118-20.
- 3) 大野岩男. III. 治療方針・治療法 C. 代謝異常に伴う腎疾患 3. 痛風腎. 山縣邦弘(筑波大), 南学正臣(東京大)編. 腎疾患・透析最新の治療2017-2019. 東京: 南江堂, 2017. p.162-4.

- 4) 三浦靖彦. 第2章：在宅医療に必要な知識と理解
在宅医療における臨床倫理. 医療法人社団悠翔会編,
佐々木敦 (医療法人社団悠翔会) 監修. 在宅医療：多
職種連携ハンドブック. 東京：法研, 2016. p.194-9.

V. その他

- 1) Tsutsui K, Nemoto M. A case of beriberi with leg edema, pleural effusion, and anemia. Ann Clin Case Rep 2016; 1: 1067.
2) Tsutsui K, Nemoto M. A case report of fibromyalgia. Ann Clin Case Rep 2016; 1: 1176.

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
准教授：塩路理恵子	精神病理学, 森田療法
准教授：館野 歩	森田療法, 比較精神療法
准教授：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
講師：川上 正憲	森田療法
講師：品川俊一郎	老年精神医学
講師：小高 文聰	精神薬理学, 神経画像学

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。

発達障害とパーソナリティ障害の関係についての研究では、発達障害パーソナリティ相互の関係を架橋する仮説であるハイブリッド仮説を発表した。宗教と精神療法の関係に関する研究 (小野) 一般精神障害と発達障害を比較した注意機能の調査 (沖野), 境界性パーソナリティ障害の長期予後研究 (小豆島, 小野), 自閉スペクトラム症の長期引きこもり事例への家族療法的アプローチ (杉原), など多様な病態の理解と治療方略を検討してきた。

児童精神医学研究では、弁証法的行動療法の思春期以降の発達障害へ適用を研究し、マニュアルを作成し、施行の準備を進めた。さらに厚生労働省科学研究において、「行動障害の状態にある知的・発達障害者に対するの支援に関する児童精神科医の関わりの実態調査」が2年目となった。本研究では、児童精神科医が、障害福祉分野においてどの程度関わりを持ち、どのような困難を抱えているかを明らかにする目的で、日本児童青年精神医学会の会員医師を対象にアンケート調査を施行した。調査の結果、この分野に関わる児童精神科医は全体の半数近くに及んでいたが、種々の困難も感じており、専門研修

の拡充と、職員教育の必要性、施設設備の充実、医療連携体制の確保の4点が今後重要であると考えられた。

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。今年度も自閉スペクトラム症を伴う強迫症に対する実践的研究、思春期例と「ひきこもり」に対する森田療法の応用、社交不安症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. D2/3受容体を介した抗精神薬による顕現性回路の調整メカニズムに関する研究、3. 統合失調症患者におけるアドヒアランスの質的研究、4. 修正型電気けいれん療法の奏功機序にかかわる遺伝子発現調節因子に関する研究、5. 月経関連症候群、非定型精神病、急性精神病の病態に関する研究を行った。薬理生化学研究会では、基礎と臨床を統合した研究を目指している。

IV. 精神生理学研究会

1. 睡眠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状に対する認知行動療法の有効性に関する研究、5. 客観的疲労評価測定による閉塞型睡眠時無呼吸症候群の重症度評価に関する検討、などを継続した。

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。今後はこのようなDNAメチル化がBPSDに及ぼす影響に焦点をあてて調査を行う予定である。

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

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。今後さらにてんかん合併女性へ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

2016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、篠竹利和先生を招聘し、「発達障害の心理検査から読み取れること-WAIS-Ⅲを中心に」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害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」

2016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、神経科学から精神療法まで幅広い知識が必要とされる精神科治療を実践するに際して望ましい研究体制にあるといえる。本年度は、これに加えて、児童期から老年期まで幅広い疾患に対して、それぞれの研究会が専門外来を開設したり異なった研究班が共同して研究活動や治療体制を設けるようになった。このことは、医学科における研究と臨床のあり方として望ましく、また、教育の観点からも良好な結果が期待される。研究活動においては、従来通り、それぞれの研究会が積極的に研究費を獲得して研究を行い、活発な学会発表がなされている。しかし、原著論文、特に、学術的に権威のある国際誌などへの投稿は多いとはいえ、今後、より厳密な研究計画に基づいた独創的な研究が求められる。さらに、各研究部門での独立した研究テーマにとどまらず、教室全体として大きな研究目標を設け、基礎と臨床のジョイントした研究を計画する必要性を感じている。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Chung JK, Nakajima S, Shinagawa S, Plitman E, Iwata Y, Gerretsen P, Chakravarty MM, Caravaggio F, Pollock BG, Graff-Guerrero A; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Benzodiazepine use attenuates cortical β -amyloid and is not associated with progressive cognitive decline in non-demented elderly adults: a pilot study using F^{18} -Florbetapir positron emission tomography. *Am J Geriatr Psychiatry* 2016; 24(11): 1028-39.
- 2) Fujino J, Fujimoto S, Kodaka F, Camerer CF, Kawada R, Tsurumi K, Tei S, Isobe M, Miyata J, Sugihara G, Yamada M, Fukuyama H, Murai T, Takahashi H. Neural mechanisms and personality correlates of the sunk cost effect. *Sci Rep* 2016; 6: 33171.
- 3) Nakano T, Kodaka F, Tsuneoka H. Differences in neuroticism between patients with glaucoma who have discontinued visits to ophthalmologists and those who make regular visits: implications for adherence to topical glaucoma medications. *Ophthalmol Ther* 2016; 5(2): 207-14.
- 4) Kobayashi N, Shinagawa S, Nagata T, Shimada K, Shibata N, Ohnuma T, Kasanuki K, Arai H, Yamada H, Nakayama K, Kondo K. Usefulness of DNA methylation levels in COASY and SPINT1 gene promoter regions as biomarkers in diagnosis of Alzheimer's disease and amnesic mild cognitive impairment. *PLoS One* 2016; 11(12): e0168816.
- 5) Aoki R, Kobayashi N, Suzuki G, Kuratsune H, Shimada K, Oka N, Takahashi M, Yamadera W, Iwashita M, Tokuno S, Nibuya M, Tanichi M, Mukai Y, Mitani K, Kondo K, Ito H, Nakayama K. Human herpesvirus 6 and 7 are biomarkers for fatigue, which distinguish between physiological fatigue and pathological fatigue. *Biochem Biophys Res Commun* 2016; 478(1): 424-30.
- 6) Shinagawa S, Kobayashi N, Nagata T, Kusaka A, Yamada H, Kondo K, Nakayama K. DNA methylation in the NCAPH2/LMF2 promoter region is associated with hippocampal atrophy in Alzheimer's disease and amnesic mild cognitive impairment patients. *Neurosci Lett* 2016; 629: 33-7.
- 7) Yamadera W, Morita M. Psychophysiological evaluations of clinical efficacy in outpatients Morita therapy for psychophysiological insomnia. *J Sleep Disord Ther* 2016; 5(2): 235.
- 8) Yamadera W, Morita M, Sakamoto S, Kuroda A, Itoh H, Nakayama K. Comparison of escitalopram alone and combined with zolpidem in treating major depression and related sleep impairments. *Sleep Biol Rhythms* 2016; 14(3): 303-8.
- 9) Takeshita Y, Shibata N, Kasanuki K, Nagata T, Shinagawa S, Kobayashi N, Ohnuma T, Suzuki A, Kawai E, Takayama T, Nishioka K, Motoi Y, Hattori N, Nakayama K, Yamada H, Arai H. Genetic association between RAGE polymorphisms and Alzheimer's disease and Lewy body dementias in a Japanese cohort: a case-control study. *Int J Geriatr Psychiatry* 2016

Oct 4. [Epub ahead of print]

- 10) 沖野慎治, 小野和哉, 中村晃士, 神田真里, 小高文聰, 中山和彦. 自閉スペクトラム症の注意機能と精神症状との関連性. 慈恵医大誌 2016; 131(5): 121-30.
- 11) 互 健二, 品川俊一郎, 平川淳一, 伊藤 卓, 加藤英之, 堀内智博, 萱野武夫, 西根 久, 稲村圭亮, 中山和彦. 老年期うつ病として治療中, パレイドリア・テストによりレビー小体型認知症を疑い, 診断に至った1例. 精神科治療 2016; 31(5): 659-63.

II. 総 説

- 1) 山寺 亘. 【睡眠科学の新潮流】不眠症の認知行動療法. 医薬ジャーナル 2017; 53(2): 57-60.
- 2) 山寺 亘. 【睡眠障害と臨床検査】睡眠障害に対する非薬物療法. 臨検査 2016; 60(9): 962-6.
- 3) 小高文聰. Aberrant salience (異常顕現性) を中心とした精神病モデル. 社精医研紀 2017; 45(1): 45-9.
- 4) 川上正憲, 中山和彦. 強迫性障害に認められる「怒り」に関する研究 - 入院森田療法を行った40名を対象として -. 精神誌 2016; 118(7): 484-500.
- 5) 品川俊一郎. 【医師のための認知症の理解と援助】《ケア 困ったときの道しるべ》 食行動の問題をどう考えて対処するか Mod Physician 2016; 36(10): 1109-12.
- 6) 品川俊一郎. 前頭側頭葉変性症と紛らわしい病態前頭側頭型認知症の多様性と臨床診断の問題. 高次脳機能研 2016; 36(3): 361-7.
- 7) 品川俊一郎. 【認知症の人の認知機能障害, 生活障害, 行動・心理症状の構造】前頭側頭型認知症の認知機能障害, 生活障害, 行動・心理症状. 精神医 2016; 58(11): 927-31.
- 8) 品川俊一郎. 【知的活動と認知機能】脳予備能と認知予備能. 老年精医誌 2017; 28(1): 19-23.
- 9) 品川俊一郎. 【認知症の過剰診断と過少診断】前頭側頭型認知症の過剰診断と過少診断. 老年精医誌 2016; 27(7): 753-7.
- 10) 品川俊一郎. アルツハイマー病の言語症状. Brain Nerve 2016; 68(5): 551-7.

III. 学会発表

- 1) Ayabe N, Okajima I, Nakajima S, Inoue Y, Uchimura N, Yamadera W, Kamei Y, Mishima K. Effectiveness of cognitive behavioural therapy for insomnia: randomized controlled trial in a multicentre study in Japan. EABCT2016 (The 46th European Association of Behavioural and Cognitive Therapies Congress). Stockholm, Aug.
- 2) Tateno A, Imamura Y, Takahashi A, Suzuki Y, Ishiyama N, Tani K, Yano K, Shioji R, Nakamura K,

Nakayama K. Factors of Ineffectiveness and Drop-out of Inpatient Morita Therapy for the Patients with OCD. The 9th International Congress of Morita Therapy. Exceter, Sept.

- 3) Kobayashi N, Aoki R, Kuratsune H, Oka N, Takahashi M, Shimada K, Yamadera W, Iwashita M, Ito H, Nakayama K, Kondo K. Human herpesvirus 6 (HHV-) and HHV-7 reactivation in fatigue, which distinguishes between physiological fatigue and pathological fatigue. 第64回日本ウイルス学会学術集会. 札幌, 10月.
- 4) Shinagawa S, Babu A, Sturm V, Shany-Ur T, Ross PT, Zackey D, Poorzand P, Grossman S, Miller BL, Rankin KP. Neural basis of motivational approach and withdrawal behaviors in neurodegenerative disease. 10th International Conference on Frontotemporal Dementias. Munich, Sept.
- 5) 館野 歩, 太田大介. 抗精神病薬と入院森田療法を併用し改善した強迫症とチック症を併存した成人2症例. 第112回日本精神神経学会総会. 千葉, 6月.
- 6) 互 健二, 西根 久, 品川俊一郎, 加藤英之, 堀内智博, 渡部洋実, 伊藤 卓, 中山和彦. 視力低下などに伴い幻視が出現し, パレイドリア・テストにより Lewy 小体型認知症を疑い診断に至った一例. 第112回日本精神神経学会学術総会. 千葉, 6月.
- 7) 互 健二, 品川俊一郎, 加田博秀, 稲村圭亮, 中山和彦. 認知症患者の病識と受療行動との関連. 第31回日本老年精神医学会. 金沢, 6月.
- 8) 山寺 亘. 不眠症の治療標的症とその評価~うつ病に伴う慢性不眠障害の治療効果判定に関する経験から~. 日本睡眠学会第41回定期学術集会. 東京, 7月.
- 9) 山寺 亘. (ワークショップ9) 睡眠障害の診断基準 - DSM-5 と ICSD-3 -. 第112回日本精神神経学会総会. 千葉, 6月.
- 10) 小林伸行, 青木 亮, 岡 直美, 高橋麻弓, 嶋田和也, 玉井将人, 山寺 亘, 岩下正幸, 倉恒弘彦, 伊藤洋, 中山和彦, 近藤一博. 唾液中ヒトヘルペスウイルス (HHV-) 6 及び HHV-7 量による病的疲労と生理的疲労との鑑別に関する検討. 第12回日本疲労学会総会・学術集会. 横浜, 5月.
- 11) 小林伸行, 品川俊一郎, 永田智行, 嶋田和也, 柴田展人, 大沼 徹, 笠貫浩史, 新井平伊, 山田 尚, 中山和彦, 近藤一博. 血液中 DNA メチル化変化を利用したアルツハイマー病と軽度認知機能障害の新規診断法に関する検討. 第31回日本老年精神医学会. 金沢, 6月.
- 12) 石井洵平, 小高文聰, 宮田久嗣, 川村 諭, 古賀聖名子, 中山和彦. 統合失調症の高機能な寛解維持期(回復期)を予測する生育・心理・社会的因子に関する予備的研究. 第46回日本神経精神薬理学会年会. ソウル,

- 7月.
- 13) 村岡理子, 能 里江, 原扶美子, 大倉智徳, 杉原亮太, 互 健二, 松尾活光, 林賢一郎, 加田博秀. 総合病院精神科外来における長期ひきこもり患者の集団精神療法の報告. 第112回日本精神神経学会学術総会. 千葉, 6月.
 - 14) 谷井一夫. 気分障害患者における臥褥の意義についての検討. 第34回日本森田療法学会. 東京, 11月.
 - 15) 谷井一夫. 入院森田療法を施行された身体疾患を契機に発病したうつ病の一例. 第10回多摩難治性うつ病研究会. 東京, 6月.
 - 16) 谷井一夫, 鈴木優一, 今村祐子, 赤川直子, 石山菜奈子, 矢野勝治, 塩路理恵子, 館野 歩, 中村 敬. 入院森田療法を施行された身体疾患を契機に発病したうつ病の一例. 第16回世田谷区医師会医学会. 東京, 12月.
 - 17) 中山和彦. (会長講演) まっすぐ・ところに届く・精神医学—その軌跡をたどる. 第112回日本精神神経学会学術総会. 千葉, 6月.
 - 18) 品川俊一郎. (公募シンポジウムⅡ: 認知症の食行動異常) 認知症の食行動異常 (総論). 第40回日本神経心理学学会学術集会. 熊本, 9月.
 - 19) 品川俊一郎, 繁信和恵, 互 健二, 福原竜治, 上村直人, 森 崇明, 吉山顕次, 数井裕光, 中山和彦, 池田 学. 前頭側頭葉変性症患者の触法・違反行為に関する多施設後方視的検討. 第35回日本認知症学会学術集会. 東京, 12月.
 - 20) 堀内智博, 互 健二, 平川淳一. 本邦の民間精神科病院における電気けいれん療法の実態調査. 第112回日本精神神経学会学術総会. 千葉, 6月.

チ: 睡眠衛生指導, CBT-I, 森田療法について. 中村敬編. 東京: 星和書店, 2016. p.163-76.

IV. 著 書

- 1) 中山和彦. 非定型精神病とカタトニア: 拒絶と服従から学ぶ症候学. 東京: 星和書店, 2016.
- 2) 山寺 亘, 伊藤 洋. 3. 各論: 高齢者の睡眠障害とその対策 1) 不眠症の診断と治療 (2) 不眠症の薬物療法と非薬物療法. 高齢者の睡眠とその障害: Advances in Aging and Health Research 2016. 東浦: 公益財団法人長寿科学振興財団, 2017. p.91-9.
- 3) 山寺 亘. 第5部: 問題別心理介入プロトコル 第20章: 心身症 不眠障害. 下山晴彦 (東京大), 中嶋義文 (三井記念病院). 精神医療・臨床心理の知識と技法: 公認心理師必携. 東京: 医学書院, 2016. p.92-4.
- 4) 山寺 亘. 第16章: 精神疾患 レム睡眠行動障害, 概日リズム睡眠-覚醒障害群. 福井次矢 (聖路加国際病院), 高木 誠 (東京都済生会中央病院), 小室一成 (東京大) 総編集. 今日の治療指針. 2017年版. 東京: 医学書院, 2017. p.1012-3.
- 5) 山寺 亘. 第12章: 睡眠-覚醒障害群へのアプロー

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
教授：勝沼 俊雄	小児アレルギー学
准教授：宮田 市郎	小児内分泌学
准教授：加藤 陽子	小児血液腫瘍学 (輸血部に出向中)
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：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：菊池健二郎	小児神経学
講師：平野 大志	小児腎臓病学

教育・研究概要

I. 代謝研究班

今年度行った研究は以下の通りである。

1. ファブリー病の末梢神経障害のモデルマウスにおける表現型は感覚鈍麻であり、欠損酵素である alfa-galactosidase A (GLA) を発現するアデノ随伴ウイルスベクターをモデルマウスの髄腔内に投与することにより後根神経節での GLA 活性は上昇し、行動試験においても感覚鈍麻が改善される事が証明された。

2. これまでに造血幹細胞を標的とするレンチウイルスベクターを用いた遺伝子治療が、ムコ多糖症 II 型モデルマウスで効果があることを報告した。今回、ヒト造血幹細胞でも効果があることを証明するため、ヒト細胞が移植可能な免疫不全マウス (NOG マウス) でゲノム編集の技術を用い、NOG-ムコ多糖症 II 型マウスを作成した。現在は 3 系統のマウスが得られており、臓器での酵素活性低下を証明した。今後、本マウスを用いてヒト造血幹細胞を標的とするレンチウイルスベクターを用いた遺伝子治療の有用性を検討し、ヒトでの臨床研究に繋げる。

II. 神経研究班

基礎研究では、疾患 iPS 細胞とモデルラットを用いたドラベ症候群の病態解明、細胞治療の実現化に向けた研究を、これまでに引き続き再生医学教室と共同で行った。特に昨年は、モデルラット脳におけ

る過剰興奮領域を、高解像度小動物 MRI を用いて解剖学的に同定することを目標とする研究を開始した。新たな観点での病態解明に加え、移植部位の決定や治療効果判定ツールとして有用性が期待される。すでに撮像条件や解析方法の検討を終え、モデルラット脳における高い興奮性の確認に成功した。一方、臨床研究では、ウエスト症候群に対する免疫グロブリン療法の有効性とその関連因子、安全性、臨床的位置付けを、70 例の検討から明らかにした。さらに、Iomazenil-SPECT 施行症例を収集し、小児の脳機能発達と脳内 GABA 受容体表出の解剖学的分布との関連を見出した。

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, そして 6. アレルギー疾患の予防研究である。現在、喘息や食物アレルギーの治療に関して、いくつかの大規模介入研究を行っている (ORIMA study (Effect of oral immunotherapy in preschool children with milk allergy), DIFTO study (Daily versus intermittent Inhaled fluticasone in toddlers with recurrent wheezing: a multicenter, double-blind, randomized controlled study))。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。教育面においては、今年も若手医師が着実にアレルギー専門医を取得した。

IV. 血液腫瘍研究班

臨床研究では、本邦の小児慢性型特発性血小板減少性紫斑病の治療について全国調査を行い、日本小児血液・がん学会で報告した。基礎研究では、白血病細胞株におけるプロモドメイン阻害剤の有効性と耐性に関わるシグナル経路の同定とその克服について、基盤研究施設 (分子遺伝学) と共同で研究を行っている。さらに、小児脳腫瘍における腫瘍免疫・免疫関連分子の病理学的検討、先天代謝異常症ムコ多糖症 II 型モデルマウスにおける抗 CD3 抗体前処置を用いた超大量酵素補充療法の中樞神経への効果を検討した。

V. 感染免疫研究班

国立成育医療研究センター病院生体防衛系内科部免疫科と同センター研究所成育遺伝研究部において、原発性免疫不全症の遺伝子診断を含む早期診断法の確立と、その結果を基にした先端医療の導入、慢性

肉芽腫症関連腸炎に対するサリドマイド治療、新生児の原発性免疫不全症スクリーニングの確立などについて継続して研究を行った。また、慈恵医大ウイルス学講座において、ヒトヘルペスウイルス6 (HHV-6) の脳内での増殖に interleukin (IL)-1 β や basic fibroblast growth factor (bFGF) が関与していることを in vitro の系で明らかにしたが、HHV-6 脳炎患者の髄液においても両因子が上昇していることを報告した。さらに、本年度から小児の薬剤耐性腸内細菌の検出状況や、川崎病におけるプロカシトニンの測定意義に関する研究を開始した。

VI. 循環器研究班

基礎研究では、肺動脈絞扼術による右室圧負荷モデルラットを用いた右室リモデリングの検討、右室圧負荷モデルラットにおける 2D-speckle tracking による線維化の評価、体肺側副血行路発現モデルラットによる新生血管発生機序の検討、左心系肺高血圧動物モデルによる肺内肺静脈の動脈化の検討を行った。臨床研究では、カテーテル治療の問題点と手技の開発、Fontan 術後の心機能評価と、その合併症である蛋白漏出性胃腸症の便中カルプロテクチンの検討、肝臓繊維化マーカーの検討、PICU における心疾患管理の医療安全問題に関する検討を行った。

VII. 腎臓研究班

基礎研究では、代謝研究班と共同で、ムコ多糖症 II 型マウスの造血幹細胞を標的とするレンチウイルスベクターを用いた ex vivo 遺伝子治療法の開発を目指し、その前処置における ACK2 の有効性を評価する研究を行っている。現在、有効性評価の解析技術の確立は完了したため、今後は本実験を進める予定である。臨床研究では、小児末期腎不全患者の実態について全国調査を行い、末期腎不全患者における腎代替療法導入時の糸球体濾過量 (eGFR) と予後との関連について解析を行っている。

VIII. 内分泌研究班

基礎研究では、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で、甲状腺機能低下により誘発される思春期遅発への GnIH (gonadotropin-inhibitory hormone: 性腺刺激ホルモン放出抑制ホルモン) の関与に関する検討を行い、その制御機構を明らかにした。臨床研究では、地域の学校健診・小児生活習慣病予防健診において、患者状態適応型パスシステム (PCAPS) を用いた小

児内分泌疾患の早期発見・早期治療のプロセスにより、都内のある地域における小学生では、肥満ではなく、むしろやせが増加していることが判明した。近年の児童の体格変化を示唆する重要な所見である。また、小児の中等度肥満に対して、國學院大学および帝京科学大学との共同で開発したユニークな運動療法を 6 か月間導入した際の治療効果について多角的に解析を行っている。

「点検・評価」

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 分野から構成されている。近年の大学病院における小児科診療は大きく変貌しており、肺炎、喘息など一般小児疾患の入院患者数は減少の一途を辿っているものの、高い専門性が求められる疾患、多領域にまたがる疾患は増加している。多くの専門領域が単一講座内に存在することは小児科学講座の重要な特性の一つであるが、この特性に加え、当科では各関連診療科とのスムーズな連携体制を強化し、現在の医療ニーズにあった良好な診療体制と教育環境の形成に努めている。このような状況は若手医師・学生教育にも大きく寄与していると考えられる。

若手医師教育について、2016 年度の新入局員は 6 名と少なかったものの、近年の入局者数の増加と人員充足が背景にあることに加え、直接的指導者が活動的な中堅医師が主体であることも影響し、研究マインドの育成、大学院への進学者数の維持につながっている。さらに、日本小児科学会専門医試験の 2017 年度申請分より、筆頭論文 1 編以上の業績が受験資格に追加され、当初は受験者数の減少も懸念されたが、申請資格年の医師 9 名中 8 名で 2016 年度に論文が受理された。早期からの論文教育の推進が功を奏したものと考えられ、今後の業績数の増加、研究活動の活性化に発展するものと期待される。研究に関しては各領域がそれぞれの特性を生かし、臨床・基礎分野ともに多様な課題に取り組んでいる。2016 年度の業績は、研究班によるばらつきはあるものの、全体として安定した成果を維持している。2016 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、ライソゾーム病に対する遺伝子治療について、AMED より資金を獲得し、臨床応用への道筋が確立されたことは非常に大きな進捗であり、今後の研究の発展が強く期待される。神経研究班は、大学院生の基礎研究が軌道に乗り、複数の臨

床研究が論文化された。今後は基礎研究人員のさらなる確保と、臨床研究をより高品質なものへ発展させることが求められる。アレルギー研究班は、若手と中堅による英語論文業績が5編に上ったことは称賛すべき成果である。今後もこのペースを維持、さらに発展できるよう各班員が研究を進めており、同時に後輩の指導にも尽力していることは高く評価される。血液腫瘍研究班は、複数の研究成果に関して論文化が遅れているため、これを終了させることが次年度の課題である。一方、新規に着手した研究が複数あり、今後の発展が期待される。循環器研究班は、心疾患モデルラットの作成とその病態研究を継続し、徐々に研究結果が得られてきており、次年度は論文化が求められる。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を継続しており、2016年度には新たに2つの研究も開始した。また、若手の班員が増加し、次年度にも1名大学院へ進学する予定であり、今後の基礎研究の活性化が期待される。内分泌研究班は、国内外の国際学会で8件の発表を行い、数編の原著論文が英文誌に掲載され学位取得につながった。さらに、大学院生の研究成果が新たにScientific Reportsに受理され、安定した成果を維持しており高く評価される。

以上を総括して、2016年度の研究業績は全体として改善傾向と考える。今後、さらなる研究・教育体制の充実に加え、2017年度は新医局棟への移動に伴い研究室の利用環境も改善されるため、基礎研究・臨床研究の強化を図る予定である。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Yokoi T, Yokoi K, Akiyama K, Higuchi T, Shimada Y, Kobayashi H, Sato T, Ohteki T, Otsu M, Nakauchi H, Ida H, Ohashi T. Non-myeloablative preconditioning with ACK2 (anti-c-kit antibody) is efficient in bone marrow transplantation for murine models of mucopolysaccharidosis type II. *Mol Genet Metab* 2016; 119(3) : 232-8.
- 2) Sato Y, Kobayashi H, Higuchi T, Shimada Y, Ida H, Ohashi T. TFEB overexpression promotes glycogen clearance of Pompe disease iPSC-derived skeletal muscle. *Mol Ther Methods Clin Dev* 2016; 3 : 16054.
- 3) Sato Y, Kobayashi H, Higuchi T, Shimada Y, Ida H, Ohashi T. Metabolomic profiling of Pompe disease-induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes reveals that oxidative stress is associated with cardiac and skeletal muscle pathology. *Stem Cells Transl Med* 2017; 6(1) : 31-9.
- 4) Ida H, Tanaka A, Matsubayashi T, Murayama K, Hongo T, Lee HM, Mellgard B. A multicenter, open-label extension study of velaglucerase alfa in Japanese patients with Gaucher disease: Results after a cumulative treatment period of 24 months. *Blood Cells Mol Dis* 2016; 59 :140-7.
- 5) Matsuura R¹⁾, Hamano S¹⁾, Hirata Y¹⁾, Oba A¹⁾, Suzuki K¹⁾ (¹Saitama Children's Med Ctr), Kikuchi K. Intravenous immunoglobulin therapy is rarely effective as the initial treatment in West syndrome: a retrospective study of 70 patients. *J Neurol Sci* 2016; 368 : 140-4.
- 6) Fisher RS (Stanford Univ), Cross JH (Univ Coll London), D'Souza C (Bombay Epilepsy Soc), French JA (New York Univ), Haut SR (Albert Einstein Coll Med), Higurashi N, Hirsch E (Univ Hosp Strasbourg), Jansen FE (Utrecht Univ), Lagae L¹⁾, Moshé SL¹⁾ (¹Univ Hosp KU Leuven), Peltola J (Tampere Univ Hosp), Roulet Perez E (Lausanne Univ Hosp), Scheffer IE (Univ Melbourne), Schulze-Bonhage A (Univ Med Ctr Freiburg), Somerville E (Univ New South Wales), Sperling M (Thomas Jefferson Univ), Yacubian EM (Univ São Paulo), Zuberi SM (Univ Glasgow). Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types. *Epilepsia* 2017; 58(4) : 531-42. Epub 2017 Mar 8.
- 7) Fisher RS (Stanford Univ), Cross JH (Univ Coll London), French JA (New York Univ), Higurashi N, Hirsch E (Univ Hosp Strasbourg), Jansen FE (Utrecht Univ), Lagae L (Univ Hosp KU Leuven), Moshé SL (Albert Einstein Coll Med), Peltola J (Tampere Univ Hosp), Roulet Perez E (Lausanne Univ Hosp), Scheffer IE (Univ Melbourne), Zuberi SM (Univ Glasgow). Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia* 2017; 58(4) : 522-30. Epub 2017 Mar 8.
- 8) Tachimoto H, Mezawa H, Segawa T, Akiyama N, Ida H, Urashima M. Improved control of childhood asthma with low-dose, short-term vitamin D supplementation: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Allergy* 2016; 71(7) : 1001-9.
- 9) Akashi K, Mezawa H, Tabata Y, Atsuta J, Tokuda R, Kawada Y. Optimal step-down approach for pediatric asthma controlled by salmeterol/fluticasone: a randomized, controlled trial (OSCAR study). *Allergol Int* 2016; 65(3) : 306-11.

- 10) Inoue T, Akashi K, Watanabe M, Ikeda Y, Ashizuka S, Motoki T, Suzuki R, Sagara N, Yanagida N, Sato S, Ebisawa M, Ohta S, Ono J, Izuhara K, Katsunuma T. Periostin as a biomarker for the diagnosis of pediatric asthma. *Pediatr Allergy Immunol* 2016; 27(5) : 521-6.
- 11) Katsunuma T, Adachi Y, Miura K, Teramoto T, Fujisawa T, Ohya Y; Working Group for the Disaster, Japanese Society of Pediatric Allergy and Clinical Immunology. Care of children with allergic diseases following major disasters. *Pediatr Allergy Immunol* 2016; 27(4) : 425.
- 12) Horimukai K, Morita K, Narita M, Kondo M, Kabashima S, Inoue E. Transepidermal water loss measurement during infancy can predict the subsequent development of atopic dermatitis regardless of filaggrin mutations. *Allergol Int* 2016; 65(1) : 103-8.
- 13) Yokoi K, Yamaoka M, Miyata I, Nonaka Y, Yuza Y (Tokyo Metropolitan Children's Med Ctr), Kawata S, Akiyama M, Yanagisawa T, Ida H. Atypical clinical features of children with central nervous system tumor: Delayed diagnosis and switch in handedness. *Pediatr Int* 2016; 58(9) : 923-6.
- 14) Kato M¹⁾, Seki M¹⁾, Yoshida K²⁾, Sato Y²⁾, Oyama R³⁾, Arakawa Y³⁾, Kishimoto H³⁾, Taki T (Kyoto Prefectural Univ Med), Akiyama M, Shiraishi Y¹⁾, Chiba K¹⁾, Tanaka H¹⁾, Mitsuki N⁴⁾, Kajiwaru M⁴⁾, Mizutani S⁴⁾ (⁴Tokyo Med Dent Univ), Sanada M²⁾, Miyano S¹⁾, Ogawa S²⁾ (²Kyoto Univ), Koh K³⁾ (³Saitama Children's Med Ctr), Takita J¹⁾ (¹Univ Tokyo). Genomic analysis of clonal origin of Langerhans cell histiocytosis following acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol* 2016; 175(1) : 169-72.
- 15) Hirano D, Ishikura K (Natl Ctr Child Health Development), Uemura O (Aichi Children's Health Med Ctr), Ito S (Yokohama City Univ), Wada N (Shizuoka Children's Hosp), Hattori M (Tokyo Women's Med Univ), Ohashi Y (Chuo Univ), Hamasaki Y (Toho Univ), Tanaka R (Hyogo Prefectural Kobe Children's Hosp), Nakanishi K (Wakayama Med Univ), Kaneko T¹⁾, Honda M¹⁾ (¹Tokyo Metropolitan Children's Med Ctr); Pediatric CKD Study Group in Japan in conjunction with the Committee of Measures for Pediatric CKD of the Japanese Society of Pediatric Nephrology. Association between low birth weight and childhood-onset chronic kidney disease in Japan: a combined analysis of a nationwide survey for paediatric chronic kidney disease and the National Vital Statistics Report. *Nephrol Dial Transplant* 2016; 31(11) : 1895-900.
- 16) Ono E, Ariga M¹⁾, Oshima S¹⁾, Hayakawa M¹⁾, Imai M¹⁾, Ochiai Y¹⁾ (¹Tokyo Metropolitan Kita Med Rehabilitation Ctr Disabled), Mochizuki H (Saitama Children's Med Ctr), Namba N²⁾, Ozono K²⁾ (²Osaka Univ), Miyata I. Three novel mutations of the MCT8 (SLC16A2) gene: individual and temporal variations of endocrinological and radiological features. *Clin Pediatr Endocrinol* 2016; 25(2) : 23-35.
- 17) 松浦隆樹¹⁾, 浜野晋一郎¹⁾, 平田佑子¹⁾, 大場温子¹⁾, 熊谷勇治¹⁾, 鈴木ことこ, 小一原玲子¹⁾, 菊池健二郎, 田中 学¹⁾, 南谷幹之¹⁾. West 症候群に対する静注免疫グロブリン療法前後の血清・髄液サイトカイン変化. *脳と発達* 2016; 48(4) : 247-51.
- 18) 松浦隆樹¹⁾, 浜野晋一郎¹⁾, 樋渡えりか¹⁾, 池本智¹⁾, 平田佑子¹⁾, 小一原玲子¹⁾, 田中 学¹⁾, 南谷幹之¹⁾, 岩中 督¹⁾ (¹埼玉県立小児医療センター). Hopkins 症候群の急性期における脳血管関門の透過性変化, 髄液サイトカイン変化の検討. *埼玉医会誌* 2016; 51(1) : 369-73.
- 19) 池本 智¹⁾, 菊池健二郎, 平田佑子¹⁾, 松浦隆樹¹⁾, 和田靖之, 久保政勝, 浜野晋一郎¹⁾ (¹埼玉県立小児医療センター). 小児てんかん重積状態の治療に関する検討 静注用抗てんかん薬の選択と有効性について. *小児診療* 2016; 79(7) : 997-1000.
- 20) 星野健司, 菅本健司¹⁾, 細谷通靖¹⁾, 河内貞貴, 馬場俊輔, 菱谷 隆¹⁾, 小川 潔, 岩中 督¹⁾ (¹埼玉県立小児医療センター). 動脈管開存に対するカテーテル治療の合併症. *埼玉医会誌* 2016; 51(1) : 309-15.

II. 総 説

- 1) 井田博幸. 【先天代謝異常症-エキスパートによる最新情報-】治療法の進歩 基質合成抑制療法. *小児診療* 2016; 79(6) : 759-66.
- 2) 日暮憲道, 廣瀬伸一. 指定難病最前線 (Volume 32) PCDH19 関連症候群の診断. *新薬と臨* 2017; 66(2) : 193-7.
- 3) 加藤陽子. 【血球の増加と減少】赤血球 貧血 鑑別のフローチャート. *小児内科* 2016; 48(7) : 993-9.
- 4) 藤原優子. 巻頭言 医療安全を考える. *日小児循環器会誌* 2016; 32(4) : 259-60.
- 5) 齋藤義弘. 【小児と感染症-この10年間のアップデート】感染症各論 発疹性疾患. *小児科* 2016; 57(6) : 747-54.
- 6) 南波広行. 【小児と感染症-この10年間のアップデート】感染症各論 運動器感染症. *小児科* 2016; 57(6) : 802-7.
- 7) 宮田市郎. 【小児の症候群】 内分泌中枢性塩喪失症候群. *小児診療* 2016; 79(増刊) : 269.

8) 日暮憲道. 【小児の症候群】 感染・免疫・アレルギー-薬剤性過敏症候群. 小児診療 2016 ; 79(増刊) : 363.

III. 学会発表

- 1) Kobayashi M, Ohashi T, Eto Y, Ida H. Mutation spectrum of Japanese patients with Fabry disease - correlation between genotype and phenotype. ICGH2016 (The 13th International Congress of Human Genetics). Kyoto, Apr.
- 2) Hoshina H, Shimada Y, Higuchi T, Kobayashi H, Ida H, Ohashi T. Effect of sulfated disaccharides treatment on IDS activity of mucopolysaccharidosis type II. ICGH2016 (The 13th International Congress of Human Genetics). Kyoto, Apr.
- 3) Kobayashi H, Izuka S, Fukuda T, Iwamoto T, Morita A, Ariga M, Shimada Y, Higuchi T, Ida H, Eto Y, Ohashi T. Lentiviral mediated gene therapy & zinc finger nuclease mediated gene editing for Krabbe disease. Japan Society of Gene and Cell Therapy the 22nd Annual Meeting. Tokyo, July.
- 4) Hirano D, Sako M (Natl Ctr Child Health Development), Ashida A (Osaka Med Coll), Kaneko T¹⁾, Honda M¹⁾ (¹Tokyo Metropolitan Children's Med Ctr), Takahashi S (Nihon Univ Sch Med), Hattori M (Tokyo Women's Med Univ). Level of estimated glomerular filtration rate (eGFR) at the start of renal replacement therapy in Japanese pediatric patients: a report of the Japanese Society for Pediatric Nephrology (JSPN) survey. 53rd Congress ERA-EDTA (European Renal Association - European Dialysis and Transplant Association). Vienna, Apr.
- 5) Hirano D, Ito A, Yamada A, Kakegawa D, Kotake S, Umeda C, Ida H. Prognosis for children with acute kidney injury after cardiac surgery. 17th Congress IPNA (International Pediatric Nephrology Association). Iguazu, Sept.
- 6) Kawai T, Okamura K¹⁾, Yagita M¹⁾, Goto F¹⁾, Nakazawa Y¹⁾, Uchiyama T¹⁾, Nakabayashi K¹⁾, Nunoi H¹⁾, Malech H (Natl Inst Health), Onodera M¹⁾ (¹Natl Res Inst Child Health Development). A gene therapy clinical study of a patient with X-linked chronic granulomatous disease. ASGCT (American Society of Gene & Cell Therapy) 19th Annual Meeting. Washington, D.C., May.
- 7) Fujimoto Y, Urashima T, Akaike T, Kusakari Y, Minamisawa S. Pulmonary hypertension due to left atrium stenosis caused intrapulmonary venous arterIALIZATION in rats. AHA (American Heart Association)

Scientific Sessions 2016. New Orleans, Nov.

- 8) Urashima T. New insight for RV hypertrophy using a PA banding rat model. The 6th Congress of Asian-Pacific Pediatric Cardiac society (APPCS 2016). Shanghai, Oct.
- 9) Saito M, Motoki T, Ito A, Ito T, Tajima A, Hirai A, Tajima N, Miyata I. Improvement of diabetic screening system for school children achieved by close cooperation with a local government of Atsugi-city. The 55th Annual ESPE (European Society of Pediatric Endocrinology) Meeting. Paris, Sept.
- 10) Motoki T, Miyata I, Kariyazaki M, Tsuru S. Construction of remote monitoring system of children with tall or short stature and overweight or poor weight gain from the elementary school health checkup data. The 55th Annual ESPE (European Society of Pediatric Endocrinology) Meeting. Paris, Sept.
- 11) Kiyohara M, Son YL, Miyata I, Tsutsui K. Gonadotropin-inhibitory hormone (GnIH) is a novel mediator between the hypothalamic-pituitary- gonadal (HPG) and hypothalamic-pituitary-thyroid (HPT) axes. The 9th Biennial Scientific Meeting of Asia Pacific Paediatric Endocrine Society (APPES). Tokyo, Nov.
- 12) Tajima A, Miyata I, Ida H, Trucco M, Fan Y. ThyMIC deletion of ICA69 induces autoimmune diabetes and other endocrine diseases. The 9th Biennial Scientific Meeting of Asia Pacific Paediatric Endocrine Society (APPES). Tokyo, Nov.
- 13) Ikemoto S¹⁾Hamano S¹⁾, Hiwatari E¹⁾, Hirata Y¹⁾, Matsuura R¹⁾, Kikuchi K, Koichihara R¹⁾, Tanaka M¹⁾, Minamitani M¹⁾ (¹Saitama Children's Med Ctr). Maturation change of GABAergic system measured with ¹²³I-iodozepam SPECT. 第58回日本小児神経学会学術集会. 東京, 6月.
- 14) Higurashi N, Takata F¹⁾, Goto A¹⁾, Uchida T¹⁾, Ohmori I (Okayama Univ), Mashimo T (Osaka Univ), Kataoka Y¹⁾, Hirose S¹⁾ (¹Fukuoka Univ). Generation of heterozygous (*Pcdh19*^{+/-}) female rats as a model for PCDH19-related epilepsy. 第50回日本てんかん学会学術総会. 静岡, 10月.
- 15) Horimukai K, Morita K, Narita M, Kondo M, Kabashima S, Inoue E. Transepidermal water loss measurement during infancy can predict the subsequent development of atopic dermatitis regardless of filaggrin mutations. 第53回日本小児アレルギー学会. 前橋, 10月.
- 16) Suzuki R, Sagara N, Aota A, Akashi K, Katsunuma

- T. Modified Pulmonary Index Score and indication of hospitalization for acute asthma exacerbation in children. 第65回日本アレルギー学会学術大会, 東京, 6月.
- 17) Tamai M, Kobayashi N, Shimada K, Oka N, Sato M, Saito Y, Wada Y, Okamoto A, Ida H, Kondo K. Identification of the factors affecting proliferation and persistent infection of human herpesvirus 6 in the brain. 第64回日本ウイルス学会学術集会. 札幌, 10月.
- 18) 菊池健二郎, 山本 仁 (聖マリアンナ医科大). (シンポジウム 1 : 小児けいれん重積治療ガイドライン) ベンゾジアゼピン抵抗性けいれん重積への対応. 第58回日本小児神経学会. 東京, 6月.
- 19) 飯倉 克人. Fourier analysis of breath sound in wheezy children. 第53回日本小児アレルギー学会. 前橋, 10月.
- 20) 山岡正慶, 柳澤隆昭, 大山 亘, 横井健太郎, 秋山政晴, 野中雄一郎, 井田博幸. 胎児エコーで診断された先天性脳腫瘍6例の検討. 第119回日本小児科学会学術集会. 札幌, 5月.

IV. 著 書

- 1) 大橋十也. 第3章: 単一遺伝子の異常による遺伝性疾患と遺伝子治療 1. ライソゾーム蓄積症とペルオキシゾーム病. 金田安史 (大阪大) 編. 遺伝子医学MOOK 30: 今, 着実に実り始めた遺伝子治療: 最新研究と今後の展開. 大阪: メディカルドゥ, 2016. p.134-40.
- 2) 小林正久. C. 臨床症状 5. 新生児型ゴーシェ病. 衛藤義勝, 井田博幸責任編集. ゴーシェ病 UpDate. 東京: 診断と治療社, 2016. p.42-5.
- 3) 和田靖之, 久保政勝. V. アレルギー性疾患 21. アレルギー性緊張弛緩症候群. 別冊日本臨床 新領域別症候群シリーズ 35: 免疫症候群 (第2版) II: その他の免疫疾患を含めて. 東京: 日本臨床社, 2016. p.451-4.
- 4) 加藤陽子. 7章: 支持療法 III. クリニカルクエスチョン CQ10. 小児がん治療における苦痛緩和対策は何か, CQ11. 小児がん患者が経験する苦痛に対する標準的評価は何か, CQ12. 検査・処置に対する標準的疼痛管理は何か, CQ13. 小児がん (疾患) に対する標準的疼痛管理は何か. 日本小児血液・がん学会編. 小児白血病・リンパ腫診療ガイドライン. 2016年版. 東京: 金原出版, 2016. p.169-80.
- 5) 星野健司. 17章: 循環器疾患 先天性心疾患 肺動脈閉鎖症 (重症肺動脈弁狭窄を含む). 遠藤文夫 (熊本大) 総編集. 小児科診断・治療指針: 最新ガイドライン準拠. 改訂第2版. 東京: 中山書店, 2017. p.631-4.

V. その他

- 1) Tsunogai T, Miyata I, Miwa S, Matsuura R, Takagi K, Nanba H, Takahata N, Tajima T, Wada Y. A novel NR3C2 mutation in a Japanese patient with the renal form of pseudohypoaldosteronism type 1. Clin Pediatr Endocrinol 2016; 25(3): 111-4.
- 2) 川田祥子, 山岡正慶, 寺尾陽子, 横井健太郎, 平松友雅, 桑島成央, 芦塚修一, 吉澤稜治, 井田博幸, 秋山政晴. 術後腸重積を発症した腎芽腫の乳児例. 日本小児血がん会誌 2016; 53(3): 286-8.
- 3) 松岡 諒, 齋藤義弘, 生駒直寛, 和田靖之. 経過中に嚥下・構音障害を併発し免疫グロブリン大量静注療法が有効であったステロイド抵抗性若年性皮膚筋炎の1例. 小児リウマチ 2016; 7: 32-6.
- 4) 池本 智¹⁾, 菊池健二郎, 松浦隆樹¹⁾, 加藤光広 (昭和大), 村上良子 (大阪大), 才津浩智 (浜松医科大), 松本直通 (横浜市立大), 浜野晋一郎¹⁾ (¹⁾埼玉県立小児医療センター). 多発奇形, 特徴的な画像所見, ミオクローン発作を呈し PIGA 変異を認めた先天性 GPI アンカー欠損症の1例. 小児臨 2017; 70(3): 365-9.

皮膚科学講座

教授：中川 秀己	アトピー性皮膚炎，乾癬，色素異常症
教授：石地 尚興 (定員外)	皮膚リンパ腫，ヒト乳頭腫ウイルス感染症，皮膚アレルギー学
教授：朝比奈昭彦 (定員外)	アトピー性皮膚炎，乾癬
准教授：太田 有史	神経線維腫症
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
准教授：延山 嘉眞	皮膚悪性腫瘍
講師：伊藤 寿啓	乾癬，光線療法
講師：伊東 慶悟	皮膚病理学
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

乾癬では、ステロイドと活性型ビタミンD₃製剤を用いた外用療法が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，さらに全身照射型のNarrow-band UVB，308nm excimer lampを設置し，積極的に光線療法を行っている。また，生物学的製剤では，抗TNF α 抗体としてインフリキシマブ，アダリムマブ，抗IL-12/23p40抗体としてウスstekinumab，抗IL-17A製剤としてセクキヌマブ，イクセキズマブ，抗IL-17受容体抗体としてブログダルマブが治療適応となり，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QOL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，メタボリック症候群の精査も行い，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，乾癬性関節炎に関しては，積極的にDual Energy CTなどの画像診断を行うことにより早期診断を行い，早期治療が可能となった。

当施設では，乾癬患者数が多いことから，新薬の臨床試験を行う機会も多く，生物学的製剤（複数）

や新規外用薬の試験を適宜実施している。

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。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。治療は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。また，新しい治療法として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，乳房外パジェット病，基底細胞癌，皮膚悪性リンパ腫，隆起性皮膚線維肉腫，悪性末梢神経鞘腫瘍など多彩にわたっており，国内でも屈指の症例数がある。治療方針は皮膚悪性腫瘍ガイドライン，皮膚悪性腫瘍取り扱い規約に基づき，治療方針を決めている。

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いる。皮膚悪性腫瘍は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・放射線療法などを施行している。また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な治療により，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。原因不明のためMPNSTのがん精巢抗原遺伝子のメチル化状態を検索し，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を明らかにしている。今後、そのメチル化形質がMPNSTの臨床病態に及ぼす影響について探究する必要がある。

V. ヘルペスウイルス感染症

1. 帯状疱疹・帯状疱疹後神経痛 (PHN)・ヘルペス外来

単純ヘルペスは、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。ウイルス特異的抗原に対する蛍光抗体法や、イムノクロマト法を用いた簡易キットで、迅速な診断を行っている。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している。

帯状疱疹は、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痙攣薬、トラマドール塩酸塩／アセトアミノフェン配合錠、トラマドールなどを積極的に用い徐痛を図っている。

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、難治例では活性型ビタミンD₃軟膏密封療法、50%サリチル酸絆創膏貼付療法、グルタルアルデヒド塗布療法、モノクロル酢酸塗布などを組み合わせ、治療効果をあげている。さらに難治なものに対してはSADBEによる接触免疫療法、色素レーザーやphotodynamic therapyを施行している。また、尖圭コンジローマに対しては、液体窒素凍結療法、炭酸ガスレーザー治療などに加え、発生場所によってはイミキモドクリームを用いている。ヒト乳頭腫ウイルス感染が疑われる症例ではPCR法でハイリスクのヒト乳頭腫ウイルスの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。他方、データ解析を行い、扁平母斑及び神経線維腫症のカフェオレ斑の有

効率が低いことなどを明らかにした。パルス色素レーザー治療では、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。ウルトラパルス炭酸ガスレーザーは脂漏性角化症、汗管腫、眼瞼黄色腫などに対し高い治療効果が得られた。

IX. スキンケア外来

乾癬、白斑、皮膚T細胞性リンパ腫、痒疹等に対してNarrow-band UVB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。

また、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している。

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している。

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) Asahina A, Umezawa Y, Yanaba K, Nakagawa H. Serum C-reactive protein levels in Japanese patients with psoriasis and psoriatic arthritis: Long-term differential effects of biologics. *J Dermatol* 2016; 43(7): 779-84.
- 2) Asahina A, Torii H, Ohtsuki M, Tokimoto T, Hase H, Tsuchiya T, Shinmura Y, Reyes Servin O, Nakagawa H. Safety and efficacy of adalimumab treatment in Japanese patients with psoriasis: results of SALSA study. *J Dermatol* 2016; 43(11): 1257-66.
- 3) Nakayama M, Itoh M, Kikuchi S, Tanito K, Nakagawa H. Thymoma-associated cutaneous graft-versus-host-like disease possibly treated with Narrow-band UVB phototherapy. *Eur J Dermatol* 2016; 26(2): 208-9.
- 4) Itoh M, Kawagoe S, Okano HJ, Nakagawa H. Integration-free T cell-derived human induced pluripotent stem cells (iPSCs) from a patient with lymphedema-distichiasis syndrome (LDS) carrying an insertion-deletion complex mutation in the FOXC2 gene. *Stem Cell Res* 2016; 16(3): 611-3.
- 5) Itoh M, Kawagoe S, Okano HJ, Nakagawa H. Integration-free T cell-derived human induced pluripotent stem cells (iPSCs) from a healthy individual: WT-iPSC1. *Stem Cell Res* 2016; 17(1): 22-4.
- 6) Itoh M, Kawagoe S, Tamai K, Okano HJ, Nakagawa H. Integration-free T cell-derived human induced pluripotent stem cells (iPSCs) from a patient with recessive dystrophic epidermolysis bullosa (RDEB) carrying two compound heterozygous mutations in the COL7A1 gene. *Stem Cell Res* 2016; 17(1): 32-5.
- 7) Waki Y, Nobeyama Y, Mori A, Tokita M, Itoh M, Nakagawa H. Case of metachronous and multifocal extramammary Paget's disease. *J Dermatol* 2016; 43(6): 723-4.
- 8) Yoshikata-Isokawa Y, Itoh M, Nakagawa H. Japanese sporadic case of erythrokeratoderma variabilis caused by the connexin-30.3 (GJB4) mutation: is Glycine 12 a mutational hotspot in the connexin family? *J Dermatol* 2016; 43(7): 830-1.
- 9) Inokuchi S, Nobeyama Y, Itoh M, Nakagawa H. A case of deep dissecting hematoma: different managements resulting in similar outcomes. *Int J Dermatol* 2016; 55(12): e628-9.
- 10) Fukasawa-Momose M, Itoh M, Ito K, Nobeyama Y, Nakagawa H. Cutaneous apocrine carcinoma on the scalp after cranial irradiation for acute lymphocytic leukaemia. *Eur J Dermatol* 2016; 26(6): 612-3.
- 11) Murayama A, Itoh M, Ito K, Tanito K, Ishida K, Nobeyama Y, Nakagawa H. Case of desmoplastic melanoma with lung metastasis maintaining complete response after cessation of nivolumab. *J Dermatol* 2017; 44(3): e17-8.
- 12) Yamaguchi T, Itoh M, Umezawa Y, Asahina A, Hanabusa H, Nakagawa H. Acquired hemophilia A and fulminant diabetes mellitus possibly caused by adalimumab in a patient with psoriatic arthritis. *J Dermatol* 2017; 44(3): e3-4.
- 13) Sato Y, Nobeyama Y, Omori Y, Nakagawa H. Female case of nevus lipomatosus cutaneous superficialis growing depending on the occurrence site. *J Dermatol* 2017; 44(1): 107-8.
- 14) Kazama M, Umezawa Y, Itoh M, Nobeyama Y, Ito T, Kikuchi S, Yanaba K, Asahina A, Nakagawa H, Ogasawara Y. Successful treatment of ustekinumab in a psoriasis patient with human T-cell leukemia/lymphotropic virus type 1 infection. *J Dermatol* 2016 Nov 18. [Epub ahead of print]
- 15) Nobeyama Y, Nakagawa H. Aberrant DNA methylation in Keratoacanthoma. *PLoS One* 2016; 11(10):

e0165370.

- 16) Omori Y, Nobeyama Y, Tomita S, Ishida K, Nakagawa H. Case of spindle cell squamous cell carcinoma with dermoscopic findings of diffuse/discrete scales and predominant white color. *J Dermatol* 2016; 43(10) : 1239-41.
- 17) Nobeyama Y, Nakagawa H. MAGEA3 methylation status is associated with prognosis of malignant peripheral nerve sheath tumor and with neurofibroma type in neurofibromatosis type 1. *J Dermatol Sci* 2016; 84(1) : 101-4.
- 18) Miyake S, Nobeyama Y, Baba-Honda H, Nakagawa H. Case of ecthyma gangrenosum in which only methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis* was detected. *J Dermatol* 2016; 43(4) : 460-2.
- 19) Hayashi M, Yanaba K, Umezawa Y, Asahina A, Nakagawa H. Impact of anti-tumor necrosis factor- α agents on serum levels of KL-6 and surfactant protein-D in patients with psoriasis. *J Dermatol* 2017 Mar 31. [Epub ahead of print]
- 20) Imafuku S, Honma M, Okubo Y, Komine M, Ohtsuki M, Morita A, Seko N, Kawashima N, Ito S, Shima T, Nakagawa H. Efficacy and safety of secukinumab in patients with generalized pustular psoriasis: a 52-week analysis from phase III open-label multicenter Japanese study. *J Dermatol* 2016; 43(9) : 1011-7.
- 21) Nobeyama Y, Umezawa Y, Nakagawa H. Less-invasive analysis of DNA methylation using psoriatic scales. *J Dermatol Sci* 2016; 83(1) : 70-3.
- 22) Salakhieva DV, Sadreev II, Chen MZ, Umezawa Y, Evstifeev AI, Welsh GI, Kotov NV. Kinetic regulation of multi-ligand binding proteins. *BMC Syst Biol* 2016; 10 : 32.
- 23) Asahina A, Umezawa Y, Yanaba K, Nakagawa H. Serum C-reactive protein levels in Japanese patients with psoriasis and psoriatic arthritis: long-term differential effects of biologics. *J Dermatol* 2016; 43(7) : 779-84.
- 24) Yanaba K, Umezawa Y, Honda H, Sato R, Chiba M, Kikuchi S, Asahina A, Nakagawa H. Antinuclear antibody formation following administration of anti-tumor necrosis factor agents in Japanese patients with psoriasis. *J Dermatol* 2016; 43(7) : 443-4.
- 25) Umezawa Y, Nakagawa H, Niuro H, Ootaki K, Japanese Brodalumab Study Group. Long-term clinical safety and efficacy of brodalumab in the treatment of Japanese patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016; 30(11) : 1957-60.
- 26) Torii H, Terui T, Matsukawa M, Takesaki K, Ohtsuki M, Nakagawa H: Japanese Dermatological Association (JDA) PMS committee. Safety profiles and efficacy of infliximab therapy in Japanese patients with plaque psoriasis with or without psoriatic arthritis, pustular psoriasis or psoriatic erythroderma: results from the prospective post-marketing surveillance. *J Dermatol* 2016; 43(7) : 767-78.
- 27) Yanaba K, Umezawa Y, Honda H, Sato R, Chiba M, Kikuchi S, Asahina A, Nakagawa H. Antinuclear antibody formation following administration of anti-tumor necrosis factor agents in Japanese patients with psoriasis. *J Dermatol* 2016; 43(4) : 443-4.
- 28) Maki T, Yanaba K, Ishiuchi Y, Umezawa Y, Asahina A, Nakagawa H. Recurrent neutrophilic dermatosis of the face: a report of two cases and review of the literature. *J Dermatol* 2016; 43(7) : 811-4.
- 29) Shibata Y, Yanaba K, Ito K, Nishimura R, Miyawaki T, Nakagawa H. Nodular fasciitis on the face. *J Dermatol* 2016; 43(10) : 1235-6.
- 30) Kubo N, Yanaba K, Kikuchi S, Fukuchi O, Nakagawa H, Namba H, Muro Y. Juvenile dermatomyositis positive for anti-DNA mismatch repair enzyme antibodies. *Eur J Dermatol* 2017; 27(1) : 97-9.

II. 総 説

- 1) 朝比奈昭彦. 【免疫疾患 Update】皮膚関連疾患 生物学的製剤総論. *クリニシアン* 2016; 63(2) : 223-9.
- 2) 朝比奈昭彦. 【乾癬性関節炎が分かる！-多角的アプローチで早期診断を】(Part3) 乾癬性関節炎の治療戦略(総説06) 乾癬性関節炎の患者にどの生物学的製剤を選択するか. *Visual Dermatol* 2016; 15(5) : 501-5.
- 3) 朝比奈昭彦. 【皮膚科の薬剤と医療機器 最近10年間の進歩】最近の新薬について 乾癬関連 乾癬の新薬 今後の展望. *皮膚臨床* 2016; 58(6) : 833-42.
- 4) 松崎大幸, 梅澤慶紀. 【子どもの皮膚を診る】角化症 乾癬. *小児内科* 2016; 48(4) : 493-7.
- 5) 梅澤慶紀, 中川秀己. 【最近のトピックス 2016 Clinical Dermatology 2016】新しい検査法と診断法 乾癬性関節炎の質問票. *臨床皮膚科* 2016; 70(5) : 85-90.
- 6) 百瀬まみ, 梅澤慶紀, 朝比奈昭彦, 中川秀己. よく使う日常治療薬の正しい使い方 乾癬治療薬の正しい使い方. *レジデントノート* 2016; 18(7) : 1303-7.
- 7) 梅澤慶紀, 朝比奈昭彦, 中川秀己. 乾癬の頭部病変. *皮膚と美容* 2016; 48(3) : 90-7.
- 8) 梅澤慶紀, 朝比奈昭彦, 中川秀己. 【皮膚科内服剤の使用法と留意点】シクロスポリンとエトレチナート. *Derma*. 2016; 246 : 43-9.

- 9) 築場広一, 中川秀己. 乾癬における non-anti-TNF biologics. リウマチ科 2016; 56(3): 333-6.
- 10) 築場広一. 【まるわかり! 膠原病のすべて】混合性結合組織病の診断から治療まで. Derma. 2016; 250: 35-40.

III. 学会発表

- 1) 石氏陽三. (特別企画 4: 痛みとかゆみを解き明かす) かゆみを感じる脳, 痛みを感じる脳. 第 115 回日本皮膚科学会総会. 京都, 6 月.
- 2) 伊藤宗成. (特別企画 1: 再生医学) 皮膚科領域における再生医療の変遷~植皮術から iPS 細胞まで~. 第 115 回日本皮膚科学会総会. 京都, 6 月.
- 3) 石川真帆子, 延山嘉真, 太田有史, 中川秀己, 神尾麻紀子, 加藤久美子. 乳癌を合併した神経線維腫症 1 型男性患者の 1 例. 第 80 回日本皮膚科学会東部支部学術大会. 浜松, 10 月.
- 4) 金谷瑠奈, 伊藤宗成, 延山嘉真, 伊藤慶悟, 村山 梓, 中川秀己, 石田勝大. ニボルマブ投与中止後も完全寛解を維持している desmoplastic melanoma の肺転移例. 第 80 回日本皮膚科学会東部支部学術大会. 浜松, 10 月.
- 5) 金谷瑠奈, 延山嘉真, 伊藤宗成, 伊東慶悟, 谷戸克己, 中川秀己, 石田勝大. ニボルマブ投与中止 13 ヶ月後も CR を維持した線維形成性黒色腫の肺転移例. 第 133 回成医会総会. 東京, 10 月.
- 6) 盛島美弥, 延山嘉真, 谷戸克己, 石地尚興, 中川秀己. びまん性神経線維腫の臀部慢性膿皮症を合併した神経線維腫症 1 型の 1 例. 第 8 回日本レックリングハウゼン病学会学術大会. 米子, 12 月.
- 7) 井ノ口早苗, 延山嘉真, 百瀬まみ, 大森康高, 小林光, 中川秀己. 隆鼻目的のヒアルロン酸注入による虚血性皮膚・眼障害の 1 例. 第 867 回日本皮膚科学会東京地方会. 東京, 7 月.
- 8) 九穂尚子, 延山嘉真, 石川真帆子, 佐藤玲子, 井ノ口早苗, 百瀬まみ, 山根理恵, 大森康高, 小林 光, 伊藤宗成, 中川秀己. 自壊した有茎性石灰化上皮腫の 1 例. 第 866 回日本皮膚科学会東京地方会. 東京, 6 月.
- 9) 脇 裕磨, 延山嘉真, 林 玲華, 小林 光, 伊藤宗成, 中川秀己, 石田勝大. 有茎性を呈した悪性黒色腫の 1 例. 第 866 回日本皮膚科学会東京地方会. 東京, 6 月.
- 10) 井ノ口早苗, 延山嘉真, 小林 光, 小原明希, 宇野能子, 北川和男, 石地尚興, 中川秀己. 直腸周囲の筋肉変性をきたした褥瘡の 1 例. 第 18 回日本褥瘡学会学術集会. 横浜, 9 月.
- 11) 片木宏昭, 廣岡信一, 野村浩一, 伊東慶悟, 延山嘉真, 中川秀己, 大田泰徳, 鷹橋浩幸, 池上雅博. 緩徐な経過を示した原発性皮膚 CD8 陽性 CD30 陽性 T 細胞性リンパ増殖性疾患の 1 例. 第 105 回日本病理学会総会. 仙台, 5 月.
- 12) 延山嘉真. (Future dermatological session 教育講演) 皮膚悪性腫瘍, その診療の進歩. 第 115 回日本皮膚科学会総会. 京都, 6 月.
- 13) 延山嘉真. (市民公開講座: 進歩する乾癬・悪性黒色腫の診療) 悪性黒色腫の診断-早期診断-早期治療のために-. 第 115 回日本皮膚科学会総会. 京都, 6 月.
- 14) 築場広一. (Future dermatological session 教育講演) 膠原病の皮疹のみかた-皮膚から全身を読み解く-. 第 115 回日本皮膚科学会総会. 京都, 6 月.
- 15) 築場広一. (ワークショップ 4: 同一分子細胞に対する正と負の免疫制御) 制御性 B 細胞. 第 44 回日本臨床免疫学会総会. 東京, 9 月.
- 16) 築場広一. (ミニシンポジウム 1: Breg と皮膚疾患) 乾癬と Breg. 第 80 回日本皮膚科学会東部支部学術大会. 浜松, 10 月.
- 17) Yanaba K. (Sweets seminar 3: Novel therapeutic approach for psoriasis) Impact of anti-TNF- α agents on treatment for psoriatic arthritis. 日本研究皮膚科学会第 41 回年次学術大会・総会. 仙台, 12 月.
- 18) Ishiiji Y, Umezawa Y, Aizawa N, Inokuchi S, Asahina A, Yanaba K, Ebata T, Nakagawa H. Evaluation of the clinical characteristics of pruritus in patients with psoriasis using the Japanese version of the 5-D itch scale. 日本研究皮膚科学会第 41 回年次学術大会・総会. 仙台, 12 月.
- 19) Yoshihara Y, Yanaba K, Hayashi M, Chiba M, Ishiiji Y, Ishiji T, Nakagawa H. IL-10-producing regulatory B cells are decreased in patients with atopic dermatitis and are inversely correlated with disease severity. 日本研究皮膚科学会第 41 回年次学術大会・総会. 仙台, 12 月.
- 20) Watanabe Y, Kobayashi H, Nobeyama Y, Nakagawa H. The effectiveness of IL-24 induced by IFN- β on melanoma 日本研究皮膚科学会第 41 回年次学術大会・総会. 仙台, 12 月.

IV. 著 書

- 1) 朝比奈昭彦. III. 注射薬 1. 生物学的製剤 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.
- 2) 朝比奈昭彦. 第 1 章: 薬物療法の基礎知識 15. その他の治療薬 (11) 皮膚科領域の生物学的製剤について教えてください. 大谷道輝 (東京通信病院), 宮地良樹 (滋賀県立成人病センター, 京都大) 編. マイスターから学ぶ 皮膚科治療薬の服薬指導. 東京: メディカルレビュー社, 2016. p.192-3.
- 3) 朝比奈昭彦. I. 湿疹, 皮膚炎 8. 慢性単純性苔癬.

渡辺晋一(帝京大), 古川福実(和歌山県立医科大)編.
皮膚疾患最新の治療 2017-2018. 東京: 南江堂,
2017. p.47.

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
教授: 青木 学	放射線治療学
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: 中田 典生	超音波診断学
准教授: 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
講師: 川上 剛	放射線診断学

教育・研究概要

I. 画像診断部門

1. IDH (isocitrate dehydrogenase) 遺伝子変異の有無による膠芽腫の画像所見の相違について検討

2016年のWHOの中枢神経系腫瘍の分類の改訂に伴い、組織型に加え分子遺伝学的なパラメーターが多く腫瘍の診断に使用されるようになった。特に神経膠腫の分類においてはIDH遺伝子の変異の有無が重要な項目の1つとなっている。そこで我々はIDH遺伝子変異の有無による膠芽腫の画像所見の相違について検討した。

2. 頭頸部癌頸部リンパ節転移: Computed Tomography (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、有用性を検討した。

3. 心電図同期 Multidetector row CT (MDCT)を用いた冠動脈の血管炎、血管周囲炎の検討
高安動脈炎等の全身性血管炎、全身性エリテマトーデス等の自己免疫疾患、Immunoglobulin G (IgG) 4関連疾患などのリンパ増殖性疾患等、様々な疾患において、冠動脈に血管炎や血管周囲炎を合併することが知られており、それらの診断、評価における心電図同期MDCTの有用性を検討した。

4. Airspace Enlargement with Fibrosis (AEF)の吸気、呼気CTにおける嚢胞サイズ変化の検討

近年、喫煙と関連して線維化を伴う肺嚢胞として AEF の概念が提唱されているが、その定義、病態は確立されていない。今回、呼吸時の反復する嚢胞の拡張と収縮が AEF 形成及び増大の原因と仮定し、吸気、呼気による嚢胞サイズの変化を AEF、プラ、蜂巢肺とで比較した。

5. 乳腺領域での Volume Navigation (V-NAVI) を用いた超音波／超音波 fusion 画像に関する検討

V-NAVI では予め GPS 付 3D 超音波画像を取得しておくことにより、超音波検査時にリアルタイムで超音波／超音波 fusion 画像の評価が可能である。乳腺領域において fusion 画像の評価を行い、その有用性を検討した。

6. 非造影 Magnetic Resonance Imaging (MRI) と Endoscopic Ultrasound (EUS) による膵 Intraductal papillary mucinous neoplasm (IPMN) の悪性度診断の検討

病理組織診断が得られた膵 IPMN38 例に対して非造影 MRI と EUS による悪性度診断能を評価した。

7. 癒着胎盤における MRI-Ultrasound (US) fusion の検討

癒着胎盤が疑われる症例において、MRI-US fusion を試み、癒着胎盤を示唆する MRI あるいは超音波所見の対比を行った。

8. 手の乾癬性関節炎における骨変化と炎症性病変の検出能に関する Dual Energy CT (DECT) iodine map と造影 MRI の比較試験

手の乾癬性関節炎の評価項目における DECT と MRI の検出能を比較し DECT の有用性を検討した。

II. 超音波診断部門

定量解析を用いた造影超音波検査による乳腺腫瘍の良悪性の鑑別を検討した。

III. 核医学部門

1. 小児 I-123 IMZ ベンゾジアゼピン受容体画像の生理的発達の検討

小児のベンゾジアゼピン受容体画像は特に 2 歳までにダイナミックな変化し、その後も成人に至るまで、小脳と大脳の集積比に変化が継続する。特に 2 歳までは血流も生理的発達もダイナミックに変化し、これに類似した大脳での集積分布の変化が起こる。埼玉県立小児医療センターとの共同研究にて、痙攣など症状を認めたと、MRI にて異常所見がなく、後遺症を残さなかった症例を中心に生理的発達を検討した。

IV. インターベンショナルラジオロジー部門

1. 胃静脈瘤に対する balloon-occluded trans-femoral obliteration (BRTO) における co-axial double balloon catheter system (CDBCS) の有用性に関する検討

CDBCS は 9Fr と 5Fr のバルーンカテーテルが同軸上に組み合わせられたデバイスである。この 5Fr バルーンカテーテルは非常に柔軟であるため、末梢到達性が高い。このシステムを使用して胃静脈瘤に対して BRTO を施行した群と、従来型の単一バルーンカテーテルシステムを使用した群を比較し、CDBCS の有用性に関する検討を行った。

V. 放射線治療部門

1. 放射線治療に伴う皮膚症状の定量的評価に関する研究

放射線治療進行に伴う皮膚症状の変化を定量的に測定し、線量との関係を導くことを目標とする。従来の定性的評価や QOL 指標による測定も行い、指標の有用性を検証する。本研究は慈恵医大がリーダーとして行った多施設共同研究である。

「点検・評価」

1. 画像診断部門

1) IDH 遺伝子変異の有無による膠芽腫の画像所見の相違について検討

画像上背景に low grade glioma を確認できない膠芽腫についてはほとんどが IDH 遺伝子変異を有さなかったのに対し、low grade glioma が存在すると考えられた症例については IDH 遺伝子変異を有するものと有さないものが同程度の比率であった。その他の項目については引き続き検討中である。

2) 頭頸部癌の頸部リンパ節転移に対する CT scoring system による評価

CT scoring system を用いた頸部リンパ節転移の評価の、臨床での実践の有用性が確認された。引き続き頸部郭清術施行例で病理結果と対比、有用性を検討中である。

3) 心電図同期 MDCT を用いた冠動脈の血管炎、血管周囲炎の検討

心電図同期 MDCT は客観性に優れ、また非侵襲的に血管炎や血管周囲炎などの合併症の評価が可能であった。

4) AEF の吸気、呼気 CT における嚢胞サイズ変化の検討

20 例の喫煙関連の肺嚢胞性疾患 (AEF4, 気腫 10, 特発性肺線維症 6) を検討したところ、AEF4

例全例で呼吸気での嚢胞サイズの顕著な変化が見られたが、特発性肺線維症ではほとんどサイズの変化が見られなかった。気腫例では変化が見られないものから明瞭なものまで多様であった。呼吸による嚢胞サイズの変化と AEF の強い関連が示唆された。

5) 乳腺領域での V-NAVI を用いた超音波／超音波 fusion 画像に関する検討

病変検索時における術者のストレス軽減、化学療法前後の効果判定、外科医や患者に経時的変化を分かりやすく提示できるなどの臨床的有用性が確認できた。化学療法後に同定困難な程度に縮小した病変の評価に関して病理結果との対比、有用性を検討中である。

6) 非造影 MRI と EUS による膵 IPMN の悪性度診断の検討

非造影 MRI にて膵 IPMN の悪性度診断を行った結果に非造影 EUS 所見を加える有用性は限定的であった。1つないし2つ以上の worrisome features を有し、High risk stigmata が無い患者においては造影 EUS での評価が推奨されるとの結果が得られた。

7) 癒着胎盤における MRI-US fusion の検討

MRI-US fusion は、ほとんどの症例で可能であった。MRI における異常血管は超音波検査での血流を伴うラクナに相当し、癒着胎盤を示唆した。T2 dark band は癒着胎盤の症例の50%に認められたが、超音波では不明であった。MRI と超音波は相補的な役割を果たしている。

8) 手の乾癬性関節炎における骨変化と炎症性病変の検出能に関する DECT iodine map と造影 MRI の比較試験

DECT は MRI よりも正確に骨変化を評価でき、炎症性病変の検出においても特に小関節でその有用性がある可能性がある。

2. 超音波診断部門

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。

3. 核医学部門

1) 小児 I-123 IMZ ベンゾジアゼピン受容体画像の生理的発達の検討

48 例の MRI にて異常がなく、後遺症の出現しなかった症例の検討を行った。前頭葉が高い集積を獲得するには最も時間を要し、後頭葉、小脳の獲得が早かった。また小脳の相対的集積低下は12歳以降に出現し始めた。

4. インターベンショナルラジオロジー部門

1) 胃静脈瘤に対する BRTO における CDBCS の有用性に関する検討

手技時間は CDBCS 群で有意に短かったが、硬化剤の使用量に関しては両群間での有意差は認められなかった。

5. 放射線治療部門

1) 放射線治療に伴う皮膚症状の定量的評価に関する研究

全施設登録は40例、うち慈恵医大は7例登録した。10Gy 程度で照射野の皮膚温上昇と紅斑量増加、30Gy 程度で角質水分量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 照射終了より増加を認めた。角質水分量低下と TEWL は半年程度で改善を認めた。本法より放射線による皮膚症状変化の定量化が可能となり、予防や治療方法の有用性を評価する指標となり得る。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Yamauchi H, Buehler M, Goodsitt MM, Keshavarzi N, Srinivasan A. Dual-energy CT-based differentiation of benign posttreatment changes from primary or recurrent malignancy of the head and neck: comparison of spectral hounsfield units at 40 and 70 keV and iodine concentration. *AJR Am J Roentgenol* 2016; 206(3): 580-7.
- 2) Baba A, Ojiri H, Dogru M, Tanaka Y, Takahashi S, Mogami T, Kobashi Y, Yamazoe S, Nozawa Y, Ogino N, Yamauchi H, Aoyagi Y. An unusual clinical presentation of Kimura disease manifesting with a typical cephalocervical lesion and an atypical subcutaneous hip mass lesion. *Intern Med* 2016; 55(8): 1017-20.
- 3) Baba A, Okuyama Y, Kaida S, Matsui J. Torsion of the gallbladder. *International Journal of Clinical & Medical Images* 2016; 3(6): 481.
- 4) Igarashi T, Ashida H, Morikawa K, Motohashi K, Fukuda K. Use of BI-RADS-MRI descriptors for differentiation between mucinous carcinoma and fibroadenoma. *Eur J Radiol* 2016; 85(6): 1092-8.
- 5) Ouchi K, Sakuma T, Kawai M, Fukuda K. Incidence and appearances of coronary sinus anomalies in adults on cardiac CT. *Jpn J Radiol* 2016; 34(10): 684-90.
- 6) Michimoto K, Shimizu K, Kameoka Y, Sadaoka S, Miki J, Kishimoto K. Transcatheter arterial embolization with a mixture of absolute ethanol and iodized

oil for poorly visualized endophytic renal masses prior to CT-guided percutaneous cryoablation. *Cardio-vasc Intervent Radiol* 2016; 39(11) : 1589-94.

7) Fukuda T, Umezawa Y, Tojo S, Yonenaga T, Asahina A, Nakagawa H, Fukuda K. Initial experience of using Dual Energy CT with Iodine overlay image for hand psoriatic arthritis: comparison study with contrast enhanced MRI. *Radiology* 2017; 284(1) : 134-42. Epub 2017 Jan 3.

III. 学会発表

1) Fukuda T, Hagiwara K, Kurosaka D, Fukuda K. (International concurrent workshop clinical 12: spondyloarthritis and gout) Evaluation of hand psoriatic arthritis with dual-energy CT iodine mapping: comparison with contrast enhanced MRI. 第60回日本リウマチ学会総会・学術集会. 横浜, 4月.

2) Uchiyama M, Matsumoto M, Tsujimura A, Kanno M, Kinbara K, Oguma E, Hamano S. Cerebral perfusion scintigraphy and 123I-iomazenil scintigraphy: physiological development and some cases. IAEA (International Atomic Energy Agency) Workshop: Nuclear Medicine Techniques in Neurological Diseases: Emphasis on Oncology and Neurology. Osaka, May.

3) Fukuda T, Umezawa Y, Tojo S, Yonenaga T, Asahina A, Hidemi N, Fukuda K. Dual energy CT with iodine map is promising new imaging modality in the evaluation of hand psoriatic arthritis. EULAR 2016 (Annual European Congress of Rheumatology). London, June.

4) Mima Y, Masuda K, Motohashi K, Morikawa K, Shimizu K, Ashida H, Fukuda K. Duodenal perforation after transcatheter arterial chemoembolization (TACE) for hepatocellular carcinomas (HCCs). IC-CIR 2016 (International Conference on Complications in Interventional Radiology). Pörtschach am Wörthersee, July.

5) Shimizu K, Michimoto K, Kameoka Y, Takahashi N, Sadaoka S. Infarction of the dorsal column of the spinal cord after embolization of the bronchial artery for massive hemoptysis. ICCIR 2016 (International Conference on Complications in Interventional Radiology). Pörtschach am Wörthersee, July.

6) Yamada T. Unusual variant of congenital pulmonary venolobar syndrome: usefulness of multisection CT. 10th Asian Society of Cardiovascular Imaging Congress 2016. Singapore, Aug.

7) Masuda K, Takenaga S, Ashida H, Enoki K. Two

cases of bleeding small intestinal varices successfully treated by balloon-occluded retrograde transvenous obliteration (B-RTO) using n-butyl 2 cyanoacrylate. CIRSE (Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe) 2016. Barcelona, Sept.

8) Yamazoe S, Katayama M, Nozawa Y, Baba A, Inoue S, Munetomo Y, Kobashi Y, Mogami T. Diagnosis and treatment of iatrogenic vertebral basilar insufficiency caused by screws of posterior cervical spinal fusion. CIRSE (Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe) 2016. Barcelona, Sept.

9) Michimoto K, Shimizu K, Kameoka Y, Miki J, Kishimoto K, Sadaoka S. Techniques to avoid complications during percutaneous cryoablation for renal cell carcinomas: all that we should know. CIRSE (Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe) 2016. Barcelona, Sept.

10) Kobashi Y, Munetomo Y, Baba A, Yamazoe S, Mogami T. Primary diaphyseal osteosarcoma. Progress in Radiology 2016: 11th Symposium of the Japanese Scandinavian Radiological Society & 14th Nordic Japan PACS Symposium. Tokyo, Sept.

11) Michimoto K, Shimizu K, Kurata N, Kanyama E, Gomi T, Kuribayashi H, Sadaoka S, Miki J, Kishimoto K. A successful case of percutaneous cryoablation for metastatic renal tumors from ovarian carcinoid. 第43回日本低温医学会総会. 東京, 10月.

12) Munetomo Y, Yamazoe S, Baba A, Kobashi Y, Mogami T. Successful endovascular treatment for rectal arteriovenous fistula after pelvic trauma. ASVS (Asian Society for Vascular Surgery) 2016. Singapore, Oct.

13) Fukuda T, Misumi S, Fukuda K. Clinically amyopathic dermatomyositis (CADM) with rapidly progressive interstitial pneumonia (RPIP); analysis of its early CT features. ESTI (European Society of Thoracic Imaging) Thoracic Summit 2016. Krakow, Oct.

14) Kobashi Y, Munetomo Y, Baba A, Yamazoe S, Mogami T. MR finding of deltoid ligament tear: how often do both ATFL and deltoid ligament tear occur at the same time? 6th AFFAS (Asian Federation of Foot and Ankle Surgeons). Nara, Nov.

15) 関根 広, 木嶋良和, 小林雅夫, 伊丹 純, 高橋加奈, 井垣 浩, 水谷 仁, 野本由人, 菊地克子, 松下晴雄, 野澤桂子. 乳房温存術後の放射線治療に伴う皮膚症状の非侵襲的な客観評価法の開発. 日本放射線腫瘍学会第29回学術大会. 京都, 11月.

16) Fukuda T, Umezawa Y, Asahina A, Nakagawa H,

Hagiwara K, Yonenaga T, Fukuda K. Dual-Energy CT with iodine map: spectrum of hand psoriatic arthritis. RSNA 2016 (The 102nd Scientific Assembly & Annual Meeting of the Radiological Society of North America). Chicago, Nov.

- 17) Kobashi Y, Munetomo Y, Baba A, Yamazoe S, Mogami T. MR finding of Deltoid ligament tear: how often the ATFL tear is complicated with the deltoid ligament tear? AMS 2017 (19th Annual Meeting and Refresher Course of the Asian Musculoskeletal Society) in Tokyo Joint Meeting with Japanese Society of Musculoskeletal Radiology (JSMR) and Bone & Soft Tissue Tumour Club (BTC) of Japan. Tokyo, Jan.
- 18) Tokashiki T, Sakuma T, Fukuda K. A report of a case with POEMS syndrome found by pulmonary hypertension. AMS 2017 (19th Annual Meeting and Refresher Course of the Asian Musculoskeletal Society) in Tokyo Joint Meeting with Japanese Society of Musculoskeletal Radiology (JSMR) and Bone & Soft Tissue Tumour Club of Japanese pathologists (BTC). Tokyo, Jan.

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
 (富士市立中央病院に outward 中)
 客員教授： 羽生 信義 消化管外科
 (町田市民病院に outward 中)
 客員教授： 大塚 正彦 消化管外科
 (川口市立医療センターに outward 中)
 客員教授： 池内 健二 消化管外科
 (仁淀病院に outward 中)
 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： 小川 匡市 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
 准教授： 河野 修三 消化管外科
 准教授： 高山 澄夫 消化管外科
 (益子病院に outward 中)
 准教授： 柳澤 暁 肝胆膵外科
 (佐々木病院に outward 中)
 准教授： 松田 実 肝胆膵外科
 (春日部中央総合病院に outward 中)
 准教授： 中林 幸夫 肝胆膵外科
 (川口医療センターに outward 中)
 准教授： 小村 伸朗 消化管外科
 (西埼玉中央病院に outward 中)
 准教授： 田辺 義明 肝胆膵外科
 (新百合ヶ丘総合病院に outward 中)
 准教授： 保谷 芳行 消化管外科
 (町田市民病院に outward 中)
 准教授： 田中 知行 肝胆膵外科
 (東急病院に outward 中)
 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 消化管外科
 講 師： 薄葉 輝之 肝胆膵外科
 講 師： 柴 浩明 肝胆膵外科
 (新百合ヶ丘総合病院に outward 中)
 講 師： 志田 敦男 消化管外科
 講 師： 水崎 馨 肝胆膵外科
 (三島中央病院に outward 中)
 講 師： 三浦英一朗 消化管外科
 (神奈川県リハビリテーション病院に outward 中)

講師： 梶本 徹也 消化管外科

(富士市立中央病院に出席中)

講師： 渡部 通章 消化管外科

(厚木市立病院に出席中)

講師： 小林 徹也 消化管外科

(新百合ヶ丘総合病院に出席中)

講師： 坪井 一人 消化管外科

(富士市立中央病院に出席中)

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。さらに、2016 年からアカラシアに対し Per-oral endoscopic myotomy (POEM) を行い、ニーズや病態を考慮し、最適な治療を実践している。基礎研究としては、DNA chips を用いたマイクロアレイ解析の結果から新しい癌分子マーカーの開発を行っている。食道癌におけるユビキチン結合酵素 (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ーを用いて評価し、至適胃管作製の指標や術後の合併症 (狭窄、縫合不全) との関連性を引き続き検討している。また食道癌手術における術後の反回神経麻痺の予防ならびに術中予測について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。2016 年から新たに HRM を用いて上部食道括約筋ならびに残食道の食道切除術後の運動機能を評価し始めた。

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 RT-PCR を行い転移に関するリスクファクターを探索している。また、BMI35 以上の肥満患者に対する減量手術 (腹腔鏡下胃スリーブ状切除術) を開始した。これまでに 3 症例に施行し、いずれも術後経過は順調である。

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と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。

我々は消化器内科と合同でカンファレンスの開催、大腸癌化学療法のデータベースの症例登録を行っており、以前より用いている大腸がん手術のデータベースと併用することで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、今年度より 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むことを目指している。

基礎研究として癌部及び粘膜における組織を採取し、タンパク質の発現を網羅的に解析することで腫瘍マーカーや治療標的となるうるタンパク質を同定することを目標としている。大腸癌手術検体から cDNA ライブラリーを作成し、生化学講座 (吉田清嗣教授) との共同研究で大腸癌の進展・増殖に関与すると考えられる細胞内シグナル分子の発現解析を行う。現在、細胞周期制御や c-jun/c-myc のリン酸化に関与している DYRK2 の解析を行っており、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 Matrix metalloproteinase (MMP) 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脱出し、転移臓器へと到達する。そのため癌転移のイニシエーターである 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、その発現調節による再発・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

生体肝移植術は現在まで ABO 血液型不適合移植 3 例を含む計 20 例施行した。術後経過は良好で、ドナーは全員早期に術前状態に復し、レシピエントも入院死亡なく術後早期に退院している。急性肝不全例への適応拡大を準備中で、今後脳死移植施設認定を目指す。

当科での肝細胞癌切除後 5 年生存率は 75% と全国調査の 56.8% に比べ良好である。肝細胞癌（特に非 B 非 C 型）の臨床病理学的特徴を検討し治療成績向上をはかる。

膵・胆道癌の新規化学療法では、メシル酸ナファモスタット (NAM) が NF- κ B を不活化し、抗癌剤併用下で抗腫瘍効果を増強することを見出し、オリジナルの臨床試験（第 II 相）を切除不能膵癌 (NAM・塩酸ゲムシタピン (Gem)・S-1 療法)、切除不能胆道癌 (Gem・シスプラチン・S-1 療法) に導入し、外科手術 conversion 可能症例には切除も行っている。基礎研究では様々な癌腫で、NF- κ B を標的とした抗癌剤感受性改善に関する研究を継続している。

下部消化管癌と連携し切除可能な大腸癌肝転移例に積極的な先行切除を行い、切除不能例には切除への conversion を念頭に置き化学療法を施行している。両葉多発病変にも門脈塞栓併用の二期的肝切除等で根治切除を目指している。

腹腔鏡下手術の導入で低侵襲化をはかり、肝切除（部分切除・外側区域切除）、膵体尾部切除（低悪性度膵腫瘍）を施行してきた。2016 年度より保険収載された肝部分切除・外側区域切除以外の肝切除、膵頭十二指腸切除、悪性疾患に対する膵体尾部切除についても施設基準を満たしており、腹腔鏡下手術を導入すべく準備中である。

生体肝移植手術等の肝切除に 3-D 画像解析ソフトによる術前シミュレーションを導入し安全で正確な手術を行っている。第三病院では高次元医用画像工学研究所と共に開発した手術ナビゲーションを開腹手術に加えて腹腔鏡下手術にも応用している。

術後早期栄養 (ERAS) や化学療法時の栄養療法を実践し、サルコペニアと予後・合併症との関連も検討中である。

周術期サーベイランスで手術部位感染症リスク因子の解析と介入を行い手術成績向上に努めている。

現在 5 名の大学院生が基礎研究に従事している。臨床では新たに 1 名が肝胆膵外科高度技能専門医に認定され本学 4 人目となった。附属 4 病院と川口市立医療センターの 5 施設が修練施設に認定され、高

度技能専門医取得に向けた修練体制が整備されている。また内視鏡外科技術認定医、ICD、外科栄養 (TNT) 等の資格取得も支援している。周術期管理と高度な肝胆膵手術手技の習得、データ解析により国内外での学会発表、英文論文作成ができるよう指導している。

「点検・評価」

HRM とインピーダンス法を術前後に行い、食道運動機能疾患に対する手術効果も評価可能となった。ユビキチン類似蛋白質である SUMO-1 の高発現群では脈管侵襲やリンパ節転移が有意に多く、悪性度の高い食道癌での発現が亢進していた。食道癌の新しい癌分子マーカーとして有望であることが示唆された。サーモグラフィーによる再建胃管の評価によって、適切な吻合部位を同定することができ術後の縫合不全を低減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。食道切除術後の残食道の運動機能評価に関しては、HRM を用いることで術後の誤嚥や嚥下機能障害の原因を客観的に評価できるようになった。

センチネルノードナビゲーション手術 (SNNS) 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。2017 年には第 19 回 SNNS 研究会学術集会を三森教雄教授が主催する予定である。また当科における SNNS 術関連の英文原著・総説は 2003 年以降、これまでに 10 編以上英語論文化されている。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。最近の研究結果としては、核内転写調節因子である ZNF217 (Zinc finger protein 217) が独立した予後増悪因子であること解明した。¹³C 呼気試験法による胃切除後消化管機能診断は学術的に高く評価されており、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。

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と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おり、今後特に非 B 非 C 型肝細胞癌に関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、二次的肝切除を駆使した積極的肝切除を進める。肝胆膵脾領域の腹腔鏡下手術に積極的に取り組んでおり、今後も症例の蓄積を行なう。肝胆膵外科手術におけるナビゲーションの実用化を目指した研究が進んでいる。

外科手術成績の向上の面から、栄養療法や SSI 減少を目指しており、NST (Nutritional support team) や Infection control doctor, 感染制御チームとともに厳格な周術期管理を行い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。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) Hoya Y, Taki T, Watanabe A, Nakayoshi T, Okamoto T, Mitsumori N, Yanaga K. Durable flap-valve mitigation of duodeno-gastric reflux, remnant gastritis and dumping syndrome following Billroth I reconstruction. *J Gastrointest Surg* 2016; 20(4) : 772-5.
- 2) Nishikawa K, Fujita T, Yuda M, Yamamoto SR, Tanaka Y, Matsumoto A, Tanishima Y, Yano F, Mitsumori N, Yanaga K. Early postoperative endoscopy for targeted management of patients at risks of anastomotic complications after esophagectomy. *Surgery* 2016; 160(5) : 1294-301.
- 3) Takahashi N, Nimura H, Fujita T, Mitsumori N, Shiraishi N, Kitano S, Satodate H, Yanaga K. Laparo-

scopic sentinel node navigation surgery for early gastric cancer : a prospective multicenter trial. *Langenbecks Arch Surg* 2017; 402(1) : 27-32.

- 4) Yano F, Omura N, Tsuboi K, Hoshino M, Yamamoto SR, Akimoto S, Masuda T, Mitsumori N, Kashiwagi H, Yanaga K. Outcomes of redo surgery for failed laparoscopic fundoplication. *Esophagus* 2016; 13(3) : 290-4.
- 5) Tsuboi K, Omura N, Yano F, Hoshino M, Yamamoto SR, Akimoto S, Masuda T, Kashiwagi H, Yanaga K. Gender differences in both the pathology and surgical outcome of esophageal achalasia patients. *Surg Endosc* 2016; 30(12) : 5465-71.
- 6) Shida A, Mitsumori N, Fujioka S, Takano Y, Iwasaki T, Takahashi N, Ishibashi Y, Omura N, Yanaga K. Comparison of short-term and long-term clinical outcomes between laparoscopic and open total gastrectomy for patients with gastric cancer. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2016; 26(4) : 319-23.
- 7) Aoki H, Aoki M, Katsuta E, Ramanathan R, Idowu MO, Spiegel S, Takabe K. Host sphingosine kinase 1 worsens pancreatic cancer peritoneal carcinomatosis. *J Surg Res* 2016; 205(2) : 510-7.
- 8) Matsumoto A, Watanabe M, Mine S, Nishida K, Shigaki H, Kawabata K, Yanaga K, Sano T. Comparison of synchronous versus staged surgeries for patients with synchronous double cancers of the esophagus and head-and-neck. *Dis Esophagus* 2017; 30(1) : 1-6.
- 9) Hoshino M, Omura N, Yano F, Tsuboi K, Yamamoto SR, Akimoto S, Kashiwagi H, Yanaga K. Backflow prevention mechanism of laparoscopic Toupet fundoplication using high-resolution manometry. *Surg Endosc* 2016; 30(7) : 2703-10.
- 10) Konishi H, Nakada K, Kawamura M, Iwasaki T, Murakami K, Mitsumori N, Yanaga K. Impaired gastrointestinal function affects symptoms and alimentary status in patients after gastrectomy. *World J Surg* 2016; 40(11) : 2713-8.
- 11) Taki T, Hoya Y, Watanabe A, Nakayoshi T, Okamoto T, Sekine H, Mitsumori N, Yanaga K. Usefulness of chemoradiotherapy for inoperable gastric cancer. *Ann R Coll Surg Engl* 2017; 99(4) : 332-6. Epub 2016 Sep 23.
- 12) Fujisaki M, Shinohara T, Hanyu N, Kawano S, Tanaka Y, Watanabe A, Yanaga K. Laparoscopic gastrectomy for gastric cancer in the elderly patients. *Surg Endosc* 2016; 30(4) : 1380-7.
- 13) Akimoto S, Singhal S, Masuda T, Yamamoto SR,

- Svetanoff WJ, Mittal SK. Esophagogastric junction morphology and distal esophageal acid exposure. *Dig Dis Sci* 2016; 61(12) : 3537-44.
- 14) Suwa K, Nakajima S, Uno Y, Suzuki T, Sasaki S, Ushigome T, Eto K, Okamoto T, Yanaga K. Laparoscopic modified Sugarbaker parastomal hernia repair with 2-point anchoring and zigzag tacking of Parietex™ Parastomal Mesh technique. *Surg Endosc* 2016; 30(12) : 5628-34.
- 15) Eto K, Kosuge M, Ohkuma M, Haruki K, Neki K, Mitsumori N, Ishida K, Yanaga K. Comparison of transumbilical and conventional defunctioning ileostomy in laparoscopic anterior resections for rectal cancer. *Anticancer Res* 2016; 36(8) : 4139-44.
- 16) Fujioka S, Misawa T, Yanaga K. Isolating tape method is useful for an early judgment of curability during pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2016; 23(10) : E20-4.
- 17) Usuba T, Misawa T, Ito R, Yoshida K, Hanyu N, Yanaga K. Safety of no-stented pancreaticojejunostomy in pancreaticoduodenectomy for patients with soft pancreas. *Anticancer Res* 2016; 36(12) : 6619-23.
- 18) Sakamoto T, Ishii Y, Shiba H, Furukawa K, Fujiwara Y, Haruki K, Iwase Y, Shirai Y, Yanaga K. Inhibitory effect of anti-rheumatic drug iguratimod for hepatocellular carcinogenesis by inhibition of serum interleukin-8 production. *Anticancer Res* 2016; 36(7) : 3301-6.
- 19) Furukawa K, Gocho T, Shirai Y, Iwase R, Haruki K, Fujiwara Y, Shiba H, Misawa T, Yanaga K. The decline of amylase level of pancreatic juice after pancreaticoduodenectomy predicts postoperative pancreatic fistula. *Pancreas* 2016; 45(10) : 1474-7.
- 20) Haruki K, Shiba H, Shirai Y, Horiuchi T, Iwase R, Fujiwara Y, Furukawa K, Misawa T, Yanaga K. The C-reactive protein to albumin ratio predicts long-term outcomes in patients with pancreatic cancer after pancreatic resection. *World J Surg* 2016; 40(9) : 2254-60.
- 21) Haruki K, Shiba H, Horiuchi T, Sakamoto T, Gocho T, Fujiwara Y, Furukawa K, Misawa T, Yanaga K. Impact of the C-reactive protein to albumin ratio on long-term outcomes after hepatic resection for colorectal liver metastases. *Am J Surg* 2017 Feb 6. [Epub ahead of print]
- 22) Shirai Y, Uwagawa T, Shiba H, Shimada Y, Horiuchi T, Saito N, Furukawa K, Ohashi T, Yanaga K. Recombinant thrombomodulin suppresses tumor growth of pancreatic cancer by blocking thrombin-induced PAR1 and NF- κ B activation. *Surgery* 2017 161(6) : 1675-82. Epub 2017 Jan 13.
- 23) Horiuchi T, Uwagawa T, Shirai Y, Saito N, Iwase R, Haruki K, Shiba H, Ohashi T, Yanaga K. New treatment strategy with nuclear factor- κ B inhibitor for pancreatic cancer. *J Surg Res* 2016; 206(1) : 1-8.
- 24) 二川康郎, 奥井紀光, 藤原佑樹, 北村博頭, 伊藤隆介, 三澤健之, 三森教雄, 矢永勝彦. 十二指腸悪性狭窄に対する腹腔鏡下胃空腸バイパス術に関する検討. *日内視鏡外会誌* 2017; 22(2) : 189-98.
- 25) 坂本太郎, 二川康郎, 矢永勝彦, 中村雅史, 田中雅夫. 本邦における腹腔鏡下膝切除の現状 全国アンケート調査結果. *日内視鏡外会雑誌* 2016; 21(5) : 527-34.

II. 総 説

- 1) Shida A, Mitsumori N, Nimura N, Takano Y, Iwasaki T, Fujisaki M, Takahashi N, Yanaga K. Prediction of lymph node metastasis and sentinel node navigation surgery for patients with early-stage gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2016; 22(33) : 7431-9.
- 2) 矢野文章, 小村伸朗, 矢永勝彦. 【逆流性食道炎－最新の治療動向－】治療 逆流性食道炎に対する腹腔鏡下逆流防止手術. *日臨* 2016; 74(8) : 1316-21.
- 3) 星野真人, 小村伸朗, 矢野文章, 坪井一人, 山本世怜, 秋元俊亮, 柏木秀幸, 矢永勝彦. High-resolution manometry からみた腹腔鏡下 Toupet 型噴門形成術の逆流防止機序. *Prog Med* 2016; 36(3) : 352-3.
- 4) Suwa K, Okamoto T, Yanaga K. Closure versus non-closure of fascial defects in laparoscopic ventral and incisional hernia repairs: a review of the literature. *Surg Today* 2016; 46(7) : 764-73.
- 5) 河原秀次郎. 【誰も教えてくれなかった－慢性便秘の診かた】 ケース別対応難治性便秘の外科的治療. *Medicina* 2016; 53(9) : 1400-3.
- 6) 衛藤 謙, 石田勝大, 二宮友子, 矢永勝彦. 消化器外科セミナー 一時的臍部回腸ストーマ. *消外* 2017; 40(1) : 99-103
- 7) 岡本友好, 安田淳吾, 恩田真二, 矢永勝彦, 鈴木直樹, 服部麻木. 【Mesopancreasを攻める】イメージガイド型ナビゲーションシステムを用いた inferior pancreaticoduodenal artery の確認. *胆と膵* 2017; 38(1) : 93-7.

III. 学会発表

- 1) Nishikawa K, Yuda M, Tanaka Y, Yamamoto SR, Matsumoto A, Yano F, Mitsumori N, Katsuhiko Yanaga. (Surgical Forum) Clinical application of thermal imaging systems for simulation of gastric

- tube formation in esophageal reconstruction after esophagectomy. The Society for Surgery of the Alimentary Tract (SSAT) 57th Annual Meeting. San Diego, May.
- 2) Yamamoto SR, Yano F, Tsuboi T, Hoshino M, Akimoto S, Nishikawa K, Mitsumori N, Omura N, Kashiwagi H, Yanaga K. Correlation between findings of timed barium esophagogram and post-operative symptoms in patients with achalasia. ISDE 2016 (15th World Congress of the International Society for Diseases of the Esophagus). Singapore, Sept.
 - 3) Kawahara H, Ogawa M, Suwa K, Eto K T, Yanaga K. (Oral) Surgical outcome of laparoscopic colectomy for T4a colon cancer. 40th World Congress of the International College of Surgeons. Kyoto, Oct.
 - 4) Sugano H, Shirai Y, Saito N, Horiuchi T, Shiba H, Eto K, Uwagawa T, Ohashi T, Yanaga K. (Oral) Inhibitor of NF- κ B enhances the antitumor effect of radiation therapy in colorectal cancer. 12th Annual Academic Surgical Congress. Las Vegas, Feb.
 - 5) Misawa T, Yanaga K. 10-year experience with laparoscopic pancreatic surgery by a single surgeon: a challenge of minimizing postoperative pancreatic fistula. SAGES (Society for American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons) 2016 Annual Meeting. Boston, May.
 - 6) Uwagawa T, Sakamoto T, Nakaseko Y, Takano Y, Furukawa K, Kanehira S, Onda S, Gocho T, Shiba H, Arakawa Y, Aiba K, Yanaga K. Phase II study of combination chemotherapy of gemcitabine/S-1 with nafamostat mesilate for advanced unresectable pancreatic cancer: first report. ESMO (European Society for Medical Oncology) World Congress on Gastrointestinal Cancer 2016 (18th World Congress on Gastrointestinal Cancer). Barcelona, June.
 - 7) Gocho T, Yanaga K. (Panel: Liver Transplantation Vs. Resection for Hepatocellular Carcinoma; East Meets West) Comparison of criteria for resection of hepatocellular carcinoma. ACS Clinical Congress 2016 (102nd American College of Surgeons Annual Clinical Congress). Washington, D.C., Oct.
 - 8) Shirai Y, Shiba H, Uwagawa T, Shimada Y, Horiuchi T, Saito N, Sugano H, Iwase R, Haruki K, Fujiwara Y, Furukawa K, Ohashi T, Yanaga K. (Scientific forum) Recombinant thrombomodulin suppresses tumor growth of pancreatic cancer by blocking thrombin-induced NF- κ B activation. ACS Clinical Congress 2016 (102nd American College of Surgeons Annual Clinical Congress). Washington, D.C., Oct.
 - 9) Yasuda J, Okamoto T, Fujiwara Y, Suzuki F, Futagawa Y, Onda S, Yanaga K, Suzuki N, Hattori A. Clinical application of image-guided navigation surgery using tablet PC. ACCAS 2016 (The 12th Asian Conference on Computer Aided Surgery). Daejeon, Oct.
 - 10) Abe K, Uwagawa T, Nakaseko Y, Takano Y, Furukawa K, Onda S, Kanehira M, Sakamoto T, Shiba H, Gocho T, Ishida Y, Yanaga K. The validity of ω -3 fatty acids for patients on chemotherapy for biliary or pancreatic cancer. 12th Annual Academic Surgical Congress. Las Vegas, Mar.
 - 11) 小村伸朗, 矢野文章, 矢永勝彦. (ワークショップ 4: 難治性 GERD の病態から考える治療戦略) PPI 抵抗性 erosive GERD の病態と腹腔鏡下逆流防止手術の治療成績. 第 102 回日本消化器病学会総会. 東京, 4 月.
 - 12) 矢野文章, 小村伸朗, 坪井一人, 星野真人, 山本世裕, 秋元俊亮, 増田隆洋, 三森教雄, 柏木秀幸, 矢永勝彦. (ワークショップ 27: 内視鏡手術のトラブルシューティング) 食道良性疾患における腹腔鏡下手術の術中偶発症に対する対処法と術後経過. 第 71 回日本消化器外科学会総会. 徳島, 7 月.
 - 13) 松本 晶, 矢野文章, 谷島雄一郎, 坪井一人, 西川勝則, 石橋由朗, 三森教雄, 小村伸朗, 柏木秀幸, 矢永勝彦. (特別企画 2: 若手内視鏡外科認定取得者が教える認定のためのコツ) 食道アカラシアに対する腹腔鏡下 Heller-Dor 手術で内視鏡外科技術認定医を取得するための取り組み. 第 71 回日本消化器外科学会総会. 徳島, 7 月.
 - 14) 宇野耕平, 矢永勝彦. (シンポジウム 01: メタボリックサージェリーの新たな知見) 1 型糖尿病に対する Bariatric surgery の効果. 第 78 回日本臨床外科学会総会. 東京, 11 月.
 - 15) 諏訪勝仁, 牛込琢郎, 大津将路, 成廣哲史, 下山雄也, 岡本友好, 矢永勝彦. (ワークショップ 12: 腹腔鏡下腹壁癒痕ヘルニア修復術の定型化に向けた取り組み) 腹壁癒痕ヘルニア修復術におけるわれわれの術式選択. 第 29 回日本内視鏡外科学会総会. 横浜, 12 月.
 - 16) 衛藤 謙, 矢永勝彦, 小菅 誠, 北川和男, 根木 快, 平本悠樹, 武田光正, 宇野能子, 武田泰裕, 三森教雄, 大木隆生. (ワークショップ 16: 大腸癌治療における ERAS 導入とその実践) 大腸癌における腹腔鏡下大腸切除術に適した ERAS の鎮痛法: アセトアミノフェン定時投与+IVPCA の有用性に関する検討 (新しい ERAS の方向性). 第 116 回日本外科学会定期学術集会. 大阪, 4 月.
 - 17) 菅野 宏, 白井祥陸, 堀内 亮, 斉藤庸博, 根木 快, 小菅 誠, 柴 浩明, 衛藤 謙, 大橋十也, 矢永勝彦.

(ワークショップ6-2:消化管癌診療におけるバイオマーカーの役割)大腸癌肝転移に対する切除術に於けるPlatelet-to-Albumin Ratio (PAR)の有用性の検討. 第71回日本消化器外科学会総会. 徳島, 7月.

- 18) 岡本友好, 安田淳吾, 鈴木文武, 藤岡秀一, 恩田真二, 矢永勝彦. (特別企画4:医工連携が変える消化器外科-教育~再生~ロボット-)高次元医用画像工学技術を応用した手術教育システムの構築. 第71回日本消化器外科学会総会. 徳島, 7月.
- 19) Futagawa Y, Yanaga K, Kosuge T, Isaji S, Hirano S, Murakami Y, Yamaue H. (Project Study organized by Japanese Society of HPB Surgery) Outcome of pancreaticoduodenectomy in patients with chronic hepatic dysfunction. 第28回日本肝胆膵外科学会・学術集会. 大阪, 6月.
- 20) 春木孝一郎, 嶋田洋太, 堀内 亮, 白井祥睦, 岩瀬亮太, 藤原佑樹, 古川賢英, 柴 浩明, 宇和川匡, 三澤健之, 大橋十也, 矢永勝彦. (ワークショップ1 膵臓 1:膵がん治療の個別化に向けて)膵臓癌のPP2AによるGSK3活性制御がメシル酸ナファモスタットの抗腫瘍効果に及ぼす影響. 第54回日本癌治療学会学術集会. 横浜, 10月.

IV. 著 書

- 1) 矢永勝彦. 肝臓の外科. 日本肝臓学会編. 平成28年度日本肝臓学会前期教育講演会テキスト. 東京:杏林舎, 2016, p.99-108.
- 2) 矢永勝彦. [疾患編]第X章:胆道疾患 6.先天性胆道拡張症. 日本肝臓学会編. 肝臓専門医テキスト. 改訂第2版. 東京:南江堂, 2016, p.365-7.
- 3) 矢永勝彦. [治療と予防編]第XVII章:肝移植 1.肝移植後の合併症. 日本肝臓学会編. 肝臓専門医テキスト. 改訂第2版. 東京:南江堂, 2016, p.472-3.
- 4) 矢永勝彦. [治療と予防編]第XVII章:肝移植 2.肝移植後の抗ウイルス療法. 日本肝臓学会編. 肝臓専門医テキスト. 改訂第2版. 東京:南江堂, 2016, p.474-5.
- 5) 柴 浩明, 矢永勝彦. II.基本手技 1.肝門部脈管処理 B.個別処理. 日本肝胆膵外科学会高度技能専門医制度委員会編. 肝胆膵高難度外科手術. 第2版. 東京:医学書院, 2016: p.54-60.

V. その他

- 1) Watanabe A, Seki Y, Kasama K. Laparoscopic sleeve gastrectomy with duodeno-jejunal bypass for morbid obesity in a patient with situs inversus totalis. Asian J Endosc Surg 2016; 9(3): 218-21.
- 2) Fujiwara Y, Suzuki F, Kanehira M, Futagawa Y, Okamoto T, Yanaga K. Radical resection of T1 adenocarcinoma with a pseudocyst of the tail due to

acute obstructive pancreatitis: report of a case. Surg Case Rep 2016; 2(1): 144.

- 3) Haruki K, Misawa T, Gocho T, Saito R, Shiba H, Akiba T, Yanaga K. Hepatocellular carcinoma with gastric metastasis, treated by simultaneous hepatic and gastric resection: report of a case. Clin J Gastroenterol 2016; 9(5): 319-23.
- 4) Hamura R, Haruki K, Tsutsumi J, Takayama S, Shiba H, Yanaga K. Spontaneous biliary peritonitis with common bile duct stones: report of a case. Surg Case Rep 2016; 2(1): 103.

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
教授: 木下 智樹	乳腺・内分泌外科
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: 川瀬 和美	乳腺・内分泌外科
准教授: 田部井 功	乳腺・内分泌外科
准教授: 尾高 真	呼吸器外科
講師: 野木 裕子	乳腺・内分泌外科

教育・研究概要

I. 呼吸器外科

胸腔鏡手術を中心とした呼吸器外科手術の研究を進めている。より安全な胸腔鏡手術の開発をめざしている。手術できる症例の適応を拡げていく基本方針に基づき、病態に合わせた適切な手術と手術器械の改良を通じた手術法の改良がその中心である。特に内視鏡外科における胸腔鏡手術の位置付けと、「胸腔鏡手術の最適化」を目標としている。

1. 胸腔鏡手術による呼吸器外科手術の適応拡大

胸腔鏡手術は身体に対する侵襲が小さいことから、従来の開胸手術と比較して患者の回復、社会復帰が早く、術後のQOLが良好である。また高齢者や合併疾患を有する患者への手術も可能となり、手術できる患者の適応を従来よりも拡大することが期待できる。我々は低肺機能などよりリスクの高い疾患や病態に対して最も手術侵襲の少ない完全モニター下での胸腔鏡手術の適応拡大を図っている。呼吸器疾患に対する胸腔鏡手術の適応限界について、症例毎に慎重に検討し手術を続けている。

2. 肺癌に対する病態の把握と適切な外科手術法の選択

肺癌のうち腺癌は病態が多様であり、適切な手術法に検討が必要である。我々はこれらの基礎的検討に基づき、胸腔鏡手術を応用することにより、適切な手術法の確立と成績改善を目指した臨床研究を進めている。

3. 縦隔疾患に対する手術方法の改良

縦隔は胸腔鏡手術の良い適応と考えられるが、未だ知見の集積が不十分である。我々は胸腔鏡手術を改良し、胸腺腫を中心とした疾患に対して本手術を応用する臨床研究を開始し症例を重ねている。

4. 新しい技術の臨床応用

1) 3D-CTの胸腔鏡手術への利用

胸腔内の立体的な解剖を直感的に捉えることができる3D-CTを胸腔鏡手術に応用することにより、胸腔鏡手術において俯瞰が比較的困難である欠点を補完し、全体の解剖を予測する。手術の安全に寄与するほか、個別の解剖の変異に対応することができる。

2) 生体質感造形技術を応用し3Dプリンタで開発した新しい胸腔モデル

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

3) 動画閲覧システムの開発

教育・研究の面からインターネットを通じた動画閲覧システムの開発を進めている。

5. 次世代シーケンサーによる癌関連遺伝子の解析

肺癌は多様性に富む疾患であり治療法の選択は患者個人に適合した個別化治療が望まれる。患者個々の癌の生物学的特性は遺伝子変異によるところが大きい。当大学に導入された次世代シーケンサーを用いれば癌に関連した409遺伝子の約12,000領域を解析することが可能である。患者情報収集の重要な手段としてシーケンサーを活用し肺癌治療に遺伝子情報の解析、活用を加えた新しい治療体系を構築する。

II. 乳腺・内分泌外科

1. 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、女性ホルモンの受容体Estrogen Receptor(ER)とProgesterone Receptor(PgR)、および細胞増殖因子の一つであるHuman Epidermal Growth Factor-2,1(HER2, HER1)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。

2. オリゴメタスタシス(oligometastases: OMBC 少数転移性乳癌)に対する治療戦略の構築

乳癌の転移・再発例の中には、多臓器に多発する形態をとらず、少数個の遠隔転移巣で比較的緩徐な経過をとるものがある。この限局性・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、長期生存または治癒が

得られる場合がある。これらの OMBC に対し、腫瘍・血液内科と共同で、治療戦略を構築し、集学的治療の意義と予後予測因子探索の前向き観察研究を行っている。

3. センチネルリンパ節転移陽性乳癌における腋窩リンパ節郭清省略に対する観察研究

これまでセンチネルリンパ節生検し転移陽性だった場合、腋窩郭清を行ってきたが、一定の条件を満たせば腋窩郭清を省略しても予後を悪化させる可能性は少ない。現在、腫瘍径、リンパ節転移巣の大きさ・個数、術後補助療法（放射線、薬物）などが挙げられているが、対象症例の経過を追い観察研究を行っている。

4. mTOR 阻害剤（エベロリムス）感受性乳癌の同定

エベロリムスは、細胞増殖における PI3K/AKT/mTOR シグナル伝達系を阻害する分子標的治療薬で、現在乳癌症例には手術不能例又は再発のみに使用が承認されているが、その良好な治療効果から適応拡大が望まれている。

当科で研究が進んでいるリン酸化酵素 DYRK2 とエベロリムスの関連を検証するために手術検体の DYRK2 発現強度とエベロリムスの奏功率の相関性を検討している。またホルモン陽性乳癌細胞株を用いて、エベロリムス感受性の分子機構を網羅的解析により解明する。

5. 乳癌腫瘍に対する凍結療法

癌に対する凍結療法は欧米では、すでに多くの臨床実績があり、腎癌、肝癌、肺癌、子宮筋腫、骨腫瘍などで臨床応用が進んでいる。乳癌への凍結療法は柏病院でも行われ、良好な結果が得られた。

癌の根治性と術後乳房の整容性を両立した「究極の切らない乳癌治療」の実現を目指し、柏病院での実績を附属病院で継続する。

6. Stage IV 乳癌に対する原発巣切除の意義に関する研究

遠隔転移のある乳癌の予後は不良であるが、治療法の進歩により生存期間も延長している。現在のガイドラインでは、原発巣切除は、局所コントロールが患者の QOL の維持に役立つ症例を選択しているが、最近のメタアナリシスでは遠隔転移があっても原発巣を外科的切除した症例において良好な結果が得られている。前述の OMBC に対する治療戦略と関連して、症例を選択し検討している。

7. DYRK2 による Androgen receptor (AR) を介した癌幹細胞制御の研究

DYRK2 は転写因子 c-Jun, c-Myc を介し、細胞

周期を制御しており、進行癌では DYRK2 は低下し、細胞増殖が活発化し、進展・浸潤することが知られている。ヒト乳癌組織では、乳管内癌と比較し浸潤性乳癌で DYRK2 の発現が低下しており、進展・浸潤への関与が示唆された。In vivo でも DYRK2 の発現低下癌細胞をマウスに移植すると、造腫瘍能の増強がみられ、癌幹細胞に関与していることが示唆された。

以上より DYRK2 は乳癌の進行・転移・癌幹細胞化に係わり、その下流遺伝子をマイクロアレイなどにより探索することで、癌の進展・浸潤する分子機構解明と、癌の転移を抑える新規治療法開発への応用が期待される。

8. 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 の抗原物質の量を測定し、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。

9. 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。

10. 分化型甲状腺癌を対象としたレンバ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バチニブが分化型甲状腺癌に使用できるようになり、当科ではレンバチニブの安全性、治療効果、予後に関して、多施設共同研究に参加するため大学倫理委員会へ治験審査申請し承認された。

「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 プリント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) 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データをまとめている。

2) オリゴメタスタシスに対する治療戦略の構築
オリゴメタスタシスの定義、基本的治療戦略を立てるために、当院での過去の症例を元に腫瘍・血液内科と共同で計画中である。

3) センチネルリンパ節転移陽性乳癌における腋窩郭清省略に対する研究では、対象症例の経過を慎重に追ひ、介入なしの観察研究を行い、論文化を進めている。

4) mTOR阻害剤（エベロリムス）感受性乳癌の同定

当科における乳癌手術検体を用い、免疫染色でDYRK2発現強度を評価し、エベロリムスの奏効率の相関性を検討している。また同様にER、PgR陽性乳癌に対するエベロリムス感受性の分子機構の解明研究を網羅的に行っている。

5) 乳腺腫瘍に対する凍結療法

柏病院で行われた治療を、附属病院でも継続すべく大学の倫理委員会へ治験審査申請の準備を行っている。

6) Stage IV乳癌に対する原発巣切除の意義に関する研究

OMBCに対する治療戦略の構築と関連して、症例を選択し検討している。

7) リン酸化酵素DYRK2によるAR、Klf4を介した癌幹細胞制御の研究ではDYRK2はAR、Klf4を介した癌幹細胞の制御に関与していることが、当科および生化学講座との共同で、明らかにされた。今後もさらなる分子機構解明と、新規治療法開発への応用を検討していく。

8) 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。

9) 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。

10) 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

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倫理委員会へ治験審査申請し、承認された。今後症例の登録を行う予定である。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Odaka M, Shibasaki T, Kato D, Mori S, Asano H, Yamashita M, Morikawa T. Comparison of oncological results for early- and advanced-stage thymomas: thoracoscopic thymectomy versus open thymectomy. *Surg Endosc* 2017; 31(2): 734-42.
- 2) Odaka M, Tsukamoto Y, Shibasaki T, Katou D, Mori S, Asano H, Yamashita M, Morikawa T. Thoracoscopic thymectomy is a feasible and less invasive alternative for the surgical treatment of large thymomas. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2017 Mar 23. [Epub ahead of print]
- 3) Mori S, Motoi N¹⁾, Ninomiya H¹⁾, Matsuura Y¹⁾, Nakao M¹⁾, Mun M¹⁾, Okumura S¹⁾, Nishio M¹⁾, Morikawa T, Ishikawa Y¹⁾ (¹The Cancer Inst Hosp). High expression of programmed cell death 1 ligand 1 in lung adenocarcinoma is a poor prognostic factor particularly in smokers and wild-type epidermal growth-factor receptor cases. *Pathol Int* 2017; 67(1): 37-44.
- 4) Takeyama H, Shimada T, Kinoshita S, Uchida K. Usefulness of CTC and DTC-BM detection for adjuvant therapy effects and prognosis prediction in early breast carcinoma: results of 8-11 years of follow-up evaluation. *Ann Surg Oncol* 2017; 24: 1227-33. Epub 2016 Dec 1.
- 5) Kinoshita S, Fukushima N, Miyake R, Ishigaki T, Hirano A, Mimoto R, Uchida K, Takeyama H, Morikawa T. Clinicopathological assessment of patients with locally advanced breast cancer with 10 or more lymph node metastases. *Breast Cancer* 2016; 1(2): 107.
- 6) Kinoshita S, Nojima K, Miyake R, Shimada N, Hirano A, Uchida K, Takeyama H, Morikawa T. Clinical assessment of skin incisions used for skin-sparing mastectomy. *Intern Med Rev* 2016; 2(8): 197.
- 7) Kawase K, Carpelan-Holmström M (Helsinki Univ), Kwong A (Univ Hong Kong), Sanfey H (SIU Sch Med). Factors that can promote or impede the advancement of women as leaders in surgery: results from an international survey. *World J Surg*

2016; 40(2) : 258-6.

- 8) Yorozuya K (Kawasaki Municipal Hosp), Kawase K, Akashi-Tanaka S (Showa Univ), Kanbayashi C (Niigata Cancer Ctr Hosp), Nomura S (Univ Tokyo), Tomizawa Y (Tokyo Women's Med Univ). Mentorship as experienced by women surgeons in Japan. *World J Surg* 2016; 40(1) : 38-44.
- 9) 柴崎隆正, 尾高 真, 塚本 遥, 森 彰平, 浅野久敏, 山下 誠, 森川利昭. COPD合併非小細胞肺癌に対する胸腔鏡手術の治療成績. *日呼外会誌* 2017; 31(2) : 141-7.
- 10) 関根速子, 野木裕子, 鈴木正章, 武山 浩. 術前化学療法が著効を示した浸潤性微小乳頭癌成分を有する男性乳癌の1例. *日臨外会誌* 2016; 77(4) : 773-9.

III. 学会発表

- 1) 森 彰平, 加藤大喜, 柴崎隆正, 浅野久敏, 山下 誠, 尾高 真, 森川利昭, 大木隆生. (ポスター) 当院の原発性肺癌に対する胸腔鏡手術からの開胸 convert 基準の検証. 第116回日本外科学会定期学術集会. 大阪, 4月.
- 2) 石川あい, 松平秀樹, 五十嵐陽介, 雨宮えりか, 宮國憲昭, 荒川智嗣, 野坂亮子, 吉田和彦, 森川利昭, 大木隆生. (口演) 当院における急性膿胸に対する胸腔鏡下手術の31症例の臨床的検討. 第116回日本外科学会定期学術集会. 大阪, 4月.
- 3) 荒川智嗣, 松平秀樹, 五十嵐陽介, 宮國憲昭, 石川あい, 吉田和彦, 森川利昭, 大木隆生. (口演) 先行した他臓器重複癌が契機に発見された原発性肺癌24手術症例の検討. 第116回日本外科学会定期学術集会. 大阪, 4月.
- 4) 木下智樹, 石垣貴之, 三宅 亮, 秋葉直志, 内田 賢, 武山 浩, 森川利昭, 大木隆生. (ポスター) Skin sparing mastectomy からみた Nipple sparing mastectomy の可能性. 第116回日本外科学会定期学術集会. 大阪, 4月.
- 5) 川瀬和美, 前田耕太郎¹⁾, 富永隆治 (日本外科学会労働環境改善委員会), 岩瀬弘敬¹⁾, 小川朋子¹⁾, 柴崎郁子¹⁾, 島田光生¹⁾, 田口智章¹⁾, 竹下恵美子¹⁾, 富澤康子¹⁾, 野村幸世¹⁾, 花崎和弘¹⁾, 葉梨智子¹⁾, 山下啓子¹⁾ (¹⁾日本外科学会男女共同参画委員会), 國土典宏 (日本外科学会理事長). (口演) 外科医の待遇 明るい未来のために外科医が仕事と生活を健全に送るために外科学会や病院, 我々は何をしたらよいのか? 第116回日本外科学会定期学術集会. 大阪, 4月.
- 6) 野木裕子, 神尾麻紀子, 加藤久美子, 塩谷尚志, 鳥海弥寿雄, 内田 賢, 武山 浩, 森川利昭, 大木隆生. (口演) トリプルネガティブ乳癌における予後不良因子はFEC抵抗性なNon-basal/claudin-lowと炎症性乳癌である. 第116回日本外科学会定期学術集会. 大阪, 4月.
- 7) 神尾麻紀子, 三本 麗, 都島由希子, 井廻良美, 加藤久美子, 野木裕子, 塩谷尚志, 鳥海弥寿雄, 森川利昭, 大木隆生. (口演) 術前化学療法症例に対する一次乳房再建術の安全性と合理性に関する検討. 第116回日本外科学会定期学術集会. 大阪, 4月.
- 8) 尾高 真, 加藤大喜, 柴崎隆正, 森 彰平, 浅野久敏, 山下 誠, 森川利昭. (口演) 胸腺腫に対する胸腔鏡手術の治療戦略を検証する. 第33回日本呼吸器外科学会総会. 京都, 5月.
- 9) 柴崎隆正, 加藤大喜, 森 彰平, 浅野 久敏, 山下 誠, 尾高 真, 森川利昭. (ポスター) 異時性肺癌手術症例の検討. 第33回日本呼吸器外科学会総会. 京都, 5月.
- 10) 尾高 真, 塚本 遥, 柴崎隆正, 森 彰平, 浅野久敏, 山下 誠, 森川利昭. (口演) 若手外科医の治療成績から胸腔鏡手術の教育, On the Job Training の妥当性を検証する. 第29回日本内視鏡外科学会総会. 横浜, 12月.
- 11) 浅野久敏, 塚本 遥, 柴崎隆正, 森 彰平, 山下 誠, 尾高 真, 森川利昭. (ワークショップ) 中高年以上に対する自然気胸に対して外科的および内科的治療の検討. 第69回日本胸部外科学会定期学術集会. 岡山, 9月.
- 12) 稲垣卓也, 佐藤修二, 木下 陽, 斉藤佳介, 矢部三男, 秋葉直志, 森川利昭. (ポスター) 当科における胸膜悪性疾患における局所麻酔下胸腔鏡の有用性に関する研究. 第57回日本肺癌学会学術集会. 福岡, 12月.
- 13) 矢部三男, 塚本 遥, 北村博顕, 仲田健男, 斉藤良太, 藤岡秀一, 三澤健之, 秋葉直志. (ポスター) 肺癌術後肺転移の1切除例. 第41回日本外科系連合学会学術集会. 大阪, 6月.
- 14) 川瀬和美, 野木裕子, 野坂涼子, 加藤久美子, 神尾麻紀子, 三本 麗, 吉田和彦, 武山 浩. (ワークショップ) 女性外科医の妊娠・出産を考える. 第78回日本臨床外科学会総会. 東京, 11月.
- 15) 五十嵐陽介, 松平秀樹, 石川あい, 荒川智嗣, 吉田和彦, 森川利昭. (口演) 多形性胸壁脂肪肉腫切除後局所再発に胸壁切除術とGORE-TEX Dual Mesh® 広背筋皮弁で胸壁再建した1例. 第78回日本臨床外科学会総会. 東京, 11月.
- 16) 加藤久美子, 三本 麗, 神尾麻紀子, 野木裕子, 都島由希子, 塩谷尚志, 鳥海弥寿雄, 武山 浩. (口演) 乳癌原発巣と遠隔転移巣における癌幹細胞マーカーの発現に関する検討. 第24回日本乳癌学会学術総会. 東京, 6月.
- 17) 川瀬和美, 田部井功, 加藤久美子, 神尾麻紀子, 野木裕子, 鳥海弥寿雄, 武山 浩, 斎藤 充. (口演)

乳癌アロマターゼ阻害薬補助ホルモン療法による骨粗鬆症の治療と予防. 第18回日本骨粗鬆学会. 仙台, 10月.

- 18) 三本 麗, 加藤久美子, 太田智行, 神尾麻紀子, 野木裕子, 塩谷尚志, 鳥海弥寿雄, 中村麻子, 武山 浩. (口演) 造影超音波検査を施行した乳癌合併の線維腺腫の一例. 第36回日本乳腺甲状腺超音波医学会学術集会. 京都, 5月.
- 19) Noda Y, Matsudaira H, Arakawa S, Ishikawa A, Hidaka S, Yoshida K, Morikawa T. (Oral) Incidental neoplastic lesions detected by FDG-PET/CT in pre-operative evaluation for primary lung cancer. 24th Annual Meeting of Asian Society for Cardiovascular and Thoracic Surgery (ASCVTS). Taipei, Apr.
- 20) Hidaka S, Matsudaira H, Ishikawa A, Noda Y, Yoshida K, Morikawa T. (Oral) Clinical investigation of Video-assisted Thoracoscopic Surgery (VATS) for hemothorax. 24th Annual Meeting of Asian Society for Cardiovascular and Thoracic Surgery (ASCVTS). Taipei, Apr.

IV. 著 書

- 1) 秋葉直志. 第IV章：一般外科・呼吸器外科に必要な循環器領域の病態 1. 血管走行異常. 日本呼吸器外科学会／呼吸器外科専門医合同委員会編. 呼吸器外科テキスト：外科専門医・呼吸器外科専門医をめざす人のために. 東京：南江堂, 2016. p.146-9.
- 2) 鳥海弥寿雄. 第8章：知っておくべき知識と制度 A. 知っておくべき知識と制度 4. 医療保険制度, 公費負担制度. 永井良三（自治医科大）総監修. 耳鼻咽喉科・頭頸部外科研修ノート. 改訂第2版. 東京：診断と治療社, 2016. p.532-5.
- 3) Kinoshita S, Nojima K, Takeyama H, Uchida K. Four types of skin incisions for skin-sparing mastectomy with immediate breast reconstruction. In: Shiffman MA, ed. Breast Reconstruction: Art, Science, and New Clinical Techniques. Cham: Springer, 2016. p.547-54.
- 4) 尾高 真. 第II章：手術手技 15. 横隔膜弛緩症と横隔膜神経麻痺に対する手術. 日本呼吸器外科学会／呼吸器外科専門医合同委員会編. 呼吸器外科テキスト：外科専門医・呼吸器外科専門医をめざす人のために. 東京：南江堂, 2016. p.109-10.

V. その他

- 1) 尾高 真, 柴崎隆正, 浅野久敏, 丸島秀樹, 山下 誠, 森川利昭. 気管分岐下に発生した神経鞘腫の1手術例. 日呼外会誌 2016; 30(2): 164-8.
- 2) 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.

- 3) 川瀬和美, 前田耕太郎¹⁾, 富永隆治 (日本外科学会労働環境改善委員会), 岩瀬弘敬¹⁾, 小川朋子¹⁾, 柴崎郁子¹⁾, 島田光生¹⁾, 田口智章¹⁾, 竹下恵美子¹⁾, 富澤康子¹⁾, 野村幸世¹⁾, 花崎和弘¹⁾, 葉梨智子¹⁾, 山下啓子¹⁾ (¹⁾日本外科学会男女共同参画委員会), 國土典宏 (日本外科学会理事), 萱間真美 (聖路加大), 日本外科学会男女共同参画委員会. 外科医の待遇 明るい未来のために 外科医が仕事と生活を健全に送るために外科学会や病院, 我々は何をしたらよいのか? 「全国外科医仕事と生活の質調査」自由記載内容分析より. 日外会誌 2016; 117(5): 452-5.
- 4) Mori S, Uehara H¹⁾, Motoi N¹⁾, Okumura S¹⁾ (¹⁾The Cancer Inst Hosp). Pulmonary artery sarcoma presenting as an isolated lung mass. Gen Thorac Cardiovasc Surg 2017; 65(3): 171-4.
- 5) Kato K, Toriumi Y, Kamio K, Nogi H, Shioya H, Takeyama H. Nonrecurrent inferior laryngeal nerves and anatomical findings during thyroid surgery: report of three cases. Surg Case Rep 2016; 2(1): 44.

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
准教授:戸谷 直樹	血管外科
講師:吉澤 穰治	小児外科
講師:芦塚 修一	小児外科

教育・研究概要

I. 小児外科

1. 教育

4年生を対象としたコアカリキュラム中で小児外科の系統講義は2時間である。小児外科疾患数が多く、2時間の講義では疾患の概要を解説するのみになるが、豊富なスライドと国家試験でも活用できるプリントを用いて効率のよい学習ができるように計画した。不足分を補うために5年生ではsmall group teachingと手術に直接参加する機会を多くすることによって小児外科疾患の知識の固定化を図っている。6年生の選択実習においては、University of California San Franciscoにおいて1か月の基礎医学実習ができるようにしている。研修医に対しては、小児の採血・点滴路の確保・皮膚縫合などの手技をはじめ、短期入院患児の術前・術後管理や消化管造影検査・尿路造影検査などの介助に参加させることで小児外科診療の特徴を感じてもらっている。外科レジデントには、臍ヘルニア・鼠径ヘルニア・虫垂炎手術・開腹噴門形成術・中心静脈路の確保などの術者・助手をすることによって、外科専門医修得のためにたる手術経験数の確保と手術手技の基本教育をおこなっている。小児外科専門医を目指す若手医師に対しては、専門医資格修得条件を満たすに足る症例を十分に経験できるようにしている。さらに指導医を目指す医師に対しては難易度の高い手術の術者経験を重ねられるよう配慮している。また、小児内視鏡外科手術手技の修得のため、若手医師には講習会への参加できるように配慮している。

2. 臨床研究

- 1) 乳幼児の便秘症患児の直腸内圧検査・直腸肛門反射に関する研究
- 2) 埋没陰茎に対するテストステロン投与と陰茎形成術との併用療法に関する研究
- 3) 重度膀胱尿管逆流症に対する膀胱鏡下De-flux注入療法の適応拡大に関する研究
- 4) 中心静脈カテーテルに関する研究:細径イン

トロデューサーの開発

- 5) 重度心身障害児に対する腹腔鏡下噴門形成術に関する研究。

- 6) 漏斗胸に対するNuss手術:複数本のベクタスパー挿入法の適応と臨床効果に関する研究

- 7) 小児救急ガイドの作製

こどもが急な発熱やけがで病院を受診した方かよいか、様子を見てよいものなのかを保護者が迷った時に、受診の緊急度を判定できるアプリケーション「小児救急ガイド」をNTTドコモと共同開発した。

3. 基礎研究

- 1) 悪性腫瘍に対する分子標的療法:血管新生に関与する抑制因子を発現する遺伝子を多種類導入することによって、腫瘍の増殖・転移抑制効果に関する研究

- 2) 運動負荷が小児消化管吻合部に与える影響に関する基礎的研究

運動時には、運動強度依存的に骨格筋への血流量が増加する一方で、消化管への血流量は減少する。この際の血流量減少は消化管へのダメージを与え、創傷治癒の遅延や消化管免疫の低下、消化管出血などの問題を来たし得る。消化管術後での創傷治癒の遅延は、術後の縫合不全の誘発や食事の開始時期への影響が大きく、重要な問題である。特に小児における科学的根拠に基づいた適度な運動制限レベルは、解明されていない。そこで、幼若ラットを用いて、消化管術後の運動が消化管切除・吻合後の創傷治癒に与える影響について検討している。

- 3) 神経芽腫のバイオマーカーとしてのエクソソーム含有microRNAの有用性

細胞から分泌される膜小胞である「エクソソーム」が新たな細胞間コミュニケーション方法として注目されている。最近、このエクソソームによる疾患発生メカニズムや悪性化機構が解明されつつある。そこで神経芽腫における血液のエクソソーム中miRNAの測定が神経芽腫の新たな診断法として有用であるかをマウスを用いて検討している。

II. 血管外科

1. 胸腹部大動脈瘤に対する枝付きステントグラフトの臨床応用

胸腹部大動脈は破裂してしまうと極めて救命が困難であり、また待機手術においても未だ高い死亡率と対麻痺をはじめとした重篤な手術合併症を引き起こす治療が難しい疾患である。われわれは、開胸開腹手術が困難な症例に対しては、学内倫理委員会、

医療安全委員会による審査が行われ、個人輸入ベースで医療器具（枝付きステントグラフト (t-Branch)) を入手し、血管内手術を行っている。単径部や上腕動脈の小切開のみで腹腔動脈・上腸間膜動脈・腎動脈に送血用の枝をつけてから胸腹部大動脈瘤を空置する治療を行い得るため、局所麻酔下でも手術可能な枝付きステントグラフト手術を行い良好な成績を取めている。

2. 弓部大動脈瘤に対する新しい低侵襲手術の開発 (Retrograde in situ branch surgery : RIBS, 枝付きステントグラフト 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挿入したステントグラフト内に針で穴を開け、4) カバードステントをステントグラフト内に留置することで脳循環をわずかな虚血時間のみで血行再建することができる術式 RIBS を開発した。in vitro 下の基礎実験を繰り返した後に、学内倫理委員会、医療安全委員会による審査が行われ、臨床応用の承諾を得て、弓部大動脈人工血管置換術が困難と判断された弓部大動脈瘤患者に対して、本術式 RIBS による低侵襲手術を行っている。また、同様の審査を経て、欧州で使用されている企業製弓部大動脈瘤に対する 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治験も行った。臨床治験の結果は満足できるものであり、我々の努力結果もあり、2012 年より保険収載され日本で使用可能となった。

4. ステントグラフト術における下肢虚血再灌流障害予防に関する研究

大動脈ステントグラフト治療を行う際に大腿動脈

へ留置するシースは大口径であることが多く、この大口径のシースを長く留置することによる末梢動脈への血流障害で下肢虚血を引き起こす。下肢虚血が長時間に及ぶとシースを抜去した際に下肢虚血再灌流障害が起こり、下肢コンパートメント症候群、そして時に死に至る合併症を引き起こす。そのため我々は動脈に大口径シースを長時間留置し下肢虚血を引き起こす可能性がある手術の場合には、大口径シースを留置した動脈の末梢側に小口径のシースを留置し、シースのコネクターを連結することで、大口径シースの中枢から末梢の動脈へ血流を供給するシステムによる下肢虚血の予防効果を研究している。

5. 血管内治療用シミュレーターを用いたトレーニングシステムの導入

血管内治療は特有の技能を必要とする分野であり、ある一定の learning curve が存在する。われわれは血管内治療用のシミュレーターを導入したトレーニングシステムを構築している。これは、パイロットのフライトシミュレーターの様に、実際に極めて近い画面を見ながら実物のワイヤやカテーテルを使ってトレーニングを行えるようになっている。頸動脈・腎動脈・腸骨動脈・下肢動脈などの各種血管に対する血管内治療がプログラミングされており、さらに難易度も選択できる。このシミュレーターでステップを踏むことで、臨床へのスムーズな移行が可能となる。

6. ヘパリン-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剥離術の開発
- 18) Simulator を用いた頸動脈ステント術の術後知的レベル改善に関する研究
- 19) 閉塞性動脈硬化症の新しい血管内治療法の研究
- 20) 閉塞性動脈硬化症に対する Drug Delivery System の開発
- 21) 閉塞性動脈硬化症に対する薬剤溶出ステントを用いた再狭窄予防効果に関する研究
- 22) 重症虚血肢に対する遺伝子導入細胞および幹細胞を利用した血管新生に関する研究
- 23) bFGF (basic fibroblast growth factor) 含有生体接着剤の血管吻合部治癒促進効果に関する研究
- 24) 浅大腿動脈プラークに対する各種薬物治療効果の研究
- 25) レーザー血流計を用いた血行再建と肢切断レベルの決定に関する研究
- 26) MDCT を用いた下肢バイパス用大伏在静脈の質的評価に関する検討
- 27) 腎動脈狭窄に対するステント術の治療効果に関する研究
- 28) 腎動脈狭窄症の治療適応を改善する研究
- 29) 内臓動脈瘤に対するカテーテル治療戦略に関する研究
- 30) 下肢静脈瘤に対する血管内治療に関する研究および臨床応用
- 31) 3次元カラードブ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) 大木隆生. 抹消動脈疾患 (PAD) 全国アンケート調査の結果から見えてきたもの. 日外会誌 2016; 117(5): 404-8.
- 2) 金岡祐司. 【救急エコーを臨床でどこまで活かすか】

腹部大動脈瘤破裂におけるエコーの意義. 心エコー 2016 ; 17(5) : 454-9.

- 3) 金子健二郎. 流入血管のコントロールのみで治療しえた多発腎動脈瘤を伴う腎動脈奇形 (Arteriovenous malformation : AVM) の 2 例の検討. 日心臓血管外会誌 2016 ; 45(6) : 306-12.
- 4) 大森慎子, 平山茂樹, 金子健二郎, 金岡祐司, 大木隆生. 上肢急性動脈閉塞に対し, 血栓除去後にコンバートメント症候群を来した 1 例. 血管外科 2016 ; 35(1) : 55-62.
- 5) 蝶野喜彦, 金岡祐司, 大木隆生. 【カテーテルを使った最新の治療】心臓 カテーテル治療の今, そして未来 大動脈瘤に対するステントグラフト手術. 診断と治療 2016 ; 104(9) : 1127-35.
- 6) 芦塚修一, 内田豪気, 金森大輔, 馬場優治, 平松友雅, 大橋伸介, 田中圭一朗, 黒部 仁, 吉澤穰治, 大木隆生. 新生児期に手術が必要となった先天性嚢胞状腺腫様奇形 (CCAM) の検討. 日小外会誌 2016 ; 52(5) : 1025-30.
- 7) 芦塚修一, 内田豪気, 金森大輔, 馬場優治, 平松友雅, 大橋伸介, 田中圭一朗, 吉澤穰治, 大木隆生. 【最近の漏斗胸・鳩胸の治療】開胸・胸腔鏡手術後の Nuss 法. 小児外科 2016 ; 48(8) : 795-8.
- 8) 平松友雅, 芦塚修一. 【最近の漏斗胸・鳩胸の治療】Nuss 法術後の自然気胸. 小児外科 2016 ; 48(8) : 817-20.
- 9) 内田豪気, 芦塚修一, 金森大輔, 平松友雅, 吉澤穰治, 大木隆生. 嘔吐, 体重減少を契機に発見された幽門部異所性腺の 1 例. 日小外会誌 2016 ; 52(6) : 1202-7.
- 10) 原田 篤, 黒部 仁, 大塚正彦. ピップエレキバン複数個の誤飲により腸閉塞をきたした 1 例. 日臨外会誌 2016 ; 77(1) : 66-9.
- 11) 原田 篤, 松本倫典, 藤原祐樹, 野秋朗多, 中林幸夫, 大塚正彦. 穿孔性虫垂炎術後に異時に発生したヘルニア嚢腫瘍の 1 例. 日臨外会誌 2016 ; 77(7) : 1701-4.
- 12) 田中圭一朗, 吉澤穰治, 芦塚修一, 秋葉直志, 大木隆生. 小児外科の新規立ち上げにおける手術の変遷 東京慈恵会医科大学附属柏病院において. 慈恵医大誌 2016 ; 131(5) : 149-52.

III. 学会発表

- 1) 伊藤栄作. (口頭) 当科における新しい治療の試み～磁石圧迫吻合術～. さいたま医療ものづくりフォーラム 2016. さいたま, 2016 年 1 月.
- 2) 大木隆生. (ランチョンセミナー) SFA 複雑病変における治療戦略. Japan Endovascular Treatment Conference 2016 (JET2016). 福岡, 2016 年 2 月.
- 3) 大木隆生. (共同企画ライブ 3) EVAR/TAVER.

Japan Endovascular Treatment Conference 2016 (JET2016). 福岡, 2016 年 2 月.

- 4) 石田 厚, 蝶野喜彦, 大森慎子, 馬場 健, 瀧澤玲央, 原 正幸, 前田剛志, 立原啓正, 金岡祐司, 大木隆生. (会長要望演題 10 : PAD に対する治療戦略) 重症虚血肢患者の術前アルブミン値と BMI の術後救肢と生命予後に及ぼす影響. 第 46 回日本心臓血管外科学会定期学術集会. 名古屋, 2016 年 2 月.
- 5) 金岡祐司, 大木隆生. (特別企画 8 : 抹消血管吻合の神髄) 頸動脈内膜摘除術 小切開 Eversion 法. 第 46 回日本心臓血管外科学会定期学術集会. 名古屋, 2016 年 2 月.
- 6) 金岡祐司, 蝶野喜彦, 大森慎子, 瀧澤玲央, 原 正幸, 前田剛志, 立原啓正, 大木隆生. (会長要望演題 24 : 急性・慢性 B 型大動脈解離の治療戦略 - TEVAR の位置付け) 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 46 回日本心臓血管外科学会定期学術集会. 名古屋, 2016 年 2 月.
- 7) 戸谷直樹, 宿澤孝太, 福島宗一郎, 秋葉直志, 大木隆生. (ビデオ演題 3 : ステントグラフト) Compromised seal zone に対する hybrid debranching TEVAR. 第 46 回日本心臓血管外科学会定期学術集会. 名古屋, 2016 年 2 月.
- 8) 墨 誠, 手塚雅博, 山城理仁, 花井 信, 田口真吾, 小野口勝久, 蜂谷 貴, 大木隆生. (会長要望演題 17 : 胸腹部大動脈瘤の脊髄保護) 胸部および腹部ステントグラフト術の同時治療で対麻痺リスクは高まるか? 第 46 回日本心臓血管外科学会定期学術集会. 名古屋. 2016 年 2 月.
- 9) 金子健二郎, 大森慎子, 小澤博嗣, 平山茂樹, 大木隆生. (ビデオ演題 9 : 末梢血管) 流入血管の血管内治療のみで治癒しえた腎動脈瘤を伴う多発腎動脈瘤 2 例の検討. 第 46 回日本心臓血管外科学会定期学術集会. 名古屋, 2016 年 2 月.
- 10) 前田剛志, 蝶野喜彦, 大森慎子, 瀧澤玲央, 馬場 健, 原 正幸, 立原啓正, 石田 厚, 金岡祐司, 大木隆生. (一般口演 14 : ステントグラフト 2) TEVAR 時における shaggy aorta と塞栓症の検討. 第 46 回日本心臓血管外科学会定期学術集会. 名古屋, 2016 年 2 月.
- 11) 杉原哲郎, 黒部 仁, 大塚正彦. (ポスター) 極・超低出生体重児のストーマ閉鎖時期に関する検討. 第 116 回日本外科学会定期学術集会. 大阪, 4 月.
- 12) 吉澤穰治. (口頭) 小児外科医が知っておくべき小児救急電話相談事業の現状と課題. 第 53 回日本小児外科学会定期学術集会. 福岡, 5 月.
- 13) 内田豪気, 芦塚修一, 平松友雅, 金森大輔, 吉澤穰治, 大木隆生. (ポスター) 白血病治療中に回腸横行結腸穿孔を来した 1 例. 第 53 回日本小児外科学会定期学術集会. 福岡, 5 月.

- 14) 金森大輔, 芦塚修一. (ポスター) 血管内治療で救命し得た Nuss 法術後遅発性血胸の 1 例. 第 53 回日本小児外科学会定期学術集会. 福岡, 5 月.
- 15) 馬場優治, 春松敏夫, 加藤源俊, 山本裕輝, 小森広嗣, 廣部誠一, 福澤龍二. (ポスター) 急性虫垂炎に対する待機的虫垂切除の適応拡大の検討. 第 53 回日本小児外科学会定期学術集会. 福岡, 5 月.
- 16) 梶沙友里, 吉澤穰治, 杉原哲郎, 原田 篤, 内田豪気, 金森大輔, 馬場優治, 平松友雅, 大橋伸介, 田中圭一朗, 黒部仁, 芦塚修一, 大木隆生. (口頭) コイン型電池誤飲事故防止対策. 第 53 回日本小児外科学会定期学術集会. 福岡, 5 月.
- 17) 原田 篤, 黒部 仁. (ポスター) 学童期に生じた複数のヘルニア門の白線ヘルニアの 1 例. 第 53 回日本小児外科学会定期学術集会. 福岡, 5 月.
- 18) 杉原哲郎, 黒部 仁, 大塚正彦. (ポスター) 胃瘻自然閉鎖後 13 年で再開通を認めた一例. 第 53 回日本小児外科学会定期学術集会. 福岡, 5 月.
- 19) 杉原哲郎, 松本倫典, 藤原佑樹, 中林幸夫. (ポスター) 閉塞性黄疸を契機に発見された IPNB の一切除術. 第 28 回日本肝胆膵外科学会・学術集会. 大阪, 6 月.
- 20) 黒部 仁, 杉原哲郎. (ポスター) 非触知精巣に対する治療経験. 第 25 回日本小児泌尿器科学会総会・学術集会. 京都, 6 月.

IV. 著 書

- 1) 原 正幸, 金岡祐司, 大木隆生. XII. 大動脈疾患 5. 腹部大動脈瘤. 堀 正二 (大阪府立成人病センター) 監修, 永井良三 (自治医科大), 伊藤 浩 (岡山大) 編. 循環器疾患最新の治療 2016-2017. 東京: 南江堂, 2016. p.424-8.
- 2) 石田 厚. 末梢血管用ステントセット, PTA バルーンカテーテル, 下大静脈留置フィルターセット, 塞栓用バルーン, 塞栓用コイル, 静脈弁カッター, 下肢動脈狭窄部貫通用カテーテル, 血管塞栓用プラグ, 人工血管, 大動脈用ステントグラフト, 血管内塞栓材. 久岡英彦 (順天堂大), 医療材料実務研究会監修. 特算定ハンドブック. 平成 28 年 4 月版. 東京: 社会保険研究所, 2016.
- 3) 墨 誠, 金岡祐司. 第 5 章: 大血管疾患への手術 E. 胸部ステントグラフト内挿術. 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.169-79.
- 4) 墨 誠, 金岡祐司. 第 5 章: 大血管疾患への手術 D. 下行大動脈置換術. 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.159-68.

V. その他

- 1) 伊藤栄作, 大平寛典, 齊藤庸博, 鈴木範彦, 筒井信浩, 吉田 昌, 柳澤 暁, 山内栄五郎, 鈴木 裕. 経皮経食道胃管挿入術 (PTEG) により経口摂取ができ QOL 改善を認めた 1 例. 日静脈経腸栄養会誌 2016; 31(3): 853-4.
- 2) 伊藤栄作, 安田淳吾, 筒井信浩, 大平寛典, 吉田 昌, 鈴木 裕. 腹腔鏡下腹壁瘻痕ヘルニア修復術における, 胃壁固定具を用いたメッシュ固定の工夫. 日ヘルニア会誌 2016; 3(2): 3-8.
- 3) 吉澤穰治. 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 要救護者・救急隊・医療機関でシームレスな多言語緊急度判断支援ツールの開発普及研究 平成 27 年度総括研究年度終了報告書. 2016.
- 4) 金森大輔. 【小児内視鏡手術: 脾摘および縫合による技術審査に向けて】脾門部の血管処理に vessel sealing system を用いた腹腔鏡下脾臓摘出術. 小児外科 2016; 48(4): 360-2.
- 5) 吉澤穰治. 厚生労働省平成 27 年度子ども・子育て支援推進調査研究事業 補助型調査研究 保育所入所児童のアレルギー疾患罹患状況と保育所におけるアレルギー対策に関する実態調査調査報告書. 2016.

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 outward)
- 教授：田中 孝昭 膝関節外科
(国立病院機構宇都宮病院に outward)
- 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 outward)
- 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：加藤 壮紀 肩関節外科
- 講師：池田 亮 膝関節外科
- 講師：西沢 哲郎 膝関節外科，リウマチ

「教育・研究概要」

I. 反復性肩関節脱臼に対する Modified Inferior Capsular Shift (MICS) 法の長期術後成績

反復性肩関節脱臼に対して同一の術者，術式，後療法で行った MICS 法 17 例（追跡率 47%，手術時平均年齢 30 歳）の術後 10 年以上（平均 12 年 6 か月）の成績を調査した。16 例がレクリエーションレベルのスポーツ活動を行っていた。術後の再脱臼，亜脱臼の有無を調査し，年代，スポーツ，関節窩骨欠損，全身弛緩性との相関を検討した。術後の再発は 10 代の柔道選手の 1 例に認め，元のレベルへのスポーツ復帰率は 94% であった。大きな関節窩骨欠損，Carter 徴候 3/5 以上の全身弛緩性をもつ症例に術後の再発はなかった。30°～40°外旋肢位で関節包の縫縮を行う MICS 法は，可動域制限が少なく，比較的安定した長期術後成績が得られていた。

II. 手外科班の近況

一昨年より，Dupuytren 拘縮に対する治療としてコラーゲン分解酵素の注射製剤であるサ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。これまで，10 例近い症例に使用し良好な成績を取っている。それに伴い，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較して肉体的・時間的負担が軽減することにより好評のようである。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。また，手術症例のみならず保存症例においても，機能回復のため作業療法士とともに日々外来にて親密に治療を進めている。

III. 脊椎班の近況

1. 進行性女子特発性脊柱側弯症における身長発育最大速度：Peak Height Velocity (PHV) と弯曲進行最大速度：Peak Angle Velocity (PAV) の意義について

特発性側湾症患者の経過観察においては PHV や PHV の時期やそのタイミングにおける Cobb 角を把握し，PAV に留意することで進行性の患者を早期に発見できる可能性がある。

2. 腰椎手術患者における仙腸関節の変性変化について

腰椎手術患者では CT で評価すると 93% に仙腸関節の変性変化を認めた。また，胸椎に多椎間に及ぶ骨増殖性変化が存在する症例では仙腸関節の変性や強直性変化を認めることが多く，遺伝的素因や力学的負荷が影響している可能性が示唆された。

IV. 感染人工関節に対し骨に固着したセメントレスシステムを温存して行う二次的治療の成績：5 年以上経過例の報告

感染人工関節に対し，骨に固着したセメントレスシステムを温存した二次的治療を行い，5 年以上が経過した症例の成績を調査した。対象は，システムを抜去せずに感染人工関節に対し治療した 6 例である。まず最初に，システムは温存し，寛骨臼側のカップを抜去して，抗菌薬入りのセメントを人工臼蓋用で作成する。その後，感染が沈静化してから，二次的に寛骨臼側の再建を施行した。二次的再建までの待機期間中，可動域訓練，部分荷重歩行が可能であった。また，1 例は感染以外の理由で死亡したが残りの 5 例は最終観察時まで感染の再燃はなく，機能的にも良好な結果が得られていた。システムの温存と，寛骨臼側の抗菌薬入りセメントスパーサーによる二次的治療は感染人工関節の治療に有用である。

V. 人工膝関節置換術 (TKA) における CT-based navigation システムの精度および長方形引き型ダイレータを用いた膝蓋腱 (BTB) 移植による膝前十字靭帯 (ACL) 再建術の検討

CT-based navigation システムは、CT 画像から構築した患者の 3 次元骨格をもとに人工膝関節の術前設置計画を立て、術中に計画通りの正確な骨切りが実施されるよう支援する画像技術である。このシステムで施行した TKA 症例の術後単純 X 線像評価による不良例に注目した検討で、従来法に比較しより精度の高いコンポーネント設置が可能になることがわかった。

長方形型 BTB を用いた解剖学的 ACL 再建術の良好な成績が報告されている一方で、手術手技の煩雑さや大腿骨骨孔作製時の骨侵襲が問題になっている。そこで、骨侵襲の低減と手術時間の短縮を目的に、長方形引き型ダイレータを用いた新たな手術手技を開発した。長期成績の検討は必要だが、ACL 再建術の成績向上のために有効な手技と考える。

VI. 3 次元解析システムと荷重位 CT を用いた内側楔状-中間楔状関節の可動性の評価

外反母趾の成因には、第 1 足根中足関節の hypermobility が関与している。この関節の固定術 (Lapidus 変法) によって外反母趾矯正が可能であるが、術後に再発がみられ、これは内側楔状-中間楔状関節にも不安定性があることが一因と考えた。荷重 CT と 3 次元解析システムを用いて、内側楔状-中間楔状関節の荷重に伴う変位を評価した。外反母趾足では健常足と比較して、荷重負荷により中間楔状骨は内側楔状骨に対して優位に大きく背屈、内返ししており、hypermobility が存在すると考えられた。第 1 足根中足関節の固定術に加え、内側楔状-中間楔状骨間も固定することで、異常可動性が抑えられ、術後の成績が向上する可能性があることが示唆された。

VII. 骨代謝班の近況

骨代謝外来では、骨密度、骨代謝マーカーおよび骨質マーカーの同時評価によるテーラーメイド治療を実践している。難治性の原発性骨粗鬆症、ステロイド骨粗鬆症、ホルモン異常に伴う続発性骨粗鬆症、妊娠出産に伴う骨粗鬆症、菜食主義者の骨粗鬆症、Paget 病および骨軟化症などの治療を行っている。また、近年、生活習慣病に罹患する患者や高齢者の増加から、全身疾患に伴い硬組織で起きうる事象に

着目して研究を進めている。さらに、ムコ多糖症マウスの硬組織の解析や骨巨細胞腫のエピゲノム解析などの基礎研究を行っている。骨巨細胞腫の H3.3 ヒストンを解析した結果、新規の変異を見出した。

「点検・評価」

1. 基礎研究に関して

当講座での骨代謝や骨形成に関する研究は、国内外から高い評価を得ている。骨代謝に関する研究では、どのような疾患で、どのようにして骨脆弱化が引き起こされるのかについて、低骨密度型骨粗鬆症、骨質低下型骨粗鬆症、低骨密度+骨質低下型骨粗鬆症の 3 つのタイプについて検討が行われている。また近年、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、ムコ多糖症マウスの硬組織の解析や骨巨細胞腫のエピゲノム解析などの基礎研究を行っている。骨巨細胞腫の H3.3 ヒストンを解析した結果、新規の変異を見出した。

内側楔状-中間楔状関節の可動性に関する研究では、当講座が先駆的な役割を果たしている。荷重 CT と 3 次元解析システムを用いて、内側楔状-中間楔状関節の荷重に伴う変位を評価した。外反母趾足では健常足と比較して、荷重負荷により中間楔状骨は内側楔状骨に対して優位に大きく背屈、内返ししており、hypermobility が存在すると考えられた。

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 班にわけて診療を行っている。どの分野も専門性が高く、活発な学術活動が行われている。

脊椎領域では、腰椎手術患者における仙腸関節の変性変化について調査した。腰椎手術患者では CT で評価すると 93% に仙腸関節の変性変化を認めた。また、胸椎に多椎間に及ぶ骨増殖性変化が存在する症例では、仙腸関節の変性や強直性変化を認めることが多く、遺伝的素因や力学的負荷が影響している可能性が示唆された。

膝関節領域では、TKA における CT-based navigation システムの精度を検証、さらに、長方形引き型ダイレータを用いた BTB 移植による ACL 再建術を行っている。

こうした取り組みは、大学病院としての責務を全うしていく上で重要であり評価できる。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Yoshida M, Funasaki H, Marumo K. Efficacy of autologous leukocyte-reduced platelet-rich plasma therapy for patellar tendinopathy in a rat treadmill model. *Muscles Ligaments Tendons J* 2016; 6(2) : 205-15.
- 2) Otani T, Futami T (Shiga Med Ctr Children), Kita A (Japanese Red Cross Sendai Hosp), Kitano T (Osaka City General Hosp), Saisu T (Chiba Children's Hosp), Satsuma S (Kobe Children's Hosp), Kawaguchi Y. Treatment for unstable slipped capital femoral epiphysis : current status and future challenge in Japan. *J Orthop Sci* 2016; 21(6) : 847-51.
- 3) Shinohara A, Sairyō K (Tokushima Univ), Mishiro T (Takamatsu Red Cross Hosp), Chikawa T (Tokushima Municipal Hosp), Soshi S. Insertional torque in cervical vertebrae lateral mass screw fixation : Magerl technique versus Roy-Camille technique. *Clin Spine Surg* 2016 Sep 10. [Epub ahead of print]
- 4) Ikeda R, Gu J (Univ Cincinnati Coll Med). [EX-PRESS] Electrophysiological property and chemical sensitivity of primary afferent neurons that innervate rat whisker hair follicles. *Mol Pain* 2016 Dec 7. [Epub ahead of print]
- 5) Chang W¹, Kanda H¹, Ikeda R, Ling J¹, DeBerry JJ¹, Gu JG¹ (¹Univ Cincinnati Coll Med). Merkel disc is a serotonergic synapse in the epidermis for transmitting tactile signals in mammals. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2016; 113(37) : E5491-500.
- 6) Kondoh H¹, Nishiyama T¹, Kikuchi Y², Fukayama M² (²Univ Tokyo), Saito M, Kii I¹, Kudo A¹ (¹Tokyo Inst Technol). Periostin deficiency causes severe and lethal lung injury in mice with bleomycin administration. *J Histochem Cytochem* 2016; 64(7) : 441-53.
- 7) Miyasaka T, Kurosaka D, Saito M, Omori T, Ikeda R, Marumo K. Accuracy of computed tomography-based navigation-assisted total knee arthroplasty : outlier analysis. *J Arthroplasty* 2017; 32(1) : 47-52.
- 8) Kimura T, Kubota M, Taguchi T, Suzuki N, Hattori A, Marumo K. Evaluation of first-ray mobility in patients with hallux valgus using weight-bearing CT and a 3-DAnalysis system. A comparison with normal feet. *J Bone Joint Surg Am* 2017; 99(3) : 247-55.
- 9) Yamamoto S, Tanaka T, Sato K, Denda R, Kumagai Y, Sekiya H, Kojima M. Primary non-germinal center B-cell-like diffuse large B-cell lymphoma arising from the patella. *J Orthop Sci* 2017 Feb 13. [Epub ahead of print]
- 10) Ushiku C, Suda K¹, Matsumoto S¹, Komatsu M¹, Takahata M¹, Iwasaki N¹, Minami A¹ (¹Hokkaido Spinal Cord Injury Ctr). Dural penetration caused by a vertebral bone fragment in a lumbar burst fracture : a case report. *Spinal Cord Ser Cases* 2017; 3 : 16040.
- 11) Kimura S, Saito M, Kida Y, Seki A, Isaka Y, Marumo K. Effects of raloxifene and alendronate on non-enzymatic collagen cross-links and bone strength in ovariectomized rabbits in sequential treatments after daily human parathyroid hormone (1-34) administration. *Osteoporos Int* 2017; 28(3) : 1109-19.
- 12) Mashiba T¹, Saito M, Yamagami Y¹, Iwata K¹, Yamamoto T¹ (¹Kagawa Univ). Effects of suppressed bone remodeling by minodronic acid and alendronate on bone mass, microdamage accumulation, collagen crosslinks and bone mechanical properties in the lumbar vertebra of ovariectomized cynomolgus monkeys. *Bone* 2017; 97 : 184-91. Epub 2017 Jan 7.
- 13) Chang W¹, Kanda H¹, Ikeda R, Ling J¹, Gu JG¹ (¹Univ Cincinnati Coll Med). Serotonergic transmission at Merkel discs : modulation by exogenously applied chemical messengers and involvement of Ih currents. *J Neurochem* 2017; 141(4) : 565-76. Epub 2017 Mar 27.
- 14) 吉田 衛, 北里精一郎, 丸毛啓史. 自己多血小板血漿療法の短期治療成績. *JOSKAS* 2016; 41(2) : 538-9.
- 15) 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, 永井聡子, 丸毛啓史. 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. *JOSKAS* 2016; 41(3) : 1058-62.
- 16) 伊室 貴, 服部英和, 窪田大輔, 有村大吾, 曾雌 茂, 丸毛啓史. D-dimer と可溶性フィブリンモノマー複合体の組合せによる腰椎疾患の周術期における静脈血栓塞栓症の検索方法. *J Spine Res* 2016; 7(7) : 1145-9.
- 17) 茶蘭昌明, 田中孝昭, 熊谷吉夫, 山元 駿, 丸毛啓史. 成人脊柱変形手術の低侵襲化 OLIF 併用経筋膜的椎弓根スクリューを用いた矯正固定術. *J Spine Res* 2016; 7(8) : 1275-80.
- 18) 茶蘭昌明, 田中孝昭, 熊谷吉夫, 山元 駿, 丸毛啓史. 骨粗鬆症性椎体骨折に対する BKP 患者の脊柱骨盤矢状面アライメントと QOL. *J Spine Res* 2016; 7(10) : 1451-6.
- 19) 茶蘭昌明, 田中孝昭, 熊谷吉夫, 山元 駿, 丸毛啓史. 進行性女子特発性脊柱側弯症における身長発育最大速度と弯曲進行最大速度の意義. *J Spine Res*

2016 ; 7(11) : 1609-13.

- 20) 吉田 衛, 丸毛啓史. アキレス腱症に対する自己多血小板血漿療法の治療成績. 日整外スポーツ医学会誌 2016 ; 37(1) : 94-8.
- 21) 有村大吾, 杉山 肇, 戸野塚久紘, 勝又壮一, 伊藤龍登, 山口雅人, 丸毛啓史. 進行期股関節症に対する立位股関節 X 線正面像の有用性. Hip Joint 2016 ; 42(1) : 105-8.
- 22) 川口泰彦, 大谷卓也, 藤井英紀, 加藤 努, 羽山哲生, 阿部敏臣, 村上宏史, 高橋 基, 河本豊広, 丸毛啓史. 幼少期 DDH 治療歴の有無により成人股関節症患者の病態が異なるか. Hip Joint 2016 ; 42(1) : 387-90.
- 23) 藤井英紀, 伊藤英也 (慶應義塾大), 金治有彦 (日本赤十字社医療センター), 斎藤貴志 (国立国際医療センター), 羽山哲生, 阿部敏臣, 村上宏史, 大谷卓也, 杉山 肇, 丸毛啓史. トリプルテーパー型カーブドショートステムの短期成績 術後 1 年でのステム周囲骨反応 3 施設合同研究. Hip Joint 2016 ; 42(1) : 619-22.
- 24) 天神彩乃, 大谷卓也, 藤井英紀, 川口泰彦, 羽山哲生, 阿部敏臣, 村上宏史, 高橋 基, 杉山 肇, 丸毛啓史. 同種骨移植と KT プレートを用いた人工股関節白蓋側再置換術の術後成績. 日人工関節会誌 2016 ; 46 : 97-8.
- 25) 池田 淳, 伊室 貴, 窪田大輔, 秋山昇士, 田中康太, 松下洋平, 永井聡子. 腰椎手術におけるアセトアミノフェン静注液の術後疼痛効果. 神奈川整災外会誌 2016 ; 29(4) : 155-7.
- 26) 川井謙太郎, 舟崎裕記, 林 大輝, 加藤晴康, 沼澤秀雄. 投球障害肩における肩関節 2nd 内旋制限に対するセルフストレッチ方法の比較 即時効果判定. 理学療法 2016 ; 31(1) : 13-7.
- 27) 橋本静香 (神奈川リハビリテーション病院), 戸野塚久紘, 杉山 肇. 人工股関節全置換術患者に対する術後疼痛の軽減に向けて 適切な看護評価に基づく早期疼痛コントロール. Hip Joint 2016 ; 42(2) : 62-4.

II. 総 説

- 1) 杉山 肇. 専門医試験をめざす症例問題トレーニング 骨盤・股関節疾患. 整形外科 2016 ; 67(10) : 1092-8.
- 2) 曾雌 茂, 茶園昌明, 丸毛啓史. 【骨癒合の基礎と臨床】人工骨の現状. 脊椎脊髄ジャーナル 2016 ; 29(6) : 647-52.
- 3) 斎藤 充. 骨粗鬆症 その予防と治療 閉経後骨粗鬆症における骨量・骨質の低下とその治療 BP 剤と SERMs の使い分け. 日産婦会誌 2016 ; 68(12) : 3052-7.
- 4) 斎藤 充, 丸毛啓史. 骨質と骨粗鬆症. 日骨粗鬆症

会誌 2016 ; 2(2) : 107-17.

- 5) 川口泰彦, 大谷卓也, 藤井英紀, 羽山哲生. 【小児疾患診療のための病態生理 3 改訂第 5 版】骨・運動器疾患 大腿骨頭すべり症. 小児内科 2016 ; 48(増刊) : 620-5.
- 6) 羽山哲生, 大谷卓也, 藤井英紀, 川口泰彦, 丸毛啓史. THA 後感染の予防・診断・治療の最前線 感染人工股関節の治療成績. 臨整外 2016 ; 51(4) : 337-42.
- 7) 前田和洋, 曾雌 茂, 丸毛啓史. 【骨癒合の基礎と臨床】骨代謝における細胞生物学. 脊椎脊髄ジャーナル 2016 ; 29(6) : 604-11.
- 8) 荒川翔太郎, 斎藤 充, 丸毛啓史. 【骨癒合促進の最前線】低出力超音波パルスによる骨形成促進作用のメカニズムと臨床応用. 整・災外 2016 ; 59(5) : 541-50.
- 9) 窪田 誠. 【足の腱トラブル】腓骨筋腱損傷・障害の診断と治療. 関節外科 2017 ; 36(1) : 66-71.
- 10) 池田 亮. 最新基礎科学 知っておきたい触覚受容と痛み. 臨整外 2017 ; 52(1) : 72-5.

III. 学会発表

- 1) Inoue T, Soshi S, Chazono M, Kida Y, Shinohara A, Hashimoto K, Fukumiya A, Kajiwara T, Marumo K. Can surgical intervention improve sensory disturbance in patients with cervical myelopathy? -a prospective study of subjective symptoms and objective sensory findings-. 7th Annual Meeting of Cervical Spine Research Society Asia Pacific Section (CSRS-AP 2016). Seoul, Apr.
- 2) 丸毛啓史. (教育研修講演 20) 膝関節内靭帯再建術の課題 -移植腱組織の靭帯化促進と enthesis 再建-. 第 89 回日本整形外科学会学術総会. 横浜, 5 月.
- 3) 池田 亮, Gu J, 丸毛啓史. (一般演題口演 : 整形外科基礎科学 2) メカノトランスデューサーとして触刺激を検出する Merkel 細胞 (平成 27 年度奨励賞受賞演題). 第 89 回日本整形外科学会学術総会. 横浜, 5 月.
- 4) Otani T, Fujii H, Kawaguchi Y, Hayama T, Abe T, Murakami H, Takahashi M, Amagami A, Marumo K. (JOA/AAOS combined symposium) Treatment of infected total hip arthroplasty : common approaches and new trends. 第 89 回日本整形外科学会学術総会. 横浜, 5 月.
- 5) 斎藤 充, 丸毛啓史. (シンポジウム 1 : 日本糖尿病学会/日本骨粗鬆症学会合同シンポジウム 糖尿病関連骨粗鬆症最前線) 糖尿病関連骨粗鬆症の薬物治療. 第 59 回日本糖尿病学会年次学術集会. 京都, 5 月.
- 6) Soshi S, Marumo K, Kida Y, Inoue T, Shinohara A, Kajiwara T. Surgical treatment for spinal deformity

and bone histomorphometry in an adolescent patient with cleidocranial dysplasia (CCD): a case report. 17th EFORT (European Federation of National Associations of Orthopaedics and Traumatology) Annual Congress. Geneva, June.

- 7) 木田吉城, 曾雌 茂, 丸毛啓史, 谷 諭. (ランチョンセミナー1: State-of-the Art Basket Laminoplasty-頸椎椎弓形成術の今) 新しいインプラントを使用した椎弓形成術の取り組み. 第31回日本脊髄外科学会. 東京, 6月.
- 8) 米本圭吾, 千葉明生, 杉本真也, 斎藤 充, 丸毛啓史, 水之江義充. 黄色ブドウ球菌のバイオフィルム形成における分泌タンパク質と細胞壁アンカータンパク質の相補的な機能の解明. 第30回日本バイオフィルム学会学術集会. 東京, 7月.
- 9) 斎藤 充. (教育研修講演) 骨質劣化は重度椎体・大腿骨近位部骨折の危険因子-骨質に優しいBP剤としてのミノドロン酸の位置付けも含めて-. 第34回日本骨代謝学会学術集会. 大阪, 7月.
- 10) Kimura T, Kubota M, Taguchi T, Hattori H, Minagawa K, Suzuki N, Hattori A, Marumo K. First tarsometatarsal joint mobility in hallux valgus: three-dimensional analysis using weight-bearing computed tomography and correlation with degree of deformity. AOFAS (American Orthopaedic Foot & Ankle Society) Annual Meeting 2016. Toronto, July.
- 11) Saito M. (Symposium) Bone quality in fragility fracture. 13th Meeting of Bone Biology Forum 2016. Chiba, Aug.
- 12) Ushiku C, Suda K, Matsumoto S, Komatsu M, Yamane J, Endo T, Minami A. Respiratory dysfunction in the cervical spinal cord injury without bony injury. The 37th SICOT (Société Internationale de Chirurgie Orthopédique et de Traumatologie) Orthopaedic World Congress. Rome, Sept.
- 13) 嘉山智大, 森 雅樹, 伊藤義晃, 鈴木英嗣, 中道 亮, 松島隆英, 市野瀬志津子, 斎藤 充, 丸毛啓史, 浅原弘嗣. (パネルディスカッション) 髓細胞の分化を制御する因子. 第31回日本整形外科学会基礎学術集会. 福岡, 10月.
- 14) 藤井英紀, 羽山哲生, 阿部敏臣, 村上宏史, 高橋 基, 川口泰彦, 天神彩乃, 佐藤龍一, 大谷卓也, 杉山 肇, 丸毛啓史. (パネルディスカッション1: 股関節鏡治療の光と影) 股関節鏡視下手術における再手術を要した症例の検討. 第43回日本股関節学会学術集会. 大阪, 11月.
- 15) 篠原 光, 曾雌 茂, 井上 雄, 木田吉城, 小林俊介, 福宮杏里, 山元 駿, 中島由晴, 梶原隆義, 勝見俊介, 内野和也, 丸毛啓史. (シンポジウム1: MiSt (最

小侵襲脊椎安定術)の神髄) 胸腰椎破裂骨折に対する monoaxial PPS system を使用した最小侵襲脊椎矯正固定術の治療成績. 第22回日本最小侵襲整形外科学会. 名古屋, 11月.

- 16) 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. 早期 Freiberg 病に対する海綿骨移植術の小経験. 第41回日本足の外科学会・学術集会. 奈良, 11月.
- 17) 篠原 恵, 高橋由香里, 鈴木澤朋和, 有村大吾, 池田 亮, 丸毛啓史, 加藤總夫. (シンポジウムD: 情動と行動を軸とした慢性痛治療の新しい方向性) マンガン造影 MRI 法を用いた炎症性疼痛モデルにおける慢性痛成立過程の脳機能画像化. 第9回日本運動器疼痛学会. 東京, 11月.
- 18) 斎藤 充, 丸毛啓史. (シンポジウム: 天然骨と再生骨の骨質を科学する) 骨質因子 (構造, 材質) の相互作用 ヒトおよび動物の天然骨・再生骨の解析から分かったこと. 第16回日本再生医療学会学術総会. 仙台, 3月.
- 19) Kimura T, Kubota M, Taguchi T, Hattori H, Minagawa K, Suzuki N, Hattori A, Marumo K. Evaluation of mobility at the articulation between the medial and middle cuneiform using a 3D analysis system and weightbearing CT in normal versus hallux valgus patients: Is arthrodesis of this articulation necessary for the lapidus procedure? AAOS 2017 (American Academy of Orthopaedic Surgeons Annual Meeting). San Diego, Mar.
- 20) Tanaka T, Kumagai Y, Chazono M, Komaki H, Kitasato S, Kakuta A, Akiyama S, Marumo K. Bone formation and beta-TCP resorption in opening HTO with 10 years follow-up. ORS (Orthopedic Research Society) 2017 Annual Meeting (63rd Annual Meeting). San Diego, Mar.

IV. 著 書

- 1) 杉山 肇. I. 股関節 股関節唇損傷・大腿骨頭靭帯断裂に対する鏡視下手術. 宗田 大 (東京医科歯科大), 中村 茂 (帝京大), 岩崎倫政 (北海道大), 西良浩一 (徳島大) 編. OS NEXUS 8: スポーツ復帰のための手術 股関節, 足関節・足部. 東京: メジカルビュー社, 2016. p.2-12.
- 2) 大谷卓也. III. 外傷 大腿骨頸部骨折, 大腿骨骨幹部骨折. 日本小児整形外科学会監修, 日本小児整形外科学会教育研修委員会編. 小児整形外科テキスト. 改訂第2版. 東京: メジカルビュー社, 2016. p.98-102.
- 3) 斎藤 充, 丸毛啓史. 第4章: 合併症とその対策 4. TKA 後の骨粗鬆症治療. 石橋恭之 (弘前大), 新井祐志¹⁾, 久保俊一¹⁾ (1 京都府立医科大) 編. パーフェ

- クト人工膝関節置換術. 京都：金芳堂, 2016. p.200-4.
- 4) 斎藤 充, 丸毛啓史. 第5章：これからの手術手技
1. 両側同日TKA. 石橋恭之 (弘前大), 新井祐志¹⁾, 久保俊一¹⁾ (¹京都府立医科大) 編. パーフェクト人工膝関節置換術. 京都：金芳堂, 2016. p.218-22.
- 5) 篠原 光, 曾雌 茂. III. 腰椎固定術の基本テクニック TLIF (経椎間孔の腰椎椎体間固定術). 宗田 大 (東京医科歯科大), 中村 茂 (帝京大), 岩崎倫政 (北海道大), 西良浩一 (徳島大) 編. OS NEXUS 6: 脊椎固定術 これが基本テクニック. 東京：メジカルビュー社, 2016. p.108-17.

V. その他

- 1) 舟崎裕記. II. 分担研究報告 7. 神経線維腫症 (NF-1) に伴う関節病変の検討 - 重症度に与える影響 -. 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27年度総括・分担研究報告書 2016: 83-4.
- 2) Marumo K. Medical exchange with Japan and the UK. J Orthop Sci 2017; 22(1): 1-2.
- 3) 丸毛啓史. ひざの痛み 変形性膝関節症, 半月板損傷, 人工膝関節置換術, 高位脛骨骨切り術. 痛い! 首腰ひざのいい病院 2017: 週刊朝日MOOK. 東京: 朝日新聞出版, 2016. p.112-9.
- 4) 大谷卓也. 誌上シンポジウム: 股関節疾患の保存的治療とリハビリテーション 諸言. 臨整外 2017; 52(3): 208
- 5) 窪田 誠. X線診断Q&A. 整形外科 2016; 67(12): 1281-2.

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：入江 是明	血管内治療
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を越えており, 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。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た検討がなされているが、これらの統一データベースを作製し、同一の脳動脈瘤の血流解析を、各施設が相補的に検討を行うことで、脳動脈瘤の破裂に関する因子、および塞栓術後の再開通に関わる因子を共同で検討を行う予定である。またSiemens社との共同研究にて、脳動脈瘤の血流解析ソフトの開発を行っている。また、開頭クリッピング時に得られた臨床情報との対比により、脳動脈瘤の壁の薄さ、脳動脈瘤内の血流動態の相関を検討している。

3. 新しい画像診断技術を用いた脳血管障害の統合的研究と開発：4D DSA, Neuro PBV, Metal artifact removal, iFlow など

4DDSA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り、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

2016年9月から、再生医療法施行下において新たな臨床研究として「腫瘍細胞並びに腫瘍形成細胞と樹状細胞との融合細胞を用いた免疫療法」を開始し、現在継続中である。これは、自家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細胞性免疫を誘導することが期待される。融合細胞活性化物質としてPoly I:C/IL-10-siRNA包埋カチオンックリポソームを用い、融合細胞からの内因性IL-12の分泌促進を図ることによって、より強力な免疫の誘導を試みている。

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。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

Siemens社製C-arm CTおよび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しながら悪性神経膠腫等の摘出率向上に努め、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

1. スポーツにおける頭部外傷の現状調査

個々のスポーツ団体での現場の把握が十分でない場合が多く、多方面からの調査が必要であり、日本臨床スポーツ医学会、日本脳神経外傷学会と共同で調査を行っている。その結果からは、ウィンタースポーツでの重症頭部外傷の多さが浮き彫りにされた。

2. 脳振盪の重要性に関する啓発活動

脳振盪は直後には致死の合併症を起し得ることの重要性和脳振盪の繰り返しにより、認知機能障害などの慢性脳損傷が多く見られることを、各種スポーツ関連事業、書籍などを通して啓発活動を行っている。

3. シミュレーションを用いた頭部外傷メカニズムの解析

頭部外傷メカニズムは不明な点が多いが、適切なシミュレーションモデルを作成することで、検討を加えることが出来た。これにより、メカニズムの解析のみならず、頭部外傷の際の脳損傷の予防手段の模索に役立つものと思われ、他大学と共同研究を続けている。

IV. 脊髄空洞症

脊髄空洞症は稀な疾患であるが、我々の施設では年間30件以上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、脊椎脊髄センター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、良好な臨床成績を報告している。このインプラントについてコンピューターシミュレーションを用いて生体力学的な解析を行ない、術中 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。

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診療、手術、臨床研究等を推進している。

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的責任と考える。この姿勢を崩さない限り当講座の魅力はさらに発展し、引き続き

有能な人材の確保を実現出来るものと確信する。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Backes D, Rinkel GJE, Greving JP, Velthuis, BK, Murayama Y, Takao H, Ishibashi T, Igase M, ter-Brugge KG, Agid R, Jääskeläinen JE, Lindgren AE, Koivisto T, von Und Zu Fraunberg M, Matsubara S, Moroi J, Wong GKC, Abrigo JM, Igase K, Matsumoto K, Wermer MJH, van Walderveen MAA, Algra A, Vergouwen MDI. ELAPSS score for prediction of risk of growth of unruptured intracranial aneurysms. *Neurology* 2017; 88(17) : 1600-6. Epub 2017 Mar 31.
- 2) Boisserand LS, Kodama T, Papassin J, Auzely R, Moisan A, Rome C, Detante O. Biomaterial applications in cell-based therapy in experimental stroke. *Stem Cells Int* 2016; 2016 : 6810562.
- 3) Akasaki Y, Kikuchi T, Homma S, Koido S, Ohkusa T, Tasaki T, Hayashi K, Komita H, Watanabe N, Suzuki Y, Yamamoto Y, Mori R, Arai T, Tanaka T, Joki T, Yanagisawa T, Murayama Y. Phase I/II trial of combination with temozolomide chemotherapy and immunotherapy with fusions of dendritic and glioma cells in patients with glioblastoma. *Cancer Immunol Immunother* 2016; 65(12) : 1499-509.
- 4) Suzuki T, Takao H, Suzuki T, Kambayashi Y, Watanabe M, Sakamoto H, Kan I, Nishimura K, Kaku S, Ishibashi T, Ikeuchi S, Yamamoto M, Fujii Y, Murayama Y. Determining the presence of thin-walled regions at high-pressure areas in unruptured cerebral aneurysms by using computational fluid dynamics. *Neurosurgery* 2016; 79(4) : 589-95.
- 5) Suzuki T, Takao H, Fujimura S, Dahmani C, Ishibashi T, Mamori H, Fukushima N, Yamamoto M, Murayama Y. Selection of helical braided flow diverter stents based on hemodynamic performance and mechanical properties. *J Neurointerv Surg* 2016 Sep 19. [Epub ahead of print]
- 6) Suzuki T, Takao H, Suzuki T, Suzuki T, Masuda S, Dahmani C, Watanabe M, Mamori H, Ishibashi T, Yamamoto H, Yamamoto M, Murayama Y. Variability of hemodynamic parameters using the common viscosity assumption in a computational fluid dynamics analysis of intracranial aneurysms. *Technol Health Care* 2017; 25(1) : 37-47.
- 7) Kambayashi Y, Takao H, Shinohara K, Suzuki T, Takayama S, Fujimura S, Masuda S, Watanabe M, Suzuki T, Dahmani C, Ishibashi T, Yamamoto M, Mu-

rayama Y. Computational fluid dynamics analysis of tandem carotid artery stenosis: investigation of neurological complications after carotid artery stenting. *Technol Health Care* 2016; 24(5) : 673-9.

- 8) Ishibashi T, Takao H, Suzuki T, Yuki I, Kaku S, Kan I, Nishimura K, Suzuki T, Watanabe M, Karagiozov K, Murayama Y. Tailor made shaping of microcatheters using three-dimensional printed vessel models for endovascular coil embolization. *Comput Biol Med* 2016; 77 : 59-63.

II. 総説

- 1) 高尾洋之. 院内 ICT 化推進のメリット ICT 医療と医療業務 業務軽減・負担軽減効果の検証. *新医療* 2016; 43(10) : 104-9.
- 2) 村山雄一. 医療における innovation を生み出すには. *医事新報* 2017; 4839 : 72.
- 3) 谷 諭. スポーツ関連脳損傷 最近の話題. *Neurol Surg* 2016; 44(7) : 537-43.
- 4) 高尾洋之. 【血栓回収療法の実際】脳卒中治療のための ICT 画像システムとは? 脳と循環 2017; 22(1) : 27-32.
- 5) 高尾洋之. 【新時代に備える病院のあり方】ICT を活用した病院マネジメントの将来ビジョン. *病院* 2017; 76(1) : 35-9.
- 6) 作田健一, 井口保之, 村山雄一. 超急性期脳梗塞に対する血管内治療. 呼吸と循環 2016; 64(6) : 609-15.
- 7) 村山雄一, 石橋敏寛, 結城一郎, 郭 樟吾, 大橋洋輝, 森 良介, 管 一成, 西村健吾, 池内 聡. 【ハイブリッド手術室システムの応用-外科手術と IVR のコラボレーション-】脳神経領域での臨床応用. *IVR* 2016; 31(2) : 111-3.
- 8) 柳澤隆昭. 【小児慢性疾患の成人期移行の現状と問題点】悪性新生物 小児脳腫瘍患者の成人期移行の現状と問題点. *小児臨* 2016; 69(4) : 555-60.
- 9) 田中俊英. 悪性脳腫瘍に対する抗 VEGF 抗体療法の“温故創新” Bevacizumab の歴史と展望. *慈恵医大誌* 2017; 132(1) : 21-9.
- 10) Takei J, Irie K, Okuno K, Hasegawa I, Shimoyama T, Taniguchi H, Hatanao K, Maruyama F, Yamamoto Y, Tochigi S, Tanaka T, Hasegawa Y, Murayama Y. Evaluation of the CT high-density area after endovascular treatment for acute ischemic stroke. *JNET* 2017; 11(5) : 227-34. Epub 2017 Jan 30.

III. 学会発表

- 1) Yanagisawa T. Home-based palliative care for children with recurrent and/or refractory central nervous system tumor. 21st International Conference on

Brain Tumor Research and Therapy. Nago, Apr.

- 2) 高尾洋之, 石橋敏寛, 結城一郎, 郭 彰吾, 西村健吾, 菅 一成, 鈴木倫明, 村山雄一. (一般口演 55: Tele medicine・地域医療連携) スマートフォンを用いた ICT 脳卒中医療. STROKE2016. 札幌, 4月.
- 3) 田中俊英. (ランチョンセミナー: ベバシズマブがもたらす臨床的なベネフィット) 2. 抗 VEGF 抗体療法が拓く癌治療の展望: Perspectives and development of cancer therapy by anti-VEGF antibody. 第 36 回日本脳神経外科コンgres 総会. 大阪, 5月.
- 4) 石橋敏寛, 菅 一成, 谷 諭, 村山雄一. (ランチョンセミナー 3: 脊髄シャント疾患に対する血管内治療) 脊髄血管病変における血管内治療の役割. 第 31 回日本脳神経外科学会. 東京, 6月.
- 5) 村山雄一. (基調講演 II) 医師が行う医療機器開発の実際~世界初の塞栓用コイル・遠隔画像診断システム開発秘話~. 平成 28 年度第 1 回医師主導による医療機器開発のためのニーズ創出・事業化支援セミナー. 東京, 6月.
- 6) Suzuki T, Ioan CN, Rapaka S, Takao H, Mihalef V, Fujimura S, Dahmani C, Sharma P, Mamori H, Ishibashi T, Redel T, Yamamoto M, Murayama Y. Verification of a research prototype for hemodynamic analysis of cerebral aneurysms. 38th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC 2016). Orland, Aug.
- 7) Fujimura S, Takao H, Suzuki T, Dahmani C, Mamori H, Yamamoto M, Murayama Y. Hemodynamic effects from coil distribution with realistic coil models in an aneurysm. 38th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC 2016). Orland, Aug.
- 8) Murayama Y, Ishibashi T, Takao H. Natural history and management of unruptured intracranial aneurysms. The 13th Japan-Korea Joint Conference on Surgery for Cerebral Stroke (JKJC2016). Busan, Sept.
- 9) Murayama Y. Historia natural de aneurismas no rotos. LIX Congreso Chileno de Neurocirugia. Coquimbo, Oct.
- 10) Murayama Y. (2016 Sidney A. Hollin, MD Memorial Lecturer) Natural history and management of unruptured intracranial aneurysms. Cerebrovascular Symposium 2016 (Mount Sinai Health System's Department of Neurosurgery). New York, Oct.
- 11) 大橋洋輝, 谷 諭, 高尾洋之, 川村大地, 野中雄一郎, 村山雄一. (パネルディスカッション 6: コンタクトスポーツの脳震盪~各スポーツでの脳震盪の現状と対策~) サッカーにおける脳震盪の現状と対策. 第 27 回日本臨床スポーツ医学会学術集会. 千葉, 11月.
- 12) 佐々木雄一, 石橋敏寛, 郭 樟吾, 菅 一成, 坂本広喜, 高尾洋之, 池内 聡, 結城一郎, 村山雄一. (一般口演 17: 未破裂脳動脈瘤 血管内治療) 未破裂中大脳動脈瘤の至適治療戦略の探索. STROKE2017. 大阪, 3月.
- 13) 高尾洋之, 石橋敏寛, 結城一郎, 寺澤由香, 三村秀毅, 井口保之, 村山雄一. (日本脳卒中学会・日本循環器学会 ライブシンポジウム: 脳卒中と心臓血管病の遠隔医療) Applying ICT (Smartphone) in stroke treatment. STROKE2017. 大阪, 3月.

IV. 著 書

- 1) 寺尾 亨, 村山雄一. 難治性腰背部痛に対する腰髄神経後枝内側枝および仙腸関節の高周波熱凝固術. 森田明夫 (日本医科大), 伊達 勲 (岡山大), 菊田健一郎 (福井大) 編. 新 NS NOW 6: 痛みの手術: PAIN FREE への扉. 東京: メジカルビュー社, 2016. p.86-95.
- 2) 鈴木倫明, 村山雄一. 第 1 章: 脳動脈瘤の病態と診断 3. 脳動脈瘤の発生と破裂の血行力学的メカニズム: CFD 解析. 木内博之 (山梨大) 監修・編, 斎藤延人 (東京大) 編. プライム脳神経外科 1: 脳動脈瘤. 東京: 三輪書店, 2017. p.12-7.
- 3) 柳澤隆昭. II. こどもの主な神経疾患 10. 脳腫瘍, Column: 小児脳腫瘍の早期診断-子どもたちの守り手となるために-. 新島新一 (順天堂大), 山本 仁 (聖マリアンナ医科大), 山内秀雄 (埼玉医科大) 編. こどもの神経疾患の診かた. 東京: 医学書院, 2016. p.136-40.
- 4) 柳澤隆昭. 第 2 章: 脳腫瘍 4. 各論 (1)-脳実質内腫瘍 d. 神経上皮系腫瘍: 脳室上衣腫. 田村 晃 (富士脳障害研究所附属病院), 松谷雅生 (埼玉医科大), 清水輝夫 (帝京大), 辻 貞俊 (国際医療福祉大, 産業医科大), 塩川芳昭 (杏林大), 成田善孝 (国立がん研究センター中央病院) 編. EBM に基づく脳神経疾患の基本治療指針. 第 4 版. 東京: メジカルビュー社, 2016. p.117-8.

V. その他

- 1) 栃木 悟. 臨床留学のすすめ トロントへの臨床留学から学んだこと-的確な decision making ができる spine surgeon を目指して-. Neurol Sug 2016; 44(4): 331-4.
- 2) 森 良介. 臨床留学のすすめ ナポリ臨床留学体験記-Unisersita degi Studi di Napoli Federico II-. Neurol Sug 2016; 44(5): 409-13.
- 3) 石井卓也. ドクターQ&A 手術で改善する認知症「iNPH」とは? プラチナ Age 2016; 6: 8-9.
- 4) 村山雄一. 【人】村山雄一さん「斬新な発想で医療

のイノベーションを目指す」, 医事新報 2016 : 4823 : 15.

5) 尾崎重之(東邦大), 岡田守人(広島大), 村山雄一.
外科医の使命と醍醐味, DOCTOR'S MAGAZINE
2017 : 1月号 : 4-12.

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外鼻・鼻中隔形成術の症例は240例を超えた。この中には通常の耳鼻咽喉科での鼻中隔矯正術後の鼻閉悪化例も30例近くに上り, 典型的な鼻中隔矯正術後の合併症としての鞍鼻などの外鼻変形以外の根本的な問題点を抽出し, 美容外科手術手技の導入や術式の改良によってこの問題を解決できるようになった。第3代教授の栗原邦弘先生が開発された鼻への肋骨移植を応用して, 鼻中隔軟骨の高度の変形にも対応できる手術法を開発し臨床応用している。

その他の学術活動としては富田医師はApert syndromeに対する頭蓋形成術の手術時期と発達予後に関する検討をまとめ英文誌Congenital Anomalyに論文掲載された。9月にロサンゼルスで開催された米国形成外科学会で積山医師がハイドロキシアパタイト含有吸収性プレートによる眼窩骨折の治療法について報告した。

II. 手外科・四肢先天異常

日本手外科学会, 米国手外科学会, 東日本手外科研究会, 日本形成外科手術手技学会において演題を報告した。JIKEI HAND FORUMは7月2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13日(南講堂), 2017年1月19日(東京大学)で開催され, 関東地方で手先天異常に興味を覚える医師が集まり術式の選択について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, 整形外科医師, 附属病院および関連病院の作業療法士, 形成外科医師が参加し, 症例検討を行い手外科領域に関する見識を深めた。

III. 下肢難治性潰瘍の治療

一昨年, 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。

4月、Kitatama PAD Conference (KPAC) で「糖尿病に合併した PAD の診断と治療～形成外科の立場から～」の演題で、吉祥寺第一ホテルで特別講演を行った。

われわれの基本方針は、救肢を目的に治療を行っている。

さらに今年度は、看護学科の学生の研究テーマとして「糖尿病性壊疽による下肢切断を経験した患者の心理的变化と必要な支援」を援助した。大学の倫理委員会の承諾のもとインタビュー形式で調査を行った。

IV. 乳房再建

乳房再建は、がんの根治と整容性の獲得が必要である。美しい乳房再建を求め、Mastectomy 皮切・再建方法を中心に乳腺外科と協議し、臨床研究を発表してきた。これらの継続した研究結果が書籍「Breast Reconstruction」(Springer International Publishing, 2016) に記載された。

V. 頭頸部再建手術後の長期成績と術前手術シミュレーション

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 buttress により整容面と機能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。現在、ProPlan シミュレーションソフトと 3D プリンターを利用した上顎再建術前プランニングを試みている。今後、これらを利用してより正確な手術と最適上顎再建の骨配置を解明して行く。

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。当院では日本で唯一この術式を施行しており、現在は 50 例以上の症例数となった。今後、どの再建方法が優れているかは機能的、ドナー合併症面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の検証：ビッグデータを用いて

頭頸部再建手術は他分野手術と比較すると術後合併症発生率が高い手術である。術後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。これまでに我々は POSSUM を用いたりリスク評価を試みて一定の見解を得ることができた。今回さらなる強固なエビデンスを創出することを目的にビッグデータの解析を行っている。ビッグデータのような膨大なデータを元に解析を行うことで、先入観を排し、医療における新しい知見が得られる可能性が見えてきた。

VII. 巨大色素性母斑に対するピコ秒パルス幅レーザー治療の有効性について

巨大色素性母斑の治療はなるべく早期に切除を行う方針を取っているが、切除をくり返すことで機能や整容の問題を生じ切除に踏み切れない部位も存在する。それに対する治療手段の 1 つとして、ピコ秒パルス幅レーザー照射の有効性を検討する予定である。

現在切除検体に対する照射例の病理学的分析については当院倫理委員会に承認されており、新橋 武先生のご指導のもと、岸を含め富田、余川、藤井、吉田、積山、川端医師により今後臨床試験を行っていく。

VIII. 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ます。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 (2015 年度科研費・若手研究 B・予算 273 万円採択) 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行く。

IX. 先天性色素性母斑に対する集学的治療の確立

先天性色素性母斑の中でも、大きさや部位の問題で単純切除が困難な症例に対する治療の確立を目指している。現在、切除術に早期から LASER 治療やキュレタージュ (皮膚の浅層を搔爬する) を組み合わせて治療を行っている。先天性色素性母斑に対する LASER 治療は保険適応外であるため、器械 (ルビーレーザー、色素レーザー) の使用に関して倫理委員会への申請を行い、切除術と同時に LASER 照

射を施行する場合のみ保険外使用の承認を得て治療行っている（本院のみ）。

X. 創傷治癒：マゴットセラピーの改良／乳房再建における閉鎖創陰圧療法の効果

1. 基礎研究

熱帯医学講座でマゴットセラピーに用いるヒロズキンバエ改良を行っている。組織摂食量の多くデブリードマン効果の高い系統を樹立するために、法医学講座と共同研究で遺体から収拾したウジ虫から4系統の法医学系統ヒロズキンバエを系統化した。そのうち1系統は人廃棄組織を用いた摂食実験で、現在治療に使用されている標準治療系統より1.5倍摂食量が多くデブリードマン効果の高い系統の可能性がある。

XI. 鼻弁狭窄の概念の普及と非侵襲的客観的検査法の確立

鼻閉の治療は投薬治療から始まり、奏功しない症例で下鼻甲介手術や鼻中隔湾曲矯正術手術を行う。しかし、術後も鼻閉が残存する患者は少なくなく、その原因として鼻弁狭窄が半数を超えることが分かってきた。この鼻弁狭窄という病態は既存の鼻閉の評価法では正常値とされ、世界的にも客観的な評価法が存在しないため、潜在的に未治療の鼻閉で苦しむ患者も少なくない。本研究は、鼻弁狭窄の客観的な評価法を確立することを目的とする。

今回、CT検査を利用して安静時と強制吸気時の鼻腔容積の変化量を数値化することに成功した。

本研究は2017年度文部科学省科学研究費補助金（課題番号：17K17034、交付金額：234万円／3年間）を獲得したテーマである。

【点検・評価】

基礎研究、臨床研究ともに単年度の研究テーマではなく、継続的な研究を行っている。再現性のある研究方法を確立するとともに、臨床への応用を常に考慮して研究計画を作成する。関連するさまざまな学術集会に発表すると同時に、学術雑誌への論文投稿を行い、研究のレベルは着実に向上している。

研究業績

I. 原著論文

- 1) 宮脇剛司. 【顔面骨折の治療戦略】上顎骨骨折・顔面多発骨折. PEPARS 2016; 112: 52-62.
- 2) 寺尾保信, 藤井海和子 (がん・感染症センター都立駒込病院), 谷口浩一郎. 【イチから学ぶ! 頭頸部再

建の基本】舌・下顎・中咽頭再建の基本. PEPARS 2016; 113: 61-7.

- 3) 石田勝大. 【イチから学ぶ! 頭頸部再建の基本】下咽頭・頸部食道再建の基本. PEPARS 2016; 113: 68-76.
- 4) 石田勝大. 【上顎癌治療の最前線】腭骨皮弁を用いた上顎再建. 形成外科 2016; 59(4): 370-6.
- 5) 宮脇剛司. 一般創傷と熱傷の初期対応 基礎から実践まで. 健康管理 2016; 63(5): 17-32.
- 6) 松浦慎太郎. 【手・上肢の組織損傷・欠損治療マニュアル】腫瘍切除後の再建 指・手部の腫瘍切除後の再建. PEPARS 2016; 114: 54-61.
- 7) 西村礼司, 福本恵三¹⁾, 小平 聡¹⁾, 酒井伸英¹⁾, 加藤直樹¹⁾ (¹埼玉成恵会病院・埼玉手外科研究所). 末節部再接着後の骨癒合. 日手外科会誌 2016; 33(2): 70-3.
- 8) 塩崎正崇, 澤泉雅之¹⁾ (¹がん研究会有明病院). 人工乳房再建に隠れた危険性 組織拡張器 (tissue expander) 挿入中のMRI撮影. 医のあゆみ 2016; 259(12-13): 1224-5.
- 9) 石田勝大, 岸 慶太, 牧野陽二郎, 宮脇剛司, 濱孝憲, 須田稔士, 長岡真人, 清野洋一. 咽頭喉頭全摘の再建方法の検討 遊離空腸 VS. 前外側大腿皮弁. 頭頸部癌 2016; 42(1): 96-9.
- 10) 石田勝大, 岸 慶太. 【頭頸部癌学—診断と治療の最新研究動向—】頭頸部癌の治療 頭頸部癌の外科治療 頭頸部癌の外科治療 (低侵襲・機能温存) 下咽頭・頸部食道癌 移植空腸のモニタリング法 (簡易血糖, 乳酸測定法). 日臨 2016; 75(2): 358-61.
- 11) 衛藤 謙, 石田勝大, 二宮友子, 矢永勝彦. 消化器外科セミナー 一時的臍部回腸ストーマ. 消外 2016; 40(1): 99-103.
- 12) 宮脇剛司. 【実践! よくわかる縫合の基本講座】顔面外傷の縫合法. PEPARS 2017; 123: 32-40.
- 13) Terao Y, Taniguchi K, Fujii M¹⁾, Moriyama S¹⁾ (¹Tokyo Metropolitan Cancer Infectious Disease Ctr, Komagome Hosp). Postmastectomy radiation therapy and breast reconstruction with autologous. 2017; 27(4): 505-10. Epub 2017 Feb 22.
- 14) 富田祥一, 佐々木麻弥, 吉田拓磨, 森 克哉, 野嶋公博, 宮脇剛司. プレスト・エキスパンダー挿入時の最適な折り方. 形成外科 2017; 60(3): 333-40.
- 15) 塩崎正崇, 澤泉雅之¹⁾, 五味直哉¹⁾ (¹がん研究会有明病院). TE挿入中のMRI撮影の危険性について. Oncoplast Breast Surg 2017; 2(1): 1-5.
- 16) 大村和弘, 浅香大也, 松脇由典, 積山真也, 宮脇剛司, 鴻 信義. 眼窩内側壁骨折整復術後に発生したu-HA/PLLA コンポジットプレート (SUPER FIXSORB-MX[®]) による眼窩内膿瘍の1例. 耳鼻展望 2016;

III. 学会発表

- 1) ニノ宮邦稔. 糖尿病に合併した PAD の診断と治療. 第 59 回日本形成外科学会・学術集会. 福岡, 4 月.
- 2) 宮脇剛司. (専門医領域講習 手術手技セミナー) 外鼻, 鼻中隔. 第 55 回日本鼻科学会総会・学術講演会. 宇都宮, 10 月.
- 3) 野嶋公博. Dupytren とその時代の人たち. 旭化成ファーマ株式会社社内説明会. 千葉, 10 月.
- 4) Fujimoto M, Fukuda K (Verite Clin). How to change slant eyes to drooping eyes? CORAIC 2016 (China Oculoplastic and Rhinoplastic & Aesthetics International Congress). Nanning, Dec.
- 5) 宮脇剛司. (シンポジウム 11: 顔面多発骨折の至適治療: 手術手順, 至適時期, 頭蓋底骨折, 集学的治療) 顔面多発骨折の至適治療. 第 59 回日本形成外科学会総会・学術集会. 福岡, 4 月.
- 6) 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). (シンポジウム 18: 頭頸部における機能再建: 声, 嚥下, 聴力, 咀嚼, 咬合) 残存組織から考える口腔内再建. 第 59 回日本形成外科学会総会・学術集会. 福岡, 4 月.
- 7) 石田勝大, 牧野陽二郎, 岸 慶太. (シンポジウム 4: 口腔がん手術の適応を考える) 口腔がん再建手術の限界を考える. 第 35 回日本口腔腫瘍学会総会・学術集会. 福岡, 1 月.
- 8) 塩崎正崇, 澤泉雅之¹⁾, 棚倉健太¹⁾, 宮下宏紀¹⁾, 松本綾希子¹⁾, 岩瀬拓士¹⁾, 五味直哉¹⁾ (¹がん研有明病院), 千葉寿恵 (東芝メディカルシステムズ). TE 挿入中の MRI 撮影の危険性について. 第 59 回日本形成外科学会総会・学術集会. 福岡, 4 月.
- 9) 酒井新介, 増澤源造. 当院で考案した Buddy Splint による手指 PIP 関節背側脱臼徒手整復後に対する早期自動運動療法の治療成績. 第 59 回日本形成外科学会総会・学術集会. 福岡, 4 月.
- 10) 吉田拓磨, 青沼宏佳, 嘉糠洋陸, 宮脇剛司. マゴットセラピーに用いる医療用ウジの改良に向けた試み. 第 59 回日本形成外科学会総会・学術集会. 福岡, 4 月.
- 11) 森山 壮, 寺尾保信, 谷口浩一郎, 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). 自家組織再建例における drawstring 法による乳房下溝の再建. 第 59 回日本形成外科学会総会・学術集会. 福岡, 4 月.
- 12) 佐々木麻弥, 野嶋公博, 富田祥一, 宮脇剛司. 健側乳頭移植による乳頭再建術. 第 59 回日本形成外科学会総会・学術集会. 福岡, 4 月.
- 13) 松井瑞子, 大竹尚之¹⁾, 長壁美和子¹⁾, 雨宮久仁子¹⁾ (¹聖路加国際病院). 形成外科患児のキャンプを通して. 第 59 回日本形成外科学会総会・学術集会. 福岡, 4 月.
- 14) Maki M, Nojima K, Fujii M, Mori K, Miyawaki T. Refinements of clitoromegaly. 第 13 回日韓形成外科学会. 金沢, 5 月.
- 15) Tomita S, Maki M, Yoshida T, Mori K, Nojima K, Miyawaki T. The safety of magnetic resonance imaging to the nipple and areola with permanent makeup: basic study with mouse skin. 第 13 回日韓形成外科学会. 金沢, 5 月.
- 16) 兒玉浩希, 石田勝大, 岸 慶太, 吉田拓磨, 牧野陽二郎, 宮脇剛司. 原因不明の皮弁血流障害に対しステロイドで救済をした 4 症例. 第 40 回日本頭頸部癌学会. さいたま, 6 月.
- 17) Tsumiyama S, Umeda T, Sakai S, Ninomiya K, Miyawaki T. u-HA/PLLA composite sheet in orbital wall fracture. Plastic Surgery The Meeting 2016 (American Society of Plastic Surgeons Annual Meeting). Los Angeles, Sept.
- 18) Yamada K, Matsuura S, Miyawaki T. Bone lengthening for congenital hand anomalies using Ilizarov mini-fixator. 71st Annual Meeting of the American Society for Surgery of the Hand (ASSH), Austin, Sept.
- 19) 岸 慶太, 石田勝大. 口腔悪性腫瘍再建例に対する会話(構音)機能評価の現状. 第 35 回日本口腔腫瘍学会総会・学術大会. 福岡, 1 月.
- 20) 藤井美香子, 松浦慎太郎, 山田啓太. 基節骨頭変形を呈した小児弾発母指の 1 例. 第 31 回東日本手外科研究会. 札幌, 2 月.

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
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 (AMED)に outward 中)	後天性心疾患の外科・心疾患の基礎的研究
講師：野村 耕司 (埼玉県立小児医療センターに outward 中)	先天性心疾患の外科
講師：宇野 吉雅	先天性心疾患の外科
講師：儀武 路雄	虚血性心疾患の外科
講師：長沼 宏邦	大動脈外科・虚血性心疾患の外科
講師：松村 洋高	大動脈外科
講師：黄 義浩 (埼玉県立小児医療センターに outward 中)	先天性心疾患の外科

教育・研究概要

I. 小児心臓外科手術に関する研究

1. 完全房室中隔欠損症術後の左側房室弁における coaptation geometry 解析

2001～2015年に心内修復術を行った complete AVSD14例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放角と閉鎖角、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 を増強を来すことが示唆された。

2. 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-isoprostan)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)の有効性と至適投与間隔を明らかにした。

3. Remote Per conditioning (rPerc) の有用性に関する実験的研究

rPercの開心術後再灌流障害軽減・心機能改善効果をブタ in vivo CPB model を用いて検討した。この結果 rPerc 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。

4. 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

先天性心疾患剖検心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。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。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、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。

II. 成人心臓外科手術に関する研究

1. 高齢社会における本邦人工弁選択ガイドラインについて

良好な遠隔成績、再手術リスクの低下、TAVIの普及などを背景に生体弁の適応年齢は若年化する傾向にあり既に欧米では年齢が人工弁選択の主要基準ではなくなった。生体弁適応を65歳以上で推奨する本邦ガイドラインに準じた大動脈弁置換術の妥当性について検討した。再手術、主要弁関連合併症の圧政率は生体弁で多かったが再手術の成績は良好、塞栓症、出血性合併症の発生率には有意差は認められず、生体弁適応の若年化傾向も認められなかった。

これは機械弁の出血性合併症より生体弁の再手術回避を優先し選択する傾向のためと考えられた。現在積極的に年齢基準について変更する根拠はなかった。

2. 僧帽弁位感染性心内膜炎修復に用いた自己、牛心膜の遠隔変化と弁機能に与える影響について

急性期感染性心内膜炎による僧帽弁に対する治療は広範囲弁破壊の形成には心膜パッチ、人工腱索の使用が形成術達成に不可欠である。欠損部補填には自己心膜、牛心膜が利用され、自験例での早期成績には差がないと思われるが、中期遠隔成績は不明であり2種の心膜の遠隔期変化、弁機能に及ぼす影響を検討した。活動期感染性心内膜炎に対し心膜パッチを使用し弁形成術を施行、達成率、寛解率は共に良好な結果が得られ中期遠隔成績を見る限り2種の心膜に優劣はつけられなかったものの、自己心膜群すべてで僧帽弁狭窄が進行し牛心膜群ではその進行例が少なかったのは興味深い結果であった。

3. Manouguian 法を用いた二弁置換術の長期遠隔成績：標準二弁置換術との比較

Manouguian 法は狭小弁輪を伴う二弁置換や感染性心内膜炎で AM continuity が障害された場合に用いる弁輪拡大を伴う二弁置換術として知られている。その中期成績については良好な報告がされているが長期遠隔成績の報告はない。当院での Manouguian 法による二弁置換術の遠隔成績を調査し標準二弁置換術と比較することで、手術術式の有用性を検証した。手術時間では、有意に Manouguian 群で延長していたが Kaplan-Meier 法での生存率は2群間に差がなかった。Manouguian 法による二弁置換術は標準二弁置換術と比較して遠隔成績は遜色がなく、適応を吟味した上で使い分けることが重要である。

4. ルーチン方式で予防できなかった全弓部置換術時の脳合併症の原因について

当院では弓部大動脈瘤に対して積極的にステント治療を行っているが、塞栓症リスクの高い Bad aorta 症例は心臓外科が弓部置換術を担当している。弓部置換の際、上行大動脈性状が CT・エコーで問題なしと判断した場合は上行送血、不良な場合は鎖骨下動脈送血を選択している。脳梗塞発症全例に Shaggy・壁在血栓・石灰化の3つの要素を全て認められた。同様に三要素を全て有しながら脳梗塞を生じていない群では石灰化は弓部のみで上行に石灰化は無かった。Shaggy・壁在血栓・上行石灰化の3つの要素を全て有する重度 bad aorta に対する全

弓部置換は脳梗塞リスクが高く特に加えて上行大動脈に石灰化の見られる症例が高リスクであり、上行送血、上行遮断は回避すべきである。

5. jBlade study：心臓血管外科領域における専攻医の 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。新専門医制度に向けた客観的手術評価方法の確立を目指し、全国6施設において実施された155例の手術 Video について、開胸、体外循環開始、内胸動脈採取、大伏在静脈採取、閉胸という基本的な術式について各専門家による評価が行われた。

6. 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

本試験は、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症例を対象とし、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為に実施された後ろ向きレジストリ試験である。WHO基準に従い、BMIを各群（1群：<18.5, 2群：18.50～24.99, 3群：25.0～29.99, 4群：≥30）に分け、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つの群間比較を行なった。主要評価項目である早期死亡や、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した。

「点検・評価」

1. 教育

臨床実習は手術室での見学に加えて坂東 興教授を責任者としてクルズス、（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。さらに積極的に行ってきた心臓血管外科領域に興味を抱く6年時学生への海外実習幹旋の定着に伴い、5年生の当科への選択実習生数の増加を見ている。評価はこれまで通り、担当する患者に対するレポート作成、見学態度、症例検討会・クルズスでの知識からなされた。定期的に行ってい

る医局内 Wet Lab に加えて、初期研修医、選択実習生とともに一日間実験施設を利用した Wet Lab 教育はさらに充実し、循環器内科と共同開催する機会もあった。米国での心臓血管外科選択実習を同時期に行っていた6年生7名と我々と同行した研修医4名とともに米国胸部外科学会に参加し、更には Johns Hopkins 大学心臓血管外科を見学する機会を持てたことは心臓血管外科に興味を抱く、学生・研修医には大いに刺激になったと感じている。

2. 研究

学位取得を目的に継続的に行われている大型動物を用いた心筋保護の研究は阿部先生から中尾先生へと担当者が代わりながら、継続的に行われている。臨床研究は後ろ向き研究が中心であったが、全国規模のデータベースを利用した解析も研究計画書が認められ開始、その結果を発表する予定まで来ている。加えて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ている。本年度は日本心臓血管外科学会にて当科医局員が最優秀演題賞（篠原先生）、研究奨励賞（西岡先生）を受賞した。

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していたが順調に症例を重ねることが出来、プロクターなしで行える体制となった。今年度は当医局主催で第47回日本心臓血管外科学会を2017年2月26日から3月1日にかけてお台場にて開催する機会を得た。準備、運営共に大きな問題もなく、成功裏に終えることが出来た。全体を通して、概ね計画通りに進んだ年度であった。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Sakamoto Y, Yoshitake M, Matsumura Y, Naruse H, Bando K, Hashimoto K. Choice of aortic valve prosthesis in a rapidly aging and long-living society. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2016; 22(6): 333-9.
- 2) Uno Y, Masuoka A, Hotoda K, Katogi T, Suzuki T. Evaluation of 60 cases of systemic-pulmonary shunt with cardiopulmonary bypass. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2016; 64(10): 592-6.
- 3) 田口真吾, 蜂谷 貴, 小野口勝久, 花井 信, 墨 誠, 山崎真敬, 山城理仁. 冠状動脈バイパス術後11年で発症した遅発性心嚢内血腫による左心不全の1例. 胸

部外科 2016; 69(13): 1102-5.

- 4) Shinohara G, Morita K, Hoshino M, Ko Y, Tsukube T, Kaneko Y, Morishita H, Oshima Y, Matsuhisa H, Iwaki R, Takahashi M, Matsuyama T, Hashimoto K, Yagi N. Three dimensional visualization of human cardiac conduction tissue in whole heart specimens by high-resolution phase-contrast CT imaging using synchrotron radiation. *World J Pediatr Conqenit Heart Surg* 2016; 7(6): 700-5.
- 5) 村松宏一, 川田典靖, 保科俊之, 長沼宏邦, 橋本和弘. 上行置換術を余儀なくされた全身性エリテマトーデス合併弁膜症の1例. 胸部外科 2016; 69(11): 953-5.
- 6) Nishioka N, Yamada K, Ujihira A, Iba Y, Maruyama R, Hatta E, Kurimoto Y, Nakanishi K. Outcomes of surgical aortic valve replacement using Carpentier-Edwards PERIMOUNT bioprosthesis series in elderly patients with severe aortic valve stenosis: a retrospective cohort study. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2016; 64(12): 728-34.
- 7) Nishioka N, Kurimoto Y, Maruyama R, Ujihira K, Iba Y, Hatta E, Yamada A, Nakanishi K. Bladder and rectal incontinence without paraplegia or paraparesis after endovascular aneurysm repair. *Surg Case Rep* 2016; 2(1): 11.
- 8) 成瀬 瞳, 坂本吉正, 木ノ内勝士, 井上天宏, 松村洋高, 儀武路雄, 坂東 興, 橋本和弘. 臨床経験先天性アンチトロンビンⅢ欠損症を合併した心房中隔欠損症. 胸部外科 2016; 69(7): 508-10.
- 9) Nakao M, Kawai Y, Niitsu H, Toyoda Y, Tsuda Y, Shiratori K, Takemura T, Bando K, Hashimoto K. Aortic root replacement for annuloaortic ectasia with a single coronary artery. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2016; 64(12): 742-4.
- 10) 中尾充貴, 黄 義浩, 木ノ内勝士, 阿部貴行, 野村耕司. Long-segment Coarctation に対して大動脈再建術を施行した1例. 日心臓血管外会誌 2017; 46(2): 66-9.
- 11) Okita Y, Minakata K, Yasuno S, Uozumi R, Sato T, Ueshima K, Konishi H, Morita N, Harada M, Kobayashi J, Suehiro S, Kawahito K, Okabayashi H, Takanashi S, Ueda Y, Usui A, Imoto K, Tanaka H, Okamura Y, Sakata R, Yaku H, Tanemoto K, Imoto Y, Hashimoto K, Bando K. Optimal timing of surgery for active infective endocarditis with cerebral complications: a Japanese multicentre study. *Eur J Cardiothorac Surg* 2016; 50(2): 374-82.

II. 総 説

- 1) 橋本和弘. 外科医の待遇 明るい未来のために 心

臓血管外科学会の立場から. 日外会誌 2016; 117(5): 439-41.

- 2) 橋本和弘. 新専門医制度の夜明け ピンチをチャンスに 現行制度における問題点の是正と新たな試み. 日外会誌 2016; 117(6): 582-4.
- 3) 橋本和弘. 【胸部外科 最新の進歩と将来展望】胸部外科における専門医制度 心臓血管外科 2017; 70(1): 41-5.
- 4) 川田典靖. 【最新冠動脈疾患学(上)-冠動脈疾患の最新治療戦略-】冠動脈疾患の治療 冠動脈疾患に対する治療 冠動脈疾患治療の適応 心臓外科医の立場から. 日臨 2016; 74(増刊4 最新冠動脈疾患学(上)): 343-6.
- 5) 儀武路雄, 橋本和弘. 【最新冠動脈疾患学(上)-冠動脈疾患の最新治療戦略-】冠動脈疾患の治療 冠動脈バイパス術(CABG) CABGの適応と特徴 バイパスグラフトによる遠隔成績 大伏在静脈. 日臨 2016; 74(増刊4 最新冠動脈疾患学(上)): 492-5.

III. 学会発表

- 1) 橋本和弘. 新専門医制度に向けての新規・更新基準, 施設基準の見直し. 第44回日本血管外科学会学術総会. 東京, 5月.
- 2) 坂本吉正, 儀武路雄, 松村洋高, 木ノ内勝士, 成瀬瞳, 坂東 興, 橋本和弘. Trifecta 及び CEP Magna Ease 使用による PPM 発生頻度の変化と両弁の術後早期血行動態の比較. 第69回日本胸部外科学会定期学術集会. 岡山, 9月.
- 3) 木ノ内勝士, 橋本和弘, 坂東 興, 坂本吉正, 儀武路雄, 松村洋高, 井上天宏, 中村 賢, 阿部貴行, 成瀬 瞳, 村山史朗. 僧帽弁位感染性心内膜炎修復に用いた自己, 牛心膜の遠隔変化と弁機能に与える影響. 第69回日本胸部外科学会定期学術集会. 岡山, 9月.
- 4) 篠原 玄, 森田紀代造, 黄 義浩, 宇野吉雅, 高木智充, 橋本和弘. TOF Conotruncal repair 遠隔期における PS, PR と MRI 右室評価の経年的変化の検討. 第69回日本胸部外科学会定期学術集会. 岡山, 9月.
- 5) Abe T, Morita K, Shinohara G, Hashimoto K. Synergistic cardioprotective effects of remote preconditioning in conjunction with the terminal blood cardioplegia against reperfusion induced myocardial dysfunction: in an in vivo piglet model of prolonged single-dose cardioplegic arrest. 30th EACTS (European Association for Cardio-Thoracic Surgery) Annual Meeting, Barcelona, Oct.
- 6) 宇野吉雅, 森田紀代造, 篠原 玄, 中尾充貴, 橋本和弘. 成人期に達した自己組織 Fontan 症例の遠隔期における現況と問題点. 第19回日本成人先天性心疾患総会・学術総会. 津, 1月.
- 7) 橋本和弘. (会長講演) Mentorship & developing excellence. 第47回日本心臓血管外科学会学術総会. 東京, 2月.
- 8) 森田紀代造. (教育講演3) 臨牀的心筋保護法のピットフォール. 第47回日本心臓血管外科学会学術総会. 東京, 2月.
- 9) 坂本吉正, 儀武路雄, 松村洋高, 木ノ内勝士, 阿部貴行, 村山史朗, 坂東 興, 橋本和弘. 高齢社会における本邦人工弁選択ガイドラインを再考する. 第47回日本心臓血管外科学会学術総会. 東京, 2月.
- 10) 宇野吉雅, 森田紀代造, 篠原 玄, 中尾充貴, 高木智充, 橋本和弘. 術後10年以上を経過した Lateral tunnel 型 Fontan 症例の現況. 第47回日本心臓血管外科学会学術総会. 東京, 2月.
- 11) 儀武路雄, 坂東 興, 坂本吉正, 松村洋高, 木ノ内勝士, 阿部貴行, 成瀬 瞳, 村山史朗. 単独冠動脈バイパス術症例における術後心機能と腎機能の推移. 第47回日本心臓血管外科学会学術総会. 東京, 2月.
- 12) 田口真吾, 小野口勝久, 花井 信, 墨 誠, 山城理仁, 手塚雅博, 山崎真敬, 木ノ内勝士, 橋本和弘. 単一生体弁種での大動脈弁置換術後の中長期遠隔成績に基づく日本人における PPM の再考. 第47回日本心臓血管外科学会学術総会. 東京, 2月.
- 13) 松村洋高, 儀武路雄, 木ノ内勝士, 坂本吉正, 坂東 興, 橋本和弘. ルーチン方式で予防できなかった全弓部置換術時の脳合併症の原因説明. 第47回日本心臓血管外科学会学術総会. 東京, 2月.
- 14) 川田典靖, 長沼宏邦, 村松宏一, 成瀬 瞳, 井上天宏, 坂東 興, 橋本和弘. 二次性三尖弁逆流症例における早期群と中等度群での弁輪拡大における比較検討. 第47回日本心臓血管外科学会学術総会. 東京, 2月.
- 15) 黄 義浩, 野村耕司, 中尾充貴. 主要冠動脈が single aortic sinus から起始する d-TGA における冠動脈再建の工夫. 第47回日本心臓血管外科学会学術総会. 東京, 2月.
- 16) 木ノ内勝士, 橋本和弘, 坂東 興, 坂本吉正, 儀武路雄, 松村洋高, 阿部貴行, 成瀬 瞳, 村山史朗. 僧帽弁位感染性心内膜炎に用いた自己, 牛心膜の遠隔変化と弁機能に与える影響. 第47回日本心臓血管外科学会学術総会. 東京, 2月.
- 17) 篠原 玄, 森田紀代造, 宇野吉雅, 中尾充貴, 橋本和弘, 金子幸裕, 森下寛之, 吉竹修一, 築部卓郎. 放射光を用いた位相差 X 線 CT による剖検心標本でのヒト心臓刺激伝導系の3次元的可視化. 第47回日本心臓血管外科学会学術総会. 東京, 2月.
- 18) 篠原 玄, 森田紀代造, 宇野吉雅, 中尾充貴, 橋本和弘, 野村耕司, 黄 義浩, 木南寛造, 田口真吾. 修正大血管転位症の外科治療における解剖学的右室機能の長期予後の検討. 第47回日本心臓血管外科学会学術総会. 東京, 2月.

術総会. 東京, 2月.

19) 中村 賢, 坂東 興, 坂本吉正, 儀武路雄, 松村洋高, 木ノ内勝士, 阿部貴行, 西岡成知, 村山史朗, 橋本和弘. 活動期感染性心内膜炎における当科10年間の取り組み-5つの基本術式を駆使して-. 第47回日本心臓血管外科学会学術総会. 東京, 2月.

20) Nishioka N. Indications and outcomes of manougui-an versus standard double valve replacement: over twenty-year experience. The 25th Annual Meeting of the Asian Society for Cardiovascular and Thoracic Surgery (ASCVTS 2017). Seoul, Mar.

IV. 著 書

- 1) 心臓血管外科専門医認定機構監修. 心臓血管外科専門医認定試験過去問題集 2012~2015. 東京: 南江堂, 2017.
- 2) 坂本吉正. 新知見を知って看護力もUP! 先生! ホントのところ教えてください! テーマ [心臓血管外科] 生体弁 VS 機械弁, 何が違うの? オペネーシング (2016年31巻10号). 大阪: メディカ出版, 2016. p.66-9.
- 3) 坂本吉正, 橋本和弘. 2. 成人心臓外科 B. 弁膜疾患・不整脈疾患 2. 大動脈弁疾患 b. 狭小弁輪症例に対する術式と選択. 安達秀雄 (自治医科大), 小野稔 (東京大), 坂本喜三郎 (静岡県立こども病院), 志水秀行 (慶應義塾大), 宮田哲郎 (山王病院・山王メディカルセンター) 編. 新心臓血管外科テキスト. 東京: 中外医学社, 2016. p.153-9.

V. その他

- 1) Bando K. A proposal for prospective late outcome analysis of decellularized aortic valves. J Thorac Cardiovasc Surg 2016; 152(4): 1202-3.

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

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で, 卵巣明細胞がんでは50%程度に変異を認めている。本研究では, ARID1A 変異がんの治療標的の探索を行った。ARID1A 遺伝子人工ノックアウト細胞と親細胞に対して, 網羅的なスクリーニングを行った結果, 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の同定に成功した。現在さらなる詳細な解析が進行中である。

2. I期卵巣明細胞癌 (OCCC) における IL-6 発現の重要性

OCCC は I期が多いが, サブステージにより予後に差を認め, IC2/IC3期における予後予測因子の抽出は重要である。我々は I期 OCCC のバイオマーカーを後方視的に検討した。I期 OCCC 192例の5年生存率は88.9%で, IC2/IC3期と IL-6 高発現例が予後不良であった。ARID1A 発現は予後に影響を与えず, IC2/IC3期, 自然被膜破綻, 腹水細胞診陽性例で有意に ARID1A 発現消失が増加した。ARID1A 発現消失と IL-6 高発現には相関を認めなかった。子宮内膜症又は腺線維腫の合併, OCCC の組織構築及び細胞形態は予後に影響を与えなかった。上記のような独立予後因子を用いた I期 OCCC の層別化が今後の個別化治療戦略に重要である。

3. OCCCにおける *miR-9* 過剰発現の役割

卵巣高異型漿液性癌と明細胞癌におけるがん関連 microRNA の発現特性と臨床生物学的関係を解析した。がん関連 miRNA の包括的発現解析から卵巣癌の組織型において発現に有意な差を認める *miRNA* を同定した。OCCCにおいて *miR-9* 過剰発現は E-cadherin を標的とすることにより上皮間葉転換を引き起こしている可能性が示唆され、治療標的になり得ると考えられた。

4. 樋口式横切剖法を応用した reduced port surgery の有用性

低位に皮切を施す整容性に優れた樋口式横切剖法を腹腔鏡手術に応用した reduced port surgery の有用性を検討した。良性卵巣腫瘍に対して恥骨上縁 2~3 cm の横切開で単孔式腹腔鏡手術 (L-SILS) を行い、多孔式手術群と比較した。腫瘍径や出血量、在院日数、術後疼痛は同等で、L-SILS 群の手術時間及び気腹時間が有意に短かった。子宮筋腫では恥骨上縁 3 cm 切開と 5 mm の臍ポートを用い筋腫核出術 (2P-LAM) を施行し、従来の腹腔鏡補助下手術群と比較した。筋腫径や手術時間、気腹時間、出血量に有意差は認めなかったが、2P-LAM 群の在院日数が有意に短かった。樋口式横切剖法を応用した本術式の有用性が示唆された。

II. 周産期母子医学

1. 羊水由来 iPS 細胞を用いた脊髄髄膜瘤の胎児治療

ダウン症候群と双胎間輸血症候群患者由来羊水から樹立した iPS 細胞を用いて人工皮膚を作製し、脊髄髄膜瘤ラットの胎児治療を行った。iPS 細胞から効率的にケラチノサイトに誘導するため、Rock inhibitor および Epidermal growth factor を用いた新規分化誘導プロトコルを開発した。iPS 細胞から作製した人工皮膚は、妊娠中のラットの皮膚欠損部位に移植され、皮膚の再生所見が得られた。

2. 妊婦 RhD ハプロタイプの決定

本邦の RhD の出生前診断は遺伝子欠失変異以外 (点変異や組み換え変異) による RhD 陰性が約 20% と報告されており、欧米で一般的に普及している手法では確定診断できない症例が多数ある。新規検査方法を開発するため、血清学的に RhD 陰性と診断された約 1,000 人の日本人 (Rh 遺伝子の変異を持つ) の Genotype を取得し、ハプロタイプの決定を試みている。さらに実際の Rh 不適合妊娠母体より提供を受けた検体を用い、胎児 RhD 出生前診断を検討している。

3. 周産期における脳内でのオキシトシンの役割の解明

オキシトシンは視床下部から脳内に直接投射され鎮痛形成・母性形成・社会行動形成をもたらす中枢性作用が近年明らかになってきた。分娩時に劇的に増加するオキシトシンは陣痛を生じると同時に、陣痛による痛みを抑制し、分娩後に備えた母性形成や社会行動の形成に関与していると考えられる。これを解明するために、分娩前後のラットを使用し、オキシトシンが神経細胞の活動に及ぼす影響とその変化、および行動に与える影響について研究中等である。

4. 母体末梢血液中の胎児由来有核血球の単離および Single Cell DNA-seq への応用

安全かつ正確に胎児のゲノム情報を解析するため、妊娠女性末梢血中に存在する胎児細胞の濃縮手法を開発し、得られた胎児細胞を単細胞単位でゲノム解析を行うことで羊水検査に代わりうる新規出生前確定診断法を開発している。

5. 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微細な遺伝学的背景の検討を行い、原因となりうる未知の遺伝学的素因の有無を検証している。さらに得られた新規遺伝学的要因に対する機能解析を目指している。

6. 原因不明症例の遺伝子解析

従来の染色体検査等では判明しない原因不明とされた表現型を示した児のゲノム・エピゲノム解析を試み、病因となりうる遺伝学的異常を見出そうとしている。微細なコピー数解析、両親の同胞のエキソーム解析、胎盤検体の全メチル化解析により、原因不明とされた症例の遺伝学的要因に対して詳細な解析を行っている。

III. 生殖内分泌学

1. 日本のがん・生殖医療における Decision Trees の有用性と問題点

がんと診断され、抗がん剤や放射線治療などの治療を受ける前の 35 名の患者の、胚凍結数・生児獲得期待値を算出した。17 名が胚凍結と行い、平均凍結胚数 5.29 ± 4.63 個、生児獲得期待値は 0.66 であった。がん・生殖医療における妊孕性温存療法を行っても 3 人に 1 人は生児の獲得が見込めない結果となった。Decision Trees は意思決定ツールとして有用であるものの、donation の制限があり、adoption が極めて少ない日本の現状では十分に希

望をもって意思決定を行うことができるツールとして機能しない可能性が示唆された。

2. がん・生殖医療における特別養子縁組に対する認識調査

がん治療により妊孕性を喪失した若年がんサバイバーが子供をもつ手段の一つに特別養子縁組がある。しかし日本では普及しているとは言い難い状況である。今回我々はがん・生殖医療にかかわる医療者、がんサバイバー、特別養子縁組団体に、特別養子縁組についてのアンケート調査をおこなった。結果は、医療者はあまり知識がなく情報提供をできていないという事、またがんサバイバーは子供を持つ以前に不安が多く自信を喪失しているという事、一方で特別養子縁組の仲介団体は、がんの既往があることは、養親としての不適格基準にはならず他の養親候補と差別しないことが明らかになった。この事実をがんサバイバーに周知し、我々医療者も特別養子縁組についての知識を深めて情報提供を行うことが、がん・生殖医療の発展にとって重要であると考ええる。

〔点検・評価〕

産婦人科学の3本柱である、婦人科腫瘍学、周産期母子医学、そして生殖内分泌学の分野を主な研究対象としている。婦人科腫瘍学の分野では卵巣癌を対象とした分子生物学的解析などが幅広く行われている。また、婦人科手術の発展を目指した臨床研究も盛んにおこなわれている。周産期母子医学では、胎児診断や胎児治療を中心とした研究をはじめ、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臨床統計学的研究や、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) Fukunaga M, Ishibashi T, Koyama T, Onoue K, Kitai S, Tanaka K, Isonishi S. Malignant struma ovarii with a predominant component of anaplastic carcinoma. *Int J Gynecol Pathol* 2016; 35(4): 357-61.
- 2) Seki T, Tanabe H, Nagata C¹⁾ (¹Natl Ctr Child Health Development), Suzuki J, Suzuki K, Takano H,

- Isonishi S, Ochiai K, Takakura S (Dokkyo Med Univ), Okamoto A. Adjuvant therapy after radical surgery for stage IB-IIB cervical adenocarcinoma with risk factors. *Jpn J Clin Oncol* 2016; 47(1): 32-8.
- 3) Yotsumoto J¹⁾²⁾, Sekizawa A²⁾ (²Showa Univ), Suzumori N (Nagoya City Univ), Yamada T (Hokkaido Univ), Samura O, Nishiyama M³⁾, Miura K⁴⁾, Sawai H (Hyogo Coll Med), Murotsuki J (Tohoku Univ), Kitagawa M (Sanno Hosp), Kamei Y⁵⁾, Masuzaki H⁴⁾ (⁴Nagasaki Univ), Hirahara F⁶⁾, Endo T (Sapporo Med Univ), Fukushima A (Iwate Med Univ), Namba A⁵⁾ (⁵Saitama Med Univ), Osada H (Chiba Univ), Kasai Y (Japanese Red Cross Med Ctr), Watanabe A (Nippon Med Sch), Katagiri Y⁷⁾, Takeshita N⁷⁾ (⁷Toho Univ), Ogawa M (Tokyo Women's Med Univ), Okai T (Aiiiku Hosp), Izumi S (Tokai Univ), Hamanoue H⁶⁾ (⁶Yokohama City Univ), Inuzuka M¹⁾ (¹Ochanomizu Univ), Haino K (Niigata Univ), Hamajima N (Nagoya City West Med Ctr), Nishizawa H (Fujita Health Univ), Okamoto Y (Osaka Med Ctr Res Inst Maternal Child Health), Nakamura H (Osaka City General Hosp), Kanegawa T (Osaka Univ), Yoshimatsu J (Natl Cerebral Cardiovascular Ctr), Tairaku S (Kobe Univ), Naruse K (Nara Med Univ), Masuyama H (Okayama Univ), Hyodo M (Hiroshima Univ), Kaji T (Univ Tokushima), Maeda K (Shikoku Med Ctr Children Adults), Matsubara K (Ehime Univ), Ogawa M (Natl Hosp Org Kyushu Med Ctr), Yoshizato T (Fukuoka Univ), Ohba T (Kumamoto Univ), Kawano Y (Oita Univ), Sago H³⁾ (³Natl Ctr Child Health Development), A survey on awareness of genetic counseling for non-invasive prenatal testing: the first year experience in Japan. *J Hum Genet* 2016; 61(12): 995-1001.
 - 4) Yanaihara N, Hirata Y, Yamaguchi N, Noguchi Y, Saito M, Nagata C (Natl Ctr Child Health Development), Takakura S, Yamada K, Okamoto A. Antitumor effects of interleukin-6 (IL-6)/interleukin-6 receptor (IL-6R) signaling pathway inhibition in clear cell carcinoma of the ovary. *Mol Carcinog* 2016; 55(5): 832-41.
 - 5) Onda T (Kitasato Univ), Satoh T¹⁾, Saito T (Natl Kyushu Cancer Ctr), Kasamatsu T (Natl Cancer Center Hosp), Nakanishi T (Aichi Cancer Ctr Hosp), Nakamura K²⁾, Wakabayashi M²⁾ (²JCOG Data Ctr), Takehara K (Shikoku Cancer Ctr), Saito M, Ushijima K³⁾, Kobayashi H (Kyushu Univ), Kawana K (Univ Tokyo), Yokota H (Saitama Cancer Ctr),

- Takano M (Natl Defense Med Coll), Takeshima N (Cancer Inst Hosp Japanese Foundation Cancer Res), Watanabe Y (Kinki Univ), Yaegashi N (Tohoku Univ), Konishi I (Kyoto Univ), Kamura T (Kurume Univ), Yoshikawa H¹⁾ (¹Univ Tsukuba). Comparison of treatment invasiveness between upfront debulking surgery versus interval debulking surgery following neoadjuvant chemotherapy for stage III/IV ovarian, tubal, and peritoneal cancers in a phase III randomised trial: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0602. *Eur J Cancer* 2016; 64: 22-31.
- 6) Ueda K, Nagayoshi Y, Kawabata A, Kuroda T, Iida Y, Saitou M, Yanaihara N, Sugimoto K, Sakamoto M, Okamoto A. Feasibility of reduced port surgery applying Higuchi's transverse incision. *Gynecology and Minimally Invasive Therapy* 2016; 6(1): 12-6.
- 7) Okamoto A, Nagayoshi Y, Kawabata A, Sakamoto M¹⁾ (¹Kyoundo Hosp), Ueda K. Higuchi's transverse incision and a modification of this method for minimally invasive surgery. *Gynecology and Minimally Invasive Therapy* 2017; 6(2): 66-88. Epub 2017 Jan 16.
- 8) Ueda K, Tabata J, Yanaihara N, Nagayoshi Y, Kawabata A, Onota S, Yamamoto R, Iida Y, Sugimoto K, Okamoto A. Laparoscopic conservative surgery for massive ovarian edema with torsion. *Gynecology and Minimally Invasive Therapy*. 2016; 5(2): 91-3.
- 9) Yanaihara N, Noguchi Y, Saito M, Takenaka M, Takakura S (Dokkyo Med Univ), Yamada K, Okamoto A. MicroRNA gene expression signature driven by miR-9 overexpression in ovarian clear cell carcinoma. *PLoS One* 2016; 11(9): e0162584.
- 10) Kajiwaru K, Tanemoto T, Nagata C, Okamoto A. Prenatal diagnosis of isolated agnathia-otocephaly: a case report and review of the literature. *Case Rep Obstet Gynecol* 2016; 2016: 8512351.
- 11) Sugiyama T (Iwate Med Univ), Okamoto A, Enomoto T (Niigata Univ), Hamano T (Kitasato Univ), Aotani E (Kanagawa Acad Sci Technol), Terao Y (Juntendo Univ), Suzuki N (St. Marianna Univ), Mikami M (Tokai Univ), Yaegashi N (Tohoku Univ), Kato K (Kyushu Univ), Yoshikawa H (Univ Tsukuba), Yokoyama Y (Hirosaki Univ), Tanabe H, Nishino K (Niigata Univ), Nomura H¹⁾, Kim JW (Seoul Natl Univ), Kim BG (Sungkyunkwan Univ), Pignata S (Istituto Nazionale Tumori di Napoli), Alexandre J (Hôpital Hôtel-Dieu), Green J (Univ Liverpool), Isonishi S, Terauchi F (Tokyo Med Univ), Fujiwara K (Saitama Med Univ), Aoki D¹⁾ (¹Keio Univ). Randomized phase III trial of irinotecan plus cisplatin compared with paclitaxel plus carboplatin as first-line chemotherapy for ovarian clear cell carcinoma. *Jpn J Clin Oncol* 2016; 34(24): 2881-7.
- 12) Ito Y, Shiraishi E, Kato A, Haino T, Sugimoto K, Okamoto A, Suzuki N (St. Marianna Univ). The utility of decision trees in oncofertility care in Japan. *J Adolesc Young Adult Oncol* 2017; 6(1): 186-9.
- 13) 横溝 陵, 拝野貴之, 白石絵莉子, 大野田晋, 鴨下桂子, 伊藤由紀, 山本瑠伊, 加藤淳子, 杉本公平, 佐村 修, 岡本愛光. ホジキンリンパ腫治療後に発症した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. *日受精着床会誌* 2016; 33(2): 235-8.
- 14) 笠原佑太, 拝野貴之, 川崎友貴, 上條真紀子, 石澤亜希, 稲川早苗, 白石絵莉子, 大野田晋, 鴨下桂子, 伊藤由紀, 山本瑠伊, 加藤淳子, 杉本公平, 岡本愛光. ホルモン療法を施行した卵巣予備能低下21症例の後方視的検討. *日受精着床会誌* 2016; 33(2): 231-4.
- 15) 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.
- 16) 鈴木瑛太郎, 松本直樹, 渡部佐和子, 長田まり絵, 鈴木永純, 松本智恵子, 高橋幸男. 緊急帝王切開後に敗血症をきたした塩酸リトドリン誘発性無顆粒球症の1例. *埼玉産婦会誌* 2017; 47(1): 53-7.
- 17) 津田明奈, 青木宏明, 佐村 修, 笠井章代, 小西晶子, 田沼有希子, 吉居絵理, 嘉屋隆介, 上出泰山, 種元智洋, 大浦訓章, 岡本愛光. 産褥期卵巣静脈血栓の診断におけるD-dimer値の有用性. *日周産期・新生児医学会誌* 2016; 52(3): 815-9.
- 18) 後藤ちひろ, 杉本公平, 吉川直希, 横溝 陵, 大野田晋, 鴨下桂子, 山本瑠伊, 加藤淳子, 拝野貴之, 岡本愛光. 生殖カウンセリングのニーズに対する考察なぜ今カウンセリングが必要なのか. *日生殖心理会誌* 2016; 2(1): 9-12.
- 19) 小曾根浩一, 廣瀬 宗, 田川尚美, 野口大斗, 駒崎裕美, 鈴木二郎, 江澤正浩, 上出泰山, 田部 宏, 高野浩邦. 全腹腔鏡下子宮全摘 (TLH) 術後に陰断端離開を生じ腹腔鏡下に加えて腔式に再縫合した1例. *千葉産婦医会誌* 2017; 10(2): 108-12.
- 20) 永吉陽子, 上田 和, 上井美里, 横溝 陵, 白石絵莉子, 大野田晋, 川畑絢子, 拝野貴之, 齊藤元章, 矢内原臨, 杉本公平, 岡本愛光. 電動モルセラータを使用しない2孔式腹腔鏡補助下子宮筋腫核出術の導入. *日産婦内視鏡会誌* 2016; 32(1): 129-34.
- 21) 永江世佳, 青木宏明, 泉 明延, 松岡知奈, 小西晶子, 井上桃子, 吉居絵理, 鈴木美智子, 種元智洋, 佐村 修, 大浦訓章, 岡本愛光. 当院3年間の腔細菌培

- 養における基質拡張型 β ラクタマーゼ (ESBL) 産生菌検出率の推移. 関東連産婦会誌 2016; 53(4): 661-5.
- 22) 中島あかり, 井上桃子, 横溝 陵, 上井美里, 小西晶子, 吉居絵理, 鈴木美智子, 青木宏明, 種元智洋, 佐村 修, 岡本愛光. 当院にて妊娠・分娩管理を行い, 母児ともに経過良好であった四胎妊娠の1例. 東京産婦会誌 2016; 65(2): 361-4.
- 23) 笠原佑太, 松本直樹, 齋藤智之, 渡部佐和子, 長田まり絵, 鈴木永純, 松本智恵子, 高橋幸男. 妊娠糖尿病妊婦に対する分娩中血糖値の積極的管理を行っていない施設における短期的な新生児合併症. 埼玉医学会誌 2016; 51(1): 432-7.
- 24) 森 祐介, 加藤淳子, 白石絵莉子, 伊藤由紀, 拜野貴之, 杉本公平, 岡本愛光. 不妊治療中の子宮温存在が可能であった子宮頸管妊娠の1例. 東京産婦会誌 2016; 65(3): 602-6.
- 25) 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.
- 26) 鈴木美智子, 佐村 修, 高谷明秀, 佐藤泰輔, 堀谷まどか, 上出泰山, 伊藤怜司, 青木宏明, 種元智洋, 矢内原臨, 小林正久, 杉本公平, 小林博司, 大浦訓章, 岡本愛光. 羊水細胞染色体検査で過剰マーカー染色体を認め, FISH解析, 染色体マイクロアレイ解析を追加実施した一例. 日遺伝カウンセリング会誌 2016; 37(3): 135-41.
- 27) 武藤美紀, 柳田 聡, 後藤ちひろ, 田中昌哉, 大和田彬子, 佐藤琢磨, 野口大斗, 鳴井千景, 黒田 浩, 田中邦治, 磯西成治. 卵巣腫瘍と鑑別困難であった結腸間膜に発生したミューラー管組織由来と考えられる粘液性境界悪性腫瘍の1例. 東京産婦会誌 2016; 65(2): 320-4.
- 28) 田中昌哉, 關 壽之, 武藤美紀, 上井美里, 後藤ちひろ, 佐藤琢磨, 森本恵爾, 黒田 浩, 田中邦治, 柳田 聡, 磯西成治. 卵巣明細胞境界悪性腫瘍の1例. 東京産婦会誌 2016; 65(3): 520-4.
- 29) 小曾根浩一, 廣瀬 宗, 白石絵莉子, 野口大斗, 黒田高史, 駒崎裕美, 鈴木二郎, 平田幸広, 丸田剛徳, 江澤正浩, 田部 宏, 高野浩邦. 臨床経過により診断に至った全腹腔鏡下子宮全摘術後に発生した腔断子宮内膜症の一例. 千葉産婦医学会誌 2017; 10(2): 122-7.

II. 総 説

- 1) 種元智洋, 田畑潤哉, 小西晶子, 井上桃子, 鈴木美智子, 青木宏明, 北井里実, 佐村 修, 岡本愛光. 【産婦人科病態への血管の診断と治療【診断編】】前置癒着胎盤の診断. 産婦の実際 2016; 65(8): 933-41.

- 2) 青木宏明. 【周産期で必要なくすり まず押さえるべき35】乳汁分泌抑制薬 カバサール パーオデル. ペリネイタルケア 2016; 35(4): 369-71.
- 3) 恩田威一, 横溝 陵, 小田嶋俊, 田沼有希子. 【周産期管理がぐっとうまくなる! ハイリスク妊娠の外來診療パーフェクトブック】産科合併症の管理 妊娠悪阻. 産婦の実際 2016; 65(10): 1199-208.
- 4) 飯田泰志. 【婦人科腫瘍の遺伝診療】BRCA/BRCA-ness. 産婦の実際 2016; 65(6): 667-71.
- 5) 横溝 陵, 矢内原臨, 岡本愛光. 【婦人科腫瘍の遺伝診療】Microsatellite instability. 産婦の実際 2016; 65(6): 725-9.
- 6) 佐村 修. 【正常の確認と異常への対応を究める! 妊婦健診と保健指導パーフェクトブック 妊娠期別ガイド】(第1部) ローリスク妊娠編 妊娠初期(～12週未満)無侵襲的出生前遺伝学的検査(NIPT). ペリネイタルケア 2016; 夏季増刊: 100-3.
- 7) 平田幸広, 矢内原臨, 岡本愛光. 【糖尿病が女性ヘルスケア・がんに与えるリスク】糖尿病と婦人科がん 糖尿病が卵巣がんの病態・予後に与えるリスク. 臨婦産 2016; 70(5): 411-6.
- 8) 佐村 修. 生命倫理に関するもの 出生前診断と医療倫理. 東京産婦医学会誌 2017; 49: 48-53.
- 9) 青木宏明, 仲村将光. わが国における切迫早産に対する管理の問題点 切迫早産へのエビデンスのない過剰な医療により妊婦のQOLを下げている可能性がある. 医事新報 2017; 4844: 58-9.
- 10) 杉本公平, 岡本愛光. 【現代女性のメンタルヘルス】不妊症とメンタルヘルス. 産婦の実際 2017; 66(3): 299-304.

III. 学会発表

- 1) Shiraishi E, Sugimoto K, Ito Y, Kamoshita K, Haino T, Koizumi T, Okamoto A, Suzuki N. (Symposium) The awareness survey on adoption for oncofertility patients in Japan. 2016 Oncofertility Conference. Chicago, Nov.
- 2) Morikawa A, Kawabata A, Saito M, Yamada K, Ynaihara N, Saito S, Ueda K, Iida Y, Akiyama T, Okamoto A. (Symposium 10: Molecular cytology - novel strategies for cancer control) A non-invasive diagnosis of ovarian clear cell carcinoma. The 19th International Congress of Cytology. Yokohama, May.
- 3) Isonishi S, Yanagida S, Kuroda H, Morimoto K, Saitou R, Kasahara Y. (Symposium) Mitochondrial function and morphology in platinum resistant cells. 21st World Congress on Advances in Oncology and 19th International Symposium on Molecular Medicine. Athens, Oct.

- 4) Ogiwara H, Sasaki M, Takahashi K, Kohno T. (Oral) Paralog targeting therapy for cancers with deficiency in epigenetic regulators. 第75回日本癌学会学術総会. 横浜, 10月.
- 5) 上井美里, 黒田 浩, 武藤美紀, 後藤ちひろ, 田中昌哉, 佐藤琢磨, 關 壽之, 森本恵爾, 柳田 聡, 磯西成治, 岡本愛光. (ポスター) 再発を繰り返した卵巣癌肉腫の腹水細胞診細胞像の経時的变化. 第57回日本臨床細胞学会総会春期大会. 横浜, 5月.
- 6) 矢内原臨, 岡本愛光. (シンポジウム) 上皮性卵巣癌における遺伝子発現解析を基盤とした分子生物学的機構解明と分子標的治療法の確立に関する検討. 第3回新潟産婦人科シンポジウム. 新潟, 10月.
- 7) 黒田高史, 飯田泰志, 中島有紀, 永吉陽子, 駒崎裕美, 嘉屋隆介, 鈴木二郎, 上田 和, 斎藤元章, 矢内原臨, 田部 宏, 高野浩邦, 山田恭輔, 岡本愛光. (ミニシンポジウム 35 卵巣2: 卵巣がんに対する化学療法の将来展望) Bevacizumabの有害事象に関する報告. 第54回日本癌治療学会学術集会. 横浜, 10月.
- 8) 斎藤元章, 岡本愛光. (ワークショップ I: 卵巣癌・卵管癌・腹膜癌の診断から初回治療～高異型度漿液性癌を中心に～) 臨床像 (卵巣がん治療ガイドライン 2015～臨床試験). 第17回JSAWI (The 17th Annual Symposium Japanese Society for the Advancement of Women's Imaging). 淡路, 9月.
- 9) 山田恭輔, 北井里美, 岩本雅美. (シンポジウム 12: 婦人科 漿液粘性腫瘍を知ろう!) 臨床. 第36回日本画像医学会. 東京, 2月.
- 10) Okamoto A. Updates on advanced ovarian cancer surgery including laparoscopic internal debulking surgery. Asia and Oceania Federation of Obstetrics and Gynaecology. Ulaanbaatar, June.
- 11) Nagayoshi Y, Yamada K, Umezawa T, Takano H, Isonishi S, Ochiai K, Kiyokawa T, Okamoto A. (Poster) A study of peritoneal cytology in stage I endometrial cancer. ICC2016 (The 19th International Congress of Cytology). Yokohama, May.
- 12) Kuroda H, Isonishi S, Masaki K, Mori Y, Goto C, Kamii M, Kasahara Y, Saito R, Morimoto K, Yanagida S. (Poster) Adenoid cystic carcinoma of the uterine cervix. The 16th Biennial Meeting of the International Gynecologic Cancer Society (IGCS 2016). Lisbon, Oct.
- 13) Aoki H, Samura O, Sato T, Konishi A, Inoue M, Ito Y, Kamide T, Tanemoto T, Kitai S, Okamoto A. (Poster) Magnetic resonance imaging and ultrasound fusion imaging for the evaluation of placental invasion. IFPA (International Federation of Placenta Associations) 2016. Portland, Sept.
- 14) Sato T, Takahashi K, Ito Y, Sasaki A, Okamoto A, Hata K, Sago H. (Poster) Monochorionic diamniotic twins with 45,X/46,XY mosaic who showed different external genitals due to different rates of mosaicism: a case report. ICHG2016 (The 13th International Congress of Human Genetics). Kyoto, Apr.
- 15) Takahashi K, Sasaki A, Nishiyama M, Fujimura C, Sugibayashi R, Ozawa K, Wada Y, Wada S, Kosaki R, Ito Y, Sago H. (Poster) Outcome of 31 cases of trisomy 13 diagnosed in utero: a single center experience. ICHG2016 (The 13th International Congress of Human Genetics). Kyoto, Apr.
- 16) Yamaguchi N, Sakamoto M, Kuroda T, Kaya R, Morimoto K, Miyake K, Aoki H, Samura O, Tanaka T, Okamoto A. (Poster) Outcomes of oncology and fertility in patients with cervical cancer after undergoing trachelectomy. The 16th Biennial Meeting of the International Gynecologic Cancer Society (IGCS 2016). Lisbon, Oct.
- 17) Odajima S, Oonota S, Kasahara Y, Sato T, Saito M, Shiraishi E, Kamoshita K, Kato A, Haino T, Sugimoto K, Okamoto A. (Poster) The Endometriosis fertility index (EFI) and preoperative FSH are effective choices for the postoperative fertility treatment of endometriosis surgery. ACE 2016 (5th Asian Conference on Endometriosis). Osaka, Sept.
- 18) 廣瀬 宗, 田部 宏, 永吉陽子, 鳴井千景, 鈴木佳世, 江澤正浩, 小曾根浩一, 斎藤元章, 高野浩邦, 磯西成治. (口頭) Retrospective analysis on recurrent sites in 603 stage I ovarian cancer. 第68回日本産科婦人科学会学術講演会. 東京, 4月.
- 19) 和田誠司, 鈴木美奈子, 村本美華, 高橋 健, 田中里美, 大寺由佳, 松島幸生, 杉林里佳, 小澤克典, 左合治彦. (ポスター) selective IUGRに対する胎児鏡下胎盤吻合血管レーザー凝固術. 第68回日本産科婦人科学会学術集会. 東京, 4月.

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： 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，その結果を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中存在するCTCは患者予後の予測因子であることが知られている。近年，CTCの分子学的解析を行う事で，患者の治療効果予測を行う可能性についても検討されている。われわれは，これまでの研究で発見した前立腺癌関連

マーカーの発現を去勢抵抗性前立腺癌患者のCTCで解析し，予後，治療効果との相関について検討している。

- 4) 間質性膀胱炎，低活動膀胱に対する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，同種あるいは人の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。

- 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 (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，間質性膀胱炎，過活動膀胱，慢性細菌性膀胱炎などが挙げられるが，各疾患の鑑別に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，間質性膀胱炎に特異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思われる。第31回欧州泌尿器科学会総会 (2016年3月，Munich)，第104回日本泌尿器科学会総会 (2016年4月，仙台)，第111回米国泌尿器科学会総会 (2016年5月，San Diego)，第14回アジア泌尿器科学会総会 (2016年7月，Singapore) で発表

した。

〔点検・評価〕

2016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) Hatano T, Chikaraishi K, Inaba H, Katsuhisa Endo K and Egawa S. Outcomes of everolimus treatment for renal angiomyolipoma associated with tuberous sclerosis complex: a single institution experience in Japan. *Int J Urol* 2016; 23(10): 833-8.
- 2) Miki K, Sasaki H, Kido M, Takahashi H, Aoki M, Egawa S. A comparative study on the efficacies of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonist and GnRH antagonist in neoadjuvant androgen deprivation therapy combined with transperineal prostate brachytherapy for localized prostate cancer. *BMC Cancer* 2016; 16: 708-14.
- 3) Furuta A, Suzuki Y, Kimura S, Koike Y, Egawa S, Yoshimura N. Combination therapy with β 3-adrenoceptor agonists and muscarinic acetylcholine receptor antagonists: efficacy in rats with bladder overactivity. *Int J Urol* 2016; 23(5): 425-30.
- 4) Kimura T, Takahashi H, Okayasu M, Kido M, Inaba H, Kuruma H, Yamamoto T, Furusato B, Furusato M, Wada T, Egawa S. Time trends in histological features of latent prostate cancer in Japan. *J Urol* 2016; 195(5): 1415-20.
- 5) Kobayashi T¹⁾, Kimura T, Lee C²⁾, Inoue T¹⁾, Terada N¹⁾, Kono Y¹⁾, Kamba T¹⁾, Kim CS²⁾ (²Univ Ulsan), Egawa S, Ogawa O¹⁾ (¹Kyoto Univ). Subclassification of high-risk clinically organ-confined prostate cancer for early cancer-specific mortality after radical prostatectomy. *Jpn J Clin Oncol* 2016; 46(8): 762-7.
- 6) Yoshimura K, Minami T, Nozawa M, Kimura T, Egawa S, Fujimoto H, Yamada A, Itoh K, Uemura H. A phase 2 randomized controlled trial of personalized peptide vaccine immunotherapy with low-dose dexamethasone versus dexamethasone alone in chemotherapy-naïve castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol* 2016; 70(1): 35-41.
- 7) Kimura T, Egawa S. Words of wisdom. re: randomized controlled trial of early zoledronic acid in men with castration-sensitive prostate cancer and bone metastases: results of CALGB 90202 (alliance). *Eur Urol* 2016; 69(4): 754-5.
- 8) Hata K, Kimura T, Tsuzuki S, Ishii G, Kido M, Yamamoto T, Sasaki H, Miki J, Yamada H, Furuta A, Miki K, Egawa S. Safety of fondaparinux for prevention of postoperative venous thromboembolism in urological malignancy: a prospective randomized clinical trial. *Int J Urol* 2016; 23(11): 923-8.
- 9) Hata K, Kimura T, Ishii G, Suzuki M, Egawa S. Non-immune mediated thrombocytopenia caused by thromboprophylaxis for the perioperative care of urological surgery: a case report and review of the literature. *Int J Surg Case Rep* 2016; 27: 21-3.
- 10) Tabata R, Kimura T, Kuruma H, Sasaki H, Kido M, Miki K, Takahashi H, Aoki M, Egawa S. Do androgen deprivation and the biologically equivalent dose matter in low-dose-rate brachytherapy for intermediate-risk prostate cancer? *Cancer Med* 2016; 5(9): 2314-22.
- 11) Ishii G, Hata K, Aoki S, Suzuki M, Kimura T, Egawa S. Meningitis-retention syndrome; a case report. *Urol Case Re* 2016; 6: 42-4.
- 12) Tsuzuki S, Park SH, Eber MR, Peters CM, Shiozawa Y. Skeletal complications in cancer patients with bone metastases. *Int J Urol* 2016; 23(10): 825-32.
- 13) 坂東重浩, 三木 淳, 都筑俊介, 波多野孝史, 柳澤孝文, 島田隼人, 五十嵐太郎, 占部文彦, 安江圭史, 栢野想太郎, 道本顕吉, 清水勲一朗, 貞岡俊一, 岸本幸一, 颯川 晋. 小径腎腫瘍に対する経皮的凍結療法の治療成績. *Jpn J Endourol* 2016; 29(1): 131-6.
- 14) 森武 潤, 三木 淳, 都筑俊介, 畠 憲一, 下村達也, 木村高弘, 古田 昭, 古田 希, 颯川 晋. 上部尿路上皮癌術後の臨床的検討. *日泌会誌* 2016; 107(2): 79-86.

II. 総 説

- 1) 清田 浩. 【前立腺癌 がん・合併症・有害事象での薬物治療戦略を総まとめ】前立腺癌における感染症対策と対応 カテーテル関連尿路感染. *薬局* 2016; 67(11): 3088-93.
- 2) 清田 浩. 尿路感染症診療ガイドライン. *泌外* 2016; 29(臨増): 615-6.
- 3) 波多野孝史. 結節性硬化症に伴う腎 AML (血管筋脂肪腫) の薬物治療. *Urol Today* 2016; 23(4): 196-201.
- 4) Furuta A. Editorial Comment to 5-HT2A receptor enhancement of contractile activity of the porcine urothelium and lamina propria. *Int J Urol* 2016; 23(11): 951.

5) 佐々木裕. 【エキスパートが語る！ 腹腔鏡下手術の落とし穴と対処法】 術前プランニングの注意点開腹か腹腔鏡下手術か？ 判断のポイント 前立腺全摘除術・膀胱全摘除術. 臨泌 2016 ; 70(11) : 844-8.

III. 学会発表

- 1) Suzuki Y. (Cofee break seminar A : 1) Refractory overactive bladder in elderly. The 33rd Japan-Korea Urological Congress. Aomori, Oct.
- 2) Furuta A, Yamamoto T, Koike Y, Suzuki Y, Gotoh M, Egawa S, Yoshimura N. Analysis of multiple urine markers for the detection of interstitial cystitis/bladder pain syndrome in patients with lower urinary tract symptoms. EAU 2016 (The 31th European Association of Urology Congress). Munich, 2016 Mar.
- 3) Kimura T. Castration-resistant prostate cancer. The 25th Malaysian Urological Conference (MUA 2016). Kuala Lumpur, Nov.
- 4) Kimura T, Tashiro K, Bando S, Honda M, Sasaki H, Kamata Y, Miki J, Egawa S. Expression of androgen receptor splice variants in a novel castration resistant prostate cancer xenograft model. AUA 2016 (American Urological Association's Annual Meeting) San Diego, May.
- 5) Mori K, Kimura S, Sasaki H, Miki K, Egawa S. Usefulness of cryotherapy as a salvage therapy for local recurrence of localized prostate cancer after radiotherapy. 68th Annual Meeting of the Korean Urological Association. Seoul, Oct.
- 6) Urabe F, Kimura T, Shimomura, Onuma H, Miki J, Kuruma H, Miki K, Egawa S. Prospective comparison in the efficacy of caudal versus periprostatic nerve block with intrarectal lidocaine cream during transrectal ultrasonography guided prostatic needle biopsy. 68th Annual Meeting of the Korean Urological Association. Seoul, Oct.
- 7) Ito K, Kimura T, Onuma H, Yamazaki T, Mori K, Inaba H, Hata K, Miki J, Naruoka T, Yamada H, Egawa S. Clinical outcome of docetaxel in castration resistant prostate cancer with or without metastasis ; a retrospective, multicenter study. 36th Congress of the SIU (Société Internationale d'Urologie). Buenos Aires, Oct.
- 8) Atsuta M, Sasaki H, Kimura S, Shimada H, Ishida K, Egawa S. Laparoscopic urachal resection and novel umbilicoplasty using dermal regenerative grafts for urachal abscesses. 36th Congress of the SIU (Société Internationale d'Urologie). Buenos Aires, Oct.
- 9) 波多野孝史, 力石健太郎, 稲葉裕之, 遠藤勝久, 穎

川 晋. 結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫に対するエベロリムス長期治療成績. 第 54 回日本癌治療学会学術集会. 横浜, 10 月.

- 10) 波多野孝史, 力石健太郎, 稲葉裕之, 遠藤勝久, 岩谷洗介, 高橋和宏, 穎川 晋. 尿路結石に対する標準 CT と低線量 CT における CT 値の比較検討. 第 30 回日本泌尿器内視鏡学会総会. 大阪, 11 月.
- 11) 古田 昭, 鈴木康之, 穎川 晋, 山本徳則, 後藤百万, 吉村直樹. サイトカイン・増殖因子のマルチプレックスアッセイを用いた間質性膀胱炎に特異的な尿中バイオマーカーの検討. 第 104 回日本泌尿器科学会総会. 仙台, 4 月.
- 12) 古田 昭, 山本徳則, 鈴木康之, 後藤百万, 穎川 晋, 吉村直樹. 間質性膀胱炎と慢性細菌性膀胱炎の尿中サイトカイン・ケモカイン・増殖因子の比較検討. 第 23 回日本排尿機能学会. 東京, 12 月.
- 13) 木村高弘, 鷹橋浩幸, 木戸雅人, 稲葉裕之, 車 英俊, 山本順啓, 和田鉄郎, 穎川 晋. 本邦における前立腺ラテント癌の推移. 第 104 回日本泌尿器科学会総会. 仙台, 4 月.
- 14) 三木 淳, 都筑俊介, 島田隼人, 五十嵐太郎, 占部文彦, 安江圭史, 岸本幸一, 穎川 晋. 前立腺癌の拡大骨盤内リンパ節廓清における術中センチネルリンパ節同定法について. 第 104 回日本泌尿器科学会総会. 仙台, 4 月.
- 15) 三木 淳, 柳澤孝文, 大林広輝, 五十嵐太郎, 栢野想太郎, 木村高弘, 岸本幸一, 穎川 晋. ICG 蛍光法を用いた前立腺癌の拡大骨盤内リンパ節廓清. 第 30 回日本泌尿器内視鏡学会総会. 大阪, 11 月.
- 16) 佐々木 裕, 木村高弘, 大林広輝, 三木 淳, 山田裕紀, 山本順啓, 穎川 晋. 限局性前立腺癌における両側 intrafascial nerve sparing の問題点の検討. 第 104 回日本泌尿器科学会総会. 仙台, 4 月.
- 17) 木戸雅人, 佐々木裕, 三木健太, 青木 学, 鷹橋浩幸, 穎川 晋. 中間リスク前立腺癌に対する小線源治療と内分泌治療の併用療法 (SHIP0804) における中央病理判定の結果報告. 第 104 回日本泌尿器科学会総会. 仙台, 4 月.
- 18) 木村章嗣, 木戸雅人, 佐々木裕, 木村高弘, 三木健太, 穎川 晋. 放射線治療後, 限局性前立腺癌, 局所再発に対する救済治療としての凍結療法の有用性. 第 104 回日本泌尿器科学会総会. 仙台, 4 月.
- 19) 柳澤孝文, 三木 淳, 黒川 学, 久金 陽, 占部文彦, 安江圭史, 森啓一郎, 五十嵐太郎, 島田隼人, 清水勤一朗, 岸本幸一, 穎川 晋. 慈恵医大における小径腎腫瘍に対する腹腔鏡下腎部分切除術と経皮的凍結治療の比較検討. 第 104 回日本泌尿器科学会総会. 仙台, 4 月.
- 20) 大林広輝, 佐々木裕, 島田隼人, 木村章嗣, 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臍再建方法. 第104回日本泌尿器科学会総会, 仙台, 4月.

IV. 著 書

- 1) 波多野孝史. 第3章: 結節性硬化症の臨床症状 F. 腎症状①-血管筋脂肪腫. 日本結節性硬化症学会編, 樋野興夫(順天堂大)責任編集. 結節性硬化症の診断と治療最前線. 東京: 診断と治療社, 2016. p.90-6.
- 2) 波多野孝史. 画像診断 CQ10. 結節性硬化症に対する腎のモニタリングはどのくらいの頻度で必要か? 日本泌尿器科学会, 日本結節性硬化症学会編. 結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫診療ガイドライン. 2016年版. 東京: 金原出版, p.27-30.

V. その他

- 1) 坂東重浩, 石井 元, 山田裕紀, 木村高弘, 古田 希, 颯川 晋. 集学的治療が奏効した副腎皮質癌の1例. 泌紀 2016; 62(1): 15-9.
- 2) 森啓一郎, 木村高弘, 鈴木英訓, 後藤博一, 小野寺昭一, 颯川 晋. 縮小傾向を認めた膀胱 nephrogenic adenoma. 臨泌 2016; 70(13): 1045-8.
- 3) 森啓一郎, 木村高弘, 鈴木英訓, 後藤博一, 小野寺昭一, 颯川 晋. 前立腺 carcinosarcoma の一例. 日泌会誌 2016; 107(4): 266-70.
- 4) 占部文彦, 木村高弘, 柳澤孝文, 田代康次郎, 三木淳, 中野雅貴, 岸本幸一, 颯川 晋. 陰嚢水腫を契機に診断された原発性精巣上体腺癌の1例. 日泌会誌 2016; 107(3): 193-7.
- 5) 占部文彦, 三木 淳, 柳澤孝文, 木村高弘, 中野雅貴, 鈴木正章, 岸本幸一, 颯川 晋. 転移を伴った腎 Tubulocystic carcinoma に対して分子標的薬を使用した1例. 泌紀 2016; 62(11): 569-74.

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 outward)	
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 outward)	
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
准教授: 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: 高階 博嗣	網膜硝子体
講師: 小笠原幹英	角膜, 神経
講師: 神野 英生	黄斑疾患, ぶどう膜炎, 網膜硝子体, 眼炎症
講師: 堀口 浩史	神経眼科, 視野, 色覚, 白内障
講師: 小川 俊平	緑内障, 網膜硝子体

教育・研究概要

I. 白内障部門

1. 白内障手術適応

超音波乳化吸引術の進歩とともに, 急速に白内障手術適応が拡大した。近年, 医師および患者が, 視力低下やその他の愁訴を安易に白内障が原因と考え, 手術に臨むことが多いように思われる。その結果, 術後に十分な患者の満足を得られない例が散見されるようになってきており, 白内障手術適応について再考する必要があると思われる。そこで我々は, 術前にコントラスト感度検査を行ない, 視力および白内障混濁のタイプとの関係について検討し, より適切

な手術適応について検討している。

II. 神経眼科部門

レーベル遺伝性視神経症 (LHON) は若年男子が主に罹患し、中心視力が消失する母系遺伝を呈する視神経症である。ほとんどの症例はミトコンドリア遺伝子 (mtDNA) の3ヵ所の点変異のうちのひとつを有している。日本でのLHONの年間発症数や有病率は判っていない。そのため、分子生物学的に確定診断されたLHONの日本での2014年1年間の発症数を調べた。1次調査で、1,397施設にアンケート調査し、861施設から回答があった。日本での2014年のLHON新規発症数は約120例(95%信頼区間:81-153)で、男性が93.2%であった。2次調査では、30施設から回答が得られ、86.5%がmtDNA ND4/G11778A変異であった。

III. 眼腫瘍・病理・形態部門

免疫グロブリンG4 (IgG4) 関連疾患は、IgG4陽性形質細胞の浸潤、血清IgG4上昇、涙腺・唾液腺・膵臓など様々な臓器の腫大を伴う新しい臨床疾患単位である。眼付属器でのリンパ増殖性疾患やMikulicz病として以前は診断されていたものがIgG4関連疾患と同じであることが最近の研究で明らかになった。眼病変の臨床的、病理組織学的特徴から、IgG4関連眼疾患の新しい診断基準を概説した。

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。

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. 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。

VII. 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取めている。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。

VIII. 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。

IX. 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囊下投与 (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 IVA による 6 ヶ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 ヶ月の時点で、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。

X. 生化学部門

網膜色素変性や AMD など網膜変性をきたす疾患の原因遺伝子・疾患感受性遺伝子は種々報告されているが、表現型に関しては共通する点も多い。我々はこの理由として、これらの疾患において 2 次的に網膜変性が起こる過程で、共通の変性機構が働いたためではないかと推察している。今回、2 種類の網膜変性モデルを用いて網膜変性機構について調べ、その共通要因について検討した。その結果、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。

XI. 視覚・遺伝子研究部門

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および次世代シーケンサーを用いた全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研究を行っている。また、先天性覚異常のなかで特に視機能障害を来す杆体 1 色覚および青錐体 1 色覚の遺伝子解析を研究している。

「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) Masuda Y, Iwaki H, Kato N, Takahashi G, Oki K, Tsuneoka H. Irrigation dynamic pressure-assisted hydrodissection during cataract surgery. *Clin Ophthalmol* 2017; 11: 323-8.
- 2) Watanabe A, Gekka T, Arai K, Tsuneoka H. A case of traction retinal detachment in a patient with Gaucher disease. *Ophthalmic Genet* 2017; 38(3): 273-6. Epub 2016 Jul 18.
- 3) Takashina H, Watanabe A, Mitooka K, Tsuneoka H. Examination of self-sealing sclerotomy for vitrectomized eye under gas tamponade in 23-gauge transconjunctival sutureless vitrectomy. *Semin Ophthalmol* 2016; 31(3): 210-4.
- 4) Sakai T, Okano K, Kohno H, Tsuneoka H. Three-year visual outcomes of intravitreal ranibizumab with or without photodynamic therapy for polypoidal choroidal vasculopathy. *Acta Ophthalmol* 2016; 94(8): e765-71.
- 5) Nakano T, Kodaka F, Tsuneoka H. Differences in neuroticism between patients with glaucoma who have discontinued visits to ophthalmologists and those who make regular visits: implications for adherence to topical glaucoma medications. *Ophthalmol Ther* 2016; 5(2): 207-14.
- 6) Nakanishi A, Ueno S, Hayashi T, Katagiri S, Komiyama T, Ito Y, Gekka T, Masuda Y, Tsuneoka H, Shinoda K, Hirakata A, Inoue M, Fujinami K, Tsunoda K, Iwata T, Terasaki H. Clinical and genetic findings of autosomal recessive bestrophinopathy in Japanese cohort. *Am J Ophthalmol* 2016; 168: 86-94.
- 7) Masuda Y, Oki K, Iwaki H, Okamoto T, Tsuneoka H. Use of the phaco tip technique for lens cleavage and removal during cataract surgery. *Clin Ophthalmol* 2016; 10: 1925-9.
- 8) Kuniyoshi K, Hayashi T, Sakuramoto H, Mishima H, Tsuneoka H, Tsunoda K, Iwata T, Shimomura Y. New truncation mutation of the NR2E3 gene in a Japanese patient with enhanced S-cone syndrome. *Jpn J Ophthalmol* 2016; 60(6): 476-85.
- 9) Kubota M, Shibata T, Gunji H, Tsuneoka H. Idiopathic horseshoe-like macular tear: a case report. *Int*

Med Case Rep J 2016; 9: 219-22.

- 10) Komatsu K, Sakai T, Kaburaki T, Tsuji H, Tsuneoka H. Atypical presentation of primary intraocular lymphoma. *BMC Ophthalmol* 2016; 16(1): 171.
- 11) Katagiri S, Hayashi T, Kondo M, Tsukitome H, Yoshitake K, Akahori M, Ikeo K, Tsuneoka H, Iwata T. RPE65 mutations in two Japanese families with Leber congenital amaurosis. *Ophthalmic Genet* 2016; 37(2): 161-9.
- 12) Katagiri S, Hayashi T, Gekka T, Tsuneoka H. A novel homozygous CYP4V2 variant (p.S121Y) associated with a choroideremia-like phenotype. *Ophthalmic Genet* 2017; 38(3): 286-7. Epub 2016 Jun 27.
- 13) Ishikawa K., Gekka T, Hayashi T, Kikuchi S, Kameya S, Tsuneoka H. Closure of a full-thickness macular hole without vitrectomy in choroideraemia. *Clin Exp Optom* 2017; 100(3): 294-5. Epub 2016 Sep 14.
- 14) Iida K, Ohkuma Y, Hayashi T, Katagiri S, Fujita T, Tsunoda K, Yamada H, Tsuneoka H. A novel heterozygous splice site OPA1 mutation causes exon 10 skipping in Japanese patients with dominant optic atrophy. *Ophthalmic Genet* 2016; 37(3): 354-6.
- 15) Higashi K, Meguro A, Takeuchi M, Yamane T, Kitaichi N, Horie Y, Namba K, Ohno S, Nakao K, Sakamoto T, Sakai T, Tsuneoka H, Keino H, Okada AA, Takeda A, Fukuhara T, Mashimo H, Ohguro N, Oono S, Enaida H, Okinami S, Mizuki N. Investigation of the association between IL10 gene polymorphisms and Vogt-Koyanagi-Harada disease in a Japanese population. *Ophthalmic Genet* 2017; 38(2): 187-9. Epub 2016 Apr 4.
- 16) Gocho K, Akeo K, Itoh N, Kameya S, Hayashi T, Katagiri S, Gekka T, Ohkuma Y, Tsuneoka H, Takahashi H. High-resolution adaptive optics retinal image analysis at early stage central areolar choroidal dystrophy with PRPH2 mutation. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina* 2016; 47(12): 1115-26.
- 17) 二宮若菜, 林 孝彰, 高田有希子, 奥出祥代, 片桐聡, 月花 環, 久保朗子, 佐野尚子, 常岡 寛. 原発性肺癌に合併した癌関連網膜症が疑われた1例. *眼臨紀* 2016; 9(8): 664-8.
- 18) 東 友馨, 保坂大輔, 常岡 寛. デング熱黄斑症の1例. *あたらしい眼科* 2016; 33(5): 714-8.
- 19) 大木哲太郎, 加藤昌寛, 郡司久人, 常岡 寛. 嚢内固定眼内レンズが落下・脱臼した症例の検討. *眼科手術* 2016; 29(4): 694-7.
- 20) 高階博嗣, 渡辺 朗, 田村奈月, 塩谷信卓, 常岡 寛. 27ゲージ小切開硝子体手術における強膜創作成角度

による術後眼圧の比較. *眼臨紀* 2016; 9(10): 811-4.

- 21) 桐山明子, 加藤能利子, 高橋現一郎, 森田道明, 山寺亘, 常岡寛. 眼科受診を契機に Treatable Dementia が判明した1例. *あたらしい眼科* 2016; 33(2): 319-21.

II. 総 説

- 1) 林 孝彰. 眼科医の手引 1色覚(旧全色盲)の最新トピックス. *日の眼科* 2016; 87(6): 757-8.
- 2) 林 孝彰. 遺伝性網膜疾患(先天性眼疾患を中心に). *LV 通信* 2016; 19: 10-22.

III. 学会発表

- 1) Noro T, Namekata K, Kimura A, Guo X, Azuchi Y, Harada C, Harada T. (Poster) Spermidine stimulates neuroprotection and optic nerve regeneration following optic nerve injury. 14th IGAKUKEN International Symposium "IGAKUKEN Summit for Japan and Korea Science Leaders 2016". Tokyo, June.
- 2) 野呂隆彦. (シンポジウム15: 開拓! 神経保護・再生の未来) スペルミジンによる RGC 保護. 第27回日本緑内障学会総会. 横浜, 9月.
- 3) Noro T, Namekata K, Kimura A, Nakano T, Tsuneoka H, Harada T. (Poster) High resolution in vivo imaging tracks progressive retinal degeneration in aged marmosets. *Neuroscience* 2016. San Diego, Nov.
- 4) Noro T, Namekata K, Kimura A, Lee K, Inoue T, Sasaki E, Harada T. (Oral) High resolution in vivo imaging tracks progressive retinal degeneration in aged marmosets. 第6回日本マーマーモセット研究会大会. 東京, 12月.
- 5) 伊藤義徳, 渡辺友之, 久米川浩一, 中野 匡, 常岡寛. (口頭) オクトパス視野計パルサー法の使用経験. 第535回慈恵会. 東京, 5月.
- 6) 伊藤義徳. (シンポジウム16: 開拓! より明確な視野を追及する) 機能選択的視野計 パルサー法. 第27回日本緑内障学会総会. 横浜, 9月.
- 7) Matsuda H, Shikishima K. (Poster) Evaluation of phenylephrine test in transcutaneous aponeurotic advancement for involutional blepharoptosis. 4th Japanese Society of Ophthalmic Plastic and Reconstructive Surgery and 9th Asia Pacific Society of Ophthalmic Plastic and Reconstructive Surgery Joint Meeting. Osaka, Aug.
- 8) 松田弘道. (口頭) 慈恵医大第三病院における涙道診療について~DCR 鼻内法の実際~. 第1回西東京涙液涙道治療研究会. 東京, 9月.
- 9) 松田弘道. (口頭) 翼状片手術後の充血・肉芽・瘢痕形成. 第41回 Cornea and Ocular Surface seminar

in Tokyo. 東京, 11月.

- 10) 松田弘道, 小松功生士, 寺内由梨香, 堀口浩史, 加畑好章, 酒井 勉. (ポスター) 眼瞼下垂手術におけるフェニレフリン点眼テストの意義について. 第120回成医会総会. 東京, 11月.
- 11) 松田弘道, 小松功生士, 寺内由梨香, 堀口浩史, 加畑好章, 酒井 勉. (口頭) 涙嚢鼻腔吻合術鼻内法の導入と初期治療成績. 第538回慈眼会. 東京, 12月.
- 12) 葛西 梢, 東 友馨, 小川智一郎, 柴 琢也, 常岡 寛. (口頭) 強膜フラップ融解によるIOL縫着糸露出に対して自家強膜移植術を行った症例. 第31回JSCRS学術総会. 京都, 6月.
- 13) 葛西 梢, 加藤直子, 新澤 恵, 許斐健二, 島崎 潤. (口頭) 水疱性角膜炎に対する角膜クロスリンクと高張食塩水点眼の比較. 第70回日本臨床眼科学会. 京都, 11月.
- 14) 渡邊友之, 渡邊 朗, 月花 環, 寺内 稜, 新井香太, 都筑 茜, 常岡 寛. (ポスター) 硝子体白内障同時手術におけるワンピース眼内レンズの囊内安定性. 第31回JSCRS学術総会. 京都, 6月.
- 15) 渡邊友之, 渡邊 朗, 月花 環, 新井香太, 常岡 寛. (ポスター) 27ゲージ経結膜小切開白内障硝子体手術における角膜形状変化. 第70回日本臨床眼科学会. 京都, 11月.
- 16) Watanabe T, Gekka T, Ohkuma Y, Yoshimine S, Watanabe A, Tsuneoka H. (Poster) Analysis of corneal shape before and after 27-gauge transconjunctival microincision combined cataract and vitrectomy surgery. The 10th Congress of the Asia-Pacific Vitreo-retina Society. Bangkok, Dec.
- 17) 渡邊友之, 渡邊 朗, 月花 環, 新井香太, 吉嶺松洋, 常岡 寛. (口頭) 眼内ジアテルミーを用いた inverted ILM flap 固定法. 第40回日本眼科手術学会学術総会. 東京, 1月.
- 18) 吉嶺松洋, 小川俊平, 堀口浩史, 宮崎 淳, 寺尾将彦, 林 孝彰, 増田洋一郎, 常岡 寛. (口頭) 視野偏心度に基づいた加齢黄斑変性患者の視路白質変化. 第5回日本視野学会学術集会. 神戸, 5月.
- 19) 笹野紘之, 尾花 明, 郷渡有子, 瀬戸孝彦, 岡崎茂俊, Sharifzadeh M, Bernstein PS, Gellermann W. (口頭) 眼底反射光測定法による未熟児の黄斑色素密度測定. 第55回日本網膜硝子体学会総会. 東京, 12月.
- 20) 窪田匡臣, 馬場昭典, 大木哲太郎, 張 綾芝, 加藤昌寛, 渡邊友之, 柴田朋宏, 郡司久人, 常岡 寛. (口頭) 水主体脱臼症例に対しナイロン糸を使用したハンモック法で行った超音波乳化吸引術の試み. 第31回JSCRS学術総会. 京都, 6月.

IV. 著 書

- 1) 井上 康 (眼科康誠会井上眼科), 鈴木 亨 (鈴木眼科クリニック), 佐々木次壽 (佐々木眼科) 監修, 後藤 聡, 鶴丸修士 (公立八女総合病院), 松村 望 (神奈川県立こども医療センター) 編. 涙道内視鏡入門! : 知りたかったすべてがここにある! 東京: メジカルビュー社, 2016.
- 2) 伊藤義徳, 中野 匡. 9. 視野検査 5) Octopus 視野計 (パルサー法). 根木 昭監修 (神戸大). 眼科検査ガイド. 第2版. 東京: 文光堂, 2016. p.286-7.
- 3) 林 孝彰. 第4章: 網膜・硝子体疾患 黄斑変性症 家族性ドルーゼン. 井上幸次 (鳥取大), 山本哲也 (岐阜大), 大路正人 (滋賀医科大), 門之園一明 (横浜市立大) 編. 一目でわかる眼疾患の見分け方: 下巻. 東京: メジカルビュー社, 2016. p.78.
- 4) 林 孝彰. 第2章: 総論 IV. 網膜変性疾患の診療の実際 B. 専門外来での診療, 第3章: 各論 I. 非進行性疾患 D. 全色盲. 村上 晶 (順天堂大), 吉村長久 (北野病院) 編. 網膜変性疾患診療のすべて: 眼科臨床エキスパート. 東京: 医学書院, 2016. p.120-6, 259-64.
- 5) 林 孝彰. 24. 遺伝子検査 遺伝子検査. 根木 昭監修 (神戸大). 眼科検査ガイド. 第2版. 東京: 文光堂, 2016. p.754-7.

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
准教授：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5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的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。

神経耳科領域では、前庭誘発筋電位(c-VEMP, o-VEMP)による球形嚢や卵形嚢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、病期に応じてのVEMP異常の出現率なども検証している。

本年度は、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、現在データの解析を行っている。

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、ラトケ嚢胞など)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。

また、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テラピーを用いたりハビリテーションは本邦で初めて試みられている治験であり、その効果が期待されている。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。

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。

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）を中心に行っている。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。そのうち嚥下、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、声帯ポリープの場合、病変の小さい症例や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、声門間隙の少ない症例に対しては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い、声門間隙の大きい症例に対しては局所麻酔下での喉頭枠組み手術を行っている。

痙攣性発声障害に対し、ボツリヌストキシン注入術を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、今後の発展が期待される。

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。当院では、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。現在、我々は標準検査法である終夜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。

〔点検・評価〕

文部科学省の科学研究費補助金は、合計7課題(基盤研究3課題, 若手研究4課題,)が採択された。さらに、国立研究開発法人日本医療研究開発機構(AMED)の再生医療実用化研究事業として、当教室の「培養鼻腔粘膜上皮細胞シート移植による中耳粘膜再生治療の実現」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。また他大学との交流として、大阪大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科教室との第4回OJENTを開催したのに加えて、東北大学耳鼻咽喉・頭頸部外科学教室とは新たに「青葉・愛宕耳鼻咽喉科研究会」を立ち上げ、2017年3月25日に第1回の会合を開催した。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) 波多野篤, 結束 寿, 森下洋平, 原山幸久, 長岡真人, 岡野 晋, 清野洋一, 鴻 信義, 小島博己. 鼻副鼻腔悪性腫瘍に対して開頭手術と鼻内視鏡または外切開を併用して摘出した4症例. 頭頸部外 2016; 25(3): 421-8.
- 2) 高橋奈央, 相澤直孝, 馬場洋徳, 窪田 和, 土屋昭

- 夫, 山本 裕, 高橋 姿, 渡辺博文, 後藤 眞, 成田一衛, 堀井 新. 小児の口蓋扁桃細菌叢 16S rRNA 解析を用いた検討. 日耳鼻会報 2016; 119(1): 29-36.
- 3) 北澤明子, 森田由香, 高橋邦行, 山本 裕, 堀井 新, 高橋 姿. 手術により制御できた若年者の側頭骨骨髄炎例. 耳鼻臨床 2016; 109(2): 83-6.
- 4) 八木千裕, 松山 洋, 山本 裕, 高橋 姿. 小児気管カニューレ抜去困難症の1例. 頭頸部外 2016; 25(3): 303-9.
- 5) 田中志昂, 森野常太郎, 小森 学, 山本和央, 近澤仁志, 山本 裕, 小島博己. 悪性外耳道炎, 頭蓋底骨髄炎の臨床的検討 本邦における50症例の検討. 耳鼻展望 2016; 59(4): 177-83.
- 6) 福田智美. 新動物モデルを用いた真珠腫性中耳炎のエピジェネティクス制御機構解明と治療への応用の可能性. 別冊 Bio Clin 2016; 5(2): 132-7.
- 7) 安藤裕史, 千葉伸太郎, Capasso R, 大橋哲史, 小島博己, 鴻 信義, 和田弘太. ANL Secondary Publication 成人慢性副鼻腔炎患者の睡眠障害のリスクファクターに関する検討. 日耳鼻会報 2017; 120(2): 154-5.
- 8) 三浦正寛, 有坂岳大, 西谷友樹雄, 千葉伸太郎, 外木守雄, 太田史一. オトガイ舌筋前方移動術(genioglossal advancement: GA)により改善したオトガイ劣成長を伴う閉塞性睡眠時無呼吸の1例. 耳鼻展望 2016; 59(2): 85-92.
- 9) 三浦正寛, 飯村慈朗, 小島慎平, 岡田晋一, 菊地 瞬, 久保田俊輝, 千葉伸太郎, 太田史一. 内視鏡下鼻内副鼻腔手術にて摘出した蝶形骨洞乳頭腫の2症例. 耳鼻展望 2016; 59(3): 129-34.
- 10) 結束 寿, 森 恵莉, 波多野篤, 鴻 信義, 小島博己. 深頭部膿瘍の臨床的検討 抗菌薬治療について. 頭頸部外 2016; 26(1): 19-22.
- 11) 高橋昌寛, 大橋哲史, 中条恭子. 菌原性角化嚢胞に対して Endoscopic modified medial maxillectomy を施行し良好な結果を得た1例. 耳鼻展望 2017; 60(1): 34-3.
- 12) 清水雄太, 小林小百合. 上鼓室側壁骨折後に生じた耳小骨固着症例. 耳鼻展望 2016; 59(4): 189-93.
- 13) 清水雄太, 小林小百合. 当院における内視鏡下副鼻腔手術症例の検討. 耳鼻展望 2017; 60(1): 23-8.
- 14) 内尾紀彦, 苦瓜夏希, 月館利治, 飯島 明, 石井正則. 内頸動脈狭窄症に対する血管内治療で血管性耳鳴が消失した1例. 耳鼻展望 2016; 59(3): 135-9.
- 15) 内尾紀彦, 森脇優子, 月館利治, 石井正則. 頸部に長期間残存していたカッターナイフ異物の1症例. 耳鼻展望 2016; 59(2): 73-9.
- 16) 大戸弘人, 春日井滋, 阿久津征利, 斎藤善光, 赤澤吉弘, 肥塚 泉. 両側声帯の外転麻痺をきたした経鼻

胃管症候群の2症例. 日気管食道会報 2016; 67(4): 289-94.

- 17) 武田桃子, 森 恵莉, 尾上 薫, 飯村慈朗, 波多野篤, 尻尾博也, 鴻 信義. 歯性上顎洞炎の根尖病巣についての画像的検討. 日鼻科会誌 2016; 55(2): 134-40.
- 18) 山口 航, 飯田 誠, 渡邊統星, 杉本直基, 鴻 信義, 小島博己. 耳管から発生した上咽頭軟骨腫. 日耳鼻会報 2016; 119(11): 1404-9.
- 19) 関根瑠美, 松脇由典, 鷹橋浩幸, 小松崎貴美, 鴻信義, 小島博己. 慢性副鼻腔炎を合併した軟骨化生を伴う鼻腔過誤腫 (Chondro-osseous respiratory adenomatoid hamartoma: COREAH) の2例. 頭頸部外 2016; 26(2): 235-42.
- 20) 苦瓜夏希, 小森 学, 鴻 信義, 小島博己. 中耳奇形を伴った中耳唾液腺分離腫の1例. 耳鼻展望 2016; 59(2): 80-4.

II. 総 説

- 1) 山本 裕. 【私はこうしている - 耳科手術編】 中耳手術 後天性真珠腫性中耳炎 後壁削開の立場から. JOHNS 2016; 32(9): 1196-7.
- 2) 山本 裕. 【聴神経腫瘍診療の New Concept】 治療戦略手術 経迷路法・中頭蓋窩法. 耳喉・頭頸外科 2016; 88(13): 1032-8.
- 3) 山本和央, 小島博己. 【耳鼻咽喉科と慢性炎症】 難治性中耳疾患に対する中耳粘膜再生医療. 別冊 Bio Clin 2016; 5(2): 100-5.
- 4) 山本和央, 小島博己. 【私はこうしている - 耳科手術編】 中耳手術 癒着性中耳炎の手術. JOHNS 2016; 32(9): 1211-4.
- 5) 小森 学, 小島博己. 疾患と病態生理 耳介血腫・水腫. JOHNS 2017; 33(3): 405-7.

III. 学会発表

- 1) Kojima H. (Symposium 1: Regeneration in otology) The new technology: canal up tympanoplasty with transplantation of tissue-engineered cell sheets. 16th Japan-Korea Joint Meeting of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery. Tokyo, 2016 Mar.
- 2) Kojima H. The new technology: canal up tympanoplasty with transplantation of tissue-engineered cell sheets. 5th East Asian Symposium on Otolaryngology (EASO). Hong Kong, May.
- 3) 波多野篤, 原山幸久, 結束 寿, 西谷友樹雄, 須田稔士, 濱 孝憲, 清野洋一, 齊藤孝夫. 当科における喉頭癌の臨床的検討. 第40回日本頭頸部癌学会総会. さいたま, 6月.
- 4) Yamamoto Y, Tono T, Kojima H, Morita Y, Saka-

gami M, Mishiro Y, Okuno T, Hinohira Y, Matsuda K, Hashimoto S. Practicality analysis of JOS staging system for cholesteatoma secondary to a pars tensa perforation: Japan multicenter study (2009-2010). 10th International Conference on Cholesteatoma and Ear Surgery. Edinburgh, June.

- 5) 山本 裕, 高橋邦行, 森田由香, 高橋 姿, 堀井 新. 真珠腫性中耳炎に対する乳突腔充填術の長期成績. 第117回日本耳鼻咽喉科学会通常総会・学術講演会. 名古屋, 5月.
- 6) Yamamoto-Fukuda T, Tatsumi N, Takahashi M, Akiyama N, Okabe M, Kojima H. Neural crest cell might be origin of middle ear cholesteatoma. Association for Research in Otolaryngology 40th Annual MidWinter Meeting. Baltimore, Feb.
- 7) 福田智美, 穂山直太郎, 高橋晴雄, 小島博己. 真珠腫性中耳炎炎症機構におけるエビジェネティクス制御機構の解明. 第117回日本耳鼻咽喉科学会通常総会・学術講演会. 名古屋, 5月.
- 8) Udagawa T, Atkinson P, Cheng A. Proliferative regeneration after ablation of Lgr5-positive cochlear supporting cells. Association for Research in Otolaryngology 40th Annual MidWinter Meeting. Baltimore, Feb.
- 9) Yamamoto K. (Round table) Canal wall up tympanoplasty with tissue-engineered cell sheets transplantation. 10th International Conference on Cholesteatoma and Ear Surgery. Edinburgh, June.
- 10) Yamamoto K. Middle ear mucosal regeneration by nasal mucosal epithelial cell sheets transplantation. 2016 Tissue Engineering and Regenerative Medicine International Society-Asia Pacific Meeting (TERMIS-AP 2016). Taipei, Sept.
- 11) 山本和央. 細胞シートを用いた難治性中耳疾患に対する粘膜再生治療. 第9回ヘルシエイジング学会学術集会. 東京, 2月.
- 12) Akiyama N, Yamamoto-Fukuda T, Takahashi H, Kojima H. Novel experimental model for negative pressure in the middle ear and effects of epithelial-cell proliferation in the tympanic membrane. Association for Research in Otolaryngology 40th Annual MidWinter Meeting. Baltimore, Feb.
- 13) 中山次久. (パネルディスカッション2: Evidenceに基づいた我が国における副鼻腔炎病態の多様性) 慢性副鼻腔炎のフェノタイプ・エンドタイプの確立を目指して. 第55回日本鼻科学会総会・学術講演会. 宇都宮, 5月.
- 14) 三浦正寛, 千葉伸太郎, 八木朝子, 太田史一. 鼓膜温 (耳内温) 測定による深部体温評価の可能性について

での検討. 日本睡眠学会第41回定期学術集会. 東京, 7月.

- 15) Komori M, Tono T, Sakagami M, Kojima H, Hato N, Yamamoto Y, Matsuda K, Morita Y, Hashimoto S. Current trends of cholesteatoma surgery in Japan: results from the Japan Otological Society Registry using 2015 JOS Staging and Classification System. 10th International Conference on Cholesteatoma and Ear Surgery. Edinburgh, June.
- 16) 小森 学, 吉浜圭祐, 藤井可絵, 守本倫子. 小児専門病院における先天性耳小骨奇形の検討. 第117回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会. 名古屋, 5月.
- 17) 茂木雅臣, 稲垣 彰, 南方寿哉, 関谷真二, 高橋真理子, 関谷芳正, 村上信五. 発達障害を伴う高度難聴児に対する人工内耳埋め込み術の経験. 第117回日本耳鼻咽喉科学会総会. 名古屋, 5月.
- 18) 原山幸久, 森野常太郎, 近澤仁志, 小島博己. めまいと難聴を契機に診断された椎骨動脈瘤の破裂症例. 第26回日本耳科学会総会・学術講演会. 長野, 10月.
- 19) 森野常太郎, 小森 学, 三浦正寛, 近澤仁志, 谷口雄一郎, 山本 裕, 鴻 信義, 小島博己. 小児先天性真珠腫症例における術後乳突腔含気化の検討. 第117回日本耳鼻咽喉科学会総会. 名古屋, 5月.

IV. 著 書

- 1) 波多野篤. 第5章: 主な疾患 B. 鼻副鼻腔領域 4. 鼻・副鼻腔腫瘍. 山祖達也(東京大), 小川 郁(慶應義塾大), 丹生健一(神戸大), 久 育男(京都学園大), 森山 寛, 宇佐美真一(信州大)編. 耳鼻咽喉科・頭頸部外科研修ノート. 改訂第2版. 東京: 診断と治療社, 2016. p.281-8.
- 2) 齊藤孝夫. 10. 頭頸部悪性腫瘍の知識・看護 6. 喉頭腫瘍. 森山 寛編. 耳鼻咽喉科看護の知識と実際. 改訂3版. 大阪: メディカ出版, 2016. p.258-72.
- 3) 山本和央, 小島博己. 第2章: 診療科各科と再生医療の最前線 9. 耳鼻科と再生医療. 先進医療フォーラム編. 先進医療 NAVIGATOR: 今日の再生医療. 東京: 日本医学出版, 2016. p.45-7.
- 4) 小森 学. 4. 中耳疾患とその治療・看護 1. 急性中耳炎, 滲出性中耳炎. 森山 寛編. 耳鼻咽喉科看護の知識と実際. 改訂3版. 大阪: メディカ出版, 2016. p.78-89.
- 5) 小森 学. VIII. 境界領域疾患 16. 耳垢栓塞, 外耳道異物. 『小児内科』『小児外科』編集委員会共編. 小児疾患診療のための病態生理3 (小児内科2016年48巻増刊号). 改訂第5版. 東京: 東京医学社, 2016. p.1105-7.

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 緩和医療, 疼痛治療(がん, 非がん)
- 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: 下山 恵美 緩和医療, 疼痛治療(がん, 非がん)
- 教 授: 坪川 恒久 成人心臓麻酔, 薬物動態, 脳機能
- 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: 瀧浪 將典 集中治療, 安全管理, モニター
- 准教授: 北原 雅樹 疼痛管理
- 准教授: 藤原千江子 呼吸, モニター
(厚木市立病院に出勤中)
- 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, 麻酔の質管理
- 准教授: 内野 滋彦 集中治療, 急性腎傷害, 血液浄化
- 准教授: 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
- 准教授: 須永 宏 筋弛緩薬
- 講 師: 庄司 和広 術後疼痛管理
- 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 区域麻酔
- 講 師: 久保田敬乃 局所麻酔, 緩和医療
- 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
- 講 師: 山川健太郎 心臓自律神経調節による, 致死性心室性不整脈の予防および治療戦略

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、2017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）：データ収集中
2. 心肺蘇生後脳症の鎮静剤による脳保護戦略（木田康太郎）：データ収集中
3. 心停止蘇生後脳障害に対するミトコンドリア標的型治療薬の効果の検証（池田浩平）：データ収集中
4. 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）：データ収集中
5. 化学亮穂惹起性神経障害性疼痛の治療法の検討（下山恵美）：データ収集中
6. 化学療法惹起性神経障害の予防法の開発（下山恵美）：データ収集中
7. モルヒネの眠気に対するオレキシン受容体刺激薬の効果（下山直人）：データ収集中
8. 化学療法惹起性神経障害性疼痛（オキザリプラチン）に対するオレキシンの有効性に関する研究（下山恵美）：論文作成済

II. 集中治療部門

1. 人工呼吸器関連事象の発生調査と予後の検討（小林秀嗣）：論文投稿中
2. 急性腎傷害に対するカルベリチドの投与効果の後方視的検討（齋藤敬太）：論文執筆中
3. ICUにおける新規心房細動発症の死亡及び脳梗塞発症に与える影響（吉田拓生）：論文執筆中
4. 術後高乳酸血症の疫学と予後（阿部建彦）：論文投稿中
5. 敗血症性DICの疫学とDIC診断基準の外的評価（齋藤慎二郎）：論文投稿中
6. 日本急性腎傷害データベースへの参画（金子貴久）：データ収集中
7. 日本集中治療医学会主催のICU入室患者登

III. 疼痛治療部門

1. 難治性慢性痛患者における健康関連QOL（Quality of Life）低下を引き起こすリスクファクターの検討（濱口孝幸）：データ収集中
2. 人工膝関節置換術（TKA: total knee arthroplasty）後の遷延痛がADL（日常生活動作）に与える影響に関する調査（濱口孝幸）：データ収集中
3. 持続大腿神経ブロックにおけるcatheter-over-needleとcatheter-through-needleの安全性、有用性の比較（八反丸善康）：データ収集中
4. 亜急性術後痛・遷延性術後痛の多施設共同疫学調査（小島圭子）：論文執筆中
5. 慢性痛に対する認知行動療法の効果解明パイロット研究（北原雅樹）：データ収集中
6. 慢性痛患者に対する強オピオイド系鎮痛薬の使用実態の調査（北原雅樹）：データ収集中
7. 難治性疼痛および慢性疼痛に対する学際的治療の多面的評価（北原雅樹）：論文執筆中
8. 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
9. 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研究（吉村萌子）：データ収集中

IV. 手術麻酔部門

1. 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）：論文執筆中
2. 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）：データ収集中
3. 当施設におけるスガマデクス過敏反応の発生状況および背景の検討（須永 宏）：論文投稿中
4. 胸部・胸腹部大動脈瘤手術における運動誘発電位および脳脊髄液ドレナージの有効性に関する研究（木田康太郎）：データ収集中
5. 運動誘発電位（MEP）モニタリング症例の全身麻酔中の体動発生率に関する検討（木田康太郎）：データ収集中
6. 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)：論文執筆中

7. 胸腹部大血管ステント治療術前の循環器内科医によるコンサルテーションは周術期心合併症の減少に寄与するのか(栗原雄希)：データ解析中
8. 術前経口補水における胃超音波検査による胃内容物の測定(栗原雄希)：データ取集中
9. 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)：データ解析中
10. 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)：論文投稿中
11. 肥満患者における術後合併症に関する後方視的研究(庄司和広)：データ取集中
12. 葛飾医療センターにおける定時手術を受けた高齢者の動向(福島東浩)：データ解析中
13. 乳房手術における単回傍脊椎神経ブロックの有用性に関する検討(湯本正寿)：データ取集中
14. 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)：論文執筆中
15. JIKEI Airway management for patient safety course (JAMP) 受講前後でのビデオ喉頭鏡による挿管技術の向上調査(鹿瀬陽一)：論文執筆中
16. 胸筋神経ブロックが乳房切除・乳房部分切除術に与える効果の検討(木村昌平)：論文執筆中
17. McGRATH MAC[®]とMacintosh喉頭鏡による気管挿管時の血行動態の比較(木村齊弘)：論文執筆中

V. 公的研究費

2016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)・継続：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)・新規：ミトコンドリア障害が関与する対称性遠位末梢神経障害の治療法の検討(下山恵美)
3. 科学研究費助成事業 基盤研究(C)・延長：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・継

続：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)・新規：ラット摘出灌流心臓における心筋収縮動態の高速高精度解析(照井貴子)
6. 科学研究費助成事業 若手研究(B)・新規：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)
7. 科学研究費助成事業 若手研究(B)・延長：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)

「点検・評価」

2015年度に臨床における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。2016年度も引き続きすべての部署において臨床研究がアクティブに行われた。臨床研究でまとまった結果が出たものに関しては学会発表にとどまらず、英文論文にできるような指導体制も徐々に整いつつある。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。2016年度だけで科として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) Eto K, Kondo I, Kosuge M, Ohkuma M, Haruki K, Neki K, Sugano H, Hashizume R, Yanaga K. Enhanced recovery after surgery programs for laparoscopic colorectal resection may not need thoracic epidural analgesia. *Anticancer Res* 2017; 37(3): 1359-64.
- 2) Sunaga H, Savarese JJ¹⁾, McGilvra JD (Cedarburg Pharmaceuticals), Heerdt PM¹⁾, Belmont MR¹⁾, Van Ornum SG (Concordia Univ), Murrell MT¹⁾, Malhotra JK¹⁾, Savard PM¹⁾, Jeannotte E (Albany Med Ctr), Petty BJ¹⁾ (¹Weill Cornell Med Coll), Allen E²⁾, Carnathan GW²⁾ (²Impact Pharmaceutical Services). Preclinical pharmacology of CW002: a nondepolarizing neuromuscular blocking drug of intermediate duration, degraded and antagonized by l-cysteine-additional studies of safety and efficacy in the anesthetized rhesus monkey and cat. *Anesthesiology* 2016;

125(4) : 732-43.

- 3) Heerdt PM (Yale Med Sch), Sunaga H, Owen JS (Union Univ), Murrell MT¹, Malhotra JK¹, Godfrey D¹, Steinkamp M¹, Savard P¹, Savarese JJ¹, Lien CA¹ (¹Weill Cornell Med Coll). Dose-response and cardiopulmonary side effects of the novel neuromuscular-blocking drug CW002 in man. *Anesthesiology* 2016; 125(6) : 1136-43.
- 4) Howard-Quijano K¹, McCabe M¹, Cheng A¹, Zhou W¹, Yamakawa K, Mazor E¹, Scovotti JC¹, Mahajan A¹ (¹Univ California, Los Angeles). Left ventricular endocardial and epicardial strain changes with apical myocardial ischemia in an open-chest porcine model. *Physiol Rep* 2016; 4(24) : e13042.
- 5) Irie T (Gunma Univ), Yamakawa K, Hamon D¹, Nakamura K (Toho Univ), Shivkumar K¹, Vaseghi M¹ (¹Univ California, Los Angeles). Cardiac sympathetic innervation via middle cervical and stellate ganglia and antiarrhythmic mechanism of bilateral stellectomy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2017; 312(3) : H392-405.
- 6) Howard-Quijano K¹, Takamiya T, Dale EA¹, Yamakawa K, Zhou W¹, Buckley U¹, Mahajan A¹ (¹Univ California, Los Angeles). Effect of toracic epidural anesthesia on ventricular excitability in a porcine model. *Anesthesiology* 2017; 126(6) : 1096-116. Epub 2017 Mar 30.
- 7) Ikeda K, Liu X¹, Kida K, Marutani E², Hirai S², Sakaguchi M², Andersen L W¹, Bagchi A², Cocchi M N¹, Berg K M¹, Ichinose F² (²Massachusetts General Hosp), Donnino MW¹ (¹Beth Israel Deaconess Med Ctr). Thiamine as a neuroprotective agent after cardiac arrest. *Resuscitation* 2016; 105 : 138-44.
- 8) Miyazaki Y, Sunaga H, Hobo S, Miyano K, Uezono S. Pancuronium enhances isoflurane anesthesia in rats via inhibition of cerebral nicotinic acetylcholine receptors. *J Anesth* 2016; 30(4) : 671-6.
- 9) Izawa J, Uchino S, Takinami M. A detailed evaluation of the new acute kidney injury criteria by KDIGO in critically ill patients. *J Anesth* 2016; 30(2) : 215-22.
- 10) Katayama S (Asahi General Hosp), Uchino S, Uji M (Osaka Univ), Ohnuma T (Jichi Med Univ), Namba Y (Showa Univ), 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, Tokuhira N (Kyoto Prefectural Univ Med), Nagata I (Kanto Rosai Hosp), ; Japanese Society of Education for Physicians and Trainees in Intensive Care (JSEPTIC) Clinical Trial Group. Factors predicting successful discontinuation of continuous renal replacement therapy. *Anaesth Intensive Care* 2016; 44(4) : 453-7.
- 11) Izawa J, Kitamura T (Osaka Univ), Iwami T¹, Uchino S, Takinami M, Kellum JA (Univ Pittsburgh), Kawamura T¹ (¹Kyoto Unive). Early-phase cumulative hypotension duration and severe-stage progression in oliguric acute kidney injury with and without sepsis: an observational study. *Crit Care* 2016; 20(1) : 405.
- 12) Ohnuma T (Saitama Med Ctr), Uchino S. Prediction models and their external validation studies for mortality of patients with acute kidney injury: a systematic review. *PLoS One* 2017; 12(1) : e0169341.
- 13) Fukushima T, Uchino S, Fujii T, Takinami M, Uezono S. Intraoperative hydroxyethyl starch 70/0.5 administration may increase postoperative bleeding: a retrospective cohort study. *J Anesth* 2017; 31(3) : 330-6. Epub 2017 Mar 24.
- 14) Toyama S (National Ctr Child Health Development), Shimoyama N, Shimoyama M. The analgesic effect of orexin-A in a murine model of chemotherapy-induced neuropathic pain. *Neuropeptides* 2017; 61 : 95-100.
- 15) 衛藤由佳¹, 丹保亜希仁¹, 田中博志¹, 佐藤 泉¹, 岩崎 肇¹ (¹旭川医科大), 鈴木昭広. 医師臨床研修における麻酔科での気道確保トレーニングの役割 当院における気道確保手技到達数の調査と検討. *臨麻* 2016; 40(11) : 1559-62.

II. 総 説

- 1) Sunaga H, Blasberg JD¹, Heerdt PM¹ (¹Yale Sch Med). Anesthesia for nonintubated video-assisted thoracic surgery. *Curr Opin Anaesthesiol* 2017; 30(1) : 1-6.
- 2) Kawarazaki H (St. Marianna Univ), Uchino S. Validity of low-efficacy continuous renal replacement therapy in critically ill patients. *Anaesthesiol Intensive Ther* 2016; 48(3) : 191-6.
- 3) 山本秀哉. 耳鼻咽喉科領域の気道確保困難. *耳鼻展望* 2016; 59(3) : 145-56.
- 4) 坪川恒久. ロクロニウム・スガマデクスの薬物動態・薬力学. *臨麻* 2017; 41(臨増) : 259-73.
- 5) 鈴木昭広. 【救急エコーを臨床でどこまで活かすか】急性肺疾患・心疾患診断における肺エコー. *心エコー* 2016; 17(5) : 446-51.
- 6) 鈴木昭広, 吉田拓生. 【ICU エコー】(Part 2) In-

tensivist に求められる超音波診断 気道呼吸器系肺エコー. *Intensivist* 2017; 9(1) : 59-67.

- 7) 肥田球求実. 合併症を持つ耳鼻咽喉科患者の術前評価. *耳鼻展望* 2016; 59(2) : 99-103.
- 8) 下山恵美, 吉村萌子, 久保田敬乃, 下山直人. 頭頸部がん患者への緩和ケアの問題点. *耳鼻展望* 2016; 59(6) : 306-11.
- 9) 下山恵美, 下山直人. 【術前投与薬物への対応】オピオイドを慢性投与されている患者の周術期管理. *麻酔* 2016; 65(11) : 1112-8.
- 10) 濱口孝幸, 北原雅樹. 【慢性腰痛の診断と治療 update】(Part4) 臨床<治療> 保存療法 慢性腰痛治療におけるブロック療法の立ち位置. *Bone Joint Nerve* 2016; 6(4) : 767-74.

III. 学会発表

- 1) Suzuki A. (Preconference educational seminar) Recent advancement in emergency airway management: future direction. EMS ASIA (The 4th Asian EMS Conference). Seoul, Aug.
- 2) Suzuki A. (Workshop lecture) ABC in ED practice. EMS ASIA (The 4th Asian EMS Conference). Seoul, Aug.
- 3) Suzuki A. (Lunch-On lecture) Recent advancement in intubation devices -the era of videolaryngoscopes-. Annual Scientific Congress 2016 & Obstetric Anaesthesia Satellite Meeting. Kuala Lumpur, Aug.
- 4) Suzuki A. (Symposium) Adapting point of care in OT -the PEAS protocol-. Annual Scientific Congress 2016 & Obstetric Anaesthesia Satellite Meeting. Kuala Lumpur, Aug.
- 5) Miyazaki Y, Inoue N, Hobo S, Sunaga H. (Poster) Incidence of intraoperative hypersensitivity reactions and analysis of sugammadex-induced anaphylaxis. *ANESTHESIOLOGY* 2016. Chicago, Oct.
- 6) Kuwabara Y, Yamakawa K, Sakamaki D, Uezono S. (Poster) The preoperative use of continuous positive airway pressure is the independent factor of postoperative respiratory complication in patients with sleep apnea after endoscopic sinus surgery. *ANESTHESIOLOGY* 2016. Chicago, Oct.
- 7) Sugiyama Y¹⁾, Amaya F (Kyoto Prefectural Univ), Kojima K, Matsuo F, Iseki M²⁾, Takahashi Y²⁾ (²Juntendo Univ), Kawamata M³⁾, Tanaka S³⁾ (³Shinshu Univ), Inagaki Y⁴⁾, Otsuki A⁴⁾ (⁴Tottori Univ), Yamazaki M⁵⁾, Ito H⁵⁾ (⁵Univ Toyama), Iida H¹⁾ (¹Gifu Univ). Prevalence of persistent post operative pain after thoracotomy and total knee arthroplasty: a retrospective multicenter study in Japan.

(Japanese Study Group of Subacute Postoperative Pain). 16th World Congress on Pain. Yokohama, Sept.

- 8) Kuniyoshi H, Kase Y, Hiroe T (Kyoto Univ), Terui T, Yamamoto Y, Kimura S, Tagawa M, Uezono S. (Poster) Postoperative pain management for gynecological malignancy patients with continuous bilateral rectus sheath block. *ANESTHESIOLOGY* 2016. Chicago, Oct.
- 9) 近藤一郎. (ランチョンセミナー11: チームで実践する術後疼痛管理) 本気で術後鎮痛. 日本臨床麻酔学会第36回大会. 高知, 11月.
- 10) 木田康太郎. (シンポジウム3: ガス分子による近未来の中樞神経保護) 一酸化窒素吸入による中樞神経保護の可能性. 日本蘇生学会大会第35回大会. 久留米, 11月. [*蘇生* 2016; 35(3) : 176]
- 11) 木村齊弘, 山川健太郎, 木村昌平, 山本 祐, 照井貴子, 鹿瀬陽一. (ポスター) McGRATH Mac は Macintosh 喉頭鏡と比較して気管挿管時の血行動態への影響が少ない. 日本麻酔科学会第63回学術集会. 福岡, 5月.
- 12) 鈴木菜穂, 須賀芳文, 齋藤敬太, 齋藤慎二郎. 当院集中治療部にて治療を要した周産期患者の検討. 日本麻酔科学会第63回学術集会. 福岡, 5月.
- 13) 青柳佑加理, 近藤一郎, 甫母章太郎, 北村俊平, 須賀芳文, 吉田千寿. (ポスターディスカッション) 腹腔鏡下大腸手術術後における多角的鎮痛法の有効性. 日本麻酔学会第63回学術集会. 福岡, 5月.
- 14) 奥井聖子, 高野光司, 池田浩平, 山川健太郎, 近藤一郎. (ポスター) 術後アセトアミノフェン定時投与の肝酵素へ及ぼす影響. 日本麻酔学会第63回学術集会. 福岡, 5月.
- 15) 中西智博, 久米村正輝, 児島千里, 田中厚子, 阿部まり子, 池田浩平, 近藤一郎. (ポスター) 婦人科悪性腫瘍手術術後の下肢神経症状の頻度と原因に関する検討. 日本臨床麻酔学会第36回大会. 高知, 11月.
- 16) 吉住花子, 木田康太郎, 木山秀哉. (ポスター) 術後ICU移送時の安全性に関する調査. 日本麻酔科学会第63回学術集会. 福岡, 5月.
- 17) 高木俊成, 高野光司, 吉田千寿, 齋藤千恵, 北村俊平, 近藤一郎. (ポスター) 抗血小板薬投与中の硬膜外カテーテル抜去における TEG[®]6s の有用性. 日本麻酔科学会関東甲信越・東京支部第56回合同学術集会. 東京, 9月.
- 18) 中尾順哉, 久米村正輝, 近藤一郎. (ポスター) 胸腔鏡下胸骨挙上術における術後合併症の検討. 第9回日本運動器疼痛学会. 東京, 11月.
- 19) 酒巻大輔, 高野光司, 須賀芳文. 加重型妊娠高血圧腎症を併発した慢性腎不全妊婦における帝王切開の麻酔管理. 第63回日本麻酔科学会学術集会. 福岡, 5月.

- 20) 八反丸善康, 佐藤 優, 阿部まり子, 近江禎子. (ポスター) 鬱滯性皮膚炎による難治性潰瘍に対して持続末梢神経ブロックを行い, 治療を行なった一例. 日本ペインクリニック学会第 50 回大会. 横浜, 7 月.

IV. 著 書

- 1) 木村齊弘. 症例 9 : 肝切除中の異常低血圧. 駒澤伸泰 (大阪医科大), 森本康裕 (宇部興産中央病院) 編. PBLD で学ぶ周術期管理. 東京: 克誠堂出版, 2016. p.101-12.
- 2) 宮崎雄介, 坪川恒久. Part 4 : 術中 第 18 章: 手術体位 手術体位と患者の安全. 日本麻酔科学会・周術期管理チーム委員会編. 周術期管理チームテキスト. 第 3 版. 神戸: 日本麻酔科学会, 2016. p.491-9.
- 3) 児島千里, 坪川恒久. 第 1 章: 術前評価・管理と周術期計画 47. アレントスト. 稲田英一 (順天堂大) 編. 麻酔科医のための困ったときの 3 分コンサルト. 東京: 克誠堂出版, 2016. p.182-5.
- 4) 須賀芳文, 讀井將満 (自治医科大). 【コラム】 β 刺激薬と PGE₂, 昇圧薬: その安全性, 妥当性を問う. 中山 理 (聖隷浜松病院), 藤谷茂樹 (東京ベイ・浦安市川医療センター, 聖マリアンナ医科大) 責任編集. Intensivist (2016 年 8 巻 2 号). 東京: メディカル・サイエンス・インターナショナル, 2016. p.296-302.
- 5) 内海 功. VII. 局所麻酔・区域麻酔 083. 硬膜外腔でカテーテルが切断されたらどうするか? 稲田英一 (順天堂大) 編. 新・麻酔科研修の素朴な疑問に答えます. 東京: メディカル・サイエンス・インターナショナル, 2016. p.261-3.

V. その他

- 1) 吉田拓生, 鈴木昭広. 【ARDS-その常識は正しいか? -】 ARDS 治療に関連する諸問題 その常識は正しいか? ARDS に肺超音波検査は有用か? 救急集中治療 2017 : 29(1-2) : 95-100.
- 2) 宮山直樹, 浅野健吾, 栗原雄希, 須賀芳文. 四胎妊娠の帝王切開の周術期管理. 分娩と麻 2016 ; 98 : 150-2.
- 3) 栗原雄希, 須賀芳文. 妊娠中にくも膜下出血, 脳室内出血を発症した症例. 分娩と麻 2016 ; 98 : 153-6.
- 4) 恩田優子, 小島圭子, 北原雅樹. ワルファリンによる抗凝固療法中に PT-INR が短縮しプレガバリンの関与が疑われた症例. 臨麻 2016 ; 40(9) : 1307-8.
- 5) 篠原 仁, 濱口孝幸, 北原雅樹. 脊髄くも膜下麻酔後の下肢痛に筋筋膜痛症候群の関与が考えられた 1 症例. 日ペインクリニック会誌 2016 ; 23(4) : 525-8.

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
(国際医療福祉大学附属三田病院に outward)
- 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
(化学研究所附属病院に outward)
- 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: 百崎 良 脳卒中のリハ・嚥下障害
- 講 師: 鄭 健錫 脳外傷のリハ・脊髄損傷・義肢装具
(神奈川県リハビリテーション病院に outward)
- 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)
- 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)
- 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)
- 講 師: 上出 杏里 障害者スポーツ・小児発達障害
(国立身体障害者リハビリテーションセンターに outward)

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

脳卒中後上肢麻痺に対する反復性経頭蓋磁気刺激 (rTMS) と集中的作業療法との併用療法の成果を, 多施設共同研究の結果として報告した。1,725 人の患者が対象となり, プロトコルに従い入院治療を行い, 入院前後と退院後 4 週間で麻痺側上肢運動機能を評価した。全患者で予定された治療が完遂でき, また退院時点で麻痺側上肢運動機能は有意に改善しており, 我々が考案した併用療法プロトコル (NEURO) は脳卒中後上肢麻痺に対して安全で有用な治療アプローチと考えられた。そしてこの報告により片麻痺上肢機能に対する rTMS の効果はほ

ば確立されたものとする。今年度はさらにその他のいくつかの病態に対する rTMS の効果について検討した。

1. 認知機能に対する効果

25名の患者を対象として、NEURO 施行前後での認知機能変化を、右麻痺群と左麻痺群に分けて Trail Making Test (TMT) で評価した。経頭蓋磁気刺激は非麻痺側の運動野を刺激するが、介入前後の評価で右麻痺群(右運動野刺激)にのみ有意な改善が認められた ($P < 0.05$)。したがって、右大脳半球への低頻度 rTMS が、認知機能改善に影響する可能性が示唆された。

2. 失語症に対する効果

右利きの慢性期脳卒中後失語症患者 8 名に対して、言語タスクを用いた functional Near-Infrared Spectroscopy (fNIRS) を施行し、賦活される部位により左大脳半球賦活群と右大脳半球賦活群に分類した。左大脳半球賦活群には右下前頭回に低頻度 (1Hz) の rTMS を、また右大脳半球賦活群には右下前頭回に高頻度 (10Hz) の rTMS を行い、集中的言語療法との併用療法の効果を検討した。介入前後で評価した標準失語症検査は、両群ともに有意な改善を示し、賦活部位の特定と適切な刺激頻度の rTMS が重要であることが示唆された。

3. 脳卒中急性期下肢機能に及ぼす効果

21名の脳卒中急性期片麻痺患者を、高頻度 rTMS を両下肢運動野に施行する群 (HF-rTMS 群) と偽刺激を施行する群 (sham 群) に無作為に割り付け、その効果を比較した。連続する 5 日間の刺激前後で Brunstrom Recovery Stage と Ability for Basic Movement Scale Revised を評価したところ、HF-rTMS 群で有意な改善が認められた。これまで急性期に下肢機能改善をターゲットに施行された高頻度 rTMS 刺激の報告はなく、急性期に行なうことが可能な新たな治療方法として注目される。

4. 慢性疲労症候群に対する効果

慢性疲労症候群患者 7 名を対象に 3 日間、背外側前頭前皮質に高頻度 rTMS を行ったところ、ほとんどすべての対象患者で疲労症状が改善した。

II. 嚥下障害に関する研究

嚥下障害は、今日のリハビリ医療の中で常に対応求められる重要な障害であり、関連する事項につき検討した

10名の健常人を被験者として、反復末梢磁気刺激が嚥下に関連した運動野の皮質興奮性に与える影響につき検討した。被験者の顎下部筋肉を上舌骨筋

が収縮する強さで、20Hz と 30Hz の刺激頻度でそれぞれ異なる日に 10 分間刺激して、その前後、および刺激 30 分後で上舌骨筋から運動誘発電位を導出して、その振幅の大きさを評価した。結果は刺激直後および 30 分後で、どちらの刺激頻度でも振幅は有意に増加しており、反復末梢磁気刺激が嚥下に関連する運動皮質興奮性を促通することが示唆された。

脳損傷後の嚥下障害に対する非侵襲的脳刺激療法(経頭蓋磁気刺激と経頭蓋直流刺激)の効果についてレビューした。8編の無作為対照研究が抽出され、標準化平均差を計算して評価したが、その効果は低レベルのものであることが明らかにされた。

III. 脳損傷後の治療に関する研究

脳卒中後の運動性失語症患者 4 名に対して、アトモキセチン投与下に集中的な言語療法を行い、その有効性を検討した。結果は、トークンテストの中央値で 141 から 149 まで増加、WAB の復唱の中央値で 88 から 99 まで増加を示し言語機能の改善を認めた。

脳卒中後歩行障害を有する患者 6 名に対して、1 日 3 回の斜面台を用いた家庭内自主トレーニングを指導し、その歩行機能にあたる効果を検討した。トレーニングにより歩行速度は速くなり、10m 歩行時の歩数と Timed “Up & Go” テスト時間は減少した。

脳損傷者の自動車運転能力に関する臨床研究を行った。自動車運転には、運動機能、視覚機能の他に、認知機能として、計画能力、注意の維持、選択、分配、転換機能、ワーキングメモリー、遂行機能、視空間認知機能、短期記憶、長期記憶、展望記憶、道具の操作能力、感情のコントロール能力、自己認識能力を必要とするため、運転再開においては神経心理学的検査をスクリーニング検査として複合的に行う意義は大きい。しかし、路上の運転操作とは異なり、これらの神経心理学的検査には机上の静的な検査であることの限界と、運転に必須な病識および感情のコントロールの評価ができない限界があることに留意する必要がある。

IV. 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、高齢者が誤嚥性肺炎後に経口摂取可能になるための要因、および急性期脳卒中患者における肺炎発症にプロトンポンプ阻害剤 (PPI) と H₂ 受容体拮抗剤 (H₂RA) のどちらが強く関係するか、について検討した。ま

た日本リハビリテーションデータベースを用いて、リハ科専門医が主治医であった場合の高齢者大腿骨近位部骨折患者の機能回復に与える影響について検討した。

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高齢者 66,611 例の解析を行い、経口摂取再開に関連した因子について、早期再開に至った要因と再開遅延に至った要因について検討した。全体で 59% の症例が完全に経口摂取可能となっているが、早期再開に至る要因としては、性別が女性であることとより高いバーセル指数であることが関係し、一方再開遅延に至る要因としては、低体重とより高い肺炎や合併症の重症度スコアが関連していた。

データベースから抽出された脳卒中患者 77,890 例を対象に、脳卒中後の肺炎に胃酸抑制剤として投与された PPI と H2RA のどちらが強く影響したが検討した。PPI を服用していた 13,910 例中 10.7% の症例が、また H2RA を服用していた 63,980 例中 10.0% の症例が肺炎を併発したが、発生頻度に両者で有意差は認められなかった（オッズ比：1.10, 95% 信頼区間：99-1.21）。

データベースから抽出された大腿骨近位部骨折 824 人のうち、リハ科専門医が主治医であった患者は 379 人（46%）であった。IPW による調整後のデータにおいて、リハ科専門医群の方が非リハ科専門医群に比べて有意に FIM 効率が大きく（平均値：0.39 vs 0.26； $p < 0.01$ ）、在院日数も短かった（平均値：64 vs 69； $p < 0.01$ ）。

V. その他

Branch atheromatous disease (BAD) 患者の慢性期の機能予後について、ラクナ梗塞患者と比較検討した。基準にあてはまる BAD 患者 41 名およびラクナ梗塞患者 35 名を抽出し、後方視的に検討した。臨床的評価では、National Institutes of Health Stroke Scale の点数は BAD 患者で有意に高く（ $P < 0.05$ ）、入院時 Barthel Index (BI) および Brunnstrom recovery stage は、BAD 患者で有意に低かった（ $P < 0.05$ ）。在院日数は BAD 患者で有意に長かった（ $P < 0.01$ ）が、退院時の BI は両群間で有意差を認めなかった。また BAD 患者では、歩行時に装具や杖を使用している割合は有意に多かった。BAD 患者はラクナ梗塞患者と同等の ADL が得られることが判明したが、杖や装具の使用が BAD 患者で多かった。

回復期リハ病棟に入院した脳卒中患者 117 名を対象に、機能と障害の評価尺度である International

Classification of Functioning, Disability and Health (ICF) の 2 つのコアセットの妥当性を Functional Independence Measure (FIM) スコアと比較して検討した。2 つのコアセット（神経系健康状態のための ICF コアセットおよび ICF リハビリテーションセット）の「活動と参加」構成要素を、認知関連活動領域、運動関連活動領域、参加領域の 3 領域に細分化し評価した結果、認知関連活動領域および運動関連活動領域の評価点は FIM スコアと有意かつ強い相関を認めたが、参加領域の評価点とは有意ではあったが相関は低かった。2 つの ICF コアセットの「活動と参加」構成要素は亜急性期脳卒中患者の機能と障害を反映する評価方法として妥当であることが示唆された。

「点検・評価」

rTMS に関する研究は当講座の主研究テーマであり、今回示した多施設共同研究による多数例の解析により、我々が考案した NEURO が脳卒中後上肢麻痺に対して安全で有用な治療アプローチとして確立されたと考える。しかし今後さらに多数例の無作為比較試験で確認されることが望ましい。今年度は新たに認知機能に対する rTMS の効果を検討したが、右運動野への低頻度刺激でのみ効果が認められており、大脳半球における認知機能の左右差が関係している可能性があり、今後症例数を増やして、認知機能改善に効果のある刺激部位や方法について更なる検討が必要と考える。また昨年の報告で、慢性期脳卒中後失語症に対して、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を報告したが、今回賦活部位の同定に fNIRS を用いて、患者個々に合わせた磁気刺激部位を選択し、経頭蓋磁気刺激療法と集中的言語療法を実施した。すなわち、左大脳半球が賦活した患者へは右大脳半球へ低頻度 rTMS を、また右大脳半球が賦活した患者へは右大脳半球への高頻度 rTMS を行い、いずれも言語機能の改善が確認された。今回の試みにより、事前に fMRI を用いて評価しなくても、fNIRS により簡便に個々の患者における賦活部位の同定が可能であることが証明された。従来 rTMS は副作用を考慮して、主に慢性期脳卒中に用いられてきたが、急性期脳卒中に対しても有用であることが無作為比較試験により明らかにされた。今後は症例数を増やすとともにその安全性を確認することが必要となる。また今回、脳卒中以外の病態として慢性疲労症候群に対する rTMS を試みた。症例数はまだ少ないものの、その有用性が示唆される結果を

得ることができた。今後はさらに症例数を増やして、慢性疲労症候群に対する一つの治療法として確立していきたい。

嚥下障害についての研究は、当講座のもう一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。嚥下障害者に対して、適切な刺激方法により嚥下機能の向上が図れば福音となるが、今回末梢磁気刺激により嚥下に関連した運動野の興奮性が高まることが明らかにされた。今後はこの促通効果が実際の嚥下機能に反映されるか検討していく。

アトモキセチンの内服により言語機能改善と損傷部位周囲血流が増加する可能性が確認された。今後はさらに症例数を増やして検証するとともに、脳損傷周囲皮質での神経活動性の亢進がそれに関与している可能性が示唆されたことから、失語症以外の脳卒中後遺症でもその有用性について検証していく。また脳損傷後の神経可塑性についての研究に発展させていきたい。生活期の脳卒中患者の歩行機能維持向上はリハ医学にとって重要なテーマであるが、斜面台を利用した簡単なリハを自主トレーニングすることにより、歩行機能の向上が図れた意義は大きい。今後さらに多数例で詳しくその効果を検証するとともに、今回の結果を踏まえて広く普及させていきたい。

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、誤嚥性肺炎後に経口摂取可能となるための因子の抽出、脳卒中後肺炎への胃酸抑制剤の影響、大腿骨頸部骨折後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、これまで不確かであった事象を、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。

BADは急性期には神経症状が進行する病態と考えられているが、その機能予後は不明な点が多かった。今回ラクナ梗塞との比較によりADLに関しては比較的良い機能予後であることが明らかにでき、リハ実施時の指標が示されたと考ええる。ICFコアセットの信頼性と妥当性の報告は乏しいなか、併存的妥当性を示した本研究はICFコアセットの臨床応用を促進するものと考ええる。今後はICFコアセット全体の信頼性と妥当性を検証し、リハにおける評価としての有用性を明らかにしたい。

研究業績

I. 原著論文

1) Kakuda W, Abo M, Sasanuma J (Shin-Yurigaoka

General Hosp), Shimizu M (Shimizu Hosp), Okamoto T (Nishi-Hiroshima Rehabilitation Hosp), Kimura C (Kimura Hosp), Kakita K (Kyoto Ohara Memorial Hosp), Hara H (Kikyougahara Hosp). Combination protocol of low-frequency rTMS and intensive occupational therapy for post stroke upper limb hemiparesis: a 6-year experience of more than 1700 Japanese patients. *Transl Stroke Res* 2016; 7(3): 172-9.

2) Hara T, Abo M, Kakita K¹⁾, Masuda T¹⁾, Yamazaki R¹⁾ (¹Kyoto Ohara Memorial Hosp). Dose a combined intervention program of repetitive transcranial magnetic stimulation and intensive occupational therapy affect cognitive function in patients with post-stroke upper limb hemiparesis? *Neural Regen Res* 2016; 11(12): 1932-9.

3) Hara T, Abo M, Kakita K¹⁾, Mori Y¹⁾, Yoshida M¹⁾ (¹Kyoto Ohara Memorial Hosp), Sasaki N. The effect of selective transcranial magnetic stimulation with functional near-infrared spectroscopy and intensive speech therapy on individuals with post-stroke aphasia. *Eur Neurol* 2017; 77(3-4): 186-94.

4) Sasaki N, Abo M, Hara T, Yamada N, Niimi M, Kakuda W. High-frequency rTMS on leg motor area in the early phase of stroke. *Acta Neurol Belg* 2017; 117(1): 189-94.

5) Kakuda W, Momosaki R, Yamada N, Abo M. High-frequency rTMS for the treatment of chronic fatigue syndrome: a case series. *Intern Med* 2016; 55(23): 3515-9.

6) Momosaki R, Kakuda W, Yamada N, Abo M. Influence of repetitive peripheral magnetic stimulation on neural plasticity in the motor cortex related to swallowing. *Int J Rehabil Res* 2016; 39(3): 263-6.

7) Momosaki R, Kinoshita S, Kakuda W, Yamada N, Abo M. Noninvasive brain stimulation for dysphagia after acquired brain injury: a systematic review. *J Med Invest* 2016; 63(3-4): 153-8.

8) Yamada N, Kakuda W, Yamamoto K, Momosaki R, Abo M. Atomoxetine administration combined with intensive speech therapy for post-stroke aphasia: evaluation by a novel SPECT method. *Int J Neurosci* 2016; 126(9): 829-38.

9) Nakayama Y, Iijima S (Natl Rehabilitation Ctr Persons Disability), Kakuda W, Abo M. Effect of home-based training using a slant board with dorsiflexed ankles on walking function in post-stroke hemiparetic patients. *J Phys Ther Sci* 2016; 28(8): 2353-7.

10) Momosaki R, Yasunaga H¹⁾, Matsui H¹⁾ (¹Univ Tokyo), Horiguchi H (Natl Hosp Orga Headquar-

ters), Fushimi K (Tokyo Med Dent Univ), Abo M. Predictive factors for oral intake after aspiration pneumonia in older adults. *Geriatr Gerontol Int* 2016; 16(5) : 556-60.

- 11) Momosaki R, Yasunaga H¹⁾, Matsui H¹⁾ (1)Univ Tokyo), Fushimi K (Tokyo Med Dent Univ), Abo M. Proton pump inhibitors versus histamine-2 receptor antagonists and risk of pneumonia in patients with acute stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2016; 5(5) : 1035-40.
- 12) Momosaki R, Kakuda W, Yamada N, Abo M. Impact of board-certificated physiatrists on rehabilitation outcomes in elderly patients after hip fracture: an observational study using the Japan Rehabilitation Database. *Geriatr Gerontol Int* 2016; 16(8) : 963-8.
- 13) Niimi M, Abo M, Miyano S (Tokyo General Hosp), Sasaki N, Hara T, Yamada N. Comparison of functional outcome between lacunar infarction and branch atheromatous disease in lenticulostriate artery territory. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2016; 25(9) : 2271-5.
- 14) Kinoshita S, Abo M, Miyamura K, Okamoto T (Nishi-Hiroshima Rehabilitation Hosp), Kakuda W, Kimura I, Urabe H. Validation of the "Activity and participation" component of ICF Core Sets for stroke patients in Japanese rehabilitation wards. *J Rehabil Med* 2016; 48(9) : 764-8.
- 15) 船越政範, 鈴木 尚 (とちぎリハビリテーションセンター). 回復期リハビリテーション病棟における超高齢脳卒中患者の検討. *J Clin Rehabil* 2016; 25(4) : 415-9.
- 16) 青木重陽. 【高次脳機能障害のリハビリテーション-回復の可能性-】前交通動脈瘤破裂. *Jpn J Rehabil Med* 2016; 53(4) : 280-6.
- 17) 船越政範, 徳永能治 (高原病院), 井手 睦 (聖マリア病院), 太田利夫 (西宮協立リハビリテーション病院), 橋本茂樹 (札幌西丸山病院), 山鹿真紀夫 (熊本リハビリテーション病院). 一般病床から退院した廃用症候群の多施設実態調査. *J Clin Rehabil* 2016; 25(6) : 622-6.
- 18) 百崎 良, 坪井麻里佳, 相木浩子. 施設入居者に対する栄養介入の身体機能改善効果. *総合リハ* 2016; 44(8) : 681-4.

II. 総 説

- 1) 百崎 良, 角田 亘, 安保雅博. 実践 NEURO 脳卒中集中リハ・レポート! (REPORT 11) 嚥下障害に対する TMS. *Mod Physician* 2016; 36(4) : 385-8.
- 2) 渡邊 修. 前頭葉損傷のリハビリテーション. 高次

脳機能研 2016; 36(2) : 177-182.

- 3) 渡邊 修. 【自動車運転を考える】《自動車運転をめぐる医学の各視点》頭部外傷と運転. *Mod Physician* 2017; 37(2) : 149-52.
- 4) 渡邊 修. 【前頭葉損傷のリハビリテーション】オーバerview. *J Clin Rehabil* 2017; 26(3) : 242-8.

III. 学会発表

- 1) Abo M, Watanabe S. The effectiveness in functional MRI-based therapeutic high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation strategy for aphasic stroke patients. WCNR 2016 (9th World Congress for Neurorehabilitation). Philadelphia, May.
- 2) 百崎 良. 若年脳外傷患者の復学に影響を与える因子: TBIMS National Database を用いた検討. 第53回日本リハビリテーション医学会学術集会. 京都, 6月.
- 3) 又吉由紀子, 鈴木 禎, 角田 亘, 安保雅博. 当院における HPS (入院関連機能障害予防システム) 導入後6か月における結果. 第53回日本リハビリテーション医学会学術集会. 京都, 6月.
- 4) 新見昌央. 咽頭残留に関連する臨床的因子の調査. 第53回日本リハビリテーション医学会学術集会. 京都, 6月.
- 5) 宮村紘平, 浦部博志, 木村郁夫, 木下翔司, 角田 亘, 安保雅博. 脳卒中患者への「亜急性期ケアにおける神経系健康状態のためのICFコアセット」の有用性の検討. 第53回日本リハビリテーション医学会学術集会. 京都, 6月.
- 6) 青木重陽, 鄭 健錫, 安保雅博. 破裂前交通動脈瘤患者の発症5年間の経過. 第53回日本リハビリテーション医学会学術集会. 京都, 6月.
- 7) 山田尚基. 脳卒中後失語症患者に対するfMRIによる大脳半球皮質の最賦活部位への高頻度rTMSと集中的言語療法の治療効果. 第53回日本リハビリテーション医学会学術集会. 京都, 6月.
- 8) 船越政範. 一般病床における廃用症候群の自宅退院に影響を与える因子の検討. 第53回日本リハビリテーション医学会学術集会. 京都, 6月.
- 9) 宮村紘平, 角田 亘, 安保雅博. 回復期病棟入院中患者のICF rehabilitation setの検者間信頼性に関する検討. 第53回日本リハビリテーション医学会学術集会. 京都, 6月.
- 10) 坪井麻里佳, 渡邊 修, 角田 亘, 秋元秀昭, 百崎良, 山田尚基, 安保雅博. 脳外傷者における表情認知障害の脳血流画像解析を用いた検討. 第53回日本リハビリテーション医学会学術集会. 京都, 6月.
- 11) 渡邊 修, 山田尚基, 秋元秀昭, 坪井麻里佳, 百崎良, 角田 亘, 安保雅博. 二次医療圏における高次脳機能障害支援機関マップの効果について. 第53回日

- 本リハビリテーション医学会学術集会. 京都, 6月.
- 12) 武原 格. 脳損傷者の自動車運転と薬剤に関する後方視的検討. 第53回日本リハビリテーション医学会学術集会. 京都, 6月.
 - 13) 巷野昌子, 安保雅博. リハビリテーション科における漢方薬での治療. 第53回日本リハビリテーション医学会学術集会. 京都, 6月.
 - 14) 荒川わかな. 発症前独居であった回復期リハビリ入院脳卒中患者の実態調査. 第53回日本リハビリテーション医学会学術集会. 京都, 6月.
 - 15) 中野枝里子. 癌術後上肢リハビリ浮腫の発症時期と改善率に相関はありうる—予備調査的研究. 第53回日本リハビリテーション医学会学術集会. 京都, 6月.
 - 16) 竹川 徹, 高木 聡, 持尾健二郎, 安保雅博. (パネルディスカッション) 経頭蓋磁気刺激治療前後の体性感覚誘発電位の変化. 第53回日本リハビリテーション医学会学術集会. 京都, 6月.
 - 17) 安保雅博. (ランチョンセミナー1 (特別講演): 回復期に活かす! 脳卒中リハビリテーション) 回復期・生活期でも諦めない! 機能回復への挑戦. 回復期リハビリテーション病棟協会第29回研究大会 in 広島. 広島, 2月.
 - 18) 渡邊 修. (教育講演I) 失語症・高次脳機能障害の社会復帰と地域連携. 回復期リハビリテーション病棟協会第29回研究大会 in 広島. 広島, 2月.
 - 19) 小林一成. (教育講演IV) 機能予後予測とリハビリテーション—各種疾患の機能予後—. 回復期リハビリテーション病棟協会第29回研究大会 in 広島. 広島, 2月.
 - 20) 角田 亘. (教育講演VIII) 脳卒中に対する経頭蓋磁気刺激の現状と課題—回復期リハビリテーションに応用するために—. 回復期リハビリテーション病棟協会第29回研究大会 in 広島. 広島, 2月.

IV. 著 書

- 1) 佐々木信幸. II. 疾患とリハビリテーション栄養
1. 中枢神経・末梢神経疾患 B. パーキンソン病. 森脇久隆 (岐阜大), 大村健二 (上尾中央総合病院), 若林秀隆 (横浜市立大) 編. 治療を支える疾患別リハビリテーション栄養: リハと栄養はベストカップル. 東京: 南江堂, 2016. p.96-102.
- 2) 原 貴敏, 原 寛美. Chapter 4: 記憶障害 2. 記憶障害のリハビリテーション. 武田克彦 (文京認知神経科学研究所), 村井俊哉 (京大) 編著. 高次脳機能障害の考えかたと画像診断. 東京: 中外医学社, 2016. p.59-65.

V. その他

- 1) 山田尚基. 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6回) アトモキセチンが高次脳機能障害の改善に有効であったもやもや病の1例. Jpn J Rehabil Med 2016; 53(6): 489-92.

- 2) 高橋珠緒, 阿部将之, 森 信芳, 伊藤 修, 杉村宏一郎, 上月正博. 中性脂肪蓄積症ミオパチー/中性脂肪蓄積心筋血管症に対するリハビリテーションによりQOLの向上を認めた症例. Jpn J Rehabil Med 2016; 53(6): 495-502.
- 3) 武原 格. 【高齢者周術期の嚥下障害と管理】術前のスクリーニング. J Clin Rehabil 2016; 25(12): 1157-63.
- 4) 渡邊 修. 【脳損傷者の自動車運転—QOL向上のために—】運転判断に必要な神経心理学的検査と高次脳機能障害. MED REHABIL 2017; 178(3): 15-20.
- 5) 渡邊 修. 【脳卒中のリハビリテーション評価—評価の注意点とピットフォール】高次脳機能評価. J Clin Rehabil 2017; 26(1): 33-40.

救急医学講座

教授：武田 聡	循環器疾患
教授：卯津羅雅彦	脳代謝・頭部外傷
准教授：大谷 圭	消化器疾患 (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

2005年5月に、本学初の救急医学講座が発足した。2016年には新たにレジデント2名を迎え、教授2名、准教授3名、講師1名、助教9名、レジデント5名、非常勤8名、計30名の編成となった。

本院は、7床の初療ブースと、入院ベッドとして経過観察床14床、一般病棟2床を有しており、北米ER型救急診療を採用し、あらゆる救急患者を受け入れている。また柏病院においては、2012年4月1日付で救命救急センターが開設され、6床の初療ブースと、ICU7床、HCU4床、一般病棟20床を有し、柏市のみならず千葉県東葛北部医療圏の中心的病院として3次救急を担っている。本院、柏病院ともに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2008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、救急部運営のマネジメントおよび地域の救急コーディネーターとしての役割を担っている。2012年1月よりリニューアルオープンした葛飾医療センターでは、初療用ブース21床に加え、一般病棟4床を用いて活動している。

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 I」, 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「全科臨床実習 救急医学」(1週間)

- 4) 5学年：ユニット「臨床医学II 演習 症候から病態へ」(4コマ), ユニット「診療参加型臨床実習 救急医学」(1ヶ月)

e-ラーニングによる事前学習を2013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・夜勤あるいは当直を含む教育を行っている。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行い、実習をクリニカルクラークシップたらしめるよう改善を行っている。また、実習最終日には総括として、症例発表を行っている。

- 5) 6学年：ユニット「選択実習」(1ヵ月を基本)本院、柏病院でそれぞれ3名ずつ受入れている。

6) 国内の学外学生による見学実習・臨床実習生を積極的に受け入れている。

7) 世界各国からexternshipの留学生を年平均10人受け入れている。

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) 慈恵柏看護専門学校1学年：「治療論」(4コマ)
- 8) 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45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、2004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。2010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バックアップの元、屋根瓦方式によるOJT(on the job training)を基本としている。2016年度後半より研修医全員が救急研修期間中にアメリカ心臓協会BLSヘルスケアプロバイダーを取得できるよう指導している。

臨床実習では、社会人としての態度・姿勢に始まり、医療情報のコミュニケーション能力、トリアージ、心肺蘇生法、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2014年度からは慈恵患者安全気道管理コース（JAMP）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 コースや日本外傷診療機構主催の JATEC コース開催担当施設として、コースディレクター・コーディネーターを担当し、コース運営に携わっている。なお、日本救急医学会の ICLS コースについては、慈恵医大救急医学講座のメンバーが ICLS 企画運営委員会地区委員を勤めており、関東（東京、神奈川）におけるこのコース認定作業やインストラクター認定作業等を担当しており、地域での統括的な役割を果たしている。

さらに救急医学講座が中心となり、アメリカ心臓協会（AHA: American Heart Association）の 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バンク委員会（日本脳神経外傷学会）の主管幹事を担当しており、全国規模の重症頭部外傷の疫学的調査を継続して行っている。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2013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。

3. 医療連携における救急医療のあり方に関する検討

救急部門は24時間稼働する病院機能の基本的機能と考え、2009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2013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、2012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・柏病院ともに救急車受け入れ不能事例を毎朝カンファレンスで検討し、院内体制を整えた結果、応需率を90%まで増加させており、全国的に特筆すべき病院となり東京消防庁および柏市からも評価されている。

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。2015 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 2011 年度から 2013 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) Mitsunaga T, Ohtani K, Dohi K, Kiriya N, Ohtaki Y, Satoh K, Takeda S, Ogawa T. Beneficial effects of infused acetated Ringer's solution containing glucose and ionized magnesium on patients with acute alcohol intoxication. Arch Emerg Med Crit Care 2016; 1(3): 1012.
- 2) Wang Z, Komatsu T, Mitsumura H, Nakata N, Ogawa T, Iguchi Y, Yokoyama M. An uncovered risk factor of sonothrombolysis: substantial fluctuation of ultrasound transmittance through the human skull. Ultrasonics 2017; 77: 168-75. Epub 2017 Feb 16.
- 3) Wang Z, Sawaguchi Y, Hirose H, Ohara K, Sakamoto S, Mitsumura H, Ogawa T, Iguchi Y, Yokoyama M. An in vitro assay for sonothrombolysis based on the spectrophotometric measurement of clot thickness. J Ultrasound Med 2017; 36(4): 681-8. Epub 2017 Feb 2.

III. 学会発表

- 1) 平沼浩一, 卯津羅雅彦, 奥野憲司, 亀岡佳彦, 長谷川意純, 近藤達弥, 麻植一孝, 大瀧佑平, 小川武希. 外科的治療をしないで治癒した壊死性筋膜炎の 1 例. 第 19 回日本臨床救急医学会総会・学術集会. 郡山, 5 月.
- 2) 近藤達弥, 麻植一孝, 長谷川意純, 亀岡佳彦, 亀岡佳彦, 三宅 亮, 平沼浩一, 奥野憲司, 卯津羅雅彦, 小川武希. 腹部皮下出血により発見された後天性血友病の一例. 第 19 回日本臨床救急医学会総会・学術集会. 郡山, 5 月.
- 3) 卯津羅雅彦, 挾間しのぶ. 院内 BLS 受講後の心停止対応への職種による認識の違い. 第 19 回日本臨床救急医学会総会・学術集会. 郡山, 5 月.
- 4) 大塚洋平, 土肥謙二, 山下 進, 黒田泰弘, 小畑仁司, 前川剛志. 頭部外傷 頭部外傷に対する低体温療法における性差. 第 19 回日本脳低温療法・体温管理学会. 松山, 7 月.
- 5) Kameoka Y. Serum adrenal medullary hormones levels during percutaneous cryoablation for adrenal metastasis from renal cell carcinoma. CIRSE (Cardiovascular and Interventional Radiology Society of Europe) 2016. Barcelona, Sep.
- 6) 卯津羅雅彦. 頭部外傷データベースからみた高齢者重症頭部外傷の変化. 日本脳神経外科学会第 75 回学術総会. 福岡, 9 月.
- 7) Yajima W. Problematic patients with acute alcoholic intoxication in emergency room. EuSEM 2016 (10th European Congress on Emergency Medicine). Vienna, Oct.
- 8) 奥野憲司, 卯津羅雅彦, 平沼浩一, 亀岡佳彦, 長谷川意純, 近藤達弥, 麻植一孝, 渡邊知子, 月原 秀. 千葉東葛北部地区のメデカルコントロール (MC) における各救急医の役割~MC 体制強化事業をふまえて~. 第 44 回日本救急医学会総会・学術集会. 東京, 11 月.
- 9) 平沼浩一, 卯津羅雅彦, 奥野憲司, 三宅 亮, 亀岡佳彦, 長谷川意純, 近藤達弥, 麻植一孝. 当院救急部における肺血栓塞栓症対策. 第 44 回日本救急医学会総会・学術集会. 東京, 11 月.
- 10) 麻植一孝, 奥野憲司, 卯津羅雅彦, 平沼浩一, 三宅 亮, 亀岡佳彦, 長谷川意純, 近藤達弥, 渡邊知子, 武田 聡, 大瀧佑平. 当院における救急科レジデントの内視鏡研修の意義. 第 44 回日本救急医学会総会・学術集会. 東京, 11 月.
- 11) 近藤達弥, 麻植一孝, 渡邊知子, 長谷川意純, 亀岡佳彦, 三宅 亮, 平沼浩一, 奥野憲司, 卯津羅雅彦, 大瀧佑平, 武田 聡. 当院における家族支援チーム介入事例の検討. 第 44 回日本救急医学会総会・学術集会. 東京, 11 月.
- 12) 月原 秀, 長谷川意純, 麻植一孝, 渡邊知子, 近藤達弥, 亀岡佳彦, 三宅 亮, 平沼浩一, 奥野憲司, 卯津羅雅彦, 武田 聡. 腸管出血性大腸菌感染症 (EHC) による成人の溶血性尿毒症症候群 (HUS) の 1 例. 第 44 回日本救急医学会総会・学術集会. 東京, 11 月.
- 13) 杉本大輔, 佐藤浩之, 松木蘭和也, 軍神正隆, 武田聡, 加塩信行, 池上敬一. AMLS (Advanced Medical Life Support) コースのフローモデルを用いた研修後評価. 第 44 回日本救急医学会総会・学術集会.

東京, 11月.

- 14) 亀岡佳彦, 渡邊知子, 麻植一孝, 近藤達弥, 長谷川意純, 平沼浩一, 奥野憲司, 卯津羅雅彦, 道本顕吉, 清水勤一朗, 貞岡俊一. 大量咯血に対し気管支動脈塞栓術後に脊椎後索梗塞を生じた1例. 第44回日本救急医学会総会・学術集会, 東京, 11月.
- 15) 長谷川意純, 奥野憲司, 麻植一孝, 渡邊知子, 近藤達弥, 亀岡佳彦, 三宅 亮, 平沼浩一, 卯津羅雅彦, 武田 聡. 救急部におけるレベチラセタム静注薬の有用性に関する検討. 第44回日本救急医学会総会・学術集会. 東京, 11月.
- 16) 武田 聡. (シンポジウム1: JRC 蘇生ガイドライン2015: 普及と教育の現状) JRC2015とPCASケートレーニングコース. 日本蘇生学会第35回大会. 福岡, 11月.
- 17) 日比翔彦, 谷島 和, 大木芳美, 桐山信章, 大瀧佑平, 佐藤浩之, 武田 聡. 救急室で急速に進行した意識障害と体幹失調を認めたBickerstaff型脳幹脳炎の一例. 第67回日本救急医学会関東地方会学術集会. 宇都宮, 2月.
- 18) 北村拓也, 長谷川意純, 麻植一孝, 渡邊知子, 近藤達弥, 亀岡佳彦, 平沼浩一, 奥野憲司, 卯津羅雅彦. ネフローゼ症候群の治療中に門脈血栓症を発症した一例. 第67回日本救急医学会関東地方会学術集会. 宇都宮, 2月.
- 19) 渡邊知子, 亀岡佳彦, 麻植一孝, 北村拓也, 近藤達弥, 長谷川意純, 平沼浩一, 奥野憲司, 卯津羅雅彦, 武田 聡. ナファゾリン含有殺菌消毒薬中毒による肺水腫の一例. 第67回日本救急医学会関東地方会学術集会. 宇都宮, 2月.

V. その他

- 1) 武田 聡, 大瀧佑平, 鹿瀬陽一. 【知っておきたい救急薬の使い方】《患者急変時の救急薬》 緊急気管挿管・心停止・ACLSなどで用いる救急薬. Mod Physician 2016; 36(6): 508-12.
- 2) 武田 聡. 循環器シミュレーション教育. 心臓 2016; 48(8): 887.
- 3) 武田 聡, 大瀧佑平, 佐藤浩之. 【心電図が臨床につながる本.】 pickup! 知っておきたい救急対応. 臨検 2016; 60(11): 1311-4.
- 4) 武田 聡監修. デキるナースは実は知っている! 医師の診断・実践技術の根拠 ナースがすぐ使える対応のコツ. ナーシング 2017; 37(1): 6-96.

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	脂質代謝学, 循環器病学
(総合診療部に向向中)	
教授: 須江 洋成	精神神経医学
教授: 杉本 健一	循環器病学
准教授: 中田 浩二	¹³ C 呼吸試験による生体機能検査, 機能性消化管障害
講師: 政木 隆博	肝臓病学, ウイルス学, 臨床検査医学
講師: 目崎 喜弘	臨床分子生物学
講師: 河野 緑	臨床微生物学
講師: 秋月 摂子	病態検査学

教育・研究概要

I. 臨床微生物学に関する研究

1. ウイルス性肝炎に関する基礎的および創薬研究 (政木隆博, 松浦知和)

B型肝炎ウイルス (HBV) およびC型肝炎ウイルス (HCV) の基礎研究, 創薬研究を行った. HBVの創薬研究では, ハイスループットスクリーニングでヒットした非核酸アナログ化合物の抗ウイルス効果を, 独自に開発したHBV持続産生細胞株を用いて評価した. HCVの基礎研究では, HCVの感染複製増殖と病原性発現を阻止するための研究を行った. HCVの全生活環が簡便に解析可能なアッセイ系を構築後, microRNA (miRNA) ライブラリー, マイクロアレイを用いたmiRNAの網羅的かつ統合的なスクリーニング解析を行ない, HCV複製増殖を負に制御するmiRNAを同定した. (AMED・感染症実用化研究事業 (肝炎等克服実用化研究事業) |肝炎等克服緊急対策研究事業/B型肝炎創薬実用化等研究事業| 2016年度, 文部科学省科研費基盤C)

2. 市中病院における糞便からのESBL産生腸内細菌の検出状況 (河野 緑)

東京都立墨東病院の感染症科外来患者糞便より分離された質特異性拡張型 β -ラクタマーゼ (ESBL) 産生腸内細菌についてESBL遺伝子の型別を行った. 血液培養から分離されたHelicobacter属菌について16S rRNA遺伝子配列を用いて同定を行ったところ, *H. cinaedi*と*H. fennelliae*と同定された.*H. cinaedi*についてはMLST法を用い型別を行った.

(東京都立墨東病院・検査科・西原弘人技師との共同研究)

II. 臨床化学に関する研究

1. ¹³C 呼気試験法を用いた胃切除後患者の消化管機能評価 (中田浩二, 秋月摂子, 大西明弘)

¹³C 呼気試験法は簡便, 非侵襲的かつ安全に胃排出能, 消化吸収能などの生体機能を調べることができる有用な検査法である。これらの検査をさまざまなタイプの胃切除術を受けた患者に行い, 術式の評価に役立てている。¹³C 呼気試験法を実地臨床の場においてさまざまな疾患の病態解明や治療効果の判定に活用するために定期的に勉強会を主催し研究者間の情報交流与コンセンサス形成を推進している。また本検査法の保険収載を目指して外科系学会社会保険委員会連合より診療報酬改定要望書を提出し, 厚生労働省に働きかけを行っている。

2. 脂質代謝異常に関する研究 (吉田 博)

我々が開発し保険医療の検査として承認されたりポ蛋白分画 (HPLC 法) を用いた研究成績をもとに, 糖尿病性脂質異常症の特徴として, HDL-C の低値とともに, IDL-C および VLDL-C の高値が肥満度とともに増悪することが確認された。さらに同方法をさらに発展させて測定法を用いて Lp (a)-C の測定も同時に行い, 冠動脈疾患リスクスコアとの関連性を分析し, それぞれ国際誌に論文発表した (J Clin Med Res 2016; 8(5): 424-6, J Atheroscler Thromb 2016 Dec 26 [Epub ahead of print])。脂質異常症および動脈硬化のリスクに関わる臨床検査および臨床栄養学のトピックについて総説論文等で発表するとともに, 新しい臨床栄養学の教科書として, 「研修医・医学生のために症例から学ぶ栄養学」を編集し出版した。

2016 年より, 臨床検査医学関連の国際誌である Clinica Chimica Acta の Editor として, 臨床検査医学領域を基本とする医学研究成績の国際的な発表・普及に努めている。

III. 臨床腫瘍・血液学に関する研究: 高度の脾腫をきたす疾患の臨床病理学的検討 (海渡 健)

巨脾を呈する患者背景を検討した結果, 基礎疾患は骨髄線維症 2 例, 真性多血症 2 例, 脾臓原発悪性リンパ腫 1 例, 慢性溶血性貧血 1 例, リンパ形質細胞性リンパ腫 1 例, 男性 5 例, 女性 2 例, 年齢は 42~82 歳, 白血球数は 5,600~42,000/ μ L, Hb7.8~20.3g/dL, Ht26.8~65.3%, 血小板数は 8 万~104 万/ μ L であった。JAK 2 変異は 4 例で認められ ruxolitinib

により 3 例中 2 例で遺伝子変異アレルが減少した。巨脾は慢性骨髄増殖性腫瘍やリンパ増殖性疾患で認められたが JAK2 変異以外にも腫瘍細胞の浸潤や高度の血球破壊などが原因となっていた。

IV. 臨床精神医学に関する研究 (須江洋成)

てんかんあるいは脳波異常に合併した精神症状に興味深かった症例について考察をおこなった。精神症状とともに特異的なてんかん性異常波がみられた興味深い症例の報告, およびてんかんの精神症状の発現について Ey の器質力動論から解釈を試みた。また, てんかんを患う女性の妊娠における主に新規抗てんかん薬の血中濃度の推移について詳細に検討し, 論文として報告をした。第 112 回日本精神神経学会では「てんかんにおけるレジリエンスを考える」と題してシンポジウムを企画した。そのほか, 脳神経外科, 小児科, 精神科, 神経内科のてんかんに興味をもつ先生方が集まったのケースカンファレンスを月 1 回, 定期的に行なっている。

V. 臨床生理学に関する研究 (杉本健一)

心電図自動解析の不整脈診断精度に関し検討を行い学会で報告をした。不整脈領域では, 心房細動のカテーテルアブレーションに関連する研究を継続し, 欧文誌に報告した。

VI. 臨床免疫学に関する研究 (杉本健一)

臨床検査の検体系に関する研究では, 非特異反応に関する研究を継続し, イムノアッセイに影響を及ぼす自己抗体に関して論文を発表した。

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)

肝星細胞は肝臓の類洞周囲腔に存在するビタミン A 貯蔵細胞であるとともに, 肝線維化の責任細胞である。また, ビタミン A の生理作用はレチノイン酸受容体による標的遺伝子の転写制御を介して発揮される。そこで, これまでに明らかにしてきた肝星細胞におけるレチノイン酸受容体の局在や発現調節メカニズムに基づき, レチノイン酸受容体蛋白質の細胞質における粒状の局在が肝星細胞の活性化マーカーとなる可能性を提示した。

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。線維化 stage 1b で LAP-D の染色性は高く、LAP-D は fibrogenesis の指標となることが示唆された。

「点検・評価」

1. 教育

1) 1 年次対象

スタートアップ研修 (目崎喜弘, 松浦知和)

2) 2 年次対象

講義 (消化器系: 目崎喜弘: 1 コマ)

3) 3 年次対象

(1) 症候学演習 (松浦知和: 1 回, 河野 緑: 1 回, 目崎喜弘: 1 回)

(2) 講義 (細菌・真菌と感染: 河野 緑: 2 コマ, 栄養学: 吉田 博: 2 コマ)

(3) 医学英語専門文献抄読 I (目崎喜弘: 20 コマ)

(4) 研究室配属 (今年度配属なし)

4) 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, 野尻明由美, 杉本健一)

(2) その他の講義 (血液造血器: 海渡 健: 2 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, 中田浩二: 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 1・医療面接演習 (松浦知和: 1 回), ロールプレイ 1・標準模倣患者演習 (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)

5) 4~5 年次

臨床実習 (1 クール 2 日間, 年間 28 回, Reversed CPC および中央検査部見学実習, RCPC は臨床系教員および非常勤講師が分担。見学実習は 4 病院中央検査部技師の協力のもと行われた。)

6) 6 年次

選択実習 (本年度, 受講希望者なし)

7) 大学院

1 年目: 社会人大学院生として, 安藤 隆君, 江崎裕敬君が加わった。

2 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。

3 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。

8) 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。国立感染症研究所から政木隆博講師が赴任し, 教育・研究体制が強化された。

研究業績

I. 原著論文

1) Yanai H (National Ctr Global Health Med), Hirowataru Y (Saitama Prefectural Univ), Ito K, Kuroswa H, Tada N, Yoshida H. Understanding of diabetic dyslipidemia by using the anion-exchange high performance liquid chromatography data. *J Clin Med Res* 2016; 8(5): 424-6.

2) Manita D (TOSOH), Yoshida H, Hirowataru Y (Saitama Prefectural Univ). Cholesterol levels of six fractionated serum lipoproteins and its relevance to coronary heart disease risk scores. *J Atheroscler Thromb* 2016 Dec 26. [Epub ahead of print]

3) Konishi H, Nakada K, Kawamura M, Iwasaki T, Murakami K, Mitsumori N, Yanaga K. Impaired gastrointestinal function affects symptoms and alimentary status in patients after gastrectomy. *World J Surg* 2016; 40(11): 2713-8.

4) Nakada K, Takahashi M (Yokohama Municipal Citizen's Hosp), Ikeda M (Asama General Hosp), Kinami S (Kanazawa Med Sch), Yoshida M (Int Univ Health Welfare), Uenosono Y (Kagoshima Univ), Kawashima Y (Saitama Cancer Ctr), Nakao S (Tokyo Women's Med Univ), Oshio A (Waseda Univ), Suzukamo Y (Tohoku Univ), Terashima M (Shizuoka Cancer Ctr), Kodera Y (Nagoya Univ). Factors affecting the QOL of patients after gastrectomy as assessed using the newly developed PGSAS-45 scale: a nationwide multi-institutional study. *World J Gastroenterol* 2016; 22(40): 8978-90.

5) 宮本博康, 伏谷 直, 秋月摂子, 平田龍三, 大西明弘. 肝硬変・肝細胞癌患者の肝予備能と GA/HbA1c 比の検討. *肝臓* 2016; 57(4): 161-70.

6) Nitta S¹⁾, Asahina Y¹⁾, Matsuda M²⁾, Yamada N²⁾, Sugiyama R²⁾, Masaki T, Suzuki R²⁾, Kato N (Okayama Univ), Watanabe M¹⁾ (1Tokyo Med Dent Univ), Wakita T²⁾, Kato T²⁾ (2Natl Inst Infectious Diseases). Effects of resistance-associated NS5A mutations in hepatitis C virus on viral production and suscepti-

- bility to antiviral reagents. *Sci Rep* 2016; 6: 34652.
- 7) Hioki M, Matsuo S, Tokutake K, Yokoyama K, Narui R, Ito K, Tanigawa S, Tokuda M, Yamashita S, Anan I, Inada K, Sakuma T, Sugimoto KI, Yoshimura M, Yamane T. Filling defects of the left atrial appendage on multidetector computed tomography: their disappearance following catheter ablation of atrial fibrillation and the detection of LAA thrombi by MDCT. *Heart Vessels* 2016; 31(12): 2014-24.
 - 8) Horikiri T, Hara H, Saito N, Araya J, Takasaka N, Utsumi H, Yanagisawa H, Hashimoto M, Yoshii Y, Wakui H, Minagawa S, Ishikawa T, Shimizu K, Numata T, Arihiro S, Kaneko Y, Nakayama K, Matsuura T, Matsuura M (Teikyo Univ), Fujiwara M (Japanese Red Cross Med Center), Okayasu I (Kitasato Univ), Ito S (Univ Tokyo), Kuwano K. Increased levels of prostaglandin E-major urinary metabolite (PGE-MUM) in chronic fibrosing interstitial pneumonia. *Respir Med* 2017; 122: 43-50.
 - 9) Altinel K¹⁾, Hashimoto K¹⁾, Wei Y²⁾, Neuveut C²⁾, Gupta I¹⁾, Suzuki AM¹⁾, Dos Santos A³⁾⁴⁾, Moreau P²⁾, Xia T²⁾, Kojima S¹⁾, Kato S¹⁾, Takikawa Y (Iwate Med Univ), Hidaka I (Yamaguchi Univ), Shimizu M (Gifu Univ), Matsuura T, Tsubota A, Ikeda H (Univ Tokyo), Nagoshi S (Saitama Med Univ), Suzuki H¹⁾, Michel ML²⁾ (²Institut Pasteur), Samuel D³⁾⁴⁾, Buendia MA³⁾⁴⁾, Faivre J³⁾⁴⁾ (³Paul-Brousse Hosp, ⁴Univ Paris Sud), Carninci P¹⁾ (¹RIKEN). Single-nucleotide-resolution mapping of HBV promoters in infected human livers and hepatocellular carcinoma. *J Virol* 2016; 90(23): 10811-22.
 - 10) Masubuchi N¹⁾, Sugihara M¹⁾, Sugita T, Amano K, Nakano M, Matsuura T¹⁾ (¹Daiichi Sankyo). Oxidative stress markers, secondary bile acids and sulfated bile acids classify the clinical liver injury type: promising diagnostic biomarkers for cholestasis. *Chem Biol Interact* 2016; 255: 83-91.
 - 11) Narui R, Matsuo S, Isogai R, Tokutake K, Yokoyama K, Kato M, Ito K, Tanigawa SI, Yamashita S, Tokuda M, Inada K, Shibayama K, Miyanaga S, Sugimoto K, Yoshimura M, Yamane T. Impact of deep sedation on the electrophysiological behavior of pulmonary vein and non-PV firing during catheter ablation for atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol* 2017; 49(1): 51-7. Epub 2017 Mar 11.
 - 12) 須江洋成, 岩崎 弘, 小高文聰, 岡部 究, 中山和彦. てんかんに伴う精神症状の解釈 ネオジャクソニズム (Ey) からの一考察. てんかん研究 2017; 34(3): 603-9.
 - 13) Sakaguchi M (Moriguchi Keijinkai Hosp), Manabe N¹⁾, Ueki N (Tokyo Rosai Hosp), Miwa J (Toshiba General Hosp), Inaba T (Kagawa Prefectural Central Hosp), Yoshida N (Japanese Red Cross Kyoto Daiichi Hosp), Sakurai K (Hattori Clin), Nakagawa M (Hiroshima City Hosp), Yamada H (Shinko Hosp), Saito M (Michiya Clin), Nakada K, Katsuhiko I (Nippon Med Sch), Joh T (Nagoya City Univ), Haruma K¹⁾ (¹Kawasaki Med Sch). Factors associated with complicated erosive esophagitis: a Japanese multicenter, prospective, cross-sectional study. *World J Gastroenterol* 2017; 23(2): 318-27.
 - 14) Takahashi M (Yokohama Municipal Citizen's Hosp), Terashima M (Shizuoka Cancer Ctr), Kawahira H (Chiba Univ), Nagai E (Kyushu Univ), Uenonono Y (Kagoshima Univ), Kinami S (Kanazawa Med Sch), Nagata Y (Nagasaki Univ), Yoshida M (Int Univ Health Welfare), Aoyagi K (Kurume Univ), Kodera Y (Nagoya Univ), Nakada K. Quality of life after total vs distal gastrectomy with Roux-en-Y reconstruction: use of the Postgastrectomy Syndrome Assessment Scale-45. *World J Gastroenterol* 2017; 23(11): 2068-76.
 - 15) 西原弘人¹⁾, 小林謙一郎¹⁾, 阪本直也¹⁾, 岩淵千太郎¹⁾ (¹東京都立墨東病院), 河野 緑, 政木隆博, 松浦知和. 東京都立墨東病院の感染症科外来患者における糞便からの ESBL 産生腸内細菌の検出状況. 医学検査 2017; 66(2): 141-6.

II. 総 説

- 1) 吉田 博. 脂質異常症, 動脈硬化診断の up to date リポ蛋白分析 リポ蛋白分画の評価と陰イオン交換クロマトグラフィー法. *臨病理* 2016; 64(6): 643-50.
- 2) 中田浩二. 上部消化管の術後評価のための指標 PGSAS-45 (Postgastrectomy syndrome assessment scale-45). *臨外* 2016; 71(12): 1385-8.
- 3) 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.
- 4) 松浦知和, 目崎喜弘, 政木隆博, 松本喜弘, 前橋はるか, 中村まり子, 中田浩二, 朴ジョンヒョク, 横山寛. バイオ人工肝臓開発から臨床検査医学へ 空腹時¹³C-glucose 呼吸試験の開発. *臨病理* 2016; 64(5): 558-63.
- 5) 阿部正樹, 鈴木晴美, 杉本健一, 海渡 健. イムノアッセイに影響を及ぼす自己抗体の検討とその干渉様式の種類について. *日臨検自動化会誌* 2016; 41(1): 94-100.
- 6) 海渡 健. 第7章: 重大事故発生後の対応 1. 重大事故発生後の院内対応 (病院管理者). 一般社団法

人日本臨床医学リスクマネジメント学会監修, 日本臨床医学マネジメント学会テキスト作成委員会編. 医療安全管理実務者標準テキスト. 東京:へるす出版, 2016. p.191-6.

- 7) 海渡 健.【糖尿病のチーム医療からトータルケアへ】チーム医療を成功に導くための TeamSTEPPS. 月刊糖尿病 2016 ; 8(1) : 8-15.
- 8) 吉田 博. 臨床検査のガイドライン JSLM2015 活用のポイント 臨床検査のガイドライン JSLM2015 における代謝・栄養分野の概要. 臨病理 2017 ; 65(3) : 309-13.
- 9) 目崎喜弘. Stra6 による細胞内へのビタミン A 取り込み機構. ビタミン 2017 ; 91(2) : 139-41.

III. 学会発表

- 1) 須江洋成. (会長企画シンポジウム (コーディネーター)) てんかんにおけるレジリエンスを考える. 第 112 回日本精神神経学会学術総会. 千葉, 6 月.
- 2) 後藤萌子, 市村奈津子, 富永健司, 長谷川智子, 吉田 博. 当院におけるインフルエンザ検査件数および陽性件数の状況. 第 54 回成医会柏支部例会. 柏, 7 月.
- 3) 菱木光太郎, 小池 優, 長谷川智子, 吉田 博, 山田 尚. プロモドメイン阻害薬 I-BET151 に対する耐性 U937 株の特徴. 第 17 回日本検査血液学会学術集会. 福岡, 8 月.
- 4) 横山雄介, 加藤庸介, 高山智美, 中田瞳美, 森田由記, 宮本博康, 平田龍三, 大西明弘. 多項目自動血液分析装置 XE-5000 を用いた胸水中悪性細胞検出の試み. 第 17 回日本検査血液学会学術集会. 福岡, 8 月.
- 5) 吉田 博. (教育講演 3 : 臨床検査のガイドライン JSLM2015 活用のポイント) 代謝・栄養分野における臨床検査のガイドライン JSLM2015 の概要. 第 63 回日本臨床検査医学会学術集会. 神戸, 9 月. [臨病理 2016 ; 64(補冊) : np6]
- 6) 遠山 麻, 稲田みのり, 鈴木亮平, 菱木光太郎, 鶴川治美, 齋藤正二, 歳川伸一, 長谷川智子, 吉田 博. 全自動化学発光酵素免疫測定装置 (AIA-CL2400) を用いた TSH, FT3, FT4 の基礎的検討及び乖離例の解析. 日本臨床検査自動化学会第 48 回大会. 横浜, 9 月.
- 7) 中田浩二, 秋月摂子, 平田龍三, 大西明弘, 松浦知和. (口演 : (臨床検査) 遺伝子・染色体検査 遺伝子解析, 精度管理) ¹³C 呼吸試験法胃排出能検査の臨床応用に向けての検討. 第 63 回日本臨床検査医学会学術集会. 神戸, 9 月. [臨病理 2016 ; 64(補冊) : 12-2]
- 8) 宮本博康, 中田瞳美, 平田龍三, 秋月摂子, 中田浩二, 大西明弘. (口演 : (臨床検査) 臨床化学 蛋白) 肝硬変・肝細胞癌患者における肝線維化マーカーの M2BPGi と IV 型コラーゲンの比較. 第 63 回日本臨床

検査医学会学術集会. 神戸, 9 月. [臨病理 2016 ; 64(補冊) : 4-8]

- 9) 赤峯里望, 神尾郁花, 酒井香菜子, 鳥塚純子, 下條文子, 星野陽子, 平田龍三, 大西明弘, 中田浩二, 芝田貴裕. (口演 : (臨床検査) 生理機能検査 超音波検査 1) 血管内皮機能検査における臨床への応用. 第 63 回日本臨床検査医学会学術集会. 神戸, 9 月. [臨病理 2016 ; 64(補冊) : 7-2]
- 10) 俵木美幸, 横山雄介, 平田龍三, 大西明弘. (口頭) 抗サイログロブリン抗体がサイログロブリン測定に与える影響について. 日本臨床検査自動化学会第 48 回大会. 横浜, 9 月. [日臨検自動化学会誌 2016 ; 41(4) : 488]
- 11) 目崎喜弘, 松浦知和. (口演 : (臨床検査) 臨床化学 蛋白) レチノイン酸受容体 α タンパク質の細胞質における粒状の局在は肝星細胞の活性化マーカーとなり得る. 第 63 回日本臨床検査医学会学術集会. 神戸, 9 月. [臨病理 2016 ; 64(補冊) : 4-7]
- 12) 松浦知和, 目崎喜弘, 横山 寛, 永妻啓介, 政木隆博, 小嶋聡一 (理化学研究所). (口演 : (臨床検査) 臨床化学 その他 1) 慢性肝疾患における肝線維新生マーカー TGF- β LAP-D と肝線維化マーカー M2BPGi の継時測定. 第 63 回日本臨床検査医学会. 神戸, 9 月. [臨病理 2016 ; 64(補冊) : 4-24]
- 13) 横山 寛, 永妻啓介, 白井美佐子, 目崎喜弘, 政木隆博, 朴ジョンヒョク, 小嶋聡一 (理化学研究所), 松浦知和. (口演 : (臨床検査) 病理 病理組織検査) 非アルコール性脂肪性肝炎の肝病理組織における TGF- β LAP-D の分布とその意義. 第 63 回日本臨床検査医学会. 神戸, 9 月. [臨病理 2016 ; 64(補冊) : 5-7]
- 14) 政木隆博, 目崎喜弘, 松浦知和. (口演 : (臨床検査) 遺伝子・染色体検査 感染症) C 型肝炎ウイルス感染における宿主マイクロ RNA の網羅的発現プロファイリングと機能解析. 第 63 回日本臨床検査医学会. 神戸, 9 月. [臨病理 2016 ; 64(補冊) : 12-8]
- 15) 河合昭人, 鈴木恒夫, 池田勇一, 野尻明由美, 小笠原洋治, 海渡 健, 松浦知和. (口演 : (臨床検査) 生理機能検査 超音波検査 1) 病棟配置心電計の安全管理への取り組み TeamSTEPPS を意識した積極的労務支援の一環. 第 63 回日本臨床検査医学会. 神戸, 9 月. [臨病理 2016 ; 64(補冊) : 7-6]
- 16) 岩崎優香, 山田実早希, 森田寛子, 赤堀つぐみ, 長枝早苗, 伊藤洋子, 森田豊寿, 藤原陸憲, 新井吉則, 有廣誠二, 松浦知和. (口演 : (臨床検査) 臨床化学 電解質・無機物) 潰瘍性大腸炎の経過観察における尿中プロスタグランディン E 主要代謝産物 (PGE-MUM) の有用性. 第 63 回日本臨床検査医学会. 神戸, 9 月. [臨病理 2016 ; 64(補冊) : 4-18]

- 17) 片桐典子¹⁾, 若林深恵 (富士レビオ), 有廣誠二, 藤田幸佑, 堀田佳之, 北村由之, 森山和重, 松浦知和, 岡安 勲 (北里大), 藤原睦慶²⁾, 富田健一郎²⁾, 重永慎二²⁾, 宮下ゆりか²⁾ (²日赤医療センター), 八木慎太郎¹⁾ (¹先端生命科学研究所), (口頭)尿中プロスタグランジン E₂ 主要代謝産物の全自動・科学発光酵素免疫測定法の開発. 日本臨床検査自動化学会第48回大会. 横浜, 9月. [日臨検自動化会誌 2016; 41(4): 497]
- 18) 佐藤 亮, 長谷川智子, 吉田 博. アンジオテンシン II 刺激による血管内皮細胞における MMP2mRNA 発現量の変化と AGTR2 の発現. 第56回日本臨床化学会年次学術集会. 熊本, 12月.
- 19) 西原弘人¹⁾, 風間晴子¹⁾, 大西玲子¹⁾, 根岸久実子¹⁾ (¹東京都立墨東病院), 河野 緑, 政木隆博, 松浦知和. 都立墨東病院の外来患者における糞便からの ESBL 産生腸内細菌の検出状況について. 第28回日本臨床微生物学会総会・学術集会. 長崎, 1月. [日臨微生物誌 2016; 27(Suppl.): 304]
- 20) 富永健司, 泉澤友宏, 金子知由, 宮本佳子, 菅野みゆき, 堀野哲也, 吉田 博. 当院におけるレジオネラ環境検査 (冷却塔) 9年間の現状. 第32回日本環境感染学会総会・学術集会. 神戸, 2月.

IV. 著 書

- 1) 吉田 博. 第3章: 生化学的検査 (I). 宮澤幸久 (帝京大), 米山彰子 (虎の門病院) 監修, 日本臨床検査医学会編集協力. 最新検査・画像診断事典. 2016-2017年版. 東京: 医学通信社, 2016. p.44-79.
- 2) 中田浩二. III章: 消化管疾患 B. 胃・十二指腸 10. 胃術後障害. 小池和彦¹⁾, 山本博徳 (自治医科大), 瀬戸泰之¹⁾ (¹東京大) 編. 消化器疾患最新の治療 2017-2018. 東京: 南江堂, 2017. p.181-4.
- 3) 政木隆博, 加藤孝宣 (国立感染症研究所). II. 肝臓 1. 肝炎ウイルス研究の進歩: マイクロ RNA-122 による C 型肝炎ウイルスゲノム複製の制御機構. 竹原徹郎 (大阪大), 金井隆典 (慶應義塾大), 下瀬川徹 (東北大), 島田光生 (徳島大) 編. Annual Review 消化器 2016. 東京: 中外医学社, 2016. p.68-73.
- 4) 須江洋成, 中山和彦. 2. 臓器別のアプローチ 【中枢神経系】 てんかん. 加藤明彦 (浜松医科大), 小松康宏 (聖路加国際病院), 中山昌明 (福島県立医科大) 編. 透析患者診療に役立つ診断と重症度判定のためのアプローチ. 東京: 日本メディカルセンター, 2016. p.83-4.
- 5) 吉田 博. 第2章: 栄養学の基礎-医師のためのミニマムエッセンス 4. 三大栄養素とその異常 (3) 脂質代謝異常. 折茂英生 (日本医科大), 勝川史恵 (慶應義塾大), 田中芳明 (久留米大), 吉田 博編著. 研

修医・医学生のための症例から学ぶ栄養学. 東京: 建帛社, 2017. p.18-22.

V. その他

- 1) 吉田 博, 廣渡祐史 (埼玉県立大学). イオン交換クロマトグラフィによるリポ蛋白ビタミン E 濃度の自動測定法の確立. ビタミン E 研究会編. ビタミン E 研究の進歩 17. 東京: サンプラネット, 2016. p.10-4.
- 2) 中田浩二. 巻頭言 腸内細菌の今日的话题. 機能食品と薬理栄養 2016; 10(1): 407.
- 3) 中田浩二. あなたがチーム医療の主役である. ALPHA CLUB 2016; 412: 2-3.
- 4) 中田浩二. あなたの「自己対処力」を高める. ALPHA CLUB 2016; 411: 2-3.

内 視 鏡 科

教授：炭山 和毅	消化器内視鏡診断・治療
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
准教授：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：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：郷田 憲一	上部消化管内視鏡診断・治療
講師：豊泉 博史	消化器内視鏡診断・治療
講師：玉井 尚人	消化器内視鏡診断・治療（特に下部）

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，胃癌を早期に見出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

500倍から1,000倍にも及ぶ，顕微鏡と同等の画像解像度を有する顕微内視鏡システムが開発され，臨床評価を行なっている。Endocytoscopy system (ECS) は，オリンパス社が開発した，光学的顕微内視鏡技術であるが，我々は，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，論文化している。さらに，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，2012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，病理医も含めた国際多施設共同研究グループを組織化し，従来の内視鏡

診断や病理診断との診断方法の差異を明らかにした。

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を検討している。

2) 新しい治療用内視鏡の開発

シンガポール大学や世界各国の医療機器メーカーとの共同研究で，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や新しいエナジーデバイス，更にはオーバーチュプ型内視鏡治療用プラットフォームの開発に取り組み，ESDのみならず全層切除術など次世代内視鏡治療開発へ向けた取り組みを行なっている。

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，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数多く報告し，製品化に向けた開発を継続している。

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。

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、より効率的な大腸病変の拾い上げを行うため、エルピクセル社との共同により、人工知能を活用した大腸病変診断支援システムの開発に取り組んでいる。

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、2014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2cm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

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、過形成性ポリープ様病変の一部は病理組織学的に腫瘍性変化（SSA/P）を伴うことが確認されており、我々はIEEを用いたSSA/P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。

5) 小腸内視鏡による診断・治療

小腸内視鏡やCEの発達により、病態の解明が困難であった小腸疾患に関して多くの知見が得られつつある。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。2012年7月より、パテンシーカプセルが保険適応となり臨床に導入された。これにより、狭窄を有する、或いは可能性のある疾患においても、CEによる検索が可能となり、CEの応用範囲がさらに広がった。

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（超音波内視鏡下穿刺吸引）、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、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。

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時的かつ俯瞰的に評価できる多元的病因解析体系の確立を目指している。

2. 粘膜下層内視鏡技術の開発

我々は、粘膜下層内部に人工空間を作成し、その

内部に内視鏡や処置具を挿入することで内視鏡観察および処置のワーキングスペースとして活用する手技、Submucosal endoscopy with mucosal flap safety valve technique (SEMF 法)を開発し数多くの英語論文を報告してきた。この SEMF 法は粘膜下腫瘍の切除やアカラシアの治療法として国際的に普及した。

3. 慈恵産学医工連携研究のためのエコシステムの構築

産学医工連携医療機器開発研究を行う際に、企業とのマッチングや市場調査、スタートアップ資金の獲得、知財取得、プロトタイピング、事業承認、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、慈恵産の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トンクリニック、総合健診・予防医学センターにおける内視鏡検査を統括しており、診療内容の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、客観的スキル評価の指標として使用している。臨床指導は、指導医の監督下で、当部署及び関連施設で一定の検査数を行った後、日本消化器内視鏡学会認定指導医数名(最低5名)による認定実技試験および筆記試験を行っている。この段階的教育プログラムにより、研修医・レジデントの技量を客観的に評価し、内視鏡教育期

間中の医療の質の低下を回避できると考えている。

研究面では、日本消化器内視鏡学会をはじめ米国の Digestive Disease Week (DDW) や欧州の United European Gastroenterology Week (UEGW) など世界トップレベルの学会においても、演題採択は質・量ともにわが国のトップレベルにある。また、英文原著論文数も増加しつつあり、従来の研究テーマの深化に加え独創的な研究テーマに積極的に取り組み、より impact factor の高い英文誌に論文が掲載されるよう努力している。国内外からの見学者や学外研究者との共同研究も多く、学内においても他の診療部門や基礎医学講座との共同研究を推進している。附属4病院および関連の晴海トリトンクリニックでの内視鏡検査件数は、年間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、国家レベルでのデータベースシステム構築への参加、また、診療においては診断から治療への質の変換が必要と考えている。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Goda K, Dobashi A, Yoshimura N, Aihara H, Kato M, Sumiyama K, Toyozumi H, Kato T, Saijo H, Ikegami M, Tajiri H. Dual-focus versus conventional magnification endoscopy for the diagnosis of superficial squamous neoplasms in the pharynx and esophagus: a randomized trial. *Endoscopy* 2016; 48(4): 321-9.
- 2) Tamai N, Inomata H, Ide D, Dobashi A, Saito S, Sumiyama K. Effectiveness of color intensity analysis using updated autofluorescence imaging systems for serrated lesions. *Dig Endosc* 2016; 28(Suppl.1): 49-52.
- 3) Matsuda T, Oka S, Ikematsu H, Matsushita HO, Mori Y, Takeuchi Y, Tamai N, Kawamura T, Chino A, Keum B, Khomvilai S, Uraoka T. Endoscopic diagnosis of colorectal serrated lesions: current status and future perspectives based on the results of a questionnaire survey. *Dig Endosc* 2016; 28(Suppl.1): 35-42.
- 4) Hamada K, Takeuchi Y, Tamai N. A case of sessile serrated adenoma/polyp observed with autofluorescence imaging. *Dig Endosc* 2016; 28(Suppl.1): 61.
- 5) Kobayashi M, Neumann H, Hino S, Vieth M, Abe S, Nakai Y, Nakajima K, Kiesslich R, Hirooka S, Sumiyama K. Influence of reviewers' clinical backgrounds on interpretation of confocal laser endomicroscopy findings. *Endoscopy* 2016; 48(6): 521-9.

- 6) Dobashi A, Sumiyama K, Gostout CJ. Simplified prophylaxis of mucosal resection site defects. *Gastrointest Endosc* 2016; 83(6) : 1265-6.
- 7) Sano Y, Tanaka S, Kudo SE, Saito S, Matsuda T, Wada Y, Fujii T, Ikematsu H, Uraoka T, Kobayashi N, Nakamura H, Hotta K, Horimatsu T, Sakamoto N, Fuji KI, Tsuruta O, Kawano H, Kashida H, Takeuchi Y, Machida H, Kusaka T, Yoshida N, Hirata I, Terai T, Yamano HO, Kaneko K, Nakajima T, Sakamoto T, Yamaguchi Y, Tamai N, Nakano N, Hayashi N, Oka S, Iwatate M, Ishikawa H, Murakami Y, Yoshida S, Saito Y. Narrow-band imaging (NBI) magnifying endoscopic classification of colorectal tumors proposed by the Japan NBI Expert Team. *Dig Endosc* 2016; 28(5) : 526-33.
- 8) Hara H, Takahashi T, Nakatsuka R, Higashi S, Naka T, Sumiyama K, Miyazaki Y, Makino T, Kurokawa Y, Yamasaki M, Takiguchi S, Mori M, Doki Y, Nakajima K. A novel approach of optical biopsy using probe-based confocal laser endomicroscopy for peritoneal metastasis. *Surg Endosc* 2016; 30(8) : 3437-46.
- 9) Dobashi A, Goda K, Yoshimura N, Ohya TR, Kato M, Sumiyama K, Matsushima M, Hirooka S, Ikegami M, Tajiri H. Simplified criteria for diagnosing superficial esophageal squamous neoplasms using Narrow Band Imaging magnifying endoscopy. *World J Gastroenterol* 2016; 22(41) : 9196-204.
- 10) Niikura R, Nagata N, Doyama H, Ota R, Ishii N, Mabe K, Nishida T, Hikichi T, Sumiyama K, Nishikawa J, Uraoka T, Kiyotoki S, Fujishiro M, Koike K. Current state of practice for colonic diverticular bleeding in 37 hospitals in Japan : a multicenter questionnaire study. *World J Gastrointest Endosc* 2016; 8(20) : 785-94.
- 11) Kawamura T, Oda Y, Kobayashi K, Matsuda K, Kida M, Tanaka K, Kawahara Y, Yokota I, Koizumi W, Yasuda K, Tajiri H. Colonoscopy withdrawal time and adenoma detection rate : a Japanese multicenter analysis. *J Gastroenterol Hepatol Res* 2017; 6(1) : 2273-8.
- 12) Sumiyama K. Past and current trends in endoscopic diagnosis for early stage gastric cancer in Japan. *Gastric Cancer* 2017; 20(Suppl.1) : 20-7.
- 13) Sumiyama K, Kobayashi M. Enteric nervous system visualization with cresyl violet-assisted confocal laser endomicroscopy -Progress Overview FY2016-. Proceedings of the Third International Symposium on the Project "Multidisciplinary Computational Anatomy" 2017; 205-7.
- ## II. 総 説
- 1) 阿部孝広, 加藤正之, 川原洋輔, 伊藤周二, 猪又寛子, 玉井尚人, 斎藤彰一, 松田浩二, 炭山和毅. 【緩和内視鏡】 [狭窄における内視鏡治療 下部消化管] 術後・内視鏡治療後 バルーン拡張を中心に. *消内視鏡* 2016; 28(5) : 720-5.
- 2) 川原洋輔, 加藤正之. 【胃疾患アトラス】 陥凹を呈する病変 上皮性・腫瘍性 進行胃癌 (2型, 3型典型例). *消内視鏡* 2016; 28(8) : 1304-5.
- 3) 土橋 昭, 廣岡信一, 炭山和毅. 【胃疾患アトラス】 隆起を呈する病変 上皮性・腫瘍性 早期胃癌 (0-I型). *消内視鏡* 2016; 28(8) : 1192-3.
- 4) 番 大和, 荒川廣志, 炭山和毅. 【胃疾患アトラス】 特殊な形態を呈する病変 胃内異物. *消内視鏡* 2016; 28(8) : 1382-3.
- 5) 古橋広人, 小林雅邦, 炭山和毅. 【大腸腫瘍-拾い上げから精密診断まで】 Confocal Laser Endomicroscopy はわが国で普及するか? CLEの本格的臨床導入への道筋と現状の課題. *消内視鏡* 2016; 28(9) : 1501-3.
- 6) 原 裕子, 郷田憲一, 土橋 昭, 番 大和, 樺 俊介, 炭山和毅, 田尻久雄, 廣岡信一, 池上雅博, 九嶋亮治. Is+Iic様の形態を呈した十二指腸 Brunner 腺腫の1例. *Gastroenterol Endosc* 2017; 59(1) : 41-7.
- 7) 小野真吾, 炭山和毅. 【粘膜, 粘膜下層, さらに筋層の時代へー Minimally Invasive Treatmentの新たな潮流】 共焦点内視鏡による消化管深層観察. *消内視鏡* 2017; 29(2) : 278-9.
- 8) 荒川廣志, 番 大和, 小山誠太, 安達 世, 小田原俊一, 梶原幹生, 内山 幹, 小井戸薫雄, 大草敏史, 炭山和毅, 田尻久雄. 【消化器内視鏡の基礎知識と基本テクニック】 総論 内視鏡診療に必要な問診と同意取得. *消内視鏡* 2017; 29(3) : 310-4.
- 9) 小林雅邦, 炭山和毅. 【消化器内視鏡の基礎知識と基本テクニック】 各論 上部消化管内視鏡 胃ポリペクトミー/EMR. *消内視鏡* 2017; 29(3) : 438-40.
- 10) 阿部孝広, 和泉元喜, 加藤正之. 【消化器内視鏡の基礎知識と基本テクニック】 各論 小腸内視鏡 腸閉塞に対するイレウス管挿入-内視鏡を用いた方法. *消内視鏡* 2017; 29(3) : 502-4.
- ## III. 学会発表
- 1) Sumiyama K. (JGES-Asian International Joint Symposium - with the 15th JKSGE : Session 1 : Up-to-date diagnosis and treatment in upper GI endoscopy) Diagnosis of upper GI. 第91回日本消化器内視鏡学会総会. 東京, 5月.

- 2) Goda K. (The 5th JGES-ASGE Joint Symposium : East versus West: Differences and similarities in GI endoscopy) Endoscopic aspects of superficial esophageal cancer in Eastern and Western countries. 第91回日本消化器内視鏡学会総会. 東京, 5月.
- 3) Tamai N, Ando Y, Kato M, Sumiyama K. (Poster) The competency assessment for gastric endoscopic submucosal dissection using an endoscopic part-task training box. DDW (Digestive Disease Week) 2016. San Diego, May.
- 4) Hara Y, Goda K, Dobashi A, Sumiyama K, Tajiri H, Mitsuishi Y, Hirooka S, Ikegami M. (Poster) Short- and long-term outcomes of endoscopic resection for superficial non-ampullary duodenal epithelial tumors (SNADETs). DDW (Digestive Disease Week) 2016. San Diego, May.
- 5) Dobashi A, Goda K, Sumiyama K, Hara Y, Hirooka S, Hamatani S, Ikegami M, Tajiri H. (Poster) Minimum criteria of Narrow Band Imaging magnification endoscopy for the detection of superficial esophageal squamous cell carcinoma: a randomized trial. DDW (Digestive Disease Week) 2016. San Diego, May.
- 6) Kato M. (Oral) ESD for Early Gastric Cancer. 11th International NOSCARTM Summit Advances in NOTES[®] and Endoluminal Surgery. Downers Grove, July.
- 7) Ohya T. (Symposium : Surgery meets endoscopy in the colon) Endoscopic full thickness resection of early colon cancer. UEG (United European Gastroenterology) Week 2016. Vienna, Oct.
- 8) Kamba S. (Oral) The in vivo histological diagnosis of gastric submucosal tumors with combination of confocal laser endomicroscopy and submucosal endoscopy with mucosal flap technique. APDW (Asian Pacific Digestive Week) 2016. Kobe, Nov.
- 9) Ono S. (Poster) The long-term outcome of endoscopic submucosal dissection for multiple early gastric cancers. APDW (Asian Pacific Digestive Week) 2016. Kobe, Nov.
- 10) Furuhashi H, Kato M, Torisu Y. (Poster) Evaluation of the feasibility and safety of underwater en bloc resection for colorectal neoplasia: a retrospective two-center study. APDW (Asian Pacific Digestive Week) 2016. Kobe, Nov.
- 11) Kobayashi M, Shimojima N, Fujigasaki J, Kamba S, Sumiyama K. (Poster) Enteric nervous system visualization using confocal laser endomicroscopy. APDW (Asian Pacific Digestive Week) 2016. Kobe, Nov.
- 12) Sumiyama K, Kobayashi M. Enteric nervous system visualization with cresyl violet-assisted confocal laser endomicroscopy -Progress Overview FY2016-. The 3rd International Symposium for Scientific Research on Innovative Areas "Multidisciplinary Computational Anatomy and Its Application to Highly Intelligent Diagnosis and Therapy". Nara, Mar.
- 13) 加藤正之. (ワークショップ1 : 内視鏡分野におけるデータベースの現状とその可能性-Japan Endoscopy Database (JED) Projectを中心として-) 胆膵内視鏡分野における第1期 Japan Endoscopy Database (JED) プロジェクトの活動報告. 第91回日本消化器内視鏡学会総会. 東京, 5月.
- 14) 古橋広人, 加藤正之, 郷田憲一. (JGES core session 1-パネルディスカッション-) Simplified NBI classificationを用いたバレット食道・表在癌観察における診断一致率と精度に関する検討~多施設共同研究~. 第91回日本消化器内視鏡学会総会. 東京, 5月.
- 15) 原 裕子, 郷田憲一, 炭山和毅. (ビデオワークショップ2 : 上部消化管EMR/ESDの課題克服と新たな展開) 表在性非乳頭部十二指腸上皮性腫瘍に対する内視鏡的切除術の有効性-Short and long term outcomes-. 第91回日本消化器内視鏡学会総会. 東京, 5月.
- 16) 小林雅邦, 炭山和毅, 下島直樹. (ワークショップ10 : 機能性消化管障害の内視鏡診療) ブローブ型共焦点内視鏡を用いた消化管壁深層の観察. 第91回日本消化器内視鏡学会総会. 東京, 5月.
- 17) 池田圭一, 仲吉 隆, 金山はるか. (パネルディスカッション2 : 安全で確実な内視鏡診療のためのリスクマネジメント) 当院内視鏡部における医療安全への取り組み-Team STEPPSの視点から-. 第102回日本消化器内視鏡学会関東支部例会. 東京, 6月.
- 18) 猪又寛子, 玉井尚人, 炭山和毅. (パネルディスカッション1 : 画像強調内視鏡-日常診療における現状と今後の展開-) 大腸微小ポリープの質的診断における自家蛍光内視鏡の有用性. 第102回日本消化器内視鏡学会関東支部例会. 東京, 6月.
- 19) 荒川廣志, 炭山和毅, 田尻久雄. (ワークショップ11 : 下咽頭・頸部食道表在癌の診断と治療) 下咽頭・頸部食道の解剖学的検討. JDDW 2016 (第24回日本消化器関連学会週間). 神戸, 11月.
- 20) 大谷友彦, 炭山和毅. (ビデオシンポジウム : こうすれば上達する消化管EMR/ESD 指導と研修の立場から) ヨーロッパにおける内視鏡教育の難しさ. 第103回日本消化器内視鏡学会関東支部例会. 東京, 12月.

IV. 著 書

- 1) 小林雅邦, 炭山和毅. 胃・十二指腸 症例アトラス [胃] Confocal laser endomicroscopy (胃). 田尻久雄 監修, 加藤元嗣 (国立病院機構函館病院), 井上晴洋 (昭

和夫), 田中信治 (広島大), 斎藤 豊 (国立がん研究センター中央病院) 編. 新しい診断基準・分類に基づいたNBI/BLI/LCI内視鏡アトラス: Advanced Diagnostic Endoscopy. 東京: 日本メディカルセンター, 2016. p.172-5.

- 2) 炭山和毅. 序章: IEEの臓器別活用法と分類 1. 画像強調観察(IEE)とは? 田尻久雄監修, 斎藤 豊(国立がん研究センター中央病院), 炭山和毅編. 画像強調内視鏡の診断ロジック: 見えないものが観えてくる! 東京: 羊土社, 2016. p.10-2.
- 3) 土橋 昭, 郷田憲一. 第1章: 食道のIEE観察 1. ここがポイント! 咽頭~食道の観察の仕方 ①病変発見まで. 田尻久雄監修, 斎藤 豊(国立がん研究センター中央病院), 炭山和毅編. 画像強調内視鏡の診断ロジック: 見えないものが観えてくる! 東京: 羊土社, 2016. p.34-40.
- 4) 樺 俊介, 炭山和毅. 第2章: 胃のIEE観察 2. 腫瘍・非腫瘍の鑑別と範囲診断 ②症例 Case 5. 隆起(胃底腺型胃癌). 田尻久雄監修, 斎藤 豊(国立がん研究センター中央病院), 炭山和毅編. 画像強調内視鏡の診断ロジック: 見えないものが観えてくる! 東京: 羊土社, 2016. p.131-6.
- 5) 川原洋輔, 加藤正之. 第2章: 胃のIEE観察 2. 腫瘍・非腫瘍の鑑別と範囲診断 ②症例 Case 10. 2型・3型進行胃癌と胃潰瘍の鑑別. 田尻久雄監修, 斎藤 豊(国立がん研究センター中央病院), 炭山和毅編. 画像強調内視鏡の診断ロジック: 見えないものが観えてくる! 東京: 羊土社, 2016. p.157-62.

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
准教授:	堀野 哲也	HIV感染症, 細菌感染症, 抗菌化学療法
講 師:	竹田 宏	感染症, 呼吸器感染症, 院内感染対策
講 師:	吉川 晃司	感染症, 院内感染対策
講 師:	中澤 靖	院内感染対策

教育・研究概要

I. メチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)菌血症例に関する検討

1. 葛飾医療センターで2015年度にMRSA菌血症と診断された32例を対象に臨床的検討を行った。症例の年齢中央値は74歳で, 感染巣はカテーテル関連血流感染が最も多く59.4%であった。2013年以降, MRSA菌血症例数が減少し, MRSA菌血症への感染対策チーム(ICT: Infection Control Team)介入率の上昇が認められたが, ICT介入例でも治療開始後の血液培養未施行例がみられた。vancomycin (VCM), teicoplanin (TEIC) 使用例は全例で治療薬物モニタリング(TDM: Therapeutic Drug Monitoring)が実施されていたが, 初回血中濃度が目標値より低い例がVCM, TEICともに多くみられた。VCMでは初期設定の再検討が, TEICでは高用量のローディングが必要と思われた。daptomycin (DAP), linezolid (LZD) 使用例は初期治療薬を長期使用後に変更した例が多く, 重症例, 血液培養持続陽性例ではDAPを, VCM無効の肺炎例ではLZDを早期から考慮する必要があると考えられた。

2. 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。以前に我々はメチシリン感受性黄色ブドウ球菌(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 3mg/dL以上の3つが宿主側の独立予測因子であることを明らかにした。

MSSAと同様に, 附属病院で発症したMRSA菌血症例における播種性感染の予測因子を解析し, 分離されたMRSA検体に対する病原遺伝子解析を実

施している。

II. インテグラーゼ阻害剤 (INSTI) とカルシウム非含有リン吸着剤との相互作用について

抗 HIV 薬の一つである INSTI はカルシウムなどの多価陽イオンと同時に服用するとキレートを形成して吸収が低下するが、カルシウム非含有リン吸着剤との相互作用は不明であり、検討した。附属病院感染制御部に通院中の HIV 感染者で INSTI を服用し、さらに慢性腎臓病に対してカルシウム非含有リン吸着剤を服用している患者 2 人を対象とした。INSTI とカルシウム非含有リン吸着剤を同時に服用し、0、15、3、6、9 時間後の INSTI の血中濃度を高速液体クロマトグラフィーを用いて測定した。ラルテグラビルと炭酸ランタンを服用している患者でラルテグラビルの最高血中濃度に達する時間の延長がみられたが、明らかな血中濃度低下は認められなかった。今回の検討では明らかな相互作用は認められなかったが、今後さらに症例数を増やし検討する必要がある。

III. トキソプラズマ感染症の新たな診断法の開発及び疫学調査

1. 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

Toxoplasma gondii は原虫の 1 種であり、全人口の約 30% が感染しているとされるため、最も感染戦略が成功した寄生虫であると言える。大部分の健康人においてトキソプラズマ症は無症候、または軽症で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が形成され、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。ただし 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が脳炎や肺炎の原因となり、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。こうした再燃の病態評価や感染時期を推測する検査法は、保険診療で実施される抗体検査では不十分であることが多い。

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)、被検血清の最高希釈倍率をもって抗体価とする。LD50 が 16 倍希釈以上となる場合、感染ありと判定する。ただし、ダイテストの判定は評価者のスキルに依存するところが大きく、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、緑色蛍光タンパク質 (Green Fluorescent Protein: 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。マイクロミニピッグを用いた感染実験から得た感染急性期血液と、未感染血液を比較した改良型ダイテスト (Toxoplasma Killing Observation test: TOKIO test) 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。

2. HIV 感染者におけるトキソプラズマ罹患率と、そのリスク評価

HIV 感染者では CD4 陽性リンパ球の減少に伴い、AIDS を発症する。AIDS 指標疾患の一つにトキソプラズマ脳炎があり、トキソプラズマ感染者ではそのリスクが増加する。大部分の症例では、過去に感染し中枢神経に潜伏していたブラディゾイトが、宿主の免疫低下に伴い再活性化することで発症することが知られている。しかし、日本の HIV 感染者におけるトキソプラズマ罹患率に対する十分な評価はなく、そのリスク因子も明らかではない。我々は附属病院外来に通院する 400 人の HIV 感染者から同意を得て、トキソプラズマ感染に関する血清学的な評価を実施した。結果、抗トキソプラズマ IgG 抗体保有者は 33 例確認され (8.3%)、いずれも Sabin-Feldman Dye Test が陽性であった。得られた抗体保有率は、過去に妊婦を対象に行われた調査と同等の結果であり、HIV 感染との相関関係は認められなかった。また本研究の参加者に実施したアンケート調査から、食習慣よりも猫の飼育歴との相関関係が認められ、リスク因子であると考えられた。

IV. 院内感染対策

1. 黄色ブドウ球菌に対するクロルヘキシジンおよびオラネキシジンの消毒効果

近年、CDC のガイドラインなどを参考にして、我が国でも手術術野や血管内留置カテーテル挿入部などの皮膚消毒において Chlorhexidine gluconate (CHG) が多用されるようになってきた。一方、CHG と同じビグアナイド系殺菌消毒薬である

Olanexidine gluconate (OLN) が最近上市され、手術術野を中心に使用されるようになった。院内感染対策の一助とするため、血液ならびに創部培養から検出された黄色ブドウ球菌に対する CHG および OLN の最小発育阻止濃度を測定した。OLN は CHG に比し臨床分離黄色ブドウ球菌株に対して高い消毒効果を示した。OLN は現在アルコール添加無しで実臨床に供されているが、臨床的效果も更に確認されることで、アルコールアレルギーや手術室での引火事故の解決策となり得る消毒薬としても期待される。

2. 紫外線 (UVC) 照射器による手術室環境消毒

手術室は高度な医療機器が多く配置され清掃が難しく、環境の汚染が危惧される部署である。近年欧米にて *C. difficile* や耐性菌等の環境を介した感染を防止するため、紫外線照射や過酸化水素噴霧による環境消毒 (No touch disinfection method: NTD) が用いられるようになってきた。NTD の有効性を明らかにするため、手術室にて紫外線照射器 UVDI-360 (UVDI 社) による環境消毒を実施した。照射前陽性になった部位の 76% で照射後の培養が陰性化した。NTD によって環境表面に定着した細菌が減少または消失することが確認された。

「点検・評価」

1. 院内感染対策の推進により MRSA 菌血症例が減少した。ICT は病態に応じた抗 MRSA 薬の選択、及び適切な投与量を推奨し、治療開始後も積極的に介入していく必要がある。附属病院は MRSA 菌血症例が少ないため、今後も症例を蓄積し、分離検体からの病原遺伝子解析を継続していく。

2. HIV 感染症は抗 HIV 薬の進歩によってコントロール可能な慢性感染症の一つとなり、慢性腎臓病などの慢性疾患の合併が近年問題となっている。そのため、本研究で対象としたインテグラーゼ阻害剤とカルシウム非含有リン吸着剤を併用する患者は今後増加すると考えられる。今後さらに症例数を増やし、これらの薬剤の相互作用を明らかにしていく。

3. エントリーした HIV 感染者 400 人を対象に、トキソプラズマ罹患率とそのリスクについて解析を行っている。また、トキソプラズマ症の血清学的診断法である Sabin-Feldman Dye Test (SFDT) を用いて検体の評価を行い、その妥当性を検討した。さらに SFDT の改良を目的に、遺伝子組換え原虫を用いた新規検査方法の開発を実施した。また、SFDT 検査試料として必要なアクセサリーファク

ター (健常人血清) の安定した供給源として、日本赤十字社と契約を結び、十分量の検体が確保可能となった。以上の結果を基に幾つかの公的研究費を獲得できたため、今後も研究を発展、継続させていく予定である。

4. OLN 使用及び NTD 導入による細菌学的効果は確認された。それが臨床的に医療関連感染 (SSI) と関連性があるかは、今後の研究課題である。また、多施設で分離された株を元に更なる研究が必要である。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Nakaharai K, Sakamoto Y¹⁾, Yaita K (Kurume Univ), Yoshimura Y¹⁾, Igarashi S (Yokohama Brain Spine Ctr) and Tachikawa N¹⁾ (¹Yokohama Municipal Citizen's Hosp). Drug-induced liver injury associated with high-dose ceftriaxone: a retrospective cohort study adjusted for the propensity score. *Eur J Clin Pharmacol* 2016; 72(8): 1003-11.
- 2) Matsumoto K¹⁾, Kurihara Y¹⁾, Kuroda Y¹⁾, Hori S, Kizu J¹⁾ (¹Keio Univ). Pharmacokinetics and brain penetration of carbapenems in mice. *J Infect Chemother* 2016; 22(5): 346-9
- 3) 保科斉生, 青沼宏佳, 堀 誠治, 嘉糠洋陸. 活動期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. *Clin Parasitol* 2016; 27(1): 105-8.

II. 総 説

- 1) 堀野哲也. 【「糖尿病と尿路感染症」について】SGLT2 阻害薬における尿路感染症 overview. *日化療会誌* 2016; 64(5): 719-25.
- 2) 堀野哲也. 【注射用抗菌薬の最新トレンド】昨今関心の高い領域における注射用抗菌薬の使い方 腎臓内科領域 糖尿病患者を中心に. *感染と抗菌薬* 2016; 19(4): 317-22.
- 3) 堀野哲也. 【肺炎球菌感染症の今日的话题】肺炎球菌感染症に対する抗菌薬療法. *臨と微生物* 2016; 43(4): 329-34.
- 4) 堀野哲也. 【もう慌てない! 重症尿路性器感染症のマネジメント】尿から ESBL 産生菌・MRSA・MDRP が分離されたらどのように対応するか? *臨泌* 2016; 70(8): 598-604.
- 5) 保科斉生, 嘉糠洋陸. 【古くて新しい日和見感染症】原虫感染症 クリプトスポリジウム症. *臨と微生物* 2017; 44(1): 83-8.

Ⅲ. 学会発表

- 1) 堀野哲也. (シンポジウム 12: 抗菌薬の適正使用) 抗菌薬の適正使用医療機関相互ネットワークにおける課題. 第 90 回日本感染症学会総会・学術講演会. 仙台, 4 月.
- 2) Hoshina T, Yamaji K, Hori S, Kanuka H. Human tapeworms: Characterisation of Diphyllbothriasis and Taeniasis in Tokyo, Japan 2011-2015. ASTMH (American Society of Tropical Medicine and Hygiene) 65th Annual Meeting. Atlanta, Nov.
- 3) 保科斉生, 小林大晃, 宮島真希子, 李 広烈, 中拂一彦, 千葉明生, 清水昭宏, 保阪由美子, 佐藤文哉, 堀野哲也, 中澤 靖, 吉川晃司, 吉田正樹, 堀 誠治. (口頭) 当院で 5 年間に経験した条虫症のまとめ. 第 90 回日本感染症学会学術総会・学術講演会. 仙台, 4 月.
- 4) 保科斉生, 青沼宏佳, 堀 誠治, 嘉糠洋陸. (口頭) 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. 第 85 回寄生虫学会大会. 宮崎, 3 月.
- 5) 吉川晃司, 坂本和美, 出雲正治, 長谷部恵子, 清田浩, 堀 誠治. (ポスター) 当院における MRSA 菌血症例の発生動向と臨床的特徴, 治療状況. 第 64 回日本化学療法学会総会. 神戸, 6 月. [日化療会誌 2016; 64(Suppl.A): 228]
- 6) 吉川晃司, 坂本和美, 清田 浩, 堀 誠治. (口頭) 当院における最近 5 年間の MRSA 菌血症例に関する検討. 第 65 回日本感染症学会東日本地方会学術集会・第 63 回日本化学療法学会東日本支部総会合同学会. 新潟, 10 月. [感染症誌 2017; 91(1): 77]
- 7) 吉川晃司, 清田 浩. (口頭) 経過中 RPR が陰性を示した扁桃梅毒, 梅毒性頸部リンパ節炎の症例. 日本性感染症学会第 29 回学術集会. 岡山, 12 月. [日性感染症会誌 2016; 27(2): 270]
- 8) 中澤 靖. (シンポジウム 21: はじめての TeamSTEPPS) なぜ TeamSTEPPS を導入するのか - 高信頼性組織の考え方. 第 32 回日本環境感染学会総会・学術集会. 神戸, 2 月.
- 9) Nakazawa Y, Mishima Y. The effect that applied TeamSTEPPS to an infection control program in a Japanese university hospital. 2016 TeamSTEPPS National Conference. Washington, D.C., June.
- 10) 中澤 靖. (Young Investigator レクチャー 6) 病院における耐性菌マネージメント - 高信頼性組織を目指した取り組み. 第 90 回日本感染症学会総会・学術講演会. 仙台, 4 月.
- 11) 中澤 靖. (シンポジウム: 医療安全と感染対策) 感染対策. 第 115 回日本皮膚科学会総会. 京都, 6 月.

V. その他

- 1) 天野方一¹⁾, 小林政司¹⁾, 保科斉生, 岡田秀雄¹⁾, 長谷川俊男¹⁾, 川口良人¹⁾ (¹⁾神奈川県立汐見台病院), 横尾 隆. *Salmonella enterica ssp.arizonae* 菌血症に腸腰筋膿瘍および胸椎椎間板炎を合併した 78 歳女性の 1 例. 日内会誌 2017; 106(1): 84-9.

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. 睡眠時無呼吸症における歯科の役割

閉塞性睡眠時無呼吸 (OSA) の治療として歯科医師は、口腔内装置 (Oral Appliance: OA), 口腔外科の手術, 小児矯正 (上顎骨急速拡大) に関わっている。

1. OA

OSA の保存的治療のひとつである OA は 2004 年より保険適応となった。現在本邦の保険適応基準では、医科において OSA の診断に基づき、OA の適応であると診断され、医師からの紹介があることを前提に、 $AHI < 20$ が推奨されている。しかし CPAP が使用できない場合に OA を使用するという CPAP の補助的な役割も果たしている。OSA は仰臥位睡眠中に舌根の沈下や軟口蓋による咽頭腔の狭窄が生じて呼吸障害が生じる。OA は舌を前方に引き上げるにより咽頭腔の開大を図って呼吸障害を改善する。OA 治療によりいびきは 90% 以上の症例で患者の満足が得られる程度にまで改善し、日中の眠気も軽くなることが確認されている。また OA 装着時の AHI が 10/h 以下のときに治療効果ありとする場合、軽症から中等症例では 57~81%、重症例では 14~61%、平均して 52% に有効であると報告されている。OSA の顎顔面形態の要因のひとつである下顎の劣成長、小下顎症は OA の治療効果が良好であり、日本人の適応が広いといわれている。

2. 睡眠外科手術

CPAP と OA はともに対症療法であり、継続使用することで効果が維持されるが、OSA の根本治療として近年睡眠外科手術が注目されている。睡眠外科手術は 2007 年にスタンフォード大学が Two Phase Surgery Protocol を提唱している。このプロトコルでは、第 1 段階 (phase1) として鼻腔、軟口蓋、舌根部などの軟組織に対する手術を行い、効果が不十分な場合、第 2 段階 (Phase2) として硬組織、特に顎骨に対する手術を行っている。歯科では Phase2 を取り扱い、術式としては、舌骨上筋群前方牽引術 (Genioglossal Advancement: GA) と、

上下顎同時前方移動術 (Maxillo-Mandibular Advancement: MMA) がある。GA は舌骨上筋群を前上方に牽引して、舌骨を挙上することで気道を拡大する方法である。MMA は、上下顎骨を同時に前方移動することで、軟口蓋部から舌根部にかけての気道が効果的に拡大される。2016 年に報告された MMA の治療についてのメタアナリシスによると、 AHI が 50% 以上減少しかつ $AHI_{20/h}$ 未満を手術の成功と定義した場合、成功率は 85.5%、MMA 後の AHI が 5/h 未満を OSA の治療と定義した場合、治療率は 38.5% であり、ESS の改善も認めたと報告されている。

3. 小児矯正：上顎急速拡大 (Rapid Maxillary Expansion: RME)

小児 OSA では、アデノイド、口蓋扁桃肥大に代表される小児特有のリンパ系組織の肥大や、鼻疾患、歯科的には上下顎骨の劣成長が原因となることが多いが、アデノイド増殖や扁桃肥大が原因ではない小児の OSA 患者に対して、矯正装置を装着し上顎を急速に拡大して拡大部分が骨化するまで固定する RME の有効性が近年米国で報告されている。近年の研究で RME の上気道通気障害の改善におよぼすメカニズムが明らかになっている。現時点では、RME は OSA の診断が確定した小児に適応される治療法であるが、明らかな小顎を認め、将来の OSA 発症の可能性が高い場合にも歯科矯正的介入を行い、小児期に適切な顎顔面形態を獲得し成人期での OSA 発症を予防するという考え方も提案されている。RME は小児 OSA の治療だけでなく、将来の OSA 発症の予防に役立つ可能性を秘めており、本邦への応用が検討課題である。

OSA には様々な治療法があり、多くの診療科が治療に携わっている。それぞれの専門性を生かし、患者の一人一人に合わせた治療を計画し、OSA を長期的にフォローしていくことが必要ではないかと考える。よりよい OSA の治療計画を実践するにあたって、良好な医科と歯科の連携を持ち、円滑な睡眠医療を提供していくことが重要である。

II. 口腔粘膜創傷治療における神経成長因子と神経成長因子前駆体の役割

神経成長因子前駆体はヒト各種唾液腺より唾液中へ分泌されている。また、神経成長因子の受容体であるトロポミオシン受容体キナーゼ A と p75 ニューロトロフィン受容体は、上皮細胞、血管内皮細胞、線維芽細胞、唾液腺導管細胞と腺房細胞など、ヒト口腔内軟組織の様々な細胞に局在する。In vitro 創

傷モデルにおいて、神経成長因子は細胞の生命維持、アポトーシス、細胞増殖、細胞遊走、炎症、血管新生、組織修復など多くの創傷治癒過程に関与する。口腔内創傷が癒痕化を伴わず速やかに治癒することに、神経成長因子が重要な役割を果たすことが示唆される。今後、口腔内創傷治癒過程における唾液内神経成長因子前駆体の機能に関する研究の推進が期待される。さらに、神経成長因子やその前駆体の口腔内難治性潰瘍や創部への局所塗布による創傷治癒促進効果について、動物実験や臨床試験によって検討されることが望まれる。

Ⅲ. 当科における薬剤関連顎骨壊死 (Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw: MRONJ) 患者の実態調査

ビスフォスフォネート (Bisphosphonate: BP) 製剤は、固形癌の骨転移や腫瘍随伴性の高カルシウム血症、多発性骨髄腫などの骨関連事象の予防や治療、また骨粗鬆症などの骨代謝疾患の治療に広く用いられている。しかし、その有害事象である BP 製剤に関連した顎骨壊死 (Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw: BRONJ) は、一度発症すると壊死組織の搔爬や抗菌薬などの治療には反応しにくく難治性である。また、近年、BP 製剤とは作用機序の異なる抗 RANKL 抗体 (デノスマブ) や、血管新生阻害薬 (ベバシズマブ、スニチニブ) などの新規治療薬に関連した顎骨壊死の報告も散見され、MRONJ と総称されるようになった。今回、当科での MRONJ 発症状況を調査した。

調査対象は、2014 年 1 月から 2016 年 1 月に附属病院歯科を受診し、MRONJ と診断した 24 例とした。年齢、性別、原疾患 (骨粗鬆症または悪性腫瘍病名)、薬剤名、薬剤開始時期から顎骨壊死発症時までの投与期間、ステロイド使用の有無、糖尿病の既往の有無、抗腫瘍薬による化学療法の有無、発症契機、顎骨壊死の発症部位、stage 分類、加療内容、顎骨壊死発症後の薬剤継続の有無について、担当医がプロトコルに記入した。なお、MRONJ の診断は、米国国際顎顔面外科学会 (AAOMS) により定義された診断基準に沿って行った。

24 例のうち原疾患は乳癌、前立腺癌の患者が多く 14 例だった。投与経路は注射剤が 18 例、経口剤が 6 例で、そのうち新規治療薬単体投与は 7 例であった。部位別では下顎が 20 例、上顎が 4 例で、ほぼ全例でリスクファクターのうち化学療法、ステロイド療法、糖尿病のいずれかを認めた。stage 分類では、Ⅰが 4 例、Ⅱが 14 例、Ⅲが 6 例だった。

発症契機としては、自然発症が 14 例、外科処置後が 10 例であった。

骨吸収抑制薬や血管新生阻害薬の投与中患者では、顎骨への外科的侵襲や細菌感染などが MRONJ 発症に深く関与している可能性が示唆される。そのため、これらの薬剤投与前に抜歯などの外科処置を完了することや、投与中は定期的な歯科受診や口腔管理を徹底し、口腔内感染症に留意する必要がある。

「点検・評価」

病院歯科の役割を果たす上で、医科歯科連携の構築とチーム医療への参画は必須である。周術期口腔機能管理や栄養サポートチームへの参画、集中治療室口腔管理ラウンドなどが院内医科歯科連携による代表的な医療活動である。それらに加えて、OSA 症治療における歯科矯正治療、OA 作製、口腔外科的手術の重要性が指摘されて久しい。当科では以前より睡眠時無呼吸症外来を設置し、関係各科と連携しながら OA 作製と装着を行なっている。今後も良好な医科歯科の連携のもと、円滑な睡眠医療を提供していくことが重要である。

近年、BP 製剤や抗 RANKL 抗体、血管新生阻害薬などによる MRONJ が問題となっている。当科では、これまで MRONJ 症例を蓄積し、その病態と治療法について検討を行なってきた。MRONJ への対応で最も重要なことは、原因となる薬剤投与前に口腔管理を徹底することである。患者の骨粗鬆症や悪性腫瘍治療を完遂するためにも、顎骨壊死発症予防を目的とした処方医と歯科の適切な医療連携が重要となる。

口腔粘膜創傷治癒における神経成長因子と神経成長因子前駆体の役割に関する基礎的研究は、オスロ大学との共同研究として 2004 年より行われている。In vitro 研究において、

ヒト唾液内に分泌される神経成長因子前駆体が口腔粘膜ケラチノサイトの増殖や細胞移動に重要な役割を果たすこと、ひいては口腔粘膜創傷治癒に深く関与することが明らかとなった。今後、神経成長因子やその前駆体の口腔内難治性潰瘍や創部への局所塗布による創傷治癒促進効果についての臨床的検討が望まれる。

研究業績

Ⅰ. 原著論文

- 1) 加藤友莉奈, 伊介昭弘, 高山岳志, 秋山浩之, 林勝彦. 高安動脈炎患者の抜歯における周術期管理の 1 例. 有病者歯医療 2016; 25(4): 280-4.

2) Schenck K¹⁾, Schreurs O¹⁾, Hayashi K, Helgeland K¹⁾ (¹Univ Oslo). The role of nerve growth factor (NGF) and its precursor forms in oral wound healing. Int J Mol Sci 2017; 18(2): E386.

II. 総 説

1) 高倉育子. 睡眠時無呼吸症における歯科の役割. 耳鼻展望 2017; 60(1): 41-4.

III. 学会発表

- 1) 米澤輝久, 丸本美奈子, 桐原有里, 玉井和樹, 伊介昭弘, 林 勝彦. (ポスター) 骨形成性エプーリスの 1 例. 第 119 回成医学会第三支部例会. 狛江, 7 月.
- 2) 米澤輝久, 玉井和樹, 桐原有里, 伊介昭弘, 林 勝彦. (ポスター) 小児にみられた顎関節不完全脱臼の 2 例. 第 29 回日本顎関節学会総会・学術大会. 箱根, 7 月. [日顎関節誌 2016; 28(Suppl.): 129]
- 3) 高山岳志, 秋山浩之, 加藤友莉奈, 押岡弘子, 小泉桃子, 高倉育子, 林 勝彦. (ポスター) 当科における薬剤関連顎骨壊死 (MRONJ) 患者の実態調査. 第 133 回成医学会総会. 東京, 10 月.
- 4) 桐原有里, 伊介昭弘, 玉井和樹, 林 勝彦. (口頭) 小耳症形成手術の既往を有する患者の耳介蜂窩織炎が原因と考えられた化膿性顎関節炎の 1 例. 第 30 回日本口腔リハビリテーション学会学術大会. 京都, 11 月.
- 5) 丸本美奈子, 秋山浩之, 桐原有里, 小泉桃子, 伊介昭弘, 林 勝彦. (口頭) 下顎に転移した腎細胞癌の 1 例. 第 61 回日本口腔外科学会総会・学術大会. 千葉, 11 月.
- 6) 丸本美奈子, 伊介昭弘, 土屋絵美, 米澤輝久, 桐原有里, 玉井和樹. (ポスター) 上顎前歯部に発生したエナメル上皮腫の 1 例. 第 120 回成医学会第三支部例会. 狛江, 12 月.
- 7) 杉山雄紀, 高山岳志, 林 勝彦, 秋山浩之, 加藤友莉奈, 古市彩乃, 伊介昭弘. (口頭) 第Ⅷ因子製剤持続輸注による血友病 A 患者の周術期管理の 1 例. 第 26 回日本有病者歯科医療学会・学術大会. 金沢, 3 月.

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
 准教授：加藤 陽子 輸血医学, 小児血液腫瘍学
(小児科より出向)
 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)

輸血部では昨年同様, 本学の医学生, 研修医, 看護学生のみならず, 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輸血医学の教育を行った。担当は附属病院輸血部の医師, 臨床検査技師を中心に, 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. 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

造血細胞移植 (輸注) 時には, しばしば嘔吐, 発熱, 血圧低下, 不整脈, 出血傾向, 呼吸困難など, 主に保存液・凍害防止剤・抗凝固剤に由来する様々な有害事象が生ずる。しかし, 移植の方法別の症状や頻度, 重症度は不明である。これらを正確に把握することは, 予防や発症時の対応に有用であり, より安全な移植に寄与すると考えられる。福島医科大学 (代表: 大戸 齊教授) を主管として, 2013 年 9 月より登録を開始し, 2016 年 8 月末日までに 1,132 症例が集積された。解析の詳細はこれからであるが, 全体としては血圧の変動が最多で, 特に骨髓移植で高頻度であった。末梢血幹細胞移植では悪心・嘔気, SpO₂ の低下が多かった。今後, 凍結の

有無、凍害防止剤、血液型一致・不一致など、様々な角度からの検討で、造血幹細胞移植時の問題点と対応が明らかになり、移植時の安全性は更に高まると期待される。

2. アフェレーシスによる単核球採取の安全性の向上に向けて

アフェレーシスによる自家末梢血幹細胞採取は、約30年の歴史があり、安全性は確立されているとあってよい。一方、同種末梢血幹細胞採取は、2010年に骨髓バンクが非血縁のドナーからの幹細胞採取・移植を導入したこともあり、血縁ドナーも含め、健常ドナーからの採取が徐々に増えている。また、現在は、悪性神経腫瘍に対する免疫療法用に、患者自身の単核球を用いるなど、アフェレーシスによる細胞採取が広く行われている。注意すべきは患者が神経症状を有することが多く、アフェレーシス中のイベントが少なくないことである。従って、イベントを予測し、発生した場合には速やかに対処できるよう、シミュレーションしておく必要があり、現在、これまでの症例を見直し、これらについてまとめているところである。

3. その他、多施設共同研究、当院からの報告など

診療科別の輸血副作用発生率に関する調査結果が、藤井康彦准教授（山口大学）によって報告された。当院を含む17の大学病院のデータによるもので、血小板製剤による副作用は血液内科（3.84%）、小児科（4.79%）で、新鮮凍結血漿による副作用は、腎臓内科、腎センター（4.12%）で高頻度であることが明らかとなった。これらの製剤では、発疹や蕁麻疹、搔痒感などアレルギー反応による症状が主体であるのに対し、赤血球製剤では、発熱が高頻度であった。この情報は病棟などで輸血患者の経過観察を行う看護師にとっても有用な情報といえる。

本年度、当部からは日本輸血・細胞治療学会総会において、「院内チーム医療」の一環として行われている、手術前のハイリスク症例カンファレンスへの参加の意義について報告した。不規則抗体の保有者では当然であるが、そうでない場合でも予め患者の病態を把握し、出血の可能性や術後管理上の問題点を認識しておくことは、適切な血液の準備につながる。また、カンファレンスへの参加は、臨床検査技師が検査室から出て、実際の臨床への関与を肌で感じるができるという点で、教育効果も大きい。

「点検・評価」

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）」は、鑑別用のアルゴリズムを提示するなどして、前年度で終了した。現在、これを用いた報告はあるものの、まだ実用的であるとの評価は得られていない。輸血後の呼吸困難は、頻度は少ないものの、一定の割合で生じており、今後、数年かけて当院におけるデータをまとめ、適宜、修正をするなどして有用性の高いアルゴリズムを完成させたい。

前述のごとくアフェレーシスは輸血部にとって、最も臨床に貢献できる技術の一つである。それだけに安全性を最高レベルに高めておく必要がある。脳神経外科患者の経験から、状態の不安定な患者への対応の要点が見えてきたが、今後は様々な診療科からのオーダーも予想され、何れの場合も安全で質の高い細胞の採取・提供ができるよう、患者ケア、採取方法や保管管理など、検討を深めていきたい。

多施設共同研究として、「赤血球抗原に対する小児同種免疫に関する研究」が計画されている。新生児と同種抗体産生については、小規模の報告はあるものの、年齢別の抗体産生について、種類や頻度、臨床的意義など、わが国における正確なデータはない。これらを明らかにすることで新生児の輸血はより安全なものになるであろう。

その他、院内において、クリオプレシピテートや自己血由来フィブリン糊を作成し、提供を考えているが、製剤の有効性、臨床的意義、cost-effectivenessなどを事前に検討し、導入後は、それらのデータを基に検証し、エビデンスを作り上げた。

2016年、輸血オーダーリングを開始した。2017年には電子カルテが導入されることから、その準備に追われている。しかし、いかなる状況にあっても、教育や研究活動は大学病院の使命であり、それなくして大学病院輸血部としての存在意義は乏しい。今後も、常に輸血臨床のレベル向上を目指した取り組みを推し進めていきたい。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Akasaki Y, Kikuchi T, Homma S, Koido S, Ohkusa T, Tasaki T, Hayashi K, Komita H, Watanabe N, Suzuki Y, Yamamoto Y, Mori R, Arai T, Tanaka T, Joki T, Yanagisawa T, Murayama Y. Phase I/II trial of combination of temozolomide chemotherapy and immunotherapy with fusions of dendritic and glioma

cells in patients with glioblastoma. *Cancer Immunol Immunother* 2016; 65(12) : 1499-1509.

- 2) Ohara Y, Ohto H, Tasaki T, Sano H, Mochizuki K, Akaihata M, Kobayashi S, Waragai T, Ito M, Hosoya M, Nollet KE, Ikeda K, Ogawa C, Kanno T, Shikama Y, Kikuta A. Comprehensive technical and patient-care optimization in the management of pediatric apheresis for peripheral blood stem cell harvesting. *Transfus Apher Sci* 2016; 55(3) : 338-43.
- 3) 藤井康彦 (山口大), 田中朝志 (東京医科大), 小高千加子¹⁾, 加藤栄史 (愛知医科大), 米村雄士 (熊本大), 藤島直仁 (秋田大), 佐々木さき子 (岩手医科大), 奈良崎正俊 (山形大), 大澤俊也²⁾, 田崎哲典, 吉場史朗 (東海大), 岩尾憲明²⁾ (²順天堂大), 越知則予 (名古屋市立大), 小林洋子 (福井大), 橋本 誠 (神戸大), 児玉るみ (島根大), 川野洋之 (久留米大), 竹ノ内博之 (宮崎大), 金光 靖 (近畿大), 野間口由利子 (福岡大), 紀野修一 (日本赤十字社北海道ブロック血液センター), 五十嵐滋³⁾, 石井博之 (日本血液製剤機構), 大谷慎一 (北里大), 大隈 和¹⁾, 岡崎 仁 (東京大), 北澤淳一 (福島医科大), 日野 学³⁾, 百瀬俊也³⁾ (³日本赤十字社), 浜口 功¹⁾ (国立感染症研究所). 診療科別輸血製剤副作用発生率の調査. *日輸血細胞治療会誌* 2016; 62(3) : 451-8.

II. 総 説

- 1) 田崎哲典. 輸血のコンサルテーション. 第26回北海道輸血シンポジウムプロシーディングス 2016; 94-8.

III. 学会発表

- 1) 市井直美, 長谷川智子, 堀口新悟, 伊藤幸子, 石橋美由紀, 石井謙一郎, 山下香奈子, 岡田亜由美, 飛内英里, 影山有美子, 早川修司, 笠間絹代, 田崎哲典. 輸血部門が参加した, 院内チーム医療について. 第64回日本輸血・細胞治療学会総会, 京都, 4月. [日輸血細胞治療会誌 2016; 62(2) : 332]
- 2) 澤村佳宏¹⁾, 鈴木裕子¹⁾, 大塚節子¹⁾, 池田和彦¹⁾, 権田憲士¹⁾, 岡井 研¹⁾, 高橋裕志¹⁾, 立花和之進¹⁾, 田崎哲典, Nollet KE¹⁾, 高木忠之¹⁾, 青田恵郎¹⁾, 紺野慎一¹⁾, 菅野隆浩¹⁾, 大戸 斉¹⁾ (¹福島医科大). 自己血での保存前白血球除去は有効か 股関節手術での無作為化 cross-over 研究結果. 第108回日本輸血・細胞治療学会東北支部例会. 盛岡, 2016年3月 [日輸血細胞治療会誌 2016; 62(3) : 501-2]
- 3) 大戸 斉 (福島医科大), 田崎哲典. 臨床輸血看護師の将来の展望学会認定・臨床輸血看護師の将来像. 第64回日本輸血・細胞治療学会総会. 京都, 4月. [日輸血細胞治療会誌 2016; 62(2) : 240]

IV. 著 書

- 1) 田崎哲典. Chapter13: 輸血管理 Q73. 赤血球輸血のトリガーや輸血の効果とは? 保管法, 使用制限はどの程度か? Q75. 血小板輸血のトリガーや輸血の効果は何か? 保管法, 使用制限はどの程度か? Q77. 輸血関連急性肺障害 (TRALI) と輸血関連循環過負荷 (TACO) とはどのような病態か? Q79. 血液型不適合輸血の診断および発生時の治療法はどのようなものか? 稲田英一 (順天堂大) 編. 麻酔科クリニカルクエスト101. 東京: 診断と治療社, p.166-8, 72-4, 7-9, 82-3.

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. 食餌制限下の運動による慢性膵炎と肥満・糖尿病の発症予防効果

WBN/Kob-fatty ラットは慢性膵炎と肥満・糖尿病を併発し、骨格筋の発達不良を来す興味深い実験モデルである。我々はこのモデルラットに食餌制限と運動を併用することで膵外分泌および内分泌機能、糖代謝能力を正常レベルに維持できることを確認している。近年、骨格筋の筋量や代謝機能が種々の代謝性疾患の発症や病態の改善に寄与していることが報告されていることから、この予防効果に対する骨格筋の役割について検討した。

生後6週齢のWBN/Kob-fatty 雄性ラットを肥満群、食餌制限群、食餌制限+運動負荷群の3群に分けた。対照群には近縁の非肥満 WBN/Kob 雄性ラットを用いた。食餌制限は肥満群の約30%制限給餌、運動負荷は加負荷式自発的走運動とし、介入期間は6週間とした。

結果として、対照群に比べて肥満群では有意に筋重量が低下した。食餌制限と運動の併用は筋重量低下を軽減したが、食事制限単独では筋重量のさらなる低下が認められた。肥満群では GLUT4, ヘキソキナーゼ II, PGC-1 α , リン酸化 FoxO3a, COX-IV, HSP などのタンパク質発現量が低下し、オートファジー関連タンパク質 LC3AB-II, p62 の発現量が増加した。食餌制限と運動の併用は概ねこれらのタンパク質発現の変化を軽減したが、食事制限単独の介入効果は総じて僅かであった。

以上の結果から、筋量保持、正常ミトコンドリアの増加による代謝亢進、血糖の取り込みとリン酸化、シャペロン分子の増加が病態の慢性膵炎と肥満・糖尿病の発症予防に関与し、PGC-1 α による FoxO シグナルの抑制が一端として寄与していると考えられた。

II. 筋微細構造変化からみた遠心性収縮 (ECC) 訓練の安全性

ECC は、筋が伸張されながら収縮する様式である。

興味深いことに高強度 ECC 訓練では筋を損傷し、低～中強度では筋を強化・肥大させるという。我々は X 線回折法を用い、中等度 ECC 訓練がミオシン層線強度を顕著に低下させ、筋サルコメアの分子レベルでの結晶構造の明らかな劣化を起こすことを確認した。そこで次に、低強度 ECC 訓練が筋の結晶構造に与える効果を評価した。

8 週齢の F344 雄ラットに麻酔下に血流供給を維持したまま神経を電気刺激して足底筋を収縮させた。刺激頻度を変えることで収縮強度を調節し、300 ミリ秒の持続的収縮を、以下の条件で3秒に1回の間隔で10回誘発した：等尺性収縮（刺激頻度 100Hz）、低強度 ECC（刺激頻度 50Hz）、中強度 ECC（刺激頻度 75Hz）。また、総収縮負荷の影響を評価するために、低強度 ECC を30回連続で誘発する低強度・高容量 ECC 条件を設けた。

力-時間積分 ($N \cdot s/cm^2$) として評価された総収縮負荷は、低強度 ECC < 等尺性収縮 = 中強度 ECC < 低強度・高容量 ECC の順であった。収縮負荷の1時間後に評価した等尺性最大張力は、等尺性収縮 = 低強度 ECC < 低強度・高容量 ECC < 中強度 ECC の順であった。ミオシン層線強度は、中強度 ECC ではほとんど観察されなかったが、等尺性収縮、低強度 ECC、および低強度・高容量 ECC では収縮負荷を与えない対照群と同等の強度で認められた。

ミオシン層線強度の減弱が敏感に反映するサルコメアの結晶性の劣化は、発生する力の大きさに大きく依存し、総収縮負荷にはよらない。したがって、リハビリテーションにおいては、低強度負荷であれば ECC 訓練であっても、微細損傷を招くことなく筋力を増強する期待が持てることが示唆された。

III. ポリアミンの効果

1. 心筋細胞

ポリアミンは核酸等に作用して細胞増殖を促す一方で、膜興奮現象に関与する生理的に重要なイオンチャネルに対する修飾作用を併せもつ。運動負荷に誘発されたラット肥大心でポリアミン濃度が上昇することが報告されているが、このときに心筋細胞の興奮やカルシウム動態がどのように影響され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筋細胞の興奮活動に与える影響を若齢および新生仔ラットから調整した心筋細胞で調べた。興奮活動は心室細胞に蛍光カルシウム指示薬および蛍光膜

電位指示薬を導入することにより評価した。

ポリアミンは新生仔ラットから調整した幼若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。またポリアミンは若齢ラットから調整した非拍動性心筋細胞の細胞内カルシウム濃度を増加させたが、このときに膜電位変化は観察されなかった。以上の結果から、ポリアミンが拍動性幼若心筋細胞と非拍動性心筋細胞の異なるチャンネルに作用して細胞内カルシウム動態を変調していることが示唆された。今後は、それぞれの心筋細胞でのポリアミンの作用の分子機序を明らかにする実験を積み重ねていくことで、ポリアミンが運動性心肥大で不整脈を惹き起こす原因に関与している可能性について、明らかにしたい。

2. 骨格筋

骨格筋においてポリアミン濃度の制御は筋肥大や萎縮と関係しているが、その詳細な機序は不明である。我々はまず、筋芽細胞 C2C12 細胞系の増殖や分化に対するポリアミンの影響を調べた。ポリアミン添加によって C2C12 細胞の融合が促進され、形態的に大きい、多核の筋管細胞が増加した。他方、ポリアミンは筋芽細胞の増殖には影響しなかった。さらに in vivo での実験系で C57BL6 マウスを用い、坐骨神経の一部を傷害し、これによって脱神経された支配筋の萎縮に対するポリアミンの効果を検討した。脱神経による筋萎縮にはポリアミンの影響はみられなかったが、脱神経による健側の代償性肥大をポリアミンは促進した。現段階では、ポリアミンが筋芽細胞増殖よりもむしろ筋分化を管理することで重要な役割を演ずるかもしれないと考えているが、今後 in vivo 実験での検討を継続していきたい。

「点検・評価」

1. 教育活動

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 2 年生「自然と生命の理：選択実習（骨格筋の収縮機能評価）」を担当した。

2. 研究活動

成果は国内学会発表 9 演題であった。病態モデル動物を用いた食餌制限と運動の併用による研究は、和洋女子大学との共同研究であり成果を挙げている。殊に適度な運動が肺炎の発症を予防できるという結果は興味深い。また、肥満・糖尿病の予防においても、骨格筋の筋量や代謝機能の維持が重要であることをタンパク質発現の変化から示せた。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

の研究においては、遠心性収縮訓練による筋機能と筋微細構造の変化を検討した。安全性と効用の面からみて、低強度遠心性収縮訓練のリハビリテーションへの有用性を報告した。ポリアミンの新規な生理的役割を心筋や骨格筋において確立しようとしている。

3. 社会的活動

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、日本体力医学会関東地方会事務局、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（山口、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

Ⅲ. 学会発表

- 1) 山内秀樹, 曾 叡夫, 湊久美子 (和洋女子大), 竹森 重. 食餌制限と運動の併用による慢性膵炎と肥満・糖尿病の発症予防効果. 第 71 回日本体力医学会大会. 盛岡, 9 月. [J Phys Fit Sports Med 2016 ; 5(6) : 440]
- 2) 山内秀樹, 曾 叡夫, 湊久美子 (和洋女子大), 竹森 重. 食餌制限下の運動は骨格筋 FoxO3 シグナルを不活化して糖尿病を予防する (Chronic exercise with diet restriction prevents diabetes via inactivation of FoxO3 signal in skeletal muscle). 第 94 回日本生理学会大会. 浜松, 3 月. [J Physiol Sci 2017 ; 67(Suppl.) : S109]
- 3) 平野和弘, 中原直哉, 平塚理恵, 山内秀樹, 竹森 重. X 線回折法から評価した遠心性収縮負荷後の筋節内微細構造変化. 第 71 回日本体力医学会大会. 盛岡, 9 月. [J Phys Fit Sports Med 2016 ; 5(6) : 427]
- 4) 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と膜電位に対するポリアミンの効果. 第 71 回日本体力医学会大会. 盛岡, 9 月. [J Phys Fit Sports Med 2016 ; 5(6) : 448]
- 5) 平野和弘, 中原直哉, 山内秀樹, 平塚理恵, 山口真紀, 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. 第 133 回成医会総会. 東京, 10 月. [慈恵医大誌 2016 ; 131(6) : 158]
- 6) 山口真紀, 山澤徳志子, 大城戸真喜子, 池田道明, 栗原 貫, 山内秀樹, 竹森 重. 心興奮現象に対するポリアミンの効果 (Effect of polyamine on electrophysiological property of cardiac cells). 日本ポリア

ミン学会第8回年会. 習志野, 1月.

7) 平野和宏, 中原直哉, 山内秀樹, 平塚理恵, 山口眞紀, 竹森 重. 低強度の遠心性収縮は反復してもサルコメア構造に分子レベルでほとんど影響を与えない (Repetitive low-intensity eccentric contraction has little effect on sarcomere structure at a molecular level). 2016年度量子ビームサイエンスフェスタ (第8回 MLF シンポジウム・第34回 PF シンポジウム). つくば, 3月.

8) 山澤徳志子, 村山 尚¹⁾, 大城戸真喜子, 山口眞紀, 山内秀樹, 竹森 重, 櫻井 隆¹⁾ (¹⁾順天堂大), 大野哲生. 骨格筋に対するポリアミンの効果 (Effects of polyamines on skeletal muscles). 第94回日本生理学会大会. 浜松, 3月. [J Physiol Sci 2017; 67(Suppl.): S168]

9) 平野和弘, 山内秀樹, 中原直哉, 平塚理恵, 山口眞紀, 竹森 重. X線回折法から評価した低遠心性収縮負荷後の筋節内微細構造変化 (Evaluation by X-ray diffraction of minute structural change in the sarcomere due to the mild-intensity eccentric contraction). 第94回日本生理学会大会. 浜松, 3月. [J Physiol Sci 2017; 67(Suppl.): S169]

宇宙航空医学研究室

教授: 南沢 享 循環生理・病態学

教育・研究概要

I. 教育概要

2016年度に本研究室は以下の課目を担当した。

医学科: 機能系実習 (生理学実習), 症候学演習
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. 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5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。また、毛幹分析結果については、論文にまとめ現在投稿準備中である。

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2.5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ないため、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

長年、研究室を主導してきた須藤正道教授の死去によって、2016年度は大幅な担当教科の縮小をせざるを得ない状況になった。一方、2016年度には米国NASAに留学中の寺田昌弘助教のもとへ、夏休み休暇を利用して2名の医学生（2年生と4年生）を派遣し、施設見学と共に実験補助を体験させた。

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。寺田助教はNASAに留学が2年目となり、国内外研究機関との共同研究をさらに積極的に推進している。2016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、2016年度は原著英文論文3編（研究業績欄以外の2編は昨年度版に掲載済）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、本研究室内に日

本宇宙航空環境医学会事務局が設置され、学会運営に貢献した。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Indo HP¹⁾, Majima HJ¹⁾, Terada M, Suenaga S¹⁾, Tomita K¹⁾, Yamada S²⁾, Higashibata A¹⁾, Ishioka N¹⁾, Kanekura T¹⁾ (¹Kagoshima Univ), Nonaka I (NCNP), Hawkins CL (Univ Sydney), Davies MJ (Univ Copenhagen), Clair DK (Univ Kentucky), Mukai C²⁾ (²JAXA). Changes in mitochondrial homeostasis and redox status in astronauts following long stays in space. *Sci Rep* 2016; 6: 39015.

III. 学会発表

- 1) 大平宇志, 神山慶人¹⁾, 金子祐樹¹⁾ (¹有人宇宙システム). 宇宙飛行に伴う骨格筋の特性変化とその予防策の検討. 第62回日本宇宙航空環境医学会大会・日本宇宙生物科学会第30回大会合同大会. 長久手, 10月.

神経病理学研究室

教授：池上 雅博
(兼任)

講師：福田 隆浩 神経病理学, 神経内科学

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、コース臨床医学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. Logopenic primary progressive aphasia (lvPPA) with pathologies of Alzheimer's disease (AD) and diffuse Lewy body disease

lvPPAは、文法、統語、構音が保たれ、遅い発話、換語困難、長い句・文の理解・復唱障害、音韻性錯語を特徴とする原発性進行性失語である。病理像としては、主にADであるが、稀にFTLD-TDP, FTLD-tau, DLBD, 脳血管障害, CJDの報告がある。DLBDがlvPPAの原因となるかどうかは解っていない。今回、ADにDLBDの病理を持つlvPPAを経験したので報告する。

【症例】右利き男性。69歳より流暢だが喚語困難で停滞する発話、音の探索や音韻性錯語があり、復唱障害など音韻面の障害が顕著で、語長効果があった。失語症進行に伴い、全般的認知機能は低下した。75歳時に転倒による左眼窩回脳挫傷あり。観念運動失行が加わった。78歳時に、歩行時前傾姿勢や軽度突進現象を呈したが一過性で消失。全経過中、固縮や振戦、幻視、妄想、レム睡眠行動異常を認めなかった。80歳時腹膜炎にて死亡。

【病理】脳重量1,320g。左下前頭回弁蓋部(OplFG)と左側頭葉(TL)、特に上側頭回の萎縮、左シルビウス裂の開大を認めた。AD関連病変は、A3, B3, C3であった。OplFG、下前頭回三角部(TriFG)、腹側優位の中心前回、縁上回(SMG)、TLでは、左側に強い神経細胞脱落と海綿状変化、高密度の神経原線維性変化やneuropil threadsを認めたが、高密度の老人斑は左右差はなかった。大脳皮質には高

密度のLewy bodies (LBs) と Lewy neurites (LNs) を認めたが左右差はなかった。黒質・青斑核は脱色し高度の細胞脱落とグリオシス、脳幹型LBsを認めている。海馬支脚・海馬傍回にごく少数の嗜銀性封入体。アミロイドアンギオパチーを認め、小梗塞・小出血が後頭葉に存在。左眼窩回に陳旧性脳挫傷。TDP43や異常プリオン蛋白の沈着を認めない。

【考察】本症例はlvPPAで、ADとDLBDの病理が存在した点、顕著なDLBDの病理像に比し一過性の軽微な運動性パーキンソニズムを呈した点で特徴のある症例であった。

2. 心臓交感神経系に局限した α -シヌクレイノパチーにおいてproteinase K (PK) 抵抗性 α -シヌクレインの凝集及びリン酸化を指摘し得た一例

【緒言】パーキンソン病、Lewy小体型認知症、純粋自律神経失調症では、LBsやLNsの主要成分である凝集 α -synuclein (α S)が中枢神経系、交感神経節、心臓神経叢を含む神経系に広く分布する。今回、主として心臓交感神経系に局限した α -synucleinopathyを報告する。

【症例】死亡時67歳、男性。66歳時、舌原発の高分化型扁平上皮癌で、舌部分切除術を受けたが、再発転移を繰り返し死亡。死後13時間で剖検された。生前パーキンソニズム、認知機能の低下、及び自律神経失調症状を認めなかった。

【一般病理所見】舌、頭頸部リンパ節、左側胸腔、甲状腺、心臓、肝臓に再発転移巣を認めた。誤嚥性肺炎を主体とした呼吸不全に悪液質を伴い死亡したと考えられた。

【神経病理学的所見】大脳1,315g。中脳黒質、青斑核、迷走神経背側運動核に色調変化を認めず、神経脱落やグリオシスはなかった。LNsを脳幹中心灰白質や脊髄にごく少数認めるのみで、他の中枢神経系および顎下腺、腹部大動脈周囲交感神経節、副腎にLBsやLNsは存在しなかった。心臓交感神経系では、多数のLBsとLNsを星状神経節の神経細胞体や神経突起に認め、大動脈や冠状動脈周囲、心筋間の神経線維束にはLNsが存在。凝集 α Sやリン酸化 α Sを含む腫脹した神経線維を、節後交感神経細胞の細胞胞体から心筋間血管周囲神経線維に認めた。心筋線維間に存在する細い α S神経線維は、PK処理後の標本でも残存した。PK抵抗性 α Sは節後交感神経細胞の細胞胞体から心筋間血管周囲神経線維にも存在した。アルツハイマー病関連病変はA0, B1, C0で、リン酸化TDP-43の蓄積はなかった。

【考察】 αS が主に心臓交感神経系に局限した本症例では、PK抵抗性 αS が節後性交感神経の神経細胞胞体から軸索末端に広範に分布し、凝集化およびリン酸化された αS は節後交感神経の神経細胞胞体および近位軸索に分布した。LBsやLNの病態を考える上で貴重な症例と考えられた。

3. 中枢神経系の感染症のトピック：免疫再構築炎症反応症候群

すでに体内に存在している病原に対し、回復（再構築）された免疫機能が反応することで、炎症反応が増悪する。HIV感染症、結核、非定型抗酸菌症、ニューモシスチス肺炎、サイトメガロウイルス感染症、トキソプラズマ脳症、クリプトコッカス症、進行性多巣性白質脳症、帯状疱疹、単純ヘルペス、カポジ肉腫など日和見感染症で起こりうる。中枢神経系病変では、浮腫・腫脹とCD8⁺細胞毒性T細胞優位の細胞浸潤が認められる。

4. 中枢神経系の中毒・代謝異常：ホモシチン尿症

シスタチオン β 合成酵素欠損では、血栓性塞栓による、動脈・静脈・静脈洞の閉塞による梗塞が主病変となる。血管には内膜肥厚を伴う外膜と平滑筋の変性が見られる。再メチル化欠損では、巣状の血管周囲脱髄による白質脳症と脊髄の亜急性連合変性症、末梢神経障害を呈する。

「点検・評価」

神経病理学研究室の業務は、研究、診断、教育である。

教育は基本的に昨年度と変わらない。3年生の「医学英語専門文献抄読」では英語文献を読む上で重要な点を解説し、週1回の抄読により、医学英語に馴染む訓練で成果を出している。「症候学演習」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。「研究室配属」では、研究に必要な神経解剖、神経組織標本作製方法と評価方法、分子生物学的研究手法などを指導し、研究目的・方法・対象の選択、研究結果のまとめ、考察と論文を作成できるよう指導した。4年生では、コース臨床医学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例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、臨床の要求に添えている。経験のない希少な疾患であっても、形態学のみならず、分子生物学的方法あるいは生化学的方法を駆使し正確な診断を行っており、診断能力に関しては評価されて良い。

研究に関しては、人体病理を中心に研究活動を行っており、ライソゾーム病の病態に関し新しい知見を見いだしている。また、貴重な症例を診断し、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) Sato S¹⁾, Koike M¹⁾, Funayama M¹⁾, Ezaki J (Fukushima Med Univ), Fukuda T, Ueno T¹⁾, Uchiyama Y¹⁾, Hattori N¹⁾ (Juntendo Univ). Lysosomal storage of subunit c of mitochondrial ATP synthase in brain-specific Atp13a2-deficient mice. *Am J Pathol* 2016; 186(12): 3074-82.
- 2) Sugio S¹⁾²⁾, Tohyama K (Iwate Med Univ), Oku S¹⁾, Fujiyoshi K³⁾⁴⁾ (Murayama Med Ctr), Yoshimura T¹⁾²⁾, Hikishima K³⁾⁵⁾ (Central Inst Experimental Animals), Yano R³⁾, Fukuda T, Nakamura M³⁾, Okano H³⁾, Watanabe M (Hokkaido Univ), Fukata M¹⁾²⁾, Ikenaka K¹⁾²⁾ (SOKENDAI), Tanaka KF¹⁾³⁾ (Natl Inst Physiol Sci, Keio Univ). Astrocyte-mediated infantile-onset leukoencephalopathy mouse model. *Glia* 2017; 65(1): 150-68.

II. 総説

- 1) 福田隆浩. 臨床医のための神経病理 外胚葉異形成症. *Clin Neurosci* 2016; 34(4): 386-7.
- 2) 福田隆浩. 感染症の病理. 第12回神経病理コアカリキュラム教育セミナー 2016; 60-70.
- 3) 福田隆浩. 中毒・代謝異常など. 第12回神経病理コアカリキュラム教育セミナー 2016; 71-9.

III. 学会発表

- 1) 福田隆浩. 感染症の病理. 第12回神経病理コアカリキュラム教育セミナー. 弘前, 6月.
- 2) 福田隆浩. 中毒・代謝異常など. 第12回神経病理コアカリキュラム教育セミナー. 弘前, 6月.
- 3) 福田隆浩, 牧島 玲, 鷹橋浩幸. HIV関連疾患の

神経病理. 第 57 回日本神経病理学会総会学術研究会. 弘前, 6 月.

- 4) 朝倉久美子, 福田隆浩, 林 紀乃, 福永龍繁. 家族性 SCA と診断されていた 64 歳男性の行政解剖例. 第 57 回日本神経病理学会総会学術研究会. 弘前, 6 月.
- 5) 深澤 寧, 小林博司, 鷹橋浩幸, 池上雅博, 福田隆浩. 本邦初の酵素補充療法を施行したムコ多糖症 I 型の一剖検例. 第 57 回日本神経病理学会総会学術研究会. 弘前, 6 月.
- 6) 福田隆浩. 頭部外傷と神経病理学的変化. 第 15 回日本機械学会傷害バイオメカニクス研究会. 東京, 2 月.

IV. 著 書

- 1) 福田隆浩. V. 病理学的な背景から認知症を理解する 5. 認知症における脳生検の意義はどういったものですか? 高尾昌樹 (埼玉医科大) 編. 認知症: 神経内科 Clinical Questions & Pearls. 東京: 中外医学社, 2016. p.349-53.

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. 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

40 歳以上の中高年のスポーツ愛好家における腱板全層断裂に対して保存的治療を行った結果, 症状が改善した 54 例 56 肩のスポーツ評価法を含めた成績に關与する因子を検討した. JOA スコアは初診時平均 67 点が平均 89 点となり, とくに疼痛の改善が得られた. 全例が元の競技に復帰し, 自己満足度調査では 50 例が現状のスポーツ活動に 80% 以上の満足度と回答した. しかし, スポーツ能力には, 断裂サイズ, 筋力, 競技種目が大きく關与しており, 広範囲断裂で筋力が低下したものの, さらにオーバーヘッドスポーツを行うものは, その他に比べてスポーツ能力は劣っていた.

II. サッカー選手にみられた閉鎖筋損傷の検討

8 例, 9 股のサッカー選手に生じた閉鎖筋損傷の受傷機転, 臨床所見, 競技の離脱期間などについて検討した. 受傷時年齢は平均 21 歳, 学生が 3 例, プロが 5 例であった. 受傷機転が明らかなものは 7 股であり, 繰り返しのキックによる蹴り足側損傷が 3 股, ポールカットの軸足側損傷が 4 股であった. 他動的に股関節を外転内旋すると全例で疼痛が誘発された. 閉鎖筋損傷に対しては, 特徴的な疼痛誘発肢位や受傷機転, 離脱期間などを理解しておくことが, 診断やその後の予後予測に重要である.

III. 精神ストレステストによる脳疲労が神経・筋協調性に及ぼす影響: 大腿直筋と大腿二頭筋の silent period (SP) を用いた検討

健常成人 11 例を対象とし, 脳疲労が神経・筋協調性に及ぼす影響を SP を用いて検討した. 内田クレバリン精神検査による負荷前と負荷直後に, 光反応による片脚ジャンプ動作を利き足側で行い, 大腿直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 は負荷前・直後の比較において有意差はなかったが, SSP では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, 脳疲労は反応潜時に影響を及ぼさ

なかったが、神経・筋協調性を低下させる可能性が示唆された。

IV. 関節肢位の相違に伴う中殿筋の筋活動の変化

健康成人 14 名を対象とし、股関節の回旋と膝関節の屈曲が、股関節外転運動時における周囲筋の活動に及ぼす影響を表面筋電図を用いて検討した。中殿筋の%MVCは膝関節の屈伸にかかわらず、股関節最大外旋位において有意に最大となった。一方、大腿筋膜張筋の%MVCは膝関節 90°屈曲、股関節最大外旋位および最大内旋位で有意に最小となった。大殿筋はいずれの肢位間で有意差はなかった。以上の結果から、中殿筋に対する選択的トレーニングは、股関節最大外旋、膝関節 90°屈曲位で行うことが有効と考えた。

V. ユースサッカー選手に生じた二分舟状骨の 1 例

16 歳のユースサッカー選手にみられたまれな二分舟状骨を経験した。二分舟状骨は外傷などを契機に発見され、しばしば急性骨折や疲労骨折と診断されることもあるので注意が必要である。本症例は現在、プロフェッショナル選手として活動中であるが、アスリートに生じたものでは、とくに今後の経過を注意深く観察する必要がある。

VI. 9 歳女児に生じた滑膜骨軟骨腫症の 1 例

まれな 9 歳の女児に生じた Milgram 分類 stage II の滑膜骨軟骨腫症を経験した。関節鏡下遊離体切除と滑膜切除を行い、術後 1 年 6 か月の現在、再発はない。10 歳未満で発症したものは現在までに本邦で 6 例が報告されているにすぎない。本症は、若年発症で stage I のものでは若年性特発性関節炎との鑑別が重要である。

VII. 投球動作で生じた小児 Kocher-Lorenz 骨折の 1 例

投球動作で生じた極めてまれな 12 歳の男児の Kocher-Lorenz type の上腕骨小頭骨折を経験した。単純 X 線像および CT では明らかな異常はなかったが、MRI では上腕骨小頭の中央関節面に約 6 mm 径の軟骨欠損を認めた。Kocher-Lorenz 骨折は 12 歳以下の報告例は国内外でも 3 例のみであり、本症例のように投球動作を契機に発症した報告は皆無である。

VIII. 野球選手に生じた棘上筋、肩甲下筋の肉ばなれ

投球動作に伴い、腱板を構成する棘上筋や肩甲下

筋損傷の腱損傷はしばしば経験するが、投球中に発症した稀なそれぞれの筋腱移行部における筋損傷（肉ばなれ）を経験した。いずれも高校生の投手であり、損傷程度は grade I であった。保存療法を行い、野球に完全復帰した。

「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) Yoshida M, Funasaki H, Marumo K. Efficacy of autologous leukocyte-reduced platelet-rich plasma therapy for patellar tendinopathy in a rat treadmill model. *Muscles Ligaments Tendons J* 2016; 6(2): 205-15.
- 2) 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, 永井聡子, 丸毛啓史. 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. *JOSKAS* 2016; 41(3): 1058-62.
- 3) 川井謙太郎, 舟崎裕記, 林 大輝, 加藤晴康, 沼澤秀雄. 投球障害肩における肩関節 2nd 内旋制限に対するセルフストレッチ方法の比較 即時効果判定. *理療科* 2016; 31(1): 13-7.
- 4) 川井謙太郎, 舟崎裕記, 林 大輝, 加藤晴康, 沼澤秀雄. 野球投手における上腕骨頭後捻角度を考慮した肩回旋可動域 有症状群と無症状群の比較. *理療科* 2016; 31(2): 309-13.

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. 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. 第 89 回日本整形外科学会学術総会. 横浜, 5 月.
- 2) 加藤基樹, 舟崎裕記, 吉田 衛, 戸野塚久紘, 加藤壮紀, 丸毛啓史. 反復性肩関節脱臼に対する Modified inferior capsular shift 法の長期術後成績. 第 89 回日本整形外科学会学術総会. 横浜, 5 月.
- 3) 相羽 宏, 舟崎裕記, 川井謙太郎. 腰痛に対する運動療法 - Physical Therapy 的視点 -. 第 31 回日本脊髄外科学会. 東京, 6 月.
- 4) 山口 純, 舟崎裕記, 林 大輝, 窪田大輔, 坂本佳那子, 村山雄輔, 小川三千代, 丸毛啓史. ユースサッカー選手に生じた二分舟状骨の 1 例. 第 8 回日本関節

鏡・膝・スポーツ整形外科学会. 福岡, 7月.

- 5) 小川三千代, 舟崎裕記, 林 大輝, 敦賀 礼, 永井聡子, 田中康太, 山口雅人, 山口 純, 丸毛啓史. 9歳女兒に生じた滑膜骨軟骨腫症の1例. 第8回日本関節鏡・膝・スポーツ整形外科学会. 福岡, 7月.
- 6) 吉田 衛, 北里精一郎, 舟崎裕記, 丸毛啓史. アキレス腱症に対する自己多血小板血漿療法の治療成績. 第42回日本整形外科スポーツ医学会学術集会. 札幌, 9月.
- 7) 永井聡子, 舟崎裕記, 坂本佳那子, 敦賀 礼, 田中康太, 小川三千代, 丸毛啓史. 投球動作で生じた小児Kocher-Lorenz骨折の1例. 第42回日本整形外科スポーツ医学会学術集会. 札幌, 9月.
- 8) 窪田大輔, 舟崎裕記, 林 大輝, 村山雄輔, 山口雅人, 山口 純, 丸毛啓史, 小川岳史. サッカー選手にみられた閉鎖筋損傷. 第42回日本整形外科スポーツ医学会学術集会. 札幌, 9月.
- 9) 加藤基樹, 舟崎裕記, 吉田 衛, 戸野塚久紘, 加藤壮紀, 丸毛啓史. 反復性肩関節脱臼に対するModified inferior capsular shift法の長期術後成績. 第43回日本肩関節学会. 広島, 10月.
- 10) 田中康太, 舟崎裕記, 林 大輝, 窪田大輔, 坂本佳那子, 敦賀 礼, 山口雅人, 丸毛啓史. 野球の投球動作で生じた棘上筋実質部損傷の1例. 第27回日本臨床スポーツ医学会学術集会. 千葉, 11月.
- 11) 山口雅人, 舟崎裕記, 林 大輝, 窪田大輔, 坂本佳那子, 敦賀 礼, 丸毛啓史. 高校野球投手に生じた肩甲下筋実質部損傷の1例. 第27回日本臨床スポーツ医学会学術集会. 千葉, 11月.
- 12) 伊藤咲子, 舟崎裕記, 林 大輝, 川井謙太郎, 相羽宏, 岡道 綾. 精神ストレステストによる脳疲労が神経・筋協調性に及ぼす影響-silent periodを用いた検討-. 第27回日本臨床スポーツ医学会学術集会. 千葉, 11月.
- 13) 伊藤玄徒, 石井秀幸, 加藤晴康, 永野康治, 林 大輝, 舟崎裕記. 多様なスポーツ動作における運動力学的分析を用いたオスグッド・シュラッター病発症リスク評価. 第27回日本臨床スポーツ医学会学術集会. 千葉, 11月.
- 14) 相羽 宏, 舟崎裕記, 川井謙太郎, 林 大輝, 伊藤咲子. 膝前十字靭帯再建術後のスポーツ 復帰時におけるsilent periodと各動作における自覚的満足度の相関. 第27回日本臨床スポーツ医学会学術集会. 千葉, 11月.
- 15) 岡道 綾, 舟崎裕記, 川井謙太郎, 林 大輝, 伊藤咲子, 相羽 宏. 中殿筋の有効なトレーニング肢位について-股関節回旋, 膝関節屈曲が及ぼす影響-. 第27回日本臨床スポーツ医学会学術集会. 千葉, 11月.
- 16) 舟崎裕記. (教育研修講演) 成長期スポーツ傷害に

対する治療戦略. 第14回東葛北部外傷・関節病研究会. 柏, 12月.

V. その他

- 1) 舟崎裕記. II. 分担研究報告 7. 神経線維腫症(NF-1)に伴う関節病変の検討-重症度に与える影響-. 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27年度総括・分担研究報告書 2016: 83-4.
- 2) 吉田 衛, 舟崎裕記, 加藤壮紀, 戸野塚久紘, 加藤基樹, 丸毛啓史. 小結節付着部断裂を伴わない肩甲下筋腱部分断裂の2例. 肩関節 2016; 40(2): 760-3.

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，2017年度に学会発表，論文化の予定である。

もう一方の新規尿酸降下薬であるTopiroxostatを用いて，高尿酸血症を伴うCKDⅢの患者を対象として，その有用性・安全性を確認するとともに，腎機能，血圧，アルブミン尿などに対する影響を調べた。その結果Topiroxostat投与群ではアルブミン尿の有意な減少が認められ，論文化した。現在そのアルブミン減少効果の機序を現在基礎的に研究中等であるとともに，腎不全の原因疾患別の効果を確認中である。また糖尿病性腎症に対する蛋白減少効果を検討するためのRCTも進行中である。さらに高尿酸血症の病型別の効果や，アロプリノールとの比較なども行い論文化した。

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，学会発表，論文化を2017年度に予定している。

「点検・評価」

高尿酸血症とCKDの発症・進展に関しては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、論文化を予定している。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きたい。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Hosoya T, Sasaki T¹⁾, Ohashi T¹⁾ (¹Fuji Yakuhin). Clinical efficacy and safety of topiroxostat in Japanese hyperuricemic patients with or without gout: a randomized, double-blinded, controlled phase 2b study. *Clin Rheumatol* 2017; 36(3): 649-56.
- 2) Hosoya T, Ogawa Y¹⁾, Hashimoto H¹⁾, Ohashi T (Fuji Yakuhin), Sakamoto R¹⁾ (¹Sanwa Kagaku Kenkyusho). Comparison of topiroxostat and allopurinol in Japanese hyperuricemic patients with or without gout: a phase 3, multicentre, randomized, double-blind, double-dummy, active-controlled, parallel-group study. *J Clin Pharm Ther* 2016; 41(3): 290-7.
- 3) Hosoya T, Sasaki T¹⁾, Hashimoto H²⁾, Sakamoto R²⁾ (²Sanwa Kagaku Kenkyusho), Ohashi T¹⁾ (¹Fuji Yakuhin). Clinical efficacy and safety of topiroxostat in Japanese male hyperuricemic patients with or without gout: an exploratory, phase 2a, multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Pharm Ther* 2016; 41(3): 298-305.
- 4) Matsuo H¹⁾, Yamamoto K (Kurume Univ), Nakaoaka H²⁾, Nakayama A¹⁾, Sakiyama M¹⁾, Chiba T¹⁾, Takahashi A³⁾, Nakamura T¹⁾, Nakashima H¹⁾, Takada Y¹⁾, Danjoh I³⁾⁴⁾ (⁴Tohoku Univ), Shimizu S¹⁾, Abe J¹⁾, Kawamura Y¹⁾, Terashige S¹⁾, Ogata H¹⁾, Tatsukawa S¹⁾, Yin G⁵⁾⁶⁾ (⁶Seinan Jo Gakuin Univ), Okada R⁵⁾, Morita E⁵⁾, Naito M⁵⁾, Tokumasu A (Ryugoku East Gate Clin), Onoue H¹⁾, Iwaya K¹⁾, Ito T (Self-Defense Forces Central Hosp), Takada T⁷⁾, Inoue K (Tokyo Univ Pharm Life Sci), Kato Y (Kanazawa Univ), Nakamura Y³⁾, Sakurai Y¹⁾, Suzuki H⁷⁾ (⁷Univ Tokyo), Kanai Y (Osaka Univ), Hosoya T, Hamajima N⁸⁾, Inoue I²⁾ (²Natl Inst Genetics), Kubo M³⁾ (³RIKEN), Ichida K, Ooyama H⁵⁾ (⁵Nagoya Univ), Shimizu T⁸⁾ (⁸Midorigaoka Hosp), Shinomiya N¹⁾ (¹Natl Defense Med Coll). Genome-wide association study of clinically defined gout identifies multiple risk loci and its association with clinical subtypes. *Ann Rheum Dis* 2016; 75(4): 652-9.
- 5) Fujita K (Tokyo Univ Pharm Life Sci), Ichida K. A novel compound heterozygous mutation in the SLC22A12 (URAT1) gene in a Japanese patient associated with renal hypouricemia. *Clin Chim Acta* 2016; 463: 119-21.
- 6) Mancikova A¹⁾, Krylov V¹⁾, Hurba O¹⁾, Sebesta I¹⁾, Nakamura M (Tokyo Univ Pharma Life Sci), Ichida K, Stiburkova B¹⁾ (¹Charles Univ). Functional analysis of novel allelic variants in URAT1 and GLUT9 causing renal hypouricemia type 1 and 2. *Clin Exp Nephrol* 2016; 20(4): 578-84.
- 7) Matsuo H¹⁾, Tsunoda T²⁾, Ooyama K³⁾, Sakiyama M¹⁾, Sogo T²⁾, Takada T⁴⁾, Nakashima A, Nakayama A¹⁾, Kawaguchi M¹⁾, Higashino T¹⁾, Wakai K (Nagoya Univ), Ooyama H³⁾ (³Ryugoku East Gate Clin), Hokari R¹⁾, Suzuki H⁴⁾ (⁴Univ Tokyo), Ichida K, Inui A²⁾ (²Saiseikai Yokohamashi Tobu Hosp), Fujimori S (Teikyo Univ), Shinomiya N¹⁾ (¹Natl Defense Med Coll). Hyperuricemia in acute gastroenteritis is caused by decreased urate excretion via ABCG2. *Sci Rep* 2016; 6: 31003.
- 8) Miyata H¹⁾, Takada T¹⁾, Toyoda Y¹⁾, Matsuo H (Natl Defense Med Coll), Ichida K, Suzuki H¹⁾ (¹Univ Tokyo). Identification of febuxostat as a new strong ABCG2 inhibitor: potential applications and risks in clinical situations. *Front Pharmacol* 2016; 7: 518.
- 9) Nakayama A¹⁾, Nakaoka H²⁾, Yamamoto K³⁾, Sakiyama M¹⁾, Shaikat A⁴⁾, Toyoda Y⁵⁾, Okada Y⁶⁾⁷⁾⁸⁾ (⁶Tokyo Med Dental Univ, ⁷Osaka Univ), Kamatani Y⁸⁾, Nakamura T¹⁾, Takada T⁵⁾, Inoue K, Yasujima T⁹⁾, Yuasa H⁹⁾ (⁹Nagoya City Univ), Shirahama Y³⁾ (³Kurume Univ), Nakashima H¹⁾, Shimizu S¹⁾, Higashino T¹⁾, Kawamura Y¹⁾, Ogata H¹⁾, Kawaguchi M¹⁾, Ohkawa Y (Kyushu Univ), Danjoh I (Tohoku Univ), Tokumasu A¹⁰⁾, Ooyama K¹⁰⁾, Ito T (Self-Defense Forces Central Hosp), Kondo T¹¹⁾, Wakai K¹¹⁾ (¹¹Nagoya Univ), Stiburkova B¹²⁾, Pavelka K¹²⁾ (¹²Charles Univ), Stamp KL⁴⁾ (⁴Univ Otago), Dalbeth N (Univ Auckland), Consortium E (Tokyo Univ Pharm Life Sci), Sakurai Y¹⁾, Suzuki H⁵⁾, Hosoyamada M¹³⁾, Fujimori S¹³⁾ (¹³Teikyo Univ), Yokoo T, Hosoya T, Inoue I²⁾ (²Natl Inst Genetics), Takahashi A⁸⁾, Kubo M⁸⁾ (⁸RIKEN), Ooyama H¹⁰⁾ (¹⁰Ryugoku East Gate Clin), Shimizu T¹⁴⁾¹⁵⁾ (¹⁴Midorigaoka Hosp,

- ¹⁵Kyoto Industrial Health Assoc), Ichida K, Shinomiya N¹, Merriman TR⁵) (⁵Univ Tokyo), Matsuo H¹) (¹Natl Defense Med Coll); Eurogout Consortium. GWAS of clinically defined gout and subtypes identifies multiple susceptibility loci that include urate transporter genes. *Ann Rheum Dis* 2017; 76(5): 869-77. Epub 2016 Nov 29.
- 10) Okabayashi Y, Yamamoto Y, Komatsuzaki Y, Nii-kura T, Yamakawa T, Katsumata H, Kawabe M, Katsuma A, Nakada Y, Kobayashi A, Koike Y, Miki J, Yamada H, Tanno Y, Ohkido I, Tsuboi N, Ichida K, Yamamoto H (Atsugi City Hosp), Yokoo Y. Rare case of nephrocalcinosis in the distal tubules caused by hereditary renal hypouricaemia 3 months after kidney transplantation. *Nephrology (Carlton)* 2016; 21(Suppl.1): 67-71.
- 11) Sakiyama M¹, Matsuo H¹, Nagamori S², Ling W², Kawamura Y¹, Nakayama A¹, Higashino T¹, Chiba T¹, Ichida K, Kanai Y²) (²Osaka Univ), Shinomiya N¹) (¹Natl Defense Med Coll). Expression of a human NPT1/SLC17A1 missense variant which increases urate export. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* 2016; 35(10-12): 536-42.
- 12) Iguchi A¹, Sato T¹, Yamazaki M¹, Tasaki K¹) (¹Saiseikai Niigata Daini Hosp), Suzuki Y², Iino N³, Hayakawa H²) (²Tokyo Univ Pharm Life Sci), Ichida K, Narita I³) (³Niigata Univ). A case of xanthinuria type I with a novel mutation in xanthine dehydrogenase. *CEN Case Rep* 2016; 5(2): 158-62.
- 13) Morisawa N¹, Koshima Y¹, Satoh JI¹, Maruyama Y, Kuriyama S, Yokoo T, Amemiya M¹) (¹Saitama Red Cross Hosp). Usefulness of combination therapy with Daclatasvir plus Asunaprevir in chronic hepatitis C patients with chronic kidney disease. *Clin Exp Nephrol* 2016 Oct 22. [Epub ahead of print]
- 14) 栗山 哲, 中野知子, 田邊智子, 山崎眞由美, 真家健一, 真島香代子, 森澤紀彦, 菅野直希, 横尾 隆. 高血圧を合併した2型糖尿病患者におけるDPP-4阻害薬の降圧効果. *血圧* 2016; 23(12): 885-9.
- 15) 西尾信一郎, 栗山 哲, 細谷龍男, 横尾 隆. 高血圧およびCKD発症の初期リスクとしての高尿酸血症 8年間の大規模コホート研究から. *痛風と核酸代謝* 2016; 40(1): 33-46.
- 査・診断・治療 治療 高尿酸血症・痛風の治療の変遷 概論. *日臨* 2016; 74(増刊9高尿酸血症・低尿酸血症): 193-8.
- 3) 細谷龍男. 【多彩な病態における尿酸代謝障害の意義】尿酸代謝とその異常 Over view 最近の話題を中心にして. *内分泌糖尿代謝内科* 2016; 43(1): 1-7.
- 4) 細谷龍男. 【腎と透析診療指針2016】(第11章) 全身疾患に伴う腎疾患 高尿酸血症に伴う腎障害. *腎と透析* 2016; 80(増刊): 378-81.
- 5) 大野岩男. 【多彩な病態における尿酸代謝障害の意義】尿酸の関与する病態 痛風. *内分泌糖尿代謝内科* 2016; 43(1): 18-23.
- 6) 大野岩男. 高尿酸血症と全身合併症. *ドクターサロン* 2017; 61(3月号): 185-8.
- 7) 市田公美. 【尿酸と心・腎・血管障害】新規尿酸降下薬の特性. *Nephrol Fronti* 2016; 15(2): 126-30.
- 8) 市田公美. 【腎臓からみた尿酸と血糖】尿酸による腎障害(腸腎連関も含めて). *尿酸と血糖* 2016; 2(2): 80-3.
- 9) 市田公美. 【高尿酸血症の最新トピックス】臓器障害を考えたときの治療 XO阻害薬かURAT1阻害薬か, または併用療法か. *Mod Physician* 2016; 36(3): 239-43.
- 10) 栗山 哲, 菅野直希, 西尾信一郎. 【高尿酸血症・痛風の疫学における最近の話題】血清尿酸値と各病態との関連 筋量. *高尿酸血症と痛風* 2016; 24(2): 158-64.

III. 学会発表

- 1) 重見博子¹, 川道美里¹, 細谷龍男, 松本玲奈¹, 松岡紗恵¹, 塚崎 光¹, 山本雄也¹, 大岩加奈¹, 伊藤和広¹, 大蔵美幸¹, 松田安史¹, 多崎俊樹¹, 森田美穂子¹, 田居克規¹, 細野奈穂子¹, 酒巻一平¹, 上田孝典¹, 山内高弘¹) (¹福井大). Using Raspricase for tumor lysis syndrome with hematological malignancies and electrolytic changes. 第78回日本血液学会学術集会. 横浜, 10月.
- 2) 栗山 哲¹, 中野知子¹, 真家健一¹, 真島香代子¹) (¹東京国税局診療所), 菅野直希, 細谷龍男, 横尾 隆. 高血圧発症にはメタボリック症候群因子のみならず高い尿酸値が関与する. 第39回日本高血圧学会総会. 仙台, 9月.
- 3) 長谷川弘¹, 稲葉二郎¹, 市田公美, Lei L², Jianxun L²) (²中国中医科学院), 吉岡 亘¹) (¹東京薬科大). 高ホモシステイン血症を呈した慢性腎不全モデルラットの血管弛緩機能障害. 第59回日本腎臓学会学術総会. 横浜, 6月.
- 4) 高田龍平¹, 鈴木洋史¹) (¹東京大), 松尾洋孝(防衛大), 市田公美. 膜輸送体 ABCG2/BCRP による尿

II. 総 説

- 1) 細谷龍男. 【腎保護薬 update】腎保護が期待される薬剤 尿酸降下薬. *腎と透析* 2016; 80(4): 487-92.
- 2) 細谷龍男. 【高尿酸血症・低尿酸血症-最近の診断と治療-】高尿酸血症の臨床 高尿酸血症・痛風の検

酸輸送と高尿酸血症・痛風. 第89回日本生化学会大会. 仙台, 9月.

- 5) 中山昌喜¹⁾, 松尾洋孝¹⁾, 崎山真幸¹⁾, 高田龍平 (東京大), 細山田真²⁾, 藤森 新²⁾ (帝京大), 横尾 隆, 細谷龍男, 大山博司 (両国東口クリニック), 清水徹 (みどりヶ丘病院), 市田公美, 四ノ宮成祥¹⁾ (防衛大). 痛風のゲノムワイド関連解析: 新規遺伝座を含めた10個の痛風関連遺伝子座の同定. 第50回日本痛風・核酸代謝学会総会. 東京, 2月.
- 6) 松尾洋孝¹⁾, 大山恵子²⁾, 崎山真幸¹⁾, 高田龍平 (東京大), 中山昌喜¹⁾, 川口 真¹⁾, 東野俊英¹⁾, 大山博司²⁾ (両国東口クリニック), 市田公美, 藤森 新 (帝京大), 四ノ宮成祥¹⁾ (防衛大). 尿酸トランスポーターABCG2を介したヒト腸管からの尿酸排泄の証明: 小腸上皮障害のマーカーとしての血清尿酸値の重要性. 第50回日本痛風・核酸代謝学会総会. 東京, 2月.
- 7) 長谷川弘¹⁾, 福田里紗子¹⁾, 吉岡 亘¹⁾ (東京薬科大), 市田公美. 尿酸産生抑制薬が尿酸の腸管排泄に与える影響. 第50回日本痛風・核酸代謝学会総会. 東京, 2月.
- 8) 藤田恭子 (東京薬科大), 市田公美. 尿酸濃度のリアルタイム検出のための電極構築. 第50回日本痛風・核酸代謝学会総会. 東京, 2月.
- 9) 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⁾ (鳥取大), 市田公美, 四ノ宮成祥¹⁾ (防衛大). 腎性低尿酸血症診療ガイドラインの策定について (第3報). 第50回日本痛風・核酸代謝学会総会. 東京, 2月.
- 10) 渡邊恵理¹⁾, 谷野諒亮¹⁾, 藤田恭子¹⁾ (東京薬科大), 市田公美. XOR阻害剤による腎虚血再灌流モデルラットの腎機能傷害抑制における濃度依存性. 第50回日本痛風・核酸代謝学会総会. 東京, 2月.
- 11) 谷野諒亮¹⁾, 藤田恭子¹⁾ (東京薬科大), 市田公美. 腎虚血再灌流モデルラットにおけるXOR阻害剤による腎機能障害抑制効果の検討. 第50回日本痛風・核酸代謝学会総会. 東京, 2月.
- 12) 竹内裕紀 (東京薬科大), 市田公美. アザチオプリンとアロプリノールの併用は禁忌とすべきではないか古くて新しい課題-新規尿酸合成阻害薬の比較および自験例から考える-. 第50回日本痛風・核酸代謝学会総会. 東京, 2月.
- 13) 崎山真幸¹⁾, 松尾洋孝¹⁾, 清水聖子¹⁾, 中山昌喜¹⁾, 東野俊英¹⁾, 高田龍平 (東京大), 市田公美, 大山博司 (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⁾ (防衛大). URAT1/SLC22A12 遺伝子の機能消失型変異が血清尿酸値および痛風・高尿酸血

症の発症に与える影響. 第50回日本痛風・核酸代謝学会総会. 東京, 2月.

- 14) 金森弘志 (福知山市民病院), 市田公美. 遺伝性腎性低尿酸血症に伴う運動後急性腎障害(ALPE)の一例. 第50回日本痛風・核酸代謝学会総会. 東京, 2月.
- 15) 中村 花¹⁾, 金子莉紗¹⁾, 藤田恭子¹⁾ (東京薬科大), 市田公美. 尿酸濃度が血管内皮細胞のNO産生に及ぼす影響. 日本化学会第97春季年会. 横浜, 3月.
- 16) 藤田恭子 (東京薬科大), 市田公美. 尿酸の腸管排泄測定のための電極構築. 電気化学会第84回大会. 東京, 3月.
- 17) 栗山 哲, 西尾信一郎, 木戸口慧, 本田康介, 菅野直希, 横尾 隆. 高血圧を合併した糖尿病患者でのDPP-4阻害薬の降圧作用. 第59回日本腎臓学会学術総会. 横浜, 6月.
- 18) 栗山 哲, 菅野直希, 細谷龍男, 横尾 隆. 高血圧発症に関する尿酸値の関与は男性に比べ女性でより大きい. 第50回日本痛風・核酸代謝学会総会. 東京, 2月.
- 19) 丸山之雄. 糖尿病合併腹膜透析患者の治療成績と予後. 第22回日本腹膜透析医学会学術集会・総会. 札幌, 9月.
- 20) 丸山之雄. PD+HD併用療法との比較. 第22回日本腹膜透析医学会学術集会・総会. 札幌, 9月.

IV. 著 書

- 1) 西川 元, 大野岩男, 細谷龍男. 内分泌・代謝系 35. 高尿酸血症・痛風治療薬. 堀 正二 (大阪府立成人病センター, 大阪大), 菅野健太郎 (自治医科大), 門脇 孝 (東京大), 乾 賢一 (京成大), 林 昌洋 (虎の門病院) 編. 治療薬ハンドブック2017: 薬剤選択と処方のポイント. 東京: じほう, 2017. p.703-11.
- 2) 西川 元, 細谷龍男. 5. 代謝系・内分泌系の病気とくすり A. 代謝系疾患 高尿酸血症, 痛風. 病気とくすり2017: 基礎と実践 Expert's Guide (薬局2017年増刊68巻4号). 東京: 南山堂, 2017. p.896-903.
- 3) 大野岩男, 細谷龍男. 3. 健診所見の読み方と対応 7. 尿酸値の異常と対応. 小川哲平 (相模原中央病院), 天野隆弘 (山王メディカルセンター), 北村 聖 (東京大) 編. 健診・人間ドックハンドブック. 改訂6版. 東京: 中外医学社, 2016. p.136-42.
- 4) 大野岩男. III. 治療方針・治療法 C. 代謝異常に伴う疾患 3. 痛風腎. 山縣邦弘 (筑波大), 南学正臣 (東京大) 編. 腎疾患・透析最新の治療2017-2019. 東京: 南江堂, 2017. p.162-4.
- 5) 市田公美, 辻 勉 (星薬科大), 秋葉 聡 (京都薬科大) 編. 疾病と病態生理. 改訂第4版. 東京: 南江堂, 2016.

V. その他

- 1) 細谷龍男. 合併症がこわい“痛風”!! あんしんまがじん 2016; 44:9.
- 2) 細谷龍男. 高尿酸血症・痛風の最近のトピックス. 我孫子医師会学術講演会. 柏, 9月.
- 3) 細谷龍男. 世界をリードする日本の高尿酸血症治療. トピロリック®インターネットシンポジウム (ライブ配信 全国インターネットシンポジウム). 7月.
- 4) 栗山 哲. 高血圧を合併した糖尿病治療について. 糖尿病アカデミー2017 in 中央. 東京, 2月.
- 5) 丸山之雄. 糖尿病と腹膜透析. 東京腎フォーラム. 東京, 12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
(兼任)ング

教育・研究概要

本講座は、2015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。我が国は総人口が減少するとともに諸外国に例をみないスピードで高齢化が進行している。高齢化社会を支える大きな柱の一つが医療機器産業であることは間違いない。“ものづくりの経験”から培った世界に誇る技術力を基盤に活動する内視鏡機器の開発は、我が国において今後更なる成長・発展が見込める分野であり、とくに患者に負担の少ない内視鏡的低侵襲治療法の貢献へ期待が寄せられている。また、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きわめて大きい。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、南米諸国の医師へ内視鏡を教育指導する体制づく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。

I. 内視鏡的粘膜下層剥離術 (ESD) 支援デバイスの臨床的評価

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、前後運動しかしない。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、その手技は極めて難しい。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、これまでは直径4mmが最小径であり、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かった。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る。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が、直径2.6mmの軟性屈曲鉗子がついに完成した (Nakadate R, 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して、医師一人で手技を完結できるように、軟性鏡のグリップと操作卓両方に手が届く配置を可能にした。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で、ロボットのデバイスであってモータを用いない工夫も考案されている。2015年度に引き続き、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が可能なる実証実験を行った。

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依るため、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。つまり、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。我々は、今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、分子標的の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、分子標的の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して検討を行った。

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(中外製薬)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ことを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、2014年からすでに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、2016年度は、蘭州大学第二病院(甘肃省)、河南省人民病院(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、ミャンマー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」

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、人体に安全で、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を検討中である。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産学共同研究を進行中である。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Goda K, Dobashi A, Yoshimura N, Aihara H, Kato M, Sumiyama K, Toyozumi H, Kato T, Saijo H, Ike-

- gami M, Tajiri H. Dual-focus versus conventional magnification endoscopy for the diagnosis of superficial squamous neoplasms in the pharynx and esophagus: a randomized trial. *Endoscopy* 2016; 48(4): 321-9.
- 2) Muto M, Yao K, Kaise M, Kato M, Ueda N, Yagi K, Tajiri H. Magnifying endoscopy simple diagnostic algorithm for early gastric cancer (MESDA-G). *Dig Endoscopy* 2016; 28(4): 379-93.
- 3) Yoshikawa K¹⁾, Kurihara C¹⁾, Furuhashi H¹⁾, Takajo T¹⁾, Maruta K¹⁾, Yasutake Y¹⁾, Sato H¹⁾, Narimatsu K¹⁾, Okada Y¹⁾, Higashiyama M¹⁾, Watanabe C¹⁾, Komoto S¹⁾, Tomita K¹⁾, Nagao S¹⁾, Miura S¹⁾, Tajiri H, Hokari R¹⁾ (¹Natl Defense Med Coll). Psychological stress exacerbates NSAID-induced small bowel injury by inducing changes in intestinal microbiota and permeability via glucocorticoid receptor signaling. *J Gastroenterol* 2017; 52(1): 61-71.
- 4) Hosoe N¹⁾, Watanabe K²⁾, Miyazaki T²⁾ (²Osaka City Univ), Shimatani M³⁾, Wakamatsu T³⁾, Okazaki K³⁾ (³Kansai Med Univ), Esaki M (Kyushu Univ), Matsumoto T (Iwate Med Univ), Abe T¹⁾, Kanai T¹⁾, Ohtsuka K⁴⁾, Watanabe M⁴⁾ (⁴Tokyo Med Dent Univ), Ikeda K, Tajiri H, Ohmiya N (Fujita Health Univ), Nakamura M⁵⁾, Goto H⁵⁾ (⁵Nagoya Univ), Tsujikawa T (Shiga Univ Med Sci), Ogata H¹⁾ (¹Keio Univ). Evaluation of the performance of the Omni mode for detecting video capsule endoscopy images: a multicenter randomized controlled trial. *Endosc Int Open* 2016; 4(8): E878-82.
- 5) Takamaru H¹⁾, Yamada M¹⁾, Sakamoto T¹⁾, Nakajima T¹⁾, Saito Y¹⁾, Kakugawa Y¹⁾, Matsumoto M¹⁾, Matsuda T¹⁾ (¹National Cancer Ctr), Ide D, Gulati S (King's Coll Hosp), Tajiri H. Dual camera colon capsule endoscopy increases detection of colorectal lesions. *Scand J Gastroenterol* 2016; 51(12): 1532-3.
- 6) Kawamura T¹⁾, Oda Y (Oda GI Endosc Gastroenterol Clin), Kobayashi K²⁾, Matsuda K (St. Marianna Univ), Kida M²⁾, Tanaka K¹⁾, Kawahara Y, Yokota I (Kyoto Prefectural Univ Med), Koizumi W²⁾ (²Kitasato Univ), Yasuda K¹⁾ (¹Kyoto Second Red Cross Hosp), Tajiri H. Colonoscopy withdrawal time and adenoma detection rate: a Japanese multicenter analysis. *J Gastroenterol Hepatol Res* 2017; 6(1): 2273-8.
- 2) 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, 森 直樹, 炭山和毅, 田尻久雄, 三石雄大, 廣岡信一, 池上雅博. 【消化管拡大内視鏡診断 2016】 咽頭・食道 Barrett 食道および腺癌の拡大内視鏡診断 NBIを中心に. *胃と腸* 2016; 51(5): 573-81.
- 3) 加藤元嗣¹⁾²⁾ (²北海道大), 武藤 学¹⁾, 上堂文也¹⁾, 貝瀬 満¹⁾, 八尾建史¹⁾, 八木一芳¹⁾, 田尻久雄¹⁾ (¹日本消化管学会ガイドライン委員会). 【消化管拡大内視鏡診断 2016】 胃胃の拡大内視鏡による 3 学会合同診断体系. *胃と腸* 2016; 51(5): 582-6.
- 4) 浦岡俊夫¹⁾²⁾ (²国立病院機構東京医療センター), 田中信治³⁾, 松本主之 (岩手医科大), 齋藤 豊⁴⁾, 齋藤彰一 (がん研有明病院), 松田尚久⁴⁾ (⁴国立がん研究センター), 岡 志郎³⁾ (³広島大), 森山智彦 (九州大), 田尻久雄, 緒方晴彦¹⁾, 矢作直久¹⁾ (¹慶應義塾大), 石川秀樹 (京都府立医科大). 【新しい小腸・大腸画像診断-現状と将来展望】 新しい小腸・大腸画像診断のトピックス 広角内視鏡 (extra-wide-angle-view colonoscope) の開発と有用性. *胃と腸* 2016; 51(7): 944-8.
- 5) Abdullah M (Universitas Indonesia), Kumar A (Fortis Escorts Liver Digestive Diseases Inst), Chiu HM (Natl Taiwan Univ Hosp), Goh KI (Univ Malaya), Jang BI (Yeungnam Univ Coll Med), Khor CJL (Singapore General Hosp), Lau J (Chinese Univ Hong Kong), Mostafa I (Theodor Bilharz Res Inst), Ramchandani M (Asian Inst Gastroenterol), Ratanalert S (Songklanagarind Hosp), Tajiri H, Yuen M (Cantel Med Asia/Pacific), Zhanq ST (Beijing Friendship Hosp), Duforest-Rey D¹⁾, Rey JF¹⁾ (¹Institut Arnault Tzanck). WEO position statement on hygiene in digestive endoscopy: focus on endoscopy units in Asia and the Middle East. *Dig Endosc* 2017; 29(1): 3-15.
- 6) 郷田憲一, 土橋 昭, 原 裕子, 古橋広人, 松井寛昌, 島本奈々, 樺 俊介, 小林雅邦, 炭山和毅, 田尻久雄, 三石雄大, 廣岡信一, 池上雅博. 【十二指腸の上皮性腫瘍】 内視鏡所見からみた診断手順と治療適応 非乳頭部十二指腸上皮性腫瘍. *胃と腸* 2016; 51(12): 1575-84.

II. 総 説

- 1) 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. *日気管食道会報* 2016; 67(2): 97.

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現状と今後の展望. 第 91 回日本消化器内視鏡学会総会. 東京, 5 月.
- 2) 浦岡俊夫¹⁾²⁾ (²国立病院機構東京医療センター), 田中信治³⁾, 齋藤 豊⁴⁾, 松田尚久⁴⁾ (⁴国立がん研究センター中央病院), 岡 志郎³⁾ (³広島大), 森山

- 智彦 (九州大), 松本主之 (岩手医科大), 齋藤彰一, 田尻久雄, 緒方晴彦¹⁾, 矢作直久¹⁾ (慶應義塾大), 石川秀樹 (京都府立医科大). (ワークショップ12: 次世代に向けた消化器内視鏡とその周辺機器の開発の現況) 大腸病変発見の向上を目指した広角内視鏡 Extra-side-angle-view colonoscope の開発とその可能性. 第91回日本消化器内視鏡学会総会. 東京, 5月.
- 3) Mitsunaga M, Ito K, Nishimura T, Tajiri H. Strategies to enhance a treatment effect of HER2-targeted theranostic photoimmunotherapy in experimental human gastric cancer. DDW (Digestive Disease Week) 2016. San Diego, May.
- 4) Kato M (Hokkaido Univ), Tajiri H. Prospective national survey about gastroenterological endoscopy in patients undergoing antithrombotic treatment in Japan. DDW (Digestive Disease Week) 2016. San Diego, May.
- 5) Hara Y, Goda K, Dobashi A, Sumiyama K, Tajiri H, Mitsuishi T, Hirooka S, Ikegami M. Short and long-term outcomes of endoscopic resection for superficial non-ampullary duodenal epithelial tumors. DDW (Digestive Disease Week) 2016. San Diego, May.
- 6) Watanabe K (Osaka City General Hosp), Nishishita M (Nishishita Gastrointestinal Hosp), Shimamoto F (Prefectura Univ Hiroshima), Fukuchi T (Osakafu Saiseikai Nakatsu Hosp), Esaki M¹⁾, Okamoto Y¹⁾, Maehata Y¹⁾ (¹Kyushu Univ), Oka S²⁾, Nishiyama S²⁾, Fujii S (Kyoto Katsura Hosp), Hirai F³⁾, Matsui T³⁾ (³Fukuoka Univ), Kakimoto K⁴⁾, Okada T⁴⁾, Inoue T⁴⁾ (⁴Osaka Med Coll), Hida N (Hyogo Coll Med), Goto H⁵⁾, Nozaki R⁵⁾ (⁵Takano Hosp), Sakurai T⁶⁾, Kashida H⁶⁾ (⁶Kinki Univ), Takeuchi K⁷⁾, Ohmiya N (Fujita Health Univ), Saruta M, Saito S, Saito Y⁸⁾, Tanaka S²⁾ (²Hiroshima Univ), Fujiwara Y (Osaka City Univ), Arakawa T⁸⁾ (⁸Natl Cancer Ctr Hosp), Suzuki Y⁷⁾ (⁷Toho Univ), Ajioka Y (Niigata Univ), Tajiri H. Comparison between newly-developed narrow band imaging and panchromoendoscopy for surveillance colonoscopy in patients with longstanding ulcerative colitis: A prospective multicenter randomized controlled trial, navigator study. DDW (Digestive Disease Week) 2016. San Diego, May.
- 7) Dobashi A, Goda K, Sumiyama K, Hara Y, Hirooka S, Hamatani S, Ikegami M, Tajiri H. Minimum criteria of Narrow Band Imaging magnification endoscopy for the detection of superficial esophageal squamous cell carcinoma: a randomized trial. DDW (Digestive Disease Week) 2016. San Diego, May.
- 8) 田尻久雄. (特別講演) 消化器内視鏡の現状からみた未来の可能性-さらなる飛躍のために-. 第102回日本消化器内視鏡学会関東支部例会. 東京, 6月.
- 9) Tajiri H. (Special lecture) What is the future of endoscopy? Tokyo Live 2016. Tokyo, July.
- 10) 田尻久雄. (特別講演 (ランチョンセミナー)) 最新の内視鏡医療動向を探る-日米比較-. 第10回広島消化管内視鏡ライブセミナー. 広島, 8月.
- 11) Tajiri H. (Educational lecture) New technologies for the detection and characterization of gastrointestinal cancer. Pan American Digestive Disease Week 2016. Cartagena, Sept.
- 12) Tajiri H. (Endoscopic management of upper gastrointestinal cancer) State-of-the-art introduction. UEG (United European Gastroenterology) Week 2016. Vienna, Oct.
- 13) 田尻久雄. (理事長講演) 日本消化器内視鏡学会のあり方-とくに消化器内視鏡教育システムと国際化への道-. JDDW 2016 (第24回日本消化器関連学会週間). 神戸, 11月.
- 14) 荒川廣志, 炭山和毅, 田尻久雄. (ワークショップ11: 下咽頭・頸部食道表在癌の診断と治療) 下咽頭・頸部食道の解剖学的検討. 第58回日本消化器病学会大会. 神戸, 11月.
- 15) Tajiri H. (Endoscopy-L1) Current status and future direction of image-enhanced endoscopy. APDW (Asian Pacific Digestive Week) 2016. Kobe, Nov.
- 16) Tajiri H. (Special lecture) New technologies for the detection and characterization of Early GI neoplasia. The 3rd Nanjing Congress on ESD/EUS/ERCP. Nanjing, Nov.
- 17) 田尻久雄. (ランチョンセミナー) 未来へつなぐ消化器内視鏡学. 第28回日本消化器内視鏡学会東北セミナー. 弘前, 11月.
- 18) Tajiri H. Chromoendoscopy and high resolution endoscopy. IRCAD Interventional GI Endoscopy Advanced Course. Strasbourg, Dec.
- 19) Tajiri H. State of the art lecture 3: what is the future of endoscopy. ENDO 2017. Hyderabad, Feb.
- 20) Tajiri H. Endoscopic aspect of superficial squamous carcinoma in esophagus. ENDO 2017. Hyderabad, Feb.

V. その他

- 1) 大楽勝司, 二川康郎, 島本奈々, 千葉允文, 金澤慶典, 森直樹, 今津博雄, 田尻久雄, 矢永勝彦. 膈頭十二指腸切除術後膈液瘻に対してEUSガイド下ドレナージが奏功した1例. Gastroenterol Endosc 2016; 58(8): 1337-43.

2) Miyazaki R, Arihiro S, Hayashi E, Kitahara T, Oki S, Kamba S, Ide D, Komoike N, Satoh K, Saruta M, Kato T, Tajiri H, Aoki H, Omura N, Mitsumori N. A giant gastrointestinal stromal tumor of the stomach with extramural growth. Case Rep Gastroenterol 2016; 10(2) : 344-51.

先端医療情報技術研究講座

准教授：高尾 洋之 ICT 医療
(脳神経外科学講座より出向中)

教育・研究概要

近年発展がめざましい、ICT (Information and Communication Technology: 情報通信技術) を医療に用いることを目的に、ICT 技術の基礎研究から臨床応用までを幅広く取り扱う講座である。

また、本講座では、情報通信網と接続するウェアラブルデバイスなどの開発を手掛けるほか、人々の健康管理、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など、幅広い分野で ICT 医療を実践するための研究開発を行っている。

ICT の利活用により日本の医療の質を向上させること、医療従事者の負担を軽減しながら患者にとって満足度の高い医療サービスを提供すること、そして最終的には一つでも多くの命が救われ、誰もが健康的に生涯をまっとうできるようになること、これらが当講座の掲げる理念の根幹である。

I. 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る。

II. 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。

III. 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。

IV. 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。

V. 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、実際の医師主導治験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。

VI. 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されており、実際に使用されている。

VII. 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。ロボットを見て、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」

先端医療情報技術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2015年に導入を実施し、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の取り組みをしている。

2017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、日本の国策からも今後様々な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行きたい。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Takao H, Yeh YC, Arita H, Oobatake T, Sakano T, Kurihara M, Matsuki A, Ishibashi T, Murayama Y. Primary salvage survey of the interference of radio waves emitted by smartphones on medical equipment. Health Phys 2016; 111(4): 381-92.

III. 学会発表

- 1) 高尾洋之. ICTを活用した脳卒中の地域連携と医療について. 第29回三重中央脳卒中ホットライン. 津, 2月.
- 2) 高尾洋之. スマホを使ったICT医療と病院ホスピタリティ. 電気通信協会産業部会平成28年度客員講演会. 東京, 12月.
- 3) 高尾洋之. 導入事例: モバイル・IoTやAIを用いたICT医療～日本の未来ICT医療～. モバイル活用支援フォーラム2016 Winter. 東京, 12月.
- 4) 高尾洋之. 医療×ITの最前線 スマホではじまる未来の日本医療. 第4回世界健康大会. 高雄, 11月.
- 5) Takao H. (Symposium2-4: New techniques and new strategies) ICT for stroke emergency. TTST2016 (13th International Symposium on Thrombolysis, Thrombectomy and Acute Stroke Therapy). Kobe, Dec.
- 6) 高尾洋之. ICTを用いた医療の今後. 関西健康・医療創生会議 遠隔医療セミナー「脳卒中の遠隔医療」～情報通信技術で“つなぐ”新しい医療のかたち～. 徳島, 10月.
- 7) 高尾洋之. スマートフォンを用いた診断補助システムと将来. 東京都医師会医療情報検討委員会. 東京, 10月.
- 8) 高尾洋之. (シンポジウム1: ICTによる画像診断の変化と将来) スマートフォンを用いた診断補助システムと将来. 第52回日本医学放射線学会秋季臨床大会. 東京, 9月.
- 9) 高尾洋之. (急性期再開通I: 関東の血管内治療はどうなっている?) ICT医療と未来の脳卒中診療. TSNETS2016 (第10回東京脳卒中の血管内治療セミナー). 東京, 9月.
- 10) 高尾洋之. スマホを用いた脳卒中医療と地域連携.

南大阪脳卒中研究会. 大阪, 8月.

- 11) Takao H, Ishibashi T, Karagiozov KL, Ebara M, Yuki I, Kaku S, Kan I, Ikeuchi S, Murayama Y. A new smartphone application for decision-making support in stroke cases. APSC (Asia Pacific Stroke Conference) 2016. Brisbane, July.
- 12) 高尾洋之, 石橋敏寛, 結城一郎, 郭 彰吾, 西村健吾, 管 一成, 鈴木倫明, 村山雄一. (一般口演 55: Tele medicine・地域医療連携) スマートフォンを用いた ICT 脳卒中医療. STROKE2016. 札幌, 4月.

V. その他

- 1) 高尾洋之. 【ICT で医療を拓くスマートメディカル】医療と大規模な ICT 化. 産学官連携ジャーナル 2017; 13(2): 10-4.
- 2) 高尾洋之. 【新時代に備える病院のあり方】ICT を活用した病院マネジメントの将来ビジョン. 病院 2017; 76(1): 35-9.
- 3) 高尾洋之. 院内 ICT 化推進のメリット ICT 医療と医療業務 業務軽減・負担軽減効果の検証. 新医療 2016; 43(10): 104-9.

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遺伝子治療を含む新規治療法の開発などを行った。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 のレンチウイルスベクターならびに遺伝子編集技術を用いた遺伝子治療

我々はムコ多糖症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 (MPS II) (Hunter 病) に関しては, 自己由来の造血幹細胞に欠損酵素 iduronate-2-sulfatase 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 のモデルとして中枢神経系を含む治療効果を発表したが, 同じ方法でモデルマウスの骨組織の改善度を整形外科のチームとの共同研究にて検討した。今年は, モデルマウス未治療群と疾患群で骨密度, 海綿骨病理における骨梁数, 剛性・破断エネルギーにおいて有意に差が見らるることを明らかにした。

クラッペ病では新生児に対し, 欠損酵素 GALC を組込んだレンチウイルスを投与し発病時期, 末梢・中枢神経系における病理, 寿命において改善効果がみられている。更に基質合成阻害剤である L-CS 皮下注射を併用した群との比較でその相乗効果も明らかにした。またモデルマウス由来の神経系細胞株を用いて遺伝子編集を試み, 培養細胞での酵素活性上昇, 基質蓄積の低下を見ている。

III. 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であるボルテゾミブが有用である可能性を見出し, その効果について検討を進めてきた。本年度は, ミスセンス変異型ポンペ病モデルマウスを対象に治療効果のさらなる解析に加えて副作用の検討に取り組んだ。ボルテゾミブを投与したマウスの心臓では, 原因遺伝子産物である酸性 α グルコシダーゼ (GAA) の酵素活性上昇や基質蓄積の軽減といった生化学的改善が認められた。この際, マウスの白血球数や血小板数に有意な変化は認められず, 今回検討した条件では, ボルテゾミブは血液毒性を伴うことなくモデルマウスの心臓における GAA 機能を改善することが示唆された。

IV. 硫酸化二糖により安定化される MPS II 原因遺伝子変異の探索

昨年度我々は, ヘパリンに由来する硫酸化二糖が MPS II の原因遺伝子産物であるイズロン酸-2-スルファターゼ (IDS) に対してシャペロン作用を有する可能性を見出した。本年度は, 同二糖が有効性を示す IDS 変異の特徴付けを行った。培養細胞を用いて検討した結果, 活性中心の近傍に変異を有する IDS を中心に複数の変異型酵素で活性の改善が認められた。

V. ファブリー病 (FD) 末梢神経症状の遺伝子治療

FD は遺伝子病であり原因遺伝子は α -galactosidase A (GLA) である。この遺伝子の異常によって細胞に Gb3 が蓄積する。FD では幼少期から感覚神経症状が発生するが, この症状は後根神経節 (DRG) での Gb3 の蓄積が関与すると考えられている。FD には酵素補充療法が存在するが神経症状の改善効果は弱い。そこで hGLA 搭載アデノ随伴ウイルス rAAV2/9-hGLA を開発し FD マウス腰椎領域の脊髄液内に投与した。治療 12 週間後に Hot-Plate 試験, 15 週間後に腰椎 DRG を摘出した。Hot-Plate 試験では治療群に末梢神経症状の改善効果がみられた。また治療群 DRG の GLA 酵素活性値が

優位に上昇した。以上の結果から脊髄液内に投与された rAAV2/9-hGLA は DRG に感染し hGLA を発現させたと考えられた。またこのことにより DRG 機能が保護され神経症状進行が抑制できたと考えられる。

VI. 消化器癌に対する NF- κ B 活性化抑制を標的とした抗腫瘍効果増強作用の検討および癌性疼痛の改善に関する検討

我々は現在まで、NF- κ B の活性化抑制を介し種々の消化器癌において増殖、浸潤、転移が抑制されることを報告した。特にメシル酸ナファモスタット(フサン[®]: FUT175) による NF- κ B の活性化抑制と抗腫瘍効果増強作用を膵癌、胃癌、胆嚢癌に対して示した。臨床においても、切除不能膵臓癌に対する FUT175 併用塩酸ゲムシタピン (Gem) の第 2 相臨床試験で良好な成績を得た。現在は放射線併用 FUT175 投与による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。一方、骨髄腫に用いられる免疫調節薬 (IMiDs) は、細胞周期停止、血管新生抑制、そしてアポトーシス増強作用を示す。Thalidomide は消化器癌に対する NF- κ B 活性化抑制作用が過去に報告されており、今回我々は第 2 世代 IMiDs を用い現在の標準治療 (Gem/S-1 または Gem/nab-paclitaxel 療法) に対する相乗効果を確認した。また、癌患者数増加に伴い、癌性疼痛は社会問題となっている。癌性疼痛のメカニズム、治療法の検討を行い、癌細胞の神経浸潤の抑制、神経伝達物質の抑制を目的とした遺伝子治療を検討している。

「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。MPS 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。その一環として本治療法が骨にも有効である事が判明したのは有意義であった。このプロジェクトに関しては AMED の資金が獲得できたため臨床試験に一步近づいた。ボンベ病のボルテゾミブに治療は、安全性が確認できたが今後はどう臨床展開をするかが課題である。MPS 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 FD

の痛みに対する遺伝子治療は非常に魅力的な課題であり有意な結果が出てきた。今後は基礎研究でのデータを積み重ねる必要がある。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) Shirai Y, Uwagawa T, Shiba H, Shimada Y, Horiuchi T, Saito N, Furukawa K, Ohashi T, Yanaga K. Recombinant thrombomodulin suppresses tumor growth of pancreatic cancer by blocking thrombin-induced PAR1 and NF- κ B activation. *Surgery* 2017; 161(6): 1675-82. Epub 2017 Jan 13.
- 2) Matsui M, Inoue K, Sakoda S, Matsumura T, Hamazaki T, Kosuga M, Okuyama T, Shimada Y, Ohashi T, Nishino I. Screening for late-onset Pompe disease in undiagnosed myopathies. *Neurol Clin Neurosci* 2017; 5(2): 60-4.
- 3) Horiuchi T, Uwagawa T, Shirai Y, Saito N, Iwase R, Haruki K, Shiba H, Ohashi T, Yanaga K. New treatment strategy with nuclear factor- κ B inhibitor for pancreatic cancer. *J Surg Res* 2016; 206(1): 1-8.
- 4) Kono Y, Wakabayashi T, Kobayashi M, Ohashi T, Eto Y, Ida H, Iguchi Y. Characteristics of cerebral microbleeds in patients with Fabry disease. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2016; 25(6): 1320-5.
- 5) Yokoi T, Yokoi K, Akiyama K, Higuchi T, Shimada Y, Kobayashi H, Sato T, Ohteki T, Otsu M, Nakauchi H, Ida H, Ohashi T. Non-myeloablative preconditioning with ACK2 (anti-c-kit antibody) is efficient in bone marrow transplantation for murine models of mucopolysaccharidosis type II. 2016; 119(3): 232-8.
- 6) Sato Y, Kobayashi H, Higuchi T, Shimada Y, Ida H, Ohashi T. TFEB overexpression promotes glycogen clearance of Pompe disease iPSC-derived skeletal muscle. *Mol Ther Methods Clin Dev* 2016; 3: 16054.
- 7) Sato Y, Kobayashi H, Higuchi T, Shimada Y, Ida H, Ohashi T. Metabolomic profiling of Pompe disease-induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes reveals that oxidative stress is associated with cardiac and skeletal muscle pathology. *Stem Cells Transl Med* 2017; 6(1): 31-9.
- 8) Limkul J, Iizuka S, Sato Y, Masaki R, Ohashi T, Ohashi T, Fujiyama K. The production of human glucocerebrosidase in glyco-engineered *Nicotiana benthamiana* plants. *Plant Biotechnol J* 2016; 14(8): 1682-94.

- 9) Hughes DA, Nicholls K, Shankar SP, Sunder-Plassmann G, Koeller D, Koeller K, Vockley G, Hamazaki T, Lachmann R, Ohashi T, Olivetto I, Sakai, N, Deegan P, Dimmock D, Eyskens F, Germain DP, Goker-Alpan O, Hachulla E, Jovanovic, A, Lourenco CM, Narita I, Thomas M, Wilcox WR, Bichet DG, Schiffmann R, Ludington E, Viereck C, Kirk J, Yu J, Johnson F, Boudes P, Benjamin ER, Lockhart DJ, Barlow, C, Skuban N, Castelli JP, Barth J, Feldt-Rasmussen U. Oral pharmacological chaperone migalastat compared with enzyme replacement therapy in Fabry disease: 18-month results from the randomised phase III AT-TRACT study. *J Med Genet* 2017; 54(4): 288-96. Epub 2016 Nov 10.
- 10) Kopajtich R, Murayama K, Janecke AR, Haack TB, Breuer M, Knisely AS, Harting I, Ohashi T, Okazaki Y, Watanabe D, Tokuzawa Y, Kotzaeridou U, Kölker S, Sauer S, Carl M, Straub S, Entenmann A, Gizewski E, Feichtinger RG, Mayr JA, Lackner K, Strom TM, Meitinger T, Müller T, Ohtake A, Hoffmann GF, Prokisch H, Stauffer C. Biallelic IARS mutations cause growth retardation with prenatal onset, intellectual disability, muscular hypotonia, and infantile hepatopathy. *Am J Hum Genet* 2016; 99(2): 414-22.
- 11) Higuchi T, Kobayashi M, Ogata J, Kaneshiro E, Shimada Y, Kobayashi H, Eto Y, Maeda S, Ohtake A, Ida H, Ohashi T. Identification of cryptic novel α -galactosidase gene mutations: abnormal mRNA splicing and large deletions. *JIMD Rep* 2016; 30: 63-72.

II. 総 説

- 1) 大橋十也。【専門外来とクリニックの連携（非在宅医療分野）】ライソゾーム蓄積症に対する酵素補充療法。東京小児医会報 2016; 35(1)28-32.
- 2) 大橋十也。【慢性疾患児の一生を診る】先天代謝異常症 ライソゾーム蓄積症 Fabry 病を中心に。小児内科 2016; 48(10): 1427-30.
- 3) 大橋十也。【Fabry 病診断・治療の進歩と今後】Fabry 病の診断の進歩と今後。腎高血圧の最新治療 2016; 5(4): 155-60.
- 4) 大橋十也。【小児疾患診療のための病態生理 3 改訂第 5 版】先天代謝異常 シアリドーシスとガラクトシアリドーシス。小児内科 2016; 48(増刊): 165-9.
- 5) 大橋十也。【今、着実に実り始めた遺伝子治療—最新研究と今後の展開】(第 3 章) 単一遺伝子の異常による遺伝性疾患と遺伝子治療 ライソゾーム蓄積症とペルオキシゾーム病。遺伝子医 MOOK 2016; 30: 134-40.

III. 学会発表

- 1) 大橋十也。ライソゾーム病の治療の進歩—シャペロン、遺伝子治療の進歩—ライソゾーム病遺伝子治療—海外情勢。第 3 回市民公開フォーラム（厚生労働省難治性疾患克服研究事業ライソゾーム病（ファブリ病含む）に関する調査研究班）。東京、1 月。
- 2) 大橋十也。（シンポジウム 14：小児神経疾患に対する遺伝子治療の幕開け—AACD 欠損症を中心に—）神経疾患に対する遺伝子治療の現状。第 58 回日本小児学会学術集会。東京、6 月。
- 3) 大橋十也、佐藤洋平。（シンポジウム 3：疾患 iPS 細胞と創薬）ヒトボンベ病 iPS 細胞を用いた病態解明。第 37 回日本炎症性・再生医学会。京都、6 月。
- 4) Ohashi T.: Current treatment and gene therapy for lysosomal storage disease. 第 22 回日本遺伝子細胞治療学会学術集会。東京、7 月。
- 5) 大橋十也。（一般公開フォーラム）第 1 部：わかりやすい遺伝子治療の解説—遺伝性疾患の遺伝子治療。第 22 回日本遺伝子細胞治療学会学術集会。東京、7 月。
- 6) Kobayashi H, Izuka S, Fukuda T, Iwamoto T, Morita A, Ariga M, Shimada Y, Higuchi T, Ida H, Eto Y, Ohashi T. Lentiviral mediated gene therapy & zinc finger nuclease mediated gene editing for Krabbe disease. 第 22 回日本遺伝子細胞治療学会学術集会。東京、7 月。
- 7) Sato Y, Wada M, Wakabayashi T, Higuchi T, Shimada Y, Kobayashi H, Ida H, Ohashi T. Ex vivo lentiviral gene therapy outperforms other conventional therapeutic strategies in murine model of mucopolysaccharidosis type II. 第 22 回日本遺伝子細胞治療学会学術集会。東京、7 月。
- 8) Higuchi T, Shimada Y, Kobayashi H, Ohashi T. (Poster) Treatment for Fabry peripheral neuropathy with adeno-associated virus vector in murine Fabry disease model. 第 22 回日本遺伝子細胞治療学会学術集会。東京、7 月。
- 9) Akiyama K, Shimada Y, Higuchi T, Yokoi T, Yokoi K, Fukuda T, Izuka S, Kobayashi H, Ishii M, Ida H, Ohashi T. (Poster) Bone marrow transplantation from heterozygous donor improve IDS deficiency in mucopolysaccharidosis type II mice. 2016 SSIEM (Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism) Annual Symposium. Rome, Sept.
- 10) Hoshina H, Shimada Y, Higuchi T, Kobayashi H, Ida H, Ohashi T. (Poster) Sulfated disaccharides improve iduronate-2-sulfatase function in fibroblasts from patients with mucopolysaccharidosis type II. 2016 SSIEM (Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism) Annual Symposium. Rome, Sept.

- 11) Shimada Y, Fukuda T, Ishii N, Hoshina H, Kobayashi H, Higuchi T, Ida H, Ohashi T. (Poster) Impact of bortezomib treatment on GAA function in missense murine model of Pompe disease. 2016 SSIEM (Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism) Annual Symposium. Rome, Sept.
- 12) 和田美穂, 嶋田洋太, 樋口 孝, 前田和洋, 齋藤 充, 井田博幸, 大橋十也, 小林博司. ムコ多糖Ⅱ型モデルマウスの骨病変の病理・分子生物学的検討. 第58回日本先天代謝異常学会総会. 東京, 10月.
- 13) 保科宙生, 嶋田洋太, 樋口 孝, 小林博司, 井田博幸, 大橋十也. (ポスター) ムコ多糖Ⅱ型患者細胞に対する硫酸化二糖類の治療効果の解析. 第58回日本先天代謝異常学会総会. 東京, 10月.
- 14) 西村英理香, 嶋田洋太, 石井夏実, 樋口 孝, 小林博司, 井田博幸, 大橋十也. (ポスター) ポンペ病に対する酵素安定化薬としてのゲラニルゲラニルアセトンの有効性の検討. 第58回日本先天代謝異常学会総会. 東京, 10月.
- 15) Shirai Y, Shiba H, Uwagawa T, Shimada Y, Horiuchi T, Saito N, Sugano H, Iwase R, Haruki K, Fujiwara Y, Furukawa K, Ohashi T, and Yanaga K. Recombinant thrombomodulin suppresses tumor growth of pancreatic cancer by blocking thrombin-induced NF- κ B activation. American College of Surgeons Clinical Congress 2016. Washington, D.C., Oct.
- 16) Saito N, Shirai Y, Horiuchi T, Sugano H, Iwase R, Haruki K, Fujiwara Y, Furukawa K, Shiba H, Uwagawa T, Ohashi T, Yanaga K. (Poster) Pomalidomide enhanced antitumor effect of gemcitabine and nab-paclitaxel for pancreatic cancer cells. American College of Surgeons Clinical Congress 2016. Washington, D.C., Oct.
- 17) Horiuchi T, Shiba H, Saito N, Sugano H, Shirai Y, Iwase R, Haruki K, Fujiwara Y, Mimoto R, Furukawa K, Uwagawa T, Yoshida K, Ohashi T, Yanaga K. (Quick shot presentation) Over expression of DYRK2 reduces viability of pancreatic cancer cells by activation of GSK3 signaling. 12th Annual Academic Surgical Congress. Las Vegas, Feb.
- 18) Saito N, Shirai Y, Horiuchi T, Sugano H, Iwase R, Haruki K, Fujiwara Y, Furukawa K, Shiba H, Uwagawa T, Ohashi T, Yanaga K. Pomalidomide enhanced antitumor effects of gemcitabine and nab-paclitaxel in pancreatic cancer cells. 12th Annual Academic Surgical Congress. Las Vegas, Feb.
- 19) Saito N, Shirai Y, Horiuchi T, Sugano H, Iwase R, Haruki K, Fujiwara Y, Shiba H, Uwagawa T, Ohashi T, Yanaga K. (Quick shot presentation) Preoperative platelet-to-albumin ratio predicts outcome of patients with bile duct carcinoma. 12th Annual Academic Surgical Congress. Las Vegas, Feb.
- 20) Sugano H, Shirai Y, Saito N, Horiuchi T, Shiba H, Eto K, Uwagawa T, Ohashi T, and Yanaga K. (Quick shot presentation) Inhibitor of NF- κ B enhances the antitumor effect of radiation therapy in colorectal cancer. 12th Annual Academic Surgical Congress. Las Vegas, Feb.

IV. 著 書

- 1) 大橋十也. B. 病因と病態 4. 分子生物学的病態. 衛藤義勝, 井田博幸責任編集, 大橋十也, 奥山虎之(国立成育医療研究センター), 酒井規夫(大阪大), 高柳正樹(帝京大), 成田 綾¹⁾, 難波栄二¹⁾(¹鳥取大)編. ゴーシェ病 Up Date. 東京: 診断と治療社, 2016. p.23-4.
- 2) 大橋十也. E. 治療 5. 遺伝子治療. 衛藤義勝, 井田博幸責任編集, 大橋十也, 奥山虎之(国立成育医療研究センター), 酒井規夫(大阪大), 高柳正樹(帝京大), 成田 綾¹⁾, 難波栄二¹⁾(¹鳥取大)編. ゴーシェ病 Up Date. 東京: 診断と治療社, 2016. p.116-9.

V. その他

- 1) 大橋十也. シリーズ遺伝相談: 総論編⑫ 遺伝子治療の最前線. 家族と健康 2016; 744: 6.
- 2) 大橋十也. 第8回慈恵医大・上智大学ジョイントシンポジウム, The JIKEI 2016; 27: 33.
- 3) 大橋十也. 希少・難治性疾患特集 テーマ1: 早期発見・治療の最前線 ライソゾーム病(ファブリー病). Med Tribune 2016; 49(9): 18.

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，特に膀胱の診
断と治療

(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 悪性脳腫瘍の診断と治療
(脳神経外科学講座より出向中)

教育・研究概要

I. 免疫チェックポイント分子の機能的細胞アッセイ
免疫チェックポイント阻害剤(抗 programmed cell death (PD)-1 抗体)による腫瘍免疫療法が多くのがんで有効性を示している。しかしながら、腫瘍における PD-L (programmed cell death ligand) 1 の発現と PD-1 抗体の治療効果に必ずしも相関が見られていない。PD-1 は免疫関連チロシンモチーフ (immunoreceptor tyrosine-based inhibition motif と immunoreceptor tyrosine-based activation motif) を持っている。PD-L1 と PD-1 の結合により PD-1 の細胞質領域に Src-homology 2 domain-containing phosphatase (SHP)-2 フォスファターゼの誘引が起こる。我々は T 細胞受容体非依存性条件下で PD-L1 と PD-1 の結合により引き起こされる PD-1 への SHP2 の誘引を機能的に評価する細胞アッセイ系の開発を行った。PD-1 と SHP-2 の結合を検出するために、分割型の生物発光レポーターシステムを使用した。PD-L1 および PD-L2 を発現する樹状細胞は強い PD-1 活性化を示したが、腫瘍細胞の PD-L1 発現量と PD-1 活性化能は相関しなかった。このシステムは PD-1 シグナルに影響する分子の探索に有効である。

II. 樹状細胞療法のバイオマーカー探索のための多形性膠芽腫 (GBM) の網羅的遺伝子発現解析

GBM に対する樹状細胞療法の効果を予測するバイオマーカーを決定する目的で、次世代シーケンサー (NGS) を用いて凍結保存された腫瘍細胞の遺伝子発現を網羅的に解析した。NGS は Torrent-Suite (ThermoFisher) を使用し、whole transcriptome 解析により発現している転写産物のリストを作製した。有効群 4 例、無効群 4 例の腫瘍細胞で比較を行うと、無効群は有効群に比較して好中球活性化に関与するサイトカイン、ケモカイン遺伝子の高発現が認められた。好中球は抗腫瘍免疫における中

心的な効果細胞である細胞障害性 T 細胞の活性を抑制する事が知られている。無効群の腫瘍細胞に好中球関連の遺伝子が高発現することは、樹状細胞ワクチンにより誘導された T 細胞を介した抗腫瘍免疫が好中球の腫瘍微小環境へのリクルートにより阻害されていることを強く示唆する。腫瘍細胞に発現する好中球関連遺伝子は樹状細胞療法の効果予測バイオマーカーである可能性が示唆された。

III. 新たな膀胱癌治療の標的分子としての Claudin (CLDN) 7

腫瘍組織は極めてヘテロな特性を示す腫瘍細胞の集合体であり、腫瘍の進展とともに活発な増殖能を示す悪性度の高い細胞群が優位となると考えられる。これらの悪性度の高い細胞に特異的に発現する遺伝子は新たな治療標的分子となる可能性が高い。ヒト膀胱癌細胞株 MIA PaCa2 から single cell cloning により上皮性形態の A 細胞、非上皮性形態の R 細胞を単離した。A 細胞は R 細胞に比較して in vitro、及び SCID mouse 移植下の in vivo において明らかに増殖能が高く、さらに代表的な膀胱癌に対する抗がん剤 gemcitabine に対する抵抗性も高かった。A 細胞と R 細胞の遺伝子発現を DNA マイクロアレイ法を用いて網羅的に解析すると、A 細胞において細胞接着関連分子の CLDN family の一つである CLDN7 の発現が R 細胞に比較して有意に高いことが明らかとなった。A 細胞から siRNA 法を用いて CLDN7 の遺伝子発現をノックダウンすると、A 細胞の活発な増殖は著明に抑制された。CLDN7 は膀胱癌において増殖能が強く悪性度の高い腫瘍細胞群に発現して膀胱癌の進展に重要な役割を果たす遺伝子と考えられ、膀胱癌の新たな治療標的分子としての可能性を有している。

IV. ヒト免疫不全ウイルス (HIV) 感染肺がんにおける PD-L1 発現の意義

近年の抗ウイルス療法の発展により HIV 感染患者の予後は飛躍的に改善したが、経過中悪性腫瘍の発生を見る例が少なくなく、肺癌はその中心的な存在である。都立駒込病院呼吸内科との共同研究で HIV 感染肺がん患者の腫瘍組織に発現する PD-L1 の臨床的意義を検討した。腫瘍組織における PD-L1 の発現はヒト PD-L1 抗体 (Cell Signaling Technology) を用いた免疫組織化学的解析で行った。解析の結果、従来の報告と同様に HIV 感染肺がん患者の予後は HIV 非感染肺がん患者に比較して不良であったが、HIV 感染肺がんの中で腫瘍組織に PD-

L1の発現が認められる症例は認められない症例に比較して有意に生存期間が短く、極めて予後不良であった。一方、HIV非感染肺がん症例では腫瘍組織におけるPD-L1発現の有無は予後に影響しなかった。HIVに対する抗ウイルス療法はウイルスの増殖は抑制するもののウイルスは残存するため、生体の免疫系は慢性的なウイルスの抗原刺激に暴露されT細胞は疲弊状態にあるといわれている。肺がん組織に発現するPD-L1はPD-1陽性の疲弊T細胞を不活化・アポトーシスに陥れるため、HIV感染肺がんにおいては肺がん組織のPD-L1発現はT細胞による抗腫瘍免疫をより強く抑制すると考えられる。

V. 進行膵癌患者における血中可用性PD-L1の産生機序の解析

これまでの研究により進行膵癌患者の末梢血中には健康人に比較して高い可溶性PD-L1 (sPD-L1)が存在することを示し、sPD-L1が膵癌の病態に関与する可能性を報告してきた。しかし、膵癌患者においてsPD-L1が腫瘍組織から産生されるのか、または免疫細胞などの非腫瘍細胞から産生されるのか明確ではなかった。今回、膵癌症例の臨床経過における各種マーカーと血中sPD-L1値の相関を検討すると、腫瘍組織のPD-L1発現、腫瘍マーカー値の変動や画像上の腫瘍の増殖と血中sPD-L1値は全く相関しないことが明らかとなった。一方、同一患者由来の末梢血単核球 (PBMC)、樹状細胞、培養がん細胞の3者の培養上清中のsPD-L1をELISA法で測定すると、樹状細胞の培養上清中には高いsPD-L1が認められたが、PBMCやがん細胞の培養上清中sPD-L1量は極めて低かった。以上より、がん患者血中sPD-L1は患者体内における樹状細胞の機能と深く関連している可能性が示唆された。

VI. 抗CD38抗体daratumumabを用いた肺がん治療の基礎的研究

抗CD38抗体製剤であるdaratumumabはantibody dependent cell-mediated cytotoxicityやcomplement dependent cytotoxicityを介したCD38発現腫瘍に対する抗腫瘍効果を示し、多発性骨髄腫に対する良好な治療成績が報告されている。一方、CD38は肺がん症例の一部にも発現が認められ、daratumumabを用いた肺がん治療が期待されている。われわれはヒト肺がん細胞株A549細胞にCD38が発現し、さらに、A549細胞をinterferon-gamma (IFN- γ)処理するとCD38の強い発現増強

が誘導されることを見出した。この研究成果をもとに、肺癌に対するdaratumumabとIFN- γ 併用療法の可能性をin vitro, in vivoの実験系を用いて検討している。

「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年を区切りに大きく変貌を遂げた。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過去のものとなり、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予想をはるかに超えた高い治療効果を示す実例が数多く示され、腫瘍免疫学には大きなパラダイムシフトが訪れた。この大きなパラダイムシフトの中で、本研究室も昨年度から全く新しい方向へスタートを切り、本年度はその継続2年目であったといえる。未だ世界中で確立されていない全く新しい概念に基づく事象を対象としての研究は、目的に達するまでの多大な迂回、誤解、蹉跎を伴った。その分、多くの労力、時間、費用が特別な成果を上げることなく消費された時期であったといえる。しかし、スタート時点においてはこのような経過は不可避であり、このnegative dataをどのように明日に研究の発展に生かすかが問われている。翻って、この分野の基礎研究（臨床研究は既に全世界的に製薬会社のコントロール下にある）は、少なくとも国内においては多くの施設においても緒に就いたばかりの状態であり、優劣なく同時スタートを切ったともいえる。そのような意味からは、現時点は平等に独自性の高い研究を展開できる機会に富んだ状況下にあるともいえるため、よりユニークなアイデアと高い確実性に基づいた研究の遂行の努力が求められる。本年度が生みの苦しみの時期であったことを期待する。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Hayashi K, Nagasaki E, Kan S, Ito M, Kamata Y, Homma S, Aiba K. Gemcitabine enhances rituximab-mediated complement-dependent cytotoxicity to B cell lymphoma by CD20 upregulation. *Cancer Sci* 2016; 107(5): 682-9.
- 2) Akasaki Y, Kikuchi T, Homma S, Koido S, Ohkusa T, Tasaki T, Hayashi K, Komita H, Watanabe N, Suzuki Y, Yamamoto Y, Mori R, Arai T, Tanaka T, Joki T, Yanagisawa T, Murayama Y. Phase I/II trial of combination of temozolomide chemotherapy and im-

munotherapy with fusions of dendritic and glioma cells in patients with glioblastoma. *Cancer Immunol Immunother* 2016; 65(12): 1499-1509.

- 3) Chiba M, Imazu H, Kato M, Ikeda K, Arakawa H, Kato T, Sumiyama K, Homma S. Novel quantitative analysis of the S100P protein combined with endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration cytology in the diagnosis of pancreatic adenocarcinoma. *Oncol Rep* 2017; 37(4): 1943-52. Epub 2017 Feb 21.
- 4) Okuma Y, Hosomi Y¹⁾, Nakahara Y¹⁾, Watanabe K¹⁾ (¹Tokyo Metropolitan Hosp), Sagawa Y, Homma S. High plasma levels of soluble programmed cell death ligand 1 are prognostic for reduced survival in advanced lung cancer. *Lung Cancer* 2017; 104: 1-6.

II. 総説

- 1) Okamoto M (Kitasato Inst Hosp), 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.
- 2) 林 和美, 本間 定. Gemcitabine 併用による CD20 発現増強を介した DLBCL に対する rituximab の増強効果. *血液内科* 2017; 74(1): 94-8.

III. 学会発表

- 1) 小井戸薫雄, 西田純幸, 石川 剛, 江川新一, 石井淳, 菅野良秀, 柳本泰明, 古倉 聡, 森本創世子, 大庭真梨, 江口英利, 島田英昭, 本間 定, 森田智視, 杉山治夫. (ミニシンポジウム 14 臓器 7: 進行膵癌に対する治療戦略) 進行膵癌に対するゲムシタピン併用 WT1 ペプチドワクチン療法ランダム化第 II 相臨床試験. 第 54 回日本癌治療学会学術集会. 横浜, 10 月.
- 2) 大熊裕介, 細見幸生, 弥勒寺紀栄, 渡邊景明, 中原善朗, 高橋 聡, 佐川由紀子, 本間 定. (ポスター) 進行肺がん患者における可溶性 PD-L1 高値は予後不良となる. 第 75 回日本癌学会学術総会. 横浜, 10 月.
- 3) 鎌田裕子, 久原映子, 赤崎安晴, 本間 定. (口頭) 樹状細胞・腫瘍細胞融合ワクチンが有効であった膠芽腫の全エクソン解析による遺伝子変異の探索. 第 75 回日本癌学会学術総会. 横浜, 10 月.
- 4) 佐川由紀子, 関 寿之, 鎌田裕子, 伊藤正紀, 岡本愛光, 本間 定. (ポスター) シスプラチン誘導性 PD-L1 発現増強はシスプラチン抵抗性卵巣癌では抑制されている. 第 75 回日本癌学会学術総会. 横浜, 10 月.
- 5) 林 和美, 永崎栄次郎, 鎌田裕子, 伊藤正紀, 小井戸薫雄, 本間 定. (ポスター) ボルテゾミブは B 細胞リンパ腫の CD20 の発現を上昇させリツキシマブの抗腫瘍効果を高める. 第 75 回日本癌学会学術総会.

横浜, 10 月.

- 6) 本間 定, 佐川由紀子, 林 和美, 鎌田裕子, 伊藤正紀. (口頭) がん細胞のインターフェロン- γ 誘導性 PD-L1 発現阻止による免疫チェックポイント阻害療法. 第 75 回日本癌学会学術総会. 横浜, 10 月.
- 7) 伊藤正紀, 林 和美, 南澤宝美后, 小井戸薫雄, 本間 定, 芝 清隆. (ポスター) Toll 様受容体 4 アゴニストモチーフ付加により抗原提示細胞のサイトカイン産生能を刺激する人工抗原ワクチンを作製する. 第 75 回日本癌学会学術総会. 横浜, 10 月.

IV. 著書

- 1) 本間 定, 鎌田裕子, 赤崎安晴. 第 II 部: がん免疫療法の開発と臨床試験 第 4 章: 各種がん免疫療法の臨床試験と実際 6. 樹状細胞ワクチンと多形性膠芽腫. 河上 裕 (慶應義塾大) 編. *がん免疫療法: 腫瘍免疫学の最新治験から治療法のアップデートまで (実験医学 2016 年増刊 34 巻 12 号)*. 東京, 羊土社, 2016. p.179-83.

分子免疫学研究部

准教授：斎藤 三郎 免疫学, アレルギー学
講 師：秋山 暢丈 免疫学, 分子生物学
教 授：黒坂大太郎 臨床免疫学
(兼任)
講 師：大野 裕治 免疫薬理学
(兼任)

教育・研究概要

I. インターロイキン 31 (IL-31) の機能解析

IL-31 は、T 細胞から産生され、かゆみや脱毛を誘発しアトピー性皮膚炎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 (IL-31RA) は、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、肥満細胞や後根神経節などに発現していることから、IL-31 シグナルは多様な生理的機能を担っている。これまでの報告から IL-31 は Th2 免疫応答をポジティブに調節すると考えられる。しかし、IL-31RA 欠損 (KO) マウスを用いた寄生虫感染の研究では野生マウス (WT) 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働いていることが明らかになった。

そこで、これらの IL-31 機能の矛盾した結果は IL-31 の標的となる組織特異的 IL-31RA 発現細胞によるのか検証するため、当研究室で作製した IL-31RA KO および WT マウスに Cryj2 アレルゲンを点鼻あるいは腹腔内投与して Th2 免疫応答を調べた。その結果、点鼻投与による IL-31RA KO マウスの特異的 Th2 免疫応答能は抑制されるが、腹腔内投与では増強することが WT マウスとの比較から判明した。この結果は、Th2 免疫反応が IL-31 レセプター発現細胞によって制御されることを示唆している。

II. スギ花粉症緩和米を用いた第二相臨床研究

スギ花粉アレルゲンの主要な T 細胞エピトープ・ペプチドを発現したスギ花粉症緩和米の経口摂取は副作用がなく有効な経口免疫療法になることをこれまで明らかにした。さらに、スギ花粉症緩和米 5g の低用量経口摂取においてもプラセボ米投与群に比較して有意にスギ花粉アレルゲン特異的免疫応答が抑制されることを明らかにした。これは、スギ花粉症緩和米の有効成分の発現量はコメ 1 粒あたり

50 μ g と非常に高いためと考えられた。そこで、低用量経口摂取の臨床学的有効性を評価するためにプラセボ対象二重盲検試験を複数年にわたり実施している。

III. パラフェニレンジアミン (*p*-phenylenediamine: PPD) 特異的 T 細胞株の抗原認識機構

染毛剤 PPD は分子量が約 108 で抗原性はあるが免疫原性はないハプテンである。しかしながら、近年 PPD を含む染毛剤による接触性皮膚炎の報告が増加している。特に美容師の職業性接触性皮膚炎の原因として注目されている。PPD のように分子量が小さい感作物質は自己タンパク質と反応して免疫原性のある新エピトープ neoepitope または新抗原 neoantigen を形成し接触性皮膚炎を起こすと推測されている。そこで、PPD 特異的 T 細胞株を樹立してどのような形の新抗原が提示され T 細胞に認識されるのか解析を試みている。C57BL/6 マウスに PPD を繰り返し皮内投与後、脾臓細胞を PPD と共培養し T 細胞増殖因子の存在下で T 細胞を増殖させ、さらに *in vitro* で PPD 刺激を繰り返して特異的 T 細胞株を樹立した。その結果、特異的 T 細胞株は自己蛋白の Cysteine に結合して neoantigen を形成し非自己蛋白として提示されることが明らかになった。現在、この仮説が正しいのか、予想される neoepitope を合成し T 細胞との反応性から検証している。

III. 蛋白質抗原を用いた細胞障害性 T 細胞 (CTL) 誘導法の改良について

蛋白質抗原を用いて効率的に CTL を誘導する為の技術開発を陽カチオン性リポソームをベースに研究を進めている。この中で OVA 蛋白質をモデルにして行った所、5 日間で効率良く CTL が誘導できる事を認めた。更に、各種発現系を用いて OVA 蛋白質を作成し、CTL 誘導能を比較した所、トりに特異的な糖鎖構造を持つ蛋白質抗原を用いると誘導能が高い事が見出された。そのため、ニワトリ由来細胞である DT40 細胞とモデル抗原を発現させた細胞を融合する手法の改善を行い、細胞融合した細胞の抽出液が CTL 誘導能を持つ事が判明し、現在、癌治療への応用法を検討している所である。

「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ゲンの精製法の確立、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再考す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免疫学的有効性は、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により明らかになっている。この医師主導型臨床研究は、大学および病院の各部署からたくさんのご支援を受けており現在も進行中である。今後はスギ花粉症緩和米を社会に普及させるための体制作りを急ぐ必要があると思われる。

教育では3年生の「免疫と生体防御」のユニットを主に担当している。免疫と生体防御の講義および実習は、他の講座、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) Ito H, Noda K, Yoshida K, Otani K, Yoshiga M, Oto Y, Saito S, Kurosawa D. Prokineticin 2 antagonist, PKRA7 suppresses arthritis in mice with collagen-induced arthritis. *BMC Musculoskelet Disord* 2016; 17: 387.

II. 総説

- 1) 斎藤 三郎. 【遺伝子組換えの新しい風】スギ花粉症緩和米の効果 米の特性を生かして開発し臨床効果を確認. *遺伝：生物の科* 2016; 70(4): 307-10.
- 2) 斎藤 三郎. 今日も山日和：雲の上の診療所 第6

座：檜ヶ岳山岳診療所. *LiSA* 2016; 23(6): 582-3.

III. 学会発表

- 1) Saito S, Akiyama N, Asaka D, Endo T, Takaiwa F. Evaluation of the safety and efficacy of oral immunotherapy with transgenic rice containing major T cell epitopes of Japanese cedar pollen allergens. EAACI (European Academy of Allergy and Clinical Immunology) Congress 2016. Vienna, June.
- 2) Saito S, Akiyama N. Opposite effects of intranasal and intraperitoneal route of administration on antigen-specific Th2 responses in IL-31 receptor deficient mice. 第45回日本免疫学会学術集会. 宜野湾, 12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,
イメージング

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）において使用される血栓溶解剤（rt-PA）の主作用は血栓溶解であるが、一方で、副作用に症候性の出血がある。すでに rt-PA 療法の有効性が示されているが、rt-PA 療法によって短期間における出血が高まることも示されている。rt-PA 療法時に生じる現象は、rt-PA による血栓溶解、血栓溶解後の再灌流障害、その後に誘起される血液-脳関門（BBB）の破綻による出血である。rt-PA が再灌流障害時に脳実質に漏出することが出血リスクをさらに高めることが知られている。即ち、発症から血栓溶解治療を行う前までの短時間の間に脳出血リスクの危険性を診断することが強く求められている。医用エンジニアリング研究部は脳梗塞発症後の BBB の病態診断を行うことが、出血リスクの診断に結びつくと考え、BBB の病態とその機能との関係をイメージング手法によって評価する研究を行っている。

前年度まで、ラット中大動脈虚血-再灌流モデルにおける再灌流障害における BBB の病態を、大きさ 20nm のナノ粒子である高分子ミセル MRI 造影剤によって BBB の透過性亢進評価を行ってきた。この手法は、再灌流障害時に起こる BBB の透過性亢進、即ち、通常では透過しない物質の透過性が起きている BBB 透過性亢進領域を定量的に高磁場 MRI によって明らかにする手法である。本年度は、ラット中大動脈虚血-再灌流モデルにおける BBB の透過性亢進における分子量の影響、すなわち分子量約 67k の rt-PA の BBB 透過性を評価するために、異なる分子量の高分子 MRI 造影剤を作製し、BBB の透過性評価を実施した。

1. 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分子量の異なる高分子 MRI 造影剤の作製

生体中に存在するたんぱく分子や rt-PA の BBB 透過性評価を行うために、分子量の異なる新しい高分子 MRI 造影剤を作製した。昨年度の問題は、分

子量 80k のポリグルタミン酸を基本骨格にした MRI 造影剤を作製したが、マウス血中半減期が短いこと、ラット中大動脈閉塞による虚血-再灌流モデルに投与した MRI 造影剤によって明瞭な画像が得られなかったことである。MRI 造影剤の評価を行った結果、MRI 造影剤作製途中の加水分解過程において分子量が著しく小さくなっていることが明らかとなった。この問題を解決し、設定した分子量の MRI 造影剤を作製するために、初段階から分子量の大きなポリグルタミン酸を合成し、加水分解を最小限に留める条件を見出し、分子量 3 万、及び 10 万程度のポリグルタミン酸型 MRI 造影剤の作製に成功した。

2) ラット中大動脈閉塞（MCAO）による虚血-再灌流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

ラット MCAO モデル作製完了後、3 時間閉塞後に糸を抜去させ、血流の再開通を行い、血流再開後の BBB 透過性亢進領域について高磁場 MRI による評価を行った。ポリグルタミン酸系 MRI 造影剤は再開通直後 1～5 分以内に 0.033mmol/kg の投与量で尾静脈より投与した。

(1) 分子量 30k のポリグルタミン酸系 MRI 造影剤

再開通後の T₂ 強調画像、拡散強調画像から閉塞領域内の浮腫形成から虚血-再灌流モデル作製の成功は確認されたが、分子量 30k のポリグルタミン酸系 MRI 造影剤によって増強される T₁ 強調画像はわずかであった。ポリグルタミン酸系 MRI 造影剤は、再開通直後に投与されているため、初期のポリグルタミン酸系 MRI 造影剤濃度は十分に高いと考えられる。しかしながら、血流再開通後に脳実質内の T₁ 強調画像に顕著な画像変化が示されなかったことから、BBB を介した脳実質への集積よりも、血中からの消失が早かったことが示唆された。

(2) 分子量 100k のポリグルタミン酸系 MRI 造影剤

一方、分子量 100k のポリグルタミン酸系 MRI 造影剤は再開通後 30 分から 1 時間にポリグルタミン酸系 MRI 造影剤の脳実質内への集積の結果、T₁ 強調画像の顕著な画像変化が認められた。再開通 3 時間後までの時間変化において、T₁ 強調画像は 1～2 時間で最も強く、3 時間後ではむしろ弱くなる場合があった。2 つの異なる分子量の比較を本動物モデルにおいて行ったが、分子量が小さいことによる半減期への影響によって、現在までのところ、分子量による BBB 透過性の違いは得られていない。一方、非常に大きな分子量となる高分子ミセル MRI 造影

剤の場合と同様に分子量が100kの場合にもBBBの透過性領域は見出された。

3) 新たなキレート化剤を用いた高分子MRI造影剤の開発

高分MRI造影剤に用いてきた環状キレートDOTAは1つの配位部分を高分子への結合に用いているため、ガドリニウムイオンに対する配位力はわずかに弱まっている。MRI造影剤の製剤開発における問題はキレート基から外れたガドリニウムイオンの生体中への漏れである。より安全なMRI造影剤開発を目指すにあたっては、より高いガドリニウムイオンへの配位力を有するキレート化剤を用いることが求められる。高分子への結合と高いガドリニウムイオンに対する配位力を両立させるため、本年度より新たなキレート化剤を用いてMRI造影剤の作製を行っている。

II. 高分子ミセルキャリアシステムの免疫原性の解明

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、薬物封入することが可能であり、封入した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は生体親和性に優れ、無毒であることが望ましい。現在、生体親和性に優れた高分子の代表例であるポリエチレングリコール(PEG)は多くの医薬品・食品等に用いられている。PEGは非常に低い抗原性という性質を持つ。しかしながら、近年、PEGに関する免疫原性が問題となっている。即ち、PEGを有する薬物(PEG化たんぱく質、PEG化粒子)の投与によってPEGに対する抗体産生が誘導される。そのため、それ以降の治療に影響、及び副作用がでることが報告されている。昨年度まで、PEGに対する免疫原性に関して、アジュバントを用いた抗体産生応答を評価してきた。本年度、引き続きPEGに関する免疫原性についての研究を行った。

1. PEG-PBLAを用いた繰り返し投与におけるIgG産生

T細胞非依存的な応答を示すPEG-PBLAの繰り返し投与を行うと、初回投与量に応じてIgG産生が認められることを報告した。一般に、T細胞非依存的抗原がIgMを主とし、IgGクラスを示す場合があることは知られている。しかしながら、1種の抗原としてPEG-PBLAの投与量だけに依存したIgクラスの変化がなぜ誘導されるのかについて検討を行った。初回PEG-PBLA投与後の2回目PEG-PBLA投与を2週間、または6週間後に実施した。

初回投与量が低く、初回投与後に少ない量の抗PEG IgM抗体が産生されている場合には、2週間後、6週間後の2回目のPEG-PBLA投与によって抗PEG IgG抗体産生が認められた。一方、初回投与量が高く、初回投与後に多量の抗PEG IgM抗体が産生されている場合には2週間後のPEG-PBLA投与では抗PEG IgG抗体産生を示さなかった。一方で6週間後にPEG-PBLAを投与した場合には抗PEG IgG抗体産生が認められた。これらの結果が意味することは、T細胞非依存性の抗原はIgM抗体産生が主であるが、IgGクラスへのスイッチをその応答量に応じて行うということを示唆している。ここで得られた知見は物質の抗原性に対する非常に重要な知見と考えられる。

「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

脳梗塞発症急性期において、虚血-再灌流障害におけるBBB血管透過性の評価はrt-PA治療時に誘導される出血と深く関わっており、BBB血管透過性の評価は非常に重要な手法と考えられている。本年度、新たに分子基盤としてポリグルタミン酸系MRI造影剤を作製し、BBB透過性との関係をMRIにて評価した。昨年度より問題となっていたポリグルタミン酸系MRI造影剤の問題は解決に至り、それを用いたラットMCAO評価を行った。ポリグルタミン酸系MRI造影剤の分子量とその体外への排出との関係から、目的とする分子量依存的なBBB透過性の結果は得られなかったが、作製法の確立とともに集積後の排出にこれまで得られた知見とは異なる挙動が認められ、今後、明らかにする必要がある。この研究は総合医科学研究センター超音波応用開発研究部との共同で行った研究である。

一方、分子量の異なるMRI造影剤によるBBB透過性評価とともに、より安全なMRI造影剤開発を開始した。MRI造影剤におけるガドリニウムイオンの毒性の問題は、臨床で用いられているMRI造影剤の繰り返し投与によって、明らかな蓄積があることが認められて以来、非常に関心の高い問題である。現在のMRI造影剤の問題は使用されるガドリニウムイオンのキレート化剤からの漏出であり、これにより腎臓、脳内で蓄積が起きている。これらの問題を解決するために、ガドリニウムイオンに対する配位力の強い新たなキレート化剤を用いて、ガドリニウムイオンの漏出のない安全なMRI造影剤開発を開始した。現在まで、順調に進められている。

2. 高分子ミセルキャリアシステムの免疫原性の解明

薬物キャリアシステムで用いられる PEG の免疫原性とその影響について、薬物キャリアと抗 PEG 抗体との関係を世界に先駆けて初めて明らかにし、報告を行った。PEG の免疫原性については、多くの PEG 化たんぱく質製剤が臨床試験中あり、この問題はアカデミア・企業の関心が非常に高い。それゆえ PEG に関する免疫原性を明らかにすることは重要である。さらには、これまで PEG を用いた免疫原性の知見より新たな概念を生む結果が示唆されている。T 細胞非依存的な抗原である PEG 分子は、1 種の抗原にも関わらず、投与条件のみによって IgM クラスを示す場合と IgM/IgG クラスを産生する場合があることを見出した。投与量だけに依存して IgG 抗体クラスが誘導される場合について重要な知見を得た。この結果は、これまで本研究で得られてきた知見によって初めて見出された結果であり、この意味は TI 抗原の根本的性質であると考えられる。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

I. 原著論文

- 1) Shiraiishi K, Kawano K¹⁾, Maitani Y¹⁾ (¹Hoshi Univ), Aoshi T²⁾³⁾, Ishii KJ²⁾³⁾ (²Osaka Univ, ³Natl Inst Biomedical Innovation), Sanada Y⁴⁾, Mochizuki S⁴⁾, Sakurai K⁴⁾ (⁴Kitakyushu Univ), Yokoyama M. Exploring the relationship between anti-PEG IgM behaviors and PEGylated nanoparticles and its significance for accelerated blood clearance. *J Controlled Release* 2016; 234: 59-67.
 - 2) Wang Z, Sawaguchi Y¹⁾ (¹Nihonyakka Univ), Hirose H²⁾, Ohara K²⁾, Sakamoto²⁾ (²Kaneka), Mitsumura H, Ogawa T, Iguchi Y, Yokoyama M. An in vitro assay for sonothrombolysis based on the spectrophotometric measurement of clot thickness. *J Ultrasound* 2017; 36(4): 681-98. Epub 2017 Feb 2.
 - 3) Wang Z, Komatsu T, Mitsumura H, Nakata N, Ogawa T, Iguchi Y, Yokoyama M. An uncovered risk factor of sonothrombolysis: substantial fluctuation of ultrasound transmittance through the human skull. *Ultrasonics* 2017; 77: 168-175. Epub 2017 Feb 16.
 - 4) Shiraiishi K, Wang Z, Kokuryo D²⁾, Aoki I¹⁾ (¹Natl Inst Quantum Radiological Sci Technol), Yokoyama M. A polymeric micelle magnetic resonance imaging (MRI) contrast agent reveals blood-brain barrier (BBB) permeability for macromolecules in cerebral ischemia-reperfusion injury. *J Control Release* 2017; 253: 165-71. Epub 2017 Mar 18.
- ### II. 総説
- 1) 横山昌幸, 王 作軍, 中田典生, 三村秀毅, 井口保之. 先進医療に寄与する超音波技術 経頭蓋超音波透過率の平準化. *超音波 techno* 2016; 28(3): 24-7.
- ### III. 学会発表
- 1) Shiraiishi K, Kawano K¹⁾, Maitani Y¹⁾ (¹Hoshi Univ), Aoshi T²⁾³⁾, Ishii KJ²⁾³⁾ (²Osaka Univ, ³Natl Inst Biomedical Innovation), Sanada Y⁴⁾, Mochizuki S⁴⁾, Sakurai K⁴⁾ (⁴Kitakyushu Univ), Yokoyama M. Immunogenicity of PEG-related nano-probe. 第 11 回日本分子イメージング学会総会・学術集会, 神戸, 5 月.
 - 2) 白石貢一, 川野久美¹⁾, 米谷芳枝¹⁾ (¹星薬科大), 青枝大貴²⁾³⁾, 石井 健²⁾³⁾ (²大阪大, ³医薬基盤・健康・栄養研究所), 横山昌幸. ナノ粒子をイメージングプローブとして用いる際の高分子ミセル形成の有用性. 第 32 回日本 DDS 学会学術集会, 静岡, 7 月.
 - 3) 白石貢一, 王 作軍, 横山昌幸. (シンポジウム 5: 病態メカニズムに迫るイメージング技術~DDS への期待~) 血液-脳関門を介した物質移動による脳疾患病態生理評価~イメージングによる診断治療を目指して~. 第 32 回日本 DDS 学会学術集会, 東京, 7 月.
 - 4) Shiraiishi K, Kawano K¹⁾, Maitani Y¹⁾ (¹Hoshi Univ), Aoshi T²⁾³⁾, Ishii KJ²⁾³⁾ (²Osaka Univ, ³Natl Inst Biomedical Innovation), Sanada Y⁴⁾, Mochizuki S⁴⁾, Sakurai K⁴⁾ (⁴Kitakyushu Univ), Yokoyama M. Fact of PEG-related antibody generation and its relation to accelerated blood clearance. 2016 CRS (Controlled Release Society) Annual Meeting, Seattle, July.
 - 5) 白石貢一, 川野久美¹⁾, 米谷芳枝¹⁾ (¹星薬科大), 青枝大貴²⁾³⁾, 石井 健²⁾³⁾ (²大阪大, ³医薬基盤・健康・栄養研究所), 横山昌幸. 高分子キャリアの抗体産生, 及び抗体との結合に関する研究. 遺伝子・デリバリー研究会第 16 回夏季セミナー, 長崎, 9 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⁾³⁾, 石井 健²⁾³⁾ (²大阪大, ³医薬基盤・健康・栄養研究所), 横山昌幸. PEG を有する高分子キャリアと抗体へ結合と抗体産生. 日本バイオマテリアル学会シンポジウム 2016, 福岡, 11 月.
 - 7) Shiraiishi K, Kawano K¹⁾, Maitani Y¹⁾ (¹Hoshi Univ), Aoshi T²⁾³⁾, Ishii KJ²⁾³⁾ (²Osaka Univ, ³Natl Inst Biomedical Innovation), Sanada Y⁴⁾, Mochizuki S⁴⁾, Sakurai K⁴⁾ (⁴Kitakyushu Univ), Yokoyama M. Exploring anti-PEG antibody's (anti-PEG Ab) behaviors in relation to hydrophobicity of PEG-conju-

IV. 著 書

- 1) 横山昌幸. Section 7: 微粒子キャリア製剤を利用した薬物ターゲティング 8. 高分子ミセル, Section 10: 次世代型 DDS 技術. 橋田 充¹⁾ 監修, 高倉喜信¹⁾ (1 京都大) 編. 図解で学ぶ DDS: 薬物治療の最適化を目指す先端創薬技術. 第 2 版. 東京: じほう, 2016. p.132-4, 59-72.

超音波応用開発研究部

准教授: 中田 典生 超音波診断学, 医用工学(人工知能分野)

教育・研究概要

I. 超音波による血管閉塞予防法の研究

脳血管塞栓症発症後の超急性期血管再開通治療すなわち組換え組織型プラスミノゲンアクチベーター (rt-PA) 処置直後には血管再閉塞がしばしば発症する。rt-PA 治療後 24 時間以内に抗凝固療法が禁止されるため、血管再閉塞は致命的な問題である。我々は、インビトロ血餅成長モデルにおける非侵襲超音波の血栓成長制御効果について研究を進めている。この研究では、非侵襲的な超音波照射が血栓の成長を制御できることを示した。安全かつ単純な超音波照射は、超急性期脳梗塞に対する rt-PA 治療後の再閉塞を防止するために使用することが可能であると考えられ、さらなる臨床応用に向けて基礎的研究を進めている。

II. 経頭蓋超音波透過率の平準化の研究

急性期脳梗塞に対して経頭蓋超音波血栓溶解促進療法が研究・開発されている。この療法では、超音波頭蓋骨透過率は、有効性と安全性を規定する重要因子である。本研究では、この透過率が大きく変動すること、およびその変動を小さくする超音波変調技術について研究を進めている。

III. ディープラーニング (DL) による乳腺超音波診断支援システム開発の研究

本研究では機械学習の一種である DL を用いて、人工知能 (AI) による B モード乳腺超音波画像に良悪性判定をさせる診断支援システムを開発することを目指している。本研究のため病理診断結果がある乳腺超音波画像 (教師データ) が最低でも 1,000 症例以上必要であり、現在倫理委員会の承認を得て、症例を収集するとともに DL のプログラムをインストールして AI の実験を行う準備を進めている。本研究により乳腺超音波画像診断医の診断効率の向上が期待されている。

IV. 画像診断における AI 活用推進のための教育・啓蒙活動

2017 年 1 月 12 日から 3 月 29 日まで合計 4 回、厚生労働大臣の指示で厚生労働省本省にて保健医療

分野における AI 活用推進懇談会が開催されてきた。本研究部から構成員として中田部長が参加して医療全般、特に画像診断における本邦での医療政策への AI の活用の現状と展望について議論を深め、その提言を報告書としてまとめた（参考：<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/other-kousei.html?tid=408914>）。

〔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) Wang Z, Komatsu T, Mitsumura H, Nakata N, Ogawa T, Iguchi Y, Yokoyama M. An uncovered risk factor of sonothrombolysis: substantial fluctuation of ultrasound transmittance through the human skull. *Ultrasonics* 2017; 77: 168-75. Epub 2017 Feb 16.
- 2) Wang Z, Sawaguchi Y, Hirose H, Ohara K, Sakamoto S, Mitsumura H, Ogawa T, Iguchi Y, Yokoyama M. An in vitro assay for sonothrombolysis based on the spectrophotometric measurement of clot thickness. *J Ultrasound Med* 2017; 36(4): 681-8. Epub 2017 Feb 2.
- 3) Sawaguchi Y, Wang Z. Ultrasound acceleration of rt-PA thrombolysis depends on acoustic intensity. *Biol Pharm Bull* 2017; 40(1): 97-103.
- 4) Shiraishi K, Wang Z, Kokuryo D, Aoki I, Yokoyama M. A polymeric micelle magnetic resonance imaging (MRI) contrast agent reveals blood-brain barrier (BBB) permeability for macromolecules in cerebral ischemia-reperfusion injury. *J Control Release* 2017; 253: 165-71. Epub 2017 Mar 18.
- 5) 中田典生. 【画像医学は今-2017年のトレンド, AI, Top Journalを探す旅】AI 人工知能は画像診断の“第4の技術革新”である. *Rad Fan* 2017; 15(4): 63-6.
- 6) 横山昌幸, 王 作軍, 中田典生, 三村秀毅, 井口保之. 【先進医療に寄与する超音波技術】経頭蓋超音波透過率の平準化. *超音波 techno* 2016; 28(5-6月号): 24-7.

III. 学会発表

- 1) 中田典生. (特別講演会) 保険医療分野における人工知能 (AI) 活用: 特に画像診断分野について. 日本画像医療システム工業会平成 28 年度医用画像システム部会成果報告会及び特別講演会. 東京, 2月.

- 2) 中田典生, 西岡真樹子, 太田智行, 福田国彦. ポケット型超音波診断装置を用いた主に医学生を対象とした超音波臨床実習について. 日本超音波医学会第 89 回学術集会. 京都, 5月.
- 3) 中田典生. (特別講演) 人工知能が医療を変える. 第 52 回日本医学放射線学会秋季臨床大会. 東京, 9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ならびに炎症性疼痛における痛みの慢性化に関与する脳機能に関する研究, II. 小動物超高磁場 MRI を用いた慢性痛関連脳活動の可視化に関する研究, III. 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, IV. シナプスにおけるグリア-ニューロン関連の細胞機構に関する研究, および, V. 運動ニューロン脆弱性の部位差に関する研究など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与する脳機能の解明

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ほかならない。痛み、特に慢性痛の苦痛がどのような脳内機構によって成立しているのか、という問題に神経生理学から答えるべく研究を進めた。

1. さまざまな疼痛モデルはマウスよりも作成や評価の容易なラットで開発されている。ラットに対する分子介入を可能にするため、dopamine- β -hydroxylase (DBH) プロモーター、および vesicular GABA transporter (VGAT) プロモーターの制御下に cre リコンビナーゼを発現するラット 2 系統を作製し、ナショナルバイオリソースプロジェクト repository に寄託した。同動物における化学遺伝学を用いた扁桃体中心核ニューロンの人工薬理学的抑制と興奮が、それぞれ、痛覚過敏の緩和と増悪を引き起こす事実を証明した。また、同動物における光遺伝学を用いて扁桃体中心核から中脳水道周囲灰白質への抑制性シナプス伝達の特性を解析し報告した。

2. 慢性痛は痛みに関与する脳の可塑的变化を背景とする事実が明らかになっている。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。この現象を「generalized sensitization」と名付け、その発現に扁桃体中心核の活動が関与している事実を証明した。

3. 炎症性疼痛モデル扁桃体中心核シナプス伝達増強に及ぼすギャバベンチノイドの影響をスライス・パッチクランプ法を用いて評価した。ギャバベンチノイドは炎症性疼痛モデルにおいて扁桃体外側基底核-中心核シナプス伝達を選択的に抑制した(筑波大学麻酔科学との共同研究)。

4. 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(整形外科科学講座、麻酔科学講座、内科学講座(リウマチ・膠原病内科)、産婦人科学講座など)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. 小動物超高磁場 MRI を用いた慢性痛関連脳活動の可視化に関する研究

本学実験動物研究施設 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(AMED 慢性の痛み解明研究事業の補助を受けた)。また、同装置を用いた機能的 MRI 画像化の基盤技術として機能画像に及ぼす麻酔の種類および深度の影響を評価し成果を論文公表した(フランス原子力庁 NeuroSpin との共同研究)。

III. 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

1. 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。マウスに光遺伝学を適用し、腕傍核-扁桃体系の人工的活動のみによって場所依存的オペラント条件付けが成立する事実を証明した。

2. 味覚嫌悪学習と音恐怖条件付けという 2 つの連合記憶を同時に活性化させた際の扁桃体ニューロン集団の活動の光遺伝学による実験的抑制が 2 つの連合記憶同士の間を抑制する事実を見出し論文公表した(富山大学医学部との共同研究)。

IV. 運動ニューロンの代謝ストレス脆弱性の部位差に関する研究

筋委縮性側索硬化症などの運動ニューロン変性疾患においては運動ニューロンの脆弱性が支配筋ごとに異なる。その差をもたらす機構を解明するため脆弱性の高い舌下神経核および顔面神経核、そして、抵抗性の高い動眼神経核のニューロンの代謝ストレスによるシナプス入力の変化を解析した。脆弱性の高い神経核においては glycine の、抵抗性の高い神経核においては GABA の抑制性入力亢進が選択的に生じる事実を証明し論文公表した(内科学講座(神経内科)およびリハビリテーション医学講座との共同研究)。

〔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も高度な実験を放課後などに進め成果を上げた。本学の神経関係の研究を進める基礎系部局の合同勉強会 NeuroClub の活動を推進した。私立大学戦略的研究基盤形成支援事業「痛みの苦痛緩和を目指した集学的脳医科学研究拠点の形成」(研究代表者：加藤)を継続し研究進捗状況報告書を文部科学省に提出したところ、変更なく事業継続との高評価を得た。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(八坂敏一博士(鹿児島大学), 11月28日)。

部長・加藤は、日本生理学会監事、日本自律神経学会理事、日本疼痛学会理事、日本学術会議連携会員、厚生労働省薬事審議会第1部会委員、Molecular Pain 誌編集長次席を務めた。本学動物実験委員会委員長およびホームページ委員会副委員長を務めた。

以上、本研究部は学外の活動に貢献従事するとともに、「痛み脳科学センター」の拠点としての活動を推進し、また、多くの競争的研究費(文科省科研費・厚労科研費)を獲得して研究活動を活発に進めていることに加え、医学科講義、大学院教育、およ

び、各種委員会活動など学内の教育研究活動にも大いに貢献した。本学の神経科学の推進に大いに貢献していると評価する。

研究業績

ホームページ (<http://www.jikei-neuroscience.com/website/files/2016.pdf>) に全業績(原著論文6編、総説5編、学会発表44件、著書1冊)のリストを掲載した。

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。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. SS-MIX (Standardized Structured Medical record Information eXchange) 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を用いた研究推進のための検討会（日本薬剤疫学会，日本臨床薬理学会，日本医療情報学会，日本臨床試験研究会，日本製薬団体連合会，米国研究製薬工業協会，欧州製薬団体連合会）を立ち上げ，提言をまとめ公表した（<http://www.jspe.jp/mt-static/FileUpload/files/SSMIX20121116up.pdf>）。

本学においても既に電子カルテが導入されている葛飾医療センター，第三病院及び柏病院においても，糖尿病に関する疾患レジストリー機器の準備を進めている。

II. 臨床試験セミナーの開催

当研究部は，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。2014年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，5月に「臨床試験の質の維持・向上のためのシステム構築」（IRCA/JRCA登録品質マネジメントシステム審査員 坂口慶貴氏），2017年3月に「医療研究者に必要な知財の基礎知識」（リサーチアドミニストレーター 加藤良平氏）を開催した。

III. 臨床研究及び治験の支援に関する活動

本学では1999年2月に附属病院に治験管理室が開設された。その後，2014年4月に大学組織として臨床研究支援センターが設置された。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，いずれも多く施設の参加と長い期間を要する研究である。

2. 教育

臨床研究に関するリテラシーの向上を図るために臨床試験セミナーを随時開催した。卒後教育についてはカリキュラムがないので，このような取り組みは今後とも継続していく必要がある。

臨床薬理学の講義は1995年度までは6年生を対象に年間6コマ行われていた。これが1996年度から9～10コマに増やされ内容も充実してきた。ところが，1998年度から突然臨床薬理学の講義が廃止されてしまった。2001年度より薬物治療学として4コマの講義が復活し，2010年度からは8コマ

に増え充実してきた。薬物療法抜きの現代医療は考えられない中では、臨床薬理学は卒前教育では必須と思われる。なお、2015年度からは7コマである。

3. 臨床研究支援センター及び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。

2016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局員3名が活動しており、当院における治験実施の環境は満足すべき状況にある。また、支援対象を治験に限らず、臨床研究全般を推進する施設に発展すべく、自主研究の支援も行っている。

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) Odawara M (Tokyo Med Univ), Kawamori R (Juntendo Univ), Tajima N, Iwamoto Y (Asahi Life Foundation), Kageyama S, Yodo Y¹⁾, Ueki F¹⁾ (¹Sumitomo Dainippon Pharma), Hotta N (Chubu Rosai Hosp). Long-term treatment study of global standard dose metformin in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. Diabetol Int 2017; 8(3): 286-95. Epub 2017 Feb 24.

IV. 著書

- 1) 景山 茂. 2章: 薬剤疫学研究により明らかにされた薬効と安全性 7. チアゾリジンジオン誘導体. 景山 茂, 久保田潔 (NPO 日本医薬品安全性研究ユニット, 東京理科大, 日本大) 編. 薬剤疫学の基礎と実践. 第2版. 大阪: 医薬ジャーナル社, 2016. p.66-76.
- 2) 景山 茂. 6章: 販売承認前の臨床試験(治験)と市販後の調査・試験. 1. 治験. 景山 茂, 久保田潔 (NPO 日本医薬品安全性研究ユニット, 東京理科大, 日本大) 編. 薬剤疫学の基礎と実践. 第2版. 大阪: 医薬ジャーナル社, 2016. p.305-10.

V. その他

- 1) 景山 茂. 臨床試験のABC (I) 臨床試験の現状と将来. ドクターサロン 2016; 60(5月号): 360-3.
- 2) 景山 茂. トランスレーショナルリサーチとAMEDの設立. 臨医薬 2017; 33(1): 10-3.

分子疫学研究部

教授: 浦島 充佳 疫学, 統計学, 国際保健

教育・研究概要

I. 研究内容

人は同じように見えても、ある人は病気になり、ある人は病気にならない。また同じ病名でも、病理組織像が同じでも、ある患者は治癒し、ある患者は不幸な転帰をたどる。これは、実験研究だけでは解明されないし、かといって個々の患者を診療しているだけでも氷解するものではない。そこで我々は分子生物学と疫学を融合させ、新しい臨床研究の分野を切り開くことにより、この点を解明していく。特に数年間ビタミンDとその受容体遺伝子多型解析、ゲノム研究を含めた病気の分子分類を研究室のメインテーマとする。

分子疫学はあくまで手法である。大学院生には個別にテーマを与え、分子疫学的手法を駆使して世界に発信できるエビデンスを構築してもらう。その過程で、仮説設定、研究デザイン、研究計画書、データモニター、統計ソフト(STATA)を用いた解析、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

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〕

2016度は分子疫学研究部が発足して8年目の年であった。2017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、あと1年程度観察する。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1年経過観察する。3. 2. のメカニズムに関する研究を推進する。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Niwa S, Mezawa H, Kobayashi N, Ida H, Urashima M. Inverse association between maternal 25OHD level and cord GLP-1/GIP concentrations. *Pediatr Res* 2016; 79(4): 536-42.
- 2) Martineau AR¹⁾, Cates CJ (Univ London), Urashima M, Jensen M (Univ Newcastle), Griffiths AP¹⁾, Nurmatov U (Cardiff Univ), Sheikh A (Univ Edinburgh), Griffiths CJ¹⁾ (¹Queen Mary Univ). Vitamin D for the management of asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 9: CD011511.
- 3) Ishikawa Y, Tanaka H, Akutsu T, Koide K, Sakuma M, Okazaki M, Ida H, Urashima M. Prenatal vitamin A supplementation associated with adverse child behavior at 3 years in a prospective birth cohort in Japan. *Pediatr Int* 2016; 58(9): 855-61.
- 4) Shimura E, Hama T, Suda T, Ikegami M, Urashima M, Kojima H. The presence of HPV DNA in neck lymph node metastasis correlates with improved overall survival of patients with oropharyngeal cancer undergoing surgical treatment. *Oncology* 2017; 92(2): 87-93.
- 5) Martineau AR¹⁾, Jolliffe DA¹⁾, Hooper RL¹⁾, Greenberg L¹⁾, Aloia JF (Winthrop Univ Hosp), Bergman P (Karolinska Institutet), Dubnov-Raz G (Edmond and Lily Safra Children's Hosp), Esposito S (Univ Milan), Ganmaa D (Harvard Sch Public Health), Ginde AA (Univ Colorado Sch Med), Goodall EC (McMaster Univ), Grant CC (Univ Auckland), Griffiths CJ¹⁾ (¹Queen Mary Univ), Janssens W (Universitair ziekenhuis Leuven), Laaksi I (Univ Tampere), Manaseki-Holland S (Univ Birmingham), Mauger D (Pennsylvania State Univ), Murdoch DR (Univ Otago), Neale R (QIMR Berghofer Med Res Inst), Rees JR (Geisel Sch Med Dartmouth), Simpson S Jr (Univ Tasmania), Stelmach I (Med Univ Lodz), Kumar GT (Univ Delhi), Urashima M, Camargo CA Jr (Massachusetts General Hosp). Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ* 2017; 356: i6583.

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・2007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2013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である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。2017年1月末にて追跡は終了となり，その後データ入力等を継続している。

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. 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。海外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。

4. 日本語版 Patient Centred Assessment Method の開発

患者複雑性を評価する Patient Centred Assessment Method の日本語版の開発を行う。順翻訳，次に逆翻訳，その後，原著者によるチェックを行い，プロトタイプ版が完成した。プレテスト（認知デブリーフィング）を計画中である。

5. 離島における受診行動に関する研究

離島における受診行動を明らかにするために沖縄県伊平屋島の診療所の1年間の受診数，島外への紹

介数等を調査した (ecology of medical care)。プライマリケアの機能の重要なものの一つに gate keeping がある。しかし我が国は医療機関への受診はフリーアクセスであるため、その機能の評価をすることは難しい。そこで、2次医療機関や専門医療機関へのアクセスが制限されている離島という環境で、離島診療所が gate keeper として機能しているかを調査した。

「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」2016/11/12～2017/1/28 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 (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重回帰分析とロジスティック回帰分析

⑧生命表分析

(2) プライマリケアのための臨床研究者育成プログラム

① e-learning コース

- a) EBM から始まる臨床研究コース
- b) 疫学・臨床研究コース
- c) 生物統計学コース
- d) 家庭医療学コース
- e) 質的研究コース
- f) 研究倫理コース
- g) 臨床研究実践コース (各自の研究テーマについての指導)

② ワークショップ

- a) 2016/4/23 2014年度生第5回ワークショップ
- b) 2016/7/2～3 2016年度生第1回ワーク

ショップ

- c) 2016/10/22～23 2016年度生第2回ワークショップ (リサーチクエスト発表とアンケート作成セミナー)
- d) 2017/2/11～12 2016年度生第3回ワークショップ (研究プロトコル発表と質的研究セミナー)

2. 研究

「多施設共同・在宅高齢者コホート構築と在宅死に関する研究: EMPOWER-JAPAN study」は、学内倫理委員会の承認を得て、2013年2月よりコホートの新規登録が開始され、2017年1月末で追跡が終了した。「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」, 「患者複雑性が医療に及ぼす影響に関するコホート研究」, 「離島における受診行動に関する研究」は論文化され、掲載された。「プライマリケアでの喫煙関連慢性疾患患者と主治医の喫煙に関する意識のギャップについての横断研究」は論文化され、投稿中である。「がんと診断された犬・猫の飼い主の心理状態」はデータ収集が終了し、解析を行っている。

3. 研究課題

- 1) 多施設共同・在宅高齢者コホート構築と在宅死に関する研究: EMPOWER-JAPAN study
- 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) 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
- 4) がんと診断された犬・猫の飼い主の心理状態
- 5) 患者複雑性が医療に及ぼす影響に関するコホート研究
- 6) 離島における受診行動に関する研究
- 7) 自記式質問紙 Patient Enablement Instrument を用いた特殊外来の評価
- 8) Patient Centred Assessment Method の日本語版の作成

研究業績

I. 原著論文

- 1) Watanabe T, Matsushima M, Nagata T, Tominaga T, Yokoyama H (Jiyugaoka Med Clin), Fujinuma Y

(Japanese Health and Welfare Co-operative Federation). Evaluation of the diabetes chronic-care system in Japanese clinics. *Jikeikai Med J* 2016; 63(3) : 63-70.

- 2) 金子 惇, 松島雅人. 高次医療機関へのアクセスが制限された地域での ICPC-2 を用いた年齢別の受診理由及び健康問題に関する後ろ向きコホート研究. *日プライマリケア連会誌* 2016 ; 39(3) : 1449.
- 3) Dobashi A, Goda K, Yoshimura N, Ohya TR, Kato M, Sumiyama K, Matsushima M, Hirooka S, Ikegami M, Tajiri H. Simplified criteria for diagnosing superficial esophageal squamous neoplasms using Narrow Band Imaging magnifying endoscopy. *World J Gastroenterol* 2016; 22(41) : 9196-204.
- 4) Kaneko M, Matsushima M, Irving G (Univ Cambridge). The ecology of medical care on an isolated island in Okinawa, Japan : a retrospective open cohort study. *BMC Health Serv Res* 2017; 17(1) : 37.
- 5) Wakabayashi H (Yokohama City Univ), Matsushima M, Ichikawa H, Murayama S, Yoshida S, Kaneko M, Mutai R. Occlusal support, dysphagia, malnutrition, and activities of daily living in aged individuals needing long-term care : a path analysis. *J Nutr Health Aging* 2017 Mar 1. [Epub ahead of print]

III. 学会発表

- 1) 金子 惇, 太田龍一 (沖縄県立南部医療センター附属南大東診療所), 名郷直樹¹⁾, 福土元春¹⁾ (¹ 武蔵国分寺公園クリニック), 松島雅人. 日本における ICPC 及び ICHPPC を用いた受診理由・診断の頻度調査に関するシステマティックレビュー. 第7回日本プライマリ・ケア連合学会学術大会. 東京, 6月.
- 2) 吉田秀平, 松島雅人, 渡邊隆将, 市川欧子, 中野優子, 藤沼康樹 (医療福祉生協連家庭医療学開発センター). 患者複雑性が医療に及ぼす影響に関するコホート研究. 第7回日本プライマリ・ケア連合学会学術大会. 東京, 6月.
- 3) 市川欧子, 松島雅人, 中野優子, 吉田秀平, 山田俊夫 (東京臨海病院). *Helicobacter pylori* 除菌治療効果判定実施の実態調査. 第7回日本プライマリ・ケア連合学会学術大会. 東京, 6月.
- 4) 中野優子, 松島雅人, 中森あづさ¹⁾, 廣間純四郎 (みなみ野動物病院), 松尾英治 (アステール動物病院), 市川欧子, 吉田秀平, 小林哲也¹⁾ (¹ 日本小動物がんセンター). 犬, 猫ががんと診断されたら飼い主の心は病むのか? 第7回日本プライマリ・ケア連合学会学術大会. 東京, 6月.
- 5) 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⁾ (¹ 医療福祉生協

連家庭医療学開発センター). 研究第3報 : EMPOWER-Japan Study (Elderly Mortality Patients Observed Within the Existing Residence). 第7回日本プライマリ・ケア連合学会学術大会. 東京, 6月.

V. その他

- 1) Kaneko M, Matsushima M. Current trends in Japanese health care : establishing a system for board-certificated GPs. *Br J Gen Pract* 2017 ; 67(654) : 29.

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. 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。ALSの診断は、筋力低下などの臨床症状と針筋電図により行われており、ALSリスクを早期に検出するバイオマーカーは存在しない。ALSを含む神経変性疾患の治療法開発が困難を極める原因の一つとして、バイオマーカーが存在しないために無症状期のリスクを捉えられないことが挙げられる。現在の医療では、診断がついた時点で既に多くのニューロンの脱落による症状が現れている状態であり、治療により運動機能を補うのは非常に困難である。このような背景から、自覚症状が現れる以前に神経変性の進行を阻止する為に、発症前から体内で起こっている異常な変化を是正することが重要である。近年、RNAスプライシングや翻訳調節不全が神経変性の病態と深く関わっていることが疑われている。実際に、これまでに報告されたALSの原因遺伝子の半数近くがRNAの成熟や分解課程などのRNA代謝を制御する因子である。ALSの原因遺伝子であるTARDNA binding protein 43kD (TDP-43)は、自己を含む標的RNAのスプライシングや安定性などの調節を行うRNA結合タンパク質である。家族性および孤発性ALS全体に占めるTDP-43変異を持つ患者の割合は5%に満たないものの、TDP-43タンパク質の蓄積を伴う運動ニューロン病理の異常所見はALS患者全体の9割以上に認められることが報告されている(Laferriere F, Polymenidou M. Swiss Med Wkly 2015)。このことからTDP-43がALS病態の発症において責任的役割を担っていることが強く示唆される。我々はこれまでの研究において、ALSモデルマウスと

してヒト変異型TDP-43: Venusノックイン(KI)マウスを利用して病態解析を行ってきた。生後7ヶ月齢頃までは正常に発育するが、その後体重増加不良に伴う運動障害を徐々に発症する。このKIマウスの白血球からRNAを抽出し、運動障害発症前にTDP-43, Snn1, Naip5のmRNA量の異常を検出できることを示す知見を報告した。また、KIマウスの大脳皮質においてTDP-43のスプライシング標的であるPyruvate dehydrogenase phosphatase catalytic subunit1 (Pdp1)のスプライスバリエーションの比率が野生型マウスと比較して明らかに異なることを発見した。これは、同じくTDP-43のスプライシング標的であるSortilin1 (Sort1)についても再現され、変化したスプライスパターンは、培養細胞を用いた過去の報告によりTDP-43のノックダウン時と同様のパターンであった。本結果より、TDP-43 KIマウスの脳内ではTDP-43の機能低下が引き起こされている可能性が高いことがわかった。さらに、同様の変化をKIマウスの白血球からも検出できることを確認した(Hasegawa M, et al. Neurosci Res 2016)。

II. 動物モデルによるヒト疾患のモデリング

多くの研究者が動物の尾静脈穿刺が困難な場合には尾を温めると成功しやすいと経験的に感じてきたが、我々はその原因を血管造影及び組織学的解析により明らかにした。ラットの頸動脈と尾動脈にカテーテルを留置し同時に動脈圧測定及び血管造影を行った。頸動脈は外環境によらず血管収縮は見られなかったが、尾動脈は冷却により著明な血管収縮が生じ、尾動脈末梢への血流低下が観察された。つまり、ラットの尾動脈は温度依存性に容易に血管収縮が生じやすいことが示された。また血管収縮を担う血管平滑筋細胞数が頸動脈と比較し多いことが組織学的解析により裏付けられた。尾動脈根部での血流低下に伴い静脈還流も低下し穿刺困難となっていた。この結果から、げっ歯類の血圧測定に多用される尾動脈圧測定の際には、尾の先端まで厳重に保温した環境下での測定でなければ正確な血圧モニタリングにならない可能性が高いことが判明した。降圧剤を含めた新規循環作動薬の創薬など、動物実験レベルからトランスレーショナルリサーチへの効率的な研究開発を行う上で、真の血圧を測定することは根本的に重要である。ラットの尾動脈の血管収縮現象を認知せずに行われる血圧モニタリングでは「見せかけの血圧」に惑わされ、不適切なデータに基づく結果から無効な臨床研究が行われてしまう可能性も否

めない。また、動物実験中の「見せかけの血圧」に対する不適切な治療により動物の身体への過度の負担や、最悪の場合不慮の死につながる可能性も高い。この知見を踏まえて実験を遂行することにより、世界的な基本理念である実験動物の3Rの原則の“Reduction”および“Refinement”に繋がることが期待される (Ohta H, et al. Sci Rep 2017)。

Ⅲ. 宇宙放射線の脳機能への影響に関する神経生物学的研究

宇宙放射線は宇宙空間を飛び交う高エネルギーの放射線で、高線エネルギー付与荷電粒子線をはじめとした多様な線質の放射線であるが、主な成分は陽子である。これまで宇宙に滞在した宇宙飛行士の約80%が、宇宙放射線が宇宙船を通過する際に閃光を見る「アイフラッシュ」と呼ばれる現象を経験したことが報告されている (Fuglesang C, et al. Aviat Space Environ Med 2006)。我が国の毛利, 向井, 野口, 土井宇宙飛行士も目をつぶると目の中の色々な場所に光が見え、白かったり色がついていたり軌跡が見えることもあったと報告している。特に、太陽活動期にフレア (爆発) が起こると大量の太陽粒子線 (99%が陽子・ヘリウムイオン, 1%が炭素イオン・鉄イオンなど重粒子) が放出され宇宙船に降り注ぐため、船内の宇宙飛行士が同時にアイフラッシュを見ることがある。

Narici らはマウスの網膜を使った実験により宇宙放射線が眼球を貫いた時、ラジカル再結合により発生する化学発光に網膜杆体細胞のロドプシンが反応したことが原因であると報告している (Narici L, et al. Int J Radiat Biol 2013)。一方、陽子線治療施設において、陽子線照射を頭部に受けることによってもアイフラッシュ, 幻聴, 異臭, 異常味覚を経験することがあると知られている (Narici L, et al. 未発表)。頭部への陽子線治療の際に見られる異常感覚が視覚のみに限定されているわけではなく、照射方向によって聴覚, 嗅覚, 味覚としても感知されるということから、脳内のニューロンが照射による直接の影響を受けている可能性が考えられる。そこで、培養ニューロンに陽子線・重粒子線を照射し、カルシウムイメージング法を用いて神経活動を可視化する実験により、神経活動に対する宇宙放射線の影響を地上実験で検証することができる可能性が考えられた。我々は細胞1個もしくは少数の細胞からなる神経回路を狙い撃ちして照射し観察できる放射線医学総合研究所のマイクロビーム細胞照射装置 (SPICE) を活用し、陽子線によって引き起こされ

る神経活動を経時的に観察した。マイクロビーム照射に用いることのできる薄膜の中から神経細胞培養に最適な膜の検討を行い安定的に培養可能な条件を検討した。またコーティングの種類, 神経分化を促進する新しい培養液, 神経栄養因子の添加などを検討し, 比較的速くニューロンが成熟する条件を決定した。細胞内カルシウムを可視化する蛍光色素を細胞内に導入し, 顕微鏡による経時的蛍光イメージングを行い, マイクロビーム照射時と非照射時のニューロンの活動を比較検討した。細胞はマウス大脳皮質由来一次培養ニューロンを使用した。その結果, 照射したニューロンは照射直後に活性化し, 逆に照射細胞周辺のニューロンでは活動の低下が再現性良く観察された。これらの観察から陽子線が神経活動・脳活動に影響を及ぼす可能性が強く示唆された (The 7th International Society of Radiation Neurobiology Conference. Yuzawa, 2016)。陽子線が神経活動に直接急性の影響を及ぼすことを示した世界ではじめての成果であり, また地上実験により宇宙放射線の脳への影響をシミュレーションできる実験系を確立したことが確認された。

「点検・評価」

再生医学研究部の構成員は教授1名, 助教1名, ポスドク1名, 大学院生8名 (うち7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), 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, 京都大学, 順天堂大学, 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研究を展開している。これらの共同研究の成果を原著論文として発表した (Katsuoka Y, et al. Clin Exp Nephrol 2016, Fujimoto E, et al. Clin Exp Nephrol 2016, Kobayashi R, et al. Neurosci Res 2016, Itoh M, et al. Stem Cell Res 2016, Inagaki Y, et al. PLoS One 2016, Komaki Y, et al. Sci Rep 2016, Hikishima K, et al. Sci Rep 2017)。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, 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。

学内では神経科学研究部と共同で霊長類をモデルとした慢性疼痛に関する基礎研究を行った。再生医

学研究部では理化学研究所、京都大学霊長類研究所と共同で高磁場MRIを用いた霊長類における痛み経路の探索、痛みの表情の解析による他覚的疼痛測定系の構築を開始した。また実験動物中央研究所および慶應義塾大学と共同で、げっ歯類慢性疼痛モデルにおける機能的MRIを実施し活動が亢進する脳領域の同定を行った (Komaki Y, et al. Sci Rep 2016)。

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) Katsuoka Y, Ohta H, Fujimoto E, Izuhara L, Yokote S, Kurihara S, Yamanaka S, Tajiri S, Chikaraish T (St. Marianna Univ), Okano HJ, Yokoo T. Intra-arterial catheter system to repeatedly deliver mesenchymal stem cells in a rat renal failure model. Clin Exp Nephrol 2016; 20(2) : 169-77.
- 2) Kobayashi R¹⁾, Takahashi-Fujigasaki J, Shiozawa S¹⁾, Hara-Miyauchi C, Inoue T²⁾, Sasaki E²⁾ (²Central Inst Experimental Animals), Okano HJ, Okano H¹⁾ (¹Keio Univ). α -synuclein aggregation in the olfactory bulb of middle-aged common marmoset. Neurosci Res 2016; 106 : 55-61.
- 3) Hasegawa M, Hara-Miyauchi C, Ohta H, Sakimura K (Niigata Univ), Okano H (Keio Univ), Okano HJ. Analysis of RNA metabolism in peripheral WBCs of TDP-43 KI mice identifies novel biomarkers of ALS. Neurosci Res 2016; 106 : 12-22.
- 4) Itoh M, Kawagoe S, Okano HJ, Nakagawa H. Integration-free T cell-derived human induced pluripotent stem cells (iPSCs) from a patient with Lymphedema-Distichiasis Syndrome (LDS) carrying an insertion-deletion complex mutation in the FOXC2 gene. Stem Cell Res 2016; 16(3) : 611-3.
- 5) Itoh M, Kawagoe S, Okano HJ, Nakagawa H. Integration-free T cell-derived human induced pluripotent stem cells (iPSCs) from a healthy individual: WT-iPSC1. Stem Cell Res 2016; 17(1) : 22-4.
- 6) Itoh M, Kawagoe S, Okano HJ, Nakagawa H. Integration-free T cell-derived human induced pluripotent stem cells (iPSCs) from a healthy individual: WT-iPSC2. Stem Cell Res 2016; 17(1) : 16-8.
- 7) Itoh M, Kawagoe S, Okano HJ, Nakagawa H. Integration-free T cell-derived human induced pluripotent stem cells (iPSCs) from a healthy individual: WT-iPSC4. Stem Cell Res 2016; 17(1) : 19-21.
- 8) Itoh M, Kawagoe S, Okano HJ, Nakagawa H. Integration-free T cell-derived human induced pluripotent stem cells (iPSCs) from a patient with recessive dystrophic epidermolysis bullosa (RDEB) carrying two compound heterozygous mutations in the COL7A1 gene. Stem Cell Res 2016; 17(1) : 32-5.
- 9) Inagaki Y¹⁾, Fujioka M¹⁾, Kanzaki S¹⁾, Watanabe K¹⁾, Oishi N¹⁾, Itakura G¹⁾, Yasuda A¹⁾, Shibata S¹⁾, Nakamura M¹⁾, Okano HJ, Okano H¹⁾, Ogawa K¹⁾ (¹Keio Univ). Sustained effect of hyaluronic acid in subcutaneous administration to the cochlear spiral ganglion. PLoS One 2016; 11 : e0153957.
- 10) Komaki Y¹⁾, Hikishima K¹⁾, Shibata S¹⁾, Konomi T¹⁾, Seki F¹⁾, Yamada M (Fujita Health Univ), Miyasaka N (Tokyo Med Dent Univ), Fujiyoshi K¹⁾, Okano HJ, Nakamura M¹⁾, Okano H¹⁾ (¹Keio Univ). Functional brain mapping using specific sensory-circuit stimulation and a theoretical graph network analysis in mice with neuropathic allodynia. Sci Rep 2016; 6 : 37802.
- 11) Fujimoto E, Yamanaka S, Kurihara S, Tajiri S, Izuhara L, Katsuoka Y, Yokote S, Matsumoto K, Kobayashi E, Okano HJ, Chikaraish T (St. Marianna Univ), Yokoo T. Embryonic kidney function in a chronic renal failure model in rodents. Clin Exp Nephrol 2016; 21(4) : 579-88. Epub 2016 Sep 30.
- 12) Ohta H, Ohki T, Kaneoka Y, Koizumi M, Okano HJ. Pitfalls of invasive blood pressure monitoring using the caudal ventral artery in rats. Sci Rep 2017; 7 : 41907.
- 13) Hikishima K¹⁾, Komaki Y¹⁾, Seki F¹⁾, Ohnishi Y (Central Inst Experimental Animals), Okano HJ, Okano H¹⁾ (¹Keio Univ). In vivo microscopic voxel-based morphometry with a brain template to characterize strain-specific structures in the mouse brain. Sci Rep 2017; 7(1) : 85.

III. 学会発表

- 1) Okano HJ. Effects of high-energy particles on neural activity in primary cultured cortical neurons. The 7th International Society of Radiation Neurobiology Conference. Yuzawa, Feb.
- 2) 岡野ジェームス洋尚. RNA結合タンパク質HuC依存的軸索輸送機構と軸索変性との関連. 第59回日本神経化学学会大会. 福岡, 9月.
- 3) Okano HJ. (Neuroscience Symposium) Impaired RNA metabolism induces axonal degeneration. 3rd IBRO-APRC (International Brain Research Organi-

zation-Asia Pacific) Advanced School of Neuroscience. Bandar Sunway, Nov.

- 4) 岡野ジェイムス洋尚. (特別企画1: 再生医学) 遺伝子改変霊長類によるヒト疾患モデルの作成と治療戦略の開発. 第115回日本皮膚科学会総会. 京都, 6月.
- 5) 岡野ジェイムス洋尚. (招待講演) 幹細胞システムと先進的モデル動物を用いた臓器再生戦略. 日本関節運動学的アプローチ (AKA) 医学会第38回学術集会. 東京, 10月.
- 6) 太田裕貴, 畑 純一, 岡野ジェイムス洋尚. 臨床的治療戦略を応用した低侵襲マーマーモセット研究. 第6回日本マーマーモセット研究会大会. 東京, 12月.

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
講師: 鹿島 剛 RNA工学

教育・研究概要

I. 抗腫瘍薬の分子薬理学的研究

近年, 全ゲノム解析から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り, 特に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おり, 実践的な治療にも応用され始めている。しかし, 薬剤耐性機構の解析や耐性の克服に向けた取り組みは未だ行われていない。

我々は, BRD阻害薬の1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。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。この耐性株の分子生物学的特徴として, BRD2, BRD4, NFκB, IkappaBタンパクの発現がみられた。BRDタンパクの増加は耐性を獲得する際に重要であり, 増加したBRDがNFκBシグナル経路を活性化することで耐性株における増殖を維持しているものと推測された。各種阻害薬を用いた薬剤感受性の検討から, IkappaB kinase (IKK) 阻害剤に対して親株と比べ耐性株U-937Rが強い細胞増殖抑制を示したことから, 耐性株におけるNFκBp65タンパクの核内移行が検出されたことから, U-937Rでは細胞増殖におけるNFκBシグナル経路への依存度が高まった結果, IKK阻害剤が強い細胞増殖抑制効果を示したことも整合性のある所見であると考えられた。本研究の結果は, BRD阻害剤耐性細胞を克服するために有用な所見であると考えられる。また, NFκBの活性化により抗アポトーシス作用が高まった耐性株に対するNFκB阻害薬を併用したI-BET151耐性の克服は, 今後のBRD阻害剤の可能性の拡大とその治療法の発展に寄与する成果であると考えている。

II. アデノウイルスベクター (AdV) を用いた発現制御システムの開発

AdV は遺伝子治療だけでなく基礎研究にも応用可能なベクターである。特に肝臓細胞への遺伝子導入効率が高いことが知られており、我々は、肝細胞癌への移行リスクが極めて高い B 型肝炎ウイルス (HBV) に対する遺伝子治療用ベクターの開発を進めている。HBV は培養細胞での増殖効率が極めて悪いので、HBV ゲノム複製の定量には 1 週間以上の培養が必要とされており、高感度で特異性の高い複製 HBV ゲノムの検出系の確立が必須であった。我々はウイルスが出芽するために必要である S タンパク質の開始コドン領域に変異を加える事により、複製した HBV ゲノムが細胞内に蓄積する様工夫をした S 非発現 HBV ゲノム搭載 AdV を作製し、複製した HBV ゲノムを定量した結果、わずか 3 日で複製 HBV ゲノムの検出及び定量に成功し、HBV103-AdV システムと命名した。また、AdV はヒト初代肝臓細胞への HBV 高効率遺伝子導入も可能であり、HBV103-AdV システムによる抗 HBV 薬のハイスループットスクリーニングを行い、現在数種類の有用性が期待できる化合物を同定している。更に、本法を用いて CRISPR/Cas9 による HBV ゲノム複製抑制効率を検討した結果、90% という高い抑制率を示しており、HBV ゲノム完全排除型遺伝子治療への応用可能性も示された。

また、AdV は iPS 細胞や神経細胞へも高い効率で遺伝子導入が可能であるため、AdV を応用した iPS 細胞から神経細胞への分化誘導効率の上昇に成功した。iPS 細胞から誘導した神経細胞には未熟な細胞が混在しているため、神経細胞特異的プロモーターから Puromycin 耐性遺伝子を発現する AdV を用いて濃縮する方法の確立も行っている。これらの目的のために、既に 22 の AdV を作製したが、これらのベクターは今後の神経細胞分野における研究だけでなく、疾患 iPS 細胞からの効率的な神経細胞分化誘導による病態解析にも応用が可能であると考えている。

「点検・評価」

1. 研究

本年度は、BET 阻害薬耐性化機構の解析を主に行った。また、他の薬剤との併用効果につい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。これらの研究の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いる。

また AdV の研究については、B 型肝炎治療法の開発において有用性の高い、高効率複製 HBV ゲノム検出系である、HBV103-AdV システムの確立に成功した。本法を用いて、複製 HBV ゲノムである 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恣意種類の候補化合物の同定に成功した。iPS 細胞からの神経細胞分化誘導及び濃縮についても AdV の作製及び評価を行った。これらの結果は、日本ウイルス学会総会、分子生物学会総会で発表した。

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、次世代シークエンサー、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、今年度はこれまでとほぼ同数の 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。次世代シークエンサーについては、これまで高額なキットを購入したユーザーのみを対象として解析を受託していたが、当施設にてキットを購入し、ユーザーには利用者負担のみを請求する方式に変更した。その結果、問い合わせ数も増加するとともに新規ユーザーも増え、70 件以上の解析を行った。また、セルソーターについても、これまで義務化していた説明会出席を使用前に当研究室担当者が行う方式に変更し、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) Shinagawa S, Kobayashi N, Nagata T, Kusaka A, Yamada H, Kondo K, Nakayama K. DNA methylation in the NCAPH2/LMF2 promoter region is associated with hippocampal atrophy in Alzheimer's disease and amnesic mild cognitive impairment patients. *Neurosci Lett* 2016; 629: 33-7.
- 2) 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.
- 3) Suzuki K¹⁾, Yamamoto K¹⁾, Arakawa Y, Yamada H, Aiba K, Kitagawa M¹⁾ (¹Juntendo Univ). Antimyeloma activity of bromodomain inhibitors on the human myeloma cell line U266 by downregulation of MYCL. *Anticancer Drugs* 2016; 27(8): 756-65.
- 4) Takeshita Y¹⁾, Shibata N¹⁾, Kasanuki K¹⁾, Nagata T, Shinagawa S, Kobayashi N, Ohnuma T¹⁾, Suzuki A¹⁾, Kawai E¹⁾, Takayama T¹⁾, Nishioka K¹⁾, Motoi Y¹⁾, Hattori N¹⁾, Nakayama K, Yamada H, Arai H¹⁾ (¹Juntendo Univ). Genetic association between RAGE polymorphisms and Alzheimer's disease and Lewy body dementias in a Japanese cohort: a case-control study. *Int J Geriatr Psychiatr* 2016 Oct 4. [Epub ahead of print]
- 5) Kobayashi N, Shinagawa S, Nagata T, Shimada K, Shibata N¹⁾, Ohnuma T¹⁾, Kasanuki K¹⁾, Arai H¹⁾ (¹Juntendo Univ), Yamada H, Nakayama K, Kondo K. Usefulness of DNA methylation levels in COASY and SPINT1 gene promoter regions as biomarkers in diagnosis of Alzheimer's disease and amnesic mild cognitive impairment. *PLoS One* 2016; 11(12): e0168816.
- 6) Suzuki M¹⁾, Kondo S¹⁾, Yamasaki M²⁾, Matsuda N²⁾, Nomoto A²⁾ (²Inst Microbial Chem), Suzuki T (Hamamatsu Univ Sch Med), Saito I¹⁾ (¹Univ Tokyo), Kanegae Y. Efficient genome replication of hepatitis B virus using adenovirus vector: a compact pregenomic RNA-expression unit. *Sci Rep* 2017; 7: 41851.
- in spinal muscular atrophy. 第22回日本遺伝子細胞治療学会学術集会. 東京, 7月.
- 4) 菱木光太郎, 小池 優, 長谷川智子, 吉田 博, 山田 尚. プロモドメイン阻害薬 I-BET151 に対する耐性 U937 株の特徴. 第17回日本検査血液学会学術集会. 福岡, 8月. [日検血会誌 2016: 17(学術集会): S143]
- 5) 菱木光太郎, 植谷恵美, 阿川美幸, 尾崎幸次, 荒川泰弘, 鐘ヶ江裕美, 秋山政晴, 山田 尚. プロモドメイン阻害薬 I-BET151 耐性 U937 細胞の樹立とその分子生物学的特徴. 第133回成医会総会. 東京, 10月. [慈恵医大誌 2016: 131(6): 164]
- 6) 鈴木まりこ¹⁾, 前川 文¹⁾, 鐘ヶ江裕美, 斎藤 泉¹⁾ (¹東京大). (ポスター) shRNAs を複数同時発現する単一型アデノウイルスベクターの HBV 複製阻止への応用. 第64回日本ウイルス学会学術集会. 札幌, 10月.
- 7) 前川 文¹⁾, 鈴木まりこ¹⁾, 斎藤 泉¹⁾ (¹東京大), 鐘ヶ江裕美. (口頭) Cas9 と多重 guide RNA 搭載アデノウイルスベクターを用いた高効率 HBV DNA 除去システム. 第64回日本ウイルス学会学術集会. 札幌, 10月.
- 8) 前川 文¹⁾, 斎藤 泉¹⁾ (¹東京大), 鐘ヶ江裕美. (ポスター) Cas9 及び多重 guide RNA 発現アデノウイルスベクターを用いた高効率 HBV DNA 除去システム. 第39回日本分子生物学会年会. 横浜, 11月.
- 9) 鐘ヶ江裕美, 前川 文¹⁾, 鈴木まりこ¹⁾, 斎藤 泉¹⁾, 近藤小貴¹⁾ (¹東京大). (口頭) ゲノム編集による遺伝子治療の最前線. 第39回日本分子生物学会年会. 横浜, 11月.
- 10) 鐘ヶ江裕美, 前川 文¹⁾, 鈴木まりこ¹⁾, 斎藤 泉¹⁾, 近藤小貴¹⁾ (¹東京大). (ポスター) ゲノム編集による遺伝子治療の最前線. 第39回日本分子生物学会年会. 横浜, 11月.

III. 学会発表

- 1) Kanegae Y, Maekawa A (Univ Tokyo). (Oral) The application of genome editing for gene therapy. 第22回日本遺伝子細胞治療学会学術集会. 東京, 7月.
- 2) Kondo S¹⁾, Maekawa A¹⁾, Suzuki M¹⁾ (¹Univ Tokyo), Kanegae Y. (Poster) Improvement of the efficiency in CRISPER/Cas9 system against Hepatitis B virus using adenovirus vector. 第22回日本遺伝子細胞治療学会学術集会. 東京, 7月.
- 3) Kashima T, Agawa-Ohta M, Kanegae Y, Yamada H. (Poster) hnRNP A1 and A2 are potential targeted proteins for regulatory increasing of SMN synthesis

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, 分子診断・治療学
教授：坪田 昭人	肝臓病学
教授：岩本 武夫	生化学・分子生物物理
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. テモゾロミドの脳腫瘍細胞のメタルプロテナーゼへの影響

悪性神経膠腫や神経膠芽腫は予後が悪く難治性であるため手術療法とともに補助療法として放射線療法や化学療法が併用される。この際、抗悪性腫瘍薬としてテモゾロミドが標準的に用いられているが脳腫瘍の浸潤能への影響が懸念される。すなわちテモゾロミドはDNAのメチル化を介して細胞の増殖を抑制するが、EGR-1やNF- κ Bなどの転写因子を一時的に活性化するためこれらによって発現の影響を受けるMMP-9など細胞の基底膜タンパクを分解して浸潤に影響を与えるタンパクの発現を増強する可能性がある。そこで治療量のテモゾロミドが基底膜へ影響を及ぼすMMP2とMMP9の遺伝子転写量、タンパク活性について測定した。その結果、薬剤の酵素活性については遺伝子のメチル化によるタンパクの発現低下や転写因子の増強にも関わらず酵素活性の上昇などMMPの作用に影響を与えないことが明らかになった。これにより改めて治療量でのテモゾロミドではMMP活性の亢進による浸潤への影響の可能性が少ないことやテモゾロミドとMMP阻害薬の併用療法の有用性が示された。

II. 温度応答性磁気ナノビーズの利用による甲状腺乳頭がん診断法の開発

外科学講座 武山 浩教授により開発された甲状腺乳頭がんに対するモノクローナル抗体が認識する抗原は甲状腺乳頭がんで高頻度に発現する。本研究では抗体を用いて温度応答性磁気ナノビーズを利用し、簡便、迅速に甲状腺乳頭がん抗原を血液から検出するシステムの開発を行った。抗体を結合させたこの温度応答性磁気ナノビーズは下限臨界溶解温度以下の温度では分散して磁気ビーズとしては機能しないが、37度などLCST以上の温度では相変化を起こしてマグネットと磁気応答させることができた。

抗原をこのビーズと反応させることにより捕捉することが可能で、酵素抗体法およびイムノプロット法で反応性を確認した。

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

超免疫不全マウスにヒト肝細胞を移植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。このモデルを用いて新規薬物の抗ウイルス効果、ウイルス排除後の肝細胞内小器官の微細構造の検討等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研究である。

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における血中薬物濃度と一塩基多型の関連性と薬剤性肝障害・治療効果を検討している。また薬剤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. LC-MSボトムアップ並びにトップダウン法によるプロテオミクスの最適化

プロテオミクスの解析は現在LC-MSボトムアップ法やトップダウン法で測定し、強力なバイオフィォマティクスツールを用いて行われる。1. ボトムアップ法では、制限酵素消化されたペプチドの精密質量とフラグメントパターンをMS/MS測定する。これらのデータ情報を基にデータベース検索し、個々のペプチドを含むタンパク質を同定している。

癌組織と周辺部組織のキャラクタリゼーションやタンパク質の動的状態の差次的発現解析でその威力を発揮している。本施設ではLC分離条件の最適化やマトリックス効果を利用したナノブスターによりイオン化効率を高め高感度測定が可能になった。現在 nanoLC-MS/MS ルーチン分析で 100amol のタンパク質の同定が可能である。2. トップダウン法では、従来のボトムアップで困難な生物学的情報や翻訳後修飾（リン酸化、糖鎖結合、薬剤等）などの知見を得られる。近年質量分析の進歩にも関わらずインタクトプロテインや高分子の検出・解析は困難である。現在の研究の大半は高純度化精製タンパク質をMSに導入し測定する直接注入法やウエスタンブロットなどの免疫親和性を利用したバイオアッセイにより行われている。最適化したLC-高分解能精密質量分析装置（Maxis3G）で多価分子イオンを検出し Maximum Entropy Deconvoluted アルゴリズムで解析すると高分子インタクトプロテイン並びに修飾糖鎖、薬剤情報が簡単に得られるようになった。

IX. ミニブタ胎仔の歯芽から誘導された胎生期エナメル芽細胞株の分離と特徴

エナメル質は完全に形成され、歯が萌出するとエナメル芽細胞が失われてしまうため、再生できない。齧歯類の歯は、エナメル芽細胞が絶え間なく成長しているため、エナメル質生成の機構を研究するには有用であった。しかしヒトのような高等哺乳類は、歯の成長がなく、より忠実な研究のためには、ヒトに似ている大型動物由来の細胞、今回はミニブタ胎仔の胚性エナメル上皮由来上皮細胞を分離した。歯乳頭由来の間葉組織から除去された脱落大白歯の移植片培養と歯芽内側の細胞を初代培養として用いた。細胞集団を分離するために、細胞釣り（cell fishing）と呼ばれる独自の細胞分離技術を実施した。分離された細胞は、エナメル質およびプロテイナーゼの適切な遺伝子/タンパク質発現、豊富なグリコゲンプール、および分泌性粒状物質を有するという、明らかな胚性エナメル芽細胞の特性を示した。それらは連続的に数回継代培養することができ、現在も維持されている。この細胞集団は、安定した細胞株の樹立を容易にし、有益かつ実用的な知見をもたらすエナメル芽細胞の表現型および機能的挙動を示してくれる。in vitro エナメル形成の解析は、エナメル質欠損を回復するための新しい歯科治療としての「バイオエナメル」工学にとって重要である。

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

corticotropin-releasing hormone のファミリーペプチドである Ucn についてその細胞保護作用を末梢の細胞にて検討している。現在は、膵細胞株である MIN6 細胞と Ucn III を用いて、高血糖状態下でのインスリン分泌に対する作用を指標にして高血糖負荷状態の膵臓に対する作用を検討している。これまでに Ucn III は、軽度高血糖領域に対してはインスリン分泌を促進させる働きをしているものの、高度高血糖領域（グルコース濃度 9 g/L [“血糖値” 900mg/dl]）においては逆にインスリン分泌に対して抑制的に作用することを明らかにした。このことを確認するためにグルコース濃度 1 g/L と 9 g/L の培養系に Ucn III を添加したものとしないものとで電顕標本を作製し、微細形態学的に検討した。その結果、グルコース濃度 1 g/L の系では、Ucn III 添加により明らかな変化は認められなかったもののグルコース濃度 9 g/L の系では、有芯顆粒の相対的な減少を認め、前回の結果を裏付けるものとなった。

XI. センサーを使った揮発成分の判別

本研究は、センサー装置に標品を使った香り表現の学習を行い、香りを客観的に数値化するシステムの開発を目的としている。センサーは、香り全体の特徴を捉えることができることから、現行の GC や GC/MS とは異なる視点から解析を行うことができ、食品の風味表現、及び医療分野における揮発性バイオマーカーのパターン判別に役立つ可能性がある。これらの目的を達成するため、センサー装置に香り標品を使ったトレーニングを行い、本年度は 600 種類以上の成分を含むコーヒーをテストサンプルとして、保温時における経時変化の特徴を表現させるアルゴリズムの構築に取り組んだ。この結果、経時的に果実様の香りが増加することを見出した。コーヒーは長時間の保温によって、有機酸が生成されて来ることが知られており、これらの成分が果実用の香りに影響を与えている可能性が考えられた。このように、多くの種類の揮発成分を含むサンプルにおいても、センサーを使うことで簡便かつ客観的に香りの変化を表現、判別できることが示唆された。

「点検・評価」

1. 施設

総合医科学研究センターが改組され研究支援部門として基盤研究施設（分子遺伝学）と本研究施設である基盤研究施設（分子細胞生物学）が発足したが、

3年目である本年度の登録者は160人（うち医師・研究者141人）、受託件数は微細形態学研究関197件、生化学関連3件であった。機器・利用法についての学内セミナーをLSM880共焦点レーザー顕微鏡4回、Imaris 8（画像解析ソフト）2回行った。LSM880共焦点レーザー顕微鏡については説明会のビデオを撮影し、初めて使用する研究者にはまずこのビデオを見ていただき、それでも分からない部分についてスタッフが説明するなど新しい取り組みを始めた。その他新規技術の機器の説明会並びにデモンストレーションを5件行い、従来にない技術を学内に紹介した。

当施設では今年度から施設内にサーバーを設置し、データベースを整備することによって、学内のイントラネットに繋がっているパソコンから研究機器の予約ができるようにした。これにより得られたデータをサーバーにアップロード、その後各自のパソコンにダウンロードできるようにした。これにより保守の終了したウィンドウズXPにのみ対応している大型研究機器で得られたデータもネットを通して正規に活用できるようになった。

本施設は登録により本学の教職員は自由に施設を利用することができる。また登録しなくても本施設では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。本研究施設は大学院の講義（形態学、バイオインフォマティクス）や学部実習を行っているため、大学院生、若い先生方に多く利用されている。精密な調整が必要な機器が多いが今年度も稼働を中止した機械はなかった。

2. 研究

本年度は脳神経外科学講座からの大学院生が脳腫瘍の化学療法剤の浸潤関連タンパクへの影響を調べまた外科学講座で開発された抗体を利用した抗原検出システムを開発した。またB型肝炎ウイルスに対する創薬や抗ウイルス剤投与後の肝発癌の病態解明を行っている。このように学内での研究の連携を心がけている。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”の役割を意識している。研究成果は学会・論文発表を通じて積極的に対外へ発信し、また、他学や他施設との共同研究を通じて若手の医師や研究者の育成を行っており他施設にも次世代を担う有望な若手・中堅が育っている。

記載以外にも、スローロリスのゲノム解析は種や

個体識別など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行いミャンマーで会議を主催するなど国際的な社会貢献に努めている。

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。医学科では2年生のコース基礎医科学Iの「細胞から個体へ実習」、コース基礎医科学IIの講義（感覚器系ユニット、内分泌系ユニット、泌尿器系ユニット）および形態系実習（組織）、3年生のコース臨床基礎医学の免疫と生体防御、ウイルスと感染の講義や免疫学実習を担当し、医学英語専門文献抄読、症候学演習のモデュレーション、テュートリアルや研究室配属（参加者8名）などの双方向の教育に積極的に参加している。大学院（医学研究科博士課程）では微細形態学（参加者22名）やバイオインフォマティクス（参加者15名）など共通カリキュラムの演習を担当している。看護学科についても2年生に対して免疫学を全て担当、慈恵柏看護専門学校についても薬理学を担当した。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Hirabayashi T, Takahashi H¹, Watanabe M¹ (¹Nippon Dent Univ), Tachibana T. Establishment and characterization of a squamous cell carcinoma cell line, designated hZK-1, derived from a metastatic lymph node tumor of the tongue. *Human Cell* 2017 Mar 4. [Epub ahead of print]
- 2) Inoue T¹, Hmwe SS², Shimada N (Ootakanomori Hosp), Kato K (Shin-Matsudo Central Hosp), Ide T³, Torimura T³ (³Kurume Univ Sch Med), Kumada T⁴, Toyoda H⁴ (⁴Ogaki Municipal Hosp), Tsubota A, Takaguchi K (Kagawa Prefectural Central Hosp), Wakita T² (²Nati Inst Infectious Diseases), Tanaka Y¹ (¹Nagoya City Univ). Clinical significance of two real-time PCR assays for chronic hepatitis C patients receiving protease inhibitor-based therapy. *PLoS One* 2017; 12(1): e0170667.
- 3) Kato K¹, Abe H¹, Ika M¹, Yonezawa T¹, Sato Y¹, Hanawa N¹, Shimizu S¹, Endo S¹, Matsuo R¹ (¹Shinmatsudo Central Hosp), Tsubota A. C-arm cone beam computed tomography guidance for radiofrequency ablation in hepatocellular carcinoma. *Oncology* 2017; 92(3): 142-52.
- 4) Furihata T¹, Morio H¹, Zhu M¹, Suzuki Y¹, Ide H¹, Tsubota A, Fu Z¹, Anzai N¹, Chiba K¹ (¹Chiba Univ). Human organic anion transporter 2 is an

- entecavir, but not tenofovir, transporter. *Drug Metab Pharmacokinet* 2017; 32(1) : 116-9.
- 5) Fujioka K, Iwamoto T, Shima H¹, Tomaru K, Saito H, Ohtsuka M¹, Yoshidome A¹, Kawamura Y¹ (¹Sharp), Manome Y. The powdering process with a set of ceramic mills for green tea promoted catechin extraction and ROS inhibition effect. *Molecules* 2016; 21(4) : 474.
 - 6) Altinel K¹, Hashimoto K¹, Wei Y², Neuveut C², Gupta I¹, Suzuki AM¹, Dos Santos A³, Moreau P², Xia T², Kojima S¹, Kato S¹, Takikawa Y (Iwate Med Univ), Hidaka I (Yamaguchi Univ), Shimizu M (Gifu Univ), Matsuura T, Tsubota A, Ikeda H (Tokyo Univ), Nagoshi S (Saitama Med Univ), Suzuki H¹, Michel ML² (²Institut Pasteur), Samuel D³, Buendia MA³, Faivre J³ (³Paul-Brousse Hosp), Carninci P¹ (¹RIKEN). Single-nucleotide resolution mapping of hepatitis B virus promoters in infected human livers and hepatocellular carcinoma. *J Virol* 2016; 90(23) : 10811-22.
 - 7) Kinoshita C, Nagano T, Seki N, Tomita Y, Sugita T, Aida Y, Itagaki M, Satoh K, Sutoh S, Abe H, Tsubota A, Aizawa Y. Hepatitis C virus G1b infection decreases the number of small low-density lipoprotein particles. *World J Gastroenterol* 2016; 22(29) : 6716-25.
 - 8) Okubo T¹, Atsukawa M¹, Tsubota A, Shimada N (Ootakanomori Hosp), Abe H (Shinmatsudo Central Hosp), Yoshizawa K (Machida Municipal Hosp), Arai T¹, Nakagawa A¹, Itokawa N¹, Kondo C¹, Aizawa Y, Iwakiri K¹ (¹Nippon Med Sch). Association between vitamin D deficiency and pre-existing resistance-associated hepatitis C virus NS5A variants. *Hepato Res* 2016 Aug 2. [Epub ahead of print]
 - 9) Shigetani Y, Wakamatsu Y (Tohoku Univ), Tachibana T, Okabe M. Conversion of neural plate explants to pre-placodal ectoderm-like tissue in vitro. *Biochem Biophys Res Com* 2016; 477(4) : 807-13.
 - 10) Nakagawa A¹, Atsukawa M¹, Tsubota A, Kondo C¹, Okubo T¹, Arai T¹, Itokawa N¹, Narahara Y¹, Iwakiri K¹ (¹Nippon Med Sch). Usefulness of portal vein pressure for predicting the effects of tolvaptan in cirrhotic patients. *World J Gastroenterol* 2016; 22(21) : 5104-13.
 - 11) Iio E¹, Shimada N (Ootakanomori Hosp), Abe H, Atsukawa M (Nippon Med Sch), Yoshizawa K (Machida Municipal Hosp), Takaguchi K (Kagawa Prefectural Central Hosp), Eguchi Y (Saga Univ), Nomura H (Shin-Kokura Hosp), Kuramitsu T (Kuri-
 - matsu Clin), Kang JH², Matsui T² (²Teine Kei-jinkai Hosp), Hirashima N (Nagoya Med Ctr), Tsubota A, Kusakabe A (Nagoya Red Cross Hosp), Hasegawa I (Chukyo Hosp), Miyaki T (Toyokawa City Hosp), Shinkai N¹, Fujiwara K¹, Nojiri S¹ (¹Nagoya City Univ), Tanaka Y¹ (¹Nagoya City Univ). Efficacy of daclatasvir/asunaprevir according to resistance-associated variants in chronic hepatitis C with genotype 1. *J Gastroenterol* 2017; 52(1) : 94-103.
 - 12) Itokawa N¹, Atsukawa M¹, Tsubota A, Okubo T¹, Arai T¹, Nakagawa A¹, Kondo C¹, Iwakiri K¹ (¹Nippon Med Sch). Effects of sorafenib combined with low-dose interferon therapy for advanced hepatocellular carcinoma: a pilot study. *Int J Clin Oncol* 2016; 21(4) : 676-83.
 - 13) Ikeda K, Tojo K, Manome Y. Expression and potent actions of Urocortins and related peptides in cancer therapy. *Intern Med Rev (Wash D C)* 2016; 2(9).
 - 14) 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. *ACTH RELATED PEPTIDES* 2016; 27 : 2-4.

III. 学会発表

- 1) 馬目佳信, 藤岡宏樹, 池田恵一, 武山 浩, 山下友里, 高山勝好, 小林行治. 甲状腺乳頭がんのスクリーニングのためのイムノクロマトキットの制作. *Conference for Biosignal and Medicine (CBSM)*. 日田, 9月.
- 2) 藤岡宏樹, 岩本武雄, 志摩秀和¹, 都丸慶子, 斉藤英希, 大塚雅生¹, 吉留彰宏¹, 川村有里¹ (¹シャープ), 馬目佳信. 茶臼型ミルによる緑茶カテキンの抽出促進効果. 第10回日本ポリフェノール学会学術集会. 東京, 8月.
- 3) 立花利公, 斉藤英希, 菊地恵美, 竹村友希. 固定・脱水・包埋法の基礎. 第27回電顕サマースクール 2016. 京都, 7月.
- 4) 立花利公, 橋本尚詞, 河邊友範 (東京医薬専門学校), 日下部守昭 (東京大). 新たな運動失調マウス系の特徴と確立. 日本顕微鏡学会第72回学術講演会. 仙台, 6月.
- 5) 中原 貴¹, 富永徳子¹, 豊村順子¹, 立花利公, 井出吉昭¹, 石川 博¹ (¹日本歯科大). ミニブタ胎仔乳白歯由来の胎生期エナメル芽細胞株の分離と同定. 平成28年度日本歯科大学歯学会大会・総会. 東京, 6月.
- 6) 山岡龍平, 馬目佳信. 匿名化情報のみを利用したストレストテスト. 第89回日本産業衛生学会. 福島, 5月.

- 7) 青柳東代, 飯島尋子, 渡士幸一, 鈴木亮介, 政木隆博, 坂巻有里子, 市野瀬志津子, 坪田昭人, 和氣健二郎, 脇田隆宇, 相崎英樹. HCV に対する抗ウイルス治療後, SVR 後の肝細胞の超微細構造の変化. 第 26 回抗ウイルス療法学会総会. 名古屋, 5 月.
- 8) 加藤慶三, 安部 宏, 井家麻紀子, 清水晶平, 佐藤祥之, 望月 司, 埜 紀子, 米澤 健, 遠藤慎治, 松尾亮太, 坪田昭人. Genotype 1 C 型慢性肝炎に対するダクラタスビル・アスナプレビルの初期治療反応と抗ウイルス効果の関係. 第 52 回日本肝臓学会総会. 千葉, 5 月.
- 9) 近藤千紗, 厚川正則, 島田紀朋, 加藤慶三, 安部 宏, 大久保知美, 新井泰央, 中川 愛, 糸川典夫, 坪田昭人, 相澤良夫, 岩切勝彦. 実臨床における Genotype 2 の C 型慢性肝炎患者に対するソホスブビル, リバビリン併用療法の治療成績. 第 52 回日本肝臓学会総会. 千葉, 5 月.
- 10) 相崎英樹, 青柳東代, 飯島尋子, 松田麻未, 渡士幸一, 鈴木亮介, 政木隆博, 酒巻有里子, 市野瀬志津子, 坪田昭人, 和氣健二郎, 脇田隆宇. HCV に対する抗ウイルス治療後, SVR 後の肝細胞の超微細構造の変化. 第 12 回広島肝臓プロジェクト研究センターシンポジウム. 広島, 6 月.
- 11) 相崎英樹, 飯島尋子, 青柳東代, 松田麻未, 渡士幸一, 鈴木亮介, 政木隆博, 藤井さやか, 會澤信弘, 三又絢子, 酒巻有里子, 市野瀬志津子, 坪田昭人, 和氣健二郎, 脇田隆宇. C 型肝炎ウイルス治療後ウイルス学的著効症例の肝細胞の超微細構造の観察. 第 23 回肝細胞研究会. 大阪, 7 月.
- 12) Aoyagi H, Iijima H, Puig-Basagoiti F, Xin Z, Kao YT, Hossam GE, Zaitzu T, Matsuda M, Watashi K, Suzuki R, Masaki T, Tsubota A, Mimata A, Sakamaki Y, Ichinose S, Wake K, Wakita T, Aizaki H. Ultrastructure of liver cells in chronic hepatitis C patients who achieve a sustained virological response. The 15th Awaji International Forum on Infection and Immunity. Awaji, Sept.
- 13) 新井泰央, 厚川正則, 大久保知美, 中川 愛, 糸川典夫, 近藤千紗, 加藤慶三, 坪田昭人, 岩切勝彦. 本邦における NAFLD 患者と血清ビタミン D 代謝. 第 20 回日本肝臓学会大会. 神戸, 11 月.
- 14) 厚川正則, 島田紀朋, 大久保知美, 安部 宏, 加藤慶三, 三上 繁, 坪田昭人, 池上 正, 中願寺義通, 岩切勝彦. C 型肝炎における背景因子の特徴による薬剤選択. 第 20 回日本肝臓学会大会. 神戸, 11 月.
- 15) Arai T, Atsukawa M, Ikegami T, Mikami S, Shimada N, Tsubota A, Kato K, Abe H, Okubo T, Nakagawa A, Itokawa N, Kondo C, Iwakiri K. Efficacy and safety of ombitasvir/ritonavir/paritaprevir combination therapy for genotype 1b chronic hepatitis C patients complicated with chronic kidney disease. AASLD 2016 (The Liver Meeting 2016, the 67th Conference of American Association for the Study of Liver Diseases). Boston, Nov.
- 16) 青柳東代, 飯島尋子, 松田麻未, 渡士幸一, 鈴木亮介, 政木隆博, 坪田昭人, 和氣健二郎, 脇田隆宇, 相崎英樹. HCV に対する抗ウイルス治療後, SVR 後の肝細胞の超微細構造の変化. 第 41 回日本肝臓学会東部会. 東京, 12 月.
- 17) Aoyagi H, Iijima H, Puig-Basagoiti F, Xin Z, Kao YT, Hossam GE, Zaitzu T, Matsuda M, Watashi K, Suzuki R, Masaki T, Shimada N, Kato K, Tsubota A, Mimata A, Sakamaki Y, Ichinose S, Wake K, Wakita T, Aizaki H. Ultrastructure of hepatocytes in chronic hepatitis C patients who achieve a sustained virological response. APASL Annual Meeting 2017 (The 26th Conference of Asian Pacific Association for the Study of the Liver). Shanghai, Feb.
- 18) 池田恵一, 馬目佳信, 東條克能. HL-1 心筋細胞における Urocortin の norepinephrine による発現調節について. 第 89 回日本内分泌学会学術総会. 京都, 4 月.
- 19) Ikeda K, Manome Y, Tojo K. Pharmacological effects of Urocortin (Ucn) on nicotine-induced oxidative stress to cardiomyocytes. ECE 2016 (The 18th European Congress of Endocrinology). Munich, May.

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いる。宿主血流中に寄生した血流型は吸血時にツェツェバエに摂取されると、中腸内でプロサイクリック型へと分化し、宿主への感染性を失う。プロサイクリック型は、ツェツェバエ体内を移行し、口吻・唾液腺内ステージであるエピマスティゴート型へと分化し、ツェツェバエ組織に強く接着して増殖する。エピマスティゴート型はメタサイクリック型へと分化 (メタサイクロジェネシス) することで、宿主への感染能を再獲得する。メタサイクロジェネシスは、アフリカトリパノソーマ原虫が伝播される上で必須の細胞分化であり、新規制御法を開発する上で有望な標的となりうる。しかし、その分子メカニズムは未解明である。家畜のアフリカトリパノソーマ症の主要な病原体である *Trypanosoma congolense* では、エピマスティゴート型虫体の細胞接着がメタサイクロジェネシスに必須であることが知られている。現在、*T. congolense* の細胞接着およびメタサイクロジェネシスの阻害により起こる遺伝子発現の変化の網羅的解析からメタサイクロジェネシスの分子メカニズム解明を目指している。

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濁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、薬剤耐性株の出現や地球温暖化に伴う流行地域拡大の恐れなどから、その予防・治療法の確立が喫緊の課題である。マラリア原虫は多くのアミノ酸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。齧歯類マラリアモデルを用いたこれまでの解析から、イソロイシンを欠いた飼料の給餌が、原虫の増殖を有意に抑制することを見出している。また、マラリアの治療における第一選択薬であ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ている。現在は、マラリアの予防法の標的として注目されている肝臓ステージのマラリア原虫について、特にその発育動態に対して、同飼料が及ぼす効果を検討している。

「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。2016年度の実験動物研究施設利用登録者は、臨床系19講座、基礎系14講座、総合医科学研究センター14部門等からあわせて698名 (2017年3月31日時点) であり、前年度と比べて約40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、嘉穂洋陸施設長の指示のもと、櫻井達也講師が中心となって、高性能 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拡充、およびコモンマーマウス飼育・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（2009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（2010年度より開催）を2016年度も年3回開催した。

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・能力を発揮することで、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、学会発表等を行った。

研究業績

Ⅲ. 学会発表

- 1) Sakurai T, Sakuma C, Chen CH (Nat'l Health Res Inst, Taiwan), Kanuka H. Gene-drive system in mosquito. The 3rd International Joint Workshop on Vector-Borne Diseases in Burkina Faso. Ouagadougou, Jan.

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における上皮間葉転換 (EMT) 誘発機構

新規化学療法剤であるプロテアソーム阻害剤 Epoxomicin (EXM) に対して耐性を獲得した子宮内膜がん細胞 Ishikawa (Ish/EXM) は、E-cadherin 発現消失を伴う EMT を誘発した。この E-cadherin 発現調節に転写抑制因子 ZEB1 および ZEB2 が関与していることを明らかにした。

最近、種々の遺伝子の発現調節・制御において microRNA (miR) の関与が報告されているので、miR 発現調節における E-cadherin の発現調節について検討した。

EMT に関与するとして、miR9, miR10a, miR10b, miR21, miR23a, miR23b, miR34a, miR141, miR150, miR192, miR200a, miR200b, miR200c, miR205, miR206, miR215, miR217, miR221, miR298, miR374b, miR382, miR429, miR508-3p, miR539 などが知られているので Ishikawa および Ish/EXM における発現を調べた。その結果、miR10a と miR10b は Ish/EXM において発現が亢進しており、逆に miR141, miR200a, miR200b, miR200c は Ish/EXM で発現が消失していた。ここで、miR141, miR200a, miR200b, miR200c は塩基配列の相同性が高く miR200 family と呼ばれ EMT 関与も報告されているので、miR200 family による転写抑制因子 ZEB1, ZEB2 の発現調節について調べた。

ここで、E-cadherin が発現し ZEB1, ZEB2 の発現が消失している Ishikawa は miR200 family が発現しており、逆に E-cadherin の発現が消失し ZEB1, ZEB2 が発現している Ish/EXM では miR200 family の発現は消失していた。また、siRNA により Ish/EXM の ZEB1 をノックダウンしても、消失している miR200 family の発現は回復せず、ZEB2 のノックダウンでは miR200 family の発現は一部回復したので、miR200 family は ZEB1 の上流に位置し、ZEB2 は相互にフィードバック調節していることも考えられた。そこで、miR200 fami-

ly の発現量を anti-miRNA および pre-miRNA を用いて調節した。miR200 の発現している Ishikawa の miR200 を anti-miR200 を導入してノックダウンすると、ZEB1 の発現と E-cadherin の消失が観察され、逆に miR200 の消失している Ish/EXM に pre-miR200 を導入して miR200 を発現させると、ZEB1 が消失し E-cadherin の発現が回復した。これらは遺伝子レベル・タンパク質レベルで同様の結果となり、miR200 family が ZEB1 の上流に位置することが明らかとなった。ZEB2 についても同様な結果が得られ相互に調節されていることが示唆された。

以上のことから、miR200 family が ZEB1, ZEB2 の発現を制御し、それに伴い E-cadherin の発現が調節されていた。つまり、感受性細胞では miR200 family が発現しているので ZEB1, ZEB2 共にその発現は抑制され、E-cadherin は発現している。しかし、耐性を獲得すると miR200 family の発現は消失し、ZEB1, ZEB2 共にその抑制が解除され発現が回復・亢進する結果、E-cadherin の発現を抑制し EMT を誘発することが示唆された。

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 ES II (Trevigen) を使い、Comet Assay Tank CSL-COM20 (Cleaver) 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、ゲスイクマムシ (*Isohypsibius myrops*) では comet 像が観察出来なかったが、オニクマムシ (*Milnesium Tardigradum*) で comet 像が観察された。

Ⅲ. ラドンに関する研究

ラドンは、岩石・土壌中に含まれるウランの崩壊により生じる気体の放射性同位元素である。生体への影響が大きいアルファ線を放出するため、呼気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として指定されている57箇所の湧水中のラドン濃度を測定した。その結果から、湧水のラドン濃度は、集水域の地形や地質学的特徴を反映していることがわかった。

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、新たに考案したプラスチックシンチレータボトルを用いて、LSC-LB7(Hitachi)にて測定した。化学分離操作の所要時間は、従来の方法では約2週間かかったが、この方法では約10時間(のべ2日)で可能となった。200mLの海水試料を分析した場合の検出下限値は約0.1Bq/Lとなった。この方法は、海水のスクリーニング調査に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。2016年度は、11講座・研究室の35名、2カリキュラムの8名の合計43名(うち女性17名)が実験・研究を行った。昨年度に比べ、1講座・研究室の増加があったが利用者数は52名から43名へと減少した。RI受入件数は17件と若

干減少し、使用核種は ^{32}P 、 ^{51}Cr 、 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{125}I などであり、使用量合計は805MBqであった。RIの利用者数はここ数年40~50名程度で推移しており、RI実験を行いやすい環境を整えるために、棚の設置・実験台の配置換えや、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た。また、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るよう継続して努めている。

現在、施設内で使用できる密封されていない放射性同位元素として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と、その因子の発現制御をしているmicroRNA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5日間の実習を行い、2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6回実施し67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2回実施し8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共催で、第1回勉強会を6月12日に、第2回勉強会を2017年3月4日に、公開パネル討論会「今やる、放射線教育Ⅳ」を11月13日にいずれも南講堂で開催した。他にも放射線教育に関する国際シンポジウム開催、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26日と2017年2月16日に南講堂で開催し、環境省と東京都環境局からの講師による特別講演も実施した。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Yokoyama T, Misawa K, Okano O, Minowa H, Fukuoaka T. Photostimulated luminescence applicable to pre-screening of potassium-rich phases in chondritic breccias. J Radioanal Nucl Chem 2016; 310(1): 81-9.

III. 学会発表

- 1) 堀内公子, 箕輪はるか, 吉澤幸夫, 朝倉 正. (ポスター) 湧水中ラドン濃度からみた東京都の地形の特徴. 第133回成医会総会. 東京, 10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 細胞培養施設管理・運営

教育・研究概要

I. 悪性膠芽腫（グリオブラストーマ：GBM）に対する樹状細胞ワクチン療法継続のための法的手続きの遂行

本施設を利用してGBMに対する樹状細胞ワクチン療法のための融合細胞ワクチンを作製することを目的として、新たに制定された再生医療等安全性確保法を遵守して業務を行う法的手続きを行った。その結果、第3種認定再生医療等委員会による承認が得られるまでの期間、GBMに対する樹状細胞療法は休止となった。本学の第3種認定再生医療等委員会の本治療に対する審査は7月4日に行われ、修正をもって承認となった。8月19日、厚労省地方厚生局長あてに審査結果を提出、9月2日に受理された。その後、法的手続きのために中断していた本臨床試験のための樹状細胞ワクチンの作製が再開された。

「点検・評価」

本年度以降は本邦における細胞治療、再生医療は新たに制定された再生医療等安全性確保法による規制下に施行されることとなった。そのために、現在進行中の細胞療法は本年度中の法的手続きの完遂が必要となり、これまで施行してきた細胞産生業務が本年度は大きく制約を受けることとなった。慈恵医大附属病院で10年以上にわたり施行されているGBMに対する樹状細胞療法は治療継続中の患者、新患者も少なくなく、早急な制度上の承認を要した。新法下では本施設のように病院内に設置されていない細胞培養施設はPMDAによる「許可」を得て初めて細胞治療、再生医療のための承認施設となりうる。このために、7月17日、本施設はPMDAからの係官による査察を受け、数項目の改善点の指摘を受けた。この指摘に従い、施設内ではすべてのクリーンベンチが安全キャビネットへ変更され、産生された細胞の解析や初代培養のため使用する大学1号館10階、12階の施設の一部も細胞治療のための施設として登録することなどを行い、10月9日、関東信越厚生局より本施設は新法下の細胞培養施設としての承認を得た。また、細胞治療施行のために先に学内に設置された第3種再生医療等委員会によ

る審査と承認、関東信越厚生局長による受理を経て、ようやく新法下における樹状細胞療法の施行の体制が整った。このプロセスにより本学における今後の新法下における細胞治療、再生医療の道筋が確立されたこととなり、意義深いことと考えられる。

法制度の改変にともない本来の細胞培養業務の支援が制約を受ける中、細胞培養支援業務以外の活動は比較的活発であった。本学における再生医療や細胞治療、iPS細胞を用いた研究などを推進し、将来の本学の再生医療のシーズを確立する目的で第1回再生医療・iPS細胞研究会を開催し、多くの発表者、参加者を得たことは有意義であった。また、本施設近代化と本学の新規細胞産生施設開設のためのノウハウ取得のため、最新の施設を有する金沢医科大学病院再生医療センターの視察・見学を行い、今後の運営のための有益な知見を得た。さらに、本学のGMP対応細胞産施設を日本歯科大学の申し出に応じて有料で貸し出しを行った。大学間の契約による本施設の有料貸出は初の試みであり、支障なく約6か月にわたる賃貸を完遂し、使用料による利潤を上げた。このような活動は本施設が設置された時点から想定されつつも実現できなかったことであり、今回の成功は今後の同様な活動の先駆けとなったと思われる。

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第三病院放射線部とともに行った。現在臨床で用いられているMRIは、ある程度体積を有した領域をMDCTのように高速にボリュームデータとして計測することが難しいため、ガントリー内で被験者が歩行と同様な負荷がかかった状態で動作を安定して繰り返すことができる治具の開発を行なった。そして、被験者の動作とMRI撮影の同期が可能な装置の開発も行なうとともに、ある程度大きな領域を高い空間分解能で撮影可能なシークエンスを検討して臨床試験を実施した。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引き続き行っている。

本年度から、形成外科学講座とともに外鼻軟骨の三次元形状評価手法の開発を開始した。通常の画像検査では検出しづらいとされる外鼻軟骨について、X線CTやMRIを用いた撮影手法の検討を第三病院放射線部も加わって行った。本研究は軟骨形状の評価だけでなく、得られた結果を基に手術プランニング、および手術シミュレーションを行うシステムの開発も目指している。

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っている。また鏡視下手術やロボット手術に適した多視点カメラシステムの開発では、その研究成果を基に特許を取得することができた。

III. 様々な手術手技に対応した手術シミュレータの開発

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、術前の手術シミュレーションの結果を術中ナビゲーションに反映させるシステムの開発を進め、後述のナビゲーション手術の臨床試験においてその有用性の検討を行った。また、昨年度から行っている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では、その基礎実験を基に計画した研究課題が科学研究費補助金で採択された。

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、外科学講座と行っているタブレット PC を用いた術中ナビゲーションシステムの研究発表が国際学会において賞を受賞するなどの成果があった。また本年度より、産婦人科学講座とともに術中ナビゲーションシステムの開発のための基礎実験を開始した。産婦人科領域は術中ナビゲーションがほとんど行われてこなかった領域であるため、ナビゲーションに必要な部位、血管の選択やその呈示手法について基礎的な実験により検討を行った。

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、本年度も 1 年生のコース医学総論 I 演習の講義を担当した。講義の最終日には本研究所の見学を実施しており、入学後の早い時期での学生と本学の研究施設との接点による、将来の研究者を目指すきっかけ作りになっていると考える。また大学院教育では、3 名（整形外科、および外科からの再派遣各 1 名、社会人大学院生 1 名）の大学院生の研究指導を行った。うち 1 名は本年度末に修業年限 4 年で学位を受領することができた。再派遣の 2 名は国内外の学会での発表を積極的にこなし、それぞれ国外での発表において 1st Place Winner in Classification: Foot and Ankle (American Academy of Orthopaedic Surgeons Annual Meeting), および Conference Best Paper Award (The 12th Asian Conference on Computer Aided Surgery) を受賞することができた。また社会人大学院生についても 1 年次から学会発表を行うなど、成果を挙げることができた。

研究については、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おり、その研究成果をプロジェクトの中間報告として本年度末の国際シンポジウムで発表を行うことができた。また教育・研究概要 III でも述べたように、昨年度から基礎的な実験を行ってきた表示システムの開発において、これまでの結果を基に計画した研究課題「生体構造に適した、実空間に表示可能な四次元画像表示装置の開発とその臨床応用」が、科学研究費補助金基盤研究 (A) に採択されることとなり、着実に成果を挙げている。

学内共同研究については、昨年度に引き続き、外科学講座、および耳鼻咽喉科学講座と術中ナビゲーションシステムの開発を第三病院手術棟内のハイテクナビゲーション手術室を活用して行っている。また形成外科学講座、産婦人科学講座、第三病院放射

線部との研究プロジェクトも行っており、様々な臨床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) Kimura T, Kubota M, Taguchi T, Suzuki N, Hattori A, Marumo K. Evaluation of first ray mobility in patients with hallux valgus using weightbearing CT and a 3D analysis system : a comparison with normal feet. *J Bone Joint Surg* 2017; 99(3) : 247-55.
- 2) 岡本友好, 安田淳吾, 恩田真二, 矢永勝彦, 鈴木直樹, 服部麻木. 【Mesopancreasを攻める】イメージガイド型ナビゲーションシステムを用いた inferior pancreaticoduodenal artery の確認. *胆と膵* 2017; 38(1) : 93-7.

III. 学会発表

- 1) 安田淳吾, 恩田真二, 鈴木文武, 岡本友好, 矢永勝彦, 鈴木直樹, 服部麻木. Tape method を用いたナビゲーション手術精度向上のための工夫. 第55回日本生体医工学会大会. 富山, 4月.
- 2) 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⁾ (九州大). 変化の著しい小児の成長を可視化するための手法の開発. 第55回日本生体医工学会大会. 富山, 4月.
- 3) 木村 正, 窪田 誠, 田口哲也, 鈴木直樹, 服部麻木, 丸毛啓史. 外反母趾足の TMT 関節の可動性と変形の程度との相関～荷重位 CT と 3次元解析システムを用いて～. 第55回日本生体医工学会大会. 富山, 4月.
- 4) 安田淳吾, 矢永勝彦, 恩田真二, 鈴木文武, 船水尚武, 二川康郎, 藤岡秀一, 岡本友好, 大木隆生, 鈴木直樹, 服部麻木. Augmented reality 技術を用いたナビゲーションにおける精度向上の試み. 第116回日本外科学会定期学術集会. 大阪, 4月.
- 5) 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 と 3次元解析システムを用いた, 外反母趾足と健常足における母趾列の各関節の荷重負荷による変位の解析. 第89回日本整形外科学会学術集会. 横浜, 5月.
- 6) Kimura T, Kubota M, Taguchi T, Hattori H, Mina-

gawa K, Suzuki N, Hattori A, Marumo K. 3-Dimensional analysis of first ray mobility in hallux valgus patients using non-weightbearing CT and weight-bearing CT. CAOS International 2016 (The 16th Annual Meeting of the International Society for Computer Assisted Orthopaedic Surgery). Osaka, June.

- 7) Kimura T, Kubota M, Taguchi T, Hattori H, Minagawa K, Suzuki N, Hattori A, Marumo K. Mobility of the first ray in hallux valgus versus normal : 3-D analysis using weight-bearing CT. *Foot International* 2016. Berlin, June.
- 8) 鈴木直樹, 服部麻木, 橋爪 誠 (九州大). 軟組織の変形が可能な四次元人体モデルの開発 - MRI を用いた骨格筋変形手法の評価 -. 第35回日本医用画像工学会大会. 千葉, 7月.
- 9) 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⁾ (九州大). ヒトの成長による内部構造の長期間にわたる変化を可視化するシステムの開発. 第35回日本医用画像工学会大会. 千葉, 7月.
- 10) Kimura T, Kubota M, Taguchi T, Hattori H, Minagawa K, Suzuki N, Hattori A, Marumo K. First tarsometatarsal joint mobility in hallux valgus : Three-dimensional analysis using weight-bearing computed tomography and correlation with degree of deformity. AOFAS (American Orthopaedic Foot and Ankle Society) Annual Meeting 2016. Toronto, July.
- 11) Suzuki N, Hattori A, Hashizume M (Kyushu Univ). Evaluation of Four-dimensional Human Model using MRI. ACCAS 2016 (The 12th Asian Conference on Computer Aided Surgery). Daejeon, Oct.
- 12) Yasuda J, Okamoto T, Fujiwara Y, Suzuki F, Futagawa Y, Onda S, Yanaga K, Suzuki N, Hattori A. Clinical application of image-guided navigation surgery using tablet PC. ACCAS 2016 (The 12th Asian Conference on Computer Aided Surgery). Daejeon, Oct.
- 13) Futagawa Y, Yasuda J, Okamoto T, Fujiwara Y, Kanehira T, Onda S, Yanaga K, Suzuki N, Hattori A. A successful case of navigation surgery using augmented reality technology to detect the tumor location of liver metastatic lesion after effective chemotherapy. ACCAS 2016 (The 12th Asian Conference on Computer Aided Surgery). Daejeon, Oct.
- 14) Okamoto T, Yasuda J, Suzuki F, Futagawa Y, Onda S, Yanaga K, Suzuki N, Hattori A. Assessment of image-guided navigation system as an educational tool. ACCAS 2016 (The 12th Asian Conference on

Computer Aided Surgery). Daejeon, Oct.

- 15) 鈴木直樹, 服部麻木, 北川 久, 橋爪 誠 (九州大). 四次元人体モデルにおける軟組織変形手法のMRIによる評価. 第25回日本コンピュータ外科学会大会. 東京, 11月.
- 16) 高木偉博, 服部麻木, 鈴木直樹. 手術室内での超音波画像を用いた, 婦人科腹腔鏡手術用ナビゲーションシステムのための基礎的検討. 第25回日本コンピュータ外科学会大会. 東京, 11月.
- 17) 服部麻木, 安田淳吾, 岡本友好, 藤原佑樹, 鈴木文武, 二川康郎, 恩田真二, 矢永勝彦, 鈴木直樹. 開腹下手術におけるタブレット型PCを用いたナビゲーションシステムの開発. 第25回日本コンピュータ外科学会大会. 東京, 11月.
- 18) 安田淳吾, 藤原佑樹, 恩田真二, 岡本友好, 矢永勝彦, 鈴木直樹, 服部麻木. タブレットPCを用いたナビゲーション手術の臨床応用. 第25回日本コンピュータ外科学会大会. 東京, 11月.
- 19) Yasuda J, Okamoto T, Fujiwara Y, Suzuki F, Futagawa Y, Onda S, Yanaga K, Suzuki N, Hattori A. Novel development of navigation surgery by augmented reality using a tablet PC. The 12th Academic Surgical Congress. Las Vegas, Feb.
- 20) Kimura T, Kubota M, Taguchi T, Hattori H, Minagawa K, Suzuki N, Hattori A, Marumo K. Evaluation of mobility at the articulation between the medial and middle cuneiform using a 3D analysis system and weightbearing CT in normal versus hallux valgus patients: is arthrodesis of this articulation necessary for the lapidus procedure? AAOS (American Academy of Orthopaedic Surgeons) 2017 Annual Meeting. San Diego, Mar.

臨床医学研究所

教授: 大橋 十也 小児科学, 遺伝子治療, 先天代謝異常
(所長・兼任)
教授: 佐々木 敬 糖尿病学, 分子遺伝学
(副所長)

教育・研究概要

2016年度は大橋十也所長(兼任)と佐々木敬副所長(専任)のもとに研究・教育が行われた。また本研究所の教員として吉澤幸夫, 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, 研究所の事務員として吉澤麻貴が業務に携わった。この体制のもと, 本研究所独自の研究を主たる業務とするとともに, 2015年度に引き続いて医学部医学科の研究室配属の学生教育に対応した。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MD-PhDコースを採る可能性のある医学科学生1名を4月より指導した。附属柏病院診療部の研究への支援活動としては, 消化器・肝臓内科, 臨床検査医学, 腫瘍・血液内科, 糖尿病・代謝・内分泌内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. 糖尿病における膵島の傷害機序と再生医学に関する研究

膵ランゲルハンス島(膵島)内の内分泌細胞に関しては, 再生医学的な観点から膵島内細胞コミュニケーションに着目した検討を進展させた。膵内分泌細胞は内胚葉由来であるが, 非内分泌細胞である間葉系細胞(中胚葉由来)や神経堤から分化した傍膵島シュワン(Schwann)細胞(外胚葉由来)なども膵島を構成している。これまでの私たちの検討において, β 細胞どうし並びに β 細胞と非内分泌細胞との間の細胞間コミュニケーションが存在し, インスリン分泌にとってこの機構が必要であることを示唆する結果が得られていた。このような「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」の成り立ちを「機能面」から解明することになり, 糖尿病における膵島障害の機序や再生医学の発展に役立つと考えられる。このような概念のもと, 2014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ものである。2016年度においては, マウス膵 β 細胞株であるMIN6, マウスのシュ

ワン細胞株である IMS32 細胞と无论如何も睥島構成細胞を用いて、MIN6 単独培養、およびこれらの共培養下におけるブドウ糖応答性インスリン分泌能 (Glucose Stimulated Insulin Secretion: GSIS) に及ぼす細胞間接触の影響を明らかにした。これによると、MIN6 細胞は単独で培養する場合には、基礎インスリン分泌は培養細胞密度には大きな影響を認めないが、追加分泌 (GSIS) では細胞数に大きく依存することが判明した。

次に、傍睥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、またシュワン細胞以外の間葉系細胞である NIH3T3 の存在でも変化するかどうかについて検討した。また、これら付着系の細胞が互いの細胞を足場にする matrigel 内での 3 次元培養によりどう変化するかも検討した。その結果、MIN6 と IMS32 の 2 次元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 MIN6 細胞あたりの GSIS すなわちインスリン分泌能が高く、シュワン細胞からの何らかの作用が存在すると考えられた ($p < 0.01$)。また、matrigel による 3 次元培養法においては、さらにこの共培養による分泌促進効果は強くなることは判明した。3 次元培養では 2 次元培養に比較して細胞間の接触がより容易に起こりやすいと考えられ、細胞間接触がインスリン分泌の亢進に影響していることが示唆された。そこで、細胞間の接触に基づくコミュニケーションとして Gap Junction 構造の関与を想定した実験として、Gap Junction を構成する分子、connexin36 を標的に siRNA を作用させる実験を行った。しかしこの knockdown 実験では有意な差が示されなかった。試薬による siRNA 導入の操作が β 細胞からのインスリン分泌に影響しているためであることが考えられた。今後、各細胞における connexin36 遺伝子の knockout を計画している。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

2014 年度に施行した基礎的・臨床的検討結果を基盤として、2015 年度から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ている。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。特に、生体の被

る種々のストレス、特に脂肪酸や高血糖、炎症や酸化ストレスなどによる「メタボリックストレス」に注目し、これを超早期に診断できるバイオマーカーを探索することとなった。試料は患者さんが非常にバラエティに富む葛飾医療センター総合内科 (根本昌実教授) において採取することとし、ガスクロマトグラフィーについては基盤研究施設 (分子細胞生物学) 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 2015 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行ってきた。佐々木敬が研究代表者となり 52 週にわたる本学その他 11 医療施設における多施設共同前向き研究を施行した。最終解析では、DXA 法により測定された体組成のうち、体脂肪量は減少し続けたが、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ず好ましい変化パターンであった。本臨床研究の結果は学会で発表し、英語論文として国際雑誌へ投稿を準備中である。

「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も 2 年連続で行ったことは研究所の活性化、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) Sakai S¹⁾, Kaku K (Kawasaki Med Sch), Seino Y (Kansai Electric Power Hosp), Inagaki N (Kyoto

Univ), Haneda M (Asahikawa Med Univ), Sasaki T, Fukatsu A (Yachiyo Hosp), Kakiuchi H¹⁾, Samukawa Y¹⁾ (¹Taisho Pharmaceutical). Efficacy and safety of the SGLT2 inhibitor Luseogliflozin in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus stratified according to baseline body mass index: pooled analysis of data from 52-week Phase III trials. *Clin Ther* 2016; 38(4): 843-62.

- 2) 佐々木敬, 坂井莊一¹⁾, 小野 剛¹⁾, 寒川能成¹⁾ (¹大正製薬). SGLT2 阻害薬ルセオグリフロジンの患者背景別にみた有効性と安全性の検討 国内 52 週投与試験の併合解析. *Prog Med* 2016; 36(7): 961-71.
- 3) 佐々木敬, 玉置浩之¹⁾, 坂井莊一¹⁾, 寒川能成¹⁾ (¹大正製薬). SGLT2 阻害薬ルセオグリフロジンの患者背景別にみた血圧への影響 国内臨床試験の併合解析. *Prog Med* 2017; 37(1): 101-9.
- 4) Yanai H (Natl Ctr Global Health Med Kohnodai Hosp), Hirowatari Y (Saitama Prefectural Univ), Ito K (Yaesu Sakura Dori Clin), Kurosawa H (Inzai General Hosp), Tada N, Yoshida H. Understanding of diabetic dyslipidemia by using the anion-exchange high performance liquid chromatography data. *J Clin Med Res* 2016; 8(5): 424-6.
- 5) Shibahara-Sone H¹⁾, Gomi A¹⁾, Iino T¹⁾, Kano M¹⁾, Nonaka C¹⁾, Watanabe O¹⁾, Miyazaki K¹⁾ (¹Yakult Central Inst), Ohkusa T. Living cells of probiotic *Bifidobacterium bifidum* YIT 10347 detected on gastric mucosa in humans. *Benef Microbes* 2016; 7(3): 319-26.
- 6) Akasaki Y, Kikuchi T, Homma S, Koido S, Ohkusa T, Tasaki T, Hayashi K, Komita H, Watanabe N, Suzuki Y, Yamamoto Y, Mori R, Arai T, Tanaka T, Joki T, Yanagisawa T, Murayama Y. Phase I/II trial of combination of temozolomide chemotherapy and immunotherapy with fusions of dendritic and glioma cells in patients with glioblastoma. *Cancer Immunol Immunother* 2016; 65(12): 1499-509.
- 7) Manita D (TOSOH), Yoshida H, Hirowatari Y (Saitama Prefectural Univ). Cholesterol levels of six fractionated serum lipoproteins and its relevance to coronary heart disease risk scores. *J Atheroscler Thromb* 2016 Dec 26. [Epub ahead of print]

II. 総 説

- 1) 安藤精貴, 藤本 啓, 佐々木敬. 【今日の旅行医学】糖尿病患者. 成人病と生活習慣病 2016; 46(11): 1455-60.
- 2) Kajihara M, Takakura K, Kanai T, Ito Z, Matsumoto Y, Shimodaira S (Shinshu Univ), Okamoto M (Ki-

tasato Univ), Ohkusa T, Koido S. Advances in inducing adaptive immunity using cell-based cancer vaccines: clinical applications in pancreatic cancer. *World J Gastroenterol* 2016; 22(18): 4446-58.

- 3) Kajihara M, Takakura K, Kanai T, Ito Z, Saito K, Takami S, Shimodaira S (Shinshu Univ), Okamoto M (Kitasato Univ), Ohkusa T, Koido S. Dendritic cell-based cancer immunotherapy for colorectal cancer. *World J Gastroenterol* 2016; 22(17): 4275-86.
- 4) Koido S, Okamoto M (Kitasato Univ), Shimodaira S (Shinshu Univ), Sugiyama H (Osaka Univ). Wilms' tumor 1 (WT1)-targeted cancer vaccines to extend survival for patients with pancreatic cancer. *Immunotherapy* 2016; 8(11): 1309-20.
- 5) Koido S. Dendritic-tumor fusion cell-based cancer vaccines. *Int J Mol Sci* 2016; 17(6): E828.
- 6) de Carvalho LS (State Univ Campinas, Brazil), Yoshida H. Monthly PCSK9 inhibitors: The CHOICE for prolonged duration of effect. *Atherosclerosis* 2016; 254: 300-2.
- 7) 平石千佳, 吉田 博. 【PCSK9: 基礎から応用まで】 PCSK9 のクローニングと発現調節機構. *Prog Med* 2016; 36(5): 599-604.
- 8) 大草敏史. 【腸内細菌の臨床応用の可能性】 腸内細菌と各種疾患 腸疾患. *医事新報* 2016; 4807: 26-31.
- 9) 吉田 博. 臨床検査のガイドライン JSLM2015 活用のポイント 臨床検査のガイドライン JSLM2015 における代謝・栄養分野の概要. *臨病理* 2017; 65(3): 309-13.

III. 学会発表

- 1) 富田康之(富田医院), 佐々木敬, 黒坂大太郎.(ポスター) 当院におけるエタネルセプトの長期臨床効果と治療継続率の検討. 第 60 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 横浜, 4 月. [日リウマチ会抄集 2016; 60 回: 562]
- 2) 佐々木敬, 菅原正弘(菅原医院), 福田正博(ふくだ内科クリニック). (口頭) 治療に伴う体組成の変化とその予測因子~個別化・精密医療の実現に向けて~. 第 59 回日本糖尿病学会年次学術集会. 京都, 5 月. [糖尿病 2016; 59(Suppl.1): S-429]
- 3) 黒瀬 健¹⁾, 稲垣暢也(京都大), 深津敦司(八千代病院), 佐々木敬, 清野 裕¹⁾(¹関西電力病院). (ポスター) SGLT2 阻害薬ルセオグリフロジンの高齢 2 型糖尿病患者における安全性と有効性の検討 - 高齢者における特定使用成績調査 -. 第 59 回日本糖尿病学会年次学術集会. 京都, 5 月. [糖尿病 2016; 59(Suppl.1): S-389]
- 4) 塩崎正嗣, 藤本 啓, 佐々木敬, 宇都宮一典. (ポ

- スター) 膵 α 細胞における PKC δ 依存性グルカゴン分泌機序の解明. 第59回日本糖尿病学会年次学術集会. 京都, 5月. [糖尿病 2016; 59(Suppl.1): S-352]
- 5) 早乙女恵, 石崎知子, 細田暁彦, 種村陽子, 篠田良行, 小川篤美, 赤石定典, 湯浅 愛, 小沼宗大, 林 進, 濱 裕宣, 佐々木敬. (ポスター) 健康者における麦飯と粘性食品の併用による食後血糖上昇抑制効果の検討. 第59回日本糖尿病学会年次学術集会. 京都, 5月. [糖尿病 2016; 59(Suppl.1): S-211]
- 6) 佐々木敬. (ワークショップ: 質量分析技術を用いた安定同位体・生体ガス医学応用研究) 呼気・皮膚ガスの分析による非侵襲代謝モニタリングの可能性. 第8回日本安定同位体・生体ガス医学応用学会. 東京, 10月.
- 7) 友野義晴, 林 進, 佐々木敬, 吉田 博. (口頭) 大麦と粘性食品の組み合わせによる血糖上昇抑制の相互作用の検討. 第38回日本臨床栄養学会総会. 大阪, 10月. [New Diet Ther 2016; 32(2): 205]
- 8) 大草敏史. (シンポジウム 1: IBD 関連腫瘍に対する内視鏡診療の課題と将来展望) 特別発言. 第91回日本消化器内視鏡学会総会. 東京, 5月.
- 9) 吉田 博. (イブニングセミナー 2: 高コレステロール血症治療の新たなアプローチ) 残存リスクを考慮したハイリスク高コレステロール血症患者の治療戦略. 第59回日本糖尿病学会年次学術集会. 京都, 5月.
- 10) 大草敏史, 五味 淳 (ヤクルト中央研究所), 大崎敬子¹⁾, 米澤英雄¹⁾, 神谷 茂¹⁾ (杏林大). (パネルディスカッション 4: 新しい除菌薬を含めたこれからの除菌治療) *Bifidobacterium bifidum* YIT 10347 発酵乳は Dysbiosis を緩和し *H. pylori* 除菌治療時の下痢の重症化を抑制する. 第22回日本ヘリコバクター学会学術集会. 大分, 6月.
- 11) 大草敏史. (シンポジウム II: *C. difficile* 感染症 (CDI) Update - 疫学, 診断そして治療 -) *Clostridium difficile* 感染症の治療 - 糞便移植療法 (FMT) も含めて -. 第19回日本臨床腸内微生物学会総会・学術集会. 三鷹, 8月.
- 12) 吉田 博. (臨床専門医キャッチアップセミナー 2) 脂質異常症検査の活用法 - 高トリグリセライド血症の検査手順 -. 第63回日本臨床検査医学会学術集会. 神戸, 9月.
- 13) 吉田 博. (基調講演 2) 動脈硬化リスクからみた未病と臨床検査. 第15回日本未病システム学会臨床検査セミナー. 前橋, 10月.
- 14) 伊藤善翔, 高倉一樹, 金井友哉, 齋藤恵介, 松本喜弘, 小田原俊一, 北村博頭, 齋藤良太, 藤岡秀一, 三澤健之, 梶原幹生, 大草敏史, 小井戸薫雄. 膵臓がんにおける carbohydrate sulfotransferase 15 発現による術後再発の予測因子. 第58回日本消化器病学会大会. 神戸, 11月. [日消誌 2016; 113(臨増大会): A693]
- 15) 高見信一郎, 大草敏史, 五味 淳 (ヤクルト中央研究所), 大崎敬子¹⁾, 米澤英雄¹⁾, 神谷 茂¹⁾ (杏林大). (ポスター) *B. bifidum* YIT 10347 発酵乳は腸内菌叢の乱れを緩和し抗生剤関連下痢の重症化を抑制する. 第58回日本消化器病学会大会. 神戸, 11月. [日消誌 2016; 113(臨増大会): A777]
- 16) 佐藤 亮, 長谷川智子, 吉田 博. アンジオテンシン II 刺激による血管内皮細胞における MMP2mRNA 発現量の変化と AGTR2 の発現. 第56回日本臨床化学学会年次学術集会. 熊本, 12月.
- 17) 吉田 博. (ランチョンセミナー10) 残余リスクとしての高トリグリセライド血症と n-3 系多価不飽和脂肪酸の役割. 第81回日本循環器学会学術集会. 金沢, 3月.

IV. 著 書

- 1) 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.
- 2) 大草敏史. II 章: 主要な消化器症状へのアプローチ 5. 慢性便秘. 小池和彦¹⁾, 山本博徳 (自治医科大), 瀬戸泰之¹⁾ (東京大) 編. 消化器疾患最新の治療 2017-2018. 東京: 南江堂, 2017. p.95-100.
- 3) 吉田 博. 第5章: 症例と栄養 2. 高齢者の糖尿病. 折茂英生 (日本医科大), 勝川史憲 (慶應義塾大), 田中芳明 (久留米大), 吉田 博編著. 研修医・医学生のための症例で学ぶ栄養学. 東京: 建帛社, 2017. p.132-3.

先端医学推進拠点群

痛み脳科学センター

- 教授：加藤 総夫 神経生理学
(神経科学研究部)
- 教授：大橋 十也 遺伝子治療
(遺伝子治療研究部)
- 教授：上園 晶一 麻酔科学
(麻酔科学講座)
- 教授：安保 雅博
(リハビリテーション医学講座)
- 教授：井口 保之
(内科学講座(神経内科))
- 教授：宇都宮 一典
(内科学講座(糖尿病・代謝・内分泌内科))
- 教授：岡本 愛光
(産婦人科学講座)
- 教授：岡野ジェイムズ洋尚
(再生医学研究部)
- 教授：下山 直人
(麻酔科学講座)
- 教授：嘉糠 洋陸
(実験動物研究施設)
- 教授：河合 良訓
(解剖学講座(肉眼・神経))
- 教授：丸毛 啓史
(整形外科科学講座)
- 教授：村山 雄一
(脳神経外科学講座)
- 教授：中川 秀己
(皮膚科学講座)
- 教授：初山 俊彦
(薬理学講座)
- 准教授：近藤 一郎
(麻酔科学講座)
- 准教授：渡部 文子
(神経科学研究部)
- 准教授：北原 雅樹
(麻酔科学講座)
- 講師：池田 亮
(整形外科講座)

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科学研究拠点の形成」(S1311009:2013~2017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2014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）・岡野ジェイムズ洋尚（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. 研究拠点形成に関する全般的進捗

研究プロジェクトの目的である「患者の苦痛緩和のための臨床基礎融合型・集学的脳科学研究拠点を形成する」に向けて、研究体制の構築および基礎および臨床医学研究の推進において下記のごとく順調に進捗している。

1. 3研究コアごとの体制整備と研究推進

各コアを研究推進の基本単位として、それぞれについて研究計画を提出し独自の研究を進める体制を整えた。これらの選定・指導のためステアリング・ボードおよびアドバイザー・ボードを設け、研究を進めた。研究技術、研究のアプローチなど、コア・リーダーのリーダーシップのもと、各分担研究者および分担チームごとの研究の連携を図るとともに、研究報告会を1～2回/年催し、お互いの新知見を共有する機会を設けた。特に、痛み行動評価、痛み脳機能イメージング、情動行動記録解析システムなど、多くの研究手法や資産を共有して参画研究者の横断的な研究推進力増強に貢献し、痛みと情動の連関に関する国際的な研究成果を上げることができた。コア1～3のそれぞれにおいて、目標に応じた研究成果が順調に上がっている。一方、臨床と非臨床に共通のトランスレーショナルな治療介入系として導入した経頭蓋磁気刺激システムは、症例数の不足(ヒト患者)および刺激パラメーターの確立に難渋(小動物)という問題を現在克服中である。

2. 各コア参加チームのオリジナルな研究成果

それぞれのコアに属する参画研究者がセンターの支援を受けてオリジナルな研究課題に基づく研究を推進した。その中には国際学術誌に掲載されたものも、投稿準備中の成果もある。なお、これらの論文未公表成果は、成果報告会およびシンポジウムにおける口頭もしくはポスター発表でその進捗状況を把握しており、学会発表も行われている。

3. それぞれのコアの主な研究成果

コア1では、1) 侵害受容入力が見床大脳皮質を介さず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。2) 侵害受容情報と情動に関係する神経回路(扁桃体中心核)を結ぶ経路が単シナプス性の直接経路で、そのシナプス結合が炎症性疼痛で増大する事実を示した。3) 炎症性疼痛は炎症部位とは異なる部位での異所性痛覚過敏を引き起こし、その制御には情動の座である扁桃体が関与している事実を見出した。4) 炎症性疼痛モデル動物で炎症発症の2～6時間後に右扁桃体、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。5) 化学療法惹

起性神経障害性疼痛に対して睡眠関連ペプチドオレキシンの鎮痛効果を世界で初めて証明した、などが重要である。その他、6) 感覚情報に対する小脳の役割に関して新知見を得た。7) 皮膚メルケル小体における機械受容の分子機構を解明した。8) 顔面部痛の冷温感受性ニューロンの機能におけるカリウムチャンネルの意義を解明した。9) 内臓痛に関与する神経核間の投射様式に関する新知見、10) アトピー皮膚炎モデル動物の自発的痒みに関与する脳活動の可視化、ならびに、11) ラットおよびマウスを用いた新規筋虚血誘発疼痛モデルの作製とそれらの脳活動画像化など、多くの新知見や新規技術の開発などの意義のある成果が得られた。

コア2では、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、腰髄後根神経節内でのGLA活性を上昇させることに成功した、2) 新規変形性膝関節症モデルにおける炎症所見と疼痛行動の連関を証明した、3) 糖尿病性神経障害の発症におけるrhoキナーゼの役割に関する新知見を得た、4) 新規消化器がん性疼痛モデルの開発に成功した、などの今後の重要な発見と応用につながる成果が得られた。

コア3では、1) 慢性痛及び難治性疼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、「痛み」という主観的な陳述を客観的に評価した上で治療法の有効性を評価できる重要な知見が得られた。2) 手術後疼痛に対して、術中末梢神経ブロック、経静脈自己調節鎮痛、および、術後アセトアミノフェン投与の組み合わせによる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、今後の手術後疼痛管理を大きく変えていく展望が開かれた。3) 脊髄空洞症後に上肢感覚障害と疼痛を示す患者に対し、患側感覚野に対する経頭蓋磁気刺激(TMS)と集中的作業療法を組み合わせさせた結果、主観的痛みの若干の低下と上肢機能の改善が認められた(投稿準備中)。同手法の慢性痛緩和効果が期待される。

「点検・評価」

5月に文部科学省に研究進捗状況報告書を提出した。報告書はWEB公開されている(http://www.mext.go.jp/a_menu/koutou/shinkou/07021403/002/002/1376965.htm)。本年度より本事業の中間

評価は示されないこととなったが、計画に変更なく継続、サイト・ビジットによる評価不要、との評価となり、研究成果は高く評価された。今後も研究を推進し、本学における痛み神経科学研究の拠点センターとして、安定した活動を継続していく。

論文発表および研究発表については文部科学省から公開されている上記 URL の研究進捗状況報告書に記載されている。

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. ネットアイシマカでの共生細菌ボルバキアの (*Wolbachia pipiens*) 感染様式

ボルバキアはグラム陰性の偏性細胞内共生細菌であり、地球上の半数以上の昆虫種に感染している。雌の生殖細胞に感染し子へと伝わるボルバキアは、宿主の性、生殖を操作することにより集団内での自己の感染を拡大する。加えて、ボルバキア感染宿主細胞ではプラス鎖 RNA ウイルスの増殖が抑制されることが知られ、複数のボルバキア感染ヤブカ系統において感染症ウイルスが増殖できず、媒介能が著しく低下することが明らかとなった。このヤブカ体内でのウイルス増殖抑制機構の仕組みについては、個体、組織レベルでの定量的な解析に留まっており、細胞、分子レベルでの理解は進んでいない。ヤブカのウイルス伝播能低下に深く関与する、ボルバキアが標的とする細胞、分子を同定することは、生物が進化の過程で獲得した能力を応用する、効率的に感染症の伝播を阻止する戦略の開発に繋がることが期待される。そこで、ヤブカでのウイルス増殖抑制を担う主要な細胞の同定を目指し、ボルバキア感染細胞を免疫組織学的手法を用いて特定した。自然界ではボルバキアに感染していないネットアイシマカに、キロシヨウジョウバエに感染するボルバキア wMel を移植した系統では、吸血によって取り込まれた Dengue ウイルス、ジカウイルスの増殖が抑制される。この蚊系統体内でのボルバキアの分布をボルバキアタンパク質 FtsZ に対する抗体を用いて観察した。その結果、吸血後の雌では、ウイルスの初期感染組織と考えられる中腸ではボルバキア感染は顕著ではなかった。一方、脂肪体では多くの細胞がボルバキアに感染し、マルピーギ管の主要な細胞 (Principal cells) や生殖細胞はすべてが多数のボルバキアに感染していた。また、脳にもボルバキアは感染し、特定の細胞への局在が観察された。

II. Dengue ウイルス媒介蚊における宿主認識メカニズムの解析

ヤブカやハマダラカなどの病原体媒介蚊は、Dengue 熱やジカ熱、マラリアなど重篤な感染症を引き起

こす病原体を媒介し、それらの感染拡大に寄与する。この感染拡大は、ヒト-ヒト間のみならず、時に動物-ヒト間でも生じる。蚊は、吸血対象となる動物に対し選好性を発揮することが知られている。動物からヒトへもたらされる蚊媒介性感染症の制御には、蚊の吸血宿主嗜好性とその分子機序の理解が必要である。蚊の吸血宿主認識および吸血宿主選択において、嗅覚が寄与することは知られているが、多種多様な宿主由来因子をどのように区別・認識しているのか、その詳細な分子機序は未だ明らかではない。蚊を誘引する物質には、1-octen-3-ol に代表される非水溶性のグループが存在する。Odorant-binding protein (OBP) タンパク質ファミリーは、このような非水溶性物質と結合して、蚊の嗅覚受容体による物質認識を可能にすると考えられている。キイロショウジョウバエ (*Drosophila melanogaster*) の OBP である LUSH は、1-octen-3-ol と構造が類似した 3-octanol と結合することが示唆されている。デングウイルス媒介蚊であるネッタイシマカ (*Aedes aegypti*) において、LUSH と相同な OBP である OBP34 及び OBP39 に着目し、これらの OBP のネッタイシマカの吸血宿主認識における機能を解析した。CRISPR/Cas9 システムによるゲノム編集を行い、*obp34* および *obp39* 遺伝子それぞれについて遺伝子破壊ネッタイシマカ系統を作出した。マウスに対する吸血行動解析をおこなったところ、*obp34* および *obp39* 遺伝子欠損ネッタイシマカ系統では、マウスに対する吸血率が野生型と比べて低いことが明らかとなった。この結果は、OBP タンパク質が、宿主によって異なった誘引物質に対して、それらを蚊が認識するための補助因子として機能している可能性を示唆するものである。

「点検・評価」

本センターは、蚊やマダニなど吸血節足動物による感染症を対象にした、日本で唯一の研究機関である。2014 年秋に先端医学推進拠点群のひとつとして設置され、本格的に活動を開始して約 2 年が経過した。2016 年度は、本センターが中心となって獲得した日本医療研究開発機構 (AMED) の大型研究費の 2 年度目にあたる。助教 (特任) 2 名、ポストドク研究者 3 名、研究補助員 2 名を新たに加え、顧みられない熱帯病に分類されるデング熱とその病原体 (デングウイルス) を中心に、研究を展開した。また、本年は南米を中心にジカ熱が流行し、母胎の感染による小頭症児の出産が問題となった。そのため、ジカウイルスの迅速簡便検出法の開発などの緊

急的研究課題にも積極的に取り組んだ。本センターは、熱帯医学講座、感染制御部、および実験動物研究施設の教員や研究補助員等が参画する、学内横断的組織である。節足動物媒介性感染症の性質上、国際共同研究推進に重きを置いており、本年度は感染症流行地域 5 ヶ国に渡航した。特に、ブルキナファソ (マラリア・デング熱)、ルワンダ (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。米国カリフォルニア大学・ロックフェラー大学等との共同研究により、CRISPR/Cas9 によるゲノム編集等遺伝子改変技術を導入し、ヤブカ等において自在に遺伝子ノックアウトおよび遺伝子導入が可能となったことは特筆である。本センターは、節足動物媒介性感染症の予防医学を念頭に置いた「ファースト・イン・フィールド (First in Field)」を標榜している。常に社会実装を想定しつつ、基盤研究シーズを着実に見つけ出し深化する姿勢を身に付けることが望まれる。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Chinuki Y¹⁾, Ishiwata K, Yamaji K, Takahashi¹⁾, Morita E¹⁾ (¹Shimane Univ). Haemaphysalis longicornis tick bites are a possible cause of red meat allergy in Japan. Allergy 2016; 71(3): 421-5.

II. 総説

- 1) 大塚沙緒里, 青沼宏佳, 嘉糠洋陸. 【医学と昆虫の新しい関係】医療用ウジ虫によるマゴツセラピーの過去・現在・未来. 大阪保険医雑誌 2017; 606: 31-5.

III. 学会発表

- 1) Kanuka H. The role of gut in pathogen-transmitting insects: barrier or gate? The 1st International Symposium for Infectious Diseases: Vector-Borne Disease. Shenzhen, June.
- 2) Sakuma C, Kanuka H. Dissecting molecular mechanism of taste sensation of ATP in fly and mosquito. Taiwan Entomological Society 37th Annual Meeting, Taipei, Oct.
- 3) Kanuka H. Generation of transgenic mosquito harboring pseudotype virus. 2017 International Conference on Dengue and Dengue Prevention, Taipei, Mar.
- 4) 嘉糠洋陸. (特別企画 5: 目からウロコの基礎医学) マダニ刺咬症と感染症のリスクを知る. 第 115 回日本皮膚科学会総会. 京都, 6 月.
- 5) 嘉糠洋陸. (口頭) トランスジェニック蚊を用いた

ウイルス生ワクチン産生の試み. 第24回分子寄生虫学ワークショップ/第14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) 大手 学, 上山盛夫, 嘉糠洋陸, 山元大輔. 共生細菌ボルバキアによるヤブカとシヨウジョウバエの操作. 第39回日本分子生物学会年会. 横浜, 12月.
- 7) 山地佳代子, 下島昌幸, 西條政幸, 嘉糠洋陸. 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. 第68回日本衛生動物学会大会. 宇都宮, 4月.
- 8) Sakuma C, Kanuka H. Dissecting taste sensation of ATP in *Drosophila* and mosquitoes. 12th Japanese *Drosophila* Research Conference. Tokyo, Sept.
- 9) Sakuma C, Kanuka H. Dissecting molecular mechanism of taste sensation of ATP in fly and mosquito. Taiwan Entomological Society 37th Annual Meeting. Taipei, Oct.
- 10) 山地佳代子, 嘉糠洋陸. 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. 第68回日本衛生動物学会大会. 宇都宮, 4月.

疲労医科学研究センター

教授：柳澤 裕之

教育・研究概要

I. 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(2012~2016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、1. 疲労の分子機構の解明, 2. 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, 3. 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, 4. 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。

II. 研究テーマ

1. 唾液中 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

Ⅲ. 研究概要

1. 唾液中に分泌された HHV-6 がうつ病を発症させるメカニズムの解明

近年、疲労やストレスによるうつ病が大きな社会問題となっている。しかし、疲労やストレスがうつ病の発症に寄与するメカニズムは明らかになっていない。私たちは HHV-6 が疲労やストレス依存的に再活性化し、唾液中に分泌されることを発見した。さらに、HHV-6 がアストロサイト特異的に発現するタンパク質 SITH-1 を同定し、うつ病患者は血清中の抗 SITH-1 抗体価が高いことを発見した。このことから、SITH-1 タンパク質はうつ病に関連すると考えられるが、その作用機序は未だ明らかではない。そこで私たちは、唾液中に分泌された HHV-6 がうつ病を発症させるメカニズムを解明することを目的とした。

アストロサイト特異的発現プロモーターである GFAP プロモーターの下流に SITH-1 コード領域を組み込んだアデノウイルスベクター (SITH-1/Adv) を構築し、マウスの鼻腔に投与した。対照は組み換えていないアデノウイルスベクター (control/Adv) を用いた。投与から 1 週間後に、尾懸垂試験 (TST) を行い、TST の 24 時間後に嗅球、脳を採取した。嗅球・脳の RNA を精製し、うつ病およびアポトーシスに関連する因子の mRNA 量を real-time RT-PCR で定量した。

SITH-1/Adv 投与マウスはうつ病様行動を示し、この行動は抗うつ薬 SSRI の投与によって抑制された。SITH-1/Adv 投与マウスの遺伝子発現を調べたところ、脳内において CRH の発現が優位に増加していた。また、嗅球における Bcl-2 の発現が低下しており、TUNEL 染色で上顎部切片を染色した結果、嗅球での染色が確認された。以上の結果から、唾液中に分泌された HHV-6 は嗅上皮細胞に感染し、嗅球のアポトーシスを誘導することで、うつ病様行動を引き起こすことが示唆された。

2. 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、病的疲労はうつ病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、この様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。

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。また、疲労やストレスによって DNA メチル化が生じることが知られている。当センターでは、AD に関連する DNA メチル化部位を同定することによって、疲労と AD との関係を解明する研究も行っており、現在、NCAPH2/LMF2 プロモーター領域や、COASY や SPINT1 遺伝子のプロモーター領域といった複数のアルツハイマー関連 DNA メチル化領域の同定し成功している。

「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、本学の特徴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 臨床検査医学、肝臓病学
(臨床検査医学講座)

教授：岩本 武夫 分析化学
(基盤研究施設(分子細胞生物学))

教授：岡野 孝 有機合成
(自然科学教室(化学研究室))

教授：高田 耕治 生物学、生化学
(自然科学教室(生物学研究室))

准教授：中田 浩二 臨床検査医学、消化管機能
(臨床検査医学講座) の生理学・病理学

准教授：草刈洋一郎 生理学、循環器病学
(細胞生理学講座)

教育・研究概要

2011～2015 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継続的に発展させるため、総合医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 2015 年度に開設した。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 呼気試験の臨床応用を推進する。

2016 年度、基礎研究では、糖尿病モデルラットを用いた研究を開始した。空腹時¹³C-glucose 呼気試験 (Fasting ¹³C-glucose breath test: FGBT) を用いて、肝臓インスリン抵抗性が惹起されていく過程を観察・解析し、FGBT について基礎的な実証的研究を行っている。臨床研究としては、I. 循環器・糖尿病での FGBT による肝臓インスリン抵抗性評価、II. ¹³C 呼気試験法胃排出能検査 (簡便法) の実用化を推進した。

「点検・評価」

1. 教育

2016 年度は特記事項無し。

2. 研究

安定同位体医学応用研究センターを創立後、下記の課題の研究を開始した。

1) 糖尿病モデルラットにおけるFGBTによる肝臓インスリン抵抗性の評価。

2) 臨床研究「肝臓インスリン抵抗性と虚血性心疾患の関連について」について、大学倫理委員会へ研究の申請をし、承認を得て、開始した。

3) ^{13}C 呼気試験法胃排出能検査 (簡便法) の実用化研究。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Konishi H, Nakada K, Kawamura M, Iwasaki T, Murakami K, Mitsumori N, Yanaga K. Impaired gastrointestinal function affects symptoms and alimentary status in patients after gastrectomy. *World J Surg* 2016; 40(11) : 2713-8.
- 2) Nakada K, Takahashi M (Yokohama Municipal Citizen's Hosp), Ikeda M (Asama General Hosp), Kinami S (Kanazawa Med Sch), Yoshida M (Int Univ Health Welfare Hosp), Uenosono Y (Kagoshima Univ), Kawashima Y (Saitama Cancer Ctr), Nakao S (Tokyo Women's Med Univ), Oshio A (Waseda Univ), Suzukamo Y (Tohoku Univ), Terashima M (Shizuoka Cancer Ctr), Koder Y (Nagoya Univ). Factors affecting the QOL of patients after gastrectomy as assessed using the newly developed PGSAS-45 scale : a nationwide multi-institutional study. *World J Gastroenterol* 2016; 22(40) : 8978-90.
- 3) Sakaguchi M (Moriguchi Keijinkai Hosp), Manabe N¹⁾, Ueki N (Tokyo Rosai Hosp), Miwa J (Toshiba General Hosp), Inaba T (Kagawa Prefectural Central Hosp), Yoshida N (Japanese Red Cross Kyoto Daiichi Hosp), Sakurai K (Hattori Clin), Nakagawa M (Hiroshima City Hosp), Yamada H (Shinko Hosp), Saito M (Michiya Clin), Nakada K, Iwakiri K (Nippon Med Sch), Joh T (Nagoya City Univ), Haruma K¹⁾ (¹Kawasaki Med Sch). Factors associated with complicated erosive esophagitis : a Japanese multicenter, prospective, cross-sectional study. *World J Gastroenterol* 2017; 23(2) : 318-27.
- 4) Takahashi M (Yokohama Municipal Citizen's Hosp), Terashima M (Shizuoka Cancer Ctr), Kawahira H (Chiba Univ), Nagai E (Kyushu Univ), Uenosono Y (Kagoshima Univ), Kinami S (Kanazawa Med Sch), Nagata Y (Nagasaki Univ), Yoshida M (Int Univ Health Welfare), Aoyagi K (Kurume

Univ), Koder Y (Nagoya Univ), Nakada K. Quality of life after total *vs* distal gastrectomy with Roux-en-Y reconstruction : use of the Postgastrectomy Syndrome Assessment Scale-45. *World J Gastroenterol* 2017; 23(11) : 2068-76.

II. 総説

- 1) 中田浩二. 上部消化管の術後評価のための指標 PGSAS-45 (Postgastrectomy syndrome assessment scale-45). *臨外* 2016; 71(12) : 1385-8.
- 2) 松浦知和, 目崎喜弘, 政木隆博, 松本喜弘, 前橋はるか, 中村まり子, 中田浩二, 朴ジョンヒョク, 横山寛. バイオ人工肝臓開発から臨床検査医学へ 空腹時 ^{13}C -glucose 呼気試験の開発. *臨病理* 2016; 64(5) : 558-63.

III. 学会発表

- 1) 中田浩二, 秋月撰子, 平田龍三, 大西明弘, 松浦知和. (口演 : (臨床検査) 遺伝子・染色体検査 遺伝子解析, 精度管理) ^{13}C 呼気試験法胃排出能検査の臨床応用に向けての検討. 第63回日本臨床検査医学会学術集会. 神戸, 9月. [臨病理 2016; 64(補冊) : 12-2]

IV. 著書

- 1) 中田浩二. Ⅲ章 : 消化管疾患 B. 胃・十二指腸 10. 胃術後障害. 小池和彦¹⁾, 山本博徳 (自治医科大), 瀬戸泰之¹⁾ (¹東京大) 編. 消化器疾患最新の治療 2017-2018. 東京 : 南江堂, 2017. p.181-4.

V. その他

- 1) 中田浩二. 巻頭言 腸内細菌の今日的话题. 機能食品と薬理栄養 2016; 10(1) : 407.
- 2) 中田浩二. あなたがチーム医療の主役である. ALPHA CLUB 2016; 412 : 2-3.
- 3) 中田浩二. あなたの「自己対処力」を高める. ALPHA CLUB 2016; 411 : 2-3.

バイオフィルム研究センター

- 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
(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
(感染制御科より出向中)
- 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

バイオフィルム研究センターは2015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「バイオフィルム感染症制圧研究拠点の形成」(2012～2016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。

バイオフィルムとは、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ル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、バイオフィル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ルムの細菌叢を網羅的に解析し、バイオフィル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、バイオフィルム感染症に対する診断法・予防法の実現を行う。また、バイオフィルム形成メカニズムの解明とバイオフィルム形成を阻害する物質の探索を行い、バイオフィルム感染症治療薬の開発を目指した研究を推進する。

I. 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

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ル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ルム形成阻害活性を示す低分子化合物 ABC-JK2 (Anti Biofilm Compound-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ルム形成を阻害している可能性が示唆された。

II. ミリセチン類縁体の抗バイオフィーム活性の解析

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ー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ミリセチンが、大腸菌の増殖を阻害せず、濃度依存的にバイオフィーム形成を抑制できることを明らかにした。さらに、ミリセチン類縁体の中から、約 10 倍活性の高い化合物を見出した。現在、その作用機序の解析を進めている。

III. 大気圧走査電子顕微鏡 (ASEM) によるバイオフィームの液中高分解能観察

ASEM は、解放環境の水溶液中で細胞を直接観察できる電子顕微鏡である。本研究では、ASEM を用いて種々の細菌の形態やバイオフィームを観察した。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のバイオフィームとそれらのマトリクス成分（アミロイド線維 curli、鞭毛、菌体外 DNA、分泌小胞）を観察することができた。今後、様々な研究分野に本手法が応用されることが期待される。

IV. バイオフィーム形成における細胞外 RNA の重要性

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、我々がバイオフィームマトリクス中に見出した extracellular RNA (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 100 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。また、黄色ブドウ球菌のバイオフィームマトリクスの主要構成成分の一つである細胞外多糖を分解すると、eRNA がバイオフィームから消失した。さらに、表面プラズモン共鳴により、RNA と精製した多糖が直接的に結合することを確認した。これらの結果は、eRNA がバイオフィームの構造維持に重要であること、細胞外多糖が eRNA の局在・安定化に重要であることを示している。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。

V. 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ーム形成

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ー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ー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ーム形成を示した。酵素感受性試験の結果、DNase I はすべての株のバイオフィー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ー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ー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。

VI. 分子の複雑さと冗長性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には、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 *srtA* 遺伝子との二重遺伝子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した。*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させることから、これらの細胞壁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。*eap* 遺伝子欠損株から LPXTG モチーフを持つ SasG 欠損させるとバイオフィーム形成量が低下することを見出した。このことは、バイオフィーム形成において分泌タンパク質である Eap と細胞壁タンパク質である SasG が重複した機能を有することを示しており、複雑なバイオフィーム形成の分子基盤が解明される糸口になると考えられる。

〔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ーム形成機構の解明およびバイオフィーム形成阻害因子のスクリーニングが大きく前進した。また、臨床との共同研究も着実に成果を上げている。具体的な研究内容として、1) 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、2) ミリセチン類縁体の抗バイオフィーム活性の解析、3) 大気圧走査電子顕微鏡によるバイオフィームの液中高分解能観察、4) バイオフィーム形成における細胞外 RNA の重要性、5) 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ーム形成、6) 分子の複雑さと冗長性によって支えられるバイオフィームの形成基盤などがあげられる。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Sugimoto S, Okuda K, Miyakawa R, Sato M¹⁾, Arita-Morioka K²⁾, Chiba A, Yamanaka K²⁾, Ogura T²⁾ (²Kumamoto Univ), Mizunoe Y, Sato C¹⁾ (¹AIST). Imaging of bacterial multicellular behaviour in biofilms in liquid by atmospheric scanning electron microscopy. *Sci Rep* 2016; 6: 25889.
- 2) Iwase T, Ogura Y¹⁾, Hayashi T¹⁾ (¹Kyushu Univ), Mizunoe Y. Complete genome sequence of *Klebsiella pneumoniae* YH43. *Genome Announc* 2016; 4(2): e00242-16.
- 3) 水之江義充, 杉本真也, 奥田賢一. バイオフィーム感染症制圧に向けての展望. *家畜感染症学会誌* 2016; 5(4): 113-20.
- 4) Iwase T, Ogura Y¹⁾, Hayashi T¹⁾ (¹Kyushu Univ), Mizunoe Y. Complete genome sequence of *Klebsiella oxytoca* strain JKo3. *Genome Announc* 2016; 4(6): e01221-16.

II. 総説

- 1) Sugimoto S. High sensitive method for monitoring RNA metabolism. *Journal of Environmental Biotechnology* 2016; 16(1): 45-50.

III. 学会発表

- 1) 杉本真也. (招待講演) バイオフィームの基礎研究. 第5回感染症治療戦略会議. 東京, 5月.
- 2) 杉本真也, 有田-森岡健一 (福岡歯科大学), 山中邦俊¹⁾, 小椋光¹⁾ (¹熊本大), 水之江義充. (口頭) 分子シャペロン DnaK によるバイオフィームの形成制御メカニズム. 第13回21世紀大腸菌研究会. 阿蘇, 6月.
- 3) 杉本真也. (招待講演) 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. 環境バイオテクノロジー学会 2016 年度大会/年会シンポジウム. 広島, 6月.
- 4) Chiba A, Yonemoto K, Sugimoto S, Mizunoe Y. (Symposium 222: Microbial communication via surface structures) Extracellular rna serves as a building material in bacterial habitats. *ASM Microbe* 2016. Boston, June.
- 5) Yoshii Y, Okuda K, Yamada S, Nagakura M, Sugimoto S, Nagano T¹⁾, Okabe T¹⁾, Kojima H¹⁾ (¹Univ Tokyo), Mizunoe Y. (Poster) Identification of ABC-JK2, a small molecule inhibitor of staphylococcal biofilm formation. *ASM Microbe* 2016. Boston, June.
- 6) Okuda K, Yamada S, Sugimoto S, Iwase T, Sato M¹⁾, Sato C¹⁾ (¹AIST), Mizunoe Y. (Poster) Genotypic and biofilm profiles of *Propionibacterium acnes* isolated from pacemakers without clinical signs of infection. *ASM Microbe* 2016. Boston, June.
- 7) Sugimoto S, Okuda K, Miyakawa R, Sato M¹⁾, Chiba A, Sato C¹⁾ (¹AIST), Mizunoe Y. (Symposium 222: Microbial communication via surface structures) High resolution imaging of aqueous biofilms by atmospheric scanning electron microscopy. *ASM Microbe* 2016. Boston, June.
- 8) 米本圭吾, 千葉明生, 杉本真也, 斎藤 充, 丸毛啓史, 水之江義充. (口頭) 黄色ブドウ球菌のバイオフィーム形成における分泌タンパク質と細胞壁アンカータンパク質の相補的な機能の解明. 第30回日本バイオフィーム学会. 東京, 7月.
- 9) 杉本真也. (招待講演) バイオフィーム形成の分子基盤の解明と難治性感染症の克服に向けた研究. ERATO 野村集団微生物制御プロジェクト夏合宿. つくば, 9月.
- 10) 杉本真也, 宮川玲奈, 寺尾明莉, 有田健一 (福岡歯科大), 山中邦俊¹⁾, 小椋光¹⁾ (¹熊本大), 水之江

- 義充. (ポスター) 細胞外アミロイド線維形成タンパク質の細胞内品質管理機構. 第39回日本分子生物学年会. 横浜, 12月.
- 11) 水之江義充, 杉本真也, 奥田賢一. (教育講演) バイオフィーム感染症制圧に向けての展望. 第6回家畜感染症学会学術集会. 福岡, 12月.
- 12) 奥田賢一. (シンポジウム: 第1部-2 制御拠点より5年間の成果について) 抗バイオフィーム感染症薬の開発に向けた化合物スクリーニングと作用機序研究. 第4回創薬等支援技術基盤プラットフォーム公開シンポジウム (平成28年度). 東京, 12月.
- 13) Chiba A, Sugimoto S, Yonemoto K, Mizunoe Y. Characterization of extracellular nucleic acids in bacterial biofilms. Advanced Genome Science International Symposium: The Start New Genomic. Tokyo, Jan.
- 14) 杉本真也, 千葉明生, 宮川玲奈, 寺尾明莉, 米本圭吾, 水之江義充. (シンポジウム20: 細菌の集団形成とその制御機構の新展開) バイオフィームマトリクス成分の新機能. 第90回日本細菌学会総会. 仙台, 3月.
- 15) 米本圭吾, 千葉明生, 杉本真也, 斎藤 充, 丸毛啓史, 水之江義充. (選抜ワークショップ5: 病原因子の病態) 黄色ブドウ球菌における Eap と細胞壁アンカータンパク質の相補的な機能. 第90回日本細菌学会総会. 仙台, 3月.
- 16) 田嶋亜紀子, 水之江義充. (ポスター) スクレアーズによる黄色ブドウ球菌バイオフィーム dispersal. 第90回日本細菌学会総会. 仙台, 3月.
- 17) 千葉明生, 宮川玲奈, 杉本真也, 米本圭吾, 水之江義充. (ポスター) MRSA 臨床分離株のバイオフィーム形成能とマトリクス成分の解析. 第90回日本細菌学会総会. 仙台, 3月.
- 18) 奥田賢一, 山田聡美, 梶山茉莉, 吉井 悠, 長野哲雄¹, 岡部隆義¹, 小島宏建¹ (¹東京大), 水之江義充. (ポスター) 黄色ブドウ球菌バイオフィーム形成阻害物質のスクリーニングと活性評価. 第90回日本細菌学会総会. 仙台, 3月.
- 19) 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), 岩本武夫, 水之江義充. (ポスター) 低分子化合物 ABC-JK2 は黄色ブドウ球菌のバイオフィーム形成を阻害し, β -ラクタム系抗菌薬に対する感受性を上昇させる. 第90回日本細菌学会総会. 仙台, 3月.
- 20) 岩瀬忠行, 岡井智瑛, 田嶋亜紀子, 水之江義充. (ポスター) 腸管出血性大腸菌 Sakai 株のゲノムに存在する機能未知遺伝子の酸化ストレス耐性に与える影響の解析. 第90回日本細菌学会総会. 仙台, 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、2014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、プロトコル作成支援部門、統計解析部門、データマネジメント部門、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2014年9月より開始し、2016年4月から2017年3月までの相談は40課題であった。相談内容の内訳は、プロトコ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）20件、解析方法の相談5件、解析方法と解析実施11件、論文作成1件、論文査読対応（追加の解析を含む）の相談8件、AMED研究費申請書作成相談4件であった。

相談を受けた部署と課題数は、内視鏡科8課題、精神医学講座4課題、心臓外科学講座3課題、麻酔科学講座、糖尿病・代謝・内分泌内科、耳鼻咽喉科学講座、小児科学講座、看護専攻修士課程学生は各2課題、乳腺・内分泌外科、臨床検査医学講座、眼科学講座、泌尿器科学講座、血管外科、熱帯医学講座、外科学講座、脳神経外科学講座、腫瘍・血液内科、消化器・肝臓内科、腎臓・高血圧内科、放射線医学講座、集中治療室、総合医科学研究センター、国際交流センターは各1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2014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、5月に「臨床試験の質の維持・向上のためのシステム構築」（IRCA/JRCA登録品質マ

ネジメントシステム審査員 坂口慶貴氏）、2017年3月「医療研究者に必要な知財の基礎知識」（リサーチアドミニストレーター 加藤良平氏）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昨年度より「明日から活かせる生物統計学 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月および9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、2015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2014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、2014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試験センターは合同ミーティングを隔週開催して一体的運営に努めている。これに伴い試験センターのCRCは、当センターを2015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一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）場合の評価方法とデザインを、競合リスクが存在する場合の考え方を応用して昨年度から検討している。この評価方法とデザインについて、被験者の便益という観点から非劣性試験の設定で改良を検討した。

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。ある時点ではいずれかの測定方法に欠測があるかもしれない。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提案した。

「点検・評価」

1. 当センターは2014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っている。

3. 2016年度の臨床研究支援相談は40課題あり、本学の臨床研究のレベル向上に寄与した。

4. 昨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「明日から活かせる生物統計学 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) Odawara M (Tokyo Med Univ), Kawamori R (Juntendo Univ), Tajima N, Iwamoto Y (Asahi Life Foundation), Kageyama S, Yodo Y¹⁾, Ueki F¹⁾ (¹Sumitomo Dainippon Pharma), Hotta N (Chubu Rosai Hosp). Long-term treatment study of global standard dose metformin in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetol Int* 2017; 8(3): 286-95. Epub 2017 Feb 24.

III. 学会発表

- 1) Nishikawa M, Kiyomi F (Fukuoka Univ), Tango T (Ctr Med Statistics). New concept of non-inferiority test from the point of effectiveness when longitudinal data may be missing. 28th International Biometric Conference (IBC2016). Victoria, July.
- 2) 清見文明¹⁾, 西川正子, 吉田陽一郎¹⁾, 野田慶太¹⁾ (¹福岡大). 個体内変動係数の比較: 対応のあるデータで個体間変動がMeasure間で異なる場合. 日本計算機統計学会第30回大会. 京都, 5月.

IV. 著書

- 1) 景山 茂. 2章: 薬剤疫学研究により明らかにされた薬効と安全性 7. チアゾリジンジオン誘導体. 景山 茂, 久保田潔 (NPO 日本医薬品安全性研究ユニット, 東京理科大, 日本大) 編. 薬剤疫学の基礎と実践. 第2版. 大阪: 医薬ジャーナル社, 2016. p.66-76.
- 2) 景山 茂. 6章: 販売承認前の臨床試験(治験)と市販後の調査・試験. 1. 治験. 景山 茂, 久保田潔 (NPO 日本医薬品安全性研究ユニット, 東京理科大, 日本大) 編. 薬剤疫学の基礎と実践. 第2版. 大阪: 医薬ジャーナル社, 2016. p.305-10.

V. その他

- 1) 景山 茂. 臨床試験のABC (I) 臨床試験の現状と将来. *ドクターサロン* 2016; 60(5月号): 360-3.
- 2) 景山 茂. トランスレーショナルリサーチとAMEDの設立. *臨医薬* 2017; 33(1): 10-3.

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年生の科目として、「細胞の生物学」(25コマ, 112名), 「自然科学入門演習生物系」(12コマ, 84名), 「生命基礎科学実習生物系」(52時間, 112名)を受け持ち, 看護学科1年生の授業・実習科目として「生物学」(28コマ, 24名)を担当した。この他に医学科3年生の研究室配属「真核生物におけるDNA損傷のバイオロジー」(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「海産生物の臨海実習」(12コマ相当, 10名)を担当した。臨海実習は金沢大学臨海実験施設(石川県能登市)にて夏期2泊3日で実施し, 看護学科1年生1名を加えた11名が受講した。この他, 課外の教育活動として, 基礎医学研究に興味をもつ学生(1年生2名)に対して, 細胞培養と遺伝子解析に関する実験指導を8回行った。

II. 研究

1. 有害重金属の毒性発現に関与する細胞内タンパク凝集体の研究(高田)

細胞内タンパク質は適正なフォールディングを経て高次構造を獲得するが, 何らの要因で構造が乱れるとシャペロンやプロテアソームなどによって再生または分解される。しかし, このような処理が不十分な場合, 異常タンパク質は凝集し不溶化する。細胞内凝集体には, ストレス顆粒のような生物学的役割を担うものもあるが, その形成過程で毒性を示す場合が多く, 凝集機序に関する知見は重要である。一方, 重金属カドミウムは, その慢性的な摂取で近位尿管細胞に蓄積し, 腎機能障害を引き起こす。カドミウム曝露による細胞毒性には, 酸化ストレスの関与が指摘されているが不明な点も多い。我々は哺乳類由来の培養細胞を用いた実験系において, 半致死的なカドミウム曝露が細胞内タンパク凝集体を誘導し, その成分として難溶性ユビキチン化タンパ

ク質を同定した。そこでヒト近位尿管上皮由来株化細胞を用いたカドミウム曝露実験系にSILAC(stable isotope labeling using amino acids in cell culture)のプロトコルを導入し, この凝集現象の機序を解析した。すなわち, 第一段階として安定同位体($^{13}\text{C}_6$)標識アミノ酸を経時的に培地に添加し, 細胞内タンパク質を標識した。その後, 半致死的なカドミウム曝露によってタンパク凝集体を誘導し, 細胞を回収・抽出・分画の後, 調製した試料を同位体比質量分析計にて分析した。その結果, カドミウム曝露で生じる凝集体タンパク質の ^{13}C -アミノ酸含有率は未変性タンパク質と比較して, 12時間曝露では同レベル, 24時間曝露では有意に低値を示した。この結果から, カドミウム曝露の初期過程では新生タンパク質を含む幅広い成分が凝集するがその後, 既存タンパク質の凝集を促す方向に転換することが示唆された。

2. イネ花粉形成過程の微細形態解析(平塚)

被子植物の花粉形成において雄原細胞の栄養細胞質内への移動は, その後の花粉管受精を保證する重要な機構の1つである。本年度は雄原細胞が栄養細胞質内に移動しない3系統のイネ突然変異体(#0113, #0354, #0365)について電子顕微鏡による解析を行った。

これら3系統ではヘテロ接合体の形成する花粉のうち, 約半数が異常花粉であった。出穂期では3系統すべての異常花粉内に多くのリビッドボディが分布した。また, その栄養細胞内には1個の発達した液胞と, 少量の小型のデンプン粒が観察された。一方, #0354では雄原細胞と栄養細胞の間の細胞壁が顕著に肥厚し, #0365では雄原細胞の細胞膜がアメーバー状に広がり凹凸のある形態を示すなど変異体ごとに異なる特徴も観察された。これらの結果から, 3系統の変異体の原因遺伝子は花粉発現であり, 各系統によって異なることが予想された。

「点検・評価」

1. 教育

医学科1年生対象の「細胞の生物学」と「自然科学入門演習生物系」では, 各教科書(前者, 『Essential細胞生物学』(南山堂), 後者, 『基礎から学ぶ生物学・細胞生物学』(羊土社))が新版に全面改訂されたため, 授業の枠組みを見直すとともに提示

および配付用資料の図表を刷新した。また、昨年度までの反省点である全体的な進行の遅れを改善するため、短時間のメモ取りによってポイントを理解可能な穴埋め形式の資料を可能な範囲で導入した。予習・復習を促す目的のため導入した「リアクション・ペーパーおよび演習課題」については、設問を再設定して継続した。その結果、進捗管理に改善が見られ、シラバス記載の全項目について概ね予定通りの授業・演習が実施可能となった。各科目の定期試験においては、総問題量の約3割にマークシートを用いたMCQ(多肢選択問題)を導入し、評価基準の見直しと採点の効率化を図った。結果、平均点と標準偏差は過去3年間と同レベルであったため、今後も同様の形式を継続したい。

実習に関しては、昨年度、学生から指摘された実習書の不備を修正し、実験操作に必要な情報が的確に伝わるよう記載内容を改訂した。また、ラットを用いた解剖実習での学習効果を高めるため、参考となる画像情報を集約した資料集を作成して配布した。昨年度から始めた「遺伝子塩基配列データベースを利用したPCR産物の分析」も配付資料を刷新して実施した。実習全体(全13回8テーマ)の進捗は順調と思われたが、後日実施のアンケートでは、ラット解剖時において、教員のキャパシティを上回る多数の質問対応の影響で十分に疑問が解消できないため、教員の増員を望む意見が複数の学生から寄せられた。早期に解決すべき問題であるため、次年度は他の講座・研究室の教員に協力を要請する計画である。夏休み期間に企画したオプション実習「ラット脳・神経系の解剖」には、向学有志の学生6名が参加した。

授業・演習科目に対するアンケートでは、学生にとって学習が難しい項目を絞り込むことができた。また、授業と教科書の関係性や配付資料の不備など、新たな問題点が複数明らかになった。次年度の教育において解決を図りたい。

2. 研究

1) 細胞内タンパク質凝集体の形成に関する研究(高田)

各種ストレス負荷によって形成される細胞内タンパク凝集体は、従来、任意に設定したエンドポイントにおける定性・定量的解析を軸として研究されてきたが、今回、安定同位体標識アミノ酸を用いたSILAC法によって、経時的变化の重要性が明らかとなった。今後の重金属毒性の研究では、凝集体形成の初期と後期の過程を区別して解析する計画である。凝集体成分の同定解析においては、総合医科学

研究センターのHPLC/UHR-ESI-Q-TOFの利用を開始し、各種プロテオミクスの手法によって新規データが得られるようになった。科研費基盤研究(C)の最終年度にあたるため、研究成果のまとめに向けて注力したい。

2) 変異体花粉の微細形態に関する研究(平塚)

これまで透過型電子顕微鏡(TEM)を用いて解析してきたが、本年度からは電界放出形走査電子顕微鏡(FE-SEM)の利用も開始し、簡便に効率よく観察を進めることが可能になった。今後は、免疫電顕法等により原因遺伝子の発現解析などを行う予定である。

研究業績

I. 原著論文

- 1) 小塩海平(東京農業大), 平塚理恵. 「アレルギー疾患の新規薬剤」に寄せる 安全性の高い界面活性剤を用いたスギ花粉形成抑制技術の確立. アレルギーの臨 2016; 36(4): 75-7.
- 2) 小塩海平(東京農業大), 平塚理恵. 「IgG4関連疾患の最新情報」に寄せる トリオレイン酸ソルビタン乳剤(パルカット)を用いたスギ花粉形成抑制技術の確立. アレルギーの臨 2016; 36(13): 67-9.

III. 学会発表

- 1) 高田耕司, 平河多恵. (ポスター) 安定同位体標識アミノ酸を用いたカドミウム誘導性細胞内タンパク凝集体の機序解析. 第89回日本生化学会大会. 仙台, 9月. [日本生化学会大会プログラム・講演要旨集 2016: 89回: 3P-327]
- 2) 平塚理恵, 山田陽子(日本女子大), 上田健治(秋田県立大). (ポスター) 雄原細胞が栄養細胞質へ取り込まれないイネ突然変異体花粉の微細形態. 日本植物学会第80回大会. 宜野湾, 9月.
- 3) 劉華¹⁾, 小野聖二郎¹⁾(¹国立遺伝学研究所), 平塚理恵, 出村拓²⁾, 大谷美沙都²⁾(²奈良先端科学技術大学院大), 深井英吾(新潟大), 野々村賢一(総合研究大学院大). (ポスター) Subcellular localization and function of a germline-specific Argonaute protein MEL1 during rice meiosis. 日本植物学会第80回大会. 宜野湾, 9月.
- 4) 上田健治¹⁾, 山波佐祐里¹⁾, 平塚理恵, 佐藤(永澤)奈美子¹⁾, 田中一郎(横浜市立大), 赤木宏守¹⁾, 我彦広悦¹⁾(¹秋田県立大). (ポスター) イネの花粉形成に必要なL-アラビノキナーゼCAP1の解析. 日本植物学会第80回大会. 宜野湾, 9月.
- 5) 平野和宏, 中原直哉, 平塚理恵, 山内秀樹, 竹森重. (口頭) X線回折法から評価した遠心性収縮負荷後の

筋節内微細構造変化. 第71回体力医学会大会. 盛岡, 9月. [J Phys Fit Sports Med 2016; 5(6): 427]

6) 平野和宏, 中原直哉, 山内秀樹, 平塚理恵, 山口眞紀, 竹森 重. (ポスター) 骨格筋を強くする遠心性収縮負荷の筋節内検知センサ. 第133回成医学会総会. 東京, 10月. [慈恵医大誌 2016; 131(6): 158]

7) 平野和宏, 中原直哉, 山内秀樹, 平塚理恵, 山口眞紀, 竹森 重. (ポスター) 低強度の遠心性収縮は反復してもサルコメア構造に分子レベルでほとんど影響を与えない (Repetitive low-intensity eccentric contraction has little effect on sarcomere structure at a molecular level). 2016年度量子ビームサイエンスフェスタ (第8回MLFシンポジウム・第34回PFシンポジウム). つくば, 3月.

8) 平野和弘, 山内秀樹, 中原直哉, 平塚理恵, 山口眞紀, 竹森 重. (ポスター) X線回折法から評価した低遠心性収縮負荷後の筋節内微細構造変化 (Evaluation by X-ray diffraction of minute structural change in the sarcomere due to the mild-intensity eccentric contraction). 第94回日本生理学会大会. 浜松, 3月. [J Physiol Sci 2017; 67(Suppl.): S169]

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, 講義の基礎的内容が臨床で必要とされる実例を紹介している. 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した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を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, より現実的な状況において, 増幅, カシミア効果が起こる条件を見出すべく, 金属の光吸収を考慮した系のバンド計算, 波動関数の計算, フリーデル和則に基づく位相の変化との関連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. 一様栄養拡散場中での癌細胞の成長のモンテカルロ・シミュレーション

成長の速い肝臓の癌は球状をしているが, 成長の遅い基底細胞上皮癌は正常組織と癌組織が入り組んだ複雑な形状を呈する. この成長速度と形状の違いが注目され, 数理科学的に解析され, 栄養状態が良い場合にはコロニーは滑らかな外形を呈し, 栄養不良になると入り組んだ構造になることが示唆されている. 本研究では, 癌細胞が増殖する過程を微視的に考慮したモデルを提案し, 3次元の栄養拡散場中での細胞成長をシミュレーションしている.

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

Q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, 緩和させるシミュレーションを行い, エネルギーと秩序変数の緩和時間を求めた. マルチグリッド法の繰り込み操作による長距離相互作用の生成を抑制できた. その代わりに, クラスタの変換過程に時間がかかる結果となり, 従

来の単独クラスター法の方が現状では計算時間が短く、有利であると分かった。

〔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。アロメトリーの概念の理解を進めるため、2015年度より、新たに「人体の力学実験」と題して、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ている。2016年度には他所の実験データとの比較、検討できるよう、統一したデータフォーマットを採用した。また、実験課題「放射線計測」では、身近な物質の発する放射線を α 、 β 、 γ 線を測定できる測定器により測定しているが、本年度から新たな物質として出汁昆布を追加し、それぞれの物質から α 、 β 、 γ 線がどのような割合で放射しているのか求めるデータ処理をすることにより、どのような物質が放射線源になっているのかの考察をさせるようにした。2017年度から実習テーマ「コンピュータシミュレーション」において、マンネリ化しがちであったシミュレーション内容に多様性を持たせるため、人工透析装置の原理、生物における振動現象を理解するためにBZ反応のシミュレーションを加え、実習書を執筆、シミュレーションプログラムを開発した。

ユニット「生命の物理学」では、弾性膜におけるラプラスの法則、生体における応力-ひずみ特性を講義中に直感的に理解してもらうために、ゴム風船、スポンジを用いた実演を交えるように変更した。

2. 研究

1) フォノンニックメタマテリアル用いた最適化超音波脳刺激

大きな研究資金を獲得すべく、科研費基盤 A に応募した。外部に配置するマイクロ流路液体金属フォノンニック構造の基礎研究を始めた。名古屋大学計算メカトロニクスグループの高橋徹准教授および大学院生との共同で構造の最適化の数値計算法の開発を行った。2017年度の計算力学講演会で発表予定である。

2) 振動する金属フォトンニック結晶による電磁波増幅

格子振動する金属フォトンニック結晶では入射した電磁波が増幅される。そのスペクトル特性、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、どのような条件で増幅が起こるのか調べるために散逸がある場合の系に対して、転送行列を求め、解析

的に増幅条件を求めた、また、格子振動しているフォトンニック結晶の準束縛状態のバンドを求めた。この結果は日本物理学会第71回年次大会およびWCCM XII & APCOM VI 2016において発表された。

3) レベルセット境界表現を用いたトポロジー最適化によるカーペットクロッキングの研究

平板上に置いた物体をそれで覆うことによりその物体による電磁波の反射があたかも無いようにするものをカーペットクロッキングというが、そのカーペットの構造をこれまで用いてきたトポロジー最適化手法により最適化した。この成果は Phys Rev E 2016; 94 に掲載された。

4) 一様栄養拡散場中での癌細胞の成長のモンテカルロ・シミュレーション

研究室配属において医学科3年伊藤沙姫が、癌細胞が分裂し癌クラスターが成長する過程を結晶成長モデルにより定式化し、モンテカルロ・シミュレーションを行い、モデルにおいて癌クラスターの形状を再現するパラメータ領域を見出し、癌クラスターの形状の変異の主要因は栄養状態であることを確認した。本研究成果は形の科学会第83回形の科学シンポジウム（金沢市）で発表予定である。

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

扱う系の大きさが増す程、単独クラスター法は効率率が下がり、よりマルチグリッド法の優位性が増すと考えられている。よって、前述のクラスターの変換過程を短時間で行うことができるように、シミュレーションのアルゴリズムを改良することが大事となる。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Fujii G, Ueta T. Topology-optimized carpet cloaks based on a level-set boundary expression. Phys Rev E 2016; 94(4): 043301.
- 2) 植田 毅. ファイバー束による位相異常を伴う系の局所ゲージ有限要素法. 計算数理工学論文集 2016; 16: 43-8.

III. 学会発表

- 1) 植田 毅. (領域7: グラフェン関連物質) 磁性散乱体による伝導電子のスピン反転特性の格子依存性. 日本物理学会 2016年秋季大会. 金沢, 9月. [日本物理学会講演概要集 2016; 71(2): 1145]
- 2) Ueta T. (MS502: Advanced simulation for energy harvesting and converting metamaterial devices)

Transfer matrix approach to the amplification of light in one-dimensional vibrating metal photonic crystal. WCCM XII & APCOM VI 2016 (The 12th World Congress on Computational Mechanics and the 6th Asian Pacific Congress on Computational Mechanics). Seoul, July. [WCCM XII & APCOM VI Proceedings 2016; 1216: Paper No.151198]

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. 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42回. 東京: 丸善出版, 2016. p.74-5, 81-103.

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. NHC (N-heterocyclic carbene) 触媒反応の含フッ素有機化合物合成への展開

NHCは、ビタミンB₁に代表される芳香族性により非常に安定化された炭素陰イオンのことで、これらを触媒に用いて有機合成反応を行うと有害金属を用いないので、環境的に優れた有機触媒として、最近注目されている化学種である。ビタミンB₁の活性から考えられるように、アルデヒドからアシル陰イオンを生成する効果がある。しかし、生物活性が期待される含フッ素有機化合物合成のために、トリフルオロアセトアルデヒドを出発物質に用いても、フッ素の特異性からすでに知られているNHC触媒反応でも起こらない可能性が考えられた。そこで、予備的な研究として計算化学的な手法により、フッ素化アルデヒドと置換NHCとの可能性を検証した。その結果、トリフルオロアセトアルデヒドは反応性に富むため、水和物やヘミアセタール構造で通常存在するが、脱水・脱アルコール化して遊離したアルデヒドが生成すれば、十分、高い反応性が予想されることが確認された。

II. 正四面体型ルテニウム錯体の金属不斉中心の立体反転の新しい検出方法の開拓

光学活性な正四面体型遷移金属錯体は、有機合成における不斉触媒や、抗がん剤などの生理活性物質として有用であることが知られている。この錯体は、金属や配位子の組み合わせによって立体反転の速度

が大きく変わることが知られており、それを定量的に求める手法の開発は、新しい機能性分子の開発の観点から重要である。光学活性なルテニウム錯体の立体反転速度の算出は、従来は配位子に不斉点を導入する必要があるが、これを用いてエピメリ化速度を直接観測するのが常法であったが、本研究では、*p*-シメンをプローブに用いて温度可変NMR法と組み合わせることで、配位子に不斉点を導入しなくても立体反転を簡単に観測できる手法を見出した。従来、測定不可能であった非常に速い反転を示す金属錯体にも本手法が適用可能であり、ハロゲンやアミン類の脱離基としての効果の序列を明らかにすることができた。

「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。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、適当な教科書がないので、毎回、詳細な講義資料を配布しているが、予習のためにあらかじめイントラネット上に公開している。

ユニット「生命基礎科学実習」の化学分野の実験では、目や皮膚に対する薬品の危険性を理解させ、薬品を扱う際の安全に関する意識の向上を促した。目の前で起こっている現象をよく観察し、実験ノートへ詳細に記録を残すことが重要であること、また、実験の実施だけでなく、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) NHCとトリフルオロアセトアルデヒドの反応には、可能性が示されたが、反応には通常ヘミアセタールで存在するトリフルオロアセトアルデヒドを遊離させる必要がある。NHCと共存できる脱アルコール反応の反応条件を見出すことができるかが、目的の反応の成否を決めることになる。

2) 正四面体型遷移金属錯体の中心金属の立体反転速度の測定法の開発を行うことができた。立体異性体を単離することが不可能なほど速い反転速度を持つ金属錯体について、本手法を用いることで置換基効果を序列として並べることが可能となり、有機金属化学分野における新しい基礎的な知見を与えることができた。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Komiya N, Nakajima T¹⁾, Hotta M¹⁾, Maeda T¹⁾, Matsuoka T¹⁾, Kawamorita S¹⁾, Naota T¹⁾ (¹Osaka Univ). Kinetic studies of the chirality inversion of salicylaldiminato ruthenium using racemic η^6 -*p*-cymene complexes as a mechanistic probe. *European Journal of Inorganic Chemistry* 2016; 2016(19) : 3148-56.
- 2) Naito M¹⁾, Komiya N, Naota T¹⁾ (¹Osaka Univ). Homochiral association behavior of binuclear *trans*-bis (β -iminoaryloxy) palladium (II) complexes doubly linked with *m*-xylylene spacers: Drastic linker-dependence of the association chirality of chiral clothespin-shaped molecules. *Organic Chemistry Frontiers* 2016 ; 3(10) : 1286-94.
- 3) Hashimoto T¹⁾, Fukumoto K¹⁾, Le NH-T¹⁾, Matsuoka T¹⁾, Kawamorita S¹⁾, Komiya N, Naota T¹⁾ (¹Osaka Univ). Dynamic neighbouring participation of nitrogen lone pairs on the chromogenic behaviour of *trans*-bis (salicylaldiminato) Pt (II) coordination platforms. *Dalton Transactions* 2016; 45(48) : 19257-68.

III. 学会発表

- 1) Naito M¹⁾, Souda H¹⁾, Komiya N, Naota T¹⁾ (¹Osaka Univ). Linker-dependence in homochiral and heterochiral association of chiral clothespin-shaped binuclear *trans*-bis (β -iminoaryloxy) palladium (II) complexes. 錯体化学会第 66 回討論会. 福岡, 9 月. [錯体化学会第 66 回討論会講演要旨集 2016 ; 3Ab-03]

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. 市民性涵養のための教養教育の研究

日本学術会議法学委員会内に設置された「市民性」涵養のための法学教育システム構築分科会への参画を通じて、この問題について主として医療関係学部における法学教育に関して検討している。

「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。【立憲主義・民主主義・平和主義を取り戻す】平和主義、立憲主義、民主主義を侵害する日米ガイドライン。日本の科学者 2016 ; 51(4) : 21-9.
- 2) 小沢隆一。参議院選挙後の情勢と戦争法廃止・改憲阻止の課題。自治と分権 2016 ; 65 : 62-76.
- 3) 小沢隆一。参議院選挙後の憲法をめぐる状況と課題。法学館憲法研究所報 2016 ; 15 : 2-16.

IV. 著書

- 1) 小沢隆一。第 2 章：戦争法がもたらす軍事大国化の新段階。渡辺 治（一橋大），福祉国家構想研究会編。日米安保と戦争法に代わる選択肢：憲法を実現する平和の構想（シリーズ新福祉国家構想：5）。東京：大月書店，2016. p.87-132.

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独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、自我が主体となり、エゴは相互主観的な関係性の中においてのみ主体でありうると説く。他者の承認をとおしてひとははじめて主体となり主体であり続けることができるのであ

る。ドナルド・ウィニコットの諸研究は、自我の初発の段階において赤ん坊と母親の関係がいかに重要かを明らかにしている。またジョージ・ハーバート・ミードは自我の発達を「他者の理想的役割取得」と捉える。この発達のゴールが、デカルトのイメージしたような、普遍的立場から思考することのできる自我である。

II. アウシュヴィッツの経験に学ぶ

アウシュヴィッツ強制収容所の「非人間的」状況は、別の観点から「人間的」であるために必要とされる諸要素を示している。フランクルによるアウシュヴィッツの体験記から、日常生活においては無意識におかれながらやはり本質的な「人間の条件」について教えられる。

「点検・評価」

教育においては、デカルト的自我の発達過程をウィニコット、ミードにより考察したうえで、フランクル『夜と霧』から人間らしさをつくる諸要素について考察した。

研究においては、ホロコーストの哲学・倫理的意味について考察を進めるとともに、ドイツ福祉国家制度について福祉思想の観点から研究した。

研究業績

III. 学会発表

- 1) 三崎和志、ナチス・ドイツ批判としてのハイエク『隷属の道』。東京唯物論研究会九月定例研究会。東京、9月。

日本語教育研究室

教授：野呂幾久子 コミュニケーション

I. 教育

「日本語表現法」の授業（医学科・看護学科共修）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. インフォームド・コンセントのための説明文書の研究

高齢患者が理解しやすいインフォームド・コンセントのための説明文書のあり方について検討した。

「点検・評価」

1. 教育

授業後の学生アンケート調査では、コミュニケーションへの関心の高まりと、自己理解・他者理解の深まりが見られた。

2. インフォームド・コンセントのための説明文書の研究

特に高齢患者が読むインフォームド・コンセントのための説明文書には、わかりやすさと同時に安心感への配慮が必要であるとの研究結果を、国際心理学会のシンポジウムにて発表した。

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）。うつ病患者のカウンセリングー回復期と増悪期の比較。精神看護におけるディスコース分析研究会誌 2016；4：13-20。

III. 学会発表

- 1) Noro I. (Thematic session: TS28-17: Literacy for healthy aging: the role of comprehending on a healthy-longevity life.) Elderly patient's comprehension of information during informed consent. ICP 2016 (The 31st International Congress of Psychology 2016). Yokohama, July.

IV. 著書

- 1) 杉原 桂、野呂幾久子、橋本ゆかり。コミュニケーション実践トレーニング。京都：ナカニシヤ出版、2017。

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

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

離散型 Conley 指数理論を利用して、孤立不変集合に対して Lusternik Schnirelmann category タイ

プの指数を導入し、Morse 分解における評価式を多様体上の力学系に関して得た。また、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 指数の関係を調べ、上記指数の関係式を得た。現在はその応用的研究について取り組んでいる。

Ⅲ. 多変数保型形式の構成

保型形式論の主要課題である保型形式の構成問題のひとつの例として、アイゼンシュタイン級数のフーリエ展開を明示する課題がある。その部分的解決の為に、一般線形群 $GL(3, \mathbb{R})$ の主系列表現に付随する球関数の明示公式をある程度予想できる形にまとめることができた。

「点検・評価」

1. 教育

1 年次における「数学」（微積分学、微分方程式、線形代数学）において、「生命の物理学（1 年）」、「医学統計学（2 年）」、「自然と生命の理（2 年）」などの講義内容の接続を意識して「しくみがわかる」ことを目標とする理論的な部分を強調した講義を行った。次年度以降においても「本質がわかる」、「よく考える」ことの大切さを学生に伝える様な講義を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. 一般線形群 $GL(3, \mathbb{R})$ の主系列表現に付随する球関数の明示公式を完全に与え、大域的なアイゼンシュタイン級数のフーリエ展開を求める予定である。

論文の査読、レビューや学術専門誌の編集委員を勤め、数学会への貢献を行った。

研究業績

Ⅲ. 学会発表

- 1) 長谷川泰子. (口頭) Some applications of a Kronecker limit formula. 第 9 回数論女性の集まり. 東京, 5 月.

V. その他

- 1) 長谷川泰子. Some applications of a Kronecker limit formula. 「第 9 回数論女性の集まり」報告集 2016: 97-104.

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は英語の音を聞き分けるヒアリング練習が不可欠である。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 リーディングクイズと、TOEIC Part2 形式のリスニングクイズに取り組んだ。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。また医療従事者のための英語教科書を用い、さらに外国人模擬患者を招いて英語での医療面接を全員に実施し、英語への学習意欲向上の試みとした。学年末には 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. 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。

2. 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2017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最終年度となった。

「点検・評価」

1. 教育

「一般英語Ⅰ」の学年末のTOEFLITP試験では大多数の学生のスコアが向上した。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。さらに毎週のTOEIC Part2形式のリスニングタイズのスコアと学年末のTOEFLITPのスコアには高い相関があった。これらの点を考慮すると、まずリスニングのinputを優先して、その後、読解力、発話力、作文力の向上に努めたことには教育効果があったと評価できる。

「一般英語Ⅱ」では、臨床の場で必要となる英語の基礎的な表現を習得した。また医学専門用語を理解するための基礎的な知識を学んだ。

「医学実用英語Ⅰ」は、選択制をとっているため、学生が特に興味を持った分野、例えば英語でのプレゼンテーションのコツや、英語リスニング力の向上など学生のニーズに沿った指導が行われた。また「英語専門文献抄読演習」では、基礎や臨床の教員から英語の指導を受けることで、学生の専門的な内容を英語で読む力が増加し、どちらも英語学習の意欲の向上に貢献した。

最後に「医学実用英語Ⅱ」では、5年次以降の臨床実習でどうしても必要となる専門用語の習得にむけて、毎回のクイズと期末のテストを実施した結果、学習の必要性に関する学生の認識が増加し、語彙力が増加した。

2. 研究

1) 英語コミュニケーション教育、英語学習教材の分析と開発（藤井）

初年次教育における速読読解と語彙習得を統合した教材の研究開発を行い、その実践報告を早稲田大学で開催された日本大学英語教育学会のリーディング・英語語彙・英語辞書研究会合同フォーラムにて、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受け、2017年2月に発行され、その指導書が2017年3月に発行された。

2. 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、そして英国のリーズで7月に行われた「国際中世英語学会」において、バストンレターズの研究の成果を発表した。

京都大学で2017年3月に行われた「大學教育研究フォーラム」で、科研費の成果を発表した。

研究業績

I. 原著論文

- 1) 飯野一彦 (群馬工業高等専門学校), 藤枝美穂 (大阪医科大), 宮本節子 (兵庫県立大), 小原 平, 鈴木 広子 (東海大), 菅原安彦 (国士舘大), 保崎則雄 (早稲田大), 松浦浩子 (福島大). TED を利用したディスカッション・ボードの構築と実践—他大学との交流を中心に—. 群馬高専レビュー 2017: 35: 39-45.

III. 学会発表

- 1) 藤井哲郎. 速読読解と語彙習得を統合した教材の実践報告. JACET リーディング・英語語彙・英語辞書研究会合同フォーラム. 東京, 3月.
- 2) Ohara O. The letters of Margaret Paston: Are they collaborative works and how? 51st International Congress on Medieval Studies. Kalamazoo, May.
- 3) Ohara O. The roles of religious expressions in the Paston Letters, with or without a relative clause. International Medieval Congress 2016. Leeds, July.
- 4) 藤枝美穂 (大阪医科大), 宮本節子 (兵庫県立大), 小原 平, 飯野一彦 (群馬工業高等専門学校), 鈴木 広子 (東海大), 菅原安彦 (国士舘大), 保崎則雄 (早稲田大), 松浦浩子 (福島大). TED を利用した英語によるオンラインディスカッション交流: 学生アンケートの分析. 第23回大学教育研究フォーラム, 京都, 3月.

IV. 著 書

- 1) 望月正道 (麗澤大), 相澤一美 (東京電機大), Alum P (立教大), 笹部宣雅 (東京都立青山高校), 林幸伸 (草加南高校), 藤井哲郎, 三浦幸子 (都留文科大). WORLD TREK English Communication I. New Edition. 東京: 桐原書店, 2017.
- 2) 望月正道 (麗澤大), 相澤一美 (東京電機大), Alum P (立教大), 笹部宣雅 (東京都立青山高校), 林幸伸 (草加南高校), 藤井哲郎, 三浦幸子 (都留文科大). WORLD TREK English Communication I: Teacher's Book. New Edition. 東京: 桐原書店, 2017.

初修外国語

准教授: 鈴木 克己 ドイツ現代文学

教育・研究概要

I. 初修外国語 (ドイツ語)

初修ドイツ語の教材を用い、発音からはじめてドイツ語の初級文法を網羅する。その際、ドイツ語という言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。

さらに文法終了後は、比較的長い文章を読み、実際の文章にあらわれる重要文法事項を確認作業した。

II. 現代ドイツ文学研究

ドイツ語圏を出自としないドイツ語作家を研究の対象としている。シリア内戦が勃発して5年が経った2016年3月、この内戦を前にして文学研究者は何かができるのか、文学を通してこう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「現代世界—欧州・中東—を《文学》から考える」が開かれた。シリア出身のドイツ語作家ラフィク・シャミの最新作について講演した。

この講演会を機に、クルド系イラク人を父にポーランド系ドイツ人を母に持つシェルコ・ファタハ (Sherko Fatah) という作家の存在を知った。移民を背景に持つ作家であり、ドイツで生まれ育った彼の作品には、必ずイラク、イラク人が登場する。現在、彼の長編小説『白い大地』を翻訳中である。1920年代から55年まで35年間を、前半はイラク・バグダットを舞台とし、後半はドイツ・ベルリン、そして東部戦線、再びバグダットを舞台とし、イラクのアラブ人青年の歴史に翻弄される姿が描かれている。

現代のドイツ、あるいはイラクを舞台に描かれる他の作品のなかにあつて、この作品は父のイラク、母のドイツ、そして母の家族のポーランド、そして自分の故郷ベルリンを舞台に、強い性格を持たない主人公によるピカレスクロマンともいえる。この作品は間違いなく彼の代表作の一つと言える。当分は

この作家を研究対象とする。

「点検・評価」

初修ドイツ語については、初級文法を網羅するだけでなく、比較的長い文章を、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、中東現代文学研究会の年2回ある定例研究会の1回で3時間にわたって研究発表した。また上記の講演内容を加筆訂正し、リブレットという形で出版する予定である。

研究業績

IV. 著書

- 1) 鈴木克己. 掛け替えられる看板：ドイツにおけるトルコ系移民文学の行方. 岡 真理 (京都大) 編. シンポジウム「トルコ文学越境」：中東現代文学リブレット 1. 京都：中東現代文学研究会, 2017. p.48-74.
- 2) 宮下 遼¹⁾, 福田義昭¹⁾, 鶴戸 聡 (鹿児島大), 藤元優子¹⁾ (¹⁾大阪大), 鈴木克己, 岡 真理 (京都大), 石井啓一郎. 中東現代文学と「越境」. シンポジウム「トルコ文学越境」：中東現代文学リブレット 1. 京都：中東現代文学研究会, 2017. p.89-132.

V. その他

- 1) アラス・エーレン著, 鈴木克己訳. 異郷もまた故郷. 中東現代文学研究会編. 中東現代文学選 2016. 京都：中東現代文学研究会, 2017. p.152-74.

〈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：羽入千悦子 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」において、看護職のシャドーイングと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昨年度に引き続き行った。

フィジカルアセスメントについての教授方法の検討および看護援助、看護診断に関する研究を行った。これまでも基礎看護学領域で力を入れてきたフィジカルアセスメント教育についての研究では卒業後、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および新たな看護診断ラベルの同定に向けた看護診断に関する研究にも続けて取り組んでいる。

排泄援助に関する看護技術の習得について、学生を対象にアンケート調査を行った。学内演習に比べて臨床実習での看護技術習得は難しく、患者の状況を踏まえて援助を考え実施できるような教授方法が必要であることが分かった。また、学内演習での技術チェックでの高評価は看護技術への自信につながっていることが分かり、技術チェックの方法や評価の方向性を考える一助となった。

〔点検・評価〕

1. 他の医療専門職へのシャドーイング実習は、昨年度と同様に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で、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、2017年度カリキュラムでは名称を「基礎看護学実習」と改め、同様の内容で継続して実施していく予定である。

2. 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、臨床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。

3. 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. 占領期における労働政策と医療・看護労働運動. 神奈川法学 2016 ; 48(1) : 173-235.
- 2) 菊池麻由美, 羽入千悦子, 佐竹澄子, 青木紀子. 初めての看護学実習における学生の臨床の見え方の変化. 日看教会誌 2016 ; 26(1) : 1-13.
- 3) 菊池麻由美. 断続する運動機能喪失と悲しみのケアある筋ジストロフィー病棟に生じていた患者の寄り添うしくみ. グリーフケア 2017 ; 5 : 41-57.

III. 学会発表

- 1) 菊池麻由美. 筋ジストロフィー患者の終の棲家である療養介護病棟の看護実践. 第36回日本看護科学学会学術集会. 東京, 11月. [日看科学会講集 2016 ; 36回 : 489]
- 2) 菊池麻由美. 看護学実習を行う学生の臨床の見え方-4年間の変化-. 日本看護学教育学会第26回学術集会. 東京, 8月. [日看教会誌 2016 ; 26(学術集会講演集) : 145]
- 3) 古都昌子, 鈴木佳代, 菊池麻由美, 吉田千鶴, 佐久間和幸, 荒井麻紀子, 村越 望, 田中 樹, 在間絹苗, 佐藤紀子. (交流セッション17) 看護学生とはどのような存在か-看護職生涯発達学の視座から-. 日本看護学教育学会第26回学術集会. 東京, 8月. [日看教会誌 2016 ; 26(学術集会講演集) : 134]
- 4) 佐竹澄子, 高橋 衣, 石川純子, 遠山寛子, 嶋澤順

子, 久保善子, 望月留加, 梶井文子, 北 素子. 主体的学習態度を育てるコンピューター試験の在り方の評価-e-portfolioの導入との関連に焦点をあてて-. 日本看護学教育学会第26回学術集会. 東京, 8月. [日看教会誌 2016; 26(学術集会講演集): 232]

5) 久保善子, 嶋澤順子, 望月留加, 梶井文子, 高橋 衣, 佐竹澄子, 石川純子, 北 素子. electronic-portfolioシステム導入による学生の主体的学習能力獲得状況. 日本看護学教育学会第26回学術集会. 東京, 8月. [日看教会誌 2016; 26(学術集会講演集): 232]

6) 羽入千悦子, 松川香織, 菊池麻由美, 高塚綾子. 1年目看護師ができるようになったと捉えるフィジカルアセスメントの内容とできるようになる過程で役立つもの. 日本看護技術学会第15回学術集会. 高崎, 9月. [日看技会講抄 2016; 15回: 146]

7) 青木紀子, 菊池麻由美, 羽入千悦子, 佐竹澄子. 看護技術習得につながる看護技術教育方法の検討 排泄の援助技術に焦点をあてて. 日本看護学教育学会第26回学術集会. 東京, 8月. [日看教会誌 2016; 26(学術集会講演集): 181]

8) 渡邊奈穂, 小林美穂子, 谷輪加奈子. 過疎地域における若手看護職の人材確保に向けた取り組み. 第7回日本プライマリ・ケア連合学会学術大会. 東京, 6月. [第7回日本プライマリ・ケア連合学会抄録集 2016; 352]

9) 渡邊奈穂, 岡崎研太郎, 蓮行, 渡辺賢治, 井上真智子. 「未病に取り組むまちづくり」に向けた多世代演劇ワークショップにおける参加者の体験に関する質的研究. 第7回日本プライマリ・ケア連合学会学術大会. 東京, 6月. [第7回日本プライマリ・ケア連合学会抄録集 2016; 357]

10) 高塚綾子, 加藤章子, Diara A, 岡部紀代子, 徳永瑞子. 中央アフリカ共和国における内戦中のHIV陽性女性の母子感染の現状と母子感染への関連要因. 第31回日本国際保健医療学会. 久留米, 11月. [第31回日本国際保健医療学会抄録集 2016; 90]

11) 加藤章子, 高塚綾子, Diara A, 徳永瑞子. 中央アフリカ共和国における内戦時の妊産婦死亡の場所と原因. 第31回日本国際保健医療学会. 久留米, 11月. [第31回日本国際保健医療学会抄録集 2016; 102]

12) 岡部紀代子, 窪田和巳, 加藤章子, 高塚綾子, 永富由紀子, 徳永瑞子. 中央アフリカ共和国の高齢者および認知症の認識-首都バンギでの調査-. 第87回日本衛生学会学術総会. 宮崎, 3月. [第87回日本衛生学会学術総会講演集 2017; 254]

IV. 著 書

1) 田中幸子. 日本の医療史 各論 28. 日本における看護の歴史. 日本薬史学会編, 奥田 潤 (名城大),

西川 隆 (日本薬史学会) 編集代表. 薬学史事典. 東京: 薬事日報社, 2016. p.506-7.

2) 羽入千悦子. 第2章: 日常生活の援助技術 I. 環境の調整 1. ベッドメーカーキング, 2. リネン交換, IV. 清潔 2. 全身清拭, 7. 陰部洗浄, 8. 寝衣交換, 9. 整容. 藤野彰子, 長谷部佳子 (名寄市立大), 間瀬由紀 (神奈川県立保健福祉大) 編著. 看護技術ベーシックス. 第2版. 東京: サイオ出版, 2017. p.98-113, 216-23, 58-75.

V. その他

1) 菊池麻由美. 【身体知をリベラルアーツに】看護職者らしさを支える知覚 ある看護学生の「身体知」が変わるとき. 看教 2016; 57 (12): 964-9.

2) 菊池麻由美. 【アセスメント力と思考力を磨く! わかりやすい看護過程の教え方】看護診断を使用する臨床看護師への効果的な看護過程指導. 看護人材育成 2016; 13(2): 53-7.

看護管理学

教授: 永野みどり 看護管理学・ストーマケア・褥瘡ケア

教育・研究概要

I. 教育

学部の教育として, 前期の3年生の必修科目「看護マネジメント」と後期の2年生の必修科目「看護情報管理学」は, 専任教授の永野みどりが担当した。看護総合演習Ⅱ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」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る式」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) ストーマ保有者の皮膚障害やストーマ装具交換の自立状況への影響要因

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, 年齢, 全身合併症, 術式, 化学療法の有無, 等による皮膚障害やストーマ装具交換の自立状況への影響について検討し, 記

述した。

2) 直腸がんでストーマ造設した患者の術後合併症

上記データを分析し、術後合併症と直腸がんでストーマ造設した患者の特徴を記述した。

2. 看護職の Healthy Work Environment
学会発表の共同演者として協力した。

〔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引き続き目立った。授業参加を促すため、検討課題を提供してグループで話し合ったり、互いに評価をしたりする演習を増やす工夫をした。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で質問紙調査の実施と分析・プレゼンテーションを試みた。内容を深めるための興味・動機づけが感じられるグループもあった。内容を深めるための具体的な課題を準備し、数値の算出等の実施と説明を繰り返すことが必要であると考えられた。連絡が取れた学生には個別の指導ができたが、連絡が困難な学生も存在した。授業時間内に個別の指導ができるように、講義ではなく自主的な演習時間を増やすことが課題である。

2. 研究

ストーマ保有者の研究の分析を進め、学会発表はできたが、論文の掲載にまではできなかった。また、研究費の獲得にも失敗した。論文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) 田中理子, 永野みどり, 武富貴久子. マグネット特性を反映した職場環境と看護スタッフの精神健康状態との関係. 第36回日本看護科学学会学術集会. 東京, 12月.
- 2) 永野みどり, 緒方泰子, 池田正臣, 飯田 聡, 塚田邦夫, 徳永恵子. 直腸がんによるストーマ保有者のストーマ周囲皮膚びらんの要因. 第46回日本創傷治癒学会. 東京, 12月.
- 3) 永野みどり, 緒方泰子, 池田正臣, 飯田 聡, 塚田邦夫, 徳永恵子. 直腸癌によるストーマ造設術の局所

合併症. 第34回日本ストーマ・排泄リハビリテーション学会総会. 名古屋, 2月.

- 4) Ogata Y, Katsuyama K, Tanaka S, Nagano M, Yumoto Y, Ikeda M. Characteristics of the nursing practice environment related to creating healthy work. Creating Healthy Work Environments 2017. Indianapolis, Mar.
- 5) Sato K, Ogata Y, Katsuyama K, Tanaka S, Kanda K, Nagano M, Kodama Y. The impact of workplace bullying on the health and performance of nurses in Japan. The 20th East Asian Forum of Nursing Scholars (EAFONS). Hong Kong, Mar.

Ⅳ. 著 書

- 1) 永野みどり. 第2章: 人材の育成と活用 論点2: 効率的な人材の活用 A. 人材の活用と組織デザイン. 手島 恵 (千葉大) 編, 井部俊子 (聖路加国際大), 中西睦子 (元国際医療福祉大) 監修. 看護管理学習テキスト 第4巻: 看護における人的資源活用論. 第2版 (2016年度刷). 東京: 日本看護協会出版会, 2016. p.75-86.

成人看護学

- 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: 大坂和可子 周手術期看護学, がん看護学, 看護情報学

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として習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。クリティカルシンキング能力育成を目的にして成人看護学の教員全員で担当する「成人看護実践論」は3回目の開講年度であった。今年度は教員メンバーの欠員があったため、授業スケジュールや方法を変更し、協力体制のもと充実した授業となるよう工夫した。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。授業方法は、従来通りグループ学習を基盤としたPBLの方法をとり入れたが、個人の学修が基盤となり効果的なPBLとなるよう事前課題を課し、個人の学修評価を明確にして実施した。学修評価の視点はミーティングを重ねてループリックを作成し、それに沿って各教員が担当したグループの学生を評価した。より主体的・能動的に参加する学修をめざし、紙上事例について立案した看護計画をポスターとして大教室内に貼りだし、学生はグループごとに閲覧して意見交換をする方法を取り入れた。主体的な参加が必要不可欠な授業スタイルであることから、学生は主体的・能動的に参加していたが、学修に向かう姿勢は学生により異なっていた。学生による授業評価は概ね肯定的であったが、授業スケジュールの変更に伴い、授業の間に長く空いたことは、学修継続の視点から困難な点があった。

実習環境・体制整備においては、臨床実習指導者と振り返りをすることで連携を強化した。看護実践能力を獲得するためには、実習経験を学生自身が意味づけ、主体的に学習することが重要である。学生は、教員が臨床の場に居て適時振り返りをする、記録を基に看護過程展開に対するヒントを出す、ともに実践する、安全を確保する、などの教育的介入に対して概ね肯定的に評価をしていた。これらは継続したい点であり、今後も関係者と役割分担を調整し、適切な相互作用をしながらの実習指導が期待される。

II. 研究

1. がん患者の看護に関する研究

1) 直腸がん前方切除術後患者の排便障害を軽減する看護支援に関する研究

前方切除術後に特徴的な排便障害を軽減する看護方法の開発を進めている。今年度は、看護介入による効果を評価するために開発した「排便障害評価尺度 ver.2」の妥当性を併存的妥当性および識別の妥当性から検討する研究に着手した。

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。本年度は開発したアプリケーション（教育動画とサインマネジメントのための尺度を搭載）の有用性について調査し、一定の効果が得られることを明らかにした。

3) 外来化学療法を初めて受けるがん患者に関する研究

臨床看護師との共同研究として、外来化学療法を受けるがん患者が初回治療前後で抱える気かりを明らかにし、支援ニーズに関する調査を行ってきた。本年度は12名にインタビューを行った。今後もデータ収集を継続し、分析を行う予定である。

4) がん看護相談外来に関する研究

臨床看護師との共同研究として、がん看護相談外来の評価と課題を検討するために過去の診療録91件より、相談内容の詳細を分析した。その結果、「命がなくなることへの苦悩」、「不安的な気持ちをセルフマネジメントできない辛さ」などが明らかとなった。今後は外来、病院、地域の中でがん患者や家族を支えるシステムを検討する。

5) 地域がん診療連携拠点病院であり、エイズ診療拠点病院に勤務する看護師のHIV感染者の看護に対する不安の分析

調査の結果より、HIV陽性患者のケアを経験したことのない看護師らは、経験のある看護師よりもケアに対する不安が大きいことが明らかになった。本研究の結果を日本エイズ学会誌に公表した。

2. 急性・重症患者の看護に関する研究

1) 手術中の褥瘡発生状況と関連要因の分析

手術中の褥瘡発生状況とその関連要因を分析した結果、対象者141名中14名に発赤が認められた（発生率4.84%）。発赤の有無に影響を及ぼした項目は、診療科（整形外科）、手術時間、麻酔時間、体位（腹臥位）、体位変換、術前Hb、術後Hb、術後Albであった。さらに独立性の高い項目を検定した結果、手術時間と体位の影響が明らかとなった。

2) 意思決定支援ツールの質を評価する国際基準の日本語版開発

International Patient Decision Aids Standards (IPDAS) Collaborationでは、意思決定支援ツールであるディジションエイドの質を、開発過程および共有意思決定に基づくデザインになっているかという視点から評価する国際基準を開発している。大坂と他大学研究メンバーで、この国際基準（バージョン3）の日本語版開発をBeatonの提示した5つの

ステップを基に行い、和訳への翻訳と逆翻訳を実施した。IPDASに申請の後、インターネットで最終版を公開する予定である。

〔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、個人の学修目標を明確にしてルーブリックを作成し評価したことで、より効果的な内容・方法で教育を実施することができた。しかし4年生の臨地実習がない時期に授業をまとめて計画したため、学生にとっては学修しづらいスケジュールであった。授業方法についてさらに検討し修正する必要がある。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。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2年目であり、実習施設との調整はスムーズに進めることができ、実習内容・方法は昨年度の評価に基づきさらに発展させることができた。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1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、学会発表および論文発表に尽力するために、領域内で協力し合う風土を継続させて、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) Osaka W, Nakayama K (St. Luke's Int Univ). Effect of a decision aid with patient narratives in reducing decisional conflict in choice for surgery among early-stage breast cancer: a three-arm randomized controlled trial. *Patient Edu Couns* 2017; 100(3): 550-62.
 - 2) 角田明美¹⁾, 望月留加, 神田清子¹⁾ (1 群馬大). 死を認知した再発・進行がん患者が希望を見いだすプロセス. *Kitakanto Med J* 2016; 66(3): 201-9.
 - 3) 室岡陽子, 武田利明 (岩手県立大). 局所の阻血状態を改善する新規用具の開発とその有効性に関する実証的研究. *褥瘡会誌* 2016; 18(2): 111-7.
 - 4) 細川 舞, 倉澤 幸 (西群馬病院), 池田久美子 (栗生楽泉園), 鎌田良子 (西埼玉病院). 地域がん診療連携拠点病院であり、エイズ診療拠点病院に勤務する看護師の HIV 感染者の看護に対する不安の分析. *日エイズ会誌* 2016; 18(3): 245-52.
- ### III. 学会発表
- 1) Osaka W, Nakayama K (St. Luke's Int Univ). Effect of a decision aid with patient narratives for surgery choices among women with breast cancer. 14th International Conference on Communication in Healthcare (ICCH). Heidelberg, Sept. [14th International Conference on Communication in Healthcare Abstract Book 2016; 217]
 - 2) Yonekura Y (St. Luke's Int Univ), Osaka W. Related factors of peer supporters' support skills, satisfaction and burden in Japan. 14th International Conference on Communication in Healthcare (ICCH). Heidelberg, Sept. [14th International Conference on Communication in Healthcare Abstract Book 2016; 218]
 - 3) 大坂和可子, 竹田葉々 (浦添総合病院), 細川恵子¹⁾, 金井久子¹⁾, 山内英子¹⁾ (1 聖路加国際病院). 早期乳がん患者のための術式選択意思決定ガイドの役立ち度と決定満足度の関連 ランダム化比較試験. 第24回日本乳癌学会学術総会. 東京, 6月. [日乳癌会プログラム抄集 2016; 24回: 253]
 - 4) 中山和弘¹⁾, 大坂和可子, 戸ヶ里泰典 (放送大), 米倉佑貴¹⁾ (1 聖路加国際大), 松本真欣 (ユニバーサルビジネスソリューションズ), 関戸亜衣 (国立がんセンター). 都道府県別のヘルスリテラシーと保健医療福祉関連指標との関連. 第36回日本看護科学学会学術集会. 東京, 12月. [日看科学会講集 2016; 36回: 696]
 - 5) 本田育美 (名古屋大), 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). (交流セッション1) 日本で使いやすい看護診断を発信しよう! 活動を始めてみませんか? 第22回日本看護診断学会学術大会. 福岡, 7月. [第22回日本看護診断学会学術大会プログラム・抄録集 2016; 70]
 - 6) 藤村龍子, 菊池麻由美, 佐藤正美, 中嶋智子 (佐久大), 高島尚美 (関東学院大), 杉崎一美, 小寺直美, 吉川尚美 (四日市看護医療大), 岩本純子, 林みよ子 (天理医療大), 奥田美香 (三重県立総合医療センター), 村瀬美有紀, 竹内昌代 (鈴鹿中央総合病院), 杉浦なおみ (慶應義塾大). (交流セッション7) クリテイカル・シンキングスキルを基本にした看護診断(第4回) <看護診断: 意思決定葛藤の臨床判断プロセスと看護介入のリンケージ>. 第22回日本看護診断学会学術大会. 福岡, 7月. [第22回日本看護診断学会学術大会プログラム・抄録集 2016; 75]

- 7) Seto H, Sato M. Oral health behaviors and oral issues that occur in cancer outpatients of palliative care department. International Conference on Cancer Nursing (ICCN) 2016. Hong Kong, Sept.
- 8) Yanagihara K (Kanazawa Univ), Sato M. The state of medical care for young-elderly cancer patients in regional City A—a focus on medical facility type, commuting distance to hospitals, and communications. IPOS 2016 (18th International Psycho Oncology Society Congress). Dublin, Oct.
- 9) 佐藤正美, 務台理恵子, 小貫恵理佳 (国立がん研究センター中央病院). (交流集会 50) がん手術後に機能障害や苦痛を抱える患者への看護支援. 第36回日本看護科学学会学術集会. 東京, 12月. [日看科学会講集 2016; 36回: 448]

IV. 著 書

- 1) 室岡陽子. 第V章: 障害のある人の生活支援のための看護技術 ②「排泄する」機能の障害と援助技術, ⑧皮膚の機能障害と援助技術. 粟生田友子 (国立障害者リハビリテーションセンター病院), 石川ふみよ (上智大). 看護実践のための根拠がわかる成人看護技術リハビリテーション看護: 根拠がわかる看護技術シリーズ. 第2版. 東京: メヂカルフレンド社, 2016. p.122-38, 222-36.
- 2) 室岡陽子. 排泄を支援する. 金城利雄 (名桜大), 荒木暁子 (千葉県千葉リハビリテーションセンター) 編. Monthly Book Medical Rehabilitation No.201: リハビリテーション看護—看護実践のエビデンスと可能性—. 東京: 全日本病院出版会, 2016. p.33-41.

V. その他

- 1) 室岡陽子監修. 老年看護援助技術シリーズ7: 皮膚障害を持つ高齢者への援助技術 (DVD). 東京: 丸善出版, 2016.

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, 超高齢社会における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の理解できることをねらいとしてきた。

特に2016年度は, 2015年度からの変更を受けて, 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以下の各科目内容を構成した。

1. 老年看護学概論

1年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・慢性期における治療とそれに伴う反応を理解し, 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, リハビリテーション期にある脳梗塞の患者の看護過程を展開する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, 術後の急性状況およびリハビリ期における身体・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

障害を抱えながら, 地域で生活する高齢者とその家族の特性を理解し, 地域の保健・医療・福祉サービス機関と連携しながら, 高齢者が地域で生活し続けるための継続看護を実践するための能力と態度を養うため, 4年前期に介護老人保健施設, 認知症対応共同生活介護, 地域包括支援センター, 居宅介護

支援事業所での実習を通して地域医療福祉における多職種連携と看護職の役割について教授した。

3) 総合実習 (継続看護コース)

4年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5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・2016年度)

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対照群の調査を行った。地域の65歳以上の高齢者を対象とした「シニアのための転倒予防講座」を隔週3回実施し、講座の初回時、初回時から3ヵ月後、6ヵ月後の心身の健康状態(BMI、筋肉量、骨密度、握力、開眼片足立ち時間、10M歩行時間、MMSE、GDS等)や保健行動(運動頻度、社会活動)に関するデータを収集した。現在分析中である。

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・2016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へ、郵送調査を、東京慈恵会医科大学ならびに慈恵の看護専門学校の卒業生6,692名を対象に実施した。1,905名から返送があり(回収率28.5%)であった。現在、分析中である。

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 (看護学研究費・2016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相違による浮腫・血流の比較を調査し、結果を日本看護科学学会で発表した。

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 (看護学研究費・2016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、一部を看護学研究発表会で発表した。継続してデータ収集集中である。

5. 「検体測定室」継続利用によるHbA1cと保健行動への影響 (看護学研究費・2016年度)

「検体測定室」利用者の、半年後までの継続利用の有無、HbA1c値の推移、健康意識・行動の変化、医療機関受診・保健指導参加の有無を明らかにするため、初回利用および半年後で自記式質問紙法を実施した。回答の得られた60名を対象とし分析を行った。

「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、2015年度の評価を踏まえて、さらに授業と実習が連動できるように、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ている。外部の競争的資金である科学研究費補助金による2研究を昨年度に継続して、外部の分担研究者と共に実施できている。また看護学研究費による3研究も継続できている。各研究の多くが現在データを分析中であるため、今後は、これらの分析結果を、学会発表ならびに論文にて公開していく必要がある。

研究業績

III. 学会発表

- 1) 草地潤子, 横山悦子 (防衛医科大学校), 永野みどり. (ポスター) 車いす座位時間が長い高齢者の下肢浮腫に対するクッションの効果に関する予備的調査. 第36回日本看護科学学会学術集会. 東京, 12月. [日看科学会講集 2016; 36回: 680]
- 2) 横山悦子 (防衛医科大学校), 草地潤子, 辻 容子 (茨城キリスト教大), 佐伯由香 (愛媛大), 小長谷百絵 (上智大). (ポスター) 心拍変動解析による車椅子上の座位後傾姿勢における自律神経機能評価. 第36回日本看護科学学会学術集会. 東京, 12月. [日看科学会講集 2016; 36回: 414]
- 3) Yokoyama E (Nat'l Defense Med Coll), Tsuji Y (Ibaraki Christian Univ), Kusachi J, Saeki Y (Ehime

Univ), Konagaya M (Sophia Univ). Changes in body tangent lines that are associated with pelvic backward inclination while seated in a wheelchair: use of a seated posture measurement software. The 20th EFONS (East Asian Forum of Nursing Scholars). Hong Kong, Mar.

- 4) 千吉良綾子. (ポスター) 認知機能障害高齢者と家族が早期診察及び支援に繋がるプロセス-大都市近郊高齢者ケア外来利用者の調査から-. 第36回日本看護科学学会学術集会. 東京, 12月. [日看科学会講集 2016; 36回: 999]
- 5) 金盛琢也, 亀井智子 (聖路加国際大), 山本由子 (武蔵野大), 梶井文子, 杉本知子 (千葉県立保健医療大), 入江由香子 (高崎商科大), 新野直明 (桜美林大). (口演) 転倒予防実践講座 SAFETY on! 参加高齢者に対する啓発用教材の転倒予防効果 ランダム化比較試験. 日本老年看護学会第21回学術集会. さいたま, 7月. [日本老年看護学会第21回学術集会抄録集 2016; 99]
- 6) 久保善子, 嶋澤順子, 望月留加, 梶井文子, 高橋 衣, 佐竹澄子, 石川純子, 北 素子. (ポスター) Electronic-portfolio システム導入による学生の主体的学修能力獲得状況. 日本看護学教育学会第26回学術集会. 東京, 8月. [日看教会誌 2016; 26(学術集会講演集); 232]
- 7) 佐竹澄子, 高橋 衣, 石川純子, 遠山寛子, 嶋澤順子, 久保善子, 望月留加, 梶井文子, 北 素子. (ポスター) 主体的学習態度を育てるコンピューター試験のあり方の評価-e-portfolioの導入との関連に焦点をあてて-. 日本看護学教育学会第26回学術集会. 東京, 8月. [日看教会誌 2016; 26(学術集会講演集); 232]

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、精神医学研究室内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。また、リエゾン看護については、臨床で活躍する専門看護師による講義・演習を行い、医療者自身のメンタルヘルスについて考察の機会を設定した。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、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。結果は7月に行われた第27回加齢研究会で発表した。

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、授業前のミニテスト、授業後のリアクションペーパー、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、2016年度は科学研究費補助金申請を行っている。

研究業績

Ⅲ. 学会発表

- 1) 香月毅史. 東日本大震災 18 か月後の精神的健康障害リスク 全国調査. 第 27 回加齢研究会. 東京, 7 月.
- 2) 石川純子, 佐々木愛 (吉祥寺病院), 塩月玲奈 (中山病院). 精神科救急医療における非同意入院の体験が当事者に及ぼす影響 (第 2 報) - 入院決定後の体験と思いに焦点をあてて -. 第 24 回日本精神科救急学会学術総会. 久留米, 10 月.

小児看護学

教授：高橋 衣 小児看護学
講師：永吉美智枝 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・総合母子健康医療センター・NICU・GCU・障害児通所（園）支援施設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、急性期における子どもと家族中心の 24 時間を通した看護を実践し、保健医療福祉チームの一員としての役割を習得した。

研究では、子どもの権利擁護に関する研究、小児がんなど慢性疾病をもつ子どもと家族に関する研究、発達障害児に関する研究、に取り組んでいる。さらに、第三病院との共同研究では、研究結果を日本小児看護学会で発表した。

I. 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

本研究は、小児看護に携わる看護師の子どもの権利擁護実践に至るプロセスを明らかにすることを目的とした質的帰納的研究である。対象は、関東圏にある大学附属病院 3 施設の小児看護経験 5 年以上の看護師 14 名である。結果、コアカテゴリー【子ども中心に考える力】の発展プロセスとして明らかになった。発展プロセスは、〈指示のままに動き、自分で考えられない〉〈非言語化されたルールに従ってしまう〉〈子ども中心に考える力を形成し一歩踏み出す〉〈子どもの立場に立ち皆を巻き込んで実践する〉の 4 段階で構成されていた。さらに、【子ども中心に考えられる力】の強まりに影響をもたらす

のは、〈子どもの力の確信〉〈子どもの力を伝える工夫力〉〈子どもに引き寄せられる思い〉の 3 つの力であった。発展プロセスは、小児の臨床場面、看護基礎教育、現任教育、研究に適用し、看護師の子どもの権利擁護実践をより早く可能にできることが考察された。日本小児看護学会誌 2016；25(2)に掲載された。

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：一歩踏み出す為の条件とプロセスを発展させる方略との関連

本研究では、看護師の思い・受け止め方に着目し、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し、子どもの権利擁護を実践しようと一歩踏み出す条件とプロセスを発展させる方略と〈発展プロセスに強まりをもたらす 3 つの力〉の関連について明らかにした。グラウンデッド・セオリー法を用いた質的帰納的研究である。条件 1〔経験〕は、子どもに目を注ぎ・スタッフと協力し合い・受け持ち意識を高めつつ子どもに関わることであり、〈子どもの力の確信〉〈子どもに引き寄せられる思い〉を強めていた。条件 2〔知識〕は、子どもとの関わり方・疑問を発言するための根拠となる知識であり、それらが蓄積されて条件 3〔自信〕を形成していた。さらに、条件 4〔発言しやすい立場・余裕感〕は、職場でのポジションの変更・強める場への参加によって形成され〈子どもの力を伝える工夫力〉を強めていた。子どもの権利擁護を実践しようと一歩踏み出す条件とプロセスを発展させる方略は、基礎教育の段階から意図的に継続的な教育の必要性が示唆された。日本小児看護学会第 26 回学術集会で発表した。

Ⅲ. 小児看護に携わる看護師の子どもの権利擁護実践能力尺度の開発：信頼性・妥当性の検証

小児看護に携わる看護師の子どもの権利擁護実践能力を高めるために、小児看護に携わる看護師の子どもの権利擁護実践能力尺度の開発を行っている。本研究の方法は、二段階で構成され、第一段階は、先行研究（高橋，2016）から見出した小児看護に携わる看護師の子どもの権利擁護実践能力尺度案 30 項目の内容妥当性（I-CVI: content validity index at the item level）およびスケールの内容妥当性（S-CVI: content validity index at the scale level）を用いて検討する。第二段階は、第一段階で精選した小児看護に携わる看護師の子どもの権利擁護実践能力尺度項目・スケールを用いた尺度案を記載した無

記名自記式質問紙を用いてその尺度の信頼性と妥当性を検証する。現在、第一段階データ収集し分析中である。

IV. Parenting Stress Raising Infant Received Treatment of Retinoblastoma (RB)

本研究の目的は、RBをもつ乳幼児の母親の育児ストレスの特徴、乳幼児の疾患に関わる要因と発達的特徴の育児ストレスとの関連を明らかにすることとした。一専門治療施設において、RBの治療を受ける乳幼児の母親17名を対象とした調査を実施した。治療中と経過観察に移行した時期における縦断的および横断的分析を行った。本研究では、両眼性RBで視覚障害を併せもつ乳幼児の母親が、視覚障害のない母親よりもPSIの子どもの側面において高得点を示し、それは治療中から経過観察へ移行した時期にかけて増強する傾向がみられた。看護職は、乳幼児の発達に問題や困難を感じている母親へ、発達の専門家を紹介する必要性が示唆された。Psychoncology 2016; 25(12)に掲載された。

V. 現在の小児医療における患者家族滞在施設（ハウス）に対するニーズの検討

ハウスへのニーズの実態を把握し、全国各地域のハウスにおける支援のあり方と病院との連携の可能性、慢性疾病を持つ子どもと家族の自立支援活動に果たすハウスの役割を検討することを目的とした2種類の実態調査を行った。調査1のハウスの運営状況と利用実態調査では、日本の患者家族滞在施設ネットワークに登録するハウスを対象にアンケート調査を実施した。この結果、現在の小児医療の動向を反映したハウスの利用状況と家族の滞在のための従来型のニーズに加え、小児慢性疾病の在宅移行およびハイリスク新生児の増加に伴う医療的配慮が必要な患児の滞在へのニーズが増加している現状が示された。今後のハウス活動には、通院治療、医療ケアの練習、在宅移行前の子ども、終末期に家族と過ごす医療的配慮が必要な子どもや、ハイリスク妊婦、NICU入院中の面会に通うなど、産前産後の母親と家族が安心して生活できる環境づくりと、関連する多職種との連携が求められることが明らかにされた。調査2の医療的配慮が必要な患児と家族のハウスへのニーズに関する調査では、ハウスに滞在経験のある患児の親20名を対象にインタビュー調査を実施した。親自身と患児にとってより病院に近いハウスに滞在できることが安心かつ心身の負担が軽減できると考えていた。産前産後や移植後の親自身ケア、

きょうだい支援、学習支援、終末期の身体状態や医療機器を装着した患児の滞在が可能な施設内の整備、医療スタッフの配置へのニーズが示された。本研究結果は、2017年日本小児看護学会第27回学術集会での2演題の発表およびテーマセッションを予定している。本研究は2016年度日本財団助成金により実施した。

VI. 障がい児通所支援施設実習による看護学生の発達障がい児イメージの変容

障がい児通所支援施設実習による看護学生がもつ発達障がい児に対するイメージや関わりへの自信の変化を明らかにすることを目的に、看護学生120名を対象としたアンケート調査を行っている。本研究により発達障がい児に対するイメージや自信の変化を明らかにすることで、よりポジティブなイメージと自信を高める変化へとつなげる実習方法の検討を行っている。現在は1学年（約60名）のデータ収集が終わり、次年度もう1学年分のデータ収集を行う。

「点検・評価」

教育では、新カリキュラムにおいて子どもの権利擁護・成長発達・健康増進、Family centered careの中心概念であるパートナーシップを重視した4年間の系統的な教育方法および内容を検討する。また、看護研究では、学生が研究的な思考で子どもの現状を考察する方法、技術の習得と臨床へ還元する視点をもてる教育を行う。

研究では、それぞれの教員が取り組んでいる研究において明らかになった課題を基に、継続的に追及していく。また、附属病院との共同研究を推進していく。さらに、外部研究資金の獲得および研究に取り組み、学部教育・現任教育・小児看護への還元を目指す。

研究業績

I. 原著論文

- 1) 高橋 衣. 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. 日小児看護会誌 2016; 25(2): 8-15.
- 2) Nagayoshi M, Hirose T, Touju K, Suzuki S, Okamitsu M, Omori T, Kawamura A, Takeo N. Parenting stress related to raising infants receiving treatment for retinoblastoma. Psychoncology 2016; 25(12): 1507-11.

Ⅲ. 学会発表

- 1) 高橋 衣, 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—一歩踏み出す為の条件とプロセスを發展させる方略との関連—. 日本小児看護学会第 26 回学術集会, 大分, 7 月.
- 2) 尾崎友花, 田所綱大, 渡邊 睦, 山道美咲, 葛原麻紗, 太田由美子, 君島美雪, 濱中喜代, 高橋 衣, 瀧田浩平. 気管支喘息児をもつ家族に対する効果的な環境指導の検討. 日本小児看護学会第 26 回学術集会, 大分, 7 月.
- 3) 池田若葉, 稲葉 裕, 山口 忍, 篠原厚子, 永吉美智枝, 森川 希, 山崎 亨, 田島和雄, 笹島 茂. 幼児教育学系女子学生を対象とした理想の体型像に関する食生活習慣と幼児期の母子関係との関連について. 第 27 回日本疫学会学術総会, 甲府, 1 月. [J Epidemiol 2017; 27(Suppl.1): 148]
- 4) 佐竹澄子, 高橋 衣, 石川純子, 遠山寛子, 嶋澤順子, 久保善子, 望月留加, 梶井文子, 北 素子. 主体的学習態度を育てるコンピューター試験の在り方の評価—e-portfolio の導入との関連に焦点をあてて—. 日本看護学教育学会第 26 回学術集会, 東京, 8 月.
- 5) 久保善子, 嶋澤順子, 望月留加, 梶井文子, 高橋 衣, 佐竹澄子, 石川純子, 北 素子. electronic-portfolio システム導入による学生の主体的学習能力獲得状況. 日本看護学教育学会第 26 回学術集会, 東京, 8 月.

V. その他

- 1) 永吉美智枝. 乳幼児看護学ははじめの一步 (第 12 回) 小児がんをもつ乳幼児の精神保健と看護—母子相互作用の変化がもたらす発達への影響—. 小児看護 2016; 39(10): 1334-8.
- 2) 西 佳子, 茅島江子, 高橋 衣, 杉内 誠. 世界乳幼児精神保健学会プラハ大会と医療施設の視察と報告. 助産誌 2016; 70(12): 1032-6.

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. 妊婦の生活行動・知識と医療者による保健指導状況との関連: 妊娠前半期を中心として

本研究の目的は, 妊娠前半期の妊婦の生活行動・知識と保健指導状況との関連を明らかにし, 妊娠中の保健指導のあり方について検討することである。対象は, 妊娠前半期のローリスク妊婦 415 名に, 調査票を配布した。前回までに受けた保健指導の満足度, ネガティブサポートと保健指導前後の知識, 生活行動について測定した。関連探索型量的記述的研究である。その結果, 初産, パートナーあり, 20 週未満の 273 部 (有効回答率 66%) を分析の対象とした。生活行動総得点の平均値は, 保健指導前 62.73, 保健指導後 74.21 で, 保健指導前よりも保健指導後の方が有意に高かった ($p < 0.01$)。保健指導満足度別では, 低群 72.72, 高群 75.62 で, 高群の方が生活行動得点は有意に高かった ($p < 0.05$)。これらの結果から, 妊婦の生活行動は, 保健指導後, 保健指導満足度が高いほど高まることが明らかになった。保健指導時のコミュニケーション技術を高め, 受容的な雰囲気での保健指導を行っていくことの重要性が示唆された。

II. 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。

III. 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。

IV. 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」

妊婦の生活行動をより良い方向に改善していくためには, 妊婦健診の頻度が少ない妊娠前半期から保健指導満足度を高めるような, 親身なケアをしていく必要があることが明らかになった。今後は, 各施設の個別性を把握した上で, 詳しい調査を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) 西 佳子, 茅島江子. 妊婦の生活行動・知識と医療者による保健指導状況との関連 妊娠前半期を中心として. 母性衛生 2016; 57(2): 393-400.
- 2) 細坂泰子, 中野美穂, 茅島江子, 磯西成治. 客観的指標を用いた沐浴とドライテクニクの検討. 母性衛生 2017; 57(4): 564-72.

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: 清水由美子 地域看護学

教育・研究概要

教育に関しては2012年度入学生から保健師教育が選択制となり, 実習体系も大きく変化したため, 実習地との連携を強化して実習指導にあたっている。また, 効果的な実習につなげる準備教育として, 3年次の公衆衛生看護活動論においては近隣自治会の協力を得て, 地域のキーパーソンへのインタビューや高齢者宅への家庭訪問, 地区診断を演習に組み込んだ。

地域看護学では, 教員が各々に3つの研究テーマについて取り組んでいる。1つ目は, 独立型訪問看護ステーション看護師による在宅精神障害者地域生活支援モデル開発に関する研究である。在宅精神障害者の地域生活支援においてますます重視される訪問看護の機能を明らかにすることを目指し, 多様な地域にある独立型訪問看護ステーションでの調査を進めている。2つ目は, 産業看護職のキャリアアンカーに着目し, 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。また, 産業看護職のキャリアアンカーと満足度との関連を検討した。3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。今年度は患者会と透析医会と協働し, 全国調査を実施した。

また, 第三病院との共同研究では, 前年度からの継続課題として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〕

教育に関しては、保健師教育課程の選択学生が受講する公衆衛生看護学関連の科目・実習内容の検討を進めてきたのに対し、実習指導者からも一定の評価を得ているが、今後、教育評価研究につなげていきたいと考える。

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については、その調査結果を学内の研究会で報告した。

研究業績

I. 原著論文

- 1) 嶋澤順子. 市町村に所属する保健師による精神障害者地域生活支援の内容. 日公衛看会誌 2016; 5(3): 250-8
- 2) 牛尾裕子¹⁾, 松下光子(岐阜県立看護大), 塩見美抄¹⁾, 宮芝智子(神奈川県立保健福祉大), 飯野理恵(千葉大), 嶋澤順子, 小巻京子¹⁾, 竹村和子¹⁾(兵庫県立大). 地域診断の実習・演習における教員の評価視点 ルーブリック開発のためのパフォーマンス評価の規準となる内容の探索. 日地域看会誌 2016; 19(3): 6-14.
- 3) Kubo Y, Hatono Y (Kyushu Univ), Kubo T (Nat Inst Occupational Safety Health), Shimamoto S (Tokai Univ), Nakatani J (Univ Occupational Environmental Health), Burgel BJ (Univ California, San Francisco). Development of the career anchors scale among occupational health nurses in Japan. J Occup Health 2016; 58(6): 519-33
- 4) Kubo Y, Hatono Y (Kyushu Univ), Kubo T (Nat Inst Occupational Safety Health), Shimamoto S (Tokai Univ), Nakatani J (Univ Occupational Environmental Health), Burgel BJ (Univ California, San Francisco). Exploring career anchors among occupational health nurses in Japan: a qualitative study. Jpn J Nurs Sci 2017; 14(1): 61-75.
- 5) Kubo T¹⁾, Takahashi M¹⁾, Liu X¹⁾, Ikeda H¹⁾(¹Natl Inst Occupational Safety Health), Togo F²⁾, Shimazu A²⁾(²Univ Tokyo), Tanaka K³⁾, Kamata N³⁾(³Kitasato Univ), Kubo Y, Uesugi J (RIKEN). Fatigue and sleep among employees with prospective increase in work time control: a 1-year observational study with objective assessment. J Occup Environ Med 2016; 58(11): 1066-72.
- 6) Sugisawa H (J.F. Oberlin Univ), Shimizu Y, Kumagai T (Osaka City Univ), Sugisaki H (Hachioji Azumacho Clin), Ohira S (Sapporo Kita Clin), Shinoda T (Kawakita General Hosp). Effects of socioeconomic status on physical and mental health of hemodialysis patients in Japan: differences by age, period, and cohort. Int J Nephrol Renovasc Dis 2016; 9: 171-82.

III. 学会発表

- 1) 久保善子, 嶋澤順子, 望月留加, 梶井文子, 高橋 衣, 佐竹澄子, 石川純子, 北 素子. electronic-portfolio システム導入による学生の主体的学習能力獲得状況. 日本看護学教育学会第 26 回学術集会. 東京, 8 月. [日看教会誌 2016; 26(学術集会講演集): 232]
- 2) 佐竹澄子, 高橋 衣, 石川純子, 遠山寛子, 嶋澤順子, 久保善子, 望月留加, 梶井文子, 北 素子. 主体的学習態度を育てるコンピューター試験の在り方の評価-e-portfolio の導入との関連に焦点をあてて-. 日本看護学教育学会第 26 回学術集会. 東京, 8 月. [日看教会誌 2016; 26(学術集会講演集): 232]
- 3) 久保善子, 嶋野洋子, 久保智英, 島本さと子, 中谷淳子. 産業看護職のキャリアアンカー尺度の開発. 第 89 回日本産業衛生学会. 福島, 5 月. [産業衛誌 2016; 58(臨増): 302]
- 4) 清水由美子, 杉澤秀博(桜美林大), 熊谷たまき(大阪市立大). 在宅で生活している要介護透析患者の介護者が感じている介護上の問題や悩み 自由記載の分析から. 日本老年社会科学会第 58 回大会. 松山, 6 月. [老年社会科学 2016; 38(2): 215]

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 2017. 東京: テコム, 2016. p.2-8, 13-20, 156-87.

V. その他

- 1) 久保善子. 今月の海外文献. 産業保健と看護 2017; 9(2): 78.

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
講師: 杉山 友理 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、2011 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一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、急性期病院の退院支援部門の看護師が関わる認知症高齢者の退院支援プロセスを明らかにすることを目的として、複数ケーススタディ法を用いた研究に取り組んでいる。

III. 訪問看護師、家族介護者と在宅診療医が活用できる情報共有のためのアプリ開発

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訪問看護師と在宅診療医のみならず、家族との情報共有は療養者を訪問時にアセスメントする際にきわめて重要である。そこで、3者間で共通して活用できるWEBアプリを開発中である。今後は、これらを実際に活用し、その有用性を確認していく予定である。

IV. 複数の訪問看護事業所を利用する小児の訪問看護事業連携モデル開発

在宅で生活する医療的ケアを必要とする小児は増加しており、合わせて小児の訪問看護の需要も増えている。しかしながら小児を対象とした訪問看護を実施できる事業所と看護師は限られている現状にある。訪問看護事業所は小規模が多いことから、小規模訪問看護事業所が連携し合うことにより在宅で療養する小児やその家族に対する支援体制強化が可能となると考える。そこで、複数の訪問看護事業所を利用する小児の訪問看護事業所モデル開発を行う研究に取り組んでいる。

「点検・評価」

在宅看護学では、積極的にアクティブラーニングを取り入れており、その教育評価に継続的に取り組んでおり、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

I. 原著論文

- 1) Kita M, Ito K (Univ Human Arts Sci), Ryu S (Tokyo Women's Med Univ). Family life stability scale for the family caring for frail elderly persons. Jikei Med J 2016; 63(1): 1-13.
- 2) Toyama H, Honda A (Tokyo Med Dent Univ). Using narrative approach for anticipatory grief among family caregivers at home. Glob Qual Nurs Res 2016; 3: 2333393616682549.

III. 学会発表

- 1) 遠山寛子, 杉山友理, 北 素子. 在宅看護学領域における反転授業 (Flipped Classroom) 評価-ワークシートを活用した知識の定着-. 日本教育工学会第32回全国大会. 大阪, 9月. [日本教育工学会第32回全国大会講演論文集 2016; 623-4]
- 2) Kita M, Yoshida R, Toyama H. Process from admission to discharge among elderly individuals with dementia at acute care hospitals. 19th East Asian Forum of Nursing Scholars (EAFONS). Chiba, 2016 Feb.

- 3) 佐竹澄子, 高橋 衣, 石川純子, 遠山寛子, 嶋澤順子, 久保善子, 望月留加, 梶井文子, 北 素子. 主体的学習態度を育てるコンピューター試験の在り方の評価－e-portfolioの導入との関連に焦点をあてて－. 日本看護学教育学会第26回学術集会, 東京, 8月. [日看教会誌 2016: 26(学術集会講演集): 232]

V. その他

- 1) 杉山友理. 【障がいのある子どものフィジカルアセスメント～複雑で多様なヘルスケアニーズをもつ子どもと家族に対して看護師ができること～】系統的フィジカルアセスメント 一般状態のアセスメント. 小児看護 2016: 39(5): 564-9.

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。2014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)

2016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	95件	303件
第2倫理委員会	293件	286件
合計	388件	589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	2016年4月26日	臨床研究の進め方	大学院公開講義
2	2016年5月27日	臨床試験の質の維持・向上のためのシステムの構築	臨床試験セミナー
3	2016年6月2日	医学研究倫理の概要・医学研究の歴史の光と影	大学院公開講義
4	2016年6月16日	人を対象とする医学系研究に関する倫理指針・ヒトゲノム遺伝子解析研究に関する倫理指針	大学院公開講義
5	2016年6月23日	実際に申請書を書いてみよう	大学院公開講義
6	2016年6月25日	修士課程公開講義（責任ある研究行為について、研究における不正行為について）	看護学専攻修士課程
7	2016年6月30日	再生医療等の安全性の確保等に関する法律	大学院公開講義
8	2016年7月7日	GCPについて、利益相反について	大学院公開講義
9	2016年7月9日	修士課程公開講義（データの扱い、共同研究のルール、利益相反、オーサiership）	看護学専攻修士課程
10	2016年7月15日	研究不正：公正な研究に向けて	大学院公開講義
11	2016年7月30日	修士課程公開講義（盗用、社会への情報発信、ピア・レビュー、メンタリング、公的研究資金の取扱い）	看護学専攻修士課程
12	2016年9月7日	倫理委員会申請におけるポイント（柏）	倫理委員会
13	2016年9月21日	倫理委員会申請におけるポイント（第三・国領）	倫理委員会
14	2016年10月8日	修士課程公開講義（生命倫理学の歴史と原則、ルールづくり、人を対象とした医学系研究に関する倫理指針、倫理委員会による審査）	看護学専攻修士課程
15	2016年10月11日	科研費獲得の要諦	心臓外科・教育研究助成委員会
16	2016年10月18日	倫理委員会申請におけるポイント（葛飾）	倫理委員会

17	2016年10月22日	修士課程公開講義（研究における個人に関わる情報の取扱い、研究におけるインフォームド・コンセント、特別な配慮を要する研究対象者）	看護学専攻修士課程
18	2016年11月21日	修士課程公開講義（倫理委員会申請について）	看護学専攻修士課程
19	2017年3月29日	倫理指針改訂に伴い研究者が実施すべきこと	倫理委員会

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。

開催日：2016年12月5日

講師：田代志門（国立がん研究センター）

テーマ：個人情報保護法改正による「(改訂版)人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」の問題点について

(報告)

「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」が2017年2月に一部改正された。改正に伴い現在実施している全ての研究についても当指針の対象と

なる。このため厚生労働省から提示されたチェックリストを用いて研究者は自身が研究代表者となる研究について自己点検を行わなければならない。倫理委員会では実施している全ての研究（約1,400課題）について自己点検を行うよう所属長を通じて研究代表者へ依頼をした。

また、この指針に対応するため体制整備の手順書等の見直しを行うとともに申請書類等（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）も見直しを行い、指針が施行される2017年5月30日までに準備を行っている。

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 第36号 (2016年度版 (平成28年度版))』をお届けいたします。今回は発行を2017年内とするために、原稿の締め切り日を3カ月早めさせて頂きました。予定通りの発行にあたり、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心からお礼申し上げます。

本年報では2016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。多くの大学が年間の業績だけを羅列しているのに比して、際立った特色があり、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。ただ、長年、同様の形式で編集をしてきており、本年報のあり方についても改めて吟味する時期にきているとの意見も寄せられております。本年報に関して、忌憚ないご意見を賜りたく、お願い申し上げます。

2016年度を振り返ると、教育面では全学的に3ポリシー（ディプロマポリシー、カリキュラムポリシー、アドミッションポリシー）の見直しがありました。その流れの中で、医学科において入試改革があり、本学の教育理念に基づいて成長が期待される学生を受け入れたい、という思いでスタートしました。卒業教育においても、今後、本学独自の卒業教育のあり方についても議論を深めてゆくことが予定されています。このように教育面ではたゆまない改

革がなされています。

学術情報センターとしては、こうした教育・研究活動をできるだけ「見える化」して、今後の大学の指針決定を支援する取り組みにも積極的に関わってゆきたいと考えております。そのひとつが国際交流センターを中心に登録された、英タイムズ・ハイヤー・エデュケーションの世界大学ランキング2016-2017であり、本学の世界の中での立ち位置が見えてきます。

2号館の建設が着実に進められ、出来上がってゆく建物を見上げる度に、本学の新たな時代への期待が高まる一年でした。一時、高木会館の取り壊しも計画されていましたが、しばらくの間、現状のまま利用可能になりました。やや老朽化している図書館内部をリノベーションし、教育研究活動に快適な環境を提供したいと考えております。昨年を書きましたが、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。

2017年10月20日

編集委員長：南沢 享

編集委員：高木敬三，菊地 譲，北川正路

索引

0～9

1型糖尿病	[糖 内]	113
12-LOX	[糖 内]	113
¹³ C 呼気試験	[臨 検 医]	220
2型糖尿病	[糖 内]	113
3次元解析システム	[整 形]	170
8p23.1	[病 理]	66

記号

β細胞	[糖 内]	113
-----	-------	-----

A

A型GABA受容体	[解・肉神]	44
Ability for Basic Movement Scale Revised	[リ ハ]	211
ACLS	[救 急]	217
adoption	[産 婦]	188
ADP	[分 生 理]	50
AIDS	[感 染]	231
ALS	[再 生 医]	282
ARID1A	[産 婦]	188
ASEM	[バイフセ]	313
ATP	[分 生 理]	50
ATPクエン酸リアーゼ	[熱 医]	78
アデノウイルスベクター	[分 生 物]	60
アデノ随伴ウイルス	[基 分 遺]	285
亜鉛	[小 児]	138
アフエレーシス	[環 保 医]	82
アクチン	[環 保 医]	82
悪性黒色腫	[輸 血]	237
悪性末梢神経鞘腫瘍	[分 生 理]	50
アミノグラム	[皮]	144
アンチザイム	[皮]	144
アンケート調査	[実 動]	293
安定同位体	[分 生 物]	60
安定同位体	[環 保 医]	82
アポトーシス	[安 同 セ]	311
アレルギー	[医 国 領]	319
アルブミン尿	[呼 内]	124
アルツハイマー病	[薬 理]	62
アルツハイマー病の病識	[慢腎病治]	249
アセチル CoA	[精 神]	133
アセチルコリン	[精 神]	133
アストロ細胞	[分 生 物]	60
アテロコラーゲン	[薬 理]	62
アトモキセチン	[解・肉神]	44
アトピー性皮膚炎	[耳 鼻]	202
圧負荷	[リ ハ]	211
	[小 児]	138
	[皮]	144
	[細 生]	54

圧受容反射	[解・肉神]	44
圧受容器	[糖 内]	113

B

BAD	[リ ハ]	211
BDNF	[解・組発]	46
BLS	[救 急]	217
BMI	[心 外]	184
BP (basal plasmacytosis)	[病 理]	66
Brunnstrom Recovery Stage	[リ ハ]	211
Bv8/prokineticin 2	[リ 内]	105
バイオフィルム	[細 菌]	75
	[バイフセ]	313
	[バイフセ]	313
バイオフィルムマトリクス	[環 保 医]	82
バイオマーカー	[消 内]	88
	[産 婦]	188
	[悪 腫 治]	264
バルーン式小腸内視鏡	[内 視]	226
ベーチェット病	[消 内]	88
ベクター	[熱 医]	78
	[実 動]	293
便中カルプロテクチン	[消 内]	88
便潜血	[実 動]	293
便潜血検査	[消 内]	88
弁証法的行動療法	[精 神]	133
ビデオ喉頭鏡	[麻 酔]	206
ビタミン B ₁	[綜 診]	130
	[医 国 領]	319
ビタミン D	[分 疫]	277
ボルバキア	[衛 動 セ]	307
傍脊椎神経ブロック	[麻 酔]	206
ボツリヌストキシン	[耳 鼻]	202
分化	[分 生 理]	50
分化制御	[消 内]	88
分裂期	[生 化]	57
分子疫学	[分 疫]	277
分子標的薬	[先内視治]	253
分子イメージング	[先内視治]	253
分子シャペロン	[細 菌]	75
ブラディゾイト	[感 染]	231
ブトン	[解・肉神]	44
病原遺伝子	[感 染]	231
病原体	[衛 動 セ]	307

C

C.difficile	[感 染]	231
c-Myc	[分 生 物]	60
C2C12	[体 力]	240
Ca ²⁺ トランジェント	[細 生]	54
CAPD	[慢腎病治]	249
CD38	[悪 腫 治]	264

Frank-Starling 機構	[細 生]	54	虐待	[看護学]	330
fusion 画像	[放]	149	凝集	[神経病理]	244
fMRI	[眼]	197			
ファブリー病	[小 児]	138			
	[遺伝子治]	260	HANS	[神 内]	93
フィジカルアセスメント	[看護学]	330	HCMV	[ウイルス]	72
腹外側延髄	[解・肉神]	44	HHV-6	[ウイルス]	72
副腎	[糖 内]	113	HHV-7	[ウイルス]	72
腹腔鏡手術	[産 婦]	188	HIV 感染者	[感 染]	231
腹膜機能	[慢腎病治]	249	母親	[看護学]	330
腹膜透析	[腎 内]	98	肺動脈絞扼術	[細 生]	54
複雑性	[臨 疫]	279		[小 児]	138
不眠症	[精 神]	133	背外側前頭前皮質	[リ ハ]	211
フォノンニック構造	[医 国 領]	319	肺癌	[病 理]	66
フランクル	[医 国 領]	319		[呼 内]	124
フルオレセイン	[先内視治]	253		[呼乳内外]	160
不整脈	[分 生 理]	50		[悪 腫 治]	264
	[循 内]	107		[分 疫]	277
			肺発生	[解・組発]	46
			敗血症	[麻 酔]	206
			肺高血圧	[小 児]	138
			肺呼吸	[薬 理]	62
			ハイスルーブットシステム	[バイセ]	313
			ハイテクナビゲーション手術室	[高 医 研]	298
			白血病	[小 児]	138
			ハマダラカ	[衛 動 セ]	307
			半盲	[眼]	197
			反復末梢磁気刺激	[リ ハ]	211
			反復性肩関節脱臼	[整 形]	170
			反復性経頭蓋磁気刺激	[リ ハ]	211
			反回神経モニタリング	[消 外]	153
			反転授業	[看護学]	330
			ハプロタイプ	[産 婦]	188
			ハーセプチン	[先内視治]	253
			発生	[細 生]	54
			発生率	[臨 疫]	279
			発現	[解・肉神]	44
			発達	[看護学]	330
			発達障害	[精 神]	133
			閉鎖筋損傷	[ス ポ 医]	246
			閉塞型睡眠時無呼吸症候群	[精 神]	133
			平和	[医 国 領]	319
			併用療法	[悪 腫 治]	264
			ヘキソキナーゼ	[体 力]	240
			変動	[糖 内]	113
			辺縁領域癌	[病 理]	66
			変異	[解・肉神]	44
			扁桃炎	[病 理]	66
			扁桃体	[神 科]	274
			ヘルペス	[皮]	144
			ヘルペスウイルス	[ウイルス]	72
			皮膚ガス	[臨床医研]	301
			皮膚筋炎	[リ 内]	105
			日帰り手術	[耳 鼻]	202
			樋口式横切割法	[産 婦]	188
			光遺伝学	[薬 理]	62

G

GABA	[解・肉神]	44			
GABA 受容体	[小 児]	138			
gate keeping	[臨 疫]	279			
GCP	[薬 治]	276			
GLUT4	[体 力]	240			
GNAS	[解・組発]	46			
GNAS 変異	[病 理]	66			
GnIH (gonadotropin-inhibitory hormone)	[小 児]	138			
Gorlin 症候群	[解・組発]	46			
ガイドライン	[心 外]	184			
外反母趾	[整 形]	170			
学術情報	[学 情 セ]	32			
癌	[遺伝子治]	260			
がん・生殖医療	[産 婦]	188			
がん治療用モノクローナル抗体	[先内視治]	253			
がん看護	[看護学]	330			
がん細胞	[生 化]	57			
	[分 生 物]	60			
がん性腹膜炎	[麻 酔]	206			
合併症	[糖 内]	113			
ガスクロマトグラフィー	[臨床医研]	301			
ガスクロマトグラフィー質量分析	[分 生 物]	60			
月経関連症候群	[精 神]	133			
原発性免疫不全症	[小 児]	138			
減圧ストレス	[環 保 医]	82			
原虫	[実 動]	293			
ゲノム	[分 疫]	277			
ゲノム・エピゲノム解析	[産 婦]	188			
ゲノム編集	[小 児]	138			
ゲノム情報	[産 婦]	188			
誤嚥性肺炎	[リ ハ]	211			
グリコーゲン	[細 菌]	75			
グローバルヘルス	[分 疫]	277			
グルコースモニタリング	[糖 内]	113			
グルタミン酸	[解・肉神]	44			

光吸収	[神 科]	274	胃型腫瘍	[病 理]	66
肥満	[医 国 領]	319	胃排出能	[臨 検 医]	220
比熱	[小 児]	138	移行領域癌	[病 理]	66
疲労	[分 生 理]	50	育児不安	[看 護 学]	330
疲労のメカニズム	[ウイルス]	72	育児ストレス	[看 護 学]	330
疲労の測定	[ウイルス]	72	意味記憶システム	[精 神]	133
非侵襲的脳刺激法	[リ ハ]	211	イネ	[医 国 領]	319
非定型精神病	[精 神]	133	インフォームド・コンセント	[医 国 領]	319
ヒトヘルペスウイルス 6	[ウイルス]	72	院内感染対策	[感 染]	231
ヒトヘルペスウイルス 6 (HHV-6)	[小 児]	138	インスリン分泌	[臨床医研]	301
ヒト免疫不全ウイルス	[悪 腫 治]	264	インスリン抵抗性	[循 内]	107
ヒト乳頭腫ウイルス	[皮]	144	インターフェイス	[糖 内]	113
ヒトサイトメガロウイルス	[ウイルス]	72	インターロイキン 31	[病 理]	66
保型形式	[医 国 領]	319	インテグラーゼ阻害剤	[分 免]	267
保健師	[看 護 学]	330	イヌ	[感 染]	231
保健指導満足度	[看 護 学]	330	医療経済的	[実 動]	293
訪問看護師	[看 護 学]	330	医療コミュニケーション	[先内視治]	253
翻訳フレームシフト	[分 生 物]	60	医療の質評価	[臨 疫]	279
放射性降下物	[R I]	295	胃腺窩上皮型	[臨 疫]	279
放射線治療	[放]	149	異食症	[病 理]	66
放射線化学療法併用療法	[耳 鼻]	202	遺体	[環 保 医]	82
放射線耐性	[R I]	295	痛み	[解・肉神]	44
標準失語症検査	[リ ハ]	211	医用画像解析	[痛 み セ]	305
				[高 医 研]	298

I

I-BET151	[基 分 遺]	285	JATEC	[救 急]	217
ICF	[リ ハ]	211	若年性脳梗塞	[神 内]	93
ICLS	[救 急]	217	ジアシルグリセロール	[糖 内]	113
ICT	[脳 外 科]	175	児童精神医学	[精 神]	133
ICT 医療	[先医技研]	257	自動車運転能力	[リ ハ]	211
IgA 腎症	[病 理]	66	次元	[医 国 領]	319
	[腎 内]	98	自発走	[分 生 理]	50
IgG 抗体	[M E]	269	自発的走運動	[体 力]	240
IgM 抗体	[M E]	269	自閉スペクトラム症	[精 神]	133
IL-31RA KO マウス	[分 免]	267	自家蛍光内視鏡システム (Autofluorescence imaging:		
IL-31 レセプター	[分 免]	267	AFI)	[内 視]	226
IL-6	[産 婦]	188	磁気刺激	[リ ハ]	211
in vitro 小核試験	[環 保 医]	82	自己血	[輸 血]	237
interferon-gamma (IFN- γ)	[悪 腫 治]	264	自己免疫性肝炎	[病 理]	66
IoT	[先医技研]	257	自己蛋白	[分 免]	267
iPS 細胞	[小 児]	138	軸索	[解・肉神]	44
	[産 婦]	188	腎不全	[慢腎病治]	249
	[再 生 医]	282	腎移植	[腎 内]	98
遺伝子	[眼]	197	尋常性疣贅	[皮]	144
	[宇 宙]	242	腎機能	[慢腎病治]	249
遺伝子治療	[耳 鼻]	202	人工知能	[超 音 波]	272
	[遺伝子治]	260	人工呼吸器	[麻 酔]	206
	[基 分 遺]	285	迅速検出法の開発	[細 菌]	75
遺伝子発現	[ウイルス]	72	自律神経	[解・肉神]	44
遺伝子発現解析	[悪 腫 治]	264	次世代シーケンサー	[悪 腫 治]	264
	[分 疫]	277	実用化	[安 同 セ]	311
医学英語	[医 国 領]	319	持続血糖モニター	[糖 内]	113
医学教育	[教 育 セ]	39	情動	[神 科]	274
医学教育認証	[教 育 セ]	39	上皮間葉転換	[R I]	295
胃がん	[腫 血 内]	118	ジョージ・ハーバート・ミード	[医 国 領]	319

J

気管支喘息	[呼 内]	124	好酸球性副鼻腔炎	[耳 鼻]	202
気管挿管	[麻 酔]	206	抗精神病薬	[精 神]	133
拮抗筋	[宇 宙]	242	光線力学的療法	[眼]	197
筋膜炎	[リ 内]	105	格子振動	[医 国 領]	319
キナーゼ	[生 化]	57	孤束核	[解・肉神]	44
筋芽細胞	[分 生 理]	50	喉頭枠組み手術	[耳 鼻]	202
筋肥大	[分 生 理]	50	骨巨細胞腫	[整 形]	170
筋小胞体	[細 生]	54	骨粗鬆症	[整 形]	170
機能不全	[細 菌]	75	高齢化社会	[先内視治]	253
筋線維	[分 生 理]	50	構造色	[医 国 領]	319
筋線維芽細胞	[呼 内]	124	クマムシ	[R I]	295
筋弛緩薬	[麻 酔]	206	クラッペ病	[遺伝子治]	260
金属フォトリック結晶	[医 国 領]	319	クレシルバイオレット	[先内視治]	253
寄生虫	[実 動]	293	クロマチン制御関連遺伝子	[産 婦]	188
寄生線虫	[熱 医]	78	クローン病	[消 内]	88
抗 PEG IgM 抗体	[M E]	269	クロールヘキシジン	[感 染]	231
コアセット	[リ ハ]	211	苦痛	[痛 みセ]	305
個別化治療	[産 婦]	188	客観的手術評価方法	[心 外]	184
高分子ミセル	[M E]	269	キャリアアアンカー	[看 護 学]	330
好中球	[リ 内]	105	恐怖条件付け	[神 科]	274
	[悪 腫 治]	264	教育 IR	[教 育セ]	39
行動科学	[臨 疫]	279	教育開発	[教 育セ]	39
子どもの権利擁護	[看 護 学]	330	教育プログラム	[看 護 学]	330
高度の脾腫	[臨 検 医]	220	虚血性心疾患	[循 内]	107
興奮性シナプス	[解・肉神]	44	胸腔鏡手術	[呼乳内外]	160
興奮収縮連関	[細 生]	54	局所回路	[解・肉神]	44
膠芽腫	[放]	149	局所神経	[解・肉神]	44
	[G M P]	297	共生細菌	[衛 動セ]	307
抗原認識	[分 免]	267	胸腺腫	[呼乳内外]	160
コホート	[臨 疫]	279	鋸歯状腺腫	[病 理]	66
高異型度漿液性癌	[病 理]	66	狭帯域フィルター内視鏡 (Narrow band imaging: NBI)	[内 視]	226
高次脳機能障害	[精 神]	133	共有意思決定	[看 護 学]	330
孤児性	[解・肉神]	44	弓部大動脈瘤	[心 外]	184
抗渴望薬	[精 神]	133	嗅覚障害	[神 内]	93
高血圧	[糖 内]	113	球閥数	[医 国 領]	319
呼気二酸化炭素濃度	[麻 酔]	206	吸血	[熱 医]	78
呼気試験	[安 同セ]	311		[衛 動セ]	307
骨格筋	[分 生 理]	50	急性腎傷害	[麻 酔]	206
	[体 力]	240	急性期感染性心内膜炎	[心 外]	184
口腔粘膜	[歯]	235	急性骨髄性白血病	[腫 血 内]	118
国際交流	[学 情セ]	32	急性リンパ性白血病	[腫 血 内]	118
呼吸器感染症	[呼 内]	124	急性胆嚢炎	[消 内]	88
呼吸リズム	[薬 理]	62	急性痛	[痛 みセ]	305
コンパニオン診断	[先内視治]	253			
コミュニケーション	[医 国 領]	319			
更年期リテラシー	[環 保 医]	82			
高尿酸血症	[腎 内]	98	LASEREO システム	[先内視治]	253
	[慢腎病治]	249			
コピー数多型	[分 疫]	277			
高プロテッシン食	[分 生 物]	60			
コラーゲン誘導性関節炎	[リ 内]	105	Manouguian 法	[心 外]	184
高齢消化器病患者	[消 内]	88	Matts 分類	[病 理]	66
コレステロール	[分 生 物]	60	Mayo 分類	[病 理]	66
	[糖 内]	113	microRNA	[産 婦]	188
コレステロール代謝	[環 保 医]	82	<i>miR-9</i>	[R I]	295
抗酸化	[細 菌]	75	Modified Inferior Capsular Shift	[整 形]	170

MRI	[リ 内]	105	毛幹	[宇 宙]	242
	[小 児]	138	毛根	[宇 宙]	242
	[放]]	149	目標指向型輸液療法	[麻 酔]	206
	[M E]	269	モノクローナル抗体	[先内視治]	253
	[神 科]	274	モニタリング	[臨検支セ]	317
	[再 生 医]	282	モンテカルロ・シミュレーション	[医 国 領]	319
MRI 造影剤	[M E]	269	森田療法	[精 神]	133
MRONJ	[菌]]	235	モーシオンキャプチャ	[高 医 研]	298
MRSA 菌血症	[感 染]	231	無機ヒ素 (ヒ素)	[環 保 医]	82
MSSA 菌血症	[感 染]	231	ムコ多糖症	[小 児]	138
マダニ	[熱 医]	78	ムコ多糖症 II 型	[遺伝子治]	260
マゴットセラピー	[熱 医]	78	無細胞翻訳系	[分 生 物]	60
マイクロフラップ法	[耳 鼻]	202	無作為対照研究	[リ ハ]	211
マイクロサテライト不安定性 MSI 解析	[病 理]	66			
	[呼 内]	124			
マイトファジー	[小 児]	138	n-3 PUFA	[消 内]	88
末期腎不全	[分 生 理]	50	NF- κ B	[遺伝子治]	260
膜電位	[消 内]	88	NHC	[医 国 領]	319
慢性 C 型肝炎	[呼 内]	124	NMR	[医 国 領]	319
慢性閉塞性肺疾患	[リ ハ]	211	内分泌	[糖 内]	113
慢性疲労症候群	[腎 内]	98	内視鏡治療	[先内視治]	253
慢性腎臓病	[慢腎病治]	249	内視鏡型手術ロボット	[高 医 研]	298
	[腫 血 内]	118	内視鏡下鼻内手術	[耳 鼻]	202
慢性骨髄性白血病	[臨 検 医]	220	内視鏡活動度	[消 内]	88
慢性骨髄増殖性腫瘍	[小 児]	138	内視鏡診断・治療	[先内視治]	253
慢性肉芽腫症	[体 力]	240	内視鏡の粘膜下層剥離術	[先内視治]	253
慢性膵炎	[リ 内]	105	内視鏡の低侵襲治療法	[先内視治]	253
慢性疼痛	[麻 酔]	206	内臓知覚	[解・肉 神]	44
	[麻 酔]	206	難治性感染症	[細 菌]	75
慢性痛	[神 科]	274	難治性創傷	[熱 医]	78
	[痛 み セ]	305	ナノ物質	[環 保 医]	82
マラリア	[実 動]	293	ナノゴールド	[バイフセ]	313
	[衛 動 セ]	307	軟性内視鏡	[先内視治]	253
末梢血単核球	[悪 腫 治]	264	ネガティブサポート	[看 護 学]	330
マトリックスコイル	[脳 外 科]	175	粘膜	[熱 医]	78
免疫チェックポイント阻害剤	[悪 腫 治]	264	粘膜治療	[消 内]	88
免疫学的有効性	[分 免]	267	粘膜下層剥離術 (ESD)	[内 視]	226
免疫原性	[M E]	269	ネオジャクソニズム	[精 神]	133
免疫グロブリン療法	[小 児]	138	熱	[分 生 理]	50
免疫療法	[脳 外 科]	175	ネッタイシマカ	[衛 動 セ]	307
	[輸 血]	237	二分脊椎	[脳 外 科]	175
メンタルサポート	[精 神]	133	二分舟状骨	[ス ポ 医]	246
メシル酸ナファモスタット	[遺伝子治]	260	二重盲検ランダム化プラセボ比較臨床試験	[分 疫]	277
メタリックステント留置術	[内 視]	226	肉ばなれ	[ス ポ 医]	246
右左シャント	[神 内]	93	妊婦	[看 護 学]	330
未破裂脳動脈瘤	[脳 外 科]	175	認知機能	[リ ハ]	211
ミネラルコルチコイド	[糖 内]	113	認知行動療法	[精 神]	133
ミオシン	[分 生 理]	50	認知症	[看 護 学]	330
ミリセチン	[バイフセ]	313	認識	[衛 動 セ]	307
水	[分 生 理]	50		[熱 医]	78
モデル・コア・カリキュラム	[教 育 セ]	39	妊娠中のでんかん	[精 神]	133
モデルマウス	[小 児]	138	認定再生医療等委員会	[G M P]	297
モデルラット	[小 児]	138	脳炎	[小 児]	138
毛髪	[宇 宙]	242	脳波	[臨 検 医]	220
毛髪成長	[宇 宙]	242	脳疲労	[ス ポ 医]	246

N

脳梗塞	[超音波]	272	ポリグルタミン酸	[M E]	269
脳内透析法	[精神]	133	ポリプテルス	[解・組発]	46
脳刺激	[医国領]	319	プライマリ・ケア国際分類第2版	[総診]	130
脳振盪	[脳外科]	175	プライマリケア	[臨疫]	279
脳損傷治療	[リハ]	211	プラコード	[解・組発]	46
脳卒中	[リハ]	211	プロカルシトニン	[消内]	88
脳卒中後上肢麻痺	[リハ]	211	プロスタグランジン	[細生]	54
ヌクレアーゼ	[細菌]	75	プロトコール	[臨検支セ]	317

尿中プロスタグランジン E2 主要代謝物

(PGE-MUM)	[消内]	88
尿路上皮癌	[病理]	66
尿酸降下薬	[慢腎病治]	249
乳房再建	[形成]	180
乳がん	[腫血内]	118
ニューロン	[解・肉神]	44
乳幼児	[小血外]	165

O

Obscure Gastrointestinal Bleeding: OGIB	[内視]	226
Odorant-binding protein	[衛動セ]	307
OSA	[歯]	235
OSCE	[教育セ]	39
OSIT-J	[神内]	93
横隔膜発生	[解・組発]	46
オキシトシン	[産婦]	188
温熱刺激	[宇宙]	242
オラネキシジン	[感染]	231
オリゴメタスタシス	[呼乳内外]	160
黄色ブドウ球菌	[細菌]	75
	[バイフセ]	313
オートファジー	[呼内]	124
	[体力]	240

P

Patient Centred Assessment Method	[臨疫]	279
PD-1	[悪腫治]	264
PD コーディネーター	[慢腎病治]	249
PGC-1 α	[体力]	240
PGE ₂ 合成系	[環保医]	82
PKC δ	[糖内]	113
PKRA7	[リ内]	105
programmed cell death ligand-1	[悪腫治]	264
パッチクランプ	[解・肉神]	44
	[神科]	274
	[皮]	144
パッチテスト	[皮]	144
パーキンソン病	[神内]	93
パラフェニレンジアミン	[分免]	267
ポンペ病	[遺伝子治]	260
ポラプレジック	[環保医]	82
ポリアミン	[分生理]	50
	[分生物]	60
	[体力]	240
ポリエチレングリコール (PEG)	[M E]	269
ポリフェノール	[バイフセ]	313

R

reduced port surgery	[産婦]	188
RhD	[産婦]	188
Rho-kinase	[糖内]	113
RNA	[分生理]	50
RNA 結合タンパク質	[再生医]	282
rt-PA	[M E]	269
ラドン	[R I]	295
ラフィク・シャミ	[医国領]	319
ライソゾーム蓄積症	[遺伝子治]	260
ランダム・ポーラス構造	[医国領]	319
ランゲルハンス島	[糖内]	113
卵巣明細胞がん	[産婦]	188
ラリンゴマイクروسার্ジャーリー	[耳鼻]	202
レンチウイルス	[小児]	138
レーザー	[皮]	144
レーザー光	[先内視治]	253
レーザー内視鏡	[先内視治]	253
リアルタイムイメージング	[細生]	54
	[高医研]	298
リハ科専門医	[リハ]	211
力学系	[医国領]	319
リンパ節転移	[放]	149
リンパ節転移危険因子	[消内]	88
臨界期	[解・肉神]	44
倫理指針	[臨検支セ]	317
リン酸化	[生化]	57
臨床分離株	[バイフセ]	313
臨床疫学	[臨疫]	279
臨床実習	[教育セ]	39
臨床活動度	[消内]	88
臨床研究	[臨疫]	279
	[臨検支セ]	317
臨床研究コーディネーター	[薬治]	276
臨床検査	[安同セ]	311
臨床倫理	[総診]	130
臨床試験	[薬治]	276
	[分疫]	277
	[臨検支セ]	317
臨床薬理学	[薬治]	276
リポ蛋白分画 (HPLC 法)	[臨検医]	220
リサーチネットワーク	[臨疫]	279
立体反転	[医国領]	319
リウマチ性疾患	[リ内]	105
リウマチ性多発筋痛症	[総診]	130
老人性色素斑	[皮]	144
ロジスティック回帰モデル	[心外]	184

老化	[呼 内]	124	摂食・嚥下障害	[看護学]	330
ループス腎炎	[病理]	66	社会技能訓練	[精神]	133
ルテニウム錯体	[医国領]	319	シエルコ・ファタハ	[医国領]	319
緑内障	[眼]	197	脂肪毒性	[糖内]	113
			脂肪酸代謝	[循内]	107
			市中肺炎	[呼内]	124
			紫外線 (UVC) 照射器	[感染]	231
			シグマ因子	[細菌]	75
			視放線	[眼]	197
			色覚異常	[眼]	197
			糸球体腎炎の3次元構築	[病理]	66
			糸球体密度	[腎内]	98
			心房細動	[循内]	107
			心肺蘇生不要指示	[総診]	130
			シミュレーション教育	[教育七]	39
			シナプス伝達	[薬理]	62
			シナプス除去	[解・肉神]	44
			シナプス後電流	[解・肉神]	44
			シナプス小胞	[薬理]	62
			心電図	[分生理]	50
			心エコー	[循内]	107
			心不全	[細生]	54
			神経回路	[循内]	107
			神経内視鏡	[解・肉神]	44
			神経線維腫症	[脳外科]	175
			神経心理学的検査	[皮]	144
			神経障害性疼痛	[リハ]	211
			心臓	[リ内]	105
			新規感染症治療法	[麻酔]	206
			新規抗てんかん薬	[糖内]	113
			心筋	[細菌]	75
			心機能	[精神]	133
			心筋細胞	[分生理]	50
			心筋線維化	[細生]	54
			心筋症	[細生]	54
			心筋代謝	[体力]	240
			進行性異所性骨化症	[細生]	54
			新専門医制度	[糖内]	113
			「白い大地」	[細生]	54
			示差走査熱量測定法	[解・組発]	46
			四肢先天異常	[心外]	184
			脂質異常症	[医国領]	319
			視床下部	[分生理]	50
			思春期遅発	[形成]	180
			シトルリン化	[糖内]	113
			しつけ	[解・肉神]	44
			失語症	[小児]	138
			質保証	[リ内]	105
			質量分析	[看護学]	330
			質的研究	[リハ]	211
			視野	[教育七]	39
			漿液性上皮内癌	[医国領]	319
				[臨疫]	279
				[眼]	197
				[病理]	66

頭頸部癌	[放]	149
頭頸部再建	[形 成]	180
統計解析	[臨検支セ]	317
トキソプラズマ	[熱 医]	78
トキソプラズマ脳炎	[感 染]	231
特発性血小板減少性紫斑病	[小 児]	138
特発性脊柱側弯症	[整 形]	170
糖尿病	[糖 内]	113
	[体 力]	240
	[臨床医研]	301
糖尿病合併症	[環 保 医]	82
糖尿病モデルラット	[安 同 セ]	311
糖尿病性脂質異常症	[臨 検 医]	220
トランスジェニックマウス	[循 内]	107
トリフルオロアセトアルデヒド	[医 国 領]	319
トリパノソーマ	[実 動]	293
トロンビン	[循 内]	107
糖鎖不全 IgA1	[病 理]	66
透析	[慢腎病治]	249
糖脂肪毒性	[糖 内]	113
糖代謝能力	[体 力]	240
ツェツェバエ	[実 動]	293
津南町	[糖 内]	113

U

内田クレペリン精神検査	[ス ポ 医]	246
内向き整流性カリウムチャネル	[分 生 理]	50
宇宙飛行士	[宇 宙]	242
宇宙滞在	[宇 宙]	242
ウェアラブルデバイス	[先医技研]	257
ウエスト症候群	[小 児]	138
ウイルス	[熱 医]	78
	[衛 動 セ]	307
ウイルスベクター	[ウイルス]	72
運動	[分 生 理]	50
運動皮質興奮性	[リ ハ]	211
運動療法	[小 児]	138
運動失調	[解・組発]	46
運動野刺激	[リ ハ]	211
運動誘発電位	[リ ハ]	211
羽枝	[医 国 領]	319
うつ病	[ウイルス]	72
	[精 神]	133
うつ病の再発予防教育	[精 神]	133

V

VBNC	[細 菌]	75
------	-------	----

W

WBN/Kob-fatty ラット	[体 力]	240
WT1 ペプチド	[消 内]	88
腕傍核	[神 科]	274

X

X 線回折	[体 力]	240
-------	-------	-----

Y

ヤブカ	[熱 医]	78
薬物治療学	[薬 治]	276
薬物依存	[精 神]	133
薬剤疫学	[薬 治]	276
薬剤関連顎骨壊死	[歯]	235
薬剤耐性菌	[細 菌]	75
やせ	[小 児]	138
予防	[看 護 学]	330
予後	[悪 腫 治]	264
予後予測因子	[産 婦]	188
四次元動作解析	[高 医 研]	298
抑制性シナプス	[解・肉神]	44
ユビキチン	[生 化]	57
	[医 国 領]	319
ユビキチン非依存的分解	[分 生 物]	60
癒着胎盤	[放]	149
雄原細胞	[医 国 領]	319
有限要素法	[医 国 領]	319
融解	[分 生 理]	50
輸血	[輸 血]	237
輸血副作用	[輸 血]	237
幽門腺型腫瘍	[病 理]	66

Z

座位姿勢	[看 護 学]	330
在宅医療	[臨 疫]	279
在宅看護学	[看 護 学]	330
在宅認知症高齢者	[看 護 学]	330
在宅精神障害者	[看 護 学]	330
在宅死	[臨 疫]	279
坐骨神経	[分 生 理]	50
在院日数	[リ ハ]	211
ゼブラフィッシュ	[解・組発]	46
前脳基底核	[薬 理]	62
前立腺癌	[病 理]	66
	[泌]	194
喘息	[小 児]	138
造血幹細胞	[小 児]	138
造血幹細胞移植	[腫 血 内]	118
造血細胞移植	[輸 血]	237
頭蓋顎顔面外科	[形 成]	180
頭蓋顔面外科	[脳 外 科]	175
頭蓋内ステント	[脳 外 科]	175
頭蓋底手術	[耳 鼻]	202

東京慈恵会医科大学 教育・研究年報

第 36 号 (2016 年 4 月～2017 年 3 月)
(平成 28 年 4 月～平成 29 年 3 月)

〔非売品〕

2017 年 12 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)

