

# 東京慈恵会医科大学

教育・研究年報

---



2017

# 東京慈恵会医科大学

## 教育・研究年報

第 37 号

2017年4月～2018年3月  
(平成29年4月～平成30年3月)

2017

# 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 2017 年版（平成 29 年度版）』を刊行いたします。

本学では「医学・看護学の教育・研究とその実践を通して人類の健康と福祉に貢献する」という理念のもと、「質の高い医学・看護学教育」と「慈恵らしい研究・臨床に還元できる研究」を推進しております。

2017 年度の新しい教育活動として、医学科での 1 年間にわたる初めての診療参加型臨床実習（クリニカルクラークシップ）の終了にあたり、7 月に 2 日間をかけ、100 名に及ぶ臨床教員と看護師を評価者とする実技試験（Post - CC OSCE）を実施したことが挙げられます。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を開始しました。大学院では、国立がん研究センターとの連携大学院の開始、博士課程での学位審査の厳格化、看護学専攻博士課程開設準備を進めております。

研究面では、リサーチ・アドミニストレーター（URA）が中心となって研究活動を支援する研究アドミニストレーション部門を設置しました。私立大学研究ブランディング事業（文部科学省）では、本学の「働く人の疲労とストレスに対するレジリエンスを強化する Evidence - based Methods の開発」が採択され、活動を開始しました。本学の独自性を打ち出すことにより、全学的なブランディング戦略が促進されることが期待されます。

本年報には、2017 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 帯 医]	先端医療情報技術研究講座……………[先医技研]
環境保健医学講座……………[環 保 医]	遺伝子治療研究部……………[遺伝子治]
法医学講座……………[法 医]	悪性腫瘍治療研究部……………[悪 腫 治]
内科学講座 (消化器・肝臓内科)……………[消 内]	分子免疫学研究部……………[分 免]
内科学講座 (神経内科)……………[神 内]	医用エンジニアリング研究部……………[M E]
内科学講座 (腎臓・高血圧内科)……………[腎 内]	超音波応用開発研究部……………[超 音 波]
内科学講座 (リウマチ・膠原病内科)……………[リ 内]	神経科学研究部……………[神 科]
内科学講座 (循環器内科)……………[循 内]	薬物治療学研究部……………[薬 治]
内科学講座 (糖尿病・代謝・内分泌内科)……………[糖 内]	分子疫学研究部……………[分 疫]
内科学講座 (腫瘍・血液内科)……………[腫 血 内]	臨床疫学研究部……………[臨 疫]
内科学講座 (呼吸器内科)……………[呼 内]	再生医学研究部……………[再 生 医]
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
2017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	21
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	31
生涯学習センター	センター長 安 保 雅 博	37
教育センター	センター長 福 島 統	38
東京慈恵会医科大学雑誌	編集委員長 安 保 雅 博	40
Jikeikai Medical Journal	編集委員長 木 村 直 史	41
講座, 研究施設の主要研究業績		42
〈医 学 科〉		
講座 (特設診療科を含む)		
基礎医学		42
解剖学講座 (肉眼・神経)	教授 河 合 良 訓	42
解剖学講座 (組織・発生)	教授 岡 部 正 隆	44
分子生理学講座	教授 竹 森 重	48
細胞生理学講座	教授 南 沢 享	51
生化学講座	教授 吉 田 清 嗣	55
分子生物学講座	教授 松 藤 千 弥	57
薬理学講座	教授 榎 山 俊 彦	60
病理学講座	教授 池 上 雅 博	63
ウイルス学講座	教授 近 藤 一 博	69
細菌学講座	教授 水 之 江 義 充	72
熱帯医学講座	教授 嘉 糠 洋 陸	75
環境保健医学講座	教授 柳 澤 裕 之	79
法医学講座	教授 岩 楯 公 晴	83
臨床医学		86
内科学講座 (消化器・肝臓内科)	教授 猿 田 雅 之	86
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	104
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 矢 野 真 吾	118
内科学講座 (呼吸器内科)	教授 桑 野 和 善	126
内科学講座 (総合診療部)	教授 大 野 岩 男	133
精神医学講座	教授 繁 田 雅 弘	137
小児科学講座	教授 井 田 博 幸	141
皮膚科学講座	教授 中 川 秀 己	147
放射線医学講座	教授 尾 尻 博 也	152
外科学講座 (消化器外科)	教授 矢 永 勝 彦	156
外科学講座 (呼吸器外科, 乳腺・内分泌外科)	教授 森 川 利 昭	162
外科学講座 (小児外科, 血管外科)	教授 大 木 隆 生	167
整形外科講座	教授 丸 毛 啓 史	172
脳神経外科学講座	教授 村 山 雄 一	177

形成外科学講座	教授	宮 脇 剛 司	183
心臓外科学講座	教授	橋 本 和 弘	187
産婦人科学講座	教授	岡 本 愛 光	191
泌尿器科学講座	教授	穎 川 晋	197
眼科学講座	教授	中 野 匡	200
耳鼻咽喉科学講座	教授	小 島 博 己	205
麻酔科学講座	教授	上 安 保 晶 雅	210
リハビリテーション医学講座	教授	安 保 保 晶 雅	215
救急医学講座	教授	武 田 聡	220
臨床検査医学講座	教授	松 浦 知 和	224
内視鏡科	教授	炭 山 和 毅	230
感染制御科	教授	堀 誠 治	235
歯科	教授	林 勝 彦	237
輸血部	教授	田 崎 哲 典	240
研究室			243
体力医学研究室	教授	竹 森 重	243
宇宙航空医学研究室	教授	南 沢 享	245
神経病理学研究室	教授	池 上 雅 博	248
スポーツ医学研究室	教授	丸 毛 啓 史	251
寄付講座			253
慢性腎臓病病態治療学講座	教授	細 谷 龍 男	253
先進内視鏡治療研究講座	教授	田 尻 久 雄	257
先端医療情報技術研究講座	准教授	高 尾 洋 之	260
総合医科学研究センター	センター長	大 橋 十 也	262
遺伝子治療研究部	教授	大 橋 十 也	262
悪性腫瘍治療研究部	教授	本 間 定	265
分子免疫学研究部	教授	斎 藤 三 郎	268
医用エンジニアリング研究部	教授	横 山 昌 幸	270
超音波応用開発研究部	准教授	中 田 典 生	274
神経科学研究部	教授	加 藤 総 夫	275
薬物治療学研究部	教授	景 山 茂	277
分子疫学研究部	教授	浦 島 充 佳	279
臨床疫学研究部	教授	松 島 雅 人	280
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	玉 利 真由美	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	294
アイソトープ実験研究施設	教授	尾 尻 博 也	296
GMP 対応細胞・ベクター産生施設	教授	本 間 定	299
高次元医用画像工学研究所	教授	鈴 木 直 樹	300
臨床医学研究所	教授	大 橋 十 也	302
先端医学推進拠点群			307
痛み脳科学センター	センター長	加 藤 総 夫	307
衛生動物学研究センター	センター長	嘉 糠 洋 陸	309
疲労医学科学研究センター	センター長	柳 澤 裕 之	311
安定同位体医学応用研究センター	センター長	松 浦 知 和	313
バイオフィルム研究センター	センター長	水 之 江 義 充	315
臨床研究支援センター	センター長	景 山 茂	319
医学科国領校			321
〈看護学科〉			332
倫理委員会の年間報告	委員長	堀 誠 治	348
あとがき	編集委員長	岩 楯 公 晴	348
		南 沢 享	350
索引			351

# 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鎗屋町11番地に成医会講習所を開設して西欧の医学を教授した。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（クリニカルクラ-

クシップ）を拡充する大幅なカリキュラム改定を行った。また、2014年6月には医学教育分野別評価基準日本版に基づく外部評価トライアルを受審し、高い評価を受けた。2017年3月、一般社団法人日本医学教育評価機構（JACME）が国際認証されたことを受け、2017年5月、JACMEに本学の改善報告書を提出した。その結果、同年12月、医学教育分野別評価における正式な認定を受けた。（認定期間：2017年4月1日～2022年3月31日）

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・クリニカルクラクシップを含め、6年間で75週間に及ぶものとなった。2017年7月、クリニカルクラクシップ修了認定のために2日間に亘って、Post-Clinical Clerkship OSCEを実施した。今年度は新カリキュラムを履修した初めての卒業生を輩出することになる。

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

第七代学長	名取	禮二
第八代学長	阿部	正和
第九代学長	岡村	哲夫
第十代学長	栗原	敏
第十一代学長	松藤	千弥

### 3. 卒業者

本年度卒業試験に合格し、本日「卒業証書・学位記」を授与された者は、115名、うち男子87名、女子28名である。1881年、本学創立以来の卒業生総数は13,576名となった。

### 4. 教職員ならびに学生数

2018年2月1日現在、医学科の教員数は2,395名で、その内訳は次の通りである。

名誉教授	36名
教授	162名
客員教授	143名
准教授	154名
講師	265名
助教	1,635名

一般職員数は4,042名である。

2018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149名、医学科学生683名である。

### 5. 教授・准教授任命

2017年度における講座担当教授の任命は次の通りである。

繁田 雅弘	精神医学講座	2017年4月1日付
中野 匡	眼科学講座	2017年4月1日付
矢野 真吾	内科学講座（腫瘍・血液内科）	2017年4月1日付
尾尻 博也	放射線医学講座	2017年4月1日付

この他教授20名、客員教授7名、特任教授2名、准教授20名、特任准教授6名が任命された。

なお、2017年3月31日付で定年により退職された、中山和彦前教授、常岡 寛前教授、福田国彦前教授に名誉教授の称号を、相羽恵介前教授には客員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74名に授与され、本年度は「秋元香澄」に授与された。

同窓会賞は成績優秀者に授与される賞で「内山敬太」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、今年度より保護者会賞に名称変更となり、「貴田浩之」に授与された。

### 7. 大学院医学研究科博士課程修了者

2017年3月～2018年2月の大学院修了者は30人で、大学院設置以来現在までの修了者は1,066人である。

### 8. 学位受領者

2017年3月～2018年2月の学位受領者は大学院修了者を含め67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4,280人である。

### 9. 解剖体数

2017年10月28日、第113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73体、司法解剖と行政解剖を合わせた法医学解剖1,045体、学生教育の教材としての系統解剖43体、計1,161体である。現在までの本学取扱い解剖体数は39,505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、翌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月に都下狛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1期生が入学して以来、本年度は開設26年目となり、23回目の卒業生を送り出した。学生定員数は、開設時30名であったが、2007年度に40名に、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おり、これに基づき、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、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。2017年度は4回目となるカリキュラム改定を実施し、今日の日本の社会的要請に応えうる課題解決能力と地域医療連携能力の強化を目指す内容とした。

## 2. 歴代学科長

初代学科長 吉武香代子  
第2代学科長 斎藤 禮子  
第3代学科長 栗原 敏  
第4代学科長 藤村 龍子  
第5代学科長 櫻井美代子  
第6代学科長 北 素子

## 3. 卒業者

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、2017年度に「卒業証書・学位記」を授与された者は、女子56名、男子1名の合計57名であり、1992年の看護学科開設以来の卒業生総数は838名である。

## 4. 教員ならびに学生数

2018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 10名  
准教授 4名  
講師 13名  
助教 10名

2018年3月1日現在の看護学科学生数は237名である。

## 5. 教授委嘱

2017年度における教授の委嘱は次のとおりである。

小谷野康子	精神看護学	2017年4月1日付
細坂 泰子	母性看護学	2017年4月1日付

## 6. 賞状授与

慈大賞は成績最優秀学生に授与される賞で、本年度は「高麗 葵」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、「松井咲良」に授与された。

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、「窪田咲穂」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）、榎山俊彦（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（チュートリアル委員長、4 年次 OSCE 委員長）、福島 統（教育センター長、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. 2017 年度医学科の進級、卒業者

2017 年度各学年の学生数および進級、卒業は以下のとおりである。

1 年：113 名 進級 108 人 留年 2 人 休学 1 人  
退学 2 人  
2 年：116 名 進級 109 人 〃 4 人 〃 2 人  
退学 1 人  
3 年：117 名 進級 117 人  
4 年：107 名 〃 107 人  
5 年：114 名 〃 111 人 留年 2 人 休学 1 人  
6 年：117 名 卒業 115 人 〃 2 人  
合計：684 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、5 年次は、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。2017 年 7 月には、臨床医学Ⅲの評価として 2 日間 Post-CC-OSCE を実施した。

### 4. 教学委員と学生会委員との懇談会

日 時：2017 年 7 月 3 日 (月)、12 月 12 日 (火)  
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

2017 年度は以下のとおり開催した。

スタートアップ研修 Faculty Development

日 時：2017 年 4 月 11 日 (火)

場 所：国領校キャンパス

テーマ：スタートアップ研修

修了受領者 (24 名、実行委員 13 名)

Post-CC OSCE 評価者トレーニング Faculty Development

日 時：2017 年 6 月 24 日 (土)

場 所：西新橋校

テーマ：Post-CC OSCE 評価者トレーニング

修了受領者 (57 名、実行委員 28 名)

OSCE 評価者トレーニング Faculty Development

日 時：2017 年 8 月 5 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

修了受領者 (47 名、実行委員 9 名)

試験問題作成 Faculty Development

日 時：2017 年 9 月 2 日 (土)

場 所：西新橋校

テーマ：試験問題作成

修了証受領者 (34 名、実行委員 5 名)

臨床実習現場における EBM 指導のための教員教養 Faculty Development

日 時：2017年11月18日(土)

場 所：西新橋校

テーマ：臨床実習現場におけるEBMの指導  
修了受領者(17名, 実行委員2名)

初年度教育に関する Faculty Development

日 時：2017年11月18日(土)

場 所：国領校

テーマ：高大接続教育改革と本学における初年次  
教育の課題と展望

修了受領者(21名, 実行委員7名)

アクティブラーニング導入 Faculty Development

日 時：2017年11月25日(土)

場 所：西新橋校

テーマ：講義の双方向性推進のため教員養成  
修了受領者(27名, 実行委員5名)

臨床実習指導医養成 Faculty Development

日 時：2018年3月17日(土)

場 所：西新橋校

テーマ：クリニカルクラークシップ指導医養成  
修了証受領者(39名, 実行委員10名)

## 6. 医師国家試験

試験日(第112回)：2018年2月10日(土)～11日(日)

合格者発表日：2018年3月19日(月)

受験者数122人：合格者：117人 合格率95.9%  
(全国平均90.1%)(全国11位, 私立8位)

新卒受験者：115人 合格者：112人 合格率97.4%  
(全国平均93.3%)

既卒受験者：7人 合格者：5人

## 7. 退任記念講義, 退任記念式典, 退任記念 パーティー

日 時：2018年1月31日(水)午後2時

場 所：大学1号館講堂3階

演者及び演題：

- ・中川秀己教授(皮膚科学講座)「格物致知皮膚科診療」
- ・森川利昭教授(外科学講座(呼吸器外科, 乳腺・内分泌外科))「私が目指してきたこと」
- ・橋本和弘教授(心臓外科学講座)「Building up my career with mentorship dynamics」
- ・水之江義充教授(細菌学講座)「基礎と臨床の架け橋をめざして」

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6名の谷口郁夫教授(内科学講座(循環器内科), 専務

理事), 伊藤 洋教授(精神医学講座, 葛飾医療センター院長), 岸本幸一教授(泌尿器科学講座), 大西明弘教授(臨床検査医学講座), 薄井紀子教授(大学直属), 東條克能教授(内科学講座(糖尿病・代謝・内分泌内科), 柏病院院長)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, 医学科保護者会, 医学科学生会より記念品の贈呈があった。

退任記念講義終了後, 退任される教授を囲んで退任記念パーティーを「東京プリンホテル2階マグノリアホール」にて開催した。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。

## 8. その他の報告事項

### 1) 医学科オープン・キャンパス

日 時：2017年8月10日(木), 8月12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号館教育施設の見学と個別相談会の他, パネル展示や学生クラブ紹介ビデオの放映, 模擬講義, 英語による医療面接見学, 入試相談会を開催した。祝日を挟んでの開催日であり, 1日目の参加者は少なかったが, 2日目は倍以上の参加者があった。

### 2) 学祖の墓参ならびに学長, 教学委員と学生の懇親会

日 時：2017年10月14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21日(月)に西新橋校4階講堂で, OSCEは8月26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107名, CBTの追再試験は3名であった。

### 4) 4大学学生教育交流会

本学と昭和大学, 東邦大学, 東京医科大学の4校が持ち回りで年2回の開催が続けられている。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に関する事, 高大接続について, 学生のアンプロフェッショナルな行動について, 学生支援(留年時の対応等)についての意見交換を行った。今後も継続して本交流会を開催する予定である。2017年度の開催日および当番校は以下の通りで

あった。

第38回：2017年5月12日（金）

東京医科大学

第39回：2017年11月24日（金）

東邦大学

# 医学科国領校

副教学委員長 岡野 孝

## 1. 教学

1) 6年一貫教育に基づく新カリキュラムが開始されてから16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。昨年度から、第三病院教員は人数を絞り、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113名を対象に、学生健康診断・T-spot検査（受診率100%）、小児感染症予防対策ならびにB型肝炎予防対策として1年生全員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4日（火）、後期は2018年1月12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名～6名）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) 2017年度入学式は4月6日（木）に挙行され、110名（東京都域域卒5名）の新入生を迎え1年生113名が在籍した。これらのうち108名の学生が進級した（1名は休学、2名は留年、1名は他学受験合格のため退学、1名が他学再受験のため休学後退学した）。新入生オリエンテーション（学内）が4

月7日（金）、本年度の学生会クラブ紹介は、4月10日（月）から20日（木）の9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（柏江消防署）・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。なお、今年度より本学顧問弁護士による「不適切飲酒にまつわる講話」も行われた。

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。

4) 2011年度より学外の宿泊施設で実施していた、医学科・看護学科新入生のためのスタートアップ宿泊研修は、内容を手直した上、担当ユニットを医療総論演習に移し本年は国領キャンパスで1日で開催した。

## 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：植田 毅・三崎和志・小原 平

## 4. 教員の異動

教授昇任：

藤井哲郎（外国語）（2017年5月1日）、鈴木克己（外国語）（2017年11月1日）

新任：

中地 幸, 杉田祐一, ミッシェル・ウォン, デイビッド・ピンクニー, チャド・タケオ・ハマサキ, デイビッド・ラヒースト, 土肥妙子, 以上講師 (非常勤: 総合教育, 外国語) (2017年4月1日付)

加藤万吏乃, 講師 (非常勤: 総合教育) (2017年11月1日付)

川崎洸司, 古磯成美, 野村一騎, 堤 純一, 保屋野瑞希, 荒居誠也, 以上助手 (非常勤: 生命基礎科学実習) (2017年4月1日付)

退任:

金子和夫, 中地 幸, 以上講師 (非常勤: 総合教育) (2018年3月31日付)

上原あずさ, 野村一騎, 糸賀 響, 以上助手 (非常勤: 生命基礎科学実習) (2018年3月31日付)

## 5. Faculty Development

2017年度医学教育者のためのワークショップ「初年次教育に関するワークショップ」

日 時: 2017年11月18日 (土)

場 所: 国領校

テーマ: 高大接続教育改革に向けての初年次教育における体制・対応について考える

文部科学省中央教育審議会平成26年12月答申「新

しい時代にふさわしい高大接続の実現に向けた高等学校教育, 大学教育, 大学入学者選抜の一体的改革について」に従った教育改革が, 高校・大学双方で進められようとしている折, 入学者の質の変化が起こることが予想されることから, 全体的な教育改革の流れを初年次教育にかかわる教員で研修機会としてワークショップを企画し, 法政大学キャリアデザイン学部・児美川孝一郎教授, 千葉県立長生高校・大山光晴校長の講演を聴講した。

## 6. その他

1) 行事として, 医学科保護者会春季総会 (6月3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・看護学科学学生による学生ボランティア隊も組織されることから, 災害避難訓練 (5月19日 (金)) 時にその編成訓練も実施した。災害避難訓練では粕江消防署の協力を受け, 煙ハウス体験を実施した。また, 災害対策備蓄品のうち飲料水が消費期限切れの為, 追加購入 (更新) を行った。

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を行った。

## 2017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」、「スタートアップ研修」、「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。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」、「スタートアップ研修」（医学科・看護学科共修）、「救急蘇生実習」（医学科・看護学科共修）、「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（手洗い法と消毒薬の知識）、「バイタルサインを診る（脈拍数・呼吸数・血圧測定、体温測定、心音聴診）」、視覚障害・高齢者体験実習、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：スタートアップ研修は、昨年度までは1泊の宿泊研修として実施してきたが、今年度は国領キャンパスにおいて1日研修として実施した。学生間および学生・教員間のコミュニケーションを促進するという目的は、1日の研修においても一定の成果を上げることができたと考えられた。「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14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イズム、地域医療、医学生としてのマナー、ハラスメント、難治性疾患、あけほの会の支援を受けての病気の説明などをテーマにし、「医学総論Ⅳ演習」では、医療面接、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た。「医学総論Ⅴ演習」では、臨床実習における感染防御、医療安全、臨床実習オリエンテーション、白衣授与式、看護学科との共習演習、臨床実習中間会が必修演習として実施された。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Ⅲ～Ⅵ」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」を設けた。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、2017年度にコースカリキュラムが完成した。2015年度から3年次に学外実習「高齢者医療体験実習」を新設し、3年を経過し、学外実習として安定してきた。この実習は実習先確保に、厚生労働省医政局医事課長及び老健局老人保健課介護保険データ分析室長（ともに医系技官）の協力を得た。行政との連携によるカリキュラム実施となったことは、今後のカリキュラム改善の一つの手法を提供したものと自己評価している。

あけほの会の支援を受けて「市民参加の授業」を少しずつ拡大している。また、患者参加の授業も視覚障害者、薬害肝炎患者、多発性硬化症患者の支援のもと続けている。「市民参加の医学教育」という概念での授業設計は重要なカリキュラムの視点であり、今後、どのように拡充していくかコース内での検討を行っている。特に臨床実習に出ている高学年の学生は、病棟文化の中で医師を中心に学ぶため、患者側の視点が薄くなる可能性がある。高学年に対して「市民参加の授業」を行う可能性を検討する必要がある。

「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。

コース医学総論は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。行動科学や医療社会学を臨床の場に出た学生が、症例をベースに学び、その学修成果を学生同士で共有していく場を作っていく必要がある。また、国領の教養系教員が高学年の学生に、医療にかかわる人文社会科学の教育を提供するカリキュラムも考えていく必要がある。

1. コース名：総合教育

2. コース責任者：小澤隆一

3. コースの教育活動の概要：コース総合教育の一般的意義は、専門知識・理論およびその応用・技術に対する社会的意味の認知と人間的価値に基づく判断・評価を可能とする実質合理性の涵養にある。総合教育は「数学」、「日本語表現法」、「人文科学」、「社会科学」、「教養ゼミ」の5ユニットによって構成されている。

開講ユニットとその概要：

「数学」2単位必修：線形代数、微分積分

「日本語表現法」2単位必修

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

「社会科学」2単位選択必修：政治学、法学、経済学、社会学、社会保障学、社会政策学、現代社会論、国際関係論、環境社会論、共生社会論

「教養ゼミ」1単位選択：平和学入門、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。

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須とされる言語運用能力の向上と、自律的な学習習慣の養成、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。コース外国語 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によって演習を行ってきた。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、特に早い時期に英語のヒアリング能力の土台を築き、教室外でも英語を聞く習慣を身につけさせるために、医療ドラマのリスニング教材を採り入れ聞き取り演習を実施した。さらに TOEFL リーディングの小テストと、TOEFL 語彙を援用したディクテーションと英作文演習、さらに TOEIC の Part 2 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、全員が英語での医療面接を学んだ。これらの結果として「一般英語 I」の学年末の TOEFL ITP 試験では大多数の学生のスコアが向上した。また4月に比べて TOEFL 式のライティング考査でも学生は多くの英文をタイプ打ちで書けるようになった。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言える。ただし、中語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が、履修者の急増により前年ほど練習密度を保てなかった。履修者数の制限をも視野に入れることも考えて運営したい。また比較的少人数のフランス語のクラスにもおいても、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の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す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のユニット「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においては、「医学実用英語Ⅰ」というユニットのもとに、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。同じくコース外国語Ⅲにおいて、「医学英語専門文献抄読演習Ⅰ」というユニットのもとに、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、基礎医科学との連携を図っている。また、「生命基礎科学実習」では、自然科学的研究態度、技法の体得や実習報告のまとめ方の学修を目的とし、大きな単位数を設定している。

4. コースの教育活動の点検・評価：本年度の授業コマ数は、「生命の物理学」25コマ、「生体分子の化学」25コマ、「細胞の生物学」25コマ、「自然科学入門演習」12コマ、「生命基礎科学実習」146時間であった。「自然科学入門演習」では入試における非選択分野を履修することとし、生物分野受講

者 76 名 (物理・化学選択者), 物理分野受講者 37 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。本学では講義ユニットに出席の義務を課していないが, 開講初期では欠席者はほとんどないが, 授業が進み始めると欠席者が漸増する傾向がある。特に本年度は欠席者が多かった。魅力ある講義のため, 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・EBM I ~ 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・EBM I, 2 年生: 医療情報・EBM II, 3 年生: 医療情報・EBM III, 4 年生: 医療情報・EBM IV 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) を実践できるようにするために, 基本医学統計学の知識と疫学的手法を身につけ, 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ための演習を行った。

1 年生は 2 ユニットある。ユニット「情報リテラシー」は 2 グループにわけて 90 分×12 回演習を行う。ユニット「コンピューター演習アドバンス」は 90 分×12 回行う。

2 年生は, ユニット「医学統計学 I 演習」として 90 分×10 回行う。

3 年生は, EBM の基礎を演習するユニット「医学統計学 II 演習」として 180 分×8 回行う。

4 年生は, ユニット「Evidence-Based Clinical Practice」として 180 分×7 回行う。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。その到達目標を, ユニットの位置付け 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とした。

4. コース教育活動の点検・評価: 1 年生で Windows の基本操作と, Word, Excel, PowerPoint の使い方, メール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。

患者に最善な医療を提供できる医師となるため, 科学的根拠に基づく臨床推論・判断に裏付けられた診療 Evidence-Based Clinical Practice (EBCP) を実践する力を身につける必要がある。そのため, 医療情報・EBM の各コースは, EBCP を行う上で必要となる基本的な知識・技術を, 1 年次から 4 年次まで段階的に修得し, 最終的に, 臨床実習の場で EBCP を実践できるような能力を涵養するカリキュラムとなっている。学生は課題に取り組む中で, 基本的な知識・スキルを修得するが, 海外の論文を収集・理解する力についてはさらなる向上が望まれる。

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: 医学の基本的知識を身につけるコースである。基礎医学の中でも総論的な要素が強いが, 高等学校までの理科系の教育内容を補完・発展させる国領校 1 年次のコース生命基礎科学やコース総合教育の教育成果を活かす形で展開し, 各論的な基礎医学を主体とするコース基礎医科学 II へと接続する。医学もまた, 人類文明が拠って立つ自然科学の成果をふんだんに取り入れながら発展を続けていることを具体的に提示している。

自律的な学習の体得をコース生命基礎科学が求めているが, 受験産業界が高等学校までに提供する旧来型の大学受験を意識した方略的学習からの転換は, このコースでもなお重要な課題である。学問としての高い視点から学問領域の全体像を俯瞰しながら個々の細目事項を学び取る姿勢をここで身に付けないと, この後の課程に対して知識の羅列を暗記力に任せて取り込むだけの誤った姿勢で取り組むことになりかねない。近年の学生はいよいよ学習力が低下しており, 講義を聴きながら, 理解して, まとめてノートするという基本的な能力も獲得できていないことがしばしばである。

コース基礎医科学 I ではこの問題意識も持ちながら, 続く高密度カリキュラムへの導入として, 基礎医学総論を主体とする題材をできる限り体系的に扱っている。また, レポートの提出期限等を守るといって, 本来すでに十分身につけているはずの生活習慣を身につけさせる指導が必要な学生も一定の割合であり, 各種期限を多めに設定して, 期限を守れない学生に対する指導の機会を増やしている。

コースの構成としては, 生体の構造のもとで繰り広げられる機能動態を見る視点をユニット「細胞か

ら個体へ」で培い、生体の機能動態を構成する生化学反応の視点から機能動態の全体像を理解する視点をユニット「分子から生命へ」で学び、理化学的な視点から生体構造の中での機能動態が従う原理をユニット「自然と生命の理」で経験し、その生体の機能動態を調節する生体調節機能の仕組みをユニット「生体調節のしくみ」で理解する構成になっている。

4. コースの教育活動の点検・評価：コース基礎医学Ⅰの理解は多くの点でコース基礎医学Ⅱでの学習の前提となっており、コース基礎医学Ⅰの本来の履修期間である2学年前期の内に十分な理解度に到達できなかった学生には、コース基礎医学Ⅱの履修期間である2学年後期の早いうちにこれを習得できるよう、積極的な支援が行われている。しかし急速に進む学生の学習力の低下によって、多くのユニットで教える内容を削減せざるを得ない状況にある。自律的な学習能力も十分に備わらないことから、最低限の到達レベルや平均的な到達レベルは低下し続けている印象が強い。これらのレベル低下が、その後の課程に与える影響を慎重に見守りながら、意欲ある学生を落胆させないように教える内容を厳選していく必要がある。

1. コース名：基礎医学Ⅱ

2. コース責任者：岡部正隆

3. コースの教育活動概要：コース基礎医学Ⅱは2年生後期に実施され、コース基礎医学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」(榎山俊彦)、「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」(榎山俊彦)。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。評価はコース基礎医学Ⅱ総合試験、コース基礎医学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学Ⅱの評価か

ら総合試験制度を利用する。コース基礎医学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。コース基礎医学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。2017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キスト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：コース臨床基礎医学は、臨床基礎医学Ⅰと臨床基礎医学Ⅱをあわせて通年単位とすることになっている。試験は前期と後期に分けて行われるが、両方に合格しなければ通年単位の取得を認められない。

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。テュートリアル教育として長い間行われてきており、学生にもその目的などはかなりよく理解されてきている。

後期は8のユニットから構成され、講義系が4、実習・演習系が4である。微生物学を中心とした講義科目と実習科目であり、講義系として「細菌・真菌と感染」、「ウイルスと感染」、「寄生虫と感染」、「感染症総論」からなり、実習・演習系として「細菌学実習」、「ウイルス学実習」、「寄生虫学実習」、「感染・免疫テュートリアル」からなる。微生物は生命現象そのものとのつながりが深く、多種多様な感染症を引き起こす。現在、難病を含む多くの疾患は、その原因が不明であり、遺伝子研究などの積極的なアプローチにも関わらず、原因の究明につながる成果は少ない。このため、疾患の原因としての環境要因、特に感染との関係が、最近見直されつつある。この様な状況にあって、微生物学における教育では、単なる感染症の知識の詰め込みにとどまらない高度な内容が求められる。

講義ユニットでは、病原体のもつ性質・特徴を理解し、病原体を通じた生命現象の理解に力を入れている。また、これらの病原体によって生じる感染症の病態、治療法、感染制御に関しても学ぶ。これらを理解することで、感染症に関する臨床医学への橋渡しとなるのみならず、原因不明の難病など、微生物が関係すると考えられる疾患の研究に対処するための基礎力を身につけることが本コースの目標となっている。

実習では、「細菌学実習」、「ウイルス学実習」、および「寄生虫学実習」がある。ここでは、講義で学習した内容を、実習を通して実際に確認できるように配慮した。また、将来、臨床現場で使用される微生物関係の検査法を学ぶことで、検査の意義や限界を自ら考えることにも力を入れた。演習ユニットとしては、「感染・免疫テュートリアル」があり、講義と連動して、学生が主体的に感染・免疫に関連した事項を学習できるように、症例、エポックメイキングな論文、微生物に関する最近の話題など、学生が考えるための資料を提示した。これらを通して、感染・免疫に関する考えを自らまとめ、微生物に関して深く考える機会を与えることを目的とした。

4. コースの教育活動の点検・評価：前期の特色は基礎医学を基盤として、疾病や病変の基本的事項、行動、心理学の基本事項、放射線医学や薬物治療の基本を学ぶという点にある。今後臨床医学を学び理解していくにあたって、講義において基礎的知識を身につけるばかりでなく、実習を通じて医師としての相応しい言動、行動が出来るように人格的な面においても学んでいくことが期待されている。

しかし残念ながら、当該年度も講義における学生の出席状態は芳しくなく、遅刻、途中退席なども目立った。この様な状態に対して、厳しく対処できる枠組みを作ることはもとより、一つ一つの講義・実習を確実にこなし蓄積させていくことが、将来真摯な態度で患者を診ることにつながるという自覚を学生に持たせる教育もこれまで以上に重要なことと考えられる。

後期の微生物学は、生命科学や疾患の原因究明に関する研究教育としての重要性が増加している。また、その一方で、従来からの感染症に対処するための基礎的な教育も必要である。本コースでは、感染関連の知識・技能を集中的に学べることに關しては概ね成果をあげていると考える。

ただし、残念なことに3年生の科目を単なる通過点と考える学生も一部にあり、本年も十分な学習をしないまま試験を迎える学生が特に目についた。3年生の科目は良くも悪くも医学部らしい科目が集まっているので、4年生以降の臨床科目への橋渡しとして、しっかりと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：岩楯公晴
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係る領域からなっ

ており、法医学演習、実習を含む。実習としては、東京都監察医務院見学と血液型についてのテーブル実習を行い、演習として、写真などをもとにした症例検討を行っている。社会医学のうち環境保健医学に関する領域は4年生で学習する。

4. コースの教育活動の点検・評価：社会医学Ⅰはユニット「法医学」のみの小さなコースであり、死体現象や焼死、溺死、窒息等、他のコース、ユニットに含めるのが難しい法医学独特の内容からなる。本学の統合型カリキュラムの中ではやや異質かもしれないが、学生にとっては、コンパクトにまとまったコースとして学習しやすいのではないと思われる。

1. コース名：社会医学Ⅱ

2. コース責任者：柳澤裕之

3. コースの教育活動概要：オリエンテーションと講義5ユニットよりなる。各ユニット名とコマ数は、「オリエンテーション」（1コマ）、「疫学・保健統計」（8コマ）、「環境衛生」（4コマ）、「社会福祉・社会保障・医療経済」（3コマ）、「医療法規」（3コマ）、「地域保健・国際保健」（2コマ）である。

4. コースの教育活動点検・評価：毎回出席を取り、モニタリングしている。講義では、毎回プリントを配布して補足した。出席は開講当初は比較的よかったが、以後徐々に減少し、その後は10%以下であった。評価はCBTで行った。

社会医学は、環境や社会と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。

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、2013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、2016年度より、配属先の配属を研究テーマごととした。2017年度からは講座ごとの選択とテーマごとの選択を併用することとした。また、課外に研究を行っている学生への優遇措置も引き続き実施した。

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、2017年度も、EREとリンクして配属先を選択する学生がおり、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、実際にこの様な利用をしたかどうかは、学生の卒後の進路を見ないと判定できないので、この部分に関する評価には時間を要すると考える。

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ったが、この件に関しては、カリキュラムの改訂が行われ、2018年度から研究室配属の実施時期が再試験の終了後になった。

最近の問題としては、研究室配属などへの基礎教育への資金提供が減額された影響もあり、研究室配属の募集人数が以前に比べて減少していることがあげられる。現時点では、各講座・研究室により積極的な呼びかけを行っているが、今後もこの様な傾向が続くようであれば、何らかの抜本的な対策が必要となる可能性もある。

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「病理学各論実習」、「基本的臨床技能実習」が行われた。本コースの評価は、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、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。それぞれの教員は効率のよい講義ができるように毎年試行錯誤を続けているように思われるが、一方で4年生の学生側からすると CBT が控えていることもあり、その勉強時間(自己学習)の確保の為に講義への出席率は本年度もあまり芳しくなかったようだ。ただし、CBTの時期が8月に移動したことにより、学生に多少の余裕が

できた印象はあった。今後、臨床の先生方がコンパクトに纏められた貴重な講義内容の有効活用の為には、臨床医学に初めて接する4年生に分かり易い講義のやり方(クリッカー等の利用、プリントの工夫など)もさらに検討していく必要があるかもしれない。臨床実習前の講義をどのように行うのか、今後も議論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幅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、2016年9月2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、臨床系のチャ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7日）、後期試験（7月19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：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ッショナルリズムを育成する。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、TOEFL、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1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25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、2018年9月14日、15日の2日間、ポストクリニカルクラークシップOSCEを予定している。

# 看護学科

教学委員長 田中幸子

## 1. 教学委員会

委員長：田中幸子、委員：高橋衣（学生委員長，1学年担当），嶋澤順子（カリキュラム委員長，2学年担当），梶井文子（学習評価システム委員長，FD委員長，3学年担当），細坂泰子（研究委員長，4学年担当），北素子（オブザーバー）

## 2. 入学式及びオリエンテーション

入学式は，4月6日（木）に西新橋において医学科と合同で行われ，新入生60名（うち男子1名，女子59名）が入学した。その後，国領キャンパスにて新入生と保護者への学校紹介，学生食堂ベラでの懇親会が行われた。シンポジウムでは児玉久仁子氏（4期生），本橋良美氏（12期生），小川智宏氏（19期生）の3人に，看護職としてのキャリア形成について講演をしていただいた。スタートアップ研修は，国領校および医学科の教学委員会と協働して，4月11日（火）に国領校体育館にて実施した。

## 3. 2017年度の看護学科在学生

1年生：60名，2年生：61名，3年生：63名，4年生：61名，合計：245名（2017年4月1日）

## 4. 2017年度カリキュラムの概要

今年度1年生から2017年度新カリキュラムが8つの新しいディプロマ・ポリシーの基に開始され，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16単位，「看護専門基礎科目」6単位，「看護専門科目」の16単位を履修した。2年生～4年生は2012年度カリキュラムで履修が進められ，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，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。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44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，看護専門科目の選択科目から2単位以上を履修した。

総合実習＜国外実習コース＞では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25日（月）～10月8日（日）に看護学科4年生2名がセントトーマス病院で2週間，10月30日（月）～11月22日（水）にKCLの2年生2名が第三病院および附属病院で臨地実習を行った。選択科目の国際看護実践では2018年3月4日（日）～12日（月）に3年生14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。看護師教育課程は130単位以上，保健師教育課程は136単位以上，卒業に必要な単位を修得した。

## 5. 看護への思いを新たにする式

8月26日（土）に本学関係者，ご父母をお招きし，式典が行われた。式に先立ち学生は自分の「看護への思い」を表明し，続く式典で，北学科長から「看護への思いを新たにする式」の意義についてお話があり，2年生60名が「誓いの言葉」を述べた。3年生の学生会長から「ともし火」が継承された。

## 6. 学生，教学委員，学生委員会，カリキュラム委員合同会議

会議は6月28日（水）に開催し，授業，施設改善等について意見交換を行った。授業の席順，教室のスクリーンの見えにくさが指摘され，席順は曜日ごとに変更し，学習環境の改善のために急遽，スクリーンの増設を行った。

## 7. Faculty Development

学生の論理的思考・行動を育成する教員の教育力を向上することを目的として，7月1日（土）に，安酸史子先生を招聘し「よりよい実習指導に向けて－理論と実践を学ぶ－」を，2018年3月9日（金）に，織井優貴子先生を招聘し「シミュレーションを用いた授業（教授）設計と評価のプロセス」をFDとして実施した。

## 8. 保健師・看護師国家試験

学生委員会を中心に国家試験対策講義を計5回実

施した。第107回看護師国家試験は61名が合格（合格率100%）、第104回保健師国家試験は、16名が合格（合格率82.4%）であった。

# 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. 2017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：2016年8月29日（月）から9月17日（土）

試験日：2016年10月1日（土）に小論文、外国語（英語）、面接が行われた。

応募者24名・受験者24名・合格者24名・入学者24名

#### 第2次募集：

出願期間：2016年12月26日（月）から2017年1月14日（土）

試験日：2017年1月28日（土）に小論文、外国語（英語）、面接が行われた。

応募者21名・受験者20名・合格者19名・入学者18名

### 2) 入学生および派遣科

2017年度の入学者は合計42名となった。また、大学院生の総数（1年～4年）は149名となった。2017年度大学院1年生の氏名および派遣科、選択カリキュラムの再派遣科は一覧の通りである。（表1）

### 3) 社会人の受け入れは2008年度二次募集から

行っており、2017年度は8名が入学した。

4) 2017年度の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. 2017年度の主な行事・カリキュラム

1) 2017年度大学院の入学式は4月3日（月）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、授業を夕方以降や土曜日、e-learningシステムを使用して授業を行ったのは以下の通りである。

- ・医学教育学
- ・医学研究法概論
- ・医の倫理
- ・医療統計学
- ・疫学・臨床研究
- ・英語論文執筆の実践的方法論

2) 選択カリキュラムは、2018年3月末日まで派遣科、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28日（金）に、大学院1年生と学長、大学院委員会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会議室で行った。

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18日（土）と12月16日（土）の計2回、13時から5階講堂にて開催された。第1回12名、第2回13名の計25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) 英語教育のアドバンスドコースを取り入れることを目的として新たに共通カリキュラム選択科目として英語論文執筆の実践的方法論を開講した。

### 3. 2017年度におけるその他の主な審議・報告事項

1) 2017年度のリサーチ・アシスタントは51名、ティーチング・アシスタント34名であった。

2) 2017年度にリサーチ・レジデントを申請したのは71名、うち63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

大学院教授から推薦があった場合、准教授も研究科教員として任用することとなり、2017年度から運用が始まった。

朝比奈昭彦教授：授業細目「皮膚科学」  
(2017年5月1日付)

渡部文子教授：授業細目「分子行動科学」  
(2017年6月1日付)

玉利真由美教授：授業細目「分子診断・治療学」  
(2017年9月1日付)

森田紀代造教授：授業細目「循環器外科学」  
(2017年10月1日付)

石渡賢治准教授：授業細目「熱帯医学・医動物学」  
(2017年10月1日付)

吉田正樹教授：授業細目「感染・化学療法学」  
(2017年11月1日付)

鈴木正彦准教授：授業細目「神経内科学」  
(2018年3月1日付)

4) 2017年度のポスト・ドクトラル・フェローに継続申請2名の応募があり、採択をした。

5) 2017年度における学位取得者は大学院修了による37名、論文提出による32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2017年度に2回実施した。第1回(通算59回)は6月3日(土)に行われ、応募者24名、受験者23名、合格者19名、第2回(通算60回)は10月21日(土)に行われ、応募者27名、受験者27名、合格者23名であった。

7) 2017年度の学外共同研究費補助として、9件を採択した。(表3)

8) 同窓会振興資金による海外派遣助成に11名から申請があり、11名全員(大学院生10名、助教1名)を同窓会に推薦した。(表4)

9) 2017年度大学院研究助成金(大学院2・3年生対象)を22名に交付した。(表5)

10) 東京慈恵会医科大学医学研究科研究推進費について、2017年度は継続申請2件と新規申請に応募のあった4件のうち2件、計4件を採択した。(表6)

11) 東京慈恵会医科大学萌芽の共同研究推進費について、2017年度は応募件数20件のうち5件を採択した。(表7)

12) 第3回東京慈恵会医科大学伊達会賞は2016年度学位取得者から3名を選出し、9月13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」候補者の推薦を承認した。

14) 2016年度に設定した学位審査基準をもとに、5月より「学位論文審査評価表」の運用を開始した。5つの審査項目に基づく評価、Thesisの概要・目次・図表・参考文献等の適切性と体裁、倫理面の適切性を確認項目としており、審査委員長は総合評価をA～Dの4段階で行う。A～C評価は合格、D評価となった場合には申請者に対しては、今後の審査対応について追加指示することとした。

15) 学位論文審査委員の偏りを改善し、かつ専門性を重視するため、准教授の大学院教員任用を開始し、2017年度は2名の准教授が任用された。

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) 「学位規則」を改定し、学位論文は学位授与1年以内に全文、やむを得ない事由がある場合には、研究科長の承認を得てその要約をインターネット公表することを明記した。

18) 「博士(医学)に関する学位論文審査施行細則」を改定し、参考論文の定義について、原著論文と短報は参考論文として認め、総説および症例報告については除外した。また、主論文は学位申請時に発表から5年以内と発表時期の制限を設けているが、参考論文については定めなかったこととした。

19) 「論文提出による学位論文審査内規」を改定し、学則に準じて、学位審査ではなく「学位論文審査」を正式名称とした。

20) 学位論文申請に関して、出版社によって学術リポジトリへ掲載を許可する論文形態が異なり、条件も煩雑化しているため、具体的な掲載条件を確認できるように、転載許諾証明書を改定した。また、今後は学位申請者本人が直接学術情報センターに掲載用論文データを提出させることで、学位申請者自身が転載許諾について責任をもつ運用に変えていくこととした。

21) 「論文提出資格取得のための外国語試験施行細則」を改定し、単位取得者の外国語試験免除期間を大学院入学後10年以内とした。

22) 「研究生に関する規程」を改定し、博士課程の単位取得者の身分を(1) 本学教員は本学教員、(2) 本学職員は職員かつ研究生、(3) 本学教職員以外は研究生とすることとした。

23) 「博士課程単位取得者に関する内規」について、本学就業規則に基づく療養休養、育児休養、産前・産後休暇について、単位取得者本人より申請があれば、大学院委員会の承認をもって、単位取得者の期間を延長する場合があるとし、延長期間は就業規則に準ずることとした。

24) 「大学院学則」を改定し、第3条：専攻と課程の名称表記順の修正、第16条：修士課程の単位基準時間の変更、第12章および第38条：博士課程の研究生について追記を行った。

25) 学位申請申請受付の締切日を毎月20日（祝休日の場合はその前日）に変更した。

26) 学位申請に関して、Thesis表紙に記載する所属名や、論文目録・論文要旨の文字サイズやフォントについて、申請者毎で異なっていたため、見本フォーマットを用意した。また、今後は論文目録・論文要旨等に記載する主論文の和訳名とThesisの題目とを統一させていくこととした。

27) 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2017年度も改定した。

28) 文部科学省がんプロフェッショナル養成事業「関東がん専門医療人養成拠点」(代表校：筑波大学)に加わり、がん研究者の人材養成を推進するため、2018年度より、(1) がんゲノム医療コース、(2) 小児・AYA・希少がんコース、(3) ライフステージがんコースの3つを設け、各コース年間1名計3名以上のがん研究の大学院生を受け入れることとした。

29) 学外で研究をすすめる大学院生への情報提供を目的に大学院医学研究科（博士課程）公式サイトを7月に新設した。

30) 学位申請者より問合せの多かった学位申請の流れや転載許諾の内容が判るように、「学位申請の手引き」を作成し、イントラネット及び公式サイトに掲載した。

31) 入学後の手続きや勤務・届出関連の手続き、各種サービス内容をまとめた入学案内を作成し、新入生を対象に配布した。

表1 1年生名簿

番号	氏名	派遣科	再派遣科	
1	吉田絵理子	地域医療プライマリケア医学		
2	佐々木麻里子	分子腫瘍学		
3	桑田 剛	分子診断・治療学		
4	阿久津泰伴	耳鼻咽喉科・頭頸部外科学	分子疫学研究部	
5	本澤 訓聖	糖尿病・内分泌内科学		社会人
6	保坂 悠介	呼吸器内科学		
7	高田 直樹	消化器外科学	遺伝子治療研究部	
8	永井 洋介	糖尿病・内分泌内科学		
9	千葉 浩介	小児科学		社会人
10	羽村 凌雅	消化器外科学	遺伝子治療研究部	社会人
11	山元 駿	整形外科	ブリティッシュコロロンビア大学メカニカルエンジニアリング学科	
12	田中 祥朗	循環器内科学		
13	長谷川瑛洋	産婦人科学	国立成育医療研究センター細胞医療研究部	
14	馬場 俊輔	小児科学		
15	佐藤 龍一	整形外科	大阪大学大学院医学系研究科運動器医工学治療学	
16	松野 博優	神経内科学	再生医学研究部	
17	山崎 幹大	神経内科学	東京都健康長寿医療センター研究所	
18	小林 大晃	熱帯医学・医動物学		
19	小泉 彰郎	消化器内視鏡診断治療学		
20	児玉 早	法医学		
21	西川 彩花	分子疫学		
22	高橋有希子	産婦人科学	茅ヶ崎市立病院産婦人科	
23	田邊 真希	神経内科学	杏林大学大学院医学研究科内科系脳卒中医学分野	
24	河合 裕成	消化器外科学	国立国際医療研究センター肝炎・免疫研究センター	
25	久保 優子	包括がん医学		
26	松谷 大輔	糖尿病・内分泌内科学		
27	川島 雅晴	腫瘍・血液学	東海大学総合医学研究所造血腫瘍分野	
28	竹内 理華	器官・組織発生学	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科	
29	伏見 淳	呼吸器、乳腺・内分泌外科学	基盤研究施設（分子細胞生物学）	
30	張 萌琳	包括がん医学		
31	平野 雅史	膠原病内科学		
32	千原 真未	皮膚科学		
33	山本 和佳	腎臓内科学		
34	岡島 英梨	循環器内科学		社会人
35	中野 嘉子	分子腫瘍学		
36	山下 祐	整形外科	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科	社会人
37	山中 将太	循環器外科学		
38	岡部 宏文	麻酔科学・侵襲防御医学		
39	佐藤 秀範	循環器内科学		社会人
40	金 義道	眼科学	東京都医学総合研究所視覚病態プロジェクト	社会人

41	伊藤 祐太	皮膚科学	ブリガム・アンド・ウィメンズ病院皮膚科	社会人
42	溝渕 圭	眼科学		社会人

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28日	12時30分～14時	高木2号館 南講堂	武田 聡 教授
特別講義Ⅱ	7月28日	14時10分～15時40分	高木2号館 南講堂	猿田 雅之 教授
特別講義Ⅲ	7月28日	16時～17時30分	高木2号館 南講堂	ミヤケツトム 客員教授

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7回)	35万円
2	細胞生理学講座	南沢 享 教授	筋肉の構造と機能の調和性への階層縦断的理解をめざして	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16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	細菌学講座	水之江義充 教授	細菌の生存戦略・ストレス応答・病原性に関する横断的研究	35万円
6	熱帯医学講座	嘉糠 洋陸 教授	第4回東京ベクターエンカウンター・病原体媒介節足動物研究の最前線	35万円
7	心臓外科学講座	坂東 興 教授	心臓血管外科手術の早期死亡ならびに合併症発症に及ぼす術前・術中因子の影響: JACVSDを用いた大動脈弁置換・大動脈弁置換+冠動脈バイパス術症例の後ろ向きコホート研究	25万円
8	臨床医学講座	松浦 知和 教授	統合オミクス技術による網羅的宿主因子解析を基軸としたC型肝炎ウイルスの複製増殖および病原性発現機構の解明と肝疾患の新規診断・治療法開発への応用	35万円
9	人間科学教室	三崎 和志 教授	生命倫理教育の質的向上の可能性の探究	10万円

表4 同窓会振興資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	西岡 成知	循環器外科学	大学院2年	アメリカ	アメリカ心臓病学会(AHA) 学術集会2017	The impact of body mass index on early mortality and morbidity after coronary artery bypass grafting in elderly patients: emaciation versus obesity-which is worse?
2	古橋 広人	消化器内視鏡診断治療学	大学院2年	アメリカ	アメリカ消化器病週間(DDW2017)	Clinical validity and cost effectiveness of prophylactic tropical steroid injection on prevent stricture after widespread esophageal endoscopic submucosal dissection
3	藤本 俊成	腎臓内科学	大学院2年	アメリカ	米国腎臓学会(ASN)	薬剤誘導細胞除去システムを用いた異種間での in vivo 腎臓再生の検討

4	松井 寛昌	消化器内視鏡診断治療学	大学院2年	スペイン	第25回UEGW	Comparing risks of adverse events associated with percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG) placement between the modified introducer technique and the overtube assisted pull technique
5	吉井 顕	循環器内科学	大学院3年	アメリカ	アメリカ心臓病学会 (AHA) 学術集会 2017	心臓におけるナトリウム-糖輸送体共輸送体の制御機構と病態への関与
6	菅野 宏	消化器外科学	大学院3年	アメリカ	第12回 Academic Surgical Congress	大腸癌に対する NF- $\kappa$ B 阻害剤併用放射線治療の抗腫瘍効果の検討 (Inhibitor of NF- $\kappa$ B enhances the antitumor effect of radiation therapy in colorectal cancer)
7	斎藤 庸博	消化器外科学	大学院3年	アメリカ	第12回 Academic Surgical Congress	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ Pomalidomide enhanced antitumor effects of gemcitabine and nab-Paclitaxel in pancreatic cancer cells</li> <li>・ Preoperative platelet-to-albumin ratio predicts outcome of patients with bile duct carcinoma</li> </ul>
8	井内 裕之	糖尿病・内分泌内科学	大学院4年	アメリカ	American Diabetes Association 77th Scientific Sessions	Baroreflex failure plays an important role in the development of diabetic cardiomyopathy via oxidative stress in type 2 diabetic rats
9	安田 淳吾	消化器外科学	大学院4年	アメリカ	第12回 Academic Surgical Congress	Novel development of navigation surgery by augmented reality using a tablet PC
10	柴崎 奈々	消化器内視鏡診断治療学	大学院4年	アメリカ	World Molecular Imaging Congress 2017	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
11	齋藤 良介	産婦人科学	助教	オーストラリア	ESGO2017	Limited development of proliferation activity monitored by ki-67 expression in repeatedly relapsed malignant peritoneal mesothelioma

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	有村 大吾	整形外科	神経科学研究部	小動物用 MR 機器を使用した慢性痛の脳内機構解明
2	2	西岡 成知	循環器外科学		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
3	2	隈本 智卓	消化器外科学	生化学講座	大腸癌における DYRK2 の転写制御機構の解明
4	2	市川 晶博	呼吸器内科学		特発性肺線維症 (Idiopathic Pulmonary Fibrosis: IPF) における老化細胞除去機構の解明
5	2	西村 尚	消化器内科学		がん分子標的の特異的な光線免疫療法 (photoimmunotherapy: PIT) を応用した治療法の開発

6	2	竹田 裕介	糖尿病・内分泌内科学		糖尿病腎症における ROCK2 の機能解明
7	2	赤嶺 友代	糖尿病・内分泌内科学	東京都医学総合研究所	Rho/Rho kinase を標的とした糖尿病性神経障害の病態解明
8	2	高石 慎也	耳鼻咽喉科・頭頸部外科学	分子免疫学研究部	スギ花粉症治療米の T 細胞に対する免疫活性と IgE 結合性についての検討
9	2	代永 秀幸	分子疫学		消化管癌における転写因子 CDX2 の有用性の検討：術後補助化学療法の治療効果を予測し得るか？
10	3	大橋謙之亮	糖尿病・内分泌内科学		糖尿病合併症におけるミネラルコルチコイド受容体の作用の研究
11	3	務基理恵子	地域医療プライマリケア医学		日本語版 Patient Centered Assessment Method (J-PCAM) および評価実施のためのユーザーガイドの作成と信頼性・妥当性の検証
12	3	河内 文江	小児科学	細胞生理学講座	右室圧負荷ラットモデルにおける 2D-speckle tracking の線維化評価の有用性
13	3	横山 寛	消化器内科学	臨床検査医学講座	非アルコール性脂肪性肝炎の線維化機構の解明と新規診断法の開発
14	3	米本 圭吾	整形外科学	細菌学講座	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
15	3	五十嵐 元	分子疫学		プロポリスによるアトピー感作予防効果に関するランダム化プラセボ比較試験
16	3	三輪 沙織	小児科学	遺伝子治療研究部	ACK2 前処置によるムコ多糖症 II 型ならびにファブリー病 ex vivo 遺伝子治療法の開発
17	3	田原 麻由	小児科学	再生医学研究部	マンガン造影磁器共鳴画像を用いたドラベ症候群モデルラットのでんかん原性獲得過程の解明
18	3	吉年 俊文	地域医療プライマリケア医学		尿路感染症を疑う小児患者における尿 point-of-care gram stain の有用性
19	3	堀口 涼子	眼科学	臨床疫学研究部	専門職連携と医師中心性が医療専門職の熱達志向性や職業的アイデンティティに及ぼす影響について
20	3	菅野 宏	消化器外科学	遺伝子治療研究部	直腸癌に対する NF- $\kappa$ B 阻害薬併用放射線療法の検討
21	3	岡林 佑典	腎臓内科学	日本医科大学解析人体病理学	ラット抗糸球体基底膜抗体腎炎発症に関わる CD8 陽性細胞の同定と PPAR $\alpha$ によるその制御作用に関する検討
22	3	斉藤 庸博	消化器外科学	遺伝子治療研究部	睪癌細胞株に対する免疫調節薬併用抗癌化学療法の抗腫瘍効果増強作用の検討

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	岡部 正隆	解剖学	妊娠中毒症原因遺伝子 Gcm1 の細胞生物学的機能の解明と哺乳類進化における役割の検討	1 / 2 年	3,000	3,000
2	近藤 一博	ウイルス学	認知症を標的とした疲労による老化促進機構の解明と予防法の開発	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	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	2 / 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した新規肝線維化バイオマーカーの探索	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			
佐々木 敬	臨床医学研究所	内科学講座(糖尿病・代謝・内分泌内科) 内科学講座(総合診療内科) 基盤研究施設(分子細胞生物学)	生体ガス分析を用いた痛みと疲労のバイオマーカー探索	2,000
坂東 興	心臓外科学講座	細胞生理学講座 救急医学講座 心臓外科学講座	心筋障害を検出する新たな尿中バイオマーカーの探索	2,000
山田 幸司	生化学講座	内科学講座(消化器・肝臓内科) 基盤研究施設(分子細胞生物学)	PKC $\delta$ 分泌の実体解明に基づく肝癌の新規診断・治療戦略	2,000
工藤 麗	外科学講座	生化学講座 解剖学講座	乳癌転移巣からの腫瘍オルガノイドを用いた小数転移乳癌の分子メカニズムの解析	2,000
玉利真由美	基盤研究施設(分子遺伝学)	皮膚科学講座 基盤研究施設(分子細胞生物学)	乾癬のトランスクリプトーム及びメタボロミクス解析による病態解明	2,000

表8 伊達会賞

氏名	学位番号	学位取得日	論文名	雑誌名
辻 恵	甲1020号	2016年5月11日	Enhanced long-term potentiation in mature rats in a model of epileptic spasms with betamethasone-priming and postnatal NMDA administration (ベタメサゾンとNMDAによって誘発される幼弱期けいれん性疾患モデルの成熟後高次脳機能の異常)	Epilepsia
木村 正	甲1030号	2016年12月28日	Evaluation of first ray mobility in patients with hallux valgus using weightbearing CT and a 3D analysis system: a comparison with normal feet (荷重位CTと3次元解析システムを用いた外反母趾患者における母趾列の可動性評価: 健常足との比較)	Journal of Bone and Joint Surgery - American Volume
小林 雅邦	甲1033号	2017年1月25日	Influence of reviewers' clinical backgrounds on interpretation of confocal laser endomicroscopy findings (胃表層性病変の共焦点内視鏡画像の読影に関する国際多施設共同研究)	Endoscopy

# 大学院医学研究科看護学専攻修士課程

専攻長 櫻井尚子

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。

## 1. 2017年度入学生

2017年度入学生は9名である。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2名、地域連携保健学3名である。科目履修生は、がん看護学分野1名である。在籍者数（科目履修生を含む）は23名となった。

## 2. 2018年度入学選抜および入学生

入学説明会を7月4日（火）に実施し、参加者は8名であった。入学試験出願期間は8月1日（火）から9月30日（土）であった。出願資格認定試験は10月8日（日）に実施し、志願者は2名であり合格した。入学試験は、10月15日（日）に専門科目と外国語（英語）および面接を実施した。その結果、20名の応募があり、12名が合格した。

## 3. 2017年度修了生

修士論文発表会を2018年2月24日（土）大学管理棟にて開催し、学生11名の研究発表があり活発な質疑が行われた。修士論文が2018年2月27日（火）に提出され、11名が修士（看護学）を取得した。（表1）

## 4. 研究計画発表会および大学院（看護学専攻修士課程）研究助成

研究計画発表会が2018年1月20日（土）大学管理棟にて開催し、学生10名の研究発表があり活発な質疑が行われた。発表した学生は、「大学院（看護学専攻修士課程）研究助成」の2017年度公募に応募し、審議の結果、10名に交付を決定した。（表2）

## 5. 看護学専攻課程変更認可申請

看護学専攻博士後期課程新設に向けて、2018年3月19日（月）、文部科学省に看護学専攻課程変更認可申請書を提出した。

## 6. 高度実践看護師教育課程（在宅看護）申請

専門看護師教育課程（在宅看護）を日本看護系大学協議会に7月に申請し、2018年2月に認可された。

## 7. Faculty Development (FD)

テーマ「論文の作成・投稿・査読の受け方」について、講師は落合亮太准教授（横浜市立大学）にて、6月5日（土）13:00~16:00に、カンファレンスA・B（大学管理棟）で実施し、参加者48名（学生を含む）であった。

表1 2017年度修了生

氏名	専攻分野	研究テーマ
加瀬 美郷	成人看護学	ICUで身体拘束を受けた患者の体験
近藤 直子	成人看護学	集中治療室における心臓血管手術を受けた高齢患者の睡眠状態と回復意欲との関連
一木ひとみ	地域連携保健学	20年以上仕事を継続してきた女性労働者の働き続ける力
柳 朝子	がん看護学	EGFR 阻害薬による爪囲炎及びセルフケアの実態と関連する因子の探索
五藤 陽子	看護管理学	キャリア中期看護師の組織コミットメントと職場ソーシャル・サポートとの関連 ～特定機能病院の病棟に勤務する看護師の臨床実践力に着目して～
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職業ストレスと入所者急変時の体制
杉内 誠	母子健康看護学	乳幼児期における父親役割と子どもの気質との関連
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安定した血糖コントロールの維持に至る過程
菊地由香利	地域連携保健学	運動性失語症者の思いを汲み取るための訪問看護師の思考と行動
佐藤さとみ	地域連携保健学	特定保健指導の積極的支援対象者が初めての積極的支援を終了した過程～健康認識と行動の変容に焦点をあてて～
田中 格子	地域連携保健学	健康診断後の医療機関未受診労働者の受療行動獲得への産業保健師の支援

表2 大学院（看護学専攻修士課程）研究助成

氏名	専攻分野	研究テーマ
渡部 愛	がん看護学	中年期の早期子宮がん患者のセクシュアリティに関する体験
伊東佑里子	がん看護学	術後化学放射線治療を受けた頭頸部がん患者のセルフケアの様相
藤本 麗子	がん看護学	がん集学的治療を終えて緩和医療を受けるがん患者の思い
松澤真由子	看護管理学	都内中小病院における感染対策および地域ネットワークの実態と感染対策担当看護師への支援
湯本 美穂	看護管理学	介在宅療養支援診療所に就労する看護師の経験
柏崎 真由	母子健康看護学	NICU・GCUに入院した早産児の退院時母乳育児に関連する要因
末延 睦与	母子健康看護学	初産婦の妻に付き添う夫の分娩支援への思いとそのプロセス
長根 彩子	地域連携保健学	高齢母親を介護する息子介護者が訪問看護を受け入れるまでの気持ち
松本 祥子	地域連携保健学	大学病院における病棟看護師と退院支援・退院調整看護師の退院に関するスクリーニングシートを活用した退院支援の必要性の認識について
小林 香里	地域連携保健学	市町村保健師がアルコール関連問題を持つ養育世帯に対して行った支援内容

# 学術情報センター

センター長 南 沢 享

教授：南沢 享 細胞生理学  
 教授：岡崎 真雄 医学英語  
 教授：芦田 ルリ 国際交流

## 図 書 館

### 1. 年間実績（西新橋）

#### 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
69,897	35,245	62,510	95,220	262,872	3,088	4,299
受入誌（冊子）数			電子ジャーナル提供数			
和		洋		和	洋	
種		種		種	種	
591		96		1,091	7,377	

#### 2) 図書購入費および製本費

単行書購入 費	雑誌購入費	計	製本費	
			金額	冊数
円	円	円	円	冊
11,609,355	17,337,805	28,947,160	1,318,464	678

#### 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
8,051	1,775	1,964	3,018	64,761	111,734

\*セルフサービス件数を除く

### 2. 年間実績（国領分館）

#### 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
66,755	11,784	9,685	4,424	92,648	2,268	995
受入誌（冊子）数						
和		洋				
種		種				
242		44				

#### 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
7,170,127	4,819,873	11,990,000	623,484	309

#### 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
7,629	413	47

### 3. 主な事項

#### 1) 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および文献複写サービスのための図書館システムの管理を担当した。

#### 2) 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

電子ジャーナルのみの購読への切り替えをさらに進めた。電子ジャーナル、データベースの利用説明会や講習会を随時開催した。

#### 3) 「教育・研究年報（2016）」「英文研究年報（Research Activities 2016）」の編集作業

今年度から原稿の回収時期を早めることで、両年

報とも前年度より3か月早く、2017年内(12月)に発行された。

#### 4) 電子メールを利用した最新医学・医療情報の提供

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。

#### 5) 他大学・機関との相互利用協力

今年度は、受付(貸)は日本医師会からが最も多く(132件)、依頼(借)は東京医科大学が最も多かった(97件)。

#### 6) 「リモートアクセスサービス(電子ジャーナル・データベース)」へ対応

派遣病院や自宅から電子ジャーナルやデータベースに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。利用登録者は2,873人である(2018年3月31日)。

#### 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講習会(大学院共通カリキュラム「医学研究概論」の授業を兼ねる)を企画・実施した(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11日(木)「アクセプトされやすい臨床医学研究論文(英文)の書き方」相澤良夫客員教授
- ・5月16日(火)「今日から始める論文作成～論文作成のプロセスすべて教えます!～」辰巳徳史助教(解剖学講座)
- ・5月18日(木)「How to Give Good and Bad Presentations in English」岡崎真雄教授(学術情報センター医学英語研究室)
- ・5月30日(火)「論文から特許出願へー知的財産化への英文ライティング技術」小原平教授、染谷悦男非常勤講師(英語研究室)

延べ267名の参加があった。

#### 8) 医学部学生演習への支援

医学科1年生のコース医学総論Ⅰのユニット「医学総論Ⅰ演習」情報検索演習、医学科2年生のコース医学総論Ⅱのユニット「医学総論Ⅱ演習」の情報検索演習、医学科3年生のコース医療情報・EBMコースのユニット「医学統計Ⅱ演習」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支援した。

#### 9) 大学院生および教職員対象の情報検索演習の担当

医学研究科看護学専攻修士課程の新入生を対象と

した図書館案内および情報検索演習(2回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回計48名)と「看護監督者研修プログラム」(1回18名)、研修医を対象にした「シミュレーション研修」(8回40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12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、2017年度は3回実施し、延べ29名の参加があったほか、診療支援ツールUpToDateの利用説明会およびユーザ登録ヘルプデスクを西新橋キャンパス2号館と葛飾医療センターで開催し、利用説明会計16名、ユーザ登録ヘルプデスク計125名の参加があった。

#### 10) 学術リポジトリ(本学発行物のインターネット公開)の管理・運用

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。学位規則の一部を改正する省令(2013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に加え、主論文の学術リポジトリによるインターネット公開を行った。なお、学位規則変更にもなう学位論文の電子公開に関して、転載許諾手続きについての問い合わせ先として編集室が指定された。2017年度の来館・電話・メール等での対応は20件であった。

#### 11) 図書館のリノベーションの推進

図書館利用環境の整備として以下の作業を行った。

- (1) 書庫1～4層への机(照明器具付き)の入替および書庫3～4層の個室整備
- (2) 閲覧室1階の集合教育とグループ学習のエリアの整備
- (3) 有線ネットワーク整備

## 標 本 館

### 1. 標本・視聴覚資料

#### 1) 標本数

マクロ標本	1,472点
顕微鏡標本	2,549点

#### 2) 視聴覚資料

ビデオ・プログラム	1,898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	76セット
語学プログラム	206セット
その他	79セット

## 2. 主な事項

### 1) 総合展示

2017年度末で退任される教授のうち、以下、2テーマの展示を、2018年1月22日(月)～2月2日(金)に大学1号館ロビー、高木2号館地下1階ロビーにて開催した。

「千葉県東葛北部医療圏における地域医療連携」

東條克能教授(内科学講座(糖尿病・代謝・内分泌内科))

「臨床研究に学ぶ白血球に対する化学療法の進歩  
-To look back on my road walked-

薄井紀子教授(大学直属)

### 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。

## 写 真 室

### 1. 年間実績

- 1) 撮影・スライド作成：119件(3,848枚)
- 2) ビデオ編集機の利用：45件(183時間)
- 3) プレゼンテーション用ポスター作成：630件(11,737枚)
- 4) 35mmスライド画像入力サービス 13件(615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した。なお、他医療機関への診療情報提供のためのレントゲンフィルム複製サービスは使用機器のサポートおよび消耗品販売の中止に伴い、2016年度をもって中止した。

- 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。

## 史 料 室

### 1. 年間実績

#### 1) 利用状況

	利用者数(件)	合計(件)
見学・資料閲覧	学内	22
	学外	110
資料提供・貸出	学内	48
	学外	39
調査	学内	96
	学外	69

### 2. 主な事項

- 1) 展示ケース内展示物の燻蒸

標記展示物にカビ様の再発生が見られ業者による再調査を行った(調査業者：エフシージー総合研究所)。結果は死滅跡であったため、湿度管理を行うことで対応していくこととした。

## 医学英語研究室

教授：岡崎 真雄

### 教育・研究概要

#### I. 概略

医学英語研究室では岡崎真雄教授によって医学英語に関する教育・研究活動を行っているほか、Jikeikai Medical Journalなどの大学刊行物の編集・英文校正業務や、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

2017年度の担当は、以下のとおりである。

1. 医学科2学年：コース外国語Ⅱのユニット「一般英語Ⅱ」(30コマ)
2. 医学科3学年：コース外国語Ⅲのユニット「医学実用英語Ⅰ」(24コマ)

#### 「点検・評価」

##### 1. 図書館

リコー社図書館システム「リメディオ」の使用を継続した。リプレイスに伴い、マイライブラリ機能(インターネット経由での貸出状況・履歴の確認、貸出期間延長、予約手続き、図書館からの個人あて

通知)を2018年度から利用開始するための準備をした。

図書・雑誌に関しては、教職員からの推薦、学生からの希望、新刊情報を考慮し、本学の教育・研究・診療の現状に即した資料を収集するように努め、概ね前年度と同傾向内容の購入・整備、利用契約であった。

情報サポート、利用者支援の対応では、非対面型のサポートが必要が高まっており、ホームページに説明方法の説明を掲載して対応した。

「教育・研究年報(2016)」「英文研究年報(Research Activities 2016)」については、例年、年度末3月の発行だったが、情報をより新鮮な段階で提供すべく、原稿の回収時期を早めた。その結果、2017年度は、12月に発行できた。

学術リポジトリの登録対象の学術論文は、オープンアクセスの動きに対応するために、12月1日(金)から、学外発行雑誌掲載を含むすべての学術論文を登録対象とすることとした。当面は学内から登録申請のあった学術論文を登録していく予定である。

## 2. 標本館

液浸標本のメンテナンスを進めているが、2017年度は152点を新ケースに入れ替えた。病変部位が確認できるように標本を入れる向きにも注意し、必要に応じ解説を加えた。

利用のあった視聴覚資料は26点であった。標本館で視聴覚資料が利用できることを知らない学生・教職員に対し、周知することが今後の課題と考えられた。

学会用備品の貸出は、机、折りたたみ椅子、ワイヤレスマイク、テーブルクロスの貸出が中心であった。標本館委員会にて、利用の少ない備品は、必要最少個数のみの保管でよいとの意見で一致し、次年度に廃棄処理を進めることとした。

総合展示は、高木会館ロビーが使用できなくなったため、2017年度は、大学1号館ロビー、高木2号館地下1階ロビーで開催した。通行の多い場所での開催が望まれるので、他場所でより適切などころがないかに注意することとする。

## 3. 写真室

大学公式行事の写真撮影、ビデオ撮影を担当した。撮影からプリントおよび編集までを写真室で一貫して実施することにより、情報漏洩の防止、コスト削減、時間短縮、焼き増しや画像修正など事後処理への柔軟な対応が可能であるため品質と併せて高い評価を得ている。

## 4. 史料室

史料室業務は、専任のパートタイム職員(週3日)が担当し、図書館職員が補助をした。専任のパートタイム職員が2017年度末で定年後嘱託の期間満了となり退職となるため、2018年度以降は、史料室業務は図書館職員が兼任で担当する予定である。

## 5. 医学英語研究室

医学英語研究室では、例年通りの活動を維持できた。さらに国際交流センター主催のインターナショナルカフェに岡崎教授が積極的に参加して、学内・国外の医学生交流を支援することができた。

# 国際交流センター

センター長 芦田 ルリ

## 教育・研究概要

4月より国際交流センター長に芦田ルリ教授(学術情報センター)が就任した。

### 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、4月～2018年3月の期間で226名(男子学生62名、女子学生64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2017～2018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 4名
- ・Stanford University 2名
- ・Ludwig-Maximilians-Universität München 2名
- ・University of California, Los Angeles (UCLA) David Geffen School of Medicine 5名
- ・University of Leeds 2名
- ・Chulalongkorn University 2名
- ・National University of Singapore 3名
- ・その他 2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10日(木)(1年生6名参加)、12日(土)(1年生6名参加) ※講義・練習：7月28日(金)・8月7日(月)・9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4日(土)(5年生20名参加) ※講義・練習:10月28日(土)
- 11月18日(土)(5年生18名参加)
- ・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9日(土)(5年生19名参加) ※講義・練習:11月25日(土)
- 12月16日(土)(5年生14名参加)
- 4. 看護学科学生の英語医療面接実習の実施  
看護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行った。
  - ・海外臨床実習へ行く学生の英語医療面接実習  
7月28日(金)(3年生2名)
  - ・看護学科学生の英語実習  
“国際看護実践”受講者を中心に外国人模擬患者との英語実習を行った。第1回は1年生3名、3年生14名の計17名が参加。第2回は3年生14名が参加。
- 5. 海外実習・留学支援セミナーの開催  
10月20日(金)に第3回海外実習・留学支援セミナーを開催した。
- 6. 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30日(土)に2017年度選択実習(国外)報告会を開催した。また、12月9日(土)に2017年度医学科海外選択実習報告会を行った。
- 7. 危機管理セミナーの開催  
12月25日(月)に海外実習予定者のための危機管理セミナーを開催した。
- 8. Mayo Clinic Dr. James S Newman のシミュレーション実習の開催  
8月14日(月)に米国 Mayo Clinic の Dr. James S Newman を迎えて、シミュレーション教育のFDとシミュレーション実習を開催した。  
シミュレーション教育のFDには臨床医17名が参加し、シミュレーション実習には医学科6年生2名、5年生6名が参加した。
- 9. 「IELTS セミナー」「TOEFL iBT テストスキルアップセミナー」の開催  
2018年2月7日(水)にIELTS セミナーを開催した。医学科4年生6名、3年生2名、2年生1名、1年生1名、看護学科3年生1名が参加した。また、2018年2月15日(木)にTOEFL iBT テストスキルアップセミナーを開催した。医学科4年生7名、2年生2名が参加した。

- 10. 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2名20万円, 後期7名80万円  
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: 2015年度選考者1名341万円(3年目), 2016年度選考者1名365万円(2年目), 2017年度選考者1名212万円(1年目)  
2018年度学外研究員を、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136万円  
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: 2017年度海外留学支援制度(協定派遣・協定受入)6名48万円(派遣)・9名96万円(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)。
- 11. 国際交流センターの移転  
2018年3月に国際交流センターが高木会館から大学管理棟1階へ移転した。

### 「点検・評価」

海外からの選択実習生の受入れは126名で、前年度よりも24名増加した。海外で選択実習を行う学生も23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。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必要である。Mayo Clinicで行われている実践的なシミュレーション教育をDr. Newmanにご教示いただいたが、今後もこのようなFD・実習を臨床医・学生ともに続けて行っていくことが重要である。

### 研究業績

#### Ⅲ. 学会発表

- 1) Hasunuma N<sup>1)</sup>, Ashida R, Woods D<sup>1)</sup>, Hasegawa

H<sup>1)</sup>(<sup>1</sup> Akita Univ). Integrated cross-specialty medical education beginning with first-year case-based medical interview OSCE: importance of a continuous graded performance evaluation. 15th APMEC (Asia Pacific Medical Education Conference). Singapore, Jan.

- 2) 芦田ルリ, 福田国彦, 南沢 享, 大石公彦. 海外臨床実習制度がグローバルな医療者育成へ貢献しているかの分析研究. 平成 28 年度医学教育研究助成報告会. 東京, 12 月.

#### IV. 著 書

- 1) 青木洋介 (佐賀大), 芦田ルリ. 10. Infective endocarditis. 日本医学英語教育学会テキスト編集委員会編. 医学・医療系学生のための総合医学英語テキスト Step 2. 東京: メジカルビュー社, 2017. p.129-44.
- 2) 芦田ルリ編著. 病院で役に立つゆびさし 6 か国語会話手帳. 東京: メジカルビュー社, 2017.

#### V. その他

- 1) 石川和信 (福島医科大), 芦田ルリ. King's College London (KCL) Chantler Simulation & Interactive Learning Centre 視察報告. 国内外の医療系学部等におけるシミュレーション教育・研修に関する調査研究: 文部科学省大学における医療人養成の在り方に関する調査研究委託事業: 最終事業報告書 平成 27 年度-平成 28 年度 2017; 103-14.

# 生涯学習センター

センター長 安 保 雅 博

委員長：安保 雅博  
(リハビリテーション医学講座教授)

委員：常喜 達裕 (内科学講座准教授)  
西村 理明 (内科学講座准教授)  
鳥海弥寿雄 (外科学講座准教授)  
高木 敬三 (専務理事)  
武石 昌則 (同窓会)

## 1. 年間の利用者

2018年3月末現在登録者は188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5名である。

年間の利用者は233名、延利用者数7,776名である。

## 2. 活動

1) 8月5日(土)午後4時より大学1号館講堂において第38回夏季セミナーが開催された。

メインテーマは「見逃せない!めまいと頭痛のアップデート」であり、橋本和弘先生(心臓外科)の司会で行われ、参加者は84名であった。なお、各テーマと演者は次のとおりである。

- (1) めまい、頭痛の鑑別診断－神経内科の立場から－  
豊田千純子(神経内科)
- (2) 頭痛をきたす眼科緊急疾患  
敷島敬悟(眼科)
- (3) めまいをきたす代表的な内耳疾患  
近澤仁志(耳鼻咽喉科)
- (4) 鼻副鼻腔疾患にともなう頭痛について  
鴻 信義(耳鼻咽喉科)

2) 月例セミナーは2017年4・5・6・7・9・11月、2018年2・3月の計8回、各月の第2土曜日の午後4時から次のように開催した。

(2017年4月)

携帯可能な超音波による患者全身診断

中田典生(放射線科)

(2017年5月)

口腔と全身の健康

林 勝彦(歯科)

(2017年6月)

乳腺疾患について

鳥海弥寿雄(外科)

(2017年7月)

低侵襲大動脈弁置換術の現況と将来展望

坂東 興(心臓外科)

(2017年9月)

脳卒中治療アップデート

結城一郎(脳神経外科)

(2017年11月)

炎症性腸疾患の診断と最適な治療選択

猿田雅之(消化器・肝臓内科)

(2018年2月)

乾癬性関節炎の診断と治療

中川秀己(皮膚科)

(2018年3月)

誤嚥性肺炎について

中山勝敏(呼吸器内科)

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。2018年3月で304号となっている。

4) 「生涯学習シリーズ」を作成し、慈大新聞2017年4月・10月号に挟み込み発行した。

# 教育センター

センター長 福 島 統

教授：福島 統 医学教育学  
教授：尾上 尚志 医学教育学  
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. 学内卒前教育・大学院教育

学内教育活動として、福島教授はコース医学総論Ⅲ～Ⅵのコース責任者、「福祉体験実習」、「重症心身障害児療育体験実習」、「地域子育て体験実習」、「高齢者医療体験実習」、「プライマリケア・学外選択臨床実習Ⅰ～Ⅵ」、「医学研究Ⅰ～Ⅵ」のユニット責任者、中村教授は「医療総論演習」、「医学総論Ⅲ演習」のユニット責任者、尾上教授は「基本的臨床技能実習」、「臨床医学演習」（テュートリアル）のユニット責任者、岡崎講師は「在宅ケア実習」、「病院業務実習」、「医学総論Ⅴ演習」、「家庭医実習」のユニット責任者を務めた。大学院教育として、福島教授は共通カリキュラムの医学教育学を担当した。

2. 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。

3. 教育IR部門は、中村教授を部門長として、入試データ、学生の卒前業績データ、卒業生アンケートデータなどの解析を行った。

4. シミュレーション教育部門は、尾上教授を部門長として、シミュレーションセンターの備品整備、教育環境整備などを行った。

5. 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。

6. 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、「基礎医学教育のあり方と基礎研究医養成の課題」を主題とし、英国での基礎・臨床統合カリキュラムの考え方やカリキュラム実施方法を、基礎医学研究者養成についてはAcademic Foundation Programmeの詳細について紹介した。文部科学省主催のワークショップでは、2017年3月に改訂された新モデル・コア・カリキュラムについての各大学の取組みの経験共有と、卒前・卒後の連携、国家試験改善、生涯学習を取り上げた。福島教授は、フォーラムとワークショップの企画に参加した。

7. 福島教授は、文部科学省関係では、2017年度「職業実践専門課程における分野横断的な第三者評価に関する調査研究及び仕組みの詳細設計」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）、理学療法士・作業療法士学校養成施設カリキュラム等改善検討会座長、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. 日本医学教育評価機構（JACME）の他医学部外部評価の活動で、福島教授は群馬大学医学部、近畿大学医学部、自治医科大学の評価員主査、中村教授は大阪市立大学医学部評価員副査、琉球大学医学部評価員を務めた。

9. 中村教授はCBT モニターとして、帝京大学医学部、岐阜大学医学部、三重大学医学部に派遣された。

10. 学外での医学教育関係講演

- 1) 防衛医科大学校
- 2) 昭和大学
- 3) 金沢医科大学
- 4) 公益社団法人全国柔道整復学校協会
- 5) 岩手医科大学
- 6) 厚生労働大臣指定柔道整復師専科教員講習会
- 7) 千葉大学
- 8) 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
- 9) IMS 医療安全管理者講習会
- 10) 聖マリアンナ医科大学
- 11) 福岡大学
- 12) 兵庫医科大学
- 13) NPO 私立専門学校等評価研究機構
- 14) 滋賀医科大学
- 15) 大東文化大学法科大学院

#### 「点検・評価」

1. 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が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が、データ収集能力の強化を図っていかなければならない。

2. 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部 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である。学外活動は本学が今まで行ってきたカリキュラム改革の実績を評価されたものと理解している。今後も、学内だけでなく、学外の活動にも力を注いで行く必要がある。

## 研究業績

### II. 総 説

- 1) 福島 統. 論文執筆者へのメッセージ：編集委員会の議論から. 医教育 2018 ; 49(1) : 5-8.

### III. 学会発表

- 1) 福島 統. (シンポジウム 3 : 医学教育論文発表への道 : 研究計画から学会誌投稿まで) 編集委員会で学んだこと. 第 49 回日本医学教育学会大会. 札幌, 8 月.
- 2) 福島 統. (牛場賞, 医学教育日野原賞, 懸田賞, 受賞者講演) 日野原賞の受賞に当たって. 第 49 回日本医学教育学会大会. 札幌, 8 月.
- 3) 福島 統. (シンポジウム 16 : 社会医学教育を考える) 臨床実践における行動科学 / 医療社会学. 第 88 回日本衛生学会学術総会. 東京, 3 月.
- 4) 福島 統. (特別講演 1) 医療者養成における解剖学教育とは. 第 123 回日本解剖学会総会・全国学術集会. 武蔵野, 3 月.
- 5) 日本医学教育学会卒前教育委員会 (泉 美貴, 神代 龍吉, 青木 昭子, 阿部幸恵, 小田康友, 小林直人, 鯉淵典之, 辻 美隆, 中島 昭, 中村真理子, 長谷川仁志, 廣井直樹, 三木洋一郎). (ワークショップ 7) 明日からできる, アクティブ・ラーニング~さまざまなアクティブ・ラーニング・モデルを共有する. 第 64 回医学教育セミナーとワークショップ. 東京, 4 月.
- 6) 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). (ワークショップ 8) 教学 IR 実践ブラッシュアップ~より洗練された医学教育 IR に向けて. 第 64 回医学教育セミナーとワークショップ. 東京, 4 月.

### V. その他

- 1) 福島 統. 訪問看護ステーションへのメッセージ 第 3 回 : 在宅ケア実習. 訪問看護ステーションニュース 2017 ; 136 : 13.
- 2) 福島 統. 訪問看護ステーションへのメッセージ最終回 : 臨床実習の多様性を目指して. 訪問看護ステーションニュース 2017 ; 137 : 10.
- 3) 福島 統. 畑尾正彦先生追悼文 Advanced OSCE 研究班 (畑尾班). 医教育 2018 ; 49(1) : 89-90.

# 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)

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 (看護学科教授)

福田美和子 (看護学科准教授)

(2018年3月31日現在)

## 2. 編集および発行状況

第132巻2号から4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24編、内訳は原著2編、退任記念講義1編、成医会総会特別講演2編、成医会総会宿題報告1編、総説1編、愛宕臨床栄養研究会抄録1編、成医会葛飾支部例会抄録2編であった。

分野別では、原著は泌尿器科学1編、外科学1編、総説はリハビリテーション医学1編(特別講演)、形成外科1編(依頼原稿)、内科学2編(特別講演と宿題報告)、精神医学1編(退任記念講義)であった。

## 4. 編集委員の交代

瀬山留加准教授(看護学科)が2017年3月31日をもって編集委員を退任し、後任に福田美和子准教授(看護学科)を迎えた。

水之江義充教授(細菌学講座、編集幹事)が2018年3月31日をもって定年退任され、編集委員も退任となった。

## 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 Journal 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)  
繁田 雅弘 (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)  
(2018年3月31日現在)

## 2. 編集および発行状況

第64巻1号、2号、3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 2016) 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5編、うち原著が2編、症例報告3編であった。分野別では、原著は内科学1編、臨床疫学研究部から1編であった。症例報告は外科学が3編であった。

## 4. 国内・外への送付状況

国内および海外の大学・研究所等の医療機関への送付数は144通であった。

## 5. 編集委員の交代

宮田久嗣教授 (精神医学講座) が2017年6月30日をもって退任し、後任に繁田雅弘教授 (精神医学講座) を迎えた。

橋本和弘教授 (心臓外科学講座、副編集委員長) が2018年3月31日をもって定年退任され、編集委員も退任となった。

## 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「医学研究法概論」の授業を兼ねている。

	内 容	講 師	日 時	場 所	参加人数
第1回	アクセプトされやすい臨床医学研究論文 (英文) の書き方	相澤良夫教授 (内科学講座)	5月11日 (木) 18:00~19:30	大学1号館 6階講堂	65名
第2回	今日から始める論文作成~論文作成のプロセスすべて教えます!~	辰巳徳史助教 (解剖学講座)	5月16日 (火) 18:00~19:30	大学1号館 6階講堂	89名
第3回	How to Give Good and Bad Presentations in English	岡崎真雄教授 (学術情報センター医学英語研究室)	5月18日 (木) 18:00~19:30	大学1号館 6階講堂	61名
第4回	論文から特許出願へ-知的財産化への英文ライティング技術	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30日 (火) 18:00~19:30	大学1号館 6階講堂	52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～大型の少なくとも二つのグループから構成されることがわかった。細胞体のサイズの違いは、軸索側枝の広がりやの違いも反映していた。小型ニューロンの軸索側枝は孤束核内に広く分布し、他の孤束核ニューロンと広範にシナプスを形成することを示唆していた（平均軸索分岐数 31.5）。一方、中～大型ニューロンは、軸索側枝の発達が悪く（平均軸索分岐数 1.04）、主に孤束核外に投射する投射型グルタミン酸ニューロンであり、その細胞体は内側亜核に局在する。小型ニューロンは、さらに GABA 細胞とグルタミン酸

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

##### 2. 興奮性・抑制性シナプス入力パターンの特徴とネットワーク構成

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

##### 3. 局所回路の生後分化

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

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

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

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

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

れる。

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

## II. 実習遺体や出土標本を利用した研究

実習遺体、当教室が保有する各種作成標本や出土標本を用いて各種計測を行い、変異の意義や計測値の時間的変遷の意義を検討している。

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」、コース臨床基礎医学のユニット「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, 浅尾康隆, 村端志奈子, 山口 理, 橋本透, 河合良訓. (ポスター) 東京慈恵会医科大学にお

ける献体制度「慈恵白菊会」. 第134回成医学会総会. 東京, 10月.

2) 米永健徳, 橋本 透. (口頭) 環軸関節・椎間関節・仙腸関節. 日本医学放射線学会関東地方会セミナー. 東京, 2月.

3) Negishi Y, Kawai Y. (Poster) Differential topographic projections of central afferents to the visceral sensory nucleus. 第123回日本解剖学会総会・全国学術集会. 東京, 3月. [第123回日本解剖学会総会・全国学術集会講演プログラム・抄録集 2018: 155]

#### IV. 著 書

1) 山口真紀, 橋本 透訳. 3章: 筋骨格系 V. 骨格筋. 栗原 敏監修, 大橋十也, 岡野ジェイムス洋尚, 本郷賢一, 横尾 隆監訳. イラストレイテッド統合臨床基礎医学: リッピンコットシリーズ. 東京: 丸善出版, 2018. p.132-48.

2) 伊藤宗成, 橋本 透, 前田和洋, 山口真紀訳. 3章: 筋骨格系 学習問題. 栗原 敏監修, 大橋十也, 岡野ジェイムス洋尚, 本郷賢一, 横尾 隆監訳. イラストレイテッド統合臨床基礎医学: リッピンコットシリーズ. 東京: 丸善出版, 2018. p.167-71.

## 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. 先天性後肢運動失調マウスの C57BL/6J 系へのコンジュニック化

我々の研究グループで開発し, 系統維持している先天性後肢運動失調マウスは元がクローズドコロニーの ICR であるため, 運動失調発症に連鎖した領域の遺伝子解析を行ったところ, SNPs やインデルという遺伝子変異が多く, どの遺伝子変異が運動失調の原因であるかを特定するのが困難であった。そこで, 運動失調発症の責任遺伝子座を特定するために, 近交系である C57BL/6J 系統にコンジュニック化を行うべく, 交配を繰り返している。仔の表現型からヘテロであることが確定された雄マウスを C57BL/6J 系統の雌マウスと交配させ, 仔の雄の遺伝子型を確認して ICR のヘテロ雌と交配させ, その仔に発症個体が確認されることで, 交雑の1代目のヘテロ雄個体であることを確定した。続いて, このヘテロ雄を用いて同様の手法で交配を繰り返し, 第10代目のヘテロ雄個体を得ることができた。この間, 交雑第7代目の雌雄を交配させて得られた運動失調発症個体を病理組織学的に検索したところ, ICR での発症個体と同様の変化が確認された。また, この経過中, 遺伝子型ではヘテロであるにも拘わらず, ヘテロ確定雌と交配しても仔に運動失調が発症しない個体が見出された。そのため, 現在は遺伝子型での選別を行わず, ヘテロ確定雌との交配で得られた仔の表現型に基づいてヘテロであるか否かの判断を行い, さらにコンジュニック化を進めている。

##### II. 小腸上皮単一細胞 RNA-seq データの再解析

近年, 一細胞ごとの転写産物を網羅的に解析する方法 (single-cell RNA-seq: scRNA-seq) が開発された。これにより, 組織における細胞の多様性が明らかになり, 新規の細胞種やそのマーカー, これまで分からなかった細胞の分子レベルでの分化過程などが明らかになってきている。こうした解析のデータは膨大な量になるため, 論文に掲載できない生データは公開が義務づけられている。こうした

データは、データベース（例えば Gene Expression Omnibus (GEO) database (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/>)) からダウンロード可能で、自由にデータを再解析することができる。

本年はこうしたビッグデータを探索するのに必要なバイオインフォマティクス技術の獲得を目的に、公開されている小腸上皮細胞の scRNA-seq データの再解析を試みた。再解析したデータは GEO データ GSE76408 である。クスター解析には、Grün らが開発した R プログラム RaceID3\_StemID2 ([https://github.com/dgrun/RaceID3\\_StemID2](https://github.com/dgrun/RaceID3_StemID2)) を用いた。672 個の小腸上皮細胞は 18 のクラスターに分類された。特にこのうち 6 つは消化管内分泌上皮に関与するクラスターで、ほとんどの成熟消化管内分泌上皮は複数の消化管ホルモンを産生していることがわかった。また Neurog3, Smarcd2 が発現する初期消化管内分泌上皮前駆細胞が、Nkx2.2, Neurod1 の発現から Isl1, Arx の発現を経て Ghrelin を発現する後期消化管内分泌上皮前駆細胞へと分化していくことが推測された。

### III. ポリプテルス側線移動時における基底膜の変化

分岐系統樹上で条鰭類の最も根幹に位置するポリプテルスは、体軀に表層型感丘を持つ。そこで今回はその感丘の形成過程に着目し、後方移動時の動態について調べた。

幼生において感丘を構成することになる頭部外胚葉上の細胞集団は、水平中隔に接する表皮下層を後方へ移動する。この細胞集団は、1 つ分の感丘を構成する細胞群を表皮下層に形成しつつ後方へ移動し、これを繰り返しながら尾鰭まで達した。移動する細胞集団の近傍には比較的細胞が不在の領域が存在し、初めは基底膜の外側に観察されるのだが、次第に基底膜の内側に位置するようになった。細胞不在領域は抗神経ニューロフィラメント関連タンパク質抗体染色陽性であり、このことは当該領域の MALDI-TOF 質量分析を行った結果からも支持された。つまり感丘細胞の後方移動途中で、頭部脳神経線維束が感丘へと伸長する際に基底膜の破壊が起こり、再編成が済むと今度は基底膜下に側線神経として位置するようになると考えられた。

### IV. GONAD 法を用いた遺伝子改変マウス作製技術の検証

近年、CRISPR/Cas9 を用いたゲノム編集が可能となり、それに伴い新たな実験手法が開発された。その中でマウス卵管内受精卵ゲノム編集法として

GONAD 法が発表され (Takahashi G, et al. Sci Rep 2015), より簡便にゲノム編集されたマウスの作製が可能になった。本研究室で GONAD 法が可能になればより安価で素早くマウスの実験を行うことが可能になる。そこで、プロトコルを参考に Fgf10 の guideRNA を用いて GONAD 法の検証を行った。その結果、論文と同様の四肢が不形成な個体を得ることが出来た。今後はさらに条件検討を重ね CRISPR/Cas9 によるノックインマウス作製を行う予定である。

### V. Dextran sulfate sodium 大腸炎マウスにおいて微小循環系の変化が腸炎発症に及ぼす影響の解析

炎症性腸疾患 (Inflammatory bowel disease: IBD) は、潰瘍性大腸炎 (Ulcerative colitis: UC) とクローン病 (Crohn's disease: CD) に代表される再燃と寛解を繰り返す難治性の慢性炎症性疾患である。これまでの研究において、粘膜上皮障害に関して様々な研究報告はあるが、大腸粘膜内の微小循環系の変化と上皮障害との関係性を検討した報告はない。我々は、腸炎発症における微小循環系の関与を明らかにするために、UC のモデルマウスとして使用されている DSS (Dextran sulfate sodium) 腸炎誘発マウスを用いて、腸炎発症過程における粘膜内循環系と微小環境の変化を解析した。その結果、上皮障害に先行する微小血管障害が、大腸の栄養血管である上腸間膜動脈および下腸間膜動脈から遠位に位置する下行結腸を中心に出現していた。その後、筋層間神経叢の神経細胞において過剰発現により組織障害を誘発する iNOS の発現が増加していた。

これらのことより、DSS 大腸炎は血管障害による微小循環障害によって上皮障害が誘発され、その後の腸炎悪化には神経細胞由来の iNOS が関与していることが示唆された。特に、血管障害は解剖学的に血流の乏しい下行結腸から発生しており、その病態は人の虚血性腸炎の発生と類似していた。人の潰瘍性大腸炎においても粘膜微小循環系に着目することで、炎症再燃の早期発見を可能にし、新たな病態解明に役立つことが期待される。

### VI. ゼブラフィッシュをモデル生物とした骨の発生と再生機構解析

ゼブラフィッシュ (*Danio rerio*) は受精から約 5 日で摂餌を開始するほどに器官発生・形成を短期間に完了する脊椎動物である。また成魚においては器官 (鰭 (ひれ)) を人為的に欠損させると、約 14

日で元通りの形態・機能にまで再生する能力を有する。ゼブラフィッシュのこうした特性を生かし、「隣り合う軟骨内化骨と膜内化骨が同じ側板中胚葉から形成される鰭の発生機構」ならびに「鰭の膜内化骨に形成される連結部 (joint) の形成機構」について本年度は解析を行った。

軟骨内化骨形成領域と膜内化骨形成領域とを分離して発生させる機構として、ヘパラン硫酸プロテオグリカンの糖鎖修飾が関与している可能性を前年度までに見いだした。そこで関連シグナル因子 (hox-13a, rspo2, prrx1a, gpc1b) の遺伝子発現状態を in situ hybridization 法にて解析したところ、糖鎖修飾酵素遺伝子の変異胚と野生型胚の間には明確な差異が無かった。したがって今後はヘパラン硫酸プロテオグリカンが持つ物理的な ECM の硬さと器官形成との関連性に着目して研究を継続する予定である。

また鰭の膜内化骨間に生じる連結部の形成機構を明らかにする上で、生理学研究所ならびに自治医科大学解剖学講座組織学部門の大野伸彦先生と共同研究を計画し、SBF-SEM 法による SEM 連続断面観察を行った。連結部を敷石状に覆う特殊な細胞が存在することなど、従来の SEM・TEM では確認できなかった構造物を多数見つけることができた。今後はヒトの可動関節・不動関節との相違を解析することにより、ゼブラフィッシュの医学研究利用について検討する予定である。

## 「点検・評価」

### 1. 教育について

解剖学講座 (組織・発生) の教員は、医学科のコース基礎医科学 I のユニット「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、ユニット「形態系実習 (解剖学実習および組織学実習)」, コース臨床基礎医科学のユニット「症候学演習」およびコース研究室配属、コース外国語 III のユニット「医学英語専門論文抄読 I」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。コース研究室配属においては医学科 3 年生 6 名を受け入れて実習を行った。コース医学総論のユニット「医学研究」を履修する学生は、医学科 3 年生 2 名、4 年生 3 名、5 年生 1 名であったが、このうち、3 年生の姫岩翔子、4 年生の井上龍太郎、久保優芽佳、5 年生の李鹿路が国内外の学会にて筆頭で発表を行った。

### 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 2 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、2017 年 7 月 1 日付で西條広起が助教として着任した。西條助教は内科学講座 (消化器・肝臓内科) から異動した。また今年も Tokyo Vertebrate Morphology Meeting が 7 月 14 日 (金) 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 7 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 71 名の研究者が参加し、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) Noda M, Miyake T, Okabe M. Development of cranial muscles in the actinopterygian fish Senegal bichir, *Polypterus senegalus* Cuvier, 1829. *J Morphol* 2017; 278(4): 450-63.
- 2) Hashimoto H, Kawabe T, Fukuda T, Kusakabe M. A novel ataxic mutant mouse line having sensory neuropathy shows heavy iron deposition in kidney. *Neurodegener Dis* 2017; 17(4): 181-98.

### III. 学会発表

- 1) 亀島佐保子, 辰巳徳史, 安楽 茜, 鈴木英明, 内山威人, 大城戸一郎, 横尾 隆, 岡部正隆. 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 60 回日本腎臓学会学術総会. 仙台, 5 月.
- 2) 山田 琢, 辰巳徳史, 安楽 茜, 鈴木英明, 亀島佐保子, 大城戸一郎, 内山威人, 岡部正隆, 横尾 隆. 成獣マウス副甲状腺における Gcm2 遺伝子の機能解析. 第 60 回日本腎臓学会学術総会. 仙台, 5 月.
- 3) 築地長治, 井上 修, 辰巳徳史, 岡部正隆, 森本 充, 植田康司, 平島正則, 佐々木知幸, 白井俊光, 田村彰吾, 大竹志門, 佐藤金夫, 尾崎由基男, 井上克枝. 血小板による CLEC-2-Podoplanin シグナルを介した新たな肺胞形成メカニズム. 第 39 回日本血栓止血学会

- 学術集会. 名古屋, 6月. [日血栓止血会誌 2017; 28(2): 210]
- 4) 辰巳徳史, 久保優芽佳, 鈴木英明, 岡部正隆. 発生期横隔膜のトランスクリプトーム解析. 第7回 Tokyo Vertebrate Morphology Meeting. 東京, 7月.
  - 5) Kusakabe M, Kawabe T, Hashimoto H. Sequencing analysis of the novel hereditary ataxic mouse. The 40th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society. Chiba, July.
  - 6) 長澤竜樹, 川口真理, 矢野十織, 安増茂樹, 岡部正隆. 真骨魚類の進化過程において孵化酵素遺伝子は intron を失いながら, 頻繁に retrotranslocation を起こした. 日本進化学会第19回大会. 京都, 8月.
  - 7) Yano T, Tamura K, Okabe M. Glycosylation-mediated skeletogenesis in zebrafish pectoral fins. 第23回小型魚類研究会. 甲府, 8月.
  - 8) Li L, Yano T, Kawakami K, Tamura K, Okabe M. Positioning of fin ray joints during fin regeneration in zebrafish. 第23回小型魚類研究会. 甲府, 8月.
  - 9) Nagasawa T, Kawaguchi M, Yano T, Yasumasu S, Okabe M. The intron-loss evolution by tetrotranslocation in Teleost -using the hatching enzyme genes as a model-. 第23回小型魚類研究会. 甲府, 8月.
  - 10) 長澤竜樹, 川口真理, 矢野十織, 安増茂樹, 岡部正隆. 真骨魚類の進化過程において孵化酵素遺伝子が頻繁に経験した retrotranslocation と intron-loss の関係. 日本動物学会第88回富山大会. 富山, 9月.
  - 11) 井上龍太郎, 重谷安代, 岩本武夫, 岡部正隆. 原始的魚ポリプテルスの発生過程に観られる体軀側線感丘の無細胞領域の MALDI-TOF 質量分析. 第134回成医学会総会. 東京, 10月. [慈恵医大誌 2017; 132(6): 141]
  - 12) 姫岩翔子, 辰巳徳史, 長澤竜樹, 矢野十織, 岡部正隆. チョウザメの浮き袋は鰾 (ウキブクロ) なのか? 第134回成医学会総会. 東京, 10月. [慈恵医大誌 2017; 132(6): 141-2]
  - 13) Yamada T, Tatsumi N, Kamejima S, Uchiyama T, Ohkido I, Okabe M, Yokoo T. Functional analysis of Gcm2 in adult Gcm2 conditional knockout mice. ASN (American Society of Nephrology) Kidney Week 2017. San Diego, Nov.
  - 14) 重谷安代, 井上龍太郎, 岡部正隆. ポリプテルスの側線移動時における基底膜の変化. 第40回日本分子生物学会年会. 神戸, 12月.
  - 15) Yano T, Li L, Saitoh S, Kawakami K, Sano H, Tamura K, Ohno N, Okabe M. Maintenance and injury-induced regeneration of joint tissues in zebrafish fins. CDB Symposium 2018: Dynamic Homeostasis: from Development to Aging. Kobe, Mar.
  - 16) 井上龍太郎, 重谷安代, 岩本武夫, 岡部正隆. MALDI-TOF を用いたポリプテルス側線感丘形成予定表皮の網羅的分子解析. 第123回日本解剖学会総会・全国学術集会. 東京, 3月. [第123回日本解剖学会総会・全国学術集会講演プログラム・抄録集 2018; 135]
  - 17) 辰巳徳史, 久保優芽佳, 鈴木英明, 岡部正隆. (日本解剖学会シンポジウム3: 発生過程の細胞集団からみる解剖学) 横隔膜の部位別トランスクリプトーム解析からみる細胞集団の相違性. 第123回日本解剖学会総会・全国学術集会. 東京, 3月. [第123回日本解剖学会総会・全国学術集会講演プログラム・抄録集 2018; 76]
  - 18) 姫岩翔子, 辰巳徳史, 長澤竜樹, 矢野十織, 岡部正隆. チョウザメの含気器官の組織学的分子生物学的解析と鰾の起源に関する考察. 第123回日本解剖学会総会・全国学術集会. 東京, 3月. [第123回日本解剖学会総会・全国学術集会講演プログラム・抄録集 2018; 192]
  - 19) 西條広起, 岡部正隆, 橋本尚詞. 実験的大腸炎モデルマウスにおける Vascular endothelial growth factor の影響と粘膜炎との関連性. [第123回日本解剖学会総会・全国学術集会講演プログラム・抄録集 2018; 177]

#### IV. 著 書

- 1) 橋本尚詞, 鯉淵典之 (群馬大) 編著. 解剖生理学: 新体系看護学全書: 人体の構造と機能①. 第3版. 東京: メヂカルフレンド社, 2017.

## 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

これまでに骨格筋線維内には少なくとも状態が異なる5つの水があることを核磁気共鳴 (NMR) 法、核磁気共鳴画像 (MRI) 法を用いた研究で明らかにしている。この水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を解明したが、ではこの分子間相互作用が具体的にどのようなものであるかについてはいまだ明らかでない。これは NMR 法と MRI 法が、水集団アンサンブルの振る舞いをみる方法であり、同じ振る舞いが様々な分子間相互作用の結果として表れ得ることが、各水集団の特性を分子間相互作用レベルの知見と直接結びつけることを許さないことによる。この難点を補うために、示差走査熱量測定法 (DSC) 法を用いて骨格筋細胞内の各水分画の分子間相互作用の強さを推定する実験を推進している。DSC 法は温度変化に伴う比熱変化、つまり氷が水に融けるような相転移の検出に優れており、その温度変化で形成/崩壊する分子間相互作用を熱エネルギーとして検出することが可能となる。

これまでの研究により、カエルの縫工筋を Triton-X で除細胞膜処理した骨格筋線維 (スキンドファイバー) では  $-10^{\circ}\text{C}$  以下で顕れる氷の融解ピークが少なくとも2種類あることが分かった。また、 $60^{\circ}\text{C}$  もしくは  $80^{\circ}\text{C}$  まで加熱すると、タンパク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生じた後では氷の融解ピークの性状が大きく変化することも分かった。電子顕微鏡観察では  $60^{\circ}\text{C}$  に加熱をした標本ではサルコメア内の主に A 帯に変化が現れ、 $80^{\circ}\text{C}$  の加熱をした標本では 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。これらの結果と Dergerz らによるミオシンやアクチンの変性温度についての報告を考えあわせると、 $60^{\circ}\text{C}$  や  $80^{\circ}\text{C}$  で観察される吸熱ピークはそれぞれミオシンとアクチンの変性熱であり、加熱条件の違いによって、変性前、ミオシン変性後、ミオシン・アクチン変性後の3段階の標本で氷の融解ピークを比べていたことが明確になった。

そこで今年度はさらにこれらの2種類の氷の融解ピークと骨格筋機能とをリンクさせた検討を行った。1つのスキンドファイバーを2つに切り分け硬直状態にした後、片方を一度も凍結していない標本、もう一方を DSC で冷却・加熱処理を加えた標本とした。冷却・加熱の条件は  $-80^{\circ}\text{C}$  まで一度冷却した後室温まで戻すもの、 $60^{\circ}\text{C}$  まで加熱しミオシン変性を起こさせるもの、 $80^{\circ}\text{C}$  まで加熱しミオシンおよびアクチンの変性を起こすものの3条件とした。それぞれの条件で処理した標本の  $\text{Ca}^{2+}$  による最大収縮力を、何も凍結・加熱していない標本の収縮力を100%として評価したところ、ミオシン変性やアクチンの変性を起こさせた条件では全く張力が出ないのに対して、一度凍結した標本では5割程度の張力が確認された。つまり、ミオシン変性後は生理的機能が失われた標本であるのに対して、凍結のみを行った場合では生理機能を有する標本であったことが明らかになった。

#### II. 水晶発振子マイクロバランス (QCM) 法と NMR 法によるミオシンの化学的状態の変化による周囲の水の性質解析

Initium 社と共同で QCM 装置を用いてミオシン溶液中のミオシタンパク質とその周囲の水との相互作用の性質を測定したところ、ミオシン頭部による周囲の水の束縛量は、ミオシンフィラメント溶液の NMR 緩和経過での測定結果と非常に良く相関した。ATP 分解素過程でのミオシン頭部の各反応中間体による水の束縛量は、硬直状態と  $\text{M} \cdot \text{ATP}$  の状態では多くの水を束縛し、他の中間体  $\text{M} \cdot \text{ADP} \cdot \text{Pi}$  と  $\text{M} \cdot \text{ADP}$  の状態では、その束縛量は半分に減少した。この結果を踏まえて、次に筋原線維標懸濁液の NMR 緩和経過をそれぞれの中間体ごとで測定を行ったところ、ミオシンフィラメント懸濁液で得られた結果と同様に、硬直状態と  $\text{M} \cdot \text{ATP}$  の状態では多くの水を束縛し、他の中間体  $\text{M} \cdot \text{ADP} \cdot \text{Pi}$  と  $\text{M} \cdot \text{ADP}$  状態では、その束縛量は半分に減少した。しかしミオシン頭部あたりの束縛する水の絶対量に関しては、ミオシンフィラメント溶液での値は、ミオシン溶液での値の10倍程度、筋原線維懸濁液での値はミオシンフィラメント溶液での値のさらに10倍程度であった。そこでこの束縛量の違いがミオシンフィラメントのより高次元の配列化によるのかを知るために、筋原線維から太いフィラメント (ミオシン) を取り除いた標本で測定を行ったところ、束縛する水の量は確かに減少することが明らかになった。

### Ⅲ. 変異リアノジン受容体における分子動力学計算とカルシウムシグナルの相関解析

骨格筋の小胞体にある  $\text{Ca}^{2+}$  放出チャネルである 1 型リアノジン受容体 (RyR1) 遺伝子の突然変異は種々の筋疾患を引き起こす。悪性高熱症 (malignant hyperthermia: MH) は RyR1 の  $\text{Ca}^{2+}$  誘発性  $\text{Ca}^{2+}$  放出 ( $\text{Ca}^{2+}$ -induced  $\text{Ca}^{2+}$  release: CICR) 活性の異常亢進により引き起こされると考えられている。MH や関連疾患患者の RyR1 遺伝子解析から 200 以上の変異が報告され、RyR1 チャネルには、3 か所の変異多発領域 (領域 1 : 35~614 番, 領域 2 : 2,163~2,458 番, 領域 3 : 3,916~4,943 番) があるといわれているが、実際の MH 表現型との相関は不明な点が多い。そこで、MH 患者から報告されている RyR1 遺伝子変異を野生型 (WT) の RyR1 に導入して CICR 活性を細胞レベルで調べることにし、機能的変異を明らかにすることを目的とした。領域 1 の変異 RyR1 遺伝子をヒト胎児由来腎臓 (HEK) 細胞に導入して安定発現細胞株を作成し、CICR 活性を  $\text{Ca}^{2+}$  イメージングにより解析した。これより、WT に比べて静止時の  $\text{Ca}^{2+}$  濃度が上昇する変異、CICR 活性が亢進する機能的変異と CICR 活性には影響を与えない変異があることが明らかになった。さらに、MH 変異による RyR1 のチャネル構造に与える影響を検証するため、蛋白質のダイナミックな構造変化を予測できる分子動力学計算法によるシミュレーションを行った。これより、領域 1 にある 3 つのサブドメインのうち、A-B ドメイン間の結合確率は CICR 活性と正に相関、その一方で A-C ドメイン間の結合確率は、静止時  $\text{Ca}^{2+}$  濃度と負に相関したことより、A-B ドメイン間の静電相互作用の増強は CICR 活性を高め、A-C ドメイン間の静電相互作用の減弱は小胞体から  $\text{Ca}^{2+}$  をリークし易くすることが示唆された。

### Ⅳ. X 線回折法による外眼筋の構造解析

外眼筋では、収縮機能の主役を担うミオシンタンパクにありとあらゆるアイソフォーム (短縮速度は遅いが疲労しにくい遅筋タイプから外眼筋に特有に発現する超高速な短縮速度を持つタイプまで) が発現していることがわかっている。この多様なアイソフォーム発現の意義については動物実験での結果をもとに、「サッケードなどの素早い運動を担うために超高速なタイプが必要で、眼位を保持するために遅筋タイプが必要」と考えられている。そこでこの多様なアイソフォーム発現の意義を構造面から探るために、X 線回折法によりウサギ外眼筋のミオシン

頭部の構造を筑波市高エネルギー加速器研究機構内の放射光施設にて取得し、電気泳動によるミオシン重鎖アイソフォーム (タイプ I, IIa, IIb, IIx, II<sub>EO</sub>) パターンと照合することで多様なアイソフォーム発現と構造的特徴との関係を探った。

X 線回折像から求められたミオシンフィラメントとアクチンフィラメントの格子間隔は、異なるミオシン重鎖発現パターンを有する部位間で差がなかったが、ミオシン頭部の構造を示すミオシン層線には異なる特徴が観察された。

#### 「点検・評価」

1. DSC 法による骨格筋細胞内機能水の相転移についての研究では、今年度は  $-10^{\circ}\text{C}$  以下で出現する 2 つの水の融解ピークの性質と生理機能の関係に焦点をあて、生理機能の残存したカエル骨格筋標本と生理機能の失われたミオシン変性後、アクチン変性後の標本とで水の融解ピークの性状が大きく変化することを解明した。今後はさらに組織や生物種を超えて同様の現象が起こるかを明らかにする必要がある。具体的には心筋などの他の筋線維や、ラット・ウサギなどの哺乳類の筋線維でも同様の傾向が確認されるかを検討することが課題となる。

2. QCM 法と NMR 法によるミオシン頭部による周囲の水束縛量の解析では、筋原線維での水束縛量の増大にミオシンのより高次元の配列化が進むことが起因しているのかどうかを知るために、太いフィラメント (ミオシン) を取り除いた筋原線維での測定を行い、水束縛量が少ないことを明らかにした。今後は、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 測定を行っていく予定である。

3. 悪性高熱関連遺伝子変異の構造-機能相関の解析では、今回得られた結果は 2 ナノ秒間の計算時間によるトラジェクトリを解析に使用した。しかし近年の GPU (Graphics Processing Unit) の進化により分子動力学シミュレーションの計算時間が飛躍的に長くなっている。これを踏まえて、現在は計算時間を 50 ナノ秒まで延長した解析を行っている。加えて、分子動力学計算から得られた原子の配置を簡便に可視化できる解析手法を構築中である。本手法により CICR 活性の異常亢進に関与している RyR1 の機能的変異が同定されていけば、MH を予測する低侵襲な検査の開発に繋がる可能性が期待される。

4. 外眼筋の微細構造研究では、得られたデータを筋線維上での部位ではなく、電気泳動法で分離し

たアイソフォームの違いと結びつけることで外眼筋線維の特徴を解明する端緒を得ることができた。今後は、この研究を機能面とも結びつけるために、外眼筋線維から作成したスキンドファイバーの張力測定を行っていく予定である。本年度はその準備として、外眼筋スキンドファイバーの張力を規格化するための横断面積を光学的に測定するための装置の改良を、訪問研究員の奥山博司博士とともに行った。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Sato C<sup>1)</sup>, Kinoshita T<sup>2)</sup>, Memtily N<sup>1)</sup>, Sato M<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> AIST), Nishihara S<sup>2)</sup> (<sup>2</sup> Soka Univ), Yamazawa T, Sugimoto S. Correlative light-electron microscopy in liquid using an inverted SEM (ASEM). *Methods Cell Biol* 2017; 140: 187-213.
- 2) Ohno T, Abe T (Shibaura Inst Tech), Sugi H (Teikyo Univ). Effect of antibodies to myosin head on the development of rigor tension and stiffness in skinned muscle fibers. *Journal of Material Sciences & Engineering* 2018; 7(2): 435.

### III. 学会発表

- 1) Yamazawa T, Murayama T<sup>1)</sup>, Yamaguchi M, Oyama H (Showa Univ), Suzuki J<sup>2)</sup>, Kurebayashi N<sup>1)</sup>, Kanemaru K<sup>2)</sup>, Sakurai T<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> Juntendo Univ), Iino M<sup>2)3)</sup> (<sup>2</sup> Univ Tokyo, <sup>3</sup> Nihon Univ). (Oral) Correlation of molecular dynamics analysis and Ca<sup>2+</sup> homeostasis in mutant type 1 ryanodine receptors. Gordon Research Conference. Les Diablerets, June.
- 2) 山澤徳志子, 村山 尚<sup>1)</sup>, 大城戸真喜子, 山口眞紀, 山内秀樹, 竹森 重, 櫻井 隆<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> 順天堂大), 大野哲生. (口頭) ポリアミンによる骨格筋肥大誘発メカニズム. 日本筋学会第3回学術集会. 小平, 8月.
- 3) 渡辺 賢 (首都大学東京), 中原直哉, 石田行知 (文京学院大). (ポスター) 盲腸紐 X 線回折像に対するβエスシンスキンド処理の影響. 第59回日本平滑筋学会総会. 福岡, 8月.
- 4) 山澤徳志子. (口頭) N末端1型リアノジン受容体の構造・機能解析. 生理学研究所研究会「シグナル動態の可視化と操作に基づく多階層機能解析の新展開」. 岡崎, 9月.
- 5) Yamazawa T, Murayama T<sup>1)</sup>, Ohkido M, Yamaguchi M, Yamauchi H, Takemori S, Sakurai T<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> Juntendo Univ), Ohno T. (Oral) Role of polyamines in skeletal muscle hypertrophy. 第72回日本体力医学会大会. 松山, 9月. [*J Phys Fit Sports Med* 2017; 6(6): 428]

- 6) Morimoto S, Nakano M (Yokohama Univ Pharmacy), Ikeda M, Nakahara N, Ohno T, Yamazawa T, Yamaguchi M, Takemori S. (Oral) Timing of signal amplitude and hysteresis of motor unit activity during prolonged contraction. 第72回日本体力医学会大会. 松山, 9月. [*J Phys Fit Sports Med* 2017; 6(6): 411]
- 7) Ikeda M, Ohno T, Nakahara N, Yamazawa T, Yamaguchi M, Morimoto S, Takemori S. (Oral) Growth rate of nails at the bottom and the tip. 第72回日本体力医学会大会. 松山, 9月. [*J Phys Fit Sports Med* 2017; 6(6): 534]
- 8) Hirano K, Yamauchi K, Nakahara N, Hiratsuka R, Yamaguchi M, Takemori S. (Poster) The effect of eccentric contraction on sarcomere structure and muscle anabolic signals. 第72回日本体力医学会大会. 松山, 9月. [*J Phys Fit Sports Med* 2017; 6(6): 417]
- 9) Nakahara N, Nakahara M, Itaki H, Yamauchi H, Takemori S. (Poster) T2-relaxation change precedes denervation-induced muscle atrophy. 第72回日本体力医学会大会. 松山, 9月. [*J Phys Fit Sports Med* 2017; 6(6): 421]
- 10) Yamaguchi M, Yamazawa T, Ohkido M, Yamauchi H, Ikeda M, Morimoto S, Takemori S. (Oral) Does polyamine administration affect cardiac structure and function of athletes' heart? 第72回日本体力医学会大会. 松山, 9月. [*J Phys Fit Sports Med* 2017; 6(6): 445]
- 11) 中原直哉, 田口美香, 竹森 重, 木村澄子. カエル舌筋の粘弾性構築とコネクチン. (ポスター) 日本動物学会第88回富山大会. 富山, 9月.
- 12) Ohno T. (Poster) Spin-spin relaxation of <sup>1</sup>H NMR signals from myofibril suspension during cross-bridge cycling. 第55回日本生物物理学会年会. 熊本, 9月. [*生物物理* 2017; 57(Suppl.1-2): S246]
- 13) Yamazawa T, Murayama T<sup>1)</sup>, Yamaguchi M, Oyama H (Showa Univ), Kurebayashi N<sup>1)</sup>, Suzuki J<sup>2)</sup>, Kanemaru K<sup>2)</sup>, Sakurai T<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> Juntendo Univ), Iino M<sup>2)3)</sup> (<sup>2</sup> Univ Tokyo, <sup>3</sup> Nihon Univ). (Poster) Correlation of molecular dynamics analysis and calcium dynamics in mutant type 1 ryanodine receptor. 第55回日本生物物理学会年会. 熊本, 9月. [*生物物理* 2017; 57(Suppl.1-2): S257]
- 14) 山澤徳志子, 村山 尚<sup>1)</sup>, 大城戸真喜子, 山口眞紀, 山内秀樹, 竹森 重, 櫻井 隆<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> 順天堂大), 大野哲生. (口頭) 骨格筋肥大に対するポリアミンの作用. 第247回生理学東京談話会. 東京, 10月.
- 15) Yamazawa T, Murayama T<sup>1)</sup>, Yamaguchi M, Oyama H (Showa Univ), Suzuki J<sup>2)</sup>, Kurebayashi N<sup>1)</sup>, Kanemaru K<sup>2)</sup>, Sakurai T<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> Juntendo Univ), Iino

M<sup>2)3)</sup> (<sup>2</sup> Univ Tokyo, <sup>3</sup> Nihon Univ). (Oral) Correlation of molecular dynamics analysis and Ca<sup>2+</sup> homeostasis in mutant type 1 ryanodine receptors. 20th International Symposium on Calcium Binding Proteins and Calcium Function in Health and Disease (CaBP20). Awaji, Oct.

- 16) 山澤徳志子, 中村直俊 (京都大), 佐藤主税 (産業技術総合研究所). (口頭) 大気圧走査電子顕微鏡で唾液腺組織を観る. 2018年生体運動研究合同班会議. 東京, 1月.
- 17) Yamazawa T. (Planned Symposium 17: Joint Symposium with the Biophysical Society of Japan: Cutting-Edge Interdisciplinary Physiology for Heat Production and Sensing) Analysis of disease mutants of type 1 ryanodine receptor by molecular dynamics simulation and calcium imaging. 第95回日本生理学会大会. 高松, 3月. [J Physiol Sci 2018; 68(Suppl.1) : S24]
- 18) Ohno T. (Poster) Spin-spin relaxation of <sup>1</sup>H NMR signals from highly ordered myosin filaments suspension. 第95回日本生理学会大会. 高松, 3月. [J Physiol Sci 2018; 68(Suppl.1) : S147]
- 19) Watanabe M (Tokyo Metropolitan Univ), Nakahara N, Ishida Y (Bunkyo Gakuin Univ). (Poster) Effects of beta escin skinning on X-ray diffraction pattern of taenia cecum smooth muscle from guinea pig. 第95回日本生理学会大会. 高松, 3月. [J Physiol Sci 2018; 68(Suppl.1) : S147]
- 20) Nakahara N, Ohno T, Kimura M, Kimura S, Takemori S. (Poster) Interaction between water and myoproteins evaluated with scanning calorimetry. 第95回日本生理学会大会. 高松, 3月. [J Physiol Sci 2018; 68(Suppl.1) : S179]

#### IV. 著 書

- 1) 山口眞紀, 橋本 透訳. 3章: 筋骨格系 V. 骨格筋. 栗原 敏監修, 大橋十也, 岡野ジェイムス洋尚, 本郷賢一, 横尾 隆監訳. イラストレイテッド統合臨床基礎医学: リッピンコットシリーズ. 東京: 丸善出版, 2018. p.132-48.

## 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  
講師: 赤池 徹 発達循環器学

### 教育・研究概要

#### I. 教育概要

2017年度に本講座は以下の課目を担当した。

医学科: コース基礎医学Ⅱ (ユニット「循環器」(ユニット責任者: 南沢), ユニット「泌尿器」(ユニット責任者: 南沢), ユニット「呼吸器」, ユニット「機能系実習(生理学系)」(ユニット責任者: 南沢)), コース臨床基礎医学 (ユニット「症候学演習」(ユニット責任者: 草刈), ユニット「感染・免疫テュートリアル」), コース研究室配属, 英語論文抄読演習, コース臨床医学Ⅱ (ユニット「症候から病態へ」)

看護学科: 解剖生理学Ⅲ (ユニット責任者: 南沢)  
看護専門学校 (慈恵看護専門学校): 解剖生理学講義 (ユニット責任者: 南沢)

#### 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) 肺静脈系の特殊性と病態生理の解明

肺静脈は高濃度酸素血に曝されること、左心房と接合する肺静脈部位は心房細動を引き起こす異所性刺激発生部位になることなど、体静脈とは異なる特殊な低圧系血管であるが、その血管特性の理解は進んでいない。そこで肺静脈の構造的・機能的特徴が構築される分子機序を解明することを目的として、肺静脈の網羅的遺伝子発現解析を行った。

また、手術的に左房狭窄を作成し、世界でも報告例がなかった左心系心障害による肺高血圧症モデルラットを確立し、組織学的検討や遺伝子発現変化を観察した。

###### 2) 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。2017年度は兵庫県立こども病院心臓血管外科との共同研究でヒト動脈管標本を使って、長期プロスタグランジン E<sub>1</sub> 使用による動脈管の組織学

的变化を検討した。

## 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  $\text{Ca}^{2+}$  調節は中心的な役割を担う。2017 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 phospholamban を特異的に脱リン酸化するホスファターゼを見出し、報告した。この研究は UCLA 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、糖代謝が進進するが、その代謝改善にビタミン  $\text{B}_1$  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  $\text{B}_1$  (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、電子顕微鏡による微細構造変化の観察と、質量分析法による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. 心筋過伸展ストレスによる心筋機能低下の機序解明

心室への過剰な容量負荷は、心不全の原因となり、心筋収縮力の減弱ならびに心筋の線維化をもたらすことが知られている。過度な容量負荷が原因で心筋は過伸展されるが、線維化発症の詳細な機序は解明されていない。そこで、筋線維方向がほぼ一定である乳頭筋を用いて段階的な過伸展を与え、伸展度に対する線維化関連因子の変化を測定した。

乳頭筋過伸展で過伸展の程度に相関した張力減弱を認めた。一方で、乳頭筋過伸展で心不全関連因子 (BNP) と線維化関連因子 (CTGF, PC-3) が上昇した。

心筋の過伸展により、線維化関連因子の発現は数時間以内に上昇することが明らかになった。現在、過伸展による微細形態変化の観察を施行している。

## 5. サルコメア収縮機構の解明

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)。我々は、マウス *in vivo* 左心室の心筋細胞において単一サルコメア動態を高空間 (20nm)・時間 (100 frames per second) 分解能で計測し、それらのナノ情報を心電図、左心室内圧、圧容積関係 (マクロ情報) と同時にリアルタイム解析することのできるシステムを構築した。In vivo 心筋細胞の Z 線に  $\alpha$ -actinin-AcGFP を発現させ、蛍光強度のピーク間距離をサルコメア長として測定

した。同一筋原線維内の 30 個の連続したサルコメア動態を詳細に解析した結果、1) 各々のサルコメア長にはバラツキがあり、平均値は拡張期、収縮期においてそれぞれ  $1.88 \pm 0.29$  および  $1.66 \pm 0.19 \mu\text{m}$  であること、2) 各サルコメアの収縮・弛緩のタイミングは必ずしも同期していないこと、3) サルコメアには筋原線維全体の収縮弛緩動態に対する貢献度の高いものと低いものとが混在すること (R:  $-0.2 \sim 0.8$ )、4) 貢献度の高いサルコメアと低いサルコメアはほぼ同じ割合で存在することが明らかとなった。我々が開発した *in vivo* ナノ計測技術は、従来の研究では不可能であった分子、細胞、臓器・個体の階層をつなぐものであり、正常心筋のみならず病態心筋の機能解析にも有用であると期待される。

## 「点検・評価」

### 1. 教育

医学科・コース基礎医科学Ⅱ (ユニット「循環器」・ユニット「泌尿器」・ユニット「呼吸器」) 及び看護学科・解剖生理学Ⅲにおいて、2016 年度の方針を踏襲した。双方向性アクティブラーニングのため、クリッカーに加えて、一部の講義に LINE を取り入れ、学生には好評であった。こうした 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。2017 年度も e-learning を利用して、試験対策の練習問題を配信した。2017 年度は、問題数を少し減らして、学生が取り組みやすくし、ほぼ全員の学生が受講した。

ユニット「機能系実習 (生理学系)」では、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。実習前の予習として心電図及び活動電位の講義科目は全員の受講を促した。

コース研究室配属は、2017 年度は宇宙航空医学研究室への配属 2 名、本講座配属 6 名の学生を指導した。例年度同様に 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、8 名全員の学生に対し、配属開始と終了時に研究プレゼンテーションを行わせた。

また、学部 5 年生 3 名がマレーシアのマラヤ大学で開催された国際医学生生理学クイズに参加するため、南沢が引率した。

### 2. 研究

上述した研究テーマは、各教員が自ら発案し、小規模な研究グループを形成して、独自性を保ちつつ、研究を推進している。2017 年度は小比類巻生 (助教)

が日本生理学会入澤宏・彩記念 若手研究奨励賞(心臓循環分野)を受賞し, さらに新莊聡子(ポストドクトラルフェロー)がASCB | EMBO 2017 Meeting Travel Award, The 8th TAKAO International Symposium Poster Award, 碓井文雄(学部4年生)が成医会ポスター賞を受賞することが出来た。

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, 2017年度には3回開催を果たすことが出来た。

2017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, 2017年度は原著英文論文7編, 総説1編とほぼ2016年度と同じレベルを維持することが出来た。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, 2016年度に引き続き「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☆とさめきサイエンス」を開催した。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Fujimoto Y, Urashima T, Kawachi F, Akaike T, Kusakari Y, Ida H, Minamisawa S. Pulmonary hypertension due to left heart disease causes intrapulmonary venous arterIALIZATION in rats. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2017; 154(5): 1742-53.
- 2) Akaike T, Du N<sup>1)</sup>, Lu G<sup>1)</sup>, Minamisawa S, Wang Y<sup>1)</sup>, Ruan H<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> UCLA). A sarcoplasmic reticulum localized protein phosphatase regulates phospholamban phosphorylation and promotes ischemia reperfusion injury in heart. *JACC Basic Transl Sci* 2017; 2(2): 160-80.
- 3) Shinjo S, Jiang S (Niigata Coll Med Tech), Nameta M (Niigata Univ), Suzuki T<sup>1)</sup>, Kanai M<sup>1)</sup>, Nomura Y<sup>1)</sup>, Goda N<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> Waseda Univ). Disruption of the mitochondria-associated ER membrane (MAM) plays a central role in palmitic acid-induced insulin resistance. *Exp Cell Res* 2017; 359(1): 86-93.
- 4) Ishiwata S<sup>1)</sup>, Miyazaki M<sup>1)</sup>, Sato K (Hokkaido Univ), Nakagome K<sup>1)</sup>, Shintani SA (Univ Tokyo), Kobirumaki-Shimozawa F, Fukuda N, Suzuki K<sup>1)</sup>, Takagi J<sup>2)</sup>, Shimamoto Y<sup>2)</sup> (<sup>2</sup> Natl Inst Genetics), Itabashi T<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> Waseda Univ). Dynamic properties of bio-motile systems with a liquid-crystalline structure. *Molecular Crystals and Liquid Crystals* 2017; 647: 127-50.
- 5) Iuchi H, Sakamoto M, Matsutani D, Suzuki H, Kayama Y, Takeda N (Univ Tokyo), Minamisawa S, Utsunomiya K. Time-dependent effects of ipragliflozin on behaviour and energy homeostasis in normal and type 2 diabetic rats: continuous glucose telemetry analysis. *Sci Rep* 2017; 7(1): 11906.
- 6) Rose BA<sup>1)</sup>, Yokota T<sup>1)2)</sup> (<sup>2</sup> Waseda Univ), Chintalgattu V<sup>3)</sup>, Ren S<sup>1)</sup>, Iruela-Arispe L<sup>1)</sup>, Khakoo AY<sup>3)</sup> (<sup>3</sup> Amgen), Minamisawa S, Wang Y<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> UCLA). Cardiac myocyte p38  $\alpha$  kinase regulates angiogenesis via myocyte-endothelial cell cross-talk during stress-induced remodeling in heart. *J Biol Chem* 2017; 292 (31): 12787-800.
- 7) Arai T<sup>1)</sup>, Ono Y<sup>1)</sup>, Arimura Y<sup>1)</sup>, Sayama K<sup>1)</sup>, Suzuki T<sup>1)</sup>, Shinjo S, Kanai M<sup>1)</sup>, Abe SI (Kumamoto Health Sci Univ), Semba K<sup>1)</sup>, Goda N<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> Waseda Univ). Type I neuregulin1  $\alpha$  is a novel local mediator to suppress hepatic gluconeogenesis in mice. *Sci Rep* 2017; 7: 42959.

## II. 総 説

- 1) Yokoyama U<sup>1)</sup>, Ichikawa Y<sup>1)</sup>, Minamisawa S, Ishikawa Y<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> Yokohama City Univ). Pathology and molecular mechanisms of coarctation of the aorta and its association with the ductus arteriosus. *J Physiol Sci* 2017; 67(2): 259-70.

## III. 学会発表

- 1) 藤本義隆, 浦島 崇, 河内文江, 赤池 徹, 草刈洋一郎, 南沢 享. (ポスター) 左心系病変に伴う肺高血圧症モデルラットでは肺内肺静脈の動脈化を認める. 第94回日本生理学会大会. 浜松, 2017年3月.
- 2) 岩城隆馬<sup>1)</sup>, 松久弘典<sup>1)</sup>, 大嶋義博<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> 神戸子ども病院), 赤池 徹, 南沢 享, 築部卓郎 (日本赤十字神戸病院). (口頭) プロスタグランディン (PGE<sub>2</sub>) 製剤の長期投与が動脈管に及ぼす組織的変化の検討. 第47回日本心臓血管外科学会学術集会. 東京, 2017年3月.

- 3) Fujimoto Y, Minamisawa S. (Poster) Pulmonary hypertension due to left atrium stenosis caused intrapulmonary venous arterialization in rats. 10th International Conference Neonatal & Childhood Pulmonary Vascular Disease. San Francisco, 2017 Mar.
- 4) 横山詩子<sup>1)</sup>, 南沢 享, 石川義弘<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> 横浜市立大). (口頭) 動脈管の基礎研究から臨床へ. 第120回日本小児科学会学術集会. 東京, 4月.
- 5) Iwaki R<sup>1)</sup>, Matsuhisa H<sup>1)</sup>, Oshima Y<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> Kobe Children's Hosp), Hoshino M<sup>2)</sup>, Yagi N<sup>2)</sup> (<sup>2</sup> SPring-8), Minamisawa S, Akaike T, Morita K, Shinohara G, Kaneko Y, Morishita H<sup>3)</sup> (<sup>3</sup> Natl Med Ctr Children Mothers), Takahashi M (Niigata Univ), Tsukube T (Japanese Red Cross Kobe Hosp), Okita Y (Kobe Univ). (Poster) The effect of long-term administration of PGE1 on the morphological change of ductus arteriosus. BCVS (Basic Cardiovascular Sciences) Scientific Sessions 2017. Portland, July.
- 6) 南沢 享. (口頭) トロポニンTアミノ酸変異(ΔK210) ノックインマウスは幼児期発症拡張型心筋症モデルとなり得る. 第65回日本心臓病学会学術集会. 大阪, 9月.
- 7) 草刈洋一郎, 碓井文雄, 南沢 享. (口頭) 乳頭筋過伸展による線維化関連因子の発現変化. 第247回生理学東京談話会. 東京, 10月.
- 8) Akaike T, Minamisawa S. (Poster) Inhibition of cyclooxygenase contracts chicken ductus arteriosus. The 8th TAKAO International Symposium. Matsue, Oct.
- 9) Sakuma T, Akaike T, Minamisawa S. (Poster) Prostaglandin E<sub>2</sub> receptor EP4 inhibition constricts the rat ductus arteriosus. The 8th TAKAO International Symposium. Matsue, Oct.
- 10) Shinjo S, Akaike T, Ohmori E, Kajimura I, Goda N (Waseda Univ), Minamisawa S. (Poster) Transcriptional profiles in the chicken ductus arteriosus during hatching (優秀ポスター賞). The 8th TAKAO International Symposium. Matsue, Oct.
- 11) Usui F, Yamada Y, Kusakari Y, Minamisawa S. (Poster) Diastolic overstretch of isolated rat papillary muscle reduced force development and increased gene expression of fibrosis-related factors (優秀ポスター賞). 第134回成医学会総会. 東京, 10月.
- 12) 新莊聡子, 八神淑英 (新潟医療技術専門学校), 行田正晃 (新潟大), 南沢 享, 合田巨人 (早稲田大). (口頭) インスリン抵抗性における小胞体・ミトコンドリア接触領域減少の役割. 第17回日本ミトコンドリア学会年会. 京都, 11月.
- 13) Iwaki R<sup>1)</sup>, Matsuhisa H<sup>1)</sup>, Oshima Y<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> Kobe Children's Hosp), Hoshino M<sup>2)</sup>, Yagi N<sup>2)</sup> (<sup>2</sup> SPring-8), Minamisawa S, Akaike T, Morita K, Shinohara G, Kaneko Y<sup>3)</sup>, Morishita H<sup>3)</sup> (<sup>3</sup> Natl Med Ctr Children Mothers), Takahashi M (Niigata Univ), Tsukube T (Japanese Red Cross Kobe Hosp), Okita Y (Kobe Univ). (Poster) The effect of long-term administration of PGE1 on the morphological change of ductus arteriosus. AHA (American Heart Association) Scientific Sessions 2017. Anaheim, Nov.
- 14) Shinjo S, Jiang S (Niigata Coll Med Tech), Nameta M (Niigata Univ), Minamisawa S, Goda N (Waseda Univ). (Poster) Reduction in the ER-mitochondria contact site plays an important role in palmitic acid-induced insulin resistance (Travel Awards). ASCB | EMBO 2017 Meeting. Philadelphia, Dec.
- 15) 大山廣太郎, 新谷正嶺, 塚本精一, 小比類巻生, 下澤東吾 (東京大), 鈴木 団 (大阪大), 石渡信一 (早稲田大), 福田紀男. (口頭) サルコメア収縮の蛍光イメージングと光操作技術の開発. 国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター精神・神経疾患研究開発費 ジストロフィン欠損モデル動物を基盤とした筋ジストロフィーの新しい治療法開発 平成29年度研究班会議. 東京, 12月.

#### IV. 著 書

- 1) 南沢 享訳. 第8章: 心血管系. 佐久間康夫 (東京医療学院大, 日本医科大) 監訳. カラー図解よくわかる生理学の基礎. 第2版. 東京: メディカル・サイエンス・インターナショナル, 2017. p.198-233.
- 2) Minamisawa S. Chapter 12: Regulation of calcium uptake into the sarcoplasmic reticulum in the heart. In: Sugi H (Teikyo Univ) ed. Muscle Contraction and Cell Motility: Fundamentals and Developments. Singapore: Pan Stanford Publishing, 2016. p.303-32.

#### V. その他

- 1) 南沢 享. 研究成果 生活習慣病班 心血管系における弾性線維形成・維持の機構解明. 平成24年度～平成28年度私立大学戦略的研究基盤形成支援事業 ストレス応答制御に基づく次世代健康長寿科学の研究拠点形成 成果報告書 2017: 26-7.

# 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 の骨転移機構の解析

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 iRFP713 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、移植 4 週間後から高率に大腿骨・脛骨転移、及び、肝臓、副腎転移を認めた。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、移植 4 週間後のマウス骨転移巣から 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、骨転移巣から単離した iCSCL-10A 細胞において、細胞接着、シグナル伝達、代謝などに関係する遺伝子の発現減少が認められた。また、これら遺伝子を過剰発現させた iCSCL-10A 細胞株を作製し解析を行ったところ、移動能・浸潤能の減少が認められた。従って、これら遺伝子は、乳癌の骨転移に対して抑制的に機能する可能性が示唆された。現在、これら過剰発現細胞株の転移能を解析中である。

### II. DYRK2 の発現と安定性に関する研究

これまでの我々の研究から、タンパク質キナーゼである DYRK2 はがん抑制的な機能を有していると考えられる。実際に、複数のがん患者検体の免疫染色解析の結果から、がん部において DYRK2 の発現低下が示されている。しかしながら、細胞内での DYRK2 の発現調節機構についてはほとんど明らかになっておらず、どのような刺激に応答して DYRK2 の発現が変化しているかは不明である。そこで我々はがん細胞株をもちいて、他のがん抑制シグナルが DYRK2 の発現に与える影響を解析した。

Hippo シグナル経路は細胞間の接着を感知することで細胞増殖を抑制し、個体における臓器のサイズを規定する経路として知られている。MST1 はこの

経路の中心的なタンパク質キナーゼであり、がん抑制的な機能を有している。タンパク質間相互作用のデータベースを検索した結果、MST1 と DYRK2 の相互作用が示唆されたため、DYRK2 の機能調節に影響を与える候補分子として研究の対象とした。まず、細胞株を異なる密度で培養し、DYRK2 のタンパク質発現量を解析した。細胞を低密度で培養した場合には DYRK2 の発現は低かったが、細胞を高密度で培養した場合には DYRK2 の発現は高かった。定量 PCR の結果から、低密度培養と比較して高密度培養の方が DYRK2 の mRNA 発現量が約 2 倍であることが示された。細胞が高密度の条件下では Hippo シグナル経路は活性化しており、細胞増殖は抑制される。したがって、Hippo シグナルと DYRK2 が協調してがん抑制的な機能を発揮している可能性が示唆される。今後はこの可能性について詳細に検討していく予定である。

GSK3 $\beta$  は多くのがんで機能が抑制されており、活性化した GSK3 $\beta$  はがん細胞の遊走や浸潤を抑制することが知られている。GSK3 $\beta$  の活性が DYRK2 の発現に与える影響を調べるため、我々は大腸癌細胞株 (HCT116) を GSK3 $\beta$  阻害剤である塩化リチウム (LiCl) で処理し、DYRK2 の発現をイムノブロット法で解析した。その結果、DYRK2 の発現量は 5 時間の LiCl 処理で減少することが明らかになった。同様の結果は肺癌細胞株 (NCI-H460) や網膜上皮不死化細胞 (RPE1) でも確認された。この結果は GSK3 $\beta$  による DYRK2 のリン酸化が DYRK2 タンパク質の安定性に寄与している可能性を示唆している。これまでに多くのタンパク質キナーゼについて、その機能発現には HSP90 のシャペロン活性を必要とすることが示されている。今回、我々は HSP90 阻害剤であるゲルダナマイシンを短時間 (5 時間) 処理することで DYRK2 のタンパク質量が減少することを見いだした。今後は GSK3 $\beta$  シグナルによる DYRK2 の安定性や活性の制御の可能性について検討していく予定である。

### III. リン酸化酵素の局在解析

細胞内キナーゼは、細胞内情報伝達系を担う分子として知られている。そのうち、本研究室ではいくつかのセリン・スレオニンキナーゼに着目し、これまでにその同定をはじめ、その性状・機能解析に関して世界でも先駆的な成果を挙げてきた。本研究では、こうした細胞内キナーゼとがんとの関連について解析を進めている。

われわれは細胞内キナーゼのうち、新たにキナー

ゼXについて、その細胞内局在解析を行ったところ、キナーゼXが細胞内のみならず細胞外にも局在することを見出した。実験系としては、生化学的手法をはじめ、可視的細胞生物学的、免疫学的手法を用いた。さらに内科学講座との共同研究により、この細胞内キナーゼXが患者血清で高値に検出されることを見出した。また、このキナーゼXが細胞膜糖鎖関連受容体に結合していることも見つけた。よって本研究から、細胞内キナーゼの新しい局在とがんとの関連を明らかにすることができた。今後は、機能解析をはじめ、細胞生物学的側面と病態学・臨床的意義の解明を目指して研究を進めていく予定である。

#### 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 の高発現が多く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。2017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、まず乳癌幹細胞の骨転移について、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。また大腸癌細胞株を用いたがん遺伝子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。また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。またリン酸化酵素の局在解析から、細胞外での存在を見出し、病気との関わりを示唆する結果を得た。

##### 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のユニット「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知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) Honda M, Yogosawa S, Kamada M, Kamata Y, Kimura T, Koike Y, Harada T, Takahashi H, Egawa S, Yoshida K. A novel near-infrared fluorescent protein, iRFP720, facilitates transcriptional profiling of prostate cancer bone metastasis in mice. *Anticancer Res* 2017; 37(6): 3009-13.
- 2) Ito D, Yogosawa S, Mimoto R, Hirooka S, Horiuchi T, Eto K, Yanaga K, Yoshida K. DYRK2 is a suppressor and potential prognostic marker for liver metastasis of colorectal cancer. *Cancer Sci* 2017; 108(8): 1565-73.
- 3) Kagami Y, Ono M, Yoshida K. Plk1 phosphorylation of CAP-H2 triggers chromosome condensation by condensin II at the early phase of mitosis. *Sci Rep* 2017; 7(1): 5583.

##### II. 総説

- 1) Aoki K, Yoshida K. 4. Biological consequences of priming phosphorylation in cancer development. In: Prignet C, ed. *Protein Phosphorylation*. London: Intech, 2017. p.73-96.
- 2) 三本 麗, 吉田清嗣. 【乳癌学-最新の診断と治療-】乳癌の分子生物学と発症機序 癌幹細胞の概念. 日臨

2017；75(増刊3 乳癌学)：102-6.

- 3) 山田幸司, 米田悦啓, 岡 正啓. 第4編：検査・診断法 第1章：新規腫瘍マーカーと診断技術 第2節：核輸送因子インポーター $\alpha 1$ の新たな機能. 次世代がん治療：発症・転移メカニズムからがん免疫療法・ウイルス, 診断法まで. 東京：エヌ・ティー・エス, 2017. p.285-94.

### III. 学会発表

- 1) 山本武徳, 仁平直江, 奥五沢里美, 青木勝彦, 吉田清嗣. RNF8とDYRK2の相互作用はDNA二本鎖切断部位へのDNA修復因子のリクルートを制御する. 第75回日本癌学会学術総会. 横浜, 9月.
- 2) 木澤隆介, 青木勝彦, 多胡直子, 吉田清嗣. DYRK2の活性制御機構に関する研究. 第134回成医学会総会. 東京, 10月.
- 3) 奥五沢里美, 吉田清嗣. 乳癌幹細胞株の骨転移に関する遺伝子の解析. 平成29年度先端モデル動物支援プラットフォーム若手支援技術講習会. 茅野, 9月.

## 分子生物学講座

教授：松藤 千弥 生化学, 分子生物学  
講師：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。

- ・コース基礎医学Ⅰのユニット「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）
- ・コース基礎医学Ⅰのユニット「分子から生命へ」演習（タンパク質の一生, バイオインフォマティクス, バイオハザードとケミカルハザード, 生体分子の探査法）
- ・コース基礎医学Ⅰのユニット「分子から生命へ」実習（食欲・体重調節機構：レプチンとレプチン受容体）
- ・コース外国語Ⅲのユニット「医学英語専門文献抄読Ⅰ」
- ・コース臨床基礎医学のユニット「症候学演習」
- ・コース臨床基礎医学のユニット「感染・免疫テュートリアル」
- ・コース臨床基礎医学のユニット「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た長寿（老化抑制）や血管の炎症抑制による動脈硬化予防にも関与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は細胞内ポリアミンの濃度のフィードバック調節を行っている。また、AZにはその機能を抑制するタンパク質、アンチザイムインヒビター（AZIN）が存在する。本年度は、このポリアミン調節タンパク質アンチザイムの発現機構や

AZIN を含めた AZ と相互作用するタンパク質との相互作用とその意義について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

我々はこれまで、がん遺伝子産物 c-Myc のユビキチン依存的分解経路とは別に、c-Myc が AZ2 を介してユビキチン非依存的に分解促進されることを明らかにしさらに、AZ2 が神経芽細胞腫細胞株で高発現している MYCN とも相互作用しその分解を促進することを見いだした。今年度は、MYCN と AZ2 の相互作用と AZ2 を介したユビキチン非依存的分解が神経芽細胞腫細胞株の増殖と関連があるか、軟寒天コロニーアッセイにより解析を行った。AZ2 をノックダウンした神経芽細胞腫株化細胞 BE(2)-C 細胞は、コントロール細胞に比べて2倍以上のコロニー量を形成し、そのサイズも増大していた。これらのことから、AZ2 は c-Myc と同様に核や核小体において MYCN の分解を制御していて、神経芽細胞腫の増殖に関与している可能性がある。またこのことは、神経芽細胞腫患者で報告されている、「AZ2 の mRNA の発現が高いほど患者の予後が良好」という正の相関を説明できる可能性を秘めている。今後 AZ2 ノックダウン細胞を用いたゼノグラフトマウスモデル実験による腫瘍形成能の解析を計画している。

#### 2. AZ と ATP クエン酸リアーゼ (ACLY) の相互作用の解析

AZ 結合タンパク質の探索から新たに ACLY を同定し解析を進めてきた。ACLY はアセチル CoA 生成を触媒する酵素で、脂質代謝と細胞内成分のアセチル化に関与している。これまでに、がん細胞内で AZ1 と AZ2 は ACLY と結合し、ACLY の活性を増加させることがわかった。我々は今回、このはたらきががん細胞だけでなく脂肪前駆細胞 3T3-L1 においても確認した。これまでに脂肪前駆細胞から脂肪細胞への分化にはポリアミンと ACLY が必須であることが知られていることから、AZ を介してポリアミンと脂質の2つの代謝系が調節されているとの仮説の下、現在解析を進めている。またこれとは別に、細胞内ポリアミンが細胞外に排出されるときに受けるアセチル化が、ACLY によって作られるアセチル CoA が基質となっている可能性を考え、AZ や ACLY の発現系や siRNA によるノックダウンにより細胞外に出されるアセチル化ポリアミン量に違いがあるか解析中である。この仮説が本当であれば、ポリアミン代謝の新たな制御機構の解明に繋がる。

#### 3. AZIN1 の生理機能の解析

AZIN1 は、AZ に ODC より高い親和性で結合することにより ODC を安定化させ、細胞内ポリアミンを正に調節するタンパク質である。AZIN1 の生理機能を解析する目的で、AZIN1 変異型マウスより胎児由来線維芽 (MEFs) 細胞を確立し、野生型と細胞分裂、細胞増殖およびメタボロームの比較解析を行った。M-MEFs 細胞では、AZ が安定化されているため細胞内ポリアミン濃度が減少していた。また細胞増殖が遅延し一部の細胞に micronuclei (小核) を伴う二核細胞が出現し DNA 損傷の存在が示唆された。ポリアミンの枯渇は DNA 損傷をもたらすことが知られているが、M-MEFs 細胞へポリアミンを添加しても、小核および二核細胞は減少しなかったため、AZIN1 が直接これらに関与している可能性がある。メタボローム解析では、メチル基供与体である S-アデノシルメチオニン (SAM) とチミジル酸合成に重要な 5-メチルトetraヒドロ葉酸 (5-methyl-THF) の著しい減少が見られ DNA 修飾や合成に関連する代謝物の減少がみられた。今後さらに詳細な解析を進め AZIN1 の生理機能を明らかにしたい。

#### 4. ヒト無細胞翻訳系を使った AZ+1 翻訳フレームシフト機構の解析

AZ の mRNA は、ORF1 と ORF2 から構成される。ORF1 は、細胞内のポリアミン濃度が正常時に合成される翻訳産物をコードし、ORF2 は、ポリアミン濃度が高値となると +1 翻訳フレームシフトにより ORF1 産物と融合する形で翻訳され、その結果アンチザイムが生成される。AZ mRNA の +1 翻訳フレームシフトには、フレームシフト部位 (終始コドン) から上流約 50 塩基の促進配列、フレームシフト部位およびそのすぐ下流の 60 塩基で構成されるシュードノット構造の3つのシス要素が必須であることが知られている。しかし、HeLa 細胞抽出液を用いた *in vitro* 翻訳系で、これらのシス要素を全て欠失させた AZ mRNA においても +1 フレームシフトがポリアミン (スベルミジン) によって誘導された。このことから、既知のフレームシフト部位の下流にも +1 フレームシフトを引き起こす部位が存在している可能性が考えられたので、その部位を特定するために +1 フレームである ORF2 内の様々な位置に終止コドンを導入した。その結果、インフレームで翻訳される領域の長さに応じて +1 フレームシフト効率が增加していくことが分かった。また、AZ の ORF2 以外の任意の遺伝子配列において同様のことが起こるか確認するためのレポーターシステ

ムを作製し解析すると、AZのORF2と同様に遺伝子のmRNA配列の長さに応じて+1フレームシフト効率が増加してくることが示された。これらの結果は、ヒト無細胞翻訳系においてポリアミンが様々な配列上で+1フレームシフトが起きやすいように作用していることを示しているのかもしれない。

## 〔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のユニット「分子から生命へ」の講義、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。本年度の実習は、前年度の「マウス体色発現のメカニズム」から「食欲・体重調節機構：レプチンとレプチン受容体」に変更した。実習の内容の理解を深める目的で演習と連携させて、実習時に必要な生命科学の実験法やデータベース上の遺伝子情報の収集法や解析法をコンピューターも利用して学習させた。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。

コース外国語Ⅲのユニット「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

今年度は講座主体の学術雑誌論文を発表することができた。学会発表も国際学会で招待講演するなど国内外含め積極的に活動できた。さらに多くの論文を発表できるように努力したい。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

ないため科研費に限らず財団などにも積極的に応募していきたい。

## 研究業績

### Ⅰ. 原著論文

- 1) Murai N, Murakami Y, Tajima A, Matsufuji S. Novel ubiquitin-independent nucleolar c-Myc degradation pathway mediated by antizyme 2. *Sci Rep* 2018; 8(1): 3005.
- 2) Yamamoto Y<sup>1)</sup>, Makino T<sup>2)</sup>, Kudo H<sup>2)</sup>, Ihn H<sup>2)</sup> (<sup>2</sup> Kumamoto Univ), Murakami Y, Matsufuji S, Fujiwara K<sup>1)</sup>, Shin M<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> Sojo Univ). Expression and distribution patterns of spermine, spermidine, and putrescine in rat hair follicle. *Histochem Cell Biol* 2018; 149(2): 161-7.

### Ⅱ. 総説

- 1) 村井法之. 【シリーズ ポリアミン研究】アンチザイム. *ポリアミン* 2017; 4(1): 8-13.

### Ⅲ. 学会発表

- 1) Murai N. (Invited Speaker) Antizyme interacting proteins in cancer cells. Gordon Research Conference: Polyamine: Polyamine Metabolism in Disease and Polyamine-Targeted Therapies. Waterville Valley, June.
- 2) Tajima A, Murai N, Matsufuji S. (Poster) Relationship between ATP citrate lyase and polyamine metabolism. Gordon Research Conference: Polyamine: Polyamine Metabolism in Disease and Polyamine-Targeted Therapies. Waterville Valley, June.
- 3) 村井法之, 村上安子, 松藤千弥. (口頭) 神経芽細胞腫増殖におけるMYCNとアンチザイム2の関与. 日本ポリアミン学会第9回年会. 西宮, 1月.
- 4) 太田礼伊也<sup>1)</sup>, 小黒明広, 西村和洋 (千葉大), 藤岡弘道<sup>1)</sup>, 有澤光弘<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>大阪大). (口頭) アプタマー取得に向けた樹脂担持型ハイブシンの設計と合成. 日本薬学会第138年会. 金沢, 3月.
- 5) 小黒明広, 重田友明<sup>1)</sup>, 岩本武夫, 今高寛晃<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> 兵庫県立大), 松藤千弥. (ポスター) ポリアミンで誘導される+1翻訳フレームシフトの新規分子機構. 第19回日本RNA学会年会. 富山, 7月.
- 6) 大城戸真喜子, 豊島裕子 (千葉保健大). (口頭) ロービジョンという視点からの管理栄養士養成教育. 第64回日本栄養改善学会学術集会. 徳島, 9月. [栄養誌 2017; 75(5): 203]
- 7) Yamaguchi M, Yamazawa T, Ohkido M, Yamauchi H, Ikeda M, Morimoto S, Takemori S. (Oral) Does

polyamine administration affect cardiac structure and function of athletes' heart? 第72回日本体力医学会大会. 松山, 9月. [J Phys Fit Sports Med 2017; 6(6): 445]

8) Yamazawa T, Murayama T<sup>1)</sup>, Ohkido M, Yamaguchi M, Yamauchi H, Takemori S, Sakurai T<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> Juntendo Univ), Ohno T. (Oral) Role of polyamines in skeletal muscle hypertrophy. 第72回日本体力医学会大会. 松山, 9月. [J Phys Fit Sports Med 2017; 6(6): 428]

#### IV. 著 書

1) 村井法之訳. 1章: ヒトの細胞と分子基盤 II. 細胞の発生. 栗原 敏監修, 大橋十也, 岡野ジェイムス洋尚, 本郷賢一, 横尾 隆監訳. イラストレイテッド統合臨床基礎医学: リッピンコットシリーズ. 東京: 丸善出版, 2018. p.1-7.

## 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 将仁	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核として, パーキンソン病等大脳基底核関連疾患と関連している。前脳基底核抑制性シナプス伝達機構および修飾機構に関する電気生理学的解析によって, 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。興奮性シナプス伝達に対する修飾作用に関してもデータをj得ている。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, 上記脳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 $\mu$ M) の $\mu$ -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 $\mu$ 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. マスト細胞のGタンパク共役型プリン受容体の機能に関する研究 (西 晴久)

ヒト由来株化マスト細胞を用いて、マスト細胞のIgE受容体刺激によるアレルギー惹起性ヒスタミン放出作用に対するGタンパク共役型プリン受容体(P2YR)を介した増強作用の細胞内機構について精査した。この結果、マスト細胞のアレルギー惹起性ヒスタミン放出に対するP2YR刺激を介しての増強作用は、同細胞内のリン酸化タンパク phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K) のアイソフォームであるPI3K $\delta$ と関連する特異なリン酸化カスケードの活性化によって生じることが明らかとなった。また、この増強は脱顆粒作用に必要とされる細胞内Ca濃度の更なる上昇を伴わないことも示された。

### 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。我々は、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ており、これまでに、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、小脳果粒細胞およびプルキンエ細胞で統合されることを見出している。本年度は、このような信号の統合が、種々の全身麻酔薬によりどのような影響を受けるかを検討した。ケタミン麻酔下においては、非麻酔状態に比べて、大脳小脳連関経路の活動がむしろ上昇していることが見出された。

### Ⅵ. マイルドな低体温で発現する、アデノシン受容体を介した虚血耐性応答 (川村将仁)

脳虚血における初期対応として、氷などによる脳の保護は、脳卒中の治療ガイドラインにも必ず載せられる事項である。しかし、低温療法による脳保護作用の多様なメカニズムの全容は未解明である。低温療法におけるアデノシンの関与を明らかにすることを目的とし、細胞外記録法・パッチクランプ法による検討を行った。32 $^{\circ}$ Cのマイルドな低体温条件下における不可逆的シナプス伝達障害の発生抑制(神経保護作用)はアデノシンA<sub>1</sub>受容体の活性化を介しているが、現状の低体温療法では実現不能な、より低温条件(28 $^{\circ}$ C)での神経保護作用はアデノシン受容体以外の機構を介しており、低温条件の違いにより異なる神経保護作用が働いていると考えられた。

### Ⅶ. 小脳平行線維末端におけるシナプス前性の可塑的变化 (中村行宏)

小脳の平行線維-プルキンエ細胞間シナプス伝達の可塑的变化は、動物の運動学習の分子基盤であると考えられている。平行線維にチャンネルロドプシンを発現した遺伝子改変ラットの小脳を光照射によって強力に活性化すると、平行線維前末端で電位依存性Ca<sup>2+</sup>チャンネルが一過性に増加することが示されていた。そこで、プルキンエ細胞からシナプス電流を記録したところ、光照射によってシナプス伝達の長期減弱が誘導された一方、シナプス前性の変化を示す電気生理学的な指標は認められなかった。平行線維前末端におけるCa<sup>2+</sup>チャンネル数変化が、シナプス伝達の機能にどのような役割を果たしているのか今後さらに研究を進めたい。

### 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。本年度は線条体におけるアセチルコリンの修飾作用について、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作動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シナプス前性に抑制されることが示唆された。

### 「点検・評価」

#### 1. 教育

教職員は全員、講義・薬理学実習および症候学演

習に参加している。靱山は教学委員，学生担当委員，コース基礎医科学Ⅱの総合試験委員，コース基礎医科学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，臨床実習統括委員，コース医学総論Ⅰ・Ⅱのコース責任者，同各演習，コース基礎医科学Ⅱのユニット「呼吸器系」，コース基礎医科学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。大野はコース臨床基礎医学のユニット「症候学演習」の運営委員，西は医学卒業総括試験委員，コース臨床基礎医学（前期）の口頭試験委員，コース基礎医科学Ⅱの総合試験委員をそれぞれつとめた。石川はコース基礎医科学Ⅱの口頭試験委員をつとめ，川村はコース基礎医科学Ⅱの口頭試験委員およびコース臨床基礎医学のユニット「症候学演習」の運営委員をつとめた。

薬理学実習については，長年の積み重ねにより *in vivo*，*in vitro* 共に充実した実習となっている。研究手法の進歩により，古典的薬理学解析手法に習熟した研究者，教員が全国的に減少しているが，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。この観点から2017年度より，古典的薬理学実験に加えて，げっ歯類脳のスライス標本を用いたカルシウムイメージング実習を開始している。

## 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われている。

研究に関係した委員会関係では，靱山は教育研究助成委員長，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，川村はアウトリーチ活動推進委員，中村は動物実験委員，学術情報センター図書館委員をつとめた。

## 研究業績

### Ⅰ. 原著論文

- 1) Park J, Masaki T, Mezaki Y, Yokoyama H, Nakamura M, Maehashi H, Fujimi TJ (Bunkyo Univ), Gouraud SS (Ochanomizu Univ), Nagatsuma K, Nakagomi M (Food Drug Safety Ctr), Kimura N.

Alpha-1 antichymotrypsin is involved in astrocyte injury in concert with arginine-vasopressin during the development of acute hepatic encephalopathy. *PLoS One* 2017; 12(12): e0189346.

- 2) Nakamura Y, Reva M<sup>1</sup>), DiGregorio DA<sup>1</sup>) (<sup>1</sup> Institut Pasteur). Variations in Ca<sup>2+</sup> influx can alter che- lator-based estimates of Ca<sup>2+</sup> channel-synaptic ves- cle coupling distance. *J Neurosci* 2018; 38(16): 3971- 87. Epub 2018 Mar 21.

### Ⅱ. 総 説

- 1) Momiyama T, Nishijo T. Dopamine and serotonin- induced modulation of GABAergic and glutamatergic transmission in the striatum and basal forebrain. *Front Neuroanat* 2017; 11: 42.

### Ⅲ. 学会発表

- 1) Suzuki E, Momiyama T. (Poster) Postsynaptic G- protein cascade is not required for the inhibitory cho- linergic modulation of GABAergic transmission onto striatal cholinergic interneurons. 第40回日本神経科学大会. 千葉, 7月.
- 2) Nishijo T, Momiyama T. (Poster) Serotonin-in- duced pre- and postsynaptic inhibition of glutamater- gic transmission onto basal forebrain cholinergic neu- rons. 第40回日本神経科学大会. 千葉, 7月.
- 3) Shimuta M, Ishikawa T. (Poster) The patterns of convergent synaptic inputs to single cerebellar gran- ules cells *in vivo*. 第40回日本神経科学大会. 千葉, 7月.
- 4) Nakamura Y, Hori T (Doshisha Univ). (Poster) Inhibition of nanodomain Ca driven vesicular release by EGTA. 第40回日本神経科学大会. 千葉, 7月.
- 5) Harumi H<sup>1</sup>), Nakamura Y, Beppu K<sup>2</sup>), Matsui H<sup>2</sup>) (<sup>2</sup> Tohoku Univ), Watanabe M (Hokkaido Univ), Sakamoto H<sup>3</sup>), Namiki S<sup>3</sup>), Hirose K<sup>3</sup>) (<sup>3</sup> Univ To- kyo), Shigemoto T<sup>1</sup>) (<sup>1</sup> IST Austria). (Poster) Cav2.1 changes its number and distribution pattern after stimulation in cerebellar parallel fibre-Purkinje cell synapses. 第40回日本神経科学大会. 千葉, 7月.
- 6) Suzuki E, Momiyama T. (Poster) Inhibition of GABAergic transmission onto striatal cholinergic in- terneurons by M1 receptor activation. 行 動 2017 (KOUDOU2017). 東京, 8月.
- 7) Harada H<sup>1</sup>), Namakura Y, Beppu K<sup>2</sup>), Matsui K<sup>2</sup>) (<sup>2</sup> Tohoku Univ), Watanabe M (Hokkaido Univ), Sakamoto H<sup>3</sup>), Namiki S<sup>3</sup>), Hirose K<sup>3</sup>) (<sup>3</sup> Univ To- kyo), Shigemoto R<sup>1</sup>) (<sup>1</sup> IST Austria). (Poster) Cav2.1 changes its number and relative distribution

to the molecular machinery after stimulation in cerebellar parallel fibre-Purkinje cell synapses. *Neuroscience* 2017. Washington, D.C., Nov.

- 8) Suzuki E, Momiyama T. (Poster) M1 receptor-mediated presynaptic inhibition of GABAergic transmission from striatal medium spiny neurons onto cholinergic interneurons. 第95回日本生理学会大会. 高松, 3月. [J Physiol Sci 2018; 68(Suppl.1) : S106]
- 9) Shimuta M, Ishikawa T. (Poster) Temporal patterns of multi-pathway signals in the cerebellar cortex. 第95回日本生理学会大会. 高松, 3月. [J Physiol Sci 2018; 68(Suppl.1) : S162]
- 10) 中村行宏, 堀 哲也 (同志社大). (ポスター) 中枢神経シナプス前末端における即時放出可能小胞の包括的分布の推定. 第95回日本生理学会大会. 高松, 3月. [J Physiol Sci 2018; 68(Suppl.1) : S132]

## 病 理 学 講 座

教授：池上 雅博	人体病理学：消化管の病理
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
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：千葉 諭	人体病理学：肝, 骨髄, 循環, 膵, 胎生形態学の病理
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	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 (病院病理部に出向中)	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. 小腸クローン病の手術検体を全割し, 類上皮肉芽腫と潰瘍の存在部位をマッピングし, 肉芽腫の壁内での分布および肉芽腫と潰瘍の位置関係を検索した。総計で385個の肉芽腫が認められ, 粘膜内に1.3%, 粘膜下層に19.8%の割合で分布していた。97.1%の肉芽腫は, 水平方向で潰瘍から10mmの範囲内に存在していた。クローン病を正診するためには, 潰瘍から10mmの範囲内で, 粘膜下層を含めた生検組織の採取が望まれる。

2. 2016年度より潰瘍性大腸炎の内視鏡所見と組織所見の対比について検討を行なっている。対象患者は191例で, 採取された生検検体は537検体であった。炎症の程度は内視鏡所見と組織学的所見で相関する傾向にあったが, 組織学的所見の方がより高度であった。さらに, 内視鏡的にびらん・潰瘍を伴う高度な炎症性粘膜では, 組織学的にbasal plasmacytosisを58.5%に認め頻度が高かった。Basal plasmacytosisは活動性炎症を示唆する所見として重要と思われた。

3. 大腸神経内分泌腫瘍における組織学的特徴について研究した。特に2010年WHO消化器腫瘍分類におけるGrade分類と脈管侵襲および予後との

関係について検索した。外科的切除および内視鏡的切除を施行された大腸カルチノイド腫瘍を用い、HE染色に加え、elastica van Gieson (EVG) 染色および免疫染色(CD31, D2-40, MIB-1抗体)を行った。各病変をGrade分類に従って分類し、腫瘍径、深達度、粘膜下層浸潤距離、核分裂数、Ki67指数、脈管侵襲について検索した。脈管侵襲を初めとするこれらの危険因子と予後との関係性について検討する。当院での内視鏡例139例および手術例21例、合計160例の症例を対象として、現在解析中である。

4. 大腸粘膜下層浸潤癌(SM癌)のリンパ節転移予測因子の検索のため、2009年から2015年までの大腸sm癌124症例のHE標本を検討した。SM以深の重複癌を除く102症例を抽出し、代表切片に対しては特殊染色、免疫組織化学的染色を行なった。陥凹の有無、粘膜内増殖態度(NPG, PG)、浸潤実測値(1,000 $\mu$ m未満, 1,000 $\mu$ m以上)、浸潤部組織型、簇出の有無(+/-)、脈管侵襲:リンパ管侵襲(+/-)、静脈侵襲(+/-)、脈管侵襲の原発巣内での位置と個数、低分化型腺癌や粘液癌の混在の有無、簇出、脈管内での癌腫の形態(孤細胞性/胞巣形成性)等の項目を設定し、データを抽出し、今後多変量解析を行う予定である。

## II. 腎臓に関する研究

### 1. 厚労省IgA腎症分科会前向き多施設共同研究

IgA腎症の組織学的重症度分類のA/C亜分類に関して、847症例を解析した結果、A/C亜分類は、扁桃摘出ステロイド治療の対象となる症例を選別するのに有用であった。

### 2. 走査型電子顕微鏡を用いた糸球体腎炎の3次元構築

国立生理学研究所に導入されたserial block-face scanning electron microscopy (SBF-SEM)を利用し、IgA腎症を解析した。糸球体基底膜の破壊の様式により、メサンギウム細胞が上皮側に侵入するタイプと上皮細胞が内皮側に侵入するタイプに大別された。その結果、足細胞とメサンギウム細胞の相互作用はparacrineを介してではなく、細胞の直接接触による機序であることがわかった。

## III. 泌尿生殖器に関する研究

1. 前立腺癌生検検体でグリソンスコア3+4=7の症例において、生検におけるグリソンパターン4の割合やその他の生検パラメーターが、前立腺全摘術検体における予後予測因子としての有用性であるか否かについて比較検討した。生検におけるグ

リソンパターン4の割合が5%以上の症例では、全摘検体における悪性所見、生化学的再発のリスクがグリソンスコア3+3=6の症例と比較して上昇していた。

2. 上部尿路上皮癌148症例についてHER2過剰発現の有無および免疫組織化学的亜型分類を検索し、臨床病理学的因子との関係を検討した。その結果、14%の症例にHER2タンパク過剰発現あるいは遺伝子増幅が認められた。さらに、全ての症例は免疫組織化学的にbasal subtypeとluminal subtypeに分類され、HER2タンパク過剰発現あるいは遺伝子増幅を伴う腫瘍はbasal subtypeの4%、luminal subtypeの22%を占めていた。

## IV. 女性生殖器に関する研究

1. 昨年度に引き続き、2014年に改訂されたWHOの子宮頸部腺癌組織分類の妥当性と問題点を明らかにする目的で企画された国際共同研究に参加した。その組織像のreview、免疫組織化学、予後調査の結果、分類の問題点と診断時の免疫組織に関するアルゴリズムを完成させた。

2. 当院における子宮内膜癌肉腫の診断精度と予後について産婦人科と共同研究を行い、若年者にも発生すること。その場合組織学的に高異型度成分と低異型度成分が混在することが明らかになりつつある。

3. 卵巣漿液粘液性境界悪性腫瘍(SMBT)を背景に発生する悪性腫瘍について検討した。当院で診断された卵巣癌のうち、背景にSMBTを伴う16腫瘍について、悪性腫瘍の組織型、浸潤パターン、進行期、合併病変の有無などを病理学的に検討した。結果、SMBTを背景に発生する悪性腫瘍の大部分は類内膜癌で、漿液粘液性癌は稀であった。侵入性浸潤が既報告よりも高頻度にみられた。進行期はFIGOステージIが大部分であった。

## V. 分子病理学に関する研究

### 1. 肺がんの発生・進展に関連する染色体不安定性の解析

原発性肺癌の各組織型を対象とし、いくつかの候補染色体領域にあるマイクロサテライトマーカーを用い、3pを中心として、網羅的に染色体不安定性解析を行う。その結果から各組織型の肺癌の発生・進展に最も関連する染色体領域を突き止め、候補染色体領域に存在する新たな責任遺伝子を見出すことを最終目的とする。まず、日本人肺癌患者におけるマイクロサテライト解析に応用するヘテロ接合型の

DNA 多型マーカーを選び出すために、16 症例の日本人肺癌患者の正常肺組織を用い解析した。3 番染色体短腕の全領域 (3p12-26.3) に存在する 321 個の既知の遺伝子に関連するマイクロサテライトマーカーを解析対象とし、PCR-LOH 法にて網羅的解析を行った。その結果、321 個の DNA 多型マーカーのうち、PCR 産物として検出できるマーカーは、312 個 (97%) であった。そして、312 個の DNA 多型マーカーのうち、ヘテロ接合型であるのは僅か 47 個 (15%) であった。欧米人に比べ、日本人において informative microsatellite marker が少ない現象は、4p, 6q, 8p, 9q, 10q および 13q など他の染色体領域においても観察されることから、これは日本人、もしくはアジア人のゲノムの特徴であると推測される。このゲノムの特徴を利用し、日本人肺癌患者の癌組織を解析することにより、より効率的に候補染色体領域にある責任遺伝子の局在を明らかにできると考える。

## VI. その他

1. 肝小葉の半径の加齢性変化を中心に、解剖例を用いて、肝臓の組織計測を行った。肝小葉の半径 (y) は年齢 (x) とともに増加し、40 歳以上では  $y = 0.0032x + 0.3167$  で  $R^2$  は約 0.65 と比較的高い相関が得られた。

2. 右下肢の劇症型 A 群溶連菌感染の解剖例を経験した。感染部では細菌は多数存在したが炎症はほとんどなかった。文献上では、劇症型 A 群溶連菌感染では局所の炎症を認めないかごく弱いことが判明した。本症例では M タンパクの検索などは行わなかったが、文献的にはヒアルロン酸莖膜の存在、M タンパク、C5a ペプチダーゼ、核酸分解酵素などが炎症抑制的に働くと記載されている。

### 〔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、病院病理部では主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、16,936 件の病理組織診断、14,991 件の細胞診断、27 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に関しては従来のものに加え、新たに乳腺外科との検討会を開始し、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。病理学講座での研究室配属学生の受け入れと共に、今年度より本院及び柏病院の病院病理部ではクリニカルクラックシップの医学生の受け入れも開始し、卒前教育にも積極的に参画した。

本年度は、3 名の新入局者があった。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。分院病院病理部のスタッフ人員の充足とともに、ほぼ 20 年ぶりに海外への留学者派遣を果たすことが出来た。若手病理医が本学を離れ、研究生活に没頭できることは将来的にみて大きな財産を生み出すと予測され、今後期待したいところである。

臓器別の各研究分野での実績も着々と成果を見せつつある。消化管、肝、腎、泌尿生殖器、婦人科、中枢神経系の各臓器別専門領域が大きな 6 つの柱となっており、各領域において 1～数名よりなる研究チームが精力的な活動を行った。各々の領域において海外を含む学会発表。論文発表における成果を上げてきている。また当該臨床科とのコラボレーションによる研究も同時並行で行われており、臨床研究の支援および病理学的研究における臨床からの支援が相互に行われ始めてきたことは今後の研究展開においても重要なことと考えている。次年度は既存の専門分野に加え、未だ専門性の充実化が図られていない領域についても、順次着手していくことが望まれる。

出産・育児のため休職を選択する女性医師の一部が、時短勤務制度を活用して業務に復帰した。復帰した女性医師はまず病理学講座で教育・研究に従事している。復帰直後は相対的に時間的猶予の大きい病理学講座での業務をこなしつつ、徐々に時間的制約の厳しい病院病理部での診断業務にも復帰するという方法は、今後復帰していく女性医師のプロトタイプになるものと予測される。ICT の充実化に伴い、産休、育休期間においても自宅で自己学習をすることは可能な時代になってきている。今後は産休・育休中医師の自己学習プログラムの作成も視野に入れていくべきと思われる。

ここまで記したように、業務のうち診断、教育は即時的なものであり、この 2 つに多くの時間を割かざるを得ない。また昨今の「働き方改革」により、医師にも勤務時間の遵守が求められてきている。限られた時間の中で、診断や教育に加え、研究活動を行っていくためには、最適な育成プログラムの作成、適切な人員配置と業務内容の見直しなど、さまざま

な問題が浮かび上がってくる。医師のみの力ではこれを成し遂げることは不可能と考えられ、臨床検査技師をはじめとする職員の協力体制が不可欠であり、このことは喫緊の課題と考えている。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) 梅澤 敬, 落合和彦, 山田恭輔, 落合和徳, 岡本愛光, 磯西成治, 九十九葉子, 沢辺元司, 池上雅博. BD SurePath 法の余剰検体を用いたハイリスク HPV 検出率と遺伝型の検討. 日臨細胞会誌 2017; 56(6) : 276-82.
- 2) 梅澤 敬, 落合和彦, 山田恭輔, 落合和徳, 岡本愛光, 磯西成治, 沢辺元司, 池上雅博. 子宮頸部擦過細胞診における従来法と BD シュアパス™ 法の HSIL 以上の陽性率と標本適否の比較. 日臨細胞会誌 2017; 56(5) : 225-31.
- 3) 林 勇介, 池上雅博. 組織検体における好酸球染色の検討 新しい染色法の試み. Med Technol 2017; 45(5) : 523-9.
- 4) 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. 膀胱腫超音波内視鏡下穿刺吸引細胞診の液状処理細胞診とセルブロックによる診断精度 Direct-to-vial study. 診断病理 2017; 34(2) : 84-91.
- 5) Haino T, Tarumi W, Kawamura K, Harada T, Sugimoto K, Okamoto A, Ikegami M, Suzuki N. Determination of follicular localization in human ovarian cortex for vitrification. J Adolesc Young Adult Oncol 2018; 7(1) : 46-53.
- 6) Kato M, Goda K, Shimizu Y, Dobashi A, Takahashi M, Ikegami M, Shimoda T, Kato M, Sharma P. Image assessment of Barrett's esophagus using the simplified narrow band imaging classification. J Gastroenterol 2017; 52(4) : 466-75.
- 7) Shirai Y, Enomoto Y, Harada T, Asai K, Ashizuka S, Ikegami M, Takahashi K, Shimizu N, Sekine T. Solid pseudopapillary neoplasm expresses inhibin- $\alpha$  and Tcf-3. Pathol Int 2017; 67(4) : 228-9.
- 8) Mitsuishi T, Hamatani S, Hirooka S, Fukasawa N, Aizawa D, Hara Y, Dobashi A, Goda K, Fukuda T, Saruta M, Urashima M, Ikegami M. Clinicopathological characteristics of duodenal epithelial neoplasms: focus on tumors with a gastric mucin phenotype (pyloric gland-type tumors). PLoS One 2017; 12(4) : e0174985.
- 9) Ichimasa K<sup>1)</sup>, Kudo SE<sup>1)</sup>, Mori Y<sup>1)</sup>, Misawa M<sup>1)</sup>, Matsudaira S<sup>1)</sup>, Kouyama Y<sup>1)</sup>, Baba T<sup>1)</sup>, Hidaka E<sup>1)</sup>, Wakamura K<sup>1)</sup>, Hayashi T<sup>1)</sup>, Kudo T<sup>1)</sup>, Ishigaki T<sup>1)</sup>, Yagawa Y<sup>1)</sup>, Nakamura H<sup>1)</sup>, Takeda K<sup>1)</sup>, Haji A (King's College Hosp), Hamatani S, Mori K (Nagoya Univ), Ishida F<sup>1)</sup>, Miyachi H<sup>1)2)</sup> (<sup>1</sup> Showa Univ, <sup>2</sup> Miyachi Clin). Correction: artificial intelligence may help in predicting the need for additional surgery after endoscopic resection of T1 colorectal cancer. Endoscopy 2018; 50(3) : C2.
- 10) Sako T<sup>1)2)</sup> (<sup>2</sup> Kobe Univ), Kudo SE<sup>1)</sup>, Miyachi H<sup>1)3)</sup> (<sup>3</sup> Miyachi Clin), Wakamura K<sup>1)</sup>, Igarashi K<sup>1)</sup>, Misawa M<sup>1)</sup>, Mori Y<sup>1)</sup>, Kudo T<sup>1)</sup>, Hayashi T<sup>1)</sup>, Katagiri A<sup>1)</sup>, Ishida F<sup>1)</sup>, Azuma T<sup>1)</sup>, Inoue H<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> Showa Univ), Hamatani S. A novel ability of endocytoscopy to diagnose histological grade of differentiation in T1 colorectal carcinomas. Endoscopy 2018; 50(1) : 69-74.
- 11) Sugihara Y<sup>1)2)</sup>, Kudo SE<sup>1)</sup>, Miyachi H<sup>1)</sup>, Wakamura K<sup>1)</sup>, Mori Y<sup>1)</sup>, Misawa M<sup>1)</sup>, Hisayuki T<sup>1)</sup>, Kudo T<sup>1)</sup>, Hayashi T<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> Showa Univ), Hamatani S, Okoshi S (Nippon Dent Univ), Okada H<sup>2)</sup> (<sup>2</sup> Okayama Univ). In vivo detection of desmoplastic reaction using endocytoscopy: a new diagnostic marker of submucosal or more extensive invasion in colorectal carcinoma. Mol Clin Oncol 2018; 6(3) : 291-5.
- 12) 梅森宮加, 梅澤 敬, 堀口絢奈, 土屋幸子, 春間節子, 副島友里恵, 沢辺元司, 鷹橋浩幸. 自然尿における集細胞法の改良と BD サイトリッチ™ 法による診断精度. 日臨細胞会誌 2017; 56(6) : 271-5.
- 13) 佐藤 峻, 鷹橋浩幸, 萬 昂士, 柳澤孝文, 三木 淳, 木村高弘, 穎川 晋. 【尿路上皮腫瘍: 変わりつつある概念】膀胱腫瘍における pT1 亜分類の現状と展望. 病理と臨 2017; 35(9) : 824-30.
- 14) 長谷川雄一, 鎌田裕子, 萬 昂士, 鷹橋浩幸, 木村高弘, 車 英俊, 田畑龍治, 下村達也, 山田裕紀, 佐々木裕, 穎川 晋. 上部尿路上皮癌におけるプラキンファミリー蛋白発現の検討. 日泌会誌 2017; 108(2) : 87-95.
- 15) Kitai S, Kiyokawa T, Tanaka Y, Onoue K, Takahashi H, Saitou M, Okamoto A, Fukuda K. MRI findings for primary fallopian tube cancer: correlation with pathological findings. Jpn J Radiol 2018; 36(2) : 134-41.
- 16) Okayama Y, Wakui S, Wempe MF, Sugiyama M, Motohashi M, Mutou T, Takahashi H, Kume E, Ikegami M. In Urero exposure to Di (n-butyl) phthalate induces morphological and biochemical changes in rats postpuberty. Toxicol Pathol 2017; 45(4) : 526-35.
- 17) Honda M, Yogosawa S, Kamada M, Kamata Y,

Kimura T, Koike K, Harada T, Takahashi H, Egawa S, Yoshida K. A Novel near-infrared fluorescent protein, iRFP720, facilitates transcriptional profiling of prostate cancer bone metastasis in mice. *Anticancer Res* 2017; 37(6) : 3009-13.

- 18) Stolnicu S, Barsan I, Hoang L, Patel P, Terinte C, Pesci A, Aviel-Ronen S, Kiyokawa T, Alvarado-Cabrero I, Pike M.C, Oleva E, Park K.J, Soslow RA. International endocervical adenocarcinoma criteria and classification (IECC) : a new pathogenetic classification for invasive adenocarcinomas of the endocervix. *Am J Surg Pathol* 2018; 42(2) : 214-26.
- 19) Nishikimi K, Nakagawa K, Tate S, Matsuoka A, Iwamoto M, Kiyokawa T, Shozu M. Uncommon human telomerase reverse transcriptase promoter mutations are associated with poor survival in ovarian clear cell carcinoma. *Am J Clin Pathol* 2018; 149(4) : 352-61.
- 20) Kojima A, Shimada M, Mikami Y, Nagao S, Takeshima N, Sugiyama T, Teramoto N, Kiyokawa T, Kigawa J, Nishimura R; Sankai Gynecology Study Group. Chemoresistance of gastric-type mucinous carcinoma of the uterine cervix : a study of the Sankai Gynecology Study Group. *Int Gynecol Cancer* 2018; 28(1) : 99-106.
- 21) Kawabata A, Yanaiharu N, Nagata C, Saito M, Noguchi D, Takenaka M, Iida Y, Takano H, Yamada K, Iwamoto M, Kiyokawa T, Okamoto A. Prognostic impact of interleukin-6 expression in stage I ovarian clear cell carcinoma. *Gynecol Oncol* 2017; 146(3) : 609-14.
- 22) Jang JYA, Yanaiharu N, Pujade-Lauraine E, Mikami Y, Oda K, Bookman M, Ledermann J, Shimada M, Kiyokawa T, Kim BG, Matsumura N, Kaku T, Kuroda T, Nagayoshi Y, Kawabata A, Iida Y, Kim JW, Quinn M, Okamoto A. Update on rare epithelial ovarian cancers : based on the Rare Ovarian Tumors Young Investigator Conference. *J Gynecol Oncol* 2017; 28(4) : e54.
- 23) Nagasaki Y, Suzuki M, Takahara J. All-dielectric dual-color pixel with subwavelength resolution. *Nano Lett* 2017; 17(12) : 7500-6.

## II. 総 説

- 1) 鷹橋浩幸, 佐藤 峻, 萬 昂士. 【前立腺癌の画像診断】前立腺癌の新グレードグループ分類 (ISUP2014) の提唱とその後の動向. *日独医報* 2018; 62(1) : 13-21.
- 2) 清川貴子, 岩本雅美. 【胚細胞腫瘍】卵巣胚細胞腫

瘍の組織分類と臨床病理学的特徴. *病理と臨* 2017; 35(12) : 1101-6.

- 3) 清川貴子. 女性の腹膜悪性中皮腫. *病理と臨* 2017; 35(10) : 964-6.

## III. 学会発表

- 1) 梅澤 敬, 原田 徹, 落合和彦, 清川貴子, 鷹橋浩幸, 山田恭輔, 落合和徳, 岡本愛光, 春間節子, 沢辺元司, 池上雅博. (ワークショップ15: これからの子宮頸がん検診を考察する-液状化検体細胞診-) 液状化検体細胞診による子宮頸部擦過細胞診の品質管理とベストプラクティス. 第56回日本臨床細胞学会秋季大会. 福岡, 11月.
- 2) 堀口絢奈, 梅澤 敬, 土屋幸子, 斉藤 歩, 副島友莉恵, 沢辺元司, 廣岡信一, 清川貴子, 池上雅博, 鷹橋浩幸. ERCP下擦過細胞診におけるBDサイトリッチ™法の診断精度と標本適否の検討. 第58回日本臨床細胞学会春季大会. 大阪, 5月.
- 3) 岩本雅美, 深澤 寧, 池上雅博, 清川貴子. 漿液性液性境界悪性腫瘍 (SMBT) を拝啓とする卵巣悪性腫瘍の病理像の検討. 第106回日本病理学会総会. 東京, 4月.
- 4) 三石雄大, 濱谷茂治, 廣岡信一, 深澤 寧, 会澤大介, 鷹橋浩幸, 池上雅博. 潰瘍性大腸炎における内視鏡所見と組織学的所見の対比. 第106回日本病理学会総会. 東京, 4月.
- 5) 鹿 智恵, 深澤 寧, 三石雄大, 三宅美佐代, 須藤明美, 大和田麻美子, 鷹橋浩幸, 池上雅博, 羽野 寛. 肺がんにおける3番染色体短腕領域にあるヘテロ接合型マイクロサテライトマーカーの選出. 第106回日本病理学会総会. 東京, 4月.
- 6) 深澤 寧, 三石雄大, 鷹橋浩幸, 土井紀輝, 池上雅博, 清川貴子. 子宮内膜alpha-fetoprotein (AFP) 産生腺癌の一例. 第106回日本病理学会総会. 東京, 4月.
- 7) 千葉 諭, 保坂倫子, 中村麻子, 片木宏昭, 萬 昂士, 鹿 智恵, 原田 徹, 遠藤泰彦, 鈴木正章, 池上雅博. 解剖例による正常肝光顕的組織研究 (第四報) : 単位面積あたりの門脈域数と中心静脈数. 第106回日本病理学会総会. 東京, 4月.
- 8) 中村麻子, 保坂倫子, 萬 昂士, 鹿 智恵, 原田 徹, 鷹橋浩幸, 千葉 諭, 池上雅博. 大腸神経内分泌腫瘍の病理学的検討 特に特殊染色を用いた脈管侵襲について. 第106回日本病理学会総会. 東京, 4月.
- 9) 片木宏昭, 深澤 寧, 福田隆浩, 鷹橋浩幸, 池上雅博. 下垂体癌の一例報告. 第106回日本病理学会総会. 東京, 4月.
- 10) 保坂倫子, 深澤 寧, 萬 昂士, 中村麻子, 鹿 智恵, 原田 徹, 千葉 諭, 鷹橋浩幸, 清川貴子, 池上雅博. 大腸に carcinoid と ganglioneuroma が合併し

- た2例. 第106回日本病理学会総会. 東京, 4月.
- 11) 佐藤 峻, 萬 昂士, 木村高弘, 池上雅博, 鷹橋浩幸. 前立腺癌の発生領域における Intraductal Carcinoma of the Prostate の出現率の検討. 第106回日本病理学会総会. 東京, 4月.
  - 12) 三宅美佐代, 黒田直人, 牧島 玲, 佐藤 峻, 萬 昂士, 池上雅博, 鷹橋浩幸. 6 ; 11 転座型腎細胞癌類似の組織像を呈する Xp11 転座型腎細胞癌の1例. 第106回日本病理学会総会. 東京, 4月.
  - 13) 萬 昂士, 佐藤 峻, 三木 淳, 柳澤孝文, 鈴木正章, 鷹橋浩幸, 池上雅博. 経尿道的膀胱腫瘍一塊切除術 (TURBO) による非筋層浸潤性膀胱癌の検討. 第106回日本病理学会総会. 東京, 4月.
  - 14) 濱谷茂治. (シンポジウム13: 消化管 クロウン病の炎症評価と治療選択) クロウン病の病理診断. 第37回日本画像医学学会. 東京, 2月.
  - 15) 鷹橋浩幸. (シンポジウム15: 泌尿器 ここが変わった前立腺癌の病理, 診断, 治療) 前立腺癌の新しいグレードグループ分類と細菌の動向: New grading system for prostate cancer and beyond. 第37回日本画像医学学会. 東京, 2月.
  - 16) 伊藤聡史, 清川貴子, 鷹橋浩幸. (ワークショップ5: 卵巣癌と細胞診 (浸潤がんを中心に)) 腹水・腹腔洗浄細胞診における卵巣類内膜癌の細胞像とその鑑別. 第56回日本臨床細胞学会秋季大会. 福岡, 11月.
  - 17) 清川貴子. (特別講演) 上皮性卵巣腫瘍の組織分類と診断の実際. 第80回日本病理学会近畿支部学術集会. 大阪, 2月.
  - 18) 清川貴子. (臓器別シンポジウム11: 「それぞれの癌」: 診断・治療の現状と展望-卵巣癌-) 改訂された卵巣癌の組織分類とパラダイムシフト. 第55回日本癌治療学会学術集会. 横浜, 10月.
  - 19) Kiyokawa T. (Plenary Lecture 2) Krukenberg tumor: history, histology and differential diagnosis. Annual Scientific Meeting of Victor Babeş the 10th National Pathology Symposium. Bucharest, Nov.
  - 20) 廣岡信一, 加藤正之, 松田浩二. (シンポジウム5: 内視鏡分野の大規模臨床研究: 手法と課題) 病理と内視鏡データベースの連携 病理医の立場から. 第93回日本消化器内視鏡学会総会. 大阪, 5月.
- 博. 多形性を示す睪 solid-pseudopapillary neoplasm の1例. 診断病理 2017 ; 34(3) : 219-24.
- 2) Arakawa Y, Tamura M, Aiba K, Morikawa K, Aizawa D, Ikegami M, Yuda M, Nishikawa K. Significant response to ramucirumab monotherapy in chemotherapy-resistant recurrent alpha-fetoprotein-producing gastric cancer: a case report. *Oncol Lett* 2017 ; 14(3) : 3039-42.
  - 3) Yokomizo R, Yamada K, Iida Y, Kiyokawa T, Ueda K, Saito M, Yanaiharu N, Nakamura M, Okamoto A. Dedifferentiated endometrial carcinoma: a report of three cases and review of the literature. *Mol Clin Oncol* 2017 ; 7(6) : 1008-12.
  - 4) Takaishi S, Asaka D, Nakayama T, Iimura J, Matsuwaki Y, Hirooka S, Takahashi H, Kojima H, Otori N. Features of sinonasal hemangioma: a retrospective study of 31 cases. *Auris Nasus Larynx* 2017 ; 44(6) : 719-23.
  - 5) Nakada T, Akiba T, Yabe M, Tanaka K, Nakano M, Suzuki M, Morikawa T. Clinicopathological features of thymoma with ring calcification: case reports. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2017 ; 23(5) : 256-61.

#### IV. 著 書

- 1) 清川貴子. 各論 第8章: 女性生殖器. 青笹克之 (大阪大), 加藤光保 (筑波大), 菅野祐幸 (信州大) 編. 解明病理学. 第3版. 東京: 医歯薬出版, 2017. p.487-514.

#### V. その他

- 1) 三石雄大, 千葉 諭, 島田淳一, 鷹橋浩幸, 池上雅

## 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年生のコース臨床基礎医学のユニット「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った。ユニット「ウイルス学実習」は、5コマの実習を行った。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。ユニット「感染・免疫テュートリアル」、コース研究室配属のユニット「研究室配属」、「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。

2017年度からは、私立大学研究ブランディング事業「働く人の疲労とストレスに対するレジリエンスを強化する Evidence-based Methods の開発」に参加し、さらなる研究の発展を図っている。

##### 1. 分子機構から明らかにする疲労とストレスとの相違に関する検討

疲労とは様々な要因によって生じた独特の不快感と休養の願望を伴う身体の活動能力の減退状態と定義されている。一方、ストレスとは、ハンス・セリエのストレス学説に拠ると、種々の外部刺激が負担として働くときに心身に生ずる機能変化であり、その反応は、警告反応期、抵抗期、疲憊期に分けられるとされる。一般に、活動の減退を伴う疲労と、ストレス反応としての疲憊期は同じ状態を指すものと混同されることも多いが、我々は分子機構の検討からその相違を明らかにすることを目的とした。

我々はヘルペスウイルスが再活性化する分子機序の検討を基に、ER ストレスや酸化ストレスなどの様々なストレスに反応するストレス応答機構として知られる integrated stress response (ISR) に着目した。まず、我々は疲労を負荷したマウスにおいて、各種臓器において、eIF2 $\alpha$ のリン酸化で特徴づけられるISRが生じており、主として肝臓で炎症性サイトカインが産生されることを明らかにした。さらに、ISR 阻害剤を投与し、この経路を阻害することにより、疲労様行動と炎症性サイトカイン産生が抑制されたことから、ISRが疲労を引き起こす経路として重要であることが示された。さらに、疲労負荷により、ISRの誘導と同時に、それを阻害する、eIF2 $\alpha$ の脱リン酸化を促進するGADD34の誘導が観察された。疲労モデルマウスにGADD34の阻害剤である salubrinal を投与することにより、疲労様行動が増強したことから、GADD34は疲労回復因子として重要であることが示唆された。

以上のことから、疲労の分子機構は、ISRが誘導され、炎症性サイトカインの産生へ至ることが主たる経路となると考えられた。一方、ストレス反応では視床下部-下垂体-副腎系 (HPA 軸) を介したコルチゾール等の副腎皮質ホルモンの分泌が主となる。このことから、炎症性サイトカイン産生を促す疲労のシグナル経路と、コルチゾールを産生させて免疫を抑制するストレス応答は異なる機構であると考えられた。また、ISRは細胞機能低下やアポトー

シスを誘導することも知られ、疲労が様々な疾患の増悪因子の原因となる分子メカニズムとしても重要であると考えられた。そのため、今後、疲労研究を進展させることは、多くの疾患の新たな分子機構の解明に役立つものと期待される。

## 2. 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

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。私たちは体内に潜伏感染している 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、SITH-1 がカルシウムシグナル伝達因子 calcium-modulating cyclophilin ligand (CAML) と結合して活性化させることを発見した。CAML はうつ病との関係が報告されているため、うつ病患者における血清中の抗 SITH-1 抗体価を測定したところ、健常者と比較して高かった。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た。そこで私たちは、SITH-1 発現モデルマウスを作製し、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。

HHV-6 はマウスに感染しないため、SITH-1 発現モデルマウスの作製意義を検証するために、SITH-1 がマウス細胞内でもヒト細胞と同様に CAML を活性化させるか、カルシウム流入試験で確認した。さらに、SITH-1 発現モデルマウスを構築し、うつ病の指標を示すか検討した。

この結果、SITH-1 はマウス内在性 CAML と結合し、活性化させることが示された。SITH-1 発現モデルマウスはうつ病様行動を示し、脳内において CRH の発現が優位に増加していた。また、嗅球におけるアポトーシスおよび、海馬神経新生の低下が確認された。これらは抗うつ薬 SSRI の投与によって抑制された。以上の結果から、唾液中に分泌された HHV-6 は嗅覚系アストロサイトに感染し、CAML を活性化させることで嗅球のアポトーシスを誘導し、それによって辺縁系障害が誘導され、うつ病様行動を引き起こす可能性が示唆された。

## 3. HHV-6 脳炎における髄液中の interleukin-1 $\beta$ と basic fibroblast growth factor の上昇

HHV-6 variant B (HHV-6B) は乳幼児期における突発性発疹の原因であり、病原性は低いことが知られる。しかし、高率に熱性痙攣を誘発し、まれに重篤な脳炎を引き起こすことが臨床問題となる。HHV-6B が脳炎を引き起こす要因として、造血幹

細胞移植等に伴う免疫不全があるが、免疫不全のない初感染時の HHV-6B 脳炎については、何が要因で発症するかは明らかではない。そこで、HHV-6B 脳炎発症の機序を解明するため、炎症性サイトカインである IL-1 $\beta$  および神経栄養因子である bFGF に注目した。

HHV-6B 脳炎患者 (n=11)、非 HHV-6B 脳炎患者 (n=4)、HHV-6B 熱性痙攣患者 (n=11)、および非 HHV-6B 熱性痙攣患者群 (n=5) の髄液中 IL-1 $\beta$  および bFGF 濃度を測定した結果、HHV-6B 脳炎患者群では、非 HHV-6B 熱性痙攣患者群と比較し、髄液中の IL-1 $\beta$  および bFGF 濃度が上昇していることが明らかとなった。さらに、髄液中 IL-1 $\beta$  と bFGF は両者ともに髄液中 HHV-6B DNA 量と相関し、HHV-6B の増殖に影響を与えることが示唆された。

そこで、髄液中の IL-1 $\beta$  および bFGF が HHV-6B 増殖に与える影響を検討するために、in vitro での検討を行った。HHV-6B 脳炎患者において脳内のアストロサイトで HHV-6B が増殖することが報告されている。HHV-6B をアストロサイト細胞株 U373MG に感染させ、感染直後および感染の維持期に IL-1 $\beta$  と bFGF を加えることによって、ウイルス遺伝子発現にどのような影響を与えるか検討した。

その結果、HHV-6B を感染させた U373MG では、IL-1 $\beta$  は感染初期に HHV-6B の immediate early 遺伝子 (U90)、early 遺伝子 (U41)、late 遺伝子 (U39、U48) の発現を増強し、それぞれに対応するウイルスタンパクの発現も増強することを明らかにした。すなわち、IL-1 $\beta$  は感染初期に全ての phase において、ウイルス遺伝子およびタンパクの発現を増強し、HHV-6B の増殖に関与することが考えられた。

また、感染の維持期においては、bFGF を加えることによって、early 遺伝子 (U41)、late 遺伝子 (U39、U48) の発現を増強した。さらに、bFGF を加えた U373MG 細胞では、CBMC を加えることによって、有意に多くの感染性を有するウイルスが分離された。すなわち、感染維持期においては、bFGF は HHV-6B 遺伝子発現を維持する働きがあることが明らかとなった。以上のことから、HHV-6B 脳炎患者の脳内では、髄液中の IL-1 $\beta$  および bFGF の上昇が HHV-6B の増殖および感染の維持に寄与し、脳炎を引き起こすことが示唆された。

## 「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、コース研究室配属のユニット「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。

コース臨床基礎医学のユニット「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。自ら学ぶ力は向上してきていると考えられ、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改善を継続することが重要と考えられた。

コース臨床基礎医学のユニット「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ふ、講義重視の方法をとることで、学生の学習意欲が向上したと考えられる。科目の特性を考慮したテュートリアルの工夫は、継続的に行う必要があると考えられた。

## 2. 研究など

当教室では、ヘルペスウイルスの潜伏感染・再活性化機構と、潜伏感染によって生じる疾患の同定、発症機構の解明、ヘルペスウイルス研究を通じた疲労のメカニズムの解明を目的に研究を行っている。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り、予防法や治療法の開発研究への応用も図っている。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Tamai M, Kobayashi N, Shimada K, Oka N, Takahashi M, Tanuma A, Tanemoto T, Namba H, Saito Y, Wada Y, Okamoto A, Ida H, Kondo K. Increased interleukin-1 $\beta$  and basic fibroblast growth factor levels in the cerebrospinal fluid during human herpesvirus-6B (HHV-6B) encephalitis. *Biochem Biophys Res Commun* 2017; 486(3): 706-11.

### III. 学会発表

- 1) 小林伸行, 岡直美, 高橋麻弓, 玉井将人, 嶋田和也, 近藤一博. 分子機構から明らかにする疲労とストレスとの相違に関する検討(研究奨励賞). 第13回日本疲労学会総会・学術集会. 名古屋, 5月.
- 2) 岡直美, 小林伸行, 高橋麻弓, 嶋田和也, 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13回日本疲労学会総会・学

術集会. 名古屋, 5月.

- 3) 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39回日本生物学的精神医学会・第47回日本神経精神薬理学会合同年会. 札幌, 10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, 繁田雅弘, 近藤一博. ささまざまな変性認知症疾患におけるDNAメチル化変化とその臨床的意義の検討. 第36回日本認知症学会学術集会. 金沢, 11月.
- 5) Shimada K, Kobayashi N, Oka N, Tamai M, Takahashi M, Kondo K. Human cytomegalovirus (HCMV) latency-associated protein ORF152 is associated with pathogenesis of congenital CMV infection. 第65回日本ウイルス学会学術集会. 大阪, 10月.
- 6) 嶋田和也, 大澤正亨, 小林伸行, 岡直美, 高橋麻弓, 近藤一博. ヒトサイトメガロウイルスの潜伏感染タンパク質ORF152が潜伏感染・再活性化と細胞分化に与える影響. 第31回ヘルペスウイルス研究会. 松江, 6月.
- 7) 小林伸行, 岡直美, 高橋麻弓, 嶋田和也, 近藤一博. 疲労を引き起こす分子メカニズムの解明. 第134回成医会総会. 東京, 10月.

## 細菌学講座

教授：水之江義充 細菌学，分子生物学  
准教授：岩瀬 忠行 細菌学，分子生物学  
准教授：杉本 真也 細菌学，分子生物学  
講師：田嶋亜紀子 細菌学，分子生物学  
講師：奥田 賢一 細菌学，分子生物学

### 教育・研究概要

#### I. 生きていますが培養できない (VBC: Viable but nonculturable) 細菌の解析

腸管出血性大腸菌 O157 を含めた多くの細菌が、ストレス暴露により VBC 状態になることが知られており、感染源を特定する上で大きな問題となっている。これまでの検討により、その表現型は一遺伝子の変異に起因しており、酸素呼吸によってペリプラズム内に生じたヒドロキシラジカルが細胞死を惹起することが明らかになった。このメカニズムを基に開発した抗酸化物質含有細菌検出用培地を用いることで、VBC 状態の腸管出血性大腸菌 O157 を分離培養することが可能になった。現在、大阪健康安全基盤研究所微生物部細菌課とともに本知見の有用性を検討している。

#### II. 腸管出血性大腸菌 O157 の病原性を増強させるバクテリオファージの遺伝子モジュールの解析

これまでの検討により、腸管出血性大腸菌 O157 のプロファージに由来する遺伝子モジュールが、宿主細菌のシグマ因子の発現を制御することで、本細菌の病原性を増強させることを見出した。この遺伝子モジュールは O157 の祖先種である O55 では検出されないことから、O157 に分かれる際に獲得したものであることが示唆される。本知見は、細菌の病原性を含む生態・進化に加え、細菌-ファージ間相互作用についても新たな洞察をもたらすものと考えられる。

#### III. 哺乳類腸内における窒素固定

窒素固定とは、生物利用不可能な大気中の窒素分子をアミノ酸に変換する事象をさす。一般には、マメ科植物の根に寄生する窒素固定細菌が有名であるが、これまでの検討により、ヒトを含む多くの哺乳動物、特に草食動物の腸内から窒素固定細菌を分離することができたことから、哺乳類の腸内においても窒素固定が行われる可能性が考えられる。

そこで、窒素固定細菌／窒素固定遺伝子欠損株の

みを有する実験動物（マウス）を用い、その腸内において窒素固定遺伝子が発現していることを確認した。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、 $\delta^{15}\text{N}$  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窒素固定細菌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。現在その詳細について検討を進めている。

#### IV. 新規感染症治療法の開発

消化器・肝臓内科の光永真人講師等によって開発された光エネルギーを熱エネルギーに変換するプローブを結合させた多剤耐性の MRSA を標的する抗体を用い、本抗体に結合した MRSA に光を照射したところ、瞬時に殺菌することが明らかになった。

また、黄色ブドウ球菌を感染させたラットに光(近赤外光)を照射し、本法の効果をコロニーカウント法によって細菌学的に検討したところ、ほぼ根絶に近い形で MRSA を殺滅することが判明した。次年度以降において、本格的に in vivo での有用性を検証する予定である。

#### V. 間質性膀胱炎の病因解明と治療法の開発

間質性膀胱炎は激しい疼痛と頻尿を主訴とする難病であり、その病因は解明されておらず、効果的な治療法についても標準化されていない。泌尿器科の古田 昭准教授の臨床的経験によって本疾患に何らかの細菌の関与が疑われ、これを明らかにするため、共同研究を行っている。今回、細菌培養法を工夫することで、これまでほとんど分離されることのなかった細菌種を分離同定することができた。現在、本疾患の病因解明と治療法を開発すべく、これらの臨床分離株を用いて動物実験を行っている。

#### VI. 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。研究成果を 2 報の特許として申請した。

## Ⅶ. 8型分泌装置の品質管理機構の解明

細菌は多様なタンパク質分泌装置を保有し、これまでに9つの分泌装置が報告されている。それらの機能は菌体外酵素の分泌、毒素の産生と宿主細胞への注入、DNAの取り込み、薬剤耐性プラスミドの伝播など多岐に渡る。なかでも、8型分泌装置はタンパク質の分泌とCurli線毛(菌体外アミロイド線維)の形成が共役したユニークな分泌装置である。これまでに我々は、8型分泌装置の発現に必須な転写因子RpoSおよびCsgD、Curli線毛構成タンパク質CsgAおよびCsgBの細胞内での品質管理において、細菌から哺乳類まで高度に保存されたHsp70ホモログである分子シャペロンDnaKが極めて重要であることを明らかにした。本研究ではさらに、CsgAのペリプラズムにける品質管理において重要な分子シャペロンとプロテアーゼを同定した。また、それらのタンパク質品質管理機構の破綻によってCsgA凝集体が分泌小胞によって菌体外へ排出されることを見出した。以上の知見は、8型分泌装置の発動メカニズムの解明に加え、様々なアミロイドーシス発症の理解や予防に資するものであると考えられる。

## Ⅷ. 黄色ブドウ球菌バイオフィーム dispersal と病原性

黄色ブドウ球菌バイオフィームにおいて、菌自身が産生するヌクレアーゼによって dispersal が引き起こされることをこれまでに明らかにしている。バイオフィームから遊離した細菌(dispersed細菌)は、生体内において新たな部位に拡散し、感染を悪化させる可能性が考えられるためその病原性について planktonic 細菌と比較解析した。

in vitro において dispersed 細菌は好中球による貪食に抵抗性を示した。貪食抵抗性への寄与が報告されている菌体表面多糖, PNAG (poly-N-acetylglucosamine) が dispersed 細菌では多く検出された。またマウス感染モデルにおいて, dispersed 細菌はマウスの生存率を著しく低下させた。以上よりバイオフィームから遊離した菌は, planktonic 細菌とは異なる性状を持ち, 高い病原性を示すと考えられる。

### 「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のユニット「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、本プログラム内容の理解促進のため、110名を数班に分け、7名のスタッフが学

生に密着した指導を行った。また、演習としてユニット「感染・免疫テュートリアル」を担当した。

3年次医学科生のコース研究室配属では5名を受け入れ、多岐にわたる研究指導を行った。また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、これまでの基礎細菌学的研究に加え、臨床部門との共同研究による臨床細菌学的研究も大きく前進した。基礎細菌学的研究の具体例として、1) VBC細菌の解析、2) 高病原性に寄与するプロファージの新規遺伝子モジュールの解析、3) 8型分泌装置の品質管理機構の解明、4) 黄色ブドウ球菌バイオフィーム dispersal と病原性、5) 哺乳類腸内における窒素固定などがあげられる。また臨床細菌学的研究の具体例としては、1) 新規感染症治療法の開発、2) 間質性膀胱炎の病因解明と治療法の開発、3) 薬剤耐性菌の迅速検出方法の開発などがあげられる。加えて、University of Virginia等の海外との共同研究も活発に行われている。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Iwase T, Matsuo T (NAIST), Nishioka S, Tajima A, Mizunoe Y. Hydrophobicity of residue 128 of the stress-inducible sigma factor RpoS is critical for its activity. *Front Microbiol* 2017; 8: 656.
- 2) Yoshii Y, Okuda K, Yamada S, Nagakura M, Sugimoto S, Nagano T<sup>1)</sup>, Okabe T<sup>1)</sup>, Kojima H<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> Univ Tokyo), Iwamoto T, Kuwano K, Mizunoe Y. Norgestimate inhibits staphylococcal biofilm formation and resensitizes methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* to  $\beta$ -lactam antibiotics. *NPJ Biofilms Microbiomes* 2017; 3: 18.
- 3) Iwase T, Okai C, Kamata Y, Tajima A, Mizunoe Y. A straightforward assay for measuring glycogen levels and RpoS. *J Microbiol Methods* 2018; 145: 93-7.
- 4) Okuda K, Nagahori R, Yamada S, Sugimoto S, Sato C<sup>1)</sup>, Sato M<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> AIST), Iwase T, Hashimoto K, Mizunoe Y. The composition and structure of biofilms developed by *Propionibacterium acnes* isolated from cardiac pacemaker devices. *Front Microbiol* 2018; 9: 182.
- 5) Sugimoto S, Sato F, Miyakawa R, Chiba A, Onode-

ra S, Hori S, Mizunoe Y. Broad impact of extracellular DNA on biofilm formation by clinically isolated Methicillin-resistant and -sensitive strains of *Staphylococcus aureus*. *Sci Rep* 2018; 8(1): 2254.

## II. 総 説

- 1) 杉本真也. 遺伝子発現の揺らぎを瞬時に可視化する新手法の開発 チオフラビン T の新たな機能の発見とその応用. *化と生* 2017; 55(8): 573-9.
- 2) Kanematsu H (Suzuka Coll), Barry DM (Clarkson Univ), Ikegai H (Univ Human Arts Sci), Yoshitake M (Natl Inst Materials Sci), Mizunoe Y. Biofilm evaluation methods outside body to inside -problem presentations for the future-. *Med Res Arch* 2017; 5(8): 1-17.
- 3) 水之江義充, 杉本真也, 奥田賢一, 千葉明生, 吉井悠, 岩瀬忠行, 田嶋亜紀子, 米本圭吾. 【生体および環境におけるバイオフィーム】生体・環境におけるバイオフィームの意義 医学領域におけるバイオフィーム. *臨と微生物* 2018; 45(1): 3-11.

## III. 学会発表

- 1) Tajima A. Analysis of staphylococcal biofilm dispersal. Pasteur-Jikei Joint Symposium. Paris, Apr.
- 2) Sugimoto S. Imaging of bacterial biofilms in solution by atmospheric scanning electron microscopy. Pasteur-Jikei Joint Symposium. Paris, Apr.
- 3) Iwase T. *Staphylococcus epidermidis* Esp inhibits *Staphylococcus aureus* biofilm formation and nasal colonization. Pasteur-Jikei Joint Symposium. Paris, Apr.
- 4) 杉本真也, 寺尾明莉, 山中邦俊<sup>1)</sup>, 小椋 光<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> 熊本大), 水之江義充. Hsp70 シャペロンをハブとした AAA<sup>+</sup>プロテアーゼ分解基質のトリアージ. 第14回21世紀大腸菌研究会. 熱海, 6月.
- 5) 水之江義充, 岩瀬忠行. 細菌のシグマ因子活性測定法の開発. 有機エレクトロニクス研究会. 壱岐, 7月.
- 6) 水之江義充. (特別講演) 細菌の形成するバイオフィーム. 第134回成医会総会. 東京, 10月.
- 7) 花輪 和, 岡井智瑛, 田嶋亜紀子, 水之江義充, 岩瀬忠行. 腸管出血性大腸菌 O157 の病原性とストレス感受性に影響を与える新規フェージ媒介性遺伝子 pmo AB の解析. 第134回成医会総会. 東京, 10月.
- 8) 米本圭吾, 千葉明生, 杉本真也, 齋藤 充, 丸毛啓史, 水之江義充. 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の解明. 第32回日本整形外科学会基礎学術集会. 宜野湾, 10月.
- 9) 杉本真也, 寺尾明莉, 山中邦俊<sup>1)</sup>, 小椋 光<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> 熊本大), 水之江義充. Hsp70 シャペロンによる

- AAA<sup>+</sup>プロテアーゼ分解基質のトリアージ. 2017年度生命科学系学会合同年次大会 (第40回日本分子生物学会年会・第90回日本生化学会大会). 神戸, 12月.
- 10) 杉本真也. 大気圧走査電子顕微鏡 (ASEM) を用いた複合微生物集団の構造と機能の統合的理解. JST ERATO 野村集団微生物プロジェクト会議. 三浦, 2月.
  - 11) Chiba A. RNA serves as a building material in bacterial habitats. Umeå-Jikei Joint Meeting. Umeå, Feb.
  - 12) Yoshii Y. Identification and characterization of a small compound inhibitor of *Staphylococcus aureus* biofilm. Umeå-Jikei Joint Meeting. Umeå, Feb.
  - 13) Yonemoto K. Redundant roles of secretory proteins and cell wall-anchored proteins in biofilm formation of *Staphylococcus aureus*. Umeå-Jikei Joint Meeting. Umeå, Feb.
  - 14) 岩瀬忠行, 田嶋亜紀子, 山崎 和, 岡井智瑛, 水之江義充. 大腸菌 O157 の検出と分離. 第91回日本細菌学会総会. 福岡, 3月.
  - 15) 藤岡宏樹, 岩瀬忠行, 岩田祐士<sup>1)</sup>, 青木 豊<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> 鳥津製作所), 水之江義充, 馬目佳信. 菌種同定を目的とした血液培養液の揮発性成分の探索. 第91回日本細菌学会総会. 福岡, 3月.
  - 16) 田嶋亜紀子, 水之江義充. 黄色ブドウ球菌バイオフィーム dispersal と病原性の解析. 第91回日本細菌学会総会. 福岡, 3月.
  - 17) 杉本真也, 有田-森岡健一 (福岡歯科大), 山中邦俊<sup>1)</sup>, 小椋 光<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> 熊本大), 水之江義充. ミリセチン類縁体による菌体外アミロイド線維依存的バイオフィームの制御. 第91回日本細菌学会総会. 福岡, 3月.
  - 18) 吉井 悠, 奥田賢一, 山田聡美, 永倉茉莉, 杉本真也, 長野哲雄<sup>1)</sup>, 岡部隆義<sup>1)</sup>, 小島宏建<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> 東京大), 岩本武夫, 水之江義充. Norgestimate は黄色ブドウ球菌のバイオフィーム形成を阻害しβ-ラクタム薬感受性を誘導する. 第91回日本細菌学会総会. 福岡, 3月.
  - 19) 奥田賢一, 山田聡美, 吉井 悠, 水之江義充. Mechanism of action of the small molecule inhibitor against *Staphylococcus aureus* biofilm formation. 第91回日本細菌学会総会. 福岡, 3月.
  - 20) 米本圭吾, 千葉明生, 杉本真也, 齋藤 充, 丸毛啓史, 水之江義充. Redundancy of a secretory protein and cell wall-anchored proteins on biofilm formation in *S. aureus*. 第91回日本細菌学会総会. 福岡, 3月.

## IV. 著 書

- 1) 米本圭吾, 杉本真也. 第4章: 食とヒト常在微生物 27. 傷口の微生物. 北本勝ひこ<sup>1)</sup>, 春田 伸 (首都大学東京), 丸山潤一<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> 東京大), 後藤慶一 (東海大),

尾花 望 (筑波大), 齋藤勝晴 (信州大) 編. 食と微生物の事典. 東京: 朝倉書店, 2017. p.370-1.

2) 吉井 悠, 奥田賢一, 杉本真也. 第4章: 食とヒト常在微生物 28. 鼻咽腔と咽頭の微生物. 北本勝ひこ<sup>1)</sup>, 春田 伸 (首都大学東京), 丸山潤一<sup>1)</sup> (<sup>1)</sup> 東京大), 後藤慶一 (東海大), 尾花 望 (筑波大), 齋藤勝晴 (信州大) 編. 食と微生物の事典. 東京: 朝倉書店, 2017. p.372-3.

3) 千葉明生, 杉本真也. 第4章: 食とヒト常在微生物 36. 手洗いと表皮常在微生物. 北本勝ひこ<sup>1)</sup>, 春田 伸 (首都大学東京), 丸山潤一<sup>1)</sup> (<sup>1)</sup> 東京大), 後藤慶一 (東海大), 尾花 望 (筑波大), 齋藤勝晴 (信州大) 編. 食と微生物の事典. 東京: 朝倉書店, 2017. p.388-9.

## 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. ダニの再吸血に対する抵抗性を担う吸血部位への好塩基球の集簇における皮膚内在性の記憶 T 細胞由来インターロイキン 3 (IL-3) の重要性

吸血昆虫によって伝播される感染症は医学的にも重要であり, ダニはライム病などを引き起こすことが知られている。数種類の動物において, ダニの初回吸血によって後の再吸血に対する抵抗性が誘導されることが示されている。我々はこれまでマウスモデルを用いて, 初回吸血では認めないダニ吸血部位への好塩基球の集簇が再吸血の際に認められること, さらにこの集簇がダニの再吸血に対する抵抗性に重要な役割を演じていることを示してきた。今回, 我々はこの好塩基球の集簇に関与する細胞とその産物について検討を加えた。T 細胞を欠失したマウスでは好塩基球の集簇はほとんど認められなかったが, CD4 陽性 T 細胞の移入によって認めるようになった。再吸血の際にダニの吸血部位に IL-3 遺伝子の発現亢進を認めたために, IL-3 産生可能な CD4 陽性 T 細胞を T 細胞欠失マウスへ移入すると抵抗性を獲得させることができた。一方, IL-3 を遺伝的に欠失させたマウスの CD4 陽性 T 細胞の移入では獲得されなかった。これは再吸血部位への好塩基球の集簇に CD4 陽性 T 細胞由来の IL-3 が極めて重要であることを示している。興味深いことに, 再吸血前の初回吸血部位から距離をおいた“吸血を受けたことのない皮膚”に存在する CD4 陽性記憶 T 細胞も IL-3 を保有することを認めた。これらの結果は, 皮膚に内在する CD4 陽性 T 細胞由来の IL-3 が, ダニによる再吸血部位への好塩基球の集簇に不可欠であることを示している。このような吸血に対する抵抗性発現のメカニズム解明は, 吸血昆虫による感染症の伝播に対する新たなワクチン戦略に資すると考えられる。

#### 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。MDTにはヒロズキンバエが適種とされ、その幼虫が治療に用いられている。しかし、これまでにMDTにより適したヒロズキンバエ系統の確立や選抜、解析等はおこなわれていない。そこで本研究ではまず、ヒト壊死組織摂食能力の高い系統の樹立に向け、ヒト遺体から採取したヒロズキンバエの系統樹立を試みた。法医学講座で法医解剖に供された複数検体からウジを採取、飼育し、新規ヒロズキンバエ系統を樹立した。これらの幼虫に、形成外科において手術中に廃棄されたヒト組織を飼料として与え、摂食量、乾燥重量、成長について評価し、MDT治療用標準系統との比較をおこなった。この結果、最も成績が良好だった系統では、摂食量が多く幼虫成長速度が速いこと、ヒト皮膚組織およびヒト壊死組織の摂食後の体重が約1.5倍であることが観察された。つまり、この系統をMDTに用いることにより、短期間に効果的なデブリードマンを実施出来る可能性が示唆された。一方、MDTにおいて、効率的な肉芽形成は創傷の予後を規定する重要な要因となる。これには、マゴットの唾液等の外分泌液が関与し、創傷再生が促進されている可能性が示されている。そこで、新規系統のマゴット分泌液を対象に、ヒト包皮線維芽細胞の増殖試験をおこなった。新規系統および標準系統の1齢幼虫から外分泌液を抽出、濃縮した。これをヒト包皮線維芽細胞の培養液中に添加し、細胞増殖を調べた。この結果、マゴット外分泌液由来のタンパク質溶液を添加した場合において、標準系統と比較して、新規系統の外分泌液添加群では細胞増殖がより促進された。以上の結果は、MDTを用いた臨床治療における、ヒロズキンバエ系統の選抜と評価の必要性を強く示唆するものである。

### 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。血液獲得を目的とした宿主への接近と、吸血後の逃避は吸血性節足動物において普遍的システムであるが、マダニでは昆虫と異なり触覚を欠き、さらに進化の過程で目を退化させたことから視覚系の欠損が認められる。したがって標的認識システムにおいて蚊などの吸血性節足動物とは完全に異なる独自の進化・適応を遂げたと考えられるが、宿主探知を支える分子基盤は明らかになっていない。そこで本研究課題では、ヒトからショウジョウバエまで温度感知センサーの責任因子として進化的に高度に保存されているTRPチャ

ネルに着目し、哺乳類を宿主とするフタトゲチマダニ (*Haemaphysalis longicornis*) のTRPA1ホモログ (HITRPA1) を単離した。成ダニの各組織からRNA抽出を行い、cDNA合成・RT-PCR解析を行うことで、マダニ中腸、唾液腺、顎体部、第一脚～四脚を含む複数の組織でHITRPA1遺伝子が発現していることが示唆された。さらに単離したHITRPA1 cDNA配列をもとに抗体を作製、イムノブロット法により内在性HITRPA1の局在解析を実施した結果、中腸及び唾液腺からは検出されず、第一脚～四脚及び顎体部でのみ検出された。今後、HITRPA1遺伝子欠損マダニを作製し、これまでの研究にて開発したマダニ行動解析装置を用いて複数の宿主放出因子に対する反応(運動量、速度、蛇行性等)を解析することで宿主探索行動へのTRPA1分子の関与を検証する。

### IV. ヤブカにおける吸血行動制御機構

病原体媒介節足動物(ベクター)による寄生虫やウイルス、細菌の伝播の根源はベクターの吸血行動である。そのため、吸血行動を司る機構を理解し制御することが望まれる。吸血は「吸血標的への誘引→吸血開始→吸血飽和状態→吸血停止→逃避」という連続的な過程の遂行により達成される。最初のステップである吸血標的への誘引機構の研究は蚊の嗅覚を中心に盛んであり、吸血標的が発する熱・二酸化炭素・匂いが大きな役割を果たすことやDEET等の忌避誘導の仕組みが明らかになっている。しかし、これらの要素は相乗的に作用しているため、嗅覚機能を失った蚊や二酸化炭素の認識が不可能な蚊も、標的を認識できることが報告されている。そこで標的への誘引に引き続く吸血行動、特に吸血開始に焦点を当てる。先行研究で、ネッタイシマカ成虫のオスとメスの口吻先端を用いてRNA-seq解析が行われ、非吸血性のオスに比べ吸血性のメスで顕著に発現が高い味覚受容体としてGr5が報告されていた。そこで、CRISPR/Cas9法を用いてGr5のエキソンにマーカーをノックインすることによりネッタイシマカGr5の機能欠損変異体の作成を行った。この変異体と野生型を用いてマウスへの誘引度を10分間観察したところ、マウスへの誘引度に大きな差はなかった。また吸血対象へ針を刺し血管を探り当てるプロービングと呼ばれる現象も変異体と野生型で同様に観察された。ところが興味深いことに吸血開始から40分後に、野生型ネッタイシマカの多く(22/34, 64.7%)は吸血を終えマウスへの誘引度が下がっているのに対し、Gr5機能欠損ネッタ

イシマカは継続してマウスへと誘引されており吸血率も低かった(6/31, 19.4%)。以上より, Gr5 機能欠損ネッタイシマカでは吸血標的への誘引と血液探索行動は正常であり, それに引き続く吸血開始に異常がみられることが判明し, Gr5 は吸血開始に寄与する味覚受容体であることが示唆された。今後, 1. Gr5 のリガンドを同定し, 2. Gr5 を発現する神経を同定することで, 吸血開始を制御する神経基盤解明をさらに進める。

## 「点検・評価」

### 1. 研究について

講座が対象とする研究領域は, 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, 創傷治癒等に使用されるウジ虫治療や法昆虫学など 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。国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED) の大型研究費により, 本年度からポスドク研究者 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, 2 人目の本学大学院博士課程学生 (医師) 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, デングウイルスやジカウイルス等蚊媒介性アルボウイルスが導入され, さらに単回感染性ウイルス粒子の作成が可能になったことによる, ウイルス関連実験の幅が飛躍的に広がったことである。また, 長年共同研究を実施している西アフリカ・ブルキナファソにおいて, 国立ワガ第一大学に本学サテライトラボが設置された。これにより遺伝子関連実験等が実施可能な環境が整い, 国際共同研究体制のさらなる実質化を果たした。過年度に引き続き, 本学において, 節足動物媒介性感染症の国際シンポジウムを開催した。本学での国際シンポジウムは 4 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, 社会の公衆衛生学的受容に応え, 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

全教員がコース臨床基礎医学のユニット「寄生虫と感染」の講義と実習, ユニット「感染・免疫テュートリアル」, コース研究室配属およびコース選択実習を, 一部教員がコース臨床基礎医学のユニット「免疫と生体防御」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, 何れの診療科にも患者が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 (特に再興感染症に該当する寄生虫症) の追加拡充を実施した。実習では, 学生数増への対応と教育効果上昇を指向したグループ別のローテーション型実習に改良を加え, 本年度も実施した。次年度以降も講義・実習の一部を流動的に扱い, 新興・再興寄生虫症に対応可能な医学教育を試みる。ブルキナファソの大学院生 1 名を招聘し, 蚊媒介性感染症の分子遺伝学解析についての共同研究 (1 ヶ月) を本講座にて実施した。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Osada Y<sup>1)</sup>, Fujiyama T<sup>1)</sup>, Kamimura N<sup>1)</sup>, Kaji T<sup>1)</sup>, Nakae S (Univ Tokyo), Sudo K (Tokyo Med Univ), Ishiwata K, Kanazawa T<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> Univ Occupational Environmental Health). Dual genetic absence of STAT6 and IL-10 does not abrogate anti-hyperglycemic effects of *Schistosoma mansoni* in streptozocin-treated diabetic mice. *Exp Parasitol* 2017; 177: 1-12.
- 2) Shimokawa C<sup>1)</sup>, Kanaya T<sup>1)</sup>, Hachisukka M<sup>1)</sup>, Ishiwata K, Hisaeda H (Gunma Univ), Kurashima Y<sup>2)</sup>, Kiyono H<sup>2)</sup> (<sup>2</sup> Univ Tokyo), Yoshimoto T (Hyogo Coll Med), Kaisho T (Wakayama Med Univ), Ohno H<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> RIKEN). Mast cells are crucial for induction of group 2 innate lymphoid cells and clearance of helminth infections. *Immunity* 2017; 46(5): 863-74. e4.

- 3) Tsubokawa D<sup>1</sup>, Ishiwata K, Goso Y<sup>1</sup>, Nakamura T<sup>1</sup>, Hatta T<sup>1</sup>, Ishihara K<sup>1</sup>, Kanuka H, Tsuji N<sup>1</sup> (<sup>1</sup> Kitasato Univ). Interleukin-13/interleukin-4 receptor pathway is crucial for production of Sd<sup>a</sup>-sialomucin in mouse small intestinal mucosa by *Nippostrongylus brasiliensis* infection. *Parasitol Int* 2017; 66(6): 731-4.
- 4) Ohta T<sup>1</sup>, Yoshikawa S<sup>1</sup>, Tabakawa Y<sup>1</sup>, Yamaji K, Ishiwata K, Shitara H<sup>2</sup>, Taya C<sup>2</sup> (<sup>2</sup> Tokyo Metropolitan Inst Med Sci), Oh-hora M (Kyushu Univ), Kawano Y<sup>1</sup>, Miyake K<sup>1</sup>, Yamanishi Y<sup>1</sup>, Hironichi Yonekawa H<sup>2</sup>, Watanabe N, Kanuka H, Karasuyama H<sup>1</sup> (<sup>1</sup> Tokyo Med Dent Univ). Skin CD4<sup>+</sup> memory T cells play an essential role in acquired anti-tick immunity through interleukin-3-mediated basophil recruitment to tick-feeding sites. *Front Immunol* 2017; 8: 1348.

## II. 総 説

- 1) 水口萌子, 嘉糠洋陸. 【多様化する感染症研究】節足動物媒介性感染症・蚊が媒介者たる理由. *細胞* 2017; 49(14): 711-4.
- 2) 山地佳代子, 嘉糠洋陸. 最新のニュースから マダニ媒介性の新興感染症: 重症熱性血小板減少症候群. *現代化学* 2017; 559: 57.

## III. 学会発表

- 1) 大手 学, 嘉糠洋陸. ヤブカにおける共生細菌ボルバキアとウイルスの相互作用. 2017年度生命科学系学会合同年次大会 (第40回日本分子生物学会年会・第90回日本生化学会大会). 神戸, 12月.
- 2) Kanuka H. Boosting new arms to tackle pathogen-vector mosquitoes. Joint 5th SASA (Society for the Advancement of Science in Africa) International Conference & 2nd Rwanda Biotechnology Conference. Kigali, Dec.
- 3) Ote M, Kanuka H. Symbiotic bacteria Wolbachia manipulate host germline stem cells by targeting host RNAs. EMBO Conference: Molecular and Population Biology of Mosquitoes and Other Disease Vectors, Vector and Disease Control. Kolymbarie, July.
- 4) 市村秀俊, 佐久間知佐子, Chun-Hong Chen, 嘉糠洋陸. デングウイルス媒介蚊における吸血宿主認識メカニズムの解析. 第69回日本衛生動物学会大会. 4月, 長崎.
- 5) 佐久間知佐子, 嘉糠洋陸. ヤブカにおける吸血促進因子 ATP の作用機序の解明. 第69回日本衛生動物学会大会. 4月, 長崎.
- 6) 佐久間知佐子, 嘉糠洋陸. 蚊の吸血開始および吸血

停止を制御する分子基盤の解明. 第62回日本応用動物昆虫学会大会. 鹿児島, 3月.

- 7) 嘉糠洋陸, 吉田拓磨, 大塚沙緒里, 青沼宏佳. マゴットセラピー用新規ヒロズキンバエ系統の樹立の試み. 第62回日本応用動物昆虫学会大会. 鹿児島, 3月.
- 8) 大手 学, 嘉糠洋陸. 共生細菌ボルバキアによるRNAウイルス抑制の分子機構. 第62回日本応用動物昆虫学会大会. 鹿児島, 3月.
- 9) 吉田拓磨, 青沼宏佳, 杉本紗里, 大塚沙緒里, 岩橋公晴, 宮脇剛司, 嘉糠洋陸. デブリードマン効果の高い新規医療用ウジ系統の樹立. 第26回日本形成外科学会基礎学術集会. 大阪, 10月.
- 10) 吉田拓磨, 青沼宏佳, 杉本紗里, 大塚沙緒里, 岩橋公晴, 宮脇剛司, 嘉糠洋陸. デブリードマン効果の高い新規医療用ウジ系統の機能評価. 第5回マゴットセラピー症例検討会. 東京, 11月.
- 11) 石渡賢治. 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. 第86回日本寄生虫学会大会. 札幌, 3月.
- 12) 石渡賢治. *Heligmosomoides polygyrus* の再感染防御における腸管粘膜バリアー. 第11回蠕虫研究会. 長崎, 9月.
- 13) Ishiwata K. T cell-dependent long-lasting blockade of mucosal penetration by infective larvae of a murine gastrointestinal nematode. 第46回日本免疫学会学術集会. 仙台, 12月.
- 14) Ishiwata K. Another protective immune response against *Heligmosomoides polygyrus* reinfection revealed by reviewing of the infection dynamics. 第11回寄生虫感染免疫研究会. 三鷹, 2月.
- 15) Ishiwata K. A new immune-mediated protective mechanism against reinfection of *Heligmosomoides polygyrus* clarified by re-examining its infection mode. 第87回日本寄生虫学会大会. 東京, 3月.

## 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. ナノ物質のチャイニーズ・ハムスター肺線維芽細胞（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（ZnO<sub>2</sub>）ナノ粒子に引き続き、酸化アルミニウム（Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>）ナノ粒子および酸化セリウム（CeO<sub>2</sub>）ナノ粒子について、CHL/IU 細胞を用いて *in vitro* 染色体異常試験および小核試験を行った。その結果、両物質共に顕著な変異原性は認められなかったが、今後も様々な分野でこれらナノ粒子を含む化学物質が利用される可能性があるため、安全性評価を継続することは重要である。また、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、ZnO<sub>2</sub> ナノ粒子をヒトケラチノサイトにはばく露させ、放出される細胞外小胞を分離・精製し、解析をはじめた。

2. 亜鉛欠乏の脾臓 Th2 リンパ球への影響と IL-4 投与及び亜鉛補充の効果

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おり、亜鉛欠乏を生じることで免疫機能を低下させることが指摘されている。先行研究において、Th2 リンパ球の転写因子 GATA-3（Zn フィンガータンパク）とインターロイキン（IL）-4 の発現が低下することで M2 マクロファージが減少し、炎症反応が増強することを明らかにした。そこで我々は、亜鉛欠乏ラットに IL-4 腹腔内投与または亜鉛補充を行うことにより炎症反応の増強が改善する検討した。その結果、亜鉛欠乏食ラットに IL-4 投与または亜鉛補充を行うことで、M2 マクロファージ数が増加し、炎症反応を改善することが明らかとなった。

#### 3. ダイオキシン毒性の発現機序解明

ダイオキシンが胎仔期および授乳期のマウスに引き起こす水腎症について、前者は水尿管症を併発し発症に cPLA<sub>2</sub>α が関与しないこと、後者に水尿管症が併発せず発症の原因は cPLA<sub>2</sub>α 依存的に生じる PGE<sub>2</sub> 合成系亢進であることを明らかにした。また、ダイオキシン曝露がマウスに引き起こす脂肪肝について cPLA<sub>2</sub>α が発症に寄与することを発見した。これらの結果からダイオキシン毒性の仲介因子として cPLA<sub>2</sub>α が重要な役割を果たすことが判明した。

#### 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の一種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 と p27 の発現誘導を伴う細胞周期 G1 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の関与を明らかにした。

#### 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、ヒト肝がん由来細胞株である HepG2 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 ATP-binding cassette transporters A1（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. うつ病発症者に早期受診を促すメッセージの開発と評価

うつ病発症者に早期受診を促すメッセージを考案し、全国35～45歳男女約2,000名にアンケート調査を実施した。メッセージがもたらす効果はメッセージの内容だけでなく、受け手の状況によって異なること、イラストやカラーなどのデザインがメッセージを利用する意思や感情的反応を高め、メッセージがもたらす効果に影響する可能性があることが明らかになった。

### 2. 2型糖尿病患者の合併症リスク：受診間

HbA1c・収縮期血圧（SBP）変動の複合効果  
HbA1cとSBPの変動は微量アルブミン尿出現の有意な予測因子であった。HbA1c変動は平均SBPが正常時に網膜症発症を予測したが、SBP変動は網膜症に関連しなかった。HbA1c変動とSBP変動は相加的に、HbA1c変動と平均SBPは相乗的に心血管疾患発症リスクを高めることが示唆された。血糖・血圧値及びそれら変動は互いに影響を及ぼし合い、合併症を引き起こすと考えられる。

### 3. 異食症に対するポラプレジンの効果

従来から異食症と亜鉛欠乏との関連が指摘されているが、亜鉛補充療法の効果は十分に検証されていない。ポラプレジンは亜鉛とL-カルノシンからなる錯体であり、両成分はともに摂食行動の調整に関与する。このことから、異食症に対するポラプレジンの有効性を検証する臨床試験を実施した。

### 4. 過食症に対するポラプレジンの効果

ポラプレジンを構成する亜鉛とL-カルノシンはともに摂食行動の調整に関与する。過食性障害または閾値下の過食性障害に対してポラプレジンが奏効した3症例を経験した。この知見をもとに、過食性障害または神経性過食症を有する患者を対象に、ポラプレジンの有効性を検証する臨床試験を実施した。

### 5. 業務に起因する脳・心臓疾患および精神障害・自殺（過労死等）の実態分析

わが国における過労死等の実態とその背景要因を検討するため、過去5年間の過労死等の労災認定事案および地方公務員（教員、警察官など）の公務災害認定事案データベースを作成・分析した。業種・職種により労災認定要件を満たす出来事の該当状況は大きく異なり、業種・職種の特性を考慮した対策の重要性が示唆された。

### 6. 臨床調査個人票を用いた難病の疫学研究

神経線維腫症1型（NF1）の新規登録患者の臨床

調査個人票データを用い、患者の基本属性、家族歴、発病時期、重症度、経過、治療、生活状況などの記述疫学的分析を行った。過去十数年に亘るわが国のNF1患者の登録状況の現状と課題を把握することができた。今後、症状や重症度などの経年的変化を明らかにするため、更新登録患者の情報も含めての解析を行う予定である。

## 「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のユニット「中毒学」、「腫瘍学Ⅰ」、「感染症総論」、コース医療情報・EBMⅢのユニット「医学統計学Ⅱ演習」、コース臨床医学Ⅱ（新）のユニット「食品衛生」、「産業保健」、「予防医学」の講義・実習を担当した。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、ダイオキシン毒性の発現機序、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、高気圧作業における減圧ストレス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。

疫学研究については、メンタル不調に関するヘルスコミュニケーション、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、過重労働と健康障害、難病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) Kido T, Tsunoda M<sup>1)</sup>, Sugaya C<sup>1)</sup> (1 Natl Defense Med Coll), Hano H, Yanagisawa H. Fluoride potentiates tubulointerstitial nephropathy caused by unilateral ureteral obstruction. *Toxicology* 2017; 392: 106-18.
- 2) Kido T, Sugaya C<sup>1)</sup>, Yanagisawa H, Sugita-Konishi Y, Itai K, Tsunoda M<sup>1)</sup> (1 Natl Defense Med Coll). The effects on renal function, in Institute of Cancer Research-derived glomerulonephritis (ICGN) mice, of

- the subacute administration of the fluoride ion in drinking water. *Fluoride* 2017; 50(1 Pt 2): 161-74.
- 3) Sakae K, Yanagisawa H. Zinc-L-carnosine complex (polaprezinc) for the treatment of binge eating: three case reports. *J Clin Psychopharmacol* 2017; 37(6): 734-6.
  - 4) Fujisawa N<sup>1)</sup>, Yoshioka W, Yanagisawa H, Tohyama C<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> Univ Tokyo). Roles of cytosolic phospholipase A2  $\alpha$  in reproductive and systemic toxicities in 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin-exposed mice. *Arch Toxicol* 2018; 92(2): 789-801.
  - 5) Ito Z, Takakura K, Suka M, Kanai T, Saito R, Fujioka S, Kajihara M, Yanagisawa H, Misawa T, Akiba T, Koido S, Ohkusa T. Prognostic impact of carbohydrate sulfotransferase 15 in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma. *Oncol Lett* 2017; 13(6): 4799-805.
  - 6) Yamamoto M<sup>1)</sup>, Doi H<sup>1)</sup>, Yamamoto K<sup>1)</sup>, Watanabe K<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> Showa Pharmaceutical Univ), Sato T (Tokyo Univ Sci), Suka M, Nakayama T (Kyoto Univ), Sugimori H (Daito Bunka Univ). Adaptation of the European-Commission-recommended user testing method to patient medication information leaflets in Japan. *Drug Health Patient Saf* 2017; 9: 39-63.
  - 7) Suka M, Yamauchi T, Yanagisawa H. Perceived effectiveness rating scales applied to insomnia help-seeking messages for middle-aged Japanese people: a validity and reliability study. *Environ Health Prev Med* 2017; 22(1): 69.
  - 8) Takao T<sup>1)</sup>, Suka M, Yanagisawa H, Matsuyama Y (Univ of Tokyo), Iwamoto Y<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> Inst Adult Diseases Asahi Life Foundation). Predictive ability of visit-to-visit variability in HbA1c and systolic blood pressure for the development of microalbuminuria and retinopathy in people with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2017; 128: 15-23.
  - 9) Yamauchi T, Yoshikawa T<sup>1)</sup>, Sasaki T<sup>1)</sup>, Matsumoto S<sup>1)</sup>, Takahashi M<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> Natl Inst Occupational Safety Health), Suka M, Yanagisawa H. Cerebrovascular/cardiovascular diseases and mental disorders due to overwork and work-related stress among local public employees in Japan. *Ind Health* 2018; 56(1): 85-91.
  - 10) Snowdon J (Sydney Med Sch), Zhong B (Taipei City Hosp), Chen YY (Huazhong Univ Sci Tech), Yamauchi T. A longitudinal comparison of age patterns and rates of suicide in Hong Kong, Taiwan and Japan and two Western countries. *Asian J Psychiatr* 2018; 31: 15-20.
  - 11) Yamauchi T, Yoshikawa T<sup>1)</sup>, Takamoto M<sup>1)</sup>, Sasaki T<sup>1)</sup>, Matsumoto S<sup>1)</sup>, Kayashima K<sup>1)</sup>, Takeshima T (Kawasaki City Ctr Mental Health Welfare), Takahashi M<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> Natl Inst Occupational Safety Health). Overwork-related disorders in Japan: recent trends and development of a national policy to promote preventive measures. *Ind Health* 2017; 55(3): 293-302.
  - 12) Yamauchi T, Takeshima T (Kawasaki City Ctr Mental Health Welfare), Hirokawa S (Tokyo Metropolitan Univ), Oba Y (Seirei Christopher Univ), Koh E (St Vincent's Hosp). An educational program for nursing and social work students using artwork created by people with mental health problems. *Int J Ment Health Addiction* 2017; 15(3): 503-13.
- ## II. 総 説
- 1) 柳澤裕之. 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. *Diabetes Update* 2017; 6(1): 51-2.
  - 2) 柳澤裕之, 木戸尊将. 血清亜鉛濃度と高血圧 コホート研究から得られた新知見. *血圧* 2017; 24(8): 526-7.
  - 3) 柳澤裕之, 榮 兼作, 木戸尊将, 高尾淑子, 須賀万智. 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. *糖尿合併* 2017; 31(2): 151-4.
  - 4) 柳澤裕之, 須賀万智, 石井義脩. 【環境による健康リスク】 環境汚染による健康障害事例日本化学工業六価クロム事件(江東区). *日医師会誌* 2017; 146(特別2): S316-7.
  - 5) 木戸尊将, 柳澤裕之. 文献紹介 ナノ素材と間質性肺炎. *産業医ジャーナル* 2017; 40(6): 83-7.
  - 6) 山内貴史, 竹島 正(川崎市精神保健福祉センター), 須賀万智, 柳澤裕之. 【グローバル化と臨床精神医学】 グローバリゼーションと自殺予防対策. *臨精医* 2018; 47(2): 155-62.
  - 7) 柳澤裕之, 山内貴史, 須賀万智. 【定期健診 活用法】 知っていますか? 健康診断結果の正しい見方. *安全と健康* 2018; 69(3): 228-33.
- ## III. 学会発表
- 1) 柳澤裕之. (特別講演: 日本医師会認定産業医制度産業医学研修会) 産業化学物質とそのリスクアセスメント. 第58回日本人間ドック学会学術大会. さいたま, 8月.
  - 2) 柳澤裕之. (基調講演) 産業保健近未来図. 第90回日本産業衛生学会. 東京, 5月.
  - 3) 柳澤裕之. (基調講演) 産業保健近未来図パートII. 日本産業衛生学会関東地方会第278回例会. 高崎, 9月.
  - 4) 柳澤裕之. (シンポジウム16: 産業衛生と睡眠の間

- 題)働き方と睡眠-労働時間との関わり. 日本睡眠学会第42回定期学術集会. 横浜, 6月.
- 5) 木戸尊将, 笠井辰也, 梅田ゆみ, 妹尾秀樹, 齋藤美佐江, 相磯成俊, 福島昭治, 柳澤裕之. (ポスター) 多層カーボンナノチューブ全身吸入暴露試験: 暴露回数による脾臓の炎症反応の検討. 第90回日本産業衛生学会. 東京, 5月.
  - 6) Kido T, Ishiwata K, Yogosawa S, Yoshioka W, Tsunoda M, Suka M, Yanagisawa H. (Poster) Mechanism of inflammatory response and the effect of IL-4 on Th2 lymphocytes derived from the spleen of Zn-deficient rats. Society of Toxicology's 57th Annual Meeting and ToxExpo. San Antonio, Mar.
  - 7) 望月 徹, 池田知純, 柳澤裕之, 三浦 卓<sup>1)</sup>, 森野利哉<sup>1)</sup>, 山崎 洋<sup>1)</sup> (<sup>1)</sup> ジオテック. (口頭) 高所大深度ヘリウム潜水作業における減圧症リスクの評価. 第90回日本産業衛生学会. 東京, 5月.
  - 8) 与五沢真吾. (シンポジウム6: 働く人の栄養学~健康増進と健康寿命の延伸) 食品成分によるがん予防の可能性. 第90回日本産業衛生学会. 5月, 東京.
  - 9) 榮 兼作, 須賀万智, 柳澤裕之. (口頭) 過食症に対するボラブレジンの効果. 第28回日本微量元素学会学術集会. 仙台, 7月. [Biomed Res Trace Elements 2017; 28(2): 95]
  - 10) 内匠正太(鹿児島女子短期大), 木戸尊将, 関 良子, 柳澤裕之. (ポスター) 亜鉛欠乏における Sirt1 の役割. 第90回日本産業衛生学会. 東京, 5月.
  - 11) 吉岡 亘, 木戸尊将, 与五沢真吾, 須賀万智, 池上雅博, 柳澤裕之. (ポスター) 炭酸リチウムが引き起こす尿濃縮障害を伴う水腎症. 第90回日本産業衛生学会. 東京, 5月.
  - 12) 須賀万智, 三輪祐一<sup>1)</sup>, 小野良樹<sup>1)</sup> (<sup>1)</sup> 東京都予防医学協会), 柳澤裕之. (口頭) 生活習慣改善の行動変容ステージからみた職場の健康づくり対策の課題. 第90回日本産業衛生学会. 東京, 5月.
  - 13) 須賀万智. (シンポジウム16: 産業衛生と睡眠の問題) 日本の労働災害の現状. 日本睡眠学会第42回定期学術集会. 横浜, 6月.
  - 14) Suka M, Yamauchi T, Sugimori H, Yanagisawa H. (Oral) Comparison of help-seeking intentions for physical and psychological symptoms among Japanese adults. The 21st International Epidemiological Association (IEA) World Congress of Epidemiology (WCE 2017). Saitama, Aug.
  - 15) Suenaga R<sup>1)</sup>, Suka M, Hirao T (Kagawa Univ), Ikai H<sup>1)</sup>, Hidaka I<sup>1)</sup>, Sakaida I<sup>1)</sup>, Ishida H<sup>1)</sup> (<sup>1)</sup> Yamaguchi Univ). (Poster) Cost-effectiveness of treatment strategies initiated at different stages of liver fibrosis for Japanese patients with chronic hepatitis C genotype 1. ISPOR (International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research) 20th Annual European Congress. Glasgow, Nov.
  - 16) Takao T<sup>1)</sup>, Matsuyama Y (Univ Tokyo), Kimura K<sup>1)</sup>, Suka M, Yanagisawa H, Iwamoto Y<sup>1)</sup> (<sup>1)</sup> Inst Adult Diseases Asahi Life Foundation). (Poster) Time-to-effect relationship between HbA1c and the risks of microvascular and macrovascular complications in patients with type 2 diabetes. American Diabetes Association 77th Scientific Sessions. San Diego, June. [Diabetes 2017; 66(Suppl.1): A430-1]
  - 17) 関 良子, 須賀万智, 柳澤裕之. (ポスター) 小核試験法および染色体異常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88回日本衛生学会学術総会. 東京, 3月. [日衛誌 2018; 73(第88回学術総会講演集号): S276]
  - 18) Yamauchi T, Takamoto M<sup>1)</sup>, Sasaki T<sup>1)</sup>, Yoshikawa T<sup>1)</sup>, Kayashima K<sup>1)</sup>, Matsumoto S<sup>1)</sup>, Takahashi M<sup>1)</sup> (<sup>1)</sup> Natl Inst Occupational Safety Health). (Poster) Characteristics of overwork-related mental disorders and suicide among compensated cases of young employees in Japan since 2010. The 21st International Epidemiological Association (IEA) World Congress of Epidemiology (WCE 2017). Saitama, Aug.
  - 19) Takai M (Saitama Med Univ), Kawamoto S<sup>1)</sup>, Yamauchi T, Kawano K<sup>1)</sup> (<sup>1)</sup> Ritsumeikan Univ), Kodaka M (Sophia Univ), Fukunaga T (Tokyo Med Examiner's Office), Matsumoto T (Natl Ctr Neurology Psychiatry), Takeshima T (Kawasaki City Ctr Mental Health Welfare). (Poster) Exploration of support needs for bereaved family shortly after suicide: the psychological autopsy study in Japan. 29th IASP (International Association for Suicide Prevention) World Congress. Kuching, July.
  - 20) Kodaka M (Sophia Univ), Matsumoto T<sup>1)</sup>, Takai M (Saitama Med Univ), Yamauchi T, Kawamoto S (Ritsumeikan Univ), Kikuchi M<sup>1)</sup>, Tachimori H<sup>1)</sup> (<sup>1)</sup> Natl Ctr Neurology Psychiatry), Katsumata Y (Niigata Pref Univ), Shirakawa N (Yokohama City), Takeshima T (Kawasaki City Ctr Mental Health Welfare). (Poster) Suicide risk among individuals who verbally express their own death: a case-control psychological autopsy study in Japan. 29th IASP (International Association for Suicide Prevention) World Congress. Kuching, July.

#### IV. 著 書

- 1) 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 (長岡福祉協会), 石井美智子 (i・OH 研究所) 編集協力. みるみるナーシング: 健康支援と 社会保障制度 2018-2019. 東京: テコム, 2017.

- 2) 衛生学公衆衛生学教育協議会編. 衛生・公衆衛生学 用語集. 第2版. 東京: 衛生学公衆衛生学教育協議会, 2018.
- 3) 須賀万智監修. 保健と福祉 成人保健と健康増進. 医療情報科学研究所編. 公衆衛生がみえる 2018-2019. 東京: メディックメディア, 2018. p.178-97.
- 4) 柳澤裕之監修. 保健と福祉 産業保健. 医療情報科学研究所編. 公衆衛生がみえる 2018-2019. 東京: メディックメディア, 2018. p.344-401.
- 5) 高尾淑子<sup>1)</sup>. IV. 合併症の検査・治療・療養指導 COLUMN: 血糖の変動, HbA1c の変動と合併症の関係, COLUMN: 日本で行われた大規模臨床試験. 岩本安彦<sup>1)2)</sup> (<sup>2</sup> 東京女子医科大) 監修, 吉田洋子<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> 朝日生命成人病研究所) 編. これが知りたかった! 糖尿病診療・療養指導 Q&A. 東京: 中山書店, 2017. p.160-1, 226-7.

## 法 医 学 講 座

教 授: 岩橋 公晴 法医病理学  
講 師: 福井 謙二 DNA 分析  
講 師: 前橋 恭子 法中毒学

### 教育・研究概要

#### I. 法医病理学

##### 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) やポリアミノオキシダーゼ (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

血縁鑑定に有用とされる X-STR において, 新しい Locus 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, 近接して存在する X-STR locus との連鎖した関係性の調査を行った。

##### 3. 水棲微生物のメタゲノム解析

環境中に存在する微生物ゲノム DNA を一度に抽出し, 網羅的に解析する手法としてメタゲノム解析が報告されている。これにより従来検出できない難

培養性細菌のゲノム情報を解析出来るようになった。我々は多摩川流域の各所における水棲微生物のメタゲノム解析を行い、採取地点の特定が可能であるかを検討した。多摩川各所のメタゲノム情報と、無作為に採取され多摩川のメタゲノム情報を比較したところ、採取地点が推定できる事が示された。

### Ⅲ. 法医中毒学

1. 薬毒物中毒あるいは薬毒物の摂取が考えられる剖検例について、試料（血液、尿、胃内容、諸臓器など）を採取し、アルコール、医薬品（催眠薬・精神安定薬）、ドラッグ類（覚醒剤・麻薬）、一酸化炭素、青酸化合物、硫化水素、農薬などの薬毒物の定性・定量分析をガスクロマトグラフ（GC）、ガスクロマトグラフ質量分析装置（GC-MS）、液体クロマトグラフィータンデム型質量分析装置（LC-MS-MS）および分光光度計などを利用して行った。

2. LC-MS-MSを用いた薬物スクリーニングのメソッドを構築している。対象薬物は約270種類である。現在、対象薬物の追加を検討中である。

3. 正露丸<sup>®</sup>の大量服用が疑われた法医解剖例についてGC-MSを用いて木クレオソートの分析を行った。正露丸<sup>®</sup>の成分は木クレオソート、ゲンノショウコ末、オウバク末、カンゾウ末、チンピ末、ロートエキス等であり、主成分の一つである木クレオソートは木材の構成成分が熱分解されて生成したフェノール類化合物（フェノール、クレオソール、クレゾール、グアヤコール、4-エチルグアヤコール等）の混合物である。尿中から高濃度の木クレオソート成分が検出された。血液、胃内容、胸腔液および諸臓器からは数種類の成分が極微量検出されたが、胃内ガスからは不検出であった。正露丸<sup>®</sup>服用後の経過時間は不明であるが、胃内容からは微量の検出にとどまり、尿から高濃度に検出されたことから、大量服用直後の死亡ではないものと推測された。

### Ⅳ. 放射性炭素分析

#### 1. 生年推定法の確立

歯牙のエナメル質、及び象牙質の放射性炭素（<sup>14</sup>C）レベルの分析から、個体の生年推定法を検討した。本法を実際の検案事例で適用し、その有用性を検討した。また、健全歯だけでなく、う蝕などの影響について検討した。

#### 「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

ス臨床基礎医学のユニット「創傷学」、「中毒学」の講義を担当し、3年生のコース外国語Ⅲのユニット「医学英語専門文献抄読Ⅰ」とコース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, Fukui K, Iwadate K, Analysis of four novel X-chromosomal short tandem repeats within 71 kb of the Xp22.3 region. *Int J Legal Med* 2017; 131(5): 1229-33.
- 2) 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. *DNA多型* 2017; 25(1): 146-9.
- 3) 入井俊昭, 岩橋公晴, 青木 清. 法医剖検例調査に基づく独居死と精神疾患の関連 (第2報). *心身健科* 2017; 13(1): 1-11.
- 4) Matsumoto S, Takasu S, Iwadate K. Blood levels of acrolein, polyamine oxidases, and several other markers in cases of bathtub death. *Jikeikai Med J* 2018; 65(1): 1-5.

### Ⅲ. 学会発表

- 1) 西 健喜, 福井謙二, 菅藤裕子, 岩橋公晴. 多摩川における水棲微生物メタゲノム解析. 第101次日本法医学学会学術全国集会. 岐阜, 6月. [日法医誌 2017; 71(1): 67]
- 2) 前橋恭子, 樺島文恵, 櫻井昌文, 立松依宙, 坂本圭菜, 岩橋公晴. 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分析. 第101次日本法医学学会学術全国集会. 岐阜, 6月. [日法医誌 2017; 71(1): 71]
- 3) 杉本紗里, 戸田利津子, 中川裕士, 岩橋公晴. 同一老人介護施設で発生した腸管出血性大腸菌(O-157)感染症の3剖検例. 第101次日本法医学学会学術全国集会. 岐阜, 6月. [日法医誌 2017; 71(1): 92]

- 4) 前橋恭子, 立松依宙, 坂本圭菜, 岩橋公晴. GC/MSを用いた法医学的試料中の正露丸R成分の分析. 日本法中毒学会第36年会. 東京, 7月. [日本法中毒学会36年会講演要旨集2017:97]
- 5) 前橋恭子, 立松依宙, 坂本圭菜, 岩橋公晴. 法医学薬物スクリーニング分析結果の集計報告: 東京慈恵会医科大学法医学解剖事例. 第42回日本医用マスマスベクトル学会年会. 東京, 9月. [JSBMS Letters 2017:42 (Suppl.):104]
- 6) 西 健喜, 福井謙二, 菅藤裕子, 岩橋公晴. X染色体p22.3領域150kb内に存在する5つのSTRの連鎖関係. 第86回日本法医学会学術関東地方集会. 東京, 10月. [第86回日本法医学会学術関東地方集会講演要旨集2017:39]
- 7) 林徳多郎, 奥田勝博, 高倉彩華, 田中直子, 佐々木千寿子, 安部寛子, 船越丈司, 則竹香菜子, 前橋恭子, 那須亜矢子, 浅村英樹. 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り組み. 日本法科学技術学会第23回学術集会. 東京, 10月. [日本法科学技術学会誌2017:22(Suppl.):29]
- 8) 福井謙二, 松浦秀治, 近藤 恵, 酒井健太郎, 岩橋公晴. 歯牙1本を試料とした放射性炭素分析による生年推定-25年間水中に放置された死体の1例-. 第64回日本法医学会学術近畿地方集会. 和歌山, 11月. [第64回日本法医学会学術近畿地方集会講演要旨集2017:28]
- 9) 前橋恭子, 安部寛子, 奥田勝博, 船越丈司, 則竹香菜子, 田中直子, 高倉彩華, 佐々木千寿子, 林徳多郎, 那須亜矢子, 岩瀬博太郎, 清水恵子, 上村公一, 木下博之, 佐藤文子, 浅村英樹, 井濱容子, 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分析連携プロジェクト(DSMS: Drug Screening Method Sharing Project)の紹介. 和歌山, 11月. [第64回日本法医学会学術近畿地方集会講演要旨集2017:24]
- 10) 那須亜矢子, 安部寛子, 前橋恭子, 奥田勝博, 船越丈司, 則竹香菜子, 田中直子, 高倉彩華, 佐々木千寿子, 林徳多郎, 岩瀬博太郎, 岩橋公晴, 清水恵子, 上村公一, 木下博之, 佐藤文子, 浅村英樹, 井濱容子. 薬物連携プロジェクトの取組みと今後の課題. 第67回日本法医学会学術九州地方集会. 西原町, 11月. [第67回日本法医学会学術九州地方集会講演要旨集2017:18]
- 11) 入井俊昭, 岩橋公晴, 青木 清. 法医学解剖検例調査に基づく独居死の発見と精神疾患の関連(第3報). 第25回日本心身健康科学学会学術集会. 東京, 9月. [第25回日本心身健康科学学会学術集会抄録集2017:10]
- 12) 西 健喜, 福井謙二, 菅藤裕子, 岩橋公晴. X染色体p22.2領域1.2kb以内に存在する2つのSTR多型. 日本DNA多型学会第26回学術集会. 東京, 11月. [日本DNA多型学会第26回学術集会抄録集2017:77]
- 13) 奥田勝博, 船越丈司, 則竹香菜子, 田中直子, 高倉彩華, 佐々木千寿子, 前橋恭子, 林徳多郎, 安部寛子, 那須亜矢子, 上村公一, 木下博之, 佐藤文子, 岩橋公晴, 浅村英樹, 岩瀬博太郎, 井濱容子, 清水恵子. 法医学解剖における中毒統計調査に向けた薬物分析連携プロジェクト(DSMS: Drug Screening Method Sharing Project)の紹介. 第32回日本中毒学会東日本地方会. 山形, 1月. [第32回日本中毒学会東日本地方会講演要旨集2018:29]

#### IV. 著 書

- 1) 福井謙二, 大谷真紀(秋田大). 第2章: 死体現象 1. 概説, 2. 早期死体現象, 3. 晩期死体現象, 4. 特殊死体現象, 5. 死体の損壊, 6. 死後経過時間の推定. 高橋雅典(東邦大)監修, 都築民幸(日本歯科大), 山田良広(神奈川歯科大), 櫻田宏一(東京医科歯科大)編. 法歯科医学: 基礎知識から臨床・災害時の対応まで. 京都: 永末書店, 2017. p.16-21.
- 2) 福井謙二. 第13章: DNA多型解析による個人識別 5. 硬組織からのDNA抽出とDNA型判定. 高橋雅典(東邦大)監修, 都築民幸(日本歯科大), 山田良広(神奈川歯科大), 櫻田宏一(東京医科歯科大)編. 法歯科医学: 基礎知識から臨床・災害時の対応まで. 京都: 永末書店, 2017. p.171-2.

# 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）
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：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：内山 幹	消化器病学（消化管）
講師：梶原 幹生	消化器病学（肝臓・胆・膵）
講師：鳥巢 勇一	消化器病学（肝臓・胆・膵）
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）
講師：及川 恒一	消化器病学（肝臓・胆・膵）

### 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および組織内 IL-6 の有用性の検討

血中 IL-6 濃度は、全身の炎症反応だけでなく UC やクローン病（CD）においても活動性にも関連性を示すことが知られている。UC、CDにおいて、

抗 TNF- $\alpha$  抗体製剤使用の前後の IL-6 濃度を評価し、効果判定予測のマーカーとなりうるか検討している。

##### 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イメージングおよびイメージングをガイドとした近赤外光線治療法についての開発を行っている。

##### 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. CD 患者における脂肪酸の検討

CD 患者における血清中および赤血球膜の脂肪酸組成には特徴が見られ、これらの脂肪酸を用いると CD 診断の一助となる可能性が示唆された。

#### 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<sup>+</sup>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<sup>+</sup>T 細胞の TCR シグナルに関与する 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の病態形成に関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、栄養学的不均衡の関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相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相関するか、検討を行っている。また、Frailtyと炎症性予後マーカーが相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. 膵癌の進行における喫煙の影響

膵癌を含む様々な悪性疾患において喫煙が大きな危険因子であることはよく知られている。また膵癌は非常に悪性度が高く、医療の進歩した現代においても治療成績はいまだ満足するものではない。そのため、喫煙が膵癌の進展に及ぼす影響のメカニズムを解明することは、膵癌患者の減少もしくは有効な治療法の開発に有益な手がかりとなる可能性があると考えられる。現在、膵癌患者において喫煙が及ぼすオートファジー機構への影響を解明する基礎研究を行っている。

### 2. 膵癌早期診断のための膵管内乳頭粘液性腫瘍(IPMN)患者囲い込みによるEUSを用いたサーベイランスストラテジーの構築

IPMNを有する患者においては、IPMNの癌化(IPMC)のみならず通常型膵管癌の併存発生が多いことが知られている。一方、膵癌は非常に予後不良な癌腫であり、長期予後を期待するためには腫瘍径10mm以下での発見が必要と報告されている。

EUSは小膵癌の検出において最も感度の高いモダリティであることから早期診断の主軸となりうると考えられるが、膵癌は進行が速いことや早期発見に有効なバイオマーカーがないことから、早期診断のためには高危険群の囲い込み下に定期的なサーベイランスをする必要があると考えられる。我々はIPMN患者におけるEUSを用いた定期サーベイランスが膵癌早期発見に寄与するかどうかを検証するとともに、より有効で実行力のあるサーベイランスストラテジーの構築を目指している。

### 3. 自己免疫性膵炎長期管理における臨床的検討

自己免疫性膵炎の寛解維持のために少量ステロイドの継続投与が必要であるかは未だに議論のあるところである。ステロイドの副作用を考慮すると、寛解維持に必要なステロイドの最小容量や、ステロイド中止による再発の予測因子の解明が求められている。我々は自己免疫性膵炎自験例の臨床データを解析し、長期管理のストラテジーの構築を目指している。

### 4. 膵癌における腸内細菌叢および酸化ストレスの関連についての検討

腸内細菌叢は悪性腫瘍を含む様々な疾患との関連において近年注目を集めているが、短鎖脂肪酸がいくつかの癌種に与える影響についての報告が散見される。また老化と関係の深い酸化ストレスも癌研究の分野で注目されている。しかし、膵癌進行において短鎖脂肪酸および酸化ストレスが与える影響は未だ不明であり、我々は膵癌患者における短鎖脂肪酸および酸化ストレスマーカーの診断および予後予測マーカーとしての臨床的有用性について検討を行っている。

### 5. 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

進行膵臓癌に対して、WT1ワクチン療法が有効である可能性がある

### 6. 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歳以上の慢性C型肝炎患者、急性胆嚢炎・急性胆管炎患者の臨床的特徴と転帰について、検討を行っている。また、nab-Paclitaxel Gemcitabine 併用化学療法を施行した75歳以上の高齢進行膵癌患者や、Tolvaptanを投与した75歳以上の高齢肝硬変患者に関して、治療の安全性と有効性を検討している。

### 7. 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関連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相関することが報告されている。そこで、当院では、急性胆管炎患者の重症度と炎症性予後マーカーが相関するか検討を行い、急性胆管炎の重症度と炎症性予後マーカーの相関性が示された。

## 「点検・評価」

質の高い臨床を支えるためには研究の活性化が欠かせない。2017年度、英文原著論文計18編、総説23編、著書3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か、スタッフ全員が教育・指導に力を入れている。大学病院に勤務する医師にとって、とくに診療、教育、研究のバランスをとることが重要な課題であり、個々のモチベーションの向上にも直結する。毎週火曜日に行う症例検討会、画像カンファレンス、診療部長の総回診のほか、毎週各種カンファレンスが行われている。例えば、看護師、栄養士、薬剤師とともに行う炎症性腸疾患カンファレンス、肝臓カンファレンス、がんカンファレンス、胆膵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、2017年12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、関連病院を含めた人事も円滑に推移している。

## 研究業績

### I. 原著論文

1) Matsuoka K<sup>1)</sup>, Kobayashi T<sup>1)</sup>, Ueno F<sup>1)2)</sup> (<sup>2</sup> Ofuna Central Hosp), Matsui T<sup>1)</sup>, Hirai F<sup>1)</sup>, Inoue N<sup>1)</sup>, Kato J<sup>1)</sup>, Kobayashi K<sup>1)</sup>, Kobayashi K<sup>1)</sup>, Koganei K<sup>1)</sup>, Kunisaki R<sup>1)</sup>, Motoya S<sup>1)</sup>, Nagahori M<sup>1)</sup>, Nakase H<sup>1)</sup>, Omata F<sup>1)</sup>, Saruta M, Watanabe T<sup>1)</sup>, Tanaka T<sup>1)</sup>, Kanai T<sup>1)</sup>, Noguchi Y<sup>1)</sup>, Takahashi KI<sup>1)</sup>, Watanabe

K<sup>1)</sup>, Hibi T<sup>1)</sup>, Suzuki Y<sup>1)</sup>, Watanabe M<sup>1)</sup>, Sugano K<sup>1)</sup>, Shimosegawa T<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> Japanese Soc Gastroenterology). Evidence-based clinical practice guidelines for inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol* 2018; 53(3): 305-53.

2) Ito K, Mitsunaga M, Nishimura T, Saruta M, Iwamoto T, Kobayashi H (Natl Cancer Inst), Tajiri H. Near-infrared photochemoimmunotherapy by photoactivatable bifunctional antibody-drug conjugates targeting human epidermal growth factor receptor 2 positive cancer. *Bioconjug Chem* 2017; 28(5): 1458-69.

3) Sato N, Kinoshita A, Imai N, Akasu T, Yokota T, Iwaku A, Koike K, Saruta M. Inflammation-based prognostic scores predict disease severity in patients with acute cholecystitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2018; 30(4): 484-9.

4) Ito Z, Uchiyama K, Odahara S, Takami S, Saito K, Kobayashi H, Koido S, Kubota T (Niigata Univ), Ohkusa T, Saruta M. Fatty acids as useful serological markers for Crohn's disease. *Dig Dis* 2018; 36(3): 209-17.

5) Ito Z, Takakura K, Suka M, Kanai T, Saito R, Fujio-ka S, Kajihara M, Yanagisawa H, Misawa T, Akiba T, Koido S, Ohkusa T. Prognostic impact of carbohydrate sulfotransferase 15 in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma. *Oncol Lett* 2017; 13(6): 4799-805.

6) Mitsuishi T, Hamatani S, Hirooka S, Fukasawa N, Aizawa D, Hara Y, Dobashi A, Goda K, Fukuda T, Saruta M, Urashima M, Ikegami M. Clinicopathological characteristics of duodenal epithelial neoplasms: focus on tumors with a gastric mucin phenotype (pyloric gland-type tumors). *PLoS One* 2017; 12(4): e0174985.

7) Shirakabe K, Higashiyama M<sup>1)</sup>, Furuhashi H<sup>1)</sup>, Takajo T<sup>1)</sup>, Maruta K<sup>1)</sup>, Okada Y<sup>1)</sup>, Kurihara C<sup>1)</sup>, Watanabe C<sup>1)</sup>, Komoto S<sup>1)</sup>, Tomita K<sup>1)</sup>, Nagao S<sup>1)</sup>, Miura S<sup>1)</sup>, Saruta M, Hokari R<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> Natl Defense Med Coll). Amelioration of colitis through blocking lymphocytes entry to Peyer's patches by sphingosine-1-phosphate lyase inhibitor. *J Gastroenterol Hepatol* 2018 Jan 15. [Epub ahead of print]

8) Nakagawa R<sup>1)</sup>, Muroyama R<sup>1)</sup>, Saeki C, Goto K<sup>1)</sup>, Kaise Y<sup>1)</sup>, Koike K, Nakano M, Matsubara Y<sup>1)</sup>, Takano K, Ito S<sup>1)</sup>, Saruta M, Kato N<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> Univ Tokyo), Zeniya M. miR-425 regulates inflammatory cytokine production in CD4<sup>+</sup> T cells via N-Ras upregulation in primary biliary cholangitis. *J Hepatol* 2017; 66(6):

- 9) Nakase H<sup>1</sup>, Motoya S<sup>2</sup>, Matsumoto T<sup>3</sup>, Watanabe K<sup>4</sup>, Hisamatsu T<sup>5</sup>, Yoshimura N<sup>6</sup>, Ishida T (Oita Red Cross Hosp), Kato S<sup>7</sup>, Nakagawa T<sup>8</sup>, Esaki M<sup>9</sup>, Nagahori M<sup>10</sup>, Matsui T<sup>11</sup>, Naito Y<sup>12</sup>, Kanai T<sup>13</sup>, Suzuki Y<sup>14</sup>, Nojima M<sup>15</sup>, Watanabe M<sup>10</sup>, Hibi T<sup>16</sup>; DIAMOND study group (Andoh A (Shiga Univ Med Sci), Ashida T (Sapporo Higashi Tokushukai Hosp), Endo K (Tohoku Univ), Endo Y<sup>16</sup>, Esaki M<sup>9</sup> (<sup>9</sup> Kyushu Univ), Fujita H (Kagoshima Univ), Fujiya M (Asahikawa Med Univ), Haruma K (Kawasaki Med Sch), Hibi T<sup>16</sup>)<sup>16</sup> Kitasato Univ), Hiraoka S (Okayama Univ), Hirata I (Fujita Health Univ Hosp), Hisamatsu T<sup>5</sup> (<sup>5</sup> Kyorin Univ), Honda Y (Niigata Univ), Iijima H (Osaka Univ), Iizuka B (Tokyo Women's Med Univ), Ikeya K (Hamamatsu South Hosp), Inoue T (Osaka Med Coll), Inoue S (Kochi Natl Hosp), Ishida T (Ishida Clin IBD Gastroenterology), Ishiguro Y (Hirosaki Natl Hosp), Ishihara S (Shimane Univ), Ito H (Kinshukai Infusion Clin), Iwakiri R (Saga Univ), Kagaya T (Kanazawa Univ), Kanai T<sup>13</sup>)<sup>13</sup> Keio Univ), Kashida H (Kindai Univ), Kato S<sup>7</sup> (<sup>7</sup> Saitama Med Univ), Kato J (Wakayama Med Univ), Katsurada T (Hokkaido Univ), Kinjyo F (Ryukyuu Univ), Kobayashi K (Kitasato Univ), Kodama M (Miyazaki Med Ctr Hosp), Kunisaki R (Yokohama City Univ), Kurahara K (Matsuyama Red Cross Hosp), Kurokami T (Shizuoka General Hosp), Kyouwon L (Moriguchiikeijinkai Hosp), Matsuda K (Toyama Pref Central Hosp), Matsueda K (Kurashiki Central Hosp), Matsui T<sup>11</sup>)<sup>11</sup> Fukuoka Univ), Matsumoto T<sup>3</sup> (<sup>3</sup> Iwate Med Univ), Mitsuyama K (Kurume Univ), Mizokami Y (Tsukuba Univ), Motoya S<sup>2</sup> (<sup>2</sup> Sapporo Kosei General Hosp), Naito Y<sup>12</sup>)<sup>12</sup> Kyoto Pref Univ Med), Nakagawa T<sup>8</sup> (<sup>8</sup> Chiba Univ), Nakamura S (Hyogo Coll Med), Nakase H<sup>1</sup> (<sup>1</sup> Sapporo Med Univ), Nojima M<sup>15</sup>)<sup>15</sup> Univ Tokyo), Nomura M (Teine Keijinkai Hosp), Ogawa A (Belland General Hosp), Okazaki K (Kansai Medical Univ), Otsuka K<sup>16</sup>)<sup>16</sup> Showa Univ), Sakuraba H (Hirosaki Univ), Saruta M, Sasaki M (Aichi Med Univ), Shirai T (Tokai Univ), Suga T (Shinshu Univ), Sugimura K (Niigata City General Hosp), Sugiyama T (Toyama Univ), Suzuki Y<sup>14</sup>)<sup>14</sup> Toho Univ), Takeshima F (Nagasaki Univ), Tamaki H (Takamatsu Red Cross Hosp), Tanaka S (Hiroshima Univ), Tanida S (Nagoya City Univ), Tominaga K (Dokkyo Med Univ), Tomizawa T (Gunma Univ), Watanabe K<sup>4</sup> (<sup>4</sup> Hyogo Coll Med), Watanabe M<sup>10</sup>)<sup>10</sup> Tokyo Med Dent Univ), Yamamoto S (Miyazaki Univ), Yamashita M (St. Marianna Univ), Yoshida A (Ofuna Central Hosp), Yoshimura N<sup>6</sup>) (<sup>6</sup> Tokyo Yamate Med Ctr)). Significance of measurement of serum trough level and anti-drug antibody of adalimumab as personalised pharmacokinetics in patients with Crohn's disease: a subanalysis of the DIAMOND trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2017; 46(9): 873-82.
- 10) Hosoe N<sup>1</sup>, Ohmiya N (Fujita Health Univ), Hirai F (Chikushi Hosp), Umeno J<sup>2</sup>, Esaki M<sup>2</sup>) (<sup>2</sup> Kyushu Univ), Yamagami H (Osaka City Univ), Onodera K (Sapporo Med Univ), Bamba S (Shiga Univ Med Sci), Imaeda H (Saitama Med Univ), Yanai S<sup>3</sup>, Hisamatsu T (Kyorin Univ), Ogata H<sup>1</sup>) (<sup>1</sup> Keio Univ), Matsumoto T<sup>3</sup>) (<sup>3</sup> Iwate Med Univ); CEAS Atlas Group (Shinzaki S, Yano T, Okita Y, Araki T, Saruta M, Ohtsuka K, Ozeki K, Ueno Y, Kurahara K, Sasaki M, Tsujikawa T, Naganuma M, Hibi T, Kanai T). Chronic enteropathy associated with SLCO2A1 gene [CEAS] -characterisation of an enteric disorder to be considered in the differential diagnosis of Crohn's disease. *J Crohns Colitis* 2017; 11(10): 1277-81.
- 11) Nishimura T, Iwasa S (Chiba Univ), Nagashima K<sup>1</sup>, Okita N<sup>1</sup>, Takashima A<sup>1</sup>, Honma Y<sup>1</sup>, Kato K<sup>1</sup>, Hamaguchi T<sup>1</sup>, Yamada Y<sup>1</sup>, Shimada Y<sup>1</sup>, Boku N<sup>1</sup>) (<sup>1</sup> Natl Cancer Ctr Hosp). Irinotecan monotherapy as third-line treatment for advanced gastric cancer refractory to fluoropyrimidines, platinum, and taxanes. *Gastric Cancer* 2017; 20(4): 655-62.
- 12) Ishimoto U<sup>1</sup>, Kondo S<sup>1</sup>, Ohba A<sup>1</sup>, Sasaki M<sup>1</sup>, Sakamoto Y<sup>1</sup>, Morizane C<sup>1</sup>, Ueno H<sup>1</sup>, Okusaka T<sup>1</sup>) (<sup>1</sup> Natl Cancer Ctr Hosp). Prognostic factors for survival in patients with advanced intrahepatic cholangiocarcinoma treated with gemcitabine plus cisplatin as first-line treatment. *Oncology* 2018; 94(2): 72-8.
- 13) Song H<sup>1</sup>, Saito E<sup>2</sup>, Sawada N<sup>2</sup>, Abe SK<sup>1</sup>) (<sup>1</sup> Univ Tokyo), Hidaka A, Shimazu T<sup>2</sup>, Yamaji T<sup>2</sup>, Goto A<sup>2</sup>, Iwasaki M<sup>2</sup>, Sasazuki S<sup>2</sup>, Ye W (Karolinska Inst), Inoue M<sup>2</sup>, Tsugane S<sup>2</sup>) (<sup>2</sup> Natl Cancer Ctr). Perceived stress level and risk of cancer incidence in a Japanese population: the Japan Public Health Center (JPHC) -based Prospective Study. *Sci Rep* 2017; 7(1): 12964.
- 14) Song H<sup>1</sup>)<sup>2</sup>)<sup>3</sup>) (<sup>3</sup> Univ Iceland), Saito E<sup>2</sup>)<sup>4</sup>), Sawada N<sup>4</sup>), Abe SK<sup>2</sup>), Hidaka A<sup>4</sup>), Shimazu T<sup>4</sup>), Yamaji T<sup>4</sup>), Goto A<sup>4</sup>), Iwasaki M<sup>4</sup>), Sasazuki S<sup>4</sup>), Ye W<sup>1</sup>) (<sup>1</sup> Karolinska Inst), Inoue M<sup>2</sup>)<sup>4</sup>) (<sup>2</sup> Univ Tokyo), Tsugane S<sup>4</sup>) (<sup>4</sup> Natl Cancer Ctr). Body mass index change during adulthood and risk of oesophageal

squamous-cell carcinoma in a Japanese population : the Japan Public Health (JPHC) -based prospective study. *Br J Cancer* 2017 ; 117(11) : 1715-22.

15) Dinh TA<sup>1</sup>, Vitucci EC<sup>1</sup>, Wauthier E<sup>1</sup>, Graham RP<sup>1</sup>, Pitman WA<sup>1</sup>, Oikawa T, Chen M<sup>1</sup>, Silva GO<sup>1</sup>, Greene KG<sup>1</sup>, Torbenson MS<sup>1</sup>, Reid LM<sup>1</sup>, Sethupathy P<sup>1</sup> ( <sup>1</sup> Univ North Carolina). Comprehensive analysis of The Cancer Genome Atlas reveals a unique gene and non-coding RNA signature of fibrolamellar carcinoma. *Sci Rep* 2017 ; 17(7) : 44653.

16) Nishida S<sup>1</sup>, Ishikawa T<sup>2</sup>, Egawa S<sup>3</sup>, Koido S, Yanagimoto H<sup>4</sup>, Ishii J<sup>5</sup>, Kanno Y<sup>6</sup>, Kokura S<sup>2</sup>, Yasuda H<sup>2</sup> ( <sup>2</sup> Kyoto Univ Pref Med), Oba MS<sup>7</sup>, Sato M<sup>7</sup> ( <sup>7</sup> Yokohama City Univ), Morimoto S<sup>1</sup>, Fujiki F<sup>1</sup>, Eguchi H<sup>1</sup>, Nagano H<sup>1</sup>, Kumanogoh A<sup>1</sup>, Unno M<sup>3</sup> ( <sup>3</sup> Tohoku Univ), Kon M<sup>4</sup> ( <sup>4</sup> Kansai Med Univ), Shimada H<sup>5</sup> ( <sup>5</sup> Toho Univ), Ito K<sup>6</sup> ( <sup>6</sup> Sendai City Med Univ), Homma S, Oka Y<sup>1</sup>, Morita S (Kyoto Univ), Sugiyama H<sup>1</sup> ( <sup>1</sup> Osaka Univ). Combination gemcitabine and WT1 peptide vaccination improves progression-free survival in advanced pancreatic ductal adenocarcinoma : a phase II randomized study. *Cancer Immunol Res* 2018 ; 6(3) : 320-31.

17) Okada Y<sup>1</sup>, TsuzukiY<sup>1</sup>, Takeshi T<sup>1</sup>, Furuhashi H<sup>1</sup>, Higashiyama M<sup>1</sup>, Watanabe C<sup>1</sup>, Shirakabe K, Kuniyama C<sup>1</sup>, Komoto S<sup>1</sup>, Tomita K<sup>1</sup>, Nagao S<sup>1</sup>, Miura S<sup>1</sup>, Hokari R<sup>1</sup> ( <sup>1</sup> Natl Defense Med Coll). Novel probiotics isolated from a Japanese traditional fermented food, Funazushi, attenuates DSS-induced colitis by increasing the induction of high integrin  $\alpha$  v/ $\beta$ 8-expressing dendritic cells. *J Gastroenterol* 2018 ; 53(3) : 407-18.

18) Koyanagi YN<sup>1,2</sup>, Matsuo K<sup>1,2</sup>, Ito H<sup>1,2</sup>, Tamakoshi A (Hokkaido Univ), Sugawara Y (Tohoku Univ), Hidaka A<sup>3</sup>, Wada K<sup>4</sup>, Oze I<sup>2</sup> ( <sup>2</sup> Aichi Cancer Res Inst), Kitamura Y<sup>5</sup>, Liu R<sup>5</sup> ( <sup>5</sup> Osaka Univ), Mizoue T (Natl Ctr Global Health Med), Sawada N<sup>3</sup>, Nagata C<sup>4</sup> ( <sup>4</sup> Gifu Univ), Wakai K<sup>1</sup> ( <sup>1</sup> Nagoya Univ), Nakayama T (Osaka Med Ctr), Sadakane A (Radiation Effects Res Foundation), Tanaka K (Saga Univ), Inoue M<sup>3,5</sup> ( <sup>5</sup> Univ Tokyo), Tsugane S<sup>3</sup>, Sasazuki S<sup>3</sup> ( <sup>3</sup> Natl Cancer Ctr). Body-mass index and pancreatic cancer incidence : a pooled analysis of nine population-based cohort studies with more than 340,000 Japanese subjects. *J Epidemiol* 2018 ; 28(5) : 245-52. Epub 2017 Dec 9.

19) 片桐典子<sup>1</sup>, 若林深江<sup>2</sup>, 有廣誠二, 藤田幸佑<sup>2</sup>,

堀田佳之<sup>2</sup>, 北村由之<sup>1</sup>, 森山和重<sup>2</sup> ( <sup>2</sup> 富士レボロ), 岩崎優香<sup>3</sup>, 山田実早希<sup>3</sup>, 森田寛子<sup>3</sup>, 赤堀つぐみ<sup>3</sup>, 松浦知和, 岡安 勲 (桐生大), 藤原睦則<sup>3</sup> ( <sup>3</sup> 日本赤十字社医療センター), 八木慎太郎<sup>1</sup> ( <sup>1</sup> 先端生命科学研究所). 尿中プロスタグランジン E<sub>2</sub> 主要代謝産物の全自動・化学発光酵素免疫測定法の開発. *日臨検自動化学会誌* 2017 ; 42(5) : 584-90.

## II. 総 説

- 1) Koido S, Okamoto M<sup>1</sup>, Kobayashi M<sup>1</sup>, Shimodaira S (Kanazawa Med Univ), Sugiyama H<sup>1</sup> ( <sup>1</sup> Osaka Univ). Significance of Wilms' tumor 1 antigen as a cancer vaccine for pancreatic cancer. *Discov Med* 2017 ; 24(130) : 41-9.
- 2) 宮崎亮佑, 猿田雅之. 【動脈・静脈の疾患 (下) - 最新の診断・治療動向 -】 動脈・静脈の疾患 (臓器別) 消化管 胃動脈静脈奇形 (AVM). *日臨* 2017 ; 75(増刊5 動脈・静脈の疾患 (下)) : 835-40.
- 3) 秋田義博, 猿田雅之. クロウン病の内科的治療. *消臨* 2017 ; 20(4) : 244-9.
- 4) 宮下春菜, 猿田雅之. 【炎症性腸疾患の新しい治療戦略】 タイト・モニタリングにおける treat-to-target を目指した治療戦略. *Med Sci Digest* 2017 ; 43(14) : 718-21.
- 5) 光永真人, 田尻久雄. 【ここまでできる IEE】 Molecular imaging. *消内視鏡* 2017 ; 29(12) : 2188-90.
- 6) 宮崎亮佑, 猿田雅之. 注目の新薬 リアルダ (メサラジン). *診断と治療* 2017 ; 105(12) : 1599-1602.
- 7) 筒井佳苗, 猿田雅之. 【プライマリ・ケア医のための消化器症候学】 便通異常慢性下痢 「こここのところずっと, 下痢が続いています」. *Medicina* 2017 ; 54(6) : 902-5.
- 8) 櫻井俊之, 猿田雅之. 【IBD 治療薬のポジショニングを考える〜現在と将来展望〜】 新たなラインナップを加えた 5-ASA 製剤をどう使いこなすか? *IBD Res* 2017 ; 11(4) : 202-6.
- 9) 白壁和彦, 東山正明<sup>1</sup>, 猿田雅之, 穂苅量太<sup>1</sup> ( <sup>1</sup> 防衛医科大). 2-acetyl-4-tetrahydroxybutyl imidazole による Sphingosine-1-phosphate lyase 抑制が DSS 腸炎に及ぼす影響の検討. *リンパ学* 2017 ; 40(2) : 82-5.
- 10) 永田祐介<sup>1</sup>, 加藤 健<sup>1</sup> ( <sup>1</sup> 国立がん研究センター中央病院). 【消化管がん】 食道がんに対する臨床開発と方向性. *腫瘍内科* 2017 ; 20(1) : 55-9.

## III. 学会発表

- 1) Saruta M. (Clinical Forum IV : Multidisciplinary Team Care in IBD : Case-Based Tandem Talk) Medical therapy vs. surgery for severe refractory ul-

- cerative colitis in Asia. ACCO 2017: The 5th Annual Meeting of Asian Organization for Crohn's & Colitis. Seoul, June.
- 2) Ogawa M, Sawada R, Nishimura T, Ishii A, Tsutsui K, Miyazaki R, Kamba S, Saijo H, Arai Y, Mitobe J, Mitsunaga M, Matsuoka M, Kato T, Saruta M. (Poster) Small intestine capsule endoscopy for the evaluation of obscure gastrointestinal bleeding in the elderly. DDW (Digestive Disease Week) 2017. Chicago, May.
  - 3) Sawada R, Miyazaki R, Ishii A, Nagata Y, Ogawa M, Nishimura T, Noguchi M, Hoshino A, Ito K, Tsutsui K, Saijo H, Nakao Y, Mitobe J, Mitsunaga M, Matsuoka M, Kato T, Saruta M. (Poster) The utility of small intestine capsule endoscopy and balloon-assisted enteroscopy in the diagnosis of small intestinal tumors. DDW (Digestive Disease Week) 2017. Chicago, May.
  - 4) Ide D, Saito S, Iwasaki S, Tagao F, Chino A, Tamegai Y, Igarashi M, Tamai N, Ohya T, Sumiyama K, Saruta M, Fujisaki J. (Poster) Colorectal endoscopic submucosal dissection using band traction device (BTD) for a novice endoscopist and the possibility of applying submucosal tunnel creation with BTD. DDW (Digestive Disease Week) 2017. Chicago, May.
  - 5) Yamasaki T, Sakurai T, Mitobe J, Mitsunaga M, Saruta M. (Poster) Hematologists should order endoscopic examination to experts of endoscopy in case of endoscopic check-up of gastrointestinal malignant lymphoma. 25th UEG (United European Gastroenterology) Week 2017. Barcelona, Oct.
  - 6) Hachiya M, Nagata Y, Sakurai T, Hidaka A, Yoshihiro A, Miyashita H, Muiyama Y, Miyazaki R, Noguchi M, Sawada R, Mitobe J, Mitsunaga M, Yamasaki T, Kato T, Saruta M. (Poster) Clinical assessment of prognosis and the prognostic factors in intestinal Behcet's disease. ECCO (European Crohn's and Colitis Organisation) 2018. Vienna, Feb.
  - 7) Nagata Y, Kato K<sup>1)</sup>, Boku N<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> Natl Cancer Ctr Hosp), Saruta M. (Poster) Evaluation of the safety and efficacy of combined the CART and chemotherapy for gastrointestinal cancers with massive ascites. ESMO (European Society of Medical Oncology) ASIA 2017. Singapore, Nov.
  - 8) Nagata Y, Sawada R, Nishimura T, Noguchi M, Amano K, Saruta M. (Poster) Clinical assessment of pancreatic cancer cases with thromboembolism complications. ASCO-GI (American Society of Clinical Oncology Gastrointestinal Cancers Symposium) 2018. San Francisco, Jan.
  - 9) 丸山友希, 永田祐介, 宮下春菜, 秋田義博, 蜂谷眞未, 宮崎亮佑, 澤田亮一, 櫻井俊之, 三戸部慈実, 光永眞人, 山崎琢士, 加藤智弘, 猿田雅之. (口頭) 小腸悪性リンパ腫の内視鏡像と組織型に関する検討. 第55回日本小腸学会学術集会. 京都, 10月.
  - 10) 蜂谷眞未, 永田祐介, 櫻井俊之, 宮下春菜, 秋田義博, 丸山友希, 宮崎亮佑, 西尾依里, 西村 尚, 野口正朗, 筒井佳苗, 澤田亮一, 三戸部慈実, 光永眞人, 山崎琢士, 加藤智弘, 猿田雅之. (口頭) 当院における腸管ペーチェット病の現状報告. 第55回日本小腸学会学術集会. 京都, 10月.
  - 11) 宮崎亮佑, 澤田亮一, 石井彩子, 小川まい子, 西村尚, 筒井佳苗, 野口正朗, 伊藤公博, 星野 優, 西條広起, 荒井吉則, 中尾 裕, 三戸部慈実, 光永眞人, 松岡美佳, 加藤智弘, 猿田雅之. (口頭) 高齢者におけるカプセル内視鏡の検討. 第93回日本消化器内視鏡学会総会. 大阪, 5月.
  - 12) 秋田義博, 宮下春菜, 蜂谷眞未, 丸山友希, 宮崎亮佑, 永田祐介, 澤田亮一, 筒井佳苗, 櫻井俊之, 三戸部慈実, 光永眞人, 山崎琢士, 猿田雅之. (口頭) 当院で経験した小腸カプセル排出遅延例の検討. 第11回カプセル内視鏡学会学術集会. 東京, 2月.
  - 13) 伊藤公博, 光永眞人. (English Oral Sessions 12-3: Antibody-Based Immunotherapy and Tumor Microenvironment (抗体療法と腫瘍微小環境)) HER2-selective photochemoimmunotherapy by bifunctional antibody-drug-photoabsorber conjugates (多機能抗体薬物複合体を用いた HER2 特異的近赤外光線療法). 第76回日本癌学会学術総会. 横浜, 9月.
  - 14) 山崎琢士, 天野由紀, 渡海義隆. (パネルディスカッション 15: 胃炎の京都分類-有用性と問題点-) 「胃炎の京都分類」に加える新規所見「噴門部胃炎」の提案. 第93回日本消化器内視鏡学会総会. 大阪, 5月.
  - 15) 星野 優, 橋本尚詞, 有廣誠二, 猿田雅之, 日下部守昭. (デジタルポスターセッション 15: 大腸(基礎) 1) BALB/cA 由来の間葉系幹細胞 (MSCs) は, C57BL 由来 MSCs よりも DSS 誘発性腸炎モデルにおいて抗炎症効果を有する. JDDW 2017 (第59回日本消化器病学会大会). 福岡, 10月.
  - 16) 筒井佳苗, 石井彩子, 小川まい子, 宮崎亮佑, 西村尚, 野口正朗, 伊藤公博, 澤田亮一, 星野 優, 西條広起, 荒井吉則, 中尾 裕, 三戸部慈実, 光永眞人, 有廣誠二, 松岡美佳, 加藤智弘, 猿田雅之. (デジタルポスターセッション 28: 小腸(治療)) クロウン病の狭窄病変に対する内視鏡的バルーン拡張術後の抗 TNF 製剤投与の検討. JDDW 2017 (第94回日本消化器内視鏡学会総会). 福岡, 10月.
  - 17) 鹿野智裕, 野口正朗, 石本詩子, 永田裕介, 西村 尚, 澤田亮一, 天野克之, 猿田雅之. (デジタルポスターセッ

ション 115: 睪臓(癌) 3) 当院における脳梗塞および静脈血栓塞栓症を合併した睪癌症例の臨床的検討. JDDW 2017 (第59回日本消化器病学会大会). 福岡, 10月.

- 18) 金井友哉, 伊藤善翔, 尾路裕介, 須賀万智, 西田純幸, 高倉一樹, 梶原幹生, 藤岡秀一, 三澤建之, 秋葉直志, 柳澤裕之, 猿田雅之, 岡本正人, 杉山治夫, 小井戸薫雄. (デジタルポスターセッション 117: 睪臓(癌) 5) 睪臓癌患者におけるウィルムス腫瘍遺伝子(WT1)発現の臨床的意義. JDDW 2017 (第59回日本消化器病学会大会). 福岡, 10月.
- 19) 水野雄介, 高野啓子, 石田仁也, 佐伯千里, 及川恒一, 天野克之, 上竹慎一郎, 石川智久, 藤岡宏樹, 猿田雅之, 坪田昭人. (ポスター) 潜在性脳症に対する非侵襲的呼気診断法の確立への検討. 第53回日本肝臓学会総会. 広島, 6月.
- 20) 水野雄介, 山口るり, 高野啓子, 横須賀淳, 石田仁也, 中野真範, 佐伯千里, 及川恒一, 鳥巢勇一, 天野克之, 上竹慎一郎, 石川智久, 猿田雅之. (ポスター) 肝硬変における肝予備能別の骨格筋量と栄養学的指標の関係. 第53回日本肝臓学会総会. 広島, 6月.

#### IV. 著 書

- 1) 猿田雅之. ミニレクチャー: IBD 疾患バイオマーカー. 佐々木裕(熊本大) 総編集, 木下芳一(島根大), 下瀬川徹(東北大), 渡辺 守(東京医科歯科大) 編. 腸疾患診療の現在: プリンシプル消化器疾患の臨床2. 東京: 中山書店, 2017. p.294-5.
- 2) 好川謙一, 穂苅量太, 三浦総一郎. IV章: 治療法各論 機能性疾患 吸収不良症候群. 腸疾患診療の現在: プリンシプル消化器疾患の臨床2. 東京: 中山書店, 2017. p.271-7.
- 3) 山崎琢士. ピロリ除菌治療役立ちコラム1: 血清抗体価の評価の注意-偽陰性・薬剤の影響. 榊 伸廣(早期胃癌検診協会) 編. ピロリ菌パーフェクトガイド. 第2版. 東京: 日本医事新報社, 2017. p.15-6.

#### V. その他

- 1) Yoshikawa K, Kawashima R, Hirose Y, Shibata K, Akasu T, Hagiwara N, Yokota T, Imai N, Iwaku A, Kobayashi G, Kobayashi H, Kinoshita A, Fushiya N, Kijima H, Koike K, Saruta M. Liver injury after aluminum potassium sulfate and tannic acid treatment of hemorrhoids. *World J Gastroenterol* 2017; 23(27): 5034-40.
- 2) Mizoguchi A, Higashiyama M, Ikeyama K, Nishii S, Terada H, Furuhashi H, Takajo T, Maruta K, Yasutake Y, Shirakabe K, Watanabe C, Tomita K, Komoto S, Nagao S, Miura S, Hokari R. Evaluation by

MR enterocolonography of lansoprazole-induced colLAGENOUS colitis accompanied with protein-losing enteropathy. *Intern Med* 2018; 57(1): 37-41.

- 3) Yoshikawa K, Kinoshita A, Hirose Y, Shibata K, Akasu T, Hagiwara N, Yokota T, Imai N, Iwaku A, Kobayashi G, Kobayashi H, Fushiya N, Kijima H, Koike K, Kaneyama H, Ikeda K, Saruta M. Endoscopic submucosal dissection in a patient with esophageal adenoid cystic carcinoma. *World J Gastroenterol* 2017; 23(45): 8097-103.
- 4) Nishii S, Higashiyama M, Ogata S, Komoto S, Ito S, Mizoguchi A, Terada H, Furuhashi H, Takajo T, Shirakabe K, Watanabe C, Tomita K, Nagao S, Miura S, Hokari R. Human intestinal spirochetosis mimicking ulcerative colitis. *Clin J Gastroenterol* 2018; 11(2): 145-9. Epub 2017 Dec 4.
- 5) 蜂谷真未, 佐藤憲一, 高見信一郎, 上竹慎一郎, 穂苅厚史, 石川智久, 高木一郎, 田尻久雄, 猿田雅之. 左脈絡膜原発で消化管・肝転移をきたした悪性黒色腫の1例. *日消誌* 2017; 114(11): 1978-86.

## 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
准教授：三村 秀毅	脳血管障害
講師：松井 和隆 (全日本空輸に outward)	末梢神経病理
講師：長谷川 節 (厚木市立病院に outward)	神経・筋疾患、嚥下障害の リハビリテーション
講師：河野 優 (富士市立中央病院に outward)	変性疾患
講師：仙石 鍊平 (東京都健康長寿医療センターに outward)	神経病理
講師：大本 周作	変性疾患
講師：寺澤 由佳	神経超音波
講師：梅原 淳	変性疾患

### 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、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. 潜在性脳梗塞における植え込み型心電計 (insertable cardiac monitor: ICM) の有効性の検討

潜在性脳梗塞の患者に対する心房細動検出のためのICMが2016年3月から本邦でも使用可能となった。当科では循環器内科と協体制を整え2017年1月から実際に使用している。また、それとは別に塞栓源不明脳塞栓症に対し7日間ホルター心電図を実施する多施設共同研究にも参加している。そこで、潜在性脳梗塞の患者を対象とし、ICMおよび7日間体外式心電計の説明を行い、各群での発作性心房細動 (PAF) の検出率を検討した。

##### 3. 頸部貼付型超音波による右左シャント検索

日本人高齢者では経頭蓋超音波による栓子検出は困難なことが多い。そこで、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け型プローブ (PSUP) を用いてTCDと同時に右左シャント (RLS) 検索を行い、PSUPの臨床的有用性を検証した。

##### 4. スマートフォンアプリケーション「JOIN®」使用による脳卒中超急性期治療の検討

我々は新しいスマートフォンアプリケーション「JOIN®」を開発した。「JOIN®」は複数の医療関係者間でMRIなど医療用画像を供覧し、情報共有をはかるアプリケーションである。超急性期脳梗塞治療において「JOIN®」を利用し、院外の専門医はMRI画像を閲覧し院内の医師に対して助言が可能となる。「JOIN®」を使用した超急性期脳梗塞患者における画像評価の有用性を検討した。

##### 5. 静脈血栓塞栓症 (VTE) を合併した急性期脳卒中患者の臨床的特徴

VTEを合併した急性期脳卒中患者の抗凝固療法に明確な指針はなく、造影CT・下肢静脈エコーにてVTE検索を行い深部静脈血栓症 (DVT) もしくは肺塞栓症 (PE) を認めた発症7日以内の脳卒中患者を対象とし、VTEの頻度、VTEの臨床情報、および治療の詳細について後方視的に解析した。

##### 6. 未破裂脳動脈瘤のコイル塞栓術における塞栓性合併症の検討

未破裂脳動脈瘤のコイル塞栓術では、血栓塞栓性合併症予防として、術前から抗血小板薬を投与されるが、投与量や期間について定まった見解はない。当院では術前より抗血小板薬二剤併用療法 (DAPT) を行い、術当日に血小板凝集測定装置 (PA-200C, 興和) を用いた血小板凝集能を評価している。術前のDAPTの内服期間と血小板凝集能の関係を評価し、それらと術後の塞栓性合併症の発症率について検討した。

##### 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。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を發展させ、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研究中である。

## 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。

## II. 変性疾患に関する研究

変性疾患に関する研究はパーキンソン病 (Parkinson's disease: PD) の臨床研究を中心に以下の項目について研究を行っている。

### 1. パーキンソン症候群の鑑別診断における新規嗅覚感度測定装置の有用性の検討

PDでは発症早期、または発症前から嗅覚障害を合併することが知られ、嗅覚テストはPDとその他のパーキンソン症候群との鑑別に有用である。今回、嗅覚閾値を定量的に評価可能な新規嗅覚感度測定装置 (FDL-1, 島津製作所) を用いて、両者の鑑別診断における有用性を評価する pilot study を行った。

### 2. de novo PD 患者における尿酸値と自律神経障害の関連

de novo PD 患者を対象に、血清尿酸値、body mass index (BMI)、Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS)、 $^{123}\text{I}$  meta-iodobenzylguanidine (MIBG) 心筋シンチグラフィ、coefficient variation of RR intervals (CVR-R)、起立性低血圧の有無を評価し、それぞれの評価項目と尿酸値の相関を検討した。

### 3. 早期 PD における血圧変動の検討

血漿ノルアドレナリン値が高値にも関わらず起立性低血圧を呈するPDの一群が存在する。PDの起立性低血圧は末梢性の交感神経障害に由来すると考えられているが、上記の一群では中枢性の交感神経障害の関与が疑われる。未治療早期PD患者を対象に血漿ノルアドレナリン値・血漿バソプレシン値・起立時の血圧低下度を評価した。また、心血管系自律神経機能障害に対するdopamine agonistの影響を検討するために24時間血圧変動を用いてdopamine agonist投与前後での血圧変動の変化を評価した。

### 4. PD 患者における血漿 FreeT3 値と他因子の関連の検討。

約35%のPD患者では甲状腺機能の変化が認められる。PD患者における血漿 FreeT3 値と他因子の関連の検討を行った。

## 5. 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

PD およびその関連疾患において非運動症状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。自律神経機能は心臓交感神経機能を反映する $^{123}\text{I}$ -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、嗅覚検査法 (OSIT-J)・Gastrointestinal Symptom Rating Scale (GSRS) を用いて評価した。

### 6. 携帯加速度計によるPDに対するl-dopa治療効果定量化

PDに奏功するl-dopa治療効果の定量的解析は困難とされる。そこで我々は携帯型動作解析デバイス (MG-M1100) によりPDの無動と動作緩慢の特徴について解析し、さらに歩行時の加速度について検証した。

### 7. 嗜銀顆粒性認知症 (DG) におけるDaT SPECT検査のサブグループ化への有用性の検討

DG患者はまだ不明な点が多いものの神経病理学的にはパーキンソン症状を伴うタイプの存在が判明してきている。そのことに着目し、パーキンソン症状を伴うグループとそうでないグループとの違いを明らかにするためにDG患者にDaT SPECT検査を実施した。

### 8. レビー小体型認知症 (DLB) におけるCingulate Island Sign (CIS) の神経病理学的裏付け

DLB患者に脳血流SPECT検査を実施すると帯状回の血流が残存し、その周囲が低下するCISがみられることが知られている。しかし病理学的に何を反映しているのかが分かっていない。今回、神経病理学的にDLBと診断し、かつ他の老年性変化がなかった症例群で脳血流SPECTを実施した症例を対象としCIS所見の有無を検索した。

### 9. 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。

### 10. ALSの病態とsurvival of motor neuron (SMN) の関連についての検討

ALSでは運動ニューロンの細胞質にTDP-43が

異常集積する。一方脊髄性筋萎縮症 (spinal muscular atrophy: SMA) は下位運動ニューロンのみが侵される遺伝性神経変性疾患であり、運動ニューロンの正常な機能を維持するSMNたんぱく質をコードするSMN I 遺伝子の異常により発症する。このSMNがALSの病態に及ぼす影響を検討する。

#### 「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。また両領域とも基礎研究も昨年度から継続している。

脳血管障害の領域では昨年度から当科主導で開始した若年性脳梗塞の病態解明に関する多施設共同研究を継続している。2017年12月末日現在で34施設に参加していただき、354例の登録がある。年齢中央値は48歳(40~56歳)。性別は男性256人、女性89人と男性に多く、BMI中央値24.36(18.63~30.09)と軽度肥満患者に多い傾向を認めた。危険因子として喫煙、高血圧症例が多かった。期間中に遺伝性脳小血管病と診断された症例はいなかった。今後の研究継続、症例蓄積により、若年性脳梗塞における臨床的特徴がより明らかになると考えられた。他にも全国の多施設共同研究である経口抗凝固薬内服中に発症した脳卒中に関する研究(PASTA研究)に参加しており、症例の登録を継続している。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41例登録のうち1例に心房細動が見つかった。また、今年度は循環器内科と協力しESUSに対する植え込み型心電図の市販後調査にも協力し、14例植え込みを実施し、うち4例で新規に発作性心房細動を発見した。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っ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。院内の診療体制を整えることの一環として、脳神経外科と協力しスマートフォンアプリケーション「JOIN®」を使用し超急性期脳卒中治療をよりスムーズに行えるように努力しており、その有用性を検討

したところ、頭蓋内血管の狭窄の評価や急性期脳梗塞塞巢の評価は従来のPCモニターと同等な評価が可能であった。

また、昨年度から継続している基礎研究に関しては、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、ラット中大脳動脈選択的塞栓による脳梗塞モデル作成を試みている。さらに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研究中である。

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いる。<sup>123</sup>I-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降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。さらに、PD患者の約10%で血漿ノルアドレナリン値が高値にも関わらず起立性低血圧が認められ、これらの患者群では認知機能低下と起立時のバソプレシン分泌不全が認められ、中枢性の交感神経障害が疑われる結果となった。また、約35%のPD患者では甲状腺機能の変化が認められ、血漿FT3値はUPDRS motor scoreとBMI値と有意な相関関係を認めた。

PDのみでなく他疾患においても臨床研究をすすめており、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。また、DG患者においてDat SPECTで集積が低下している症例が存在することが判明し、それらの症例では剖検において進行性核上性麻痺様の病理変化を伴っていたことが判明した。また、DLB患者のSPECT検査におけるCISの病理所見について現在検討を進めている。

これらの臨床研究に加え、神経変性疾患領域でも基礎研究も開始している。PDの分野では、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。さらに今年度はALSの病態に迫る基礎研究に着手している。

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, Utsumi T, Matsuno H, Terasawa Y, Iguchi Y. Thrombotic microangiopathy presenting with intestinal involvement following long-term interferon-beta1b treatment for multiple sclerosis. *Intern Med* 2018; 57(5) : 741-4.
- 2) Sato T, Terasawa Y, Mitsumura H, Komatsu T, Sakata K, Sakai K, Matsushima S, Iguchi Y. Venous stasis and cerebrovascular complications in cerebral venous sinus thrombosis. *Eur Neurol* 2017; 78(3-4) : 154-60.
- 3) Sato T, Sakata K, Komatsu T, Sakai K, Terasawa Y, Mitsumura H, Iguchi Y. Yield of combined MRI sequences in isolated cortical vein thrombosis diagnosis. *J Neurol Sci* 2017; 381 : 328-30.
- 4) Wang Z, Sawaguchi S, 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) : 681-98.
- 5) 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.
- 6) Aoki J, Kimura K, Morita N, Harada M, Metoki N, Tateishi Y, Todo K, Yamagami H, Hayashi K, Terasawa Y, Fujita K, Yamamoto N, Deguchi I, Tanahashi N, Inoue T, Iwanaga T, Kaneko N, Mitsumura H, Iguchi Y, Ueno Y, Kuramoto Y, Ogata T, Fujimoto S, Yokoyama M, Nagahiro S; YAMATO Study Investigators. YAMATO Study (Tissue-Type Plasminogen Activator and Edoxaban Combination Therapy). *Stroke* 2017; 48(3) : 712-9.
- 7) Yamashita T, Miki A, Goto K, Araki S, Takizawa G, Ieki Y, Kiryu J, Tabuchi A, Iguchi Y, Kimura K, Yagita Y. Preferential atrophy of the central retinal ganglion cells in homonymous hemianopia due to acquired retrogeniculate lesions demonstrated using swept-source optical coherence tomography. *Acta Ophthalmologica* 2017 Nov 30. [Epub ahead of print]
- 8) Mishina M, Ishii K, Kimura Y, Suzuki M, Kitamura S, Ishibashi K, Sakata M, Oda K, Kobayashi S, Kimura K, Ishiwata K. Adenosine A1 receptors measured with <sup>11</sup>C-MPDX PET in early Parkinson's disease. *Synapse* 2017; 71(8) : e21979.
- 9) Takei J, Irie K, Tanaka H, Okuno K, Hasegawa I, Shimoyama T, Yaguchi H, Hatano K, Maruyama F, Yamamoto Y, Tochigi S, Hasegawa Y, Murayama Y. Evaluation of the CT high-density area after endovascular treatment for acute ischemic stroke. *Journal of Neuroendovascular Therapy* 2017; 11(5) : 227-34.
- 10) Tanabe H, Higuchi Y, Yuan JH, Hashiguchi A, Yoshimura A, Ishihara S, Nozuma S, Okamoto Y, Matsuura E, Ishiura H, Mitsui J, Takashima R, Kokubun N, Maeda K, Asano Y, Sunami Y, Kono Y, Ishigaki Y, Yanamoto S, Fukae J, Kida H, Morita M, Tsuji S, Takashima H. Clinical and genetic features of Charcot-Marie-Tooth disease 2F and hereditary motor neuropathy 2B in Japan. *J Peripher Nerv Syst* 2018; 23(1) : 40-8.
- 11) 山崎幹大, 福田隆浩, 石川欽也, 後藤 淳, 河村 満, 井口保之, 小野賢二郎, 織茂智之, 鈴木正彦, 田久保秀樹, 藤ヶ崎純子, 星野晴彦. Neurological CPC 全経過が6年で晩期に自律神経障害を呈した家族性脊髄小脳変性症の63歳男性剖検例. *Brain Nerve* 2017; 69(3) : 277-86.
- 12) 宮川晋治, 山崎幹大, 谷口 洋. 進行性の四肢筋力低下・嚥下障害で発症し, 筋萎縮性側索硬化症との鑑別を要した neurolymphomatosis の85歳男性例. *嚥下医学* 2018; 7(1) : 98-102.
- 13) 佐藤健朗, 寺澤由佳, 三村秀毅, 田邊真希, 井口保之. 目で見える神経超音波診断 Superb Micro-vascular Imaging (SMI) は頸動脈ステント術施行例の病態評価に有用である. *Neurosonology* 2017; 30(3) : 35-7.
- 14) 佐藤健朗, 浅原有揮, 荒井あゆみ, 坂井健一郎, 寺澤由佳, 三村秀毅, 石橋敏寛, 井口保之. 目で見える神経超音波診断 頸動脈超音波で評価しえたステント内血栓症. *Neurosonology* 2017; 30(3) : 117-9.

### II. 総 説

- 1) Suzuki M, Mitoma H, Yoneyama M. Quantitative analysis of motor status in Parkinson's disease using wearable devices: from methodological considerations to problems in clinical applications. *Parkinsons Dis* 2017; 2017; 6139716.
- 2) 井口保之, 三村秀毅, 作田健一, 坂井健一郎, 寺澤由佳, 小松鉄平. 超急性期脳梗塞に対する診療体制構築. *都医雑誌* 2017; 70(1) : 23-9.
- 3) 井口保之, 三村秀毅. 【外さない, 見逃さない, 脳卒中急性期診療 - 病院前脳卒中スケール (CPSS, KPSS など) の使い方】 病院前脳卒中スケールの有用性と意義. *医事新報* 2017; 4873 : 28-33.
- 4) 井口保之. 【脳血管障害 診療のエッセンス】 脳卒中の診断手順 脳血管障害発症直後の医療連携 病院前脳卒中救護. *日医師会誌* 2017; 146(特別1) : S56-8.
- 5) 井口保之. 現代医学から診る脳梗塞診療. 漢方のめ

ぐみ 2017 ; 59(2) : 202-72, 309-12.

- 6) 谷口 洋. 【網様体-古くて新しいシステム】網様体の機能と病態 嚥下障害. Clin Neurosci 2017 ; 35(6) : 742-5.
  - 7) 谷口 洋, 宮川晋治. 【摂食嚥下障害リハビリテーションABC】誤嚥性肺炎のリハビリテーション. MED REHABIL 2017 ; 212 : 225-30.
  - 8) 余郷麻希子, 森田昌代, 鈴木正彦. 変性疾患症例から学ぶ  $^{123}\text{I}$ -MIBG 心筋シンチグラフィと  $^{123}\text{I}$ -FP CIT SPECT の pitfall. 臨放 2018 ; 63(2) : 167-76.
  - 9) 梅原 淳, 谷口 洋. 脳脊髄液動態異常の病態と画像所見 : 新しい概念と最新の診断・治療】脊髄癒着性くも膜炎. 臨画 2017 ; 33(11) : 1331-9.
  - 10) 作田健一, 井口保之. 【脳血管病変と脳疾患】脳梗塞急性期の治療. 神経治療 2017 ; 34(1) : 18-23.
- ### III. 学会発表
- 1) Iguchi Y. Prehospital stroke management. 1st Taipei Medical University International Stroke Summit (TMU-ISS). Taipei, May.
  - 2) Suzuki M. Kinetic parameters improved by l-dopa in de novo patients with Parkinson's disease : a study using a long-term wearing devices. XXIII World Congress of Neurology (WCN 2017). Kyoto, Sept.
  - 3) Morita M, Yogo M, Suzuki M. Dopamine transporter imaging with [ $^{123}\text{I}$ ] -FP-CIT in subtypes of progressive supranuclear palsy. XXIII World Congress of Neurology (WCN 2017). Kyoto, Sept.
  - 4) Yaguchi H, Miyagawa S. Fiberoptic laryngoscopic evaluation of bulbar symptoms in amyotrophic lateral sclerosis. 7th ESSD (European Society for Swallowing Disorder) Congress. Barcelona, Sept.
  - 5) Toyoda C, Umehara T, Nakahara A, Matsuno H, Oka H. Serum uric acid is associated with autonomic function in de novo Parkinson's disease? XXIII World Congress of Neurology (WCN 2017). Kyoto, Sept.
  - 6) Toyoda C, Ikeda M, Skai K, Omoto S, Iguchi Y. Case reports : repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) therapy for Parkinson's disease (PD). XXII World Congress on Parkinson's Disease and Related Disorders. Ho Chi Minh City, Nov.
  - 7) Mitsumura H, Arai A, Komatsu T, Sakuta K, Sakai K, Terasawa Y, Kubota J, Iguchi Y. A novel probe attached to the neck can detect right-to-left shunt more accurately than transcranial Doppler. 22nd Meeting of the European Society of Neurosonology and Cerebral Hemodynamics. Berlin, May.
  - 8) Mitsumura H, Komatsu T, Sakuta K, Sakai K, Terasawa Y, Iguchi Y. One-twentieth of acute ischemic stroke with anticoagulation therapy for venous thromboembolism have hemorrhagic complications. International Stroke Conference 2018. Los Angeles, Feb.
  - 9) Omoto S, Mori E, Fujioka K, Tsubota A, Kita J, Kinoshita M, Matsuno H, Toyoda C, Iguchi Y. A novel device for estimating olfactory threshold for differential diagnosis of parkinsonian syndrome : a pilot study. XXIII World Congress of Neurology (WCN 2017). Kyoto, Sept.
  - 10) Terasawa Y, Sakai K, Komatsu T, Sakuta K, Omoto S, Mitsumura H, Iguchi Y. Microbleeds and peak systolic velocity of MCA are associated with the size of lacunar infarction. 3rd European Stroke Organisation Conference 2017. Prague, May.
  - 11) Yogo M, Morita M, Suzuki M. Striatal dopamine transporter abnormalities in pure autonomic failure and speculation about the relationship with Lewy bodies. 21th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders. Vancouver, June.
  - 12) Umehara T, Nakahara A, Matsuno H, Toyoda C, Oka H. Serum free triiodothyronine in de novo Parkinson's disease : a novel biomarker of motor severity. The 13th International Conference on Alzheimer's & Parkinson's Diseases. Vienna, 2017 Mar.
  - 13) Sakai S, Komatsu T, Iguchi Y, Terasawa Y, Mitsumura M, Takao H, Murayama Y. Smartphone App can precisely share neuroimaging for stroke team. International Stroke conference 2018. Los Angeles, Jan.
  - 14) Sakuta K, Sato T, Sakai K, Terasawa Y, Mitsumura H, Iguchi Y. Modified Blend sign is a good predictive marker for hematoma expansion in intracerebral hemorrhage patient. 3rd European Stroke Organisation Conference 2017. Prague, May.
  - 15) Yamazaki M, Sengoku R, Kanemaru K, Murayama S. Validation of the simple smell identification test for evaluation of olfactory dysfunction in patients with Parkinson's disease. XXIII World Congress of Neurology (WCN 2017). Kyoto, Sept.
  - 16) Miyagawa S, Onda A, Yamazaki M, Yaguchi H. The efficacy of NPPV for vocal cord abductor palsy with floppy epiglottis in multiple system atrophy. XXIII World Congress of Neurology (WCN 2017). Kyoto, Sept.
  - 17) Komatsu T, Sakuta K, Sakai K, Terasawa Y, Omoto S, Mitsumura H, Toyoda C, Iguchi Y. Nonstenotic carotid plaque is the cause of ipsilateral embolic stroke of undetermined source. XXIII World Con-

gress of Neurology (WCN 2017). Kyoto, Sept.

- 18) Nakahara A, Umehara T, Matsuno H, Oka H. Efficacy of rotigotine for abnormal nocturnal blood pressure fall in Parkinson's disease. XXIII World Congress of Neurology (WCN 2017). Kyoto, Sept.
- 19) Asahara Y, Nakayama T, Kitamura M, Imafuku I. Assessment of disuse atrophy during prolonged bed rest in patients with mild ischemic stroke using bioelectrical impedance analysis. XXIII World Congress of Neurology (WCN 2017). Kyoto, Sept.
- 20) Sato T, Komatsu T, Sakuta K, Sakai K, Terasawa Y, Omoto S, Mitsumura H, Toyoda C, Iguchi Y. Neurological deterioration is correlated with expansion of infarction and LDL-C is independently associated with repansion of infarction in BAD. XXIII World Congress of Neurology (WCN 2017). Kyoto, Sept.

#### IV. 著 書

- 1) Yogo M, Suzuki M. Findings of 123I-MIBG cardiac scintigraphy: Parkinson's disease and related disorders and others (RBD, cardiac diseases, DM, etc.). 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, 2017. p.231-51.
- 2) 岡 尚省. Progressive myoclonus epilepsy. 日本てんかん学会編. てんかん学用語辞典. 改訂第2版. 東京: 診断と治療社, 2017. p.122-3.
- 3) 岡 尚省. 第II部: 疾患・病態別の栄養ケア・マネジメント 9. 神経・精神疾患. 飯田薫子<sup>1)</sup>, 市 育代<sup>1)</sup>, 近藤和雄<sup>1)2)</sup> (2 東洋大), 脊山洋右<sup>1)3)4)</sup> (1 お茶の水女子大, 3 東京保健医療大, 4 東京大), 丸山千寿子 (日本女子大) 編. 新スタンダード栄養・食物シリーズ12: 臨床栄養学. 東京: 東京化学同人社, 2017. p.185-90.
- 4) 谷口 洋. 第1章: 脳卒中と摂食嚥下障害 3. 摂食嚥下障害をおこす脳卒中, 4. 脳卒中における嚥下障害の疫学. 藤島一郎 (浜松市リハビリテーション病院), 谷口 洋著. 脳卒中の摂食嚥下障害. 第3版. 東京: 医歯薬出版, 2017. p.6-25.

#### 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  
(総合診療部に向向中)
- 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向向中)
- 教 授: 五味 秀穂 腎臓病学一般  
(航空医学研究センターに向向中)
- 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
- 客員教授: 栗山 哲 高血圧  
(東京国税局診療所に向向中)
- 客員教授: 徳留 悟朗 高血圧  
(東急病院に向向中)
- 客員教授: 市田 公美 腎臓病学一般  
(東京薬科大学に向向中)
- 客員教授: 山本 裕康 腎臓病学一般, 腎不全, 腎移植  
(厚木市立病院に向向中)
- 准 教 授: 横山啓太郎 腎臓病学一般, 透析療法, 副甲状腺疾患
- 准 教 授: 小倉 誠 腎臓病学一般, 透析療法
- 准 教 授: 三枝 昭裕 腎臓病学一般  
(新宿健診プラザに向向中)
- 准 教 授: 笠井 健司 腎臓病学一般  
(富士市立中央病院に向向中)
- 准 教 授: 池田 雅人 腎臓病学一般, 透析療法
- 准 教 授: 小此木英男 腎臓病学一般, 高血圧  
(総合診療部に向向中)
- 准 教 授: 坪井 伸夫 腎臓病学一般, 腎炎, ネフローゼ症候群
- 講 師: 島田 敏樹 腎臓病学一般  
(全日本空輸に向向中)
- 講 師: 中野 広文 腎臓病学一般  
(かしま病院に向向中)
- 講 師: 雨宮 守正 腎臓病学一般  
(さいたま赤十字病院に向向中)
- 講 師: 石川 匡洋 腎臓病学一般, 高血圧  
(川口市立医療センターに向向中)
- 講 師: 大塚 泰史 腎臓病学一般  
(日本航空に向向中)
- 講 師: 平野 景太 腎臓病学一般  
(足利赤十字病院に向向中)
- 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
- 講 師: 松尾 七重 腎臓病学一般, 透析療法

## 教育・研究概要

### I. IgA 腎症の臨床研究

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。同研究班が2012年から展開した多施設大規模後ろ向きコホートを解析し、本邦において広く行われている扁桃摘出術とステロイド治療の有効性を検証している。IgA腎症の生検診断時の約2割に認められる腎機能低下例に対する各種治療介入の有効性についても解析を進めている。IgA腎症患者の末梢血よりIgA産生セルラインを樹立し、IgA腎症の発症進展に関与することが想定されている糖鎖不全IgA分子の病的産生機序の検討を進めている。

### II. ネフロン数研究

剖検腎を用いた日本人の総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）の成果が得られ、日本人の総ネフロン数は他人種と比較して潜在的に少ないことが初めて示された。また、ネフロン数の個体差、高血圧例とCKD例での解析結果について報告した。CT画像検査と腎生検組織から総ネフロン数を評価する方法を導入し、各種腎疾患における臨床病態への影響について解析を行っている。

### III. 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、原疾患Alport症候群の移植腎予後と移植後再発、腎移植後の新規膜性腎症について報告した。現在、糖尿病性腎症および腎移植後高尿酸血症の解析を進めている。当院の腎移植レシピエントの検討では、GLCC11遺伝子一塩基多型が血圧と関連すること、Plasma cell rich rejectionの臨床病理像を報告した。現在、移植後貧血の解析および腎移植後の小胞体ストレスの関与を解析している。また、千葉東病院における糖尿病性腎症の移植後の臨床病理像を報告し、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中である。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。

### IV. 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。現在CKD-MBDが副甲状腺のヒストン修飾に与える影響、及び細胞周期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や血管石灰化抑制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。現在血液透析患者を対象に血清Mg及びiMg濃度が動脈石灰化、そして予後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。またVitamin D binding proteinの遺伝子多型が全死亡と関連するか調査している。

### V. 腹膜透析に関する研究

糖尿病腎不全患者における腹膜透析の適応について、非糖尿病腹膜透析患者と腹膜透析関連腹膜炎の頻度が変わらないこと、Patient survivalやTechnical survivalが変わらないことを報告しており、現在論文作成中である。腹膜透析患者の残存腎機能保持に与える脂質の影響について報告しており、現在論文作成中である。また、重炭酸含有腹膜透析液の臨床効果、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、他学との共同研究で極細内視鏡の開発を行っている。

### VI. 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(BBB)の通過性に違いがある新規TCC抑制薬としてNIP-301(BBBを通過しない)とNIP-302(BBBを通過する)が開発された。今年度の検討でNIP-302の尿蛋白抑制効果と交感神経活性の抑制作用が確認された。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NIP-301も用いて、T-CCBの交感神経活性抑制効果が脳を介するものか、局所の交感神経に関連するのかを検討する。

## Ⅶ. 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 (Azi) 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、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。Aziによる塩分排泄の機序を検討したところ、NCCの発現の減少を認め、これがナトリウム排泄の機序の一部である可能性が考えられる。

## Ⅷ. 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および薬剤投与経路の検討

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。また、このシステムの更なる改良をめざして、ジフテリアトキシン投与経路による効果の検討を行ったところ、腹腔内投与に比較して羊水内投与が効果的であり、それにより糸球体数の減少なども認められた。

### 「点検・評価」

#### 1. 腎病理班

IgA腎症の臨床研究では、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。国際的にも類をみない大規模前向き研究であり、大規模後ろ向き研究とともに、本症の新たな治療指針の策定に重要な知見をもたらすことが期待できる。剖検腎を用いた日本人における総ネフロン数の推算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、総ネフロン数決定における人種差、体格差、社会背景や環境因子などの影響を知るうえで極めて意義深い。総ネフロン数を臨床

的に評価することにより、腎予後など、臨床腎臓病学において未解決となっている様々な臨床的多様性について重要な知見をもたらすことが期待できる。国内外の相臨床試験で腎機能の改善が確認されているNrft2の活性化薬の作用機序の詳細の解明は、未だ対症療法に依っている進行性腎疾患の次世代の根本的治療を促進し、新たな治療法の開発に寄与することが期待できる。ポドサイト障害の鍵となる分子の同定は腎臓病進展の共通機序であるポドサイト障害の新たな治療のターゲットになる可能性があり大いに意義がある。

#### 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、腹膜透析の研究において、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。腹膜透析患者の併用療法、腹腔鏡の観察は臨床的意義が高く、慈恵発の新しい腹膜評価法としての世界への情報発信が可能であると思料する。移植腎の病理組織学的検討は、慢性拒絶反応の病態に迫るものである。今後、腹膜透析、腎移植、CKD-MBDのコホート研究を予定している。

#### 3. 高血圧班

高血圧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、認知機能障害などと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いが、今回交感神経抑制とナトリウムトランスポーターの関連を示唆する結果が得られた。今後更なる検討が必要である。また、プロレニンとその関連物質は、レニン-アンギオテンシン系にかかわる物質でありながら、血圧よりも線維化などの臓器障害の機序となる物質であることが徐々に判明してきており、腹膜透析における腹膜劣化との関連を検討することは、将来の腹膜透析D医療の中で別のメカニズムによる治療アプローチを可能にするかもしれない。高尿酸血症は慢性腎臓病のリスクファクターであるとされるが、透析患者においてはその治療の有用性はあるものの尿酸値自体の評価に関しては病態としてのものとマーカーとしてのものを慎重に見極めることが重要であり、今後更なる検討が必要である。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Yamanaka S, Tajiri S, Fujimoto T, Matsumoto K, Fukunaga S, Kim BS (Kyungpook Natl Univ), Okano

- HJ, Yokoo T. Generation of interspecies limited chimeric nephrons using a conditional nephron progenitor cell replacement system. *Nat Commun* 2017; 8(1) : 1719.
- 2) Takane K, Hasegawa Y<sup>1)</sup>, Lin B<sup>1)</sup>, Koibuchi N<sup>1)</sup>, Cao C<sup>1)</sup>, Yokoo T, Kim-Mitsuyama S<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> Kumamoto Univ). Detrimental effects of centrally administered angiotensin II are enhanced in a mouse model of Alzheimer disease independently of blood pressure. *J Am Heart Assoc* 2017; 6(4) : e004897.
  - 3) Yokote S, Katsuoka Y (St. Marianna Univ), Yamada A, Ohkido I, Yokoo T. Effect of adipose-derived mesenchymal stem cell transplantation on vascular calcification in rats with adenine-induced kidney disease. *Sci Rep* 2017; 7(1) : 14036.
  - 4) Hamada AM, Yamamoto I, Nakada Y, Kobayashi A, Koike Y, Miki J, Yamada H, Tanno Y, Ohkido I, Tsuboi N, Yamamoto H, Urashima M, Yokoo T. Association between GLCCII promoter polymorphism (Rs37972) and post-transplant hypertension in renal transplant recipients. *Kidney Blood Press Res* 2017; 42(6) : 1155-63.
  - 5) Ikeda M, Terawaki H, Kanda E (Tokyo Kyosai Hosp), Furuya M, Tanno Y, Nakao M, Maruyama Y, Maeda M (JA Toride Med Ctr), Higuchi C (Tokyo Women's Med Univ), Sakurada T (St. Marianna Univ), Kaneko T (Nippon Med Sch), Io H (Juntendo Univ), Hashimoto K (Shinshu Univ), Ueda A (Tsukuba Univ), Hirano K, Washida N (Keio Univ), Yoshida H, Yoshikawa K (Iwate Pref Central Hosp), Taniyama Y (Kindai Univ), Harada K (Kokura Memorial Hosp), Matsuo N, Okido I, Yokoo T. Interventional nephrology: current status and clinical impact in Japan. *Clin Exp Nephrol*. 2018; 22(2) : 437-47. Epub 2017 Aug 2.
  - 6) Morisawa N, Koshima Y<sup>1)</sup>, Kuriyama S, Matsuyama M<sup>1)</sup>, Hayashi N, Satoh JI<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> Saitama Red Cross Hosp), Amemiya M, Yokoo T. Effectiveness of a fixed combination formula of ombitasvir/paritaprevir/ritonavir for hepatitis C virus infection in patients on maintenance haemodialysis. *Nephrology (Carlton)* 2017; 22(7) : 562-5.
  - 7) Nishio S, Maruyama Y, Sugano N, Hosoya T, Yokoo T, Kuriyama S. Gender interaction of uric acid in the development of hypertension. *Clin Exp Hypertens* 2018; 40(5) : 446-51.
  - 8) Amano H, Fukuda Y<sup>1)</sup>, Kitashima C<sup>1)</sup>, Yokoo T, Yamaoka K<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> Teikyo Univ). Individual income status correlates with chronic kidney disease in Japan beyond metabolic risk factors: cross sectional study. *Health* 2017; 9(11) : 1516-28.
  - 9) Niikura T, Kobayashi A, Kawabe M, Katsuma A, Yamakawa T, Katsumata H, Mafune A, Nakada Y, Yamamoto I, Tanno Y, Ohkido I, Okumi M<sup>1)</sup>, Ishida H<sup>1)</sup>, Yamamoto H, Yokoo T, Tanabe K<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> Tokyo Women's Med Univ); Japan Academic Consortium of Kidney Transplantation (JACK). Clinicopathologic impact of early medullary ray injury in patients following kidney transplantation. *Transplant Proc* 2017; 49(1) : 78-83.
  - 10) Okabe M, Kasai K, Yokoo T. Pneumothorax secondary to septic pulmonary emboli in a long-term hemodialysis patient with psoas abscess. *Intern Med* 2017; 56 (23) : 3243-7.
  - 11) Kanzaki G, Puelles VG<sup>1)2)</sup> (<sup>2</sup> Univ Hosp RWTH Aachen), Cullen-McEwen LA<sup>1)</sup>, Hoy WE (Univ Queensland), Okabayashi Y, Tsuboi N, Shimizu A (Nippon Med Sch), Denton KM<sup>1)</sup>, Hughson MD (Univ Mississippi), Yokoo T, Bertram JF<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> Monash Univ). New insights on glomerular hyperfiltration: a Japanese autopsy study. *JCI Insight* 2017; 2(19) : e94334.
  - 12) Nakashima A, Ohkido I, Yokoyama K, Mafune A, Urashima M, Yokoo T. Associations between low serum testosterone and all-cause mortality and infection-related hospitalization in male hemodialysis patients: a prospective cohort study. *Kidney Int Rep* 2017; 2(6) : 1160-8.
  - 13) Katsuma A, Yamamoto I, Tsuchiya Y, Kawabe M, Yamakawa T, Katsumata H, Mafune A, Nakada Y, Kobayashi A, Koike K, Shimizu A, Tanno Y, Ohkido I, Tsuboi N, Hori S, Yamamoto H, Yokoo T. Helicobacter cinaedi bacteremia with cellulitis in a living-donor kidney transplant recipient identified by matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometry: a case report. *BMC Res Notes* 2017; 10(1) : 87.
  - 14) Morisawa N, Sugano N, Yamakawa T, Kuriyama S, Yokoo T. Successful long-term effects of direct renin inhibitor aliskiren in a patient with atherosclerotic renovascular hypertension. *CEN Case Rep* 2017; 6(1) : 66-73.
  - 15) Haruhara K, Wakui H<sup>1)</sup>, Azushima K<sup>1)</sup>, Kurotaki D<sup>1)</sup>, Kawase W<sup>1)</sup>, Uneda K<sup>1)</sup>, Haku S<sup>1)</sup>, Kobayashi R<sup>1)</sup>, Ohki K<sup>1)</sup>, Kinguchi S<sup>1)</sup>, Ohsawa M<sup>1)</sup>, Minegishi S<sup>1)</sup>, Ishigami T<sup>1)</sup>, Matsuda M<sup>1)</sup>, Yamashita A<sup>1)</sup>, Nakajima H<sup>1)</sup>, Tamura T<sup>1)</sup>, Tsuboi N, Yokoo T, Tamura K<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> Yokohama City Univ). Angiotensin recep-

tor-binding molecule in leukocytes in association with the systemic and leukocyte inflammatory profile. *Atherosclerosis* 2018; 269: 236-44.

- 16) Fukunaga S, Yamanaka S, Fujimoto T, Tajiri S, Uchiyama T, Matsumoto K, Ito T<sup>1)</sup>, Tanabe K<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> Shimane Univ), Yokoo T. Optimal route of diphtheria toxin administration to eliminate native nephron progenitor cells in vivo for kidney regeneration. *Biochem Biophys Res Commun* 2018; 496(4): 1176-82.
- 17) Katsumata H, Yamamoto I, Komatsuzaki Y, Kawabe M, Okabayashi Y, Yamakawa T, Katsuma A, Nakada Y, Kobayashi A, Tanno Y, Miki J, Yamada H, Ohkido I, Tsuboi N, Yamamoto H, Yokoo T. Successful treatment of recurrent immunoglobulin a nephropathy using steroid pulse therapy plus tonsillectomy 10 years after kidney transplantation: a case presentation. *BMC Nephrol* 2018; 19(1): 64.
- 18) Suyama M, Miyazaki Y, Matsusaka T (Tokai Univ), Sugano N, Ueda H, Kawamura T, Ogura M, Yokoo T. Forced expression of vascular endothelial growth factor-A in podocytes decreases mesangial cell numbers and attenuates endothelial cell differentiation in the mouse glomerulus. *Clin Exp Nephrol* 2018; 22(2): 266-74. Epub 2017 Aug 3.
- 19) 齋藤弥積, 山本 泉, 横尾 隆. 症例による透析患者の画像診断 可逆性後頭葉白質脳症 (posterior reversible encephalopathy syndrome; PRES) を呈した維持透析患者. *臨透析* 2017; 33(9): 699-703.

## II. 総 説

- 1) Tsuboi N, Okabayashi Y, Shimizu A (Nippon Med Sch), Yokoo T. The renal pathology of obesity. *Kidney Int Rep* 2017; 2(2): 251-60.
- 2) 横尾 隆. 幹細胞から機能腎臓再生へ向けた挑戦. *日小児腎臓病会誌* 2017; 30(1 Suppl.): 72.
- 3) 丹野有道. 【腹膜透析 (PD) の未来】 PD+HD 併用療法. *日透析医学会誌* 2017; 50(11): 705-9.
- 4) 山本 泉, 横尾 隆. 腎代替医療の基礎研究の現状. *Med Sci Digest.* 2017; 43(5): 223-5.
- 5) 菅野直希. 【私のこだわりの降圧治療薬の使い方ー専門家はこの降圧薬を使う】 ARB 心腎保護効果は ACE 阻害薬と同じか? *血圧* 2017; 24(7): 471-5.
- 6) 福井 亮. わが国の腎疾患対策について. *腎と透析* 2017; 83(6): 931-2.
- 7) 内山威人, 大城戸一郎. 【副甲状腺ー病態解明と治療法の進歩】 副甲状腺の発生と分化. *腎と骨代謝* 2017; 30(4): 249-58.
- 8) 山中修一郎. 【腎代替療法ー機械工学と再生医療ー】

再生腎臓 発生プログラムを用いた腎臓再生. *最新医* 2017; 72(12): 1714-20.

- 9) 春原浩太郎, 坪井伸夫. 【IgA 腎症 update】 腎予後に関連する臨床的指標 血圧. *腎と透析* 2017; 82(4): 515-9.
- 10) 木戸口慧, 菅野直樹, 横尾 隆. 【高尿酸血症ー基礎・臨床の最新知見ー】 高尿酸血症の臨床 高尿酸血症関連疾患とその管理 高血圧. *日臨* 2017; 75(12): 1905-9.

## III. 学会発表

- 1) Yokote S, Katsuoka Y (St. Marianna Univ), Yamada A, Ohkido I, Ogura M, Yokoo T. Adipose-derived mesenchymal stem cells attenuate vascular calcification in rats with adenine-induced kidney disease. ISN WCN '17 (International Society of Nephrology World Congress of Nephrology 2017). Mexico City, Apr.
- 2) Yamanaka S, Tajiri S, Fujimoto T, Yokote S, Matsumoto K, Okano HJ, Yokoo T. A novel system to regenerate the kidney by replacing nephron progenitor cells in an empty niche. ISN WCN '17 (International Society of Nephrology World Congress of Nephrology 2017). Mexico City, Apr.
- 3) Morisawa N, Koshima Y (Saitama Red Cross Hosp), Sugano N, Kuriyama S, Yokoo T. Effectiveness of a fixed combination formula of ombitasvir/paritaprevir/ritonavir for hepatitis c virus infection in Japanese patients on maintenance hemodialysis. ISN WCN '17 (International Society of Nephrology World Congress of Nephrology 2017). Mexico City, Apr.
- 4) Katsumata H, Ikemiyagi M<sup>1)</sup>, Miyairi A<sup>1)</sup>, Ishii R<sup>1)</sup>, Kanzawa T<sup>1)</sup>, Fukuda H<sup>1)</sup>, Hirai T<sup>1)</sup>, Okumi M<sup>1)</sup>, Ishii Y (RIKEN), Tanabe K<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> Tokyo Women's Med Univ). A novel method for iNKT cell-mediated ex vivo Treg expansion applied to induce human transplant tolerance. 2017 American Transplant Congress. Chicago, Apr.
- 5) Tanno Y, Matsuo N, Maruyama Y, Ohkido I, Yokoyama K, Yokoo T. Comparison of two different neutral peritoneal dialysis fluid in Japan, bicarbonate/lactatebuffered fluid versus lactate-buffered fluid. ASN (American Society of Nephrology) Kidney Week 2017. New Orleans, Nov.
- 6) Shimizu A, Okonogi H, Kawamura T, Yokote S, Suyama M, Matsumoto K, Koike K, Tsuboi N, Miyazaki Y, Ikeda M, Ogura M, Yokoo T. Significance of cardio-ankle vascular index in the long-term renal prognosis for patients with non-diabetic chronic kid-

- ney disease. ASN (American Society of Nephrology) Kidney Week 2017. New Orleans, Nov.
- 7) Uchiyama T, Ohkido I, Kamejima S, Nakashima A, Yokoo T. Severe CKD environment affects CaSR gene expression and the cascade of genes in parathyroid glands even without high phosphorus diets. ASN (American Society of Nephrology) Kidney Week 2017. New Orleans, Nov.
  - 8) Nakada Y, Yamamoto I, Katsumata H, Unagami K<sup>1)</sup>, Okumi M<sup>1)</sup>, Ishida H<sup>1)</sup>, Yokoo T, Tanabe K<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> Tokyo Women's Med Univ). The impact of hyperuricemia in transplanted kidney in women. ASN (American Society of Nephrology) Kidney Week 2017. New Orleans, Nov.
  - 9) Okabe M, Motojima M<sup>1)</sup>, Miyazaki Y, Yokoo T, Matsusaka T<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> Tokai Univ). Dissociation-induced Maf and Egr1 upregulation triggers dedifferentiation of podocytes. ASN (American Society of Nephrology) Kidney Week 2017. New Orleans, Nov.
  - 10) Yamanaka S, Matsumoto K, Tajiri S, Fujimoto T, Fukunaga S, Yokoo T. Generation of interspecies chimeric nephrons from nephron progenitor cells by conditional elimination and replacement. ASN (American Society of Nephrology) Kidney Week 2017. New Orleans, Nov.
  - 11) Yamada T, Tatsumi N, Kamejima S, Uchiyama T, Ohkido I, Okabe M, Yokoo T. Functional analysis of Gcm2 in adult Gcm2 conditional knockout mice. ASN (American Society of Nephrology) Kidney Week 2017. New Orleans, Nov.
  - 12) Haruhara K, Tsuboi N, Amano H, Koike K, Kanzaki G, Okabayashi Y, Sasaki T, Ogura M, Yokoo T. The quantitative evaluation of glomerular collapse predicts the long-term renal outcome in patients with benign nephrosclerosis. ASN (American Society of Nephrology) Kidney Week 2017. New Orleans, Nov.
  - 13) Fujimoto T, Yamanaka S, Tajiri S, Matsumoto K, Fukunaga S, Yokoo T. Regeneration of rat nephrons in the mouse metanephros: in vivo regeneration of nephrons between different species under the administration of optimal immunosuppressive agents. ASN (American Society of Nephrology) Kidney Week 2017. New Orleans, Nov.
  - 14) Niikura T, Maruyama Y, Nakashima S, Matsuo N, Tanno Y, Ohkido I, Yokoyama K, Yamamoto H, Yokoo T. Difference in the hepcidin/ferritin ratio among non-dialyzed chronic kidney disease patients, and patients on hemodialysis and peritoneal dialysis. ASN (American Society of Nephrology) Kidney Week 2017. New Orleans, Nov.
  - 15) Hamada AM, Iwamoto T, Tsutsumi Y (Jichi Med Univ), Nakashima A, Yamamoto I, Yokoyama K, Urashima M, Yokoo T. Associations among serum trimethylamine-N-oxide (TMAO) levels, kidney function, and infarcted coronary artery number in patients undergoing cardiovascular surgery: a cross-sectional study. ISN (International Society of Nephrology) Frontiers Meetings 2018. Tokyo, Feb.
  - 16) Amano H, Tsuboi N, Ogura M, Yokoo T. Time-average proteinuria during follow-up and renal prognosis in patients with benign nephrosclerosis. ISN (International Society of Nephrology) Frontiers Meetings 2018. Tokyo, Feb.
  - 17) Fukunaga S, Yamanaka S, Fujimoto T, Tajiri S, Uchiyama T, Matsumoto K, Yokoo T. Establishment of the fetal nephron progeny cells elimination in the uterus using iDTR system. ISN (International Society of Nephrology) Frontiers Meetings 2018. Tokyo, Feb.
  - 18) Honda Y, Maruyama Y, Nakao M, Matsuo N, Tanno Y, Ohkido I, Ishikawa M, Yokoyama K, Yokoo Y. Contribution of lipid profile to residual renal function in incident peritoneal dialysis patients. ISN (International Society of Nephrology) Frontiers Meetings 2018. Tokyo, Feb.
  - 19) Yokoo T. Kidney regeneration. 16th Asian Pacific Congress of Nephrology & 2018 Annual Congress of Chinese Society of Nephrology. Beijing, Mar.
  - 20) Kanzaki G. Total nephron number and single nephron eGFR in CKD subjects. 16th Asian Pacific Congress of Nephrology & 2018 Annual Congress of Chinese Society of Nephrology. Beijing, Mar.

#### IV. 著 書

- 1) 春原浩太郎, 坪井伸夫. 第Ⅱ部: 疾患・病態別の栄養ケア・マネジメント 7. 腎・尿路疾患 2. ネフローゼ症候群. 飯田薫子<sup>1)</sup>, 市 育代<sup>1)</sup>, 近藤和雄<sup>1)2)</sup> (<sup>2</sup> 東洋大), 脊山洋右<sup>1)3)4)</sup> (<sup>1</sup> お茶の水女子大, <sup>3</sup> 東京保健医療大, <sup>4</sup> 東京大), 丸山千寿子 (日本女子大) 編. 新スタンダード栄養・食物シリーズ 12: 臨床栄養学. 東京: 東京化学同人社, 2017. p.160-2.
- 2) 天野方一, 平野景太. 第 11 章: 糸球体疾患患者へのアプローチ ネフローゼ症候群の診断と治療. 深川雅史 (東海大), 安田 隆 (東京医科大) 編. レジデントのための腎臓病診療マニュアル. 東京: 医学書院, 2017. p.349-71.
- 3) 古谷麻衣子, 丹野有道. プロブレム 3: PD 基本知識 (PD last を含む). 深川雅史 (東海大) 監修, 常

喜信彦（東邦大），花房規男（東京女子医科大）編。  
透析患者の内科管理コンサルタント：こんな時どうすれば！？ 京都：金芳堂，2017. p.53-9.

- 4) 仲長奈央子，横尾 隆. 第6章：腎臓・泌尿器疾患  
糸球体腎炎，ネフローゼ症候群，腎不全，糖尿病性腎症，腎性貧血，薬剤性腎障害。「わかりやすい疾患と処方薬の解説」編集企画委員会編。わかりやすい疾患と処方薬の解説：病態・薬物治療編。東京：アークメディア，2018. p.216-41.
- 5) 新倉崇仁，山本裕康. Ⅲ. その他の疾患の薬物治療  
4. 骨塩量の低下あり。薬物療法の適応，薬剤選択および投与方法は？ 加藤明彦（浜松医科大）編。CKD患者の薬物治療：最初の一手と次の一手。東京：文光堂，2018. p.141-5.

## V. その他

- 1) 齊藤弥積，中田泰之，山中修一郎，内山威人，山本泉，大城戸一郎，比嘉 瞳，松野博優，横尾 隆. アニオンギャップ偽正常化を伴うケトアシドーシスを認めたブロム中毒の1例. 日内会誌 2017；106(11)：2410-5.
- 2) 新倉崇仁，本田康介，小林賛光，山本裕康，横尾 隆，城 謙輔，山口 裕. 蛋白漏出性胃腸症を合併し，ネフローゼ症候群を呈したIgA 血管炎の一例. 腎炎症例研 2017；33：30-50.
- 3) 齊藤弥積，中田泰之，内山威人，山本 泉，大城戸一郎，坪井伸夫，横山啓太郎，横尾 隆. コンサルトがきっかけになった水電解質異常 アニオン・ギャップが正常と判断され，診断に苦慮したケトアシドーシスの1例. 臨体液 2017；44：49.
- 4) 古谷麻衣子，山本 泉，横尾 隆. 再発・転移性腎癌に対するテムシロリムス投与が有効であった血液透析患者の1例. 臨透析 2018；34(2)：228-32.
- 5) 福永昇平，清水昭博，山本純平，小池健太郎，松本啓，山中修一郎，丸山之雄，坪井伸夫，宮崎陽一，小倉 誠，川村哲也，横尾 隆，北村博司. 腎生検所見から何を学ぶか（No.61）潰瘍性大腸炎加療中にPR3-ANCA 高値を認めた肉芽腫性間質性腎炎の1例. 腎と透析 2018；84(1)：115-23.

## 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，慢性期にはパンスヌと呼ばれる炎症性滑膜肉芽組織が形成される。RA の骨関節破壊にはパンスヌ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 が関節炎部位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。現在，さらに解析を進めるために組織特異的 PKR2 ノックアウトマウスの作製を試みている。

#### II. RA における蛋白のシトルリン化に関する研究

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 $\alpha$  (MIP-1 $\alpha$ /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。

また、*in vitro* で PAD は自己シトルリン化することが報告されており、シトルリン化によって本来酵素である PAD の機能がどのように変化するか検討した。その結果、PAD のシトルリン化後、酵素としての作用は減弱したが、単球を遊走させるケモカイン様の作用を有することが分かった。現在、RA 患者においてシトルリン化 PAD が検出されるか検討中である。

### Ⅲ. リウマチ性疾患における疼痛の研究

RA は滑膜炎を炎症の主座とする慢性炎症性疾患であり、滑膜炎に伴い関節痛が生じる。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おり、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、神経障害性疼痛や中枢性感作が関連しているといわれている。最近、我々は RA 患者における神経障害様疼痛の臨床的特徴を調査し、RA においてみられる神経障害様疼痛は、圧痛関節痛の増加と健康関連の QOL の低下と関連していること示した。中枢性感作とは中枢神経系での疼痛閾値の低下により同じ刺激に対する痛みの反応性が増強することであり、慢性疼痛の病態の一因と言われている。近年、中枢性感作のスクリーニングツールとして自記式質問票 Central Sensitization Inventory (CSI) が開発され、臨床的有用性が報告されている。RA 患者における疼痛も中枢性感作が関連している可能性があるが、実際のところはわかっていない。我々はこのような観点から現在、CSI を用いて RA 患者の中枢性感作をスクリーニングし、中枢性感作による痛みの性状とそれに関連する因子を検討している。

### Ⅳ. 炎症性筋疾患の筋膜炎に関する研究

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

超音波パワードップラー法 (PDUS) は、様々なリウマチ性疾患の評価に応用されており、特に RA における滑膜炎の検出には確立された検査法である。PDUS は、造影 MRI と比較して侵襲がなく、同時に多数の部位を評価できる。我々はこの PDUS を炎症性筋疾患に応用し、PDUS によって DM の筋膜炎が検出可能であることを報告した。さらに、筋膜において免疫組織染色を行い、血管新生、血管新生関連因子、炎症性サイトカインの発現が多発性

筋炎と比較して有意に亢進していることも報告した。今後は、次世代シーケンサーを用い、DMの筋膜における遺伝子の発現を網羅的に解析する予定である。

### 「点検・評価」

当内科は、臨床のみならず研究・教育分野へも力を注いでおり、バランスのとれた体制作りを目指している。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, Noda K, Ukichi T, Furuya K, Kurosaka D. Reply. *Arthritis Rheumatol* 2017; 69(11): 2249-50.
- 2) Yoshida K, Ito H, Furuya K, Ukichi T, Noda K, Kurosaka D. Angiogenesis and VEGF-expressing cells are identified predominantly in the fascia rather than in the muscle during the early phase of dermatomyositis. *Arthritis Res Ther* 2017; 19(1): 272.
- 3) Noda K, Yoshida K, Kurosaka D. Dr. Noda, *et al.* Reply. *J Rheumatol* 2018; 45(3): 441.
- 4) Noda K, Ukichi T, Furuya K, Yoshida K, Kingetsu I, Tanaka T, Kurosaka D. Tacrolimus-induced hypertrophic cardiomyopathy in a patient with dermatomyositis. *Rheumatology (Oxford)* 2017; 56(11): 2037-8.
- 5) 中山未奈子, 築場広一, 中川秀己, 伊藤晴康, 浮地太郎, 黒坂大太郎. 抗セントロメア抗体と抗トポイソメラーゼI抗体が共存した全身性強皮症の1例. *皮膚臨床* 2017; 59(9): 1435-8.
- 6) 伊藤勇太, 野田健太郎, 相羽恵介, 矢野真吾, 藤井常宏. Pegfilgrastim投与後に薬剤誘発性血管炎を発症したびまん性大細胞型B細胞リンパ腫. *臨床血* 2017; 58(11): 2238-42.

### II. 総説

- 1) 吉田 健. 【動脈・静脈の疾患(下)-最新の診断・治療動向-】血管炎 小血管炎 免疫複合体性血管炎 クリオグロブリン血症性血管炎. *日臨* 2017; 75(増刊5 動脈・静脈の疾患(下)): 988-92.
- 2) 吉田 健. 【多発性筋炎・皮膚筋炎の最新情報】多発性筋炎・皮膚筋炎と悪性腫瘍. *炎症と免疫* 2017; 25(6): 513-7.
- 3) 野田健太郎, 吉田 健, 黒坂大太郎. 皮膚筋炎/多発筋炎において筋痛は筋炎よりむしろ筋膜炎と関連している. *リウマチ科* 2018; 59(2): 178-84.
- 4) 古谷和裕, 吉田 健. 【高齢者におけるリウマチ・膠原病のマネージメント】炎症性筋疾患. *日内会誌* 2017; 106(10): 2148-54.
- 5) 黒坂大太郎, 天野宏一, 竹田 剛, 金子駿太. 【高齢者におけるリウマチ・膠原病のマネージメント】高齢者リウマチ・膠原病診療における問題. *日内会誌* 2017; 106(10): 2170-81.

### III. 学会発表

- 1) Yoshida K, Ito H, Furuya K, Ukichi T, Noda K, Kurosaka D. Angiogenesis and VEGF-expressing cells are identified predominantly in the fascia rather than the muscle in the early phase of dermatomyositis. ACR 2017: 81st Annual Scientific Meeting of the American College of Rheumatology. San Diego, Nov.
- 2) Noda K, Tajima M, Oto Y, Otani K, Yoshiga M, Ito H, Yoshida K, Kurosaka D. Neuropathic-like pain affects the tender joint count and health-related quality of life in patients with rheumatoid arthritis. ACR 2017: 81st Annual Scientific Meeting of the American College of Rheumatology. San Diego, Nov.
- 3) Ukichi T, Yoshida K, Matsushima S, Kawakami G, Noda K, Furuya K, Kurosaka D. Magnetic resonance imaging of skeletal muscles in patients with dermatomyositis and polymyositis: novel and distinctive characteristic findings. ACR 2017: 81st Annual Scientific Meeting of the American College of Rheumatology. San Diego, Nov.
- 4) 吉田 健, 伊藤晴康, 古谷和裕, 浮地太郎, 野田健太郎, 黒坂大太郎. (Workshop 33: 多発性筋炎・皮膚筋炎1) 皮膚筋炎の筋膜では発症早期から血管新生と高発現したVEGFを認める. 第61回日本リウマチ学会総会・学術集会. 福岡, 4月.
- 5) 野田健太郎, 吉田 健, 浮地太郎, 古谷和裕, 平井健一郎, 金月 勇, 黒坂大太郎. (Workshop 33: 多発性筋炎・皮膚筋炎1) 皮膚筋炎・多発筋炎患者において筋膜炎は筋痛に関連している. 第61回日本リウマチ学会総会・学術集会. 福岡, 4月.
- 6) 田島実紅, 野田健太郎, 大藤洋介, 大谷一博, 吉賀真之, 伊藤晴康, 吉田 健, 黒坂大太郎. (Workshop 26: 関節リウマチの治療評価と予測2) 関節リウマチ患者における神経障害様疼痛の検討. 第61回日本リウマチ学会総会・学術集会. 福岡, 4月.
- 7) 古谷和裕, 福田健志, 吉田 健, 松下嵩之, 田島実紅, 吉賀真之, 大谷一博, 伊藤晴康, 平井健一郎, 野

- 田健太郎, 浮地太郎, 金月 勇, 黒坂大太郎.  
(Workshop 40: 血管炎5) ミオパチーを呈した血管  
炎症候群6例の下腿筋MRI所見に関する検討. 第61  
回日本リウマチ学会総会・学術集会. 福岡, 4月.
- 8) 平野雅史, 齊藤 萌, 伊藤晴康, 古谷和裕, 野田健  
太郎, 黒坂大太郎. 意識障害を呈した ANCA 関連肥  
厚性硬膜炎の1例. 第58回関東リウマチ研究会. 東京,  
7月.
- 9) 大藤洋介, 黒坂大太郎, 加藤総夫. Evaluation of  
spontaneous pain in rheumatoid arthritis model. 第  
40回日本神経科学大会. 千葉, 7月.
- 10) 古谷和裕. 検査データのみかた. 日本リウマチ友の  
会東京支部秋の医療講演会. 東京, 10月.
- 11) 齊藤 萌, 伊藤晴康, 古谷和裕, 野田健太郎, 黒坂  
大太郎. 多発肝膿瘍を合併した結節性多発動脈炎の一  
例. 第28回日本リウマチ学会関東支部学術集会. 東京,  
12月.
- 12) 大庭梨菜, 仲長奈央子, 岡部匡裕, 小池健太郎, 松  
本 啓, 坪井伸夫, 平野雅史, 古谷和裕, 野田健太郎,  
横尾 隆. 腎生検で診断し得た血管内大細胞型B細  
胞性リンパ腫の1例. 日本内科学会第638回関東地方  
会. 東京, 12月. [日内会関東会2017; 637回: 49]
- 13) 浮地太郎, 吉田 健, 松島理士, 川上 剛, 野田健  
太郎, 古谷和裕, 黒坂大太郎. 皮膚筋炎/多発性筋炎  
に特徴的な骨格筋MRI所見について. 第134回成医  
会総会. 東京, 10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: 関 晋吾	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: 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
講師: 小川 和男	循環器学
講師: 香山 洋介	循環器学

### 教育・研究概要

#### I. 研究概要

循環器内科では, 日々の臨床で遭遇した様々な未知の現象や疑問に対して, 皆でその病態生理を議論して理解を深めながら, 新しい仮説を組み立てて解決策を模索していくというスタイルで研究を続けている。症例のデータベースを用いた臨床研究と実験室での基礎研究を平行して行っている。つまり, Bedside to Bench & Bench to Bedside の精神で研究を進めている。特に最近は数理統計学を積極的に導入しており, 以前よりも解析の効率や表現方法が向上している。各研究班としては, 虚血性心疾患, 不整脈, 心不全, 画像, 分子生物学, 心筋生理学に便宜上分けているが, 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グループは組み替えられる。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敷いており, 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 (PCI) 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

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統計を駆使して解析を試みている。多くの臨床研究は心不全研究班と共同して行っている。

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

## 2. 不整脈研究班

当研究班では、不整脈に対するカテーテルアブレーション治療を基にした臨床研究を行っている。中でも心房細動の根治的治療を専門としており、心臓電気生理学的検査および治療の中から得られる新知見を国内外に発信している。

現在の研究テーマは、異なるアブレーション手技（高周波アブレーション、クライオバルーンアブレーション、ホットバルーンアブレーション、レーザーアブレーション）の効果および安全性の比較検討、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、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 4,800 症例のデータベースを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。加えて、ベイズ推定による構造方程式モデリングで、これらの解析結果

を忠実に再現することが可能となり、次世代のビッグデータ解析では役立つ手法であることを確信した。一昨年来、肥満と BNP の関係性において、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。

また、ライソゾーム病（特にファブリー病）と心機能の研究を進めており、小児科学講座と共同して研究成果を報告している。

## 5. 分子生物学研究班

ナトリウム利尿ペプチド (NP) の心血管系への作用は広く検討されているが、最近、脂肪組織における熱産生作用の可能性が示唆されている。我々は温度感受性蛍光プローブをラット褐色脂肪細胞へ取り込ませ、蛍光顕微鏡を用いて細胞内温度を解析する実験系を確立した。結果、心房性 NP (ANP) 刺激により、褐色脂肪細胞の細胞内温度は有意に上昇した。メカニズムとして ANP は p38 のリン酸化を介して uncoupling protein-1 (UCP-1) 発現を上昇させていることがわかった。興味深いことに、ANP による一連の保温効果は、37℃ より 35℃ の比較的低温環境下でより顕著であった。組織循環不全を伴う重症心不全の病態において、不全心筋より大量に分泌される NP が、心臓周囲を含む脂肪組織を介して組織保温効果を発揮している可能性が示唆された。

## 6. 心筋生理研究班

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ピ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 tm2 Mmto)) を用いて組織トロンピ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。また、実際にトロンピンが心臓組織に取り込まれている事を確認するため、トロンピンを HiLyte 647 にて蛍光標識し、トロンピンの動態を観察した。その結果、外来性にトロンピンを投与すると、心臓および肝臓に取り込まれた。以上より、組織トロンピンは血液由来であり、心臓組織では内因性プロトロンピンは存在しない事が分かった。

## 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) のユニット「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。昨年度に引き続き本年度は

データベースがさらに拡大され、データの大きさのみならずその精度においてもかなり高度なものになっている。入力作業には医局の多くのスタッフが協力体制を構築しており、献身的な努力の賜物である。この貴重な臨床データベースを用いて複数の研究が同時に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、学位論文まで発展している。

当科では臨床研究のみならず基礎研究も積極的に行っている。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、国内外で数多くの基礎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、日本心エコー図学会、日本老年病学会などである。

以上の様に、昨年度に引き続き今季も研究成果が着実に上がっている。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できよう。

4 年生の後半から病棟実習が開始されており、着実な成果が残されているところであるが、種々改善すべき点はあるかと思われる。学生からのフィードバックも行いながら教育活動もさらに充実させていきたい。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Ito S, Nagoshi T, Minai K, Kashiwagi Y, Sekiyama H, Yoshii A, Kimura H, Inoue Y, Ogawa K, Tanaka TD, Ogawa T, Kawai M, Yoshimura M. Possible increase in insulin resistance and concealed glucose-coupled potassium-lowering mechanisms during acute coronary syndrome documented by covariance structure analysis. *PLoS One* 2017; 12(4) : e0176435.
- 2) Yokoyama K, Yamashita S, Tokutake K, Narui R, Kato M, Tanigawa S, Tokuda M, Inada K, Matsuo S, Shibayama K, Miyanaga S, Yoshimura M, Yamane T. Total absence of pulmonary vein potentials in a patient with paroxysmal atrial fibrillation: was it really isolated? *Heart Vessels* 2017; 32(4) : 501-5.
- 3) Tsutsumi J, Minai K, Kawai M, Ogawa K, Inoue Y, Morimoto S, Tanaka T, Nagoshi T, Ogawa T, Yoshimura M. Manifold implications of obesity in ischemic heart disease among Japanese patients according to covariance structure analysis: low reactivity of B-type natriuretic peptide as an intervening risk factor. *PLoS One* 2017; 12(5) : e0177327.
- 4) Yoshida J, Kawai M, Minai K, Ogawa K, Ogawa T, Yoshimura M. Associations between left ventricular cavity size and cardiac function and overload determined by natriuretic peptide levels and a covariance structure analysis. *Sci Rep* 2017; 7(1) : 2037.
- 5) Suzuki K, Ishikawa T, Mutoh M, Sakamoto H, Mori C, Ogawa T, Hashimoto K, Kubota T, Komukai K, Yoshimura M; A Multicenter Registry in The Jikei University. Propensity-score matched comparison of midterm angiographic outcomes of sirolimus- versus everolimus- and biolimus-eluting stents for de novo coronary stenosis. *Int Heart J* 2017; 58(3) : 320-7.
- 6) Tanaka Y, Nagoshi T, Kawai M, Uno G, Ito S, Yoshii A, Kimura H, Inoue Y, Ogawa K, Tanaka TD, Minai K, Ogawa T, Yoshimura M. Close linkage between serum uric acid and cardiac dysfunction in patients with ischemic heart disease according to covariance structure analysis. *Sci Rep* 2017; 7(1) : 2519.
- 7) 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.
- 8) Narui R, Tokuda M, Matsushima M, Isogai R, Tokutake K, Yokoyama K, Hioki M, Ito K, Tanigawa SI, Yamashita S, Inada K, Shibayama K, Matsuo S, Miyanaga S, Sugimoto K, Yoshimura M, Yamane T. Incidence and factors associated with the occurrence of pulmonary vein narrowing after cryoballoon ablation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2017; 10(6) : e004588.
- 9) Fukumoto R, Kawai M, Minai K, Ogawa K, Yoshida J, Inoue Y, Morimoto S, Tanaka T, Nagoshi T, Ogawa T, Yoshimura M. Conflicting relationship between age-dependent disorders, valvular heart disease and coronary artery disease by covariance structure analysis: possible contribution of natriuretic peptide. *PLoS One* 2017; 12(7) : e0181206.
- 10) Tokuda M, Matsuo S, Kato M, Sato H, Oseto H, Okajima E, Ikewaki H, Isogai R, Tokutake K, Yokoyama K, Narui R, Tanigawa SI, Yamashita S, Inada K, Yoshimura M, Yamane T. Effect of air removal with extracorporeal balloon inflation on incidence of asymptomatic cerebral embolism during cryoballoon ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2017; 14(9) : 1291-6.
- 11) Kimura H, Nagoshi T, Yoshii A, Kashiwagi Y, Tanaka Y, Ito K, Yoshino T, Tanaka TD, Yoshimura M. The thermogenic actions of natriuretic peptide in brown adipocytes: the direct measurement of the intracellular temperature using a fluorescent thermoprobe. *Sci Rep* 2017; 7(1) : 12978.
- 12) Tokutake K, Yamashita S, Yoshimura M, Yamane T. Focal atrial tachycardia from extremely high level of superior vena cava. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2017; 28(11) : 1355-6.
- 13) Mizuno Y<sup>1)</sup>, Harada E<sup>1)</sup>, Nakagawa H (Nara Med Univ), Morikawa Y (Minami-nara General Med Ctr), Shono M<sup>1)</sup>, Kugimiya F<sup>1)</sup>, Yoshimura M, Yasue H<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> Kumamoto Aging Res Inst). The diabetic heart utilizes ketone bodies as an energy source. *Metabolism* 2017; 77 : 65-72.
- 14) Yamashita S, Tokuda M, Isogai R, Tokutake K, Yokoyama K, Narui R, Kato M, Tanigawa S, Inada K, Matsuo S, Miyanaga S, Sugimoto K, Yoshimura M, Yamane T. Spiral activation of the superior vena cava: the utility of ultra-high-resolution mapping for caval isolation. *Heart Rhythm* 2018; 15(2) : 193-200.
- 15) Yamashita S, Yokoyama K, Yoshimura M, Yamane T. Localized re-entrant atrial tachycardia with a very small circuit in very low-voltage areas. *Heart Rhythm* 2018; 15(3) : 471-2.
- 16) Sugawa S (Abbott Japan), Masuda I (Takeda Hosp Med Examination Ctr), Kato K (Niigata Med

Assoc Occupational Health), Yoshimura M. Increased levels of cardiac troponin I in subjects with extremely low B-type natriuretic peptide levels. *Sci Rep* 2018; 8(1): 5120.

## II. 総 説

- 1) 芝田貴裕. 【知って役立つ心筋症診療のポイント：二次性心筋疾患のすべて】高血圧性心疾患. 成人病と生活習慣病 2017; 47(10): 1229-35.
- 2) 山根禎一. 【ヤバイ波形がビシッと見えるらくらくレッスン 心電図ビギナーズ】(Lesson 5) 危険な心電図波形を覚えよう 上室性不整脈. *EMERGENCY CARE* 2018; 31(2): 135-44.
- 3) 山根禎一. 心房細動アブレーションの現状と展望. *Ther Res* 2017; 38(11): 1083-6.
- 4) 山根禎一. 循環器領域における抗血栓療法心房細動カテーテルアブレーションと周術期抗凝固治療. *日内会誌* 2017; 106(9): 1871-4.
- 5) 川井 真. 【心不全の薬物治療の実際と将来への期待】RAS ブロッカーの適切用量とその決め方. *循環器内科* 2017; 82(2): 102-10.
- 6) 田中寿一, 香坂 俊 (慶應義塾大). 【内科医のためのクリニカル・パル 3】循環器心不全のクリニカル・パル. *Medicina* 2017; 54(10): 1630-2.
- 7) 田中寿一. 【一人の診察であわてないために！病状と検査結果から導き出す確定診断のコツ】一般外来 rule-in 呼吸困難 心不全は問診で診断できるのか？そして、それならばいつ検査を行うのか？ *Heart View* 2017; 21(12): 152-6.
- 8) 徳田道史. 難治性心室頻拍 chemical ablation と needle ablation. *循環器内科* 2017; 81(4): 373-7.
- 9) 山下省吾. 【新世代アブレーションの現状と将来】STAR AF 試験後の慢性心房細動アブレーション治療の現状と将来. *Cardiac Prac* 2018; 28(4): 305-10.
- 10) 井上康憲, 川井 真, 吉村道博. 実地医家のためのバイオマーカーの最新知識 (No.1) 心疾患のバイオマーカー. *日医誌* 2017; 146(9): 1830-1.

## III. 学会発表

- 1) Yoshii A, Nagoshi T, Kashiwagi Y, Kimura H, Tanaka Y, Ito K, Yoshino T, Tanaka T, Yoshimura M. (Oral) No harmful effects of a selective SGLT2-inhibitor in contrast to impairment of cardiac energy metabolism by Phlorizin during ischemia-reperfusion injury in mice. AHA 2017 (American Heart Association Scientific Sessions 2017). Anaheim, Nov.
- 2) Kimura H, Nagoshi T, Yoshii A, Kashiwagi Y, Tanaka Y, Ito K, Yoshino T, Tanaka TD, Yoshimura M. (Poster) The thermogenic actions of natriuretic

peptide in brown adipocytes: the direct measurement of the intracellular temperature using a fluorescent thermoprobe. AHA 2017 (American Heart Association Scientific Sessions 2017). Anaheim, Nov.

- 3) 鈴木健一朗, 石川哲也, 中田耕太郎, 富永光敏, 柏木雄介, 姜 鍊愚, 大井悠平, 武藤エリ, 小武海公明, 吉村道博. (メディカル一般口演 (英語): DES 3) Everolimus-eluting ステント留置後の再狭窄規定因子. 第26回日本心血管インターベンション治療学会. 京都, 7月. [日心血管インターベンション治療会抄集 2017; 26回: MO282]
- 4) 松坂 憲, 川井 真, 南井孝介, 小川和男, 宇野剛輝, 井上康憲, 森本 智, 田中寿一, 名越智古, 小川崇之, 吉村道博. (一般口演 5: 心臓) 早期心筋虚血の左室拡張能に対する影響の共分散構造分析による解析. 第27回日本病態生理学学会大会. 小平, 8月. [日病態生理会誌 2017; 26(2): 48]
- 5) Yokoyama K, Tokuda M, Sato H, Okajima E, Ike-waki H, Oseto H, Isogai R, Tokutake K, Tanigawa S, Yamashita S, Yoshimura M, Yamane T. (Oral Presentation (English) 39 (A)) Very early recurrence is not associated with true recurrence of atrial fibrillation after cryoballoon ablation. 第82回日本循環器学会学術集会. 大阪, 3月.
- 6) Matsuo S, Okajima E, Ikekawaki H, Oseto H, Sato H, Maehara T, Oh T, Isogai R, Yoshida R, Tokutake K, Yokoyama K, Narui R, Kato M, Tanigawa S, Yamashita S, Tokuda M, Kubota T, Sugimoto K, Seki S, Yoshimura M, Yamane T. (Oral Presentation (English) 58 (A)) Termination of atrial tachyarrhythmia by reactive ATP: which tachycardia and which pacing? 第82回日本循環器学会学術集会. 大阪, 3月.
- 7) Itakura R, Inoue Y, Kang R, Aizawa T, Matsuzaka T, Morimoto S, Ogawa K, Nagoshi T, Minai K, Ogawa T, Yoshimura M. (Oral Presentation (English) 4 (CAD)) A highly sensitive regulatory system of plasma B-type natriuretic peptide to ischemic heart disease determined by intracoronary pressure measurement. 第82回日本循環器学会学術集会. 大阪, 3月.
- 8) Narui R, Tokuda M, Ikekawaki H, Okajima E, Sato H, Oseto H, Ikeda K, Oh T, Isogai R, Yoshida R, Tokutake K, Yokoyama K, Kato M, Tanigawa S, Yamashita S, Kubota T, Matsuo S, Sugimoto K, Seki S, Yoshimura M, Yamane T. (Oral Presentation (English) 57 (A)) Comparison of pulmonary vein reconnection after cryoballoon or open irrigated radiofrequency ablation for paroxysmal atrial fibrillation. 第82回日本循環器学会学術集会. 大阪, 3月.

- 9) Aizawa T, Inoue Y, Ogawa K, Tanaka T, Nagoshi T, Minai K, Ogawa T, Kawai M, Yoshimura M. (Oral Presentation (English) 67 (HF)) Attenuated response of plasma B-type natriuretic peptide under high serum sodium concentration in patient with cardiovascular disease. 第82回日本循環器学会学術集会. 大阪, 3月.
- 10) Tokutake K, Yamane T, Sato H, Okajima E, Ikewaki H, Oseto H, Isogai R, Yokoyama K, Narui R, Kato M, Tokuda M, Yamashita S, Matsuo S, Miyanaga S, Sugimoto K, Yoshimura M. (Poster Session (English) 8 (A)) Anatomic characteristic of pulmonary veins stenosed after cryoballoon pulmonary vein ablation. 第82回日本循環器学会学術集会. 大阪, 3月.
- 11) Yamashita S, Tokuda M, Okajima E, Sato H, Ike-waki H, Oseto H, Isogai R, Tokutake K, Yokoyama K, Narui R, Kato M, Tanigawa S, Matsuo S, Miyanaga S, Yoshimura M, Yamane T. (Poster Session (English) 64 (A)) Catheter ablation in persistent atrial fibrillation patients with congestive heart failure. 第82回日本循環器学会学術集会. 大阪, 3月.
- 12) Tokuda M, Yamane T, Matsuo S, Sato H, Oseto H, Okajima E, Ikewaki H, Isogai R, Tokutake K, Yokoyama K, Narui R, Kato M, Tanigawa S, Yamashita S, Yoshimura M. (Poster Session (English) 118 (A)) Lesson from radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation from 2002 to 2016: did we improve? 第82回日本循環器学会学術集会. 大阪, 3月.
- 13) Isogai R, Matsuo S, Okajima E, Sato H, Ikewaki H, Oseto H, Maehara T, Oh T, Tokutake K, Yoshida R, Yokoyama K, Narui R, Tanigawa S, Yamashita S, Tokuda M, Kubota T, Seki S, Sugimoto K, Yoshimura M, Yamane T. (Poster Session (English) 120 (A)) The curved esophagus in patients with atrial fibrillation. 第82回日本循環器学会学術集会. 大阪, 3月.
- 14) Oseto H, Tokuda M, Tokutake K, Sato H, Okajima E, Ikewaki H, Isogai R, Yokoyama K, Narui R, Kato M, Tanigawa S, Yamashita S, Matsuo S, Yamane T, Yoshimura M. (Poster Session (English) 145 (A)) Impact of touch-up ablation on outcomes after cryoballoon ablation for atrial fibrillation. 第82回日本循環器学会学術集会. 大阪, 3月.
- 15) Minai K, Kawai M, Ogawa K, Nagoshi T, Morimoto S, Inoue Y, Itakura R, Kang R, Aizawa T, Matsuzaka T, Fukumoto R, Yokoyama K, Tanaka T, Ogawa T, Hongo K, Yoshimura M. (Poster Session (English) 153 (CAD)) Regulation of left ventricular function by basal coronary tonus; a study with patients undergoing acetylcholine provocation test of coronary spasm. 第82回日本循環器学会学術集会. 大阪, 3月.
- 16) 長谷川潤, 小川和男, 田中寿一, 名越智古, 南井孝介, 小川崇之, 川井 真, 吉村道博. (ポスターセッション (日本語) 37 (HF)) Relationship between aggravation of lipid oxidation and low plasma B-type natriuretic peptide in patients with cardiovascular disorders. 第82回日本循環器学会学術集会. 大阪, 3月.
- 17) 宇野剛輝, 名越智古, 吉井 颯, 井上康憲, 田中祥朗, 木村 悠, 伊東哲史, 小川和男, 田中寿一, 南井孝介, 吉村道博. (ポスターセッション (日本語) 50 (CAD)) Collaborative activities of noradrenaline and natriuretic peptide for glucose utilization in patients with ACS according to covariance structure analysis. 第82回日本循環器学会学術集会. 大阪, 3月.
- 18) 野尻明由美, 本郷賢一, 伊藤敬一, 阿南郁子, 森本智, 川井 真, 吉村道博, 谷口郁夫. (ポスターセッション (日本語) 58 (IM)) Prevalence and characteristics of late gadolinium enhancement of cardiac MRI in fabry patients. 第82回日本循環器学会学術集会. 大阪, 3月.
- 19) 柏木雄介, 小武海公明, 大井悠平, 鈴木健一朗, 富永光敏, 中田耕太郎, 宮永 哲, 石川哲也, 南井孝介, 名越智古, 吉村道博. (ポスターセッション (日本語) 65 (HF)) Predictors of oxygenation impairment in acute type B aortic dissection. 第82回日本循環器学会学術集会. 大阪, 3月.
- 20) 福本梨沙, 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, 吉村道博. (ポスターセッション (日本語) 78 (HF)) An inverse association between valvular heart disease and acute coronary syndrome; B-type natriuretic peptide as a possible interjacent factor. 第82回日本循環器学会学術集会. 大阪, 3月.

#### IV. 著 書

- 1) 吉村道博. 1. 救急医療 不整脈. 福井次次 (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: 私はこう治療している. 2018年度版. 東京: 医学書院, 2018. p.15-6.
- 2) 名越智古, 吉村道博. I. 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, 京都健康管理研究会) 編集主幹. ガイドライン外来診療2018: 今日の診療のために. 東京: 日経メディカル開発, 2018. p.86-96.
- 3) 名越智古, 吉村道博. 7. 循環器薬 4. ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬. 檜垣實男 (愛媛大) 監修, 綿田裕孝 (順天堂大), 大石 充 (鹿児島大) 編. 糖尿病と循環器病: 一歩進んだ糖尿病循環器学. 大阪:

医薬ジャーナル社, 2017. p.250-4.

- 4) 本郷賢一監訳, 4章:心血管系, 栗原 敏監修, 大橋十也, 岡野ジェイムス洋尚, 本郷賢一, 横尾 隆監訳. イラストレイテッド統合臨床基礎医学:リップニコットシリーズ, 東京:丸善出版, 2018. p.173-233.
- 5) 川井 真訳, 4章:心血管系, III. 脈管構造, IV. 微小循環, 栗原 敏監修, 大橋十也, 岡野ジェイムス洋尚, 本郷賢一, 横尾 隆監訳. イラストレイテッド統合臨床基礎医学:リップニコットシリーズ, 東京:丸善出版, 2018. p.195-207.

## V. その他

- 1) 宮永 哲, 大井悠平, 姜 鍊偲, 武藤エリ, 鈴木健一朗, 柏木雄介, 富永光敏, 中田耕太郎, 石川哲也, 小武海公明. QT 延長症候群が疑われて挿入した植え込み型心電図計でてんかんが失神の原因と判明した1症例. Ther Res 2017; 38(12): 1193-7.
- 2) 宮永 哲, 大井悠平, 姜 鍊偲, 武藤エリ, 鈴木健一朗, 柏木雄介, 富永光敏, 中田耕太郎, 石川哲也, 小武海公明, 山根禎一, 吉村道博. 下壁誘導に顕著なJ波を伴ったBrugada 症候群の1例. 心臓 2017; 49(Suppl.2): 213-7.
- 3) 平野悠太, 中田耕太郎, 吉田 純, 姜 鍊偲, 鈴木健一朗, 宮永 哲, 石川哲也, 小武海公明, 佐藤 峻, 金網友木子, 吉村道博. 診断に難渋した pulmonary tumor thrombotic microangiopathy (PTTM) の1例. 心臓 2018; 50(2): 174-9.
- 4) 湯澤尚子, 佐藤伸孝, 関山裕士, 村嶋英達, 堤 稔志, 稲田慶一, 野田一臣, 森 力, 芝田貴裕, 吉村道博. 妊娠第14週で亜広範型肺血栓塞栓症を発症した1例. 心臓 2017; 49(10): 1070-5.

## 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
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
准教授: 坂本 昌也	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 <small>(津南病院に出勤中)</small>	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: 金澤 康 <small>(川口市立医療センターに出勤中)</small>	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
講師: 的場圭一郎	糖尿病・代謝・内分泌内科
講師: 辻野 大助 <small>(富士市立中央病院に出勤中)</small>	糖尿病・代謝・内分泌内科

## 教育・研究概要

糖尿病・代謝・内分泌内科では、糖尿病（1型、2型）を中心とした代謝性疾患、および甲状腺、下垂体、副腎、性腺などの内分泌疾患を対象とした幅広い診療を行っており、継続的に診療している外来患者数は1ヶ月平均約1.2万人を数え、年々増加傾向にある。このような背景から、当科では、糖尿病学および内分泌学の進歩に貢献するのみならず、患者一人ひとりに還元することを指向した質の高い基礎的・臨床的研究を行っている。また教育においては本学学生にとどまらず、国内外から学生を広く受け入れている。若手医師には積極的な学会発表や論文作成を促し、指導を行っている。

## I. 糖尿病合併症に関する研究

1. 糖尿病細小血管症とRho/Rho-kinase シグナル  
低分子量G蛋白Rhoの標的分子であるRho-kinaseは糖尿病状態で活性化され、血管合併症の病態形成に深く関与している。本来Rho/Rho-kinaseシグナルはアクチンストレスファイバーの脱重合やミオシン軽鎖のリン酸化による細胞形態・伸縮性の調節をはじめ、様々な細胞機能を制御している。しかし、糖尿病状態の網膜においては血管新生因子の発現を誘導し、腎臓では酸化ストレスの亢進や炎症性サイトカインの発現、低酸素応答を介し

た糸球体硬化、尿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。我々は、今回新たに糸球体上皮細胞のアポトーシスに Rho-kinase が関与することを見出した。

## 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。Flash Glucose Monitoring, 低血糖でインスリン注入が停止するインスリンポンプ, 低血糖の予知ならびに警告を発する機器を用いた臨床研究にも取り組む予定である。

### 2. 地域住民の生活習慣病ならびにインスリン抵抗性に関する研究

新潟県津南町（豪雪で有名かつ新潟県屈指の長寿町）において、住民健診のデータを解析して生活習慣病の特徴を明らかにすることを目的に研究を行っている。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肝に関連する因子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する予定である。

## III. 膵ランゲルハンス島の分子生物学的研究

糖尿病はインスリン分泌障害とグルカゴン分泌異常による bihormonal disorder と考えられている。インスリン分泌障害の原因の1つとして、高血糖に脂質異常が合併した糖脂毒性により強く誘導される膵β細胞容積減少があるが、その詳細な機序は不明である。さらに、グルカゴンの重要性が糖尿病治

療において注目されているが、グルカゴン分泌の分子機序は不明な点が多い。我々はセリン/スレオニンキナーゼの protein kinase c (Pkc) δ に着目し、膵β細胞死、膵α細胞におけるグルカゴン分泌およびインスリン抵抗性に関する研究を行っている。また、共同研究先であるアメリカのワシントン大学より分与され、日本では我々のみが保有している Pkc δ flox マウスを用いた研究を併せて行っている。

### 1. 糖脂毒性条件下における Pkc δ 依存性膵β細胞死の検討

高血糖に脂質異常が合併した糖脂毒性条件下において、膵β細胞死が強く誘導される。インスリン分泌マウスインスリノーマ (MIN6) 細胞を用いた in vitro の検討に加え、Cre/loxP システムにより膵β細胞特異的 Pkc δ マウスを樹立し糖脂毒性モデルを作製することで、膵β細胞の Pkc δ を介して糖脂毒性による膵β細胞死が制御される知見を得た。

### 2. Pkc δ 応答性グルカゴン分泌の検討

膵α細胞からのグルカゴン分泌は高グルコース応答性に惹起される。agouti 関連ホルモンである peptide tyrosine tryrosine (PYY) がグルカゴン分泌を抑制することに着目し、グルカゴン分泌 α TC1 細胞および膵島を用いた検討により、in vitro において高グルコースおよび PYY によるグルカゴン分泌調節が Pkc δ 依存性である知見を得た。

### 3. 膵α細胞特異的 Pkc δ ノックアウトマウスの樹立

当研究班の所有する Pkc δ flox マウスを用い、Cre/loxP システムにより膵α細胞特異的 Pkc δ ノックアウト (*αPrkcd*<sup>-/-</sup>) マウスの樹立を行っている。

### 4. 膵α細胞におけるインスリン抵抗性の検討

糖尿病においてインスリン抵抗性は重要な因子であり、膵α細胞においてもインスリン抵抗性が近年注目されている。*αTC1* 細胞および膵島を用いてインスリン抵抗性モデルを作製し、Pkc δ の関与を検討している。さらに、*αPrkcd*<sup>-/-</sup> マウスを用いてインスリン抵抗性モデルを作製し、in vivo の検討を併せて行う予定である。

## 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。次のうち5以外はすべて基礎及び臨床にまたがるトランスレーショナルリサーチである。

1. 糖尿病性心筋症と12-LOX (lipoxygenase)
2. 血糖変動と血圧変動の共通メカニズムとしての圧受容器の制御機構
3. Glucose Monitoring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. 短期血糖変動から長期血糖変動の関連とそれにかかわる因子の解明
6. 圧受容器に各糖尿病薬が与える影響

#### 「点検・評価」

##### 1. 長所

先述のように、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、外来患者数は、年々増加傾向にある。他施設からの紹介患者も増加していることから、この領域における国内随一の臨床・研究施設となった。公的研究助成の獲得も順調であり、研究環境の整備が進んでいる。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

外来診療体制が充実した反面、入院患者が減少した。これは外来での糖尿病管理が向上した結果であるともいえる。しかし、一定数の入院患者数の維持は大きな課題であり、該当症例の抽出に引き続き努力を行いたい。患者数の増加を背景に、医局員の診療にかかる負担が増大しているが、限られた時間の中で質の高い研究成果を生み出す努力が今後も必要である。

### 研究業績

#### I. 原著論文

- 1) Mitsuishi S, Nishimura R, Harashima SI, Kawamura T, Tsujino D, Koide K, Nishimura A, Utsunomiya K, Inagaki N, Atsumi Y. The effect of novel glucose monitoring system (flash glucose monitoring) on mental well-being and treatment satisfaction in Japanese people with diabetes. *Adv Ther* 2018; 35(1): 72-80.
- 2) Ohashi K, Hayashi T, Watanabe Y, Hara K, Ukichi R, Asano H, Suzuki H, Yamashiro K, Tojo K, Sakamoto M, Utsunomiya K. Primary aldosteronism with type 2 diabetes mellitus requires more antihypertensive drugs for blood pressure control: a retrospective observational study. *J Clin Med Res* 2018; 10(1): 56-62.
- 3) Matsuoka R, Kamachi K, Usuda M, Wang W, Masuda Y, Kunou M, Tanaka A, Utsunomiya K. Lactic-fermented egg white improves visceral fat obesity in Japanese subjects-double-blind, placebo-controlled study. *Lipids Health Dis* 2017; 16(1): 237.
- 4) Tsujino D, Nishimura R, Onda Y, Seo C, Ando K, Utsunomiya K. Biphasic insulin aspart-30 reduces glycemic variability to a greater degree than insulin detemir: a randomized controlled trial of once-daily insulin regimens using continuous glucose monitoring. *J Diabetes Investig* 2017 Sep 16. [Epub ahead of print]
- 5) Takahashi H, Nishimura R, Onda Y, Ando K, Tsujino D, Utsunomiya K. Prediction of nocturnal hypoglycemia unawareness by fasting glucose levels or post-breakfast glucose fluctuations in patients with type 1 diabetes receiving insulin degludec: a pilot study. *PLoS One* 2017; 12(7): e0177283.
- 6) Iuchi H, Sakamoto M, Matsutani D, Suzuki H, Horiuchi R, Utsunomiya K. The durability of basal insulin affects day-to-day glycemic variability assessed by

continuous glucose monitoring in type 2 diabetes patients: a randomized crossover trial. *Diabetes Technol Ther* 2017; 19(8): 457-62.

- 7) Kawanami D, Matoba K, Takeda Y, Nagai Y, Akamine T, Yokota T, Sango K, Utsunomiya K. SGLT2 inhibitors as a therapeutic option for diabetic nephropathy. *Int J Mol Sci* 2017; 18(5): E1083.
- 8) Nishimura R, Sano H, Onda Y, Tsujino D, Ando K, Ebara F, Matsudaira T, Ishikawa S, Sakamoto T, Tajima N, Utsunomiya K. Population-based cross-sectional study on insulin resistance and insulin-secreto-ry capacity in Japanese school children. *J Diabetes Investig* 2017; 8(5): 672-6.
- 9) Nitta H, Katagiri S, Nagasawa T, Izumi Y, Ishikawa I, Izumiyama H, Uchimura I, Kanazawa M, Chiba H, Matsuo A, Utsunomiya K, Tanabe H, Takei I, Asanami S, Kajio H, Ono T, Hayashi Y, Ueki K, Tsuji M, Kurachi Y, Yamanouchi T, Ichinokawa Y, Inokuchi T, Fukui A, Miyazaki S, Miyauchi T, Kawahara R, Ogiuchi H, Yoshioka N, Negishi J, Mori M, Mogi K, Saito Y, Tanzawa H, Nishikawa T, Takada N, Nanjo K, Morita N, Nakamura N, Kanamura N, Maki-no H, Nishimura F, Kobayashi K, Higuchi Y, Sakata T, Yanagisawa S, Tei C, Ando Y, Hanada N, Inoue S. The number of microvascular complications is associated with an increased risk for severity of periodontitis in type 2 diabetes patients: results of a multi-center hospital-based cross-sectional study. *J Diabetes Investig* 2017; 8(5): 677-86.
- 10) Utsunomiya K, Shimmoto N, Senda M, Kurihara Y, Gunji R, Fujii S, Kakiuchi S, Fujiwara H, Kameda H, Tamura M, Kaku K. Safety and effectiveness of tofogliflozin in elderly Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: a post-marketing study (J-STEP/EL Study). *J Diabetes Investig* 2017; 8(6): 766-75.

## II. 総 説

- 1) 川浪大治, 宇都宮一典. 【腎と糖尿病: 変革期の診断と治療】【DKD 変革期の診断】腎症病期分類, 腎と透析 2018; 84(2): 196-201.
- 2) 川浪大治, 宇都宮一典. 【糖尿病介入研究と動脈硬化】LEADER Liraglutide (GLP-1 受容体作動薬) 追加使用の長期心血管転帰. 動脈硬化予防 2017; 16(4): 18-25.
- 3) 川浪大治. 【エビデンスを 2 型糖尿病臨床にどう生かせばいい? - Evidence Based Medicine を Real World へ】糖尿病薬物療法 SGLT2 阻害薬. 内科 2018; 121(1): 81-3.
- 4) 西村理明. 【エビデンスを 2 型糖尿病臨床にどう生かせばいい? - Evidence Based Medicine を Real World へ】糖尿病薬物療法糖尿病の薬物療法の考え方. 内科 2018; 121(1): 49-54.
- 5) 大村有加, 川浪大治, 宇都宮一典. 【高齢者糖尿病 - 病態・臨床の最新知見 -】高齢者糖尿病の管理・治療上の留意点 食事療法. 日臨 2017; 75(11): 1671-7.
- 6) 川浪大治, 宇都宮一典. 【診断と治療の ABC [124] 糖尿病合併症】(第 5 章) 合併症治療のエビデンスと今後の展望 生活習慣の修正 食事療法. 最新医 2017; 別冊糖尿病合併症: 234-41.
- 7) 好川有希子, 川浪大治, 宇都宮一典. 【糖尿病の日本人特異性~日本の糖尿病学の確立へ~】日本人糖尿病患者における食事療法の考え方. 月刊糖尿病 2017; 9(5): 41-6.
- 8) 西村理明. 【糖尿病診療の trends & topics 2017】糖尿病診療における医療機器の進歩. *Mebio* 2017; 34(5): 52-7.
- 9) 西村理明. 【腎と糖尿病: 変革期の診断と治療】【DKD 変革期の治療】スルホニル尿素 (SU) 薬, 速効型インスリン分泌促進薬. 腎と透析 2018; 84(2): 243-7.
- 10) 西村理明. 【2 型糖尿病の最新治療のために必要な知識】CGM, FreeStyle リブレ Pro を糖尿病診療にどう生かす. *Pharm Med* 2017; 35(4): 31-5.

## III. 学会発表

- 1) 宇都宮一典. (眼学会教育講演: 糖尿病網膜症と全身管理の関わりについて) 全身管理から見た糖尿病網膜症. 第 32 回日本糖尿病合併症学会/第 23 回日本糖尿病眼学会総会. 東京, 10 月.
- 2) 松谷大輔, 坂本昌也, 宇都宮一典. 2 型糖尿病患者における吹田スコアと mean IMT の関連の検討. 第 21 回日本適応医学会学術集会. 東京, 12 月.
- 3) 安藤精貴, 西村理明, 井手華子, 廣津貴夫, 浅野 裕, 藤本 啓, 宇都宮一典. インスリンを離脱した 2 型糖尿病患者におけるインスリン再開と関連する因子の検討. 第 60 回日本糖尿病学会年次学術集会. 名古屋, 5 月.
- 4) 澤野祥子, 辻野大助, 西村理明, 須藤英訓, 高橋 紘, 三石純江, 恩田美湖, 安藤精貴, 宇都宮一典. 1 型糖尿病患者において CGM で得られた血糖変動指標と HbA1c は関連するか? 他に関連する因子は存在するか? 第 60 回日本糖尿病学会年次学術集会. 名古屋, 5 月.
- 5) 高橋 紘, 西村理明, 三石純江, 恩田美湖, 辻野大助, 宇都宮一典. Flash Glucose Monitoring 施行中のスキャン回数, 施行前の自己血糖測定回数と施行前後の QOL の変化に関する検討. 第 60 回日本糖尿病学会年次学術集会. 名古屋, 5 月.

- 6) 三石純江, 西村理明, 原島伸一, 川村智行, 辻野大助, 西村亜希子, 小出景子, 宇都宮一典, 稲垣暢也, 渥美義仁. 先進的血糖測定技術 (Flash Glucose Monitoring) は糖尿病患者の精神健康状態と満足度を改善する. 第60回日本糖尿病学会年次学術集会. 名古屋, 5月.
- 7) 三浦 茜, 高橋 紘, 鈴木里佳子, 好川有希子, 鈴木博史, 森 豊, 宇都宮一典. インスリン離脱時のインスリンアスパルトからミチグリニド/ボグリボース配合剤への切り替えの有用性. 第60回日本糖尿病学会年次学術集会. 名古屋, 5月.
- 8) 関口賢介, 高橋 紘, 鈴木里佳子, 好川有希子, 鈴木博史, 森 豊, 宇都宮一典. 肥満を伴う2型糖尿病患者におけるSGLT2阻害薬とGLP-1受容体作動薬の長期併用効果 GLP-1受容体作動薬非併用症例との比較. 第60回日本糖尿病学会年次学術集会. 名古屋, 5月.
- 9) 加藤秀一, 石井博尚, 阪本要一, 加地正伸, 宇都宮一典. リラゲルチドによる尿中アルブミン排泄の減少度と, 血糖, 体重および血圧の減少度の相関の検討. 第60回日本糖尿病学会年次学術集会. 名古屋, 5月.
- 10) 鈴木博史, 坂本昌也, 井内裕之, 宇都宮一典. 糖尿病合併心不全患者の剖検心組織における12-リポキシゲナーゼの発現に対する検討. 第60回日本糖尿病学会年次学術集会. 名古屋, 5月.
- 11) 佐野浩斎, 西村理明, 志田樹里, 小海亜矢, 石川真一郎, 田嶋尚子, 宇都宮一典. 後期高齢者のインスリン抵抗性とインスリン分泌能に関する検討 BMI20以上25未満と25以上30未満での比較. 第60回日本糖尿病学会年次学術集会. 名古屋, 5月.
- 12) 湊聡一郎, 井内裕之, 松谷大輔, 鈴木博史, 坂本昌也, 宇都宮一典. インスリン使用中2型糖尿病患者における外来時血糖変動と血糖日差変動は相関している. 第60回日本糖尿病学会年次学術集会. 名古屋, 5月.
- 13) 辻野大助, 西村理明, 高橋 紘, 三石純江, 恩田美湖, 宇都宮一典. 1型糖尿病におけるFlash Glucose Monitoringによる血糖変動指標の変化と関連する因子の検討. 第60回日本糖尿病学会年次学術集会. 名古屋, 5月.
- 14) 須藤英訓, 西村理明, 三石純江, 辻野大助, 安藤精貴, 宇都宮一典. CGMによる前日夕方から夜間帯の血糖プロファイル及び血糖変動指標により, 1型糖尿病患者の夜間の無症候低血糖の予測は可能か? 第60回日本糖尿病学会年次学術集会. 名古屋, 5月.
- 15) 西村理明. (シンポジウム27:世界と日本の大規模臨床研究の現在) JDCC. 第60回日本糖尿病学会年次学術集会. 名古屋, 5月.
- 16) 西村理明. (シンポジウム21:SGLT2阻害薬) SGLT2阻害薬の血糖変動改善効果(低糖質食との関係も含めて). 第60回日本糖尿病学会年次学術集会. 名古屋, 5月.
- 17) 川浪大治. (シンポジウム5:CKD, 腎機能低下と食事療法) DKDの病態と食事療法 第15回日本機能性食品医学会総会. 東京, 12月.
- 18) 宇都宮一典. (特別講演2)糖尿病における食事療法の新しい考え方. 第15回日本機能性食品医学会総会. 東京, 12月.
- 19) 川浪大治, 宇都宮一典. (ワークショップ2:高齢者の栄養療法, 摂食嚥下, 地域包括ケア) 高齢者の特性に配慮した糖尿病の栄養療法. 第39回日本臨床栄養学会総会・第38回日本臨床栄養協会総会第15回大連合大会. 千葉, 10月.

#### IV. 著 書

- 1) 西村理明. 19. 持続血糖モニターの進歩と展望. 門脇 孝(東京大)編. 糖尿病学 2017. 東京: 診断と治療社, 2017. p.153-8.
- 2) 西村理明. 第6章: 臨床検査の意義と評価法 ①検査の意義と評価法 持続血糖モニター (CGM). 日本糖尿病学会編著. 糖尿病専門医研修ガイドブック. 改訂第7版. 東京: 診断と治療社, 2017. p.99-100.

## 腫瘍・血液内科

教授：矢野 真吾	血液腫瘍学, 造血幹細胞移植学
教授：薄井 紀子 (輸血部に出向中)	血液腫瘍学
教授：島田 貴	血液腫瘍学
教授：土橋 史明	血液腫瘍学
准教授：宇和川 匡 (外科学講座より出向中)	臨床腫瘍学, がん薬物療法
准教授：増岡 秀一 (輸血部に出向中)	血液腫瘍学
准教授：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：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
講師：南 次郎	血液腫瘍学
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
講師：香取美津治	血液腫瘍学

### 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。エビデンスに基づいた標準治療から最新の治療まで、患者さんに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教育を行っている。

### 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60%の生存率が得られるが、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 AML209 GWS (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) に登録をして臨床試験を行っている。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発症の主な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

当院における造血幹細胞移植は、小児科が1982年に開始し、内科は1989年から行うようになった。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、骨髄非破壊の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実施している。

日本造血幹細胞移植学会認定の造血幹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（KSGCT）や厚労科研造血幹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。また同種造血幹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幹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、KSGCT 1301（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（シクロフォスファミド、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で開催し、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8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陽性胃がんに対しては、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、ペバシズマブ既治療進行再発大腸がんに対する2次治療ペバシズマブ併用FOLFIRI療法におけるペバシズマブ至適投与量の第Ⅲ相ランダム化比較試験を2010年9月から、また当院外科との共同研究であるEGFR陽性、K-RAS wild type進行・再発大腸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がんの臨床病理学的、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

卒前教育については、臨床医学講義、テュートリアル、臨床実習などを行った。当科が担当する講義内容は広範に及ぶため、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、学生主体で進行した。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) 多施設共同臨床研究

当科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)、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。2017 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、人間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) 当教室独自の臨床研究

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

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

(3) 教室独自の研究プロトコールが年々増加し、若手研究者の活性化が顕著である。

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

#### 3) 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) Fujisawa S (Yokohama City Univ), Mizuta S (Fujita Health Univ), Akiyama H (Tama-Hokubu Med Hosp), Ueda Y (Kurashiki Central Hosp), Aoyama Y (Seichokai Fuchu Hosp), Hatta Y (Nihon Univ), Kakihana K (Komagome Hosp), Dobashi N, Sugiura I (Toyohashi Municipal Hosp), Onishi Y (Tohoku Univ), Maeda T (Saitama Med Univ), Imai K (Sapporo Hokuyu Hosp), Ohtake S (Kanazawa Univ), Miyazaki Y (Nagasaki Univ), Ohnishi K (Hamamatsu

- Univ), Matsuo K (Aichi Cancer Ctr Res Inst), Naoe T (Natl Hosp Org Nagoya Med Ctr). Phase II study of imatinib-based chemotherapy for newly diagnosed BCR-ABL-positive acute lymphoblastic leukemia. *Am J Hematol* 2017; 92(4) : 367-74.
- 2) Kawamura K<sup>1)</sup>, Kako S<sup>1)</sup>, Mizuta S (Toyohashi Med Ctr), Ishiyama K (Kanazawa Univ), Aoki J<sup>2)</sup>, Yano S, Fukuda T (Natl Cancer Ctr Hosp), Uchida N (Toranomon Hosp), Ozawa Y (Japanese Red Cross Nagoy Daiichi Hosp), Eto T (Hamanomachi Hosp), Iwato K (Hiroshima Red Cross Hosp), Kanamori H<sup>2)</sup> (<sup>2</sup> Kanagawa Cancer Ctr), Kahata K (Hokkaido Univ), Kondo T (Kyoto Univ), Sawa M (Anjo Kosei Hosp), Ichinohe T (Hiroshima Univ), Atsuta Y (Nagoya Univ), Kanda Y<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> Jichi Med Univ). Comparison of conditioning with fludarabine/busulfan and fludarabine/melphalan in allogeneic transplantation recipients 50 years or older. *Biol Blood Marrow Transplant* 2017; 23(12) : 2079-87.
- 3) Kondo T (Hokkaido Univ), Nagamura-Inoue T<sup>1)</sup>, Tojo A<sup>1)</sup>, Nagamura F<sup>1)</sup>, Uchida N (Toranomon Hosp), Nakamae H (Osaka City Hosp), Fukuda T (Natl Cancer Ctr Hosp), Mori T (Keio Univ), Yano S, Kurokawa M<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> Univ Tokyo), Ueno H (Tokyo Med Ctr), Kanamori H (Kanagawa Cancer Ctr), Hashimoto H (Kobe General Hosp), Onizuka M (Tokai Univ), Takanashi M (Japanese Red Cross Soc), Ichinohe T (Hiroshima Univ), Atsuta Y (Nagoya Hosp), Ohashi K (Komagome Hosp). Clinical impact of pretransplant use of multiple tyrosine kinase inhibitors on the outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for chronic myelogenous leukemia. *Am J Hematol* 2017; 92(9) : 902-8.
- 4) Mizutani M<sup>1)</sup>, Takami A<sup>1)</sup>, Hara M (Osaka Univ), Mizuno S<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> Aichi Med Univ), Yanada M (Fujita Health Univ), Chou T (Niigata Cancer Ctr Hosp), Uchiyama H (Japanese Red Cross Kyoto Daiichi Hosp), Ohashi K (Komagome Hosp), Miyamoto T (Kyushu Univ), Ozawa Y (Japanese Red Cross Nagoya Daiichi Hosp), Imataki O (Kagawawa Univ), Kobayashi N (Sapporo Hokuyu Hosp), Uchida N (Toranomon Hosp), Kanamori H (Kanagawa Cancer Ctr), Kamimura T (Harasanshin Hosp), Eto T (Hamanomachi Hosp), Onizuka M (Tokai Univ), Tanaka J (Tokyo Women's Medical Univ), Atsuta Y (Nagoya Univ), Yano S. Comparison of autologous and unrelated transplants for cytogenetically normal acute myelogenous leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant* 2017; 23(9) : 1447-54.
- 5) Mori J (Univ Tokyo), Yanada M (Fujita Health Univ), Uchida N (Toranomon Hosp), Fukuda T (Natl Cancer Ctr Hosp), Sakura T (Saiseikai Maebashi Hosp), Hidaka M (Kumamoto Med Ctr), Watakabe-Inamoto K (Komagome Hosp), Kanamori H (Kanagawa Cancer Ctr), Ogawa H (Hyogo Coll Univ), Ichinohe T (Hiroshima Univ), Tanaka J (Tokyo Women's Med Univ), Atsuta Y (Nagoya Univ), Yano S. Outcomes of allogeneic hematopoietic cell transplantation in acute myeloid leukemia patients with abnormalities of the short arm of chromosome 17. *Biol Blood Marrow Transplant* 2017; 23(8) : 1398-404.
- 6) 大場理恵, 薄井紀子, 伊藤勇太, 山内浩文, 町島智人, 石井敬人, 福島僚子, 横山洋紀, 塩田祐子, 矢萩裕一, 矢野真吾, 土橋史明, 相羽恵介. Azacitidine 治療が奏効し臍帯血移植を施行した骨髓線維化を伴う骨髓異形成症候群. *臨血* 2017; 58(6) : 601-6.
- 7) Shiseki M<sup>1)</sup>, Yoshida C (Natl Hosp Org Mito Med Ctr), Takezako N (Natl Disaster Med Ctr), Ohwada A (Tokyo Metropolitan Bokutoh Hosp), Kumagai T (Ohme Municipal General Hosp), Nishiwaki K, Horikoshi A (Nerima-Hikarigaoka Hosp), Fukuda T (Tokyo Med Dent Univ), Takano H (Japanese Red Cross Musashino Hosp), Kouzai Y (Tokyo Metropolitan Tama Med Ctr), Tanaka J<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> Tokyo Women's Med Univ), Morita S (Kyoto Univ), Sakamoto J (Tokai Central Hosp), Sakamaki H (Komagome Hosp), Inokuchi K (Nippon Med Sch). Dasatinib rapidly induces deep molecular response in chronic-phase chronic myeloid leukemia patients who achieved major molecular response with detectable levels of BCR-ABL1 transcripts by imatinib therapy. *Int J Clin Oncol* 2017; 22(5) : 972-9.
- 8) Terakura S<sup>1)</sup>, Kuwatsuka Y<sup>1)</sup>, Yamasaki S (Natl Hosp Org Kyushu Med Ctr), Wake A (Toranomon Hosp Kajigaya), Kanda J (Kyoto Univ), Inamoto Y<sup>2)</sup>, Mizuta S (Natl Hosp Org Toyohashi Med Ctr), Yamaguchi T (Tohoku Univ), Uchida N (Toranomon Hosp), Kouzai Y (Tokyo Metropolitan Tama Med Ctr), Aotsuka N (Japanese Red Cross Narita Hosp), Ogawa H (Hyogo Coll Med), Kanamori H (Kanagawa Cancer Ctr), Nishiwaki K, Miyakoshi S (Tokyo Metropolitan Geriatric Hosp), Onizuka M (Tokai Univ), Amano I (Nara Med Univ), Fukuda T<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> Natl Cancer Ctr Hosp), Ichinohe T (Hiroshima Univ), Atsuta Y (Japanese Data Ctr Hematopoietic Cell Transplantation), Murata M<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> Nagoya Univ), Teshima T (Hokkaido Univ). GvHD prophylaxis after single-unit reduced intensity conditioning cord blood trans-

- plantation in adults with acute leukemia. *Bone Marrow Transplant* 2017; 52(9) : 1261-7.
- 9) Togasaki E<sup>1)</sup>, Takeda J<sup>2)</sup>, Yoshida K<sup>2)</sup>, Shiozawa Y<sup>2)</sup>, Takeuchi M<sup>1)</sup>, Oshima M<sup>1)</sup>, Saraya A<sup>1)</sup>, Iwama A<sup>1)</sup>, Yokote K<sup>1)</sup>, Sakaida E<sup>1)</sup>, Hirase C (Kindai Univ), Takeshita A (Hamamatsu Univ), Imai K (Sapporo Hokuyu Hosp), Okumura H (Toyama Pref Central Hosp), Morishita Y (JA Aichi Konan Kosei Hosp), Usui N, Takahashi N (Akita Univ), Fujisawa S (Yokohama City Univ), Shiraiishi Y<sup>3)</sup>, Chiba K, Tanaka H<sup>3)</sup>, Kiyoi H<sup>4)</sup>, Ohnishi K (Japanese Red Cross Aichi Blood Ctr), Ohtake S (Kanazawa Univ), Asou N (Saitama Med Univ), Kobayashi Y (Natl Cancer Ctr Hosp), Miyazaki Y (Nagasaki Univ), Miyano S<sup>3)</sup> (<sup>3</sup> Univ Tokyo), Ogawa S<sup>2)</sup> (<sup>2</sup> Kyoto Univ), Matsumura I<sup>1)</sup>, Nakaseko C<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> Chiba Univ), Naoe T<sup>4)5)</sup> (<sup>4</sup> Nagoya Univ, <sup>5</sup> Natl Hosp Org Nagoya Med Ctr). Frequent somatic mutations in epigenetic regulators in newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *Blood Cancer J* 2017; 7(4) : e559.
- 10) Tojo A (Univ Tokyo), Kyo T (Hiroshima Red Cross Hosp Atomic-bomb Survivors Hosp), Yamamoto K (Aichi Cancer Ctr Hosp), Nakamae H (Osaka City Univ), Takahashi N (Akita Univ), Kobayashi Y (Natl Cancer Ctr Hosp), Tauchi T<sup>1)</sup>, Okamoto S (Keio Univ), Miyamura K (Japanese Red Cross Nagoya Daiichi Hosp), Hatake K (The Cancer Inst Hosp), Iwasaki H (Kyushu Univ), Matsumura I (Kindai Univ), Usui N, Naoe T (Natl Hosp Org Nagoya Med Ctr), Tugnait M15), Narasimhan NI<sup>2)</sup>, Lustgarten S<sup>2)</sup>, Farin H<sup>2)</sup>, Haluska F<sup>2)3)</sup> (<sup>2</sup> ARIAD Pharmaceuticals, <sup>3</sup> BioCancell Therapeutics), Ohyashiki K<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> Tokyo Med Univ). Ponatinib in Japanese patients with Philadelphia chromosome-positive leukemia, a phase 1/2 study. *Int J Hematol* 2017; 106(3) : 385-97.
- 11) Fujimoto S<sup>1)</sup>, Koga T<sup>2)</sup>, Kawakami A<sup>2)</sup> (<sup>2</sup> Nagasaki Univ), Kawabata H<sup>1)</sup>, Okamoto S (Keio Univ), Mizuki M<sup>3)</sup>, Yano S, Ide M (Takamatsu Red Cross Hosp), Uno K<sup>4)</sup>, Yagi K<sup>4)</sup> (<sup>4</sup> Louis Pasteur Ctr), Kojima T (Japanese Red Cross Nagoya Daiichi Hosp), Mizutani M (Matsusaka Central General Hosp), Tokumine Y (Itami City Hosp), Nishimoto N (Osaka Rheumatology Clin), Fujiwara H (Yodogawa Christian Hosp), Nakatsuka SI (Osaka Int Cancer Inst Hosp), Shiozawa K (Hohnan Kakogawa Hosp), Iwaki N (Kanazawa Univ), Masaki Y<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> Kanazawa Med Univ), Yoshizaki K<sup>3)</sup> (<sup>3</sup> Osaka Univ). Tentative diagnostic criteria and disease severity classification for Castleman disease : a report of the research group on Castleman disease in Japan. *Mod Rheumatol* 2018; 28(1) : 161-7.
- 12) Harada K<sup>1)</sup>, Doki N<sup>1)</sup>, Hagino T<sup>1)</sup>, Miyawaki S (Otsuka Hosp), Ohtake S (Kanazawa Univ), Kiyoi H (Nagoya Univ), Miyazaki Y (Nagasaki Univ), Fujita H (Saiseikai Yokohama Nanbu Hosp), Usui N, Okumura H (Toyama Pref Central Hosp), Miyamura K (Japanese Red Cross Nagoya Daiichi Hosp), Nakaseko C (Chiba Univ), Fujieda A (Mie Univ), Nagai T (Japanese Red Cross Soc), Yamane T (Osaka City General Hosp), Sakamaki H<sup>1)</sup>, Ohnishi K (Japanese Red Cross Aichi Blood Ctr), Naoe T (Natl Hosp Org Nagoya Med Ctr), Ohno R (Aichi Cancer Ctr), Ohashi K<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> Komagome Hosp). Underweight status at diagnosis is associated with poorer outcomes in adult patients with acute myeloid leukemia : a retrospective study of JALSG AML 201. *Ann Hematol* 2018; 97(1) : 73-81.
- 13) Harada Y<sup>1)</sup>, Nagata Y<sup>2)</sup>, Kihara R<sup>1)</sup>, Ishikawa Y<sup>1)</sup>, Asou N (Saitama Med Univ), Ohtake S (Kanazawa Univ), Miyawaki S (Ohtsuka Hosp), Sakura T (Saiseikai Maebashi Hosp), Ozawa Y<sup>3)</sup>, Usui N, Kanamori H<sup>3)</sup> (<sup>3</sup> Kanagawa Cancer Ctr), Ito Y (Tokyo Med Univ), Imai K (Sapporo Hokuyu Hosp), Suehiro Y (Kyushu Cancer Ctr), Kobayashi S (Natl Defense Med Coll), Kitamura K (Ichinomiya Municipal Hosp), Sakaida E (Chiba Univ), Onizuka M (Tokai Univ), Takeshita A (Hamamatsu Univ), Ishida F (Shinshu Univ), Suzushima H (Kumamoto Shinto General Hosp), Ishizawa K (Yamagata Univ), Naoe T (Natl Hosp Org Nagoya Med Ctr), Matsumura I (Kindai Univ), Miyazaki Y (Nagasaki Univ), Ogawa S<sup>2)</sup> (<sup>2</sup> Kyoto Univ), Kiyoi H<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> Nagoya Univ). Prognostic analysis according to the 2017 ELN risk stratification by genetics in adult acute myeloid leukemia patients treated in the Japan Adult Leukemia Study Group (JALSG) AML201 study. *Leuk Res* 2018; 66 : 20-7.
- 14) Kumagai T (Ome Municipal General Hosp), Nakaseko C (Chiba Univ), Nishiwaki K, Yoshida C (Mito Med Ctr), Ohashi K<sup>1)</sup>, Sakamaki H<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> Komagome Hosp), Takezako N (Natl Hosp Org Disaster Med Ctr), Takano H (Musashino Red Cross Hosp), Kouzai Y (Tokyo Metropolitan Tama Synthesis Med Ctr), Murase K (Dokkyo Med Univ), Matsue K (Kameda Med Ctr), Morita S (Kyoto Univ), Sakamoto J (Tokai Central Hosp), Wakita H (Narita Red Cross Hosp), Inokuchi K (Nippon Med Sch). Dasat-

- inib cessation after deep molecular response exceeding 2 years and natural killer cell transition during dasatinib consolidation. *Cancer Sci* 2018; 109(1) : 182-92.
- 15) Kuwatsuka Y<sup>1)</sup>, Tomizawa D (Children's Cancer Ctr), Kihara R<sup>1)</sup>, Nagata Y (Taussig Cancer Inst), Shiba N (Yokohama City Univ), Iijima-Yamashita Y<sup>2)</sup>, Shimada A (Okayama Univ), Deguchi T (Mie Univ), Miyachi H (Tokai Univ), Tawa A (Osaka National Hosp), Taga T (Shiga Univ), Kinoshita A (St. Marianna Univ), Nakayama H<sup>3)</sup>, Kiyokawa N (Natl Res Inst Child Health Development), Saito AM<sup>2)</sup>, Koh K (Saitama Children's Med Ctr), Goto H (Kanagawa Children's Med Ctr), Kosaka Y (Hyogo Pref Kobe Children's Hosp), Asou N (Saitama Med Univ), Ohtake S (Kanazawa Univ), Miyawaki S (Tokyo Metropolitan Ohtsuka Hosp), Miyazaki Y (Nagasaki Univ), Sakura T (Saiseikai Maebashi Hosp), Ozawa Y (Japanese Red Cross Nagoya Daiichi Hosp), Usui N, Kanamori H (Kanagawa Cancer Ctr), Ito Y (Tokyo Med Univ), Imai K (Sapporo Hokuyu Hosp), Suehiro Y<sup>3)</sup> (<sup>3</sup> Kyushu Cancer Ctr), Kobayashi S (Natl Defense Med Coll), Kitamura K (Ichinomiya Municipal Hosp), Sakaida E (Chiba Univ), Ogawa S<sup>4)5)</sup> (<sup>4</sup> Univ Tokyo), Naoe T<sup>1)2)</sup>, Hayashi Y (Gunma Children's Med Ctr), Horibe K<sup>2)</sup> (<sup>2</sup> Natl Hosp Org Nagoya Med Ctr), Manabe A (St. Luke's Int Hosp), Mizutani S (Tokyo Med Dent Univ), Adachi S<sup>5)</sup> (<sup>5</sup> Kyoto Univ), Kiyoi H<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> Nagoya Univ). Prognostic value of genetic mutations in adolescent and young adults with acute myeloid leukemia. *Int J Hematol* 2018; 107(2) : 201-10.
- 16) Morishima M, Nobeyama Y, Kamiyama Y, Nakagawa H. Case of engraftment syndrome appearing as scratch dermatitis. *J Dermatol* 2018; 45(2) : e25-6.
- 17) Motohashi K<sup>1)</sup>, Fujisawa S<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> Yokohama City Univ), Doki N<sup>2)</sup>, Kobayashi T<sup>2)</sup> (Komagome Hosp), Mori T<sup>3)</sup>, Usuki K (NTT Med Ctr Tokyo), Tanaka M<sup>4)</sup>, Fujiwara S<sup>5)</sup>, Kako S<sup>5)</sup> (<sup>5</sup> Jichi Med Univ), Aoyama Y (Tokai Univ), Onoda M (Chiba Aoba Hosp), Yano S, Gotoh M (Tokyo Med Univ), Kanamori H<sup>4)</sup> (<sup>4</sup> Kanagawa Cancer Ctr), Takahashi S (Tokyo Univ), Okamoto S<sup>3)</sup> (<sup>3</sup> Keio Univ); Kanto Study Group for Cell Therapy (KSGCT). Cytogenetic risk stratification may predict allogeneic hematopoietic stem cell transplantation outcomes for chronic myelomonocytic leukemia. *Leuk Lymphoma* 2018; 59(6) : 1332-37. Epub 2017 Oct 16.
- 18) Najima Y<sup>1)</sup>, Yoshida C (Mito Med Ctr), Iriyama N (Nihon Univ), Fujisawa S (Yokohama City Hosp), Wakita H (Narita Red Cross Hosp), Chiba S (Tsukuba Univ), Okamoto S (Keio Univ), Kawakami K (Kanagawa Pref Central Hosp), Takezako N (Disaster Med Ctr), Kumagai T (Ohme Municipal General Hosp), Ohyashiki K (Tokyo Med Univ), Taguchi J (Shizuoka Red Cross Hosp), Yano S, Igarashi T (Gunma Pref Cancer Ctr), Kouzai Y (Tama Synthesis Med Ctr), Morita S (Kyoto Univ), Sakamoto J (Tokai Central Hosp), Sakamaki H<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> Komagome Hosp), Inokuchi K (Nippon Med Univ). Regulatory T cell inhibition by dasatinib is associated with natural killer cell differentiation and a favorable molecular response-The final results of the D-first study. *Leuk Res* 2018; 66 : 66-72.
- 19) Sakura T (Saiseikai Maebashi Hosp), Hayakawa F<sup>1)</sup>, Sugiura I (Toyohashi Municipal Hosp), Murayama T (Hyogo Cancer Ctr), Imai K (Sapporo Hokuyu Hosp), Usui N, Fujisawa S (Yokohama City Univ), Yamauchi T (Univ Fukui), Yujiri T (Yamaguchi Univ), Kakihana K (Komagome Hosp), Ito Y (Tokyo Med Univ), Kanamori H (Kanagawa Cancer Ctr), Ueda Y (Kurashiki Central Hosp), Miyata Y<sup>2)</sup>, Kurokawa M (Univ Tokyo), Asou N (Saitama Med Univ), Ohnishi K (Japanese Red Cross Aichi Blood Ctr), Ohtake S (Kanazawa Univ), Kobayashi Y (Natl Cancer Ctr), Matsuo K (Aichi Cancer Ctr Res Inst), Kiyoi H<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> Nagoya Univ), Miyazaki Y (Nagasaki Univ), Naoe T<sup>2)</sup> (<sup>2</sup> Natl Hosp Org Nagoya Med Ctr). High-dose methotrexate therapy significantly improved survival of adult acute lymphoblastic leukemia: a phase III study by JALSG. *Leukemia* 2018; 32(3) : 626-32.
- 20) Takahashi N (Akita Univ), Tauchi T (Tokyo Med Univ), Kitamura K (Ichinomiya Municipal Hosp), Miyamura K (Japanese Red Cross Nagoya Daiichi Hosp), Saburi Y (Oita Pref Hosp), Hatta Y (Nihon Univ), Miyata Y<sup>1)</sup>, Kobayashi S (Natl Defense Med Coll), Usuki K (NTT Med Ctr Tokyo), Matsumura I (Kindai Univ), Minami Y (Natl Cancer Ctr Hosp East), Usui N, Fukuda T (Tokyo Med Dent Univ), Takada S (Saiseikai Maebashi Hosp), Ishikawa M (Saitama Med Univ), Fujimaki K (Fujisawa City Hosp), Gomyo H (Hyogo Cancer Ctr), Sasaki O (Miyagi Cancer Ctr), Ohishi K (Mie Univ), Miyake T (Shimane Univ), Imai K (Sapporo Hokuyu Hosp), Suzushima H (Kumamoto Shinto General Hosp), Mitsui H (Otemae Hosp), Togitani K (Kochi Med Sch), Kiguchi T (Chugoku Central Hosp), Atsuta Y

(Japanese Data Ctr), Ohtake S (Kanazawa Univ), Ohnishi K (Japanese Red Cross Aichi Blood Ctr), Kobayashi Y (Int Univ Health Welfare), Kiyoi H (Nagoya Univ), Miyazaki Y (Nagasaki Univ), Naoe T<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> Natl Hosp Org Nagoya Med Ctr). Deeper molecular response is a predictive factor for treatment-free remission after imatinib discontinuation in patients with chronic phase chronic myeloid leukemia: the JALSG-STIM213 study. *Int J Hematol* 2018; 107(2): 185-93.

21) Yanada M (Fujita Health Univ), Mori J (Joban Hosp), Aoki J<sup>1)</sup>, Harada K<sup>2)</sup>, Mizuno S (Aichi Med Univ), Uchida N (Toranomon Hosp), Kurosawa S<sup>3)</sup>, Toya T<sup>2)</sup> (<sup>2</sup> Komagome Hosp), Kanamori H<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> Kanagawa Cancer Ctr), Ozawa Y (Japanese Red Cross Nagoya Daiichi Hosp), Ogawa H (Hyogo Coll Med), Henzan H (Hamanomachi Hosp), Iwato K (Hiroshima Red Cross Hosp), Sakura T (Saiseikai Maebashi Hosp), Ota S (Sapporo Hokuyu Hosp), Fukuda T<sup>3)</sup> (<sup>3</sup> Natl Cancer Ctr Hosp), Ichinohe T (Hirshoshima Univ), Atsuta Y (Nagoya Univ, Japanese Data Ctr Hematopoietic Cell Transplantation), Yano S. Effect of cytogenetic risk status on outcomes for patients with acute myeloid leukemia undergoing various types of allogeneic hematopoietic cell transplantation: an analysis of 7812 patients. *Leuk Lymphoma* 2018; 59: 601-9.

22) 川島雅晴, 矢野真吾, 齋藤 健, 横山洋紀, 町島智人, 島田 貴, 矢萩裕一, 小笠原洋治, 杉山勝紀, 高原 忍, 南 次郎, 神山祐太郎, 勝部敦史, 鈴木一史, 土橋史明, 薄井紀子, 相羽恵介. チロシンキナーゼ阻害薬時代の慢性骨髄性白血病に対する同種造血幹細胞移植の治療成績. *日造血細胞移植会誌* 2018; 7(1): 9-16.

## II. 総 説

- 1) 矢萩裕一. 【血液腫瘍に対する免疫療法の新たな展開】CD19を標的とするBiTE抗体blinatumomabの作用機作と臨床開発. *血液内科* 2017; 74(1): 6-12.
- 2) 薄井紀子. 【血液疾患, 診断と治療の trends & topics】慢性骨髄性白血病. *Mebio* 2017; 34(6): 23-32.
- 3) 薄井紀子. 非定型慢性骨髄性白血病と慢性好中球性白血病の病態と診断. *血液内科* 2017; 74(2): 279-84.
- 4) 薄井紀子. Gemtuzumab ozogamicinの臨床効果最近の知見. *血液内科* 2017; 75(3): 381-8.
- 5) 薄井紀子. 【血液腫瘍の最近のトピック】AMLの標準療法とCPX351. *腫瘍内科* 2017; 20(5): 350-7.
- 6) 薄井紀子. 【がん分子標的薬の効果と副作用-期待

される効果と評価-】抗体薬 その他のCD抗体薬(抗CD30抗体薬, 抗CD33抗体薬, 抗CD52抗体薬). *日臨* 2017; 75(9): 1324-31.

- 7) 薄井紀子. 【白血病・リンパ腫・骨髄腫 新時代の造血器腫瘍診療】治療 造血器腫瘍の最新治療戦略 急性骨髄性白血病の治療 病型および予後層別化因子に基づく診療. *Med Pract* 2017; 34(10): 1669-74.
- 8) 薄井紀子. 【白血病診療の実際-最新の診断と治療】成人急性白血病の診療 現状と展望. *日医師会誌* 2017; 145(12): 2573-7.
- 9) 薄井紀子. Current Organ Topics Hematologic Malignancies/Pediatric Malignancies 血液・リンパ系腫瘍 急性白血病 治療の現状と展望 総括. *癌と治療* 2017; 44(5): 378-9.
- 10) 大場理恵, 薄井紀子. 病気のはなし慢性骨髄性白血病. *検と技* 2017; 45(12): 1302-8.

## III. 学会発表

- 1) 鈴木一史, 西脇嘉一, 佐野公司, 香取美津治, 横山洋紀, 川島雅晴, 増岡秀一, 相羽恵介, 矢野真吾. (ポスター) ボルテゾミブを含む初期治療を受けた多発性骨髄腫患者における体重の臨床的意義. 第42回日本骨髄腫学会学術集会. 東京, 5月.
- 2) Suzuki K, Yano S, Nishiwaki K, Shimada T, Yahagi Y, Sugiyama K, Ogasawara Y, Takahara S, Saito T, Minami J, Yokoyama H, Kamiyama Y, Katsube A, Masuoka H, Katori M, Sono K, Kawashima M, Dobashi N, Kaito K, Usui N, Aiba K. (Poster) Clinical implication of granule containing myeloma cells; a long follow-up report. The 8th JSH international Symposium. Miyazaki, May.
- 3) 石井彰子, 南 次郎, 島田 貴, 矢野真吾, 杉山勝紀, 小笠原洋治, 高原 忍, 齋藤 健, 神山祐太郎, 勝部敦史, 町島智人, 郡司匡弘, 仲野 彩, 大島さやか, 服部大樹, 石見公瑠美, 土橋史明, 薄井紀子, 相羽恵介. (口頭) 化学療法が奏効し同種移植を施行し得た二次性骨髄線維症を伴う急性骨髄性白血病 (M6) の1例. 第7回日本血液学会関東甲信越地方会. 松本, 7月.
- 4) 永崎栄次郎, 工藤 麗, 石垣貴之, 井廻良美, 神尾麻紀子, 塩谷尚志, 野木裕子, 鳥海弥寿雄, 小林 直, 武山 浩. (ポスター) 積極的化学療法と集学的治療を行った少数転移乳癌 (OMBC) の長期成績. 第25回日本乳癌学会学術総会. 福岡, 7月. [日乳癌プログラム抄集 2017; 25回: 313]
- 5) 鈴木一史, 西脇嘉一, 佐野公司, 香取美津治, 横山洋紀, 川島雅晴, 増岡修一, 矢野真吾, 土橋史明, 薄井紀子, 相羽恵介. (ポスター) ボルテゾミブを含む初期治療を受けた多発性骨髄腫患者における体重の臨

- 床的意義. 第15回日本臨床腫瘍学会学術集会. 神戸, 7月.
- 6) 仲野 彩, 鈴木一史, 佐野公司, 川島雅晴, 横山洋紀, 香取美津治, 増岡秀一, 西脇嘉一, 相羽恵介. (ポスター) Sweet 病を合併し, 予後不良だった骨髄異形成症候群/骨髄増殖性腫瘍の一例. 第15回日本臨床腫瘍学会学術集会. 神戸, 7月.
- 7) Ishii H, Ohba R, Fukushima R, Shiota Y, Yahagi Y, Dobashi N, Usui N, Yano S. (Poster) Therapy-related acute myeloid leukemia in patients treated for non-Hodgkin lymphomas. 第79回日本血液学会学術集会. 東京, 10月.
- 8) Suzuki K, Nishiwaki K, Yokoyama H, Katori M, Sano K, Kawashima M, Masuoka H, Dobashi N, Usui N, Yano S. (Poster) Elotuzumab, lenalidomide plus demxamethasone in multiple myeloma; a single institute experience. 第79回日本血液学会学術集会. 東京, 10月.
- 9) Gunji T, Yano S, Saito T, Minami J, Yokoyama H, Shimada T, Ogasawara Y, Katsube K, Kamiyama Y, Nakano A, Oshima S, Ishii S, Hosoba R, Tasaki T, Dobashi N, Usui N. (Poster) The retrospective analysis of predictive value of allogeneic stem cell transplantation for NHL. 第79回日本血液学会学術集会. 東京, 10月.
- 10) Hosoba R<sup>1)</sup>, Yahagi Y<sup>1)</sup>, Uryu H<sup>1)</sup>, Yamaguchi K<sup>1)</sup>, Yamazaki Y<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> Kawaguchi Municipal Med Ctr). (Poster) Treatment results in patients with myeloma who are undergoing dialysis. 第79回日本血液学会学術集会. 東京, 10月.
- 11) Oshima S, Saito T, Gunji T, Tasaki T, Usui N, Dobashi N, Shimada T, Uwagawa T, Arakawa Y, Yokoyama H, Minami J, Katsube A, Kamiyama Y, Hayashi K, Nakano A, Hosoba R, Tamura M, Yano S. (Poster) FLU-BU versus BU-CY for myeloid malignancies in allo- HSCT: Single institute retrospective analysis. 第79回日本血液学会学術集会. 東京, 10月.
- 12) Nakano A, Kamiyama Y, Saito T, Shimada T, Yahagi Y, Shiota Y, Minami J, Katsube A, Suzuki K, Gunji T, Ishii S, Oshima S, Hosoba R, Usui N, Yano S. (Poster) The role of HDT/ASCT as consolidative therapy for MCL patients: single institute analysis. 第79回日本血液学会学術集会. 東京, 10月.
- 13) Shiota Y, Dobashi N, Ito Y, Hosoba R, Yamauchi H, Ishii H, Fukushima R, Ohba R, Yahagi Y, Usui N, Yano S. (Poster) Treatment outcomes of patients with primary diffuse large B-cell CNS lymphoma. 第79回日本血液学会学術集会. 東京, 10月.
- 14) Yamauchi H, Yokoyama M<sup>1)</sup>, Misima H<sup>1)</sup>, Nishimura M<sup>1)</sup>, Kusano Y<sup>1)</sup>, Inoue N<sup>1)</sup>, Nishihara A<sup>1)</sup>, Terui Y<sup>1)</sup>, Hatake K<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> The Cancer Inst Hosp). (Poster) Acquired chromosomal abnormalities t (14; 16); del (17p); or del (13q), after receiving chemotherapies predict the poor prognosis of multiple myeloma. 59th ASH (American Society of Hematology) Annual Meeting, Atlanta, Dec. [Blood 2017; 130(Suppl.1) : 3116]
- 15) 鈴木一史, 西脇嘉一, 香取美津治, 横山洋紀, 瓜生英樹, 増岡秀一, 薄井紀子, 矢野真吾. (ポスター) 多発性骨髄腫患者に対する少量シクロホスファミド療法を用いた自家末梢血幹細胞採取. 第40回日本造血細胞移植学会総会. 札幌, 2月.
- 16) 細羽梨花, 齋藤 健, 南 次郎, 勝部敦史, 神山祐太郎, 郡司匡弘, 仲野 彩, 大島さやか, 石井彰子, 土橋史明, 薄井紀子, 島田 貴, 矢野真吾. (ポスター) 強度減弱前処置を用いた臍帯血移植に対する生着不全症例の検討. 第40回日本造血細胞移植学会総会. 札幌, 2月.
- 17) 石井敬人, 齋藤 健, 福島僚子, 仲野 彩, 郡司匡弘, 横山洋紀, 大場理恵, 南 次郎, 塩田祐子, 矢萩裕一, 土橋史明, 薄井紀子, 矢野真吾. (ポスター) 髄外病変を有する急性骨髄性白血病 (AML) に対する同種造血幹細胞移植の後方視的検討. 第40回日本造血細胞移植学会総会. 札幌, 2月.
- 18) 勝部敦史, 齋藤 健, 細羽梨花, 大島さやか, 石井彰子, 仲野 彩, 郡司匡弘, 神山祐太郎, 南 次郎, 島田 貴, 土橋史明, 薄井紀子, 矢野真吾. (ポスター) 悪性リンパ腫に対する自家造血幹細胞移植を併用した AECC 療法と MEAM 療法の比較検討. 第40回日本造血細胞移植学会総会. 札幌, 2月.
- 19) 仲野 彩, 齋藤 健, 神山祐太郎, 勝部敦史, 横山洋紀, 細羽梨花, 石井彰子, 大島さやか, 郡司匡弘, 南 次郎, 土橋史明, 島田 貴, 薄井紀子, 矢野真吾. (ポスター) TKI 単独で治療し同種移植を施行した慢性骨髄性白血病急性転化の6例. 第40回日本造血細胞移植学会総会. 札幌, 2月.
- 20) 平野 慧, 南 次郎, 島田 貴, 齋藤 健, 横山洋紀, 勝部敦史, 神山祐太郎, 郡司匡弘, 石井彰子, 大島さやか, 細羽梨花, 西脇嘉一, 土橋史明, 薄井紀子, 矢野真吾. (口頭) ABO 主不適合同種移植後の後天性赤芽球癆に対しデキサメタゾン大量療法が奏効した骨髄異形成症候群の1例. 第8回日本血液学会関東甲信越地方会. 東京, 3月.

#### IV. 著 書

- 1) 矢野真吾. FN およびがん薬物療法時に起こる感染症の予防 CQ16. がん薬物療法を行う場合 (同種造

血幹細胞異色は除く), どのような患者に抗ヘルペスウイルス薬の予防投与は推奨されるか? 日本臨床腫瘍学会編, 発熱性好中球減少症 (FN) 診療ガイドライン. 改訂第2版, 東京: 南江堂, 2017. p.60-2.

- 2) 島田 貴訳. 4章: 心血管系 V. 造血系, VI. リンパ系. 栗原 敏監修, 大橋十也, 岡野ジェイムス洋尚, 本郷賢一, 横尾 隆監訳. イラストレイテッド統合臨床基礎医学: リッピンコットシリーズ, 東京: 丸善出版, 2018. p.208-22.
- 3) 薄井紀子. III. 造血系・リンパ系疾患 急性骨髄性白血病. 小澤敬也 (東京大), 中尾真二 (金沢大), 松村 到 (近畿大) 編. 血液疾患最新の治療 2017-2019. 東京: 南江堂, 2017. p.119-22.
- 4) 大場理恵, 薄井紀子. 造血器 CQ3. 拳児希望を有する急性白血病に勧められる妊孕性温存療法は? 日本癌治療学会編. 小児, 思春期・若年がん患者の妊孕性温存に関する診療ガイドライン. 2017年版. 東京: 金原出版, 2017. p.123-4.
- 5) Usui N. Inotuzumab ozogamicin for acute lymphoblastic leukemia: clinical pharmacology and therapeutic results. In: Ueda T (Univ Fukui), ed. Chemotherapy for Leukemia: Novel Drugs and Treatment. Singapore; Springer, 2017. p.123-36.

## V. その他

- 1) 伊藤勇太, 野田健太郎, 相羽恵介, 矢野真吾, 藤井常宏 (富士市立中央病院). Pegfilgrastim 投与後に薬剤誘発性血管炎を発症したびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫. 臨血 2017; 58(11): 2238-42.
- 2) Arakawa Y, Tamura M, Aiba K, Morikawa K, Aizawa D, Ikegami M, Yuda M, Nishikawa K. Significant response to ramucirumab monotherapy in chemotherapy-resistant recurrent alpha-fetoprotein-producing gastric cancer: a case report. Oncol Lett 2017; 14(3): 3039-42.
- 3) 西脇嘉一, 佐野公司, 神山祐太郎, 林 和美, 田上晋, 香取美津治, 増岡秀一, 相羽恵介. 成人劇症型再生不良性貧血に対する強度減弱前処置を用いた非血縁者間臍帯血移植. 臨血 2018; 59(1): 64-8.
- 4) 大場理恵, 薄井紀子, 伊藤勇太, 山内浩文, 町島智人, 石井敬人, 福島僚子, 横山洋紀, 塩田祐子, 矢萩裕一, 矢野真吾, 土橋史明, 相羽恵介. Azacitidine 治療が奏効し臍帯血移植を施行した骨髄線維化を伴う骨髄異形成症候群. 臨血 2017; 58(6): 601-6.

## 呼 吸 器 内 科

教授: 桑野 和善	呼吸器内科学, 間質性肺炎, 慢性閉塞性肺疾患
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, 慢性閉塞性肺疾患, 気管支喘息
准教授: 荒屋 潤	呼吸器内科学, 間質性肺炎, 慢性閉塞性肺疾患
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

日本における呼吸器病学は、結核病学一辺倒の時代から、肺生理学中心の時代を経て、遺伝学、生化学、分子生物学における最新技術の進歩によって、感染症、肺癌、気管支喘息、慢性閉塞性肺疾患 (COPD)、間質性肺炎など主要な呼吸器疾患の病態の解明が可能となった。高齢化社会の到来に伴い、呼吸器疾患の重要性は増している。COPD、特発性肺線維症、肺癌など加齢関連肺疾患の病態に関する研究が注目されている。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、呼吸器疾患の指導医が、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。本院、分院含めて出席する年4回の講演会は、著名な講演者を迎える講演会であり、その他にも、新薬や新たな医学の話題があるたびに、Up to dateな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

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。COPD患者の肺組織においてp62, ubiquitinの発現が増加しており、オートファジーによる分解が不十分であることを示している。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。

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が、我々は、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)。

我々は、これまで、COPD病態において、細胞老化とオートファジーが重要な役割を果たすことを発表してきた。現在、喫煙による細胞老化の分子機構、ミトコンドリアの恒常性維持機構についてさら

なる研究を進めており、新たな治療法の確立に寄与したいと考えている。

#### 2) 特発性肺線維症 (IPF)

IPFの患者数は加齢とともに増加する。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細胞老化に陥っている。肺胞上皮細胞がROS, TGF- $\beta$ , 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。

TGF- $\beta$ 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  $\beta$ 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- $\beta$ 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 $\beta$ 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。

IPF肺では、線維化進展部位の肺上皮細胞や線維芽細胞において、オートファジー機能が低下している。肺上皮細胞では、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。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PFGR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)。

アジスロマイシンは、肺線維化モデルを抑制することが知られていたが、その機序が明らかではなかった。我々は、プレオマイシン肺臓炎モデルを用いて、その機序を検討した。アジスロマイシンは、オートファジー活性を軽度低下させる。TGF- $\beta$ の向線維化作用は、NOX4を介する。オートファジー低下は、NOX4に対するユビキチンリガーゼであるCHIPの分解を低下させる。一方で、オートファジー低下は、もう一つのユビキチン・プロテアソーム活性を亢進させることによって、CHIPが結合するNOX4の分解を亢進させる。その結果、TGF- $\beta$ の線維化作用が減弱する (Tsubouchi K, et al. Autophagy 2017; 13(8): 1420-34)。

ピルフェニドンは、抗線維化薬であり、数少ない IPF に対する治療薬である。その作用は、抗炎症、抗線維化作用など多岐にわたるとされるが詳細は不明である。我々は、ピルフェニドンが、マイトファジーに必須の分子である PARK2 の発現を増加させることでマイトファジー活性を亢進させ、ROS 発現低下、PDGF 活性抑制を介して、mTOR 活性を抑制し、線維芽細胞増殖、筋線維芽細胞分化を抑制することを見出した (Kurita Y, et al. *Respir Res* 2017; 18(1) : 114)。

IPF の線維化の過程は、肺上皮細胞の細胞死から始まると考えられている。実際に、IPF やブレオマイシン肺臓炎において、肺上皮細胞には、アポトーシスやネクローシスが認められる。ネクロトーシスは、プログラム細胞死であり、RIPK3 を介する。RIPK3 ノックアウトマウスは、ブレオマイシン肺臓炎に対して抵抗性があり、それは DAMPs の一つである HMGB1 や IL-1 の低下を伴っていた。ネクロトーシスの抑制は、IPF に対する治療戦略としての可能性がある (Lee JM, et al. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2018; 59(2) : 215-24)。

## 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、新規の診断法、治療の確立を目指す。

### 1) 気管支喘息の急性増悪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

気管支喘息の急性増悪の原因として、気道感染は重要である。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、気管支喘息の急性増悪における原因菌呼吸器微生物を明らかにした。さらに通常の検査法と比較して有意に鋭敏な検査法であることを証明した (Yoshii Y, et al. *BMC Pulm Med* 2017; 17(1) : 150)。

### 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、化学療法も奏率が 30~40% と効果は不十分である。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、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)。さらに、同じ方法によって、肺癌の転移病巣や、TKI 抵抗性の肺癌において、高率に TKI に感受性のあるがん細胞を検出できることを証明した (Seki Y, et al. *ESMO Open* 2018; 3(2) : e000292)。

### 3) COPD および気管支喘息患者における術後合併症の危険因子に関する検討

COPD や気管支喘息患者における周術期の合併症に関する検討は、現在の吸入薬が使用される 10 年以上前の検討である。今回我々の検討では、気管支喘息においては、喫煙歴や喘息の重症度が危険因子であり、COPD では、年齢、上腹部手術、長時間の手術がリスク因子であった。吸入薬の適切な使用は、合併症の予防に役立つと考えられる (Numata T, et al. *BMC Pulm Med* 2018; 18(1) : 4)。

## 「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、各教官と確認している。

学生、研修医、レジデント、スタッフ一体となった新入院・退院患者症例のカンファレンスでは、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、気管支鏡カンファレンス、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、及び手術前検討、手術後症例を用いて、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」3編の論文はすでに発表した (Yoshii Y, et al. *BMC Pulm Med* 2017; 17(1): 150, Yoshii Y, et al. *Infect Dis (Lond)* 2016; 48(11-12): 782-8, Shimizu K, et al. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015; 10: 2009-16)。第三病院呼吸器内科は、結核や非結核性抗酸菌症の学会発表や誌上発表を行っている (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行い、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) Yanagisawa H, Hashimoto M, Minagawa S, Takasaka N, Ma R, Moermans C, Ito S, Araya J, Budelsky A, Goodsell A, Baron JL, Nishimura SL. Role of IL-17A in murine models of COPD airway disease. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2017; 312(1): 122-30.
- 2) 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, Okayasu I, Ito S, Kuwano K. Increased levels of prostaglandin E-major urinary metabolite (PGE-MUM) in chronic fibrosing interstitial pneumonia. *Respir Med* 2017; 122: 43-50.
- 3) Tone K, Fujisaki R, Yamazaki T, Makimura K. Enhancing melting curve analysis for the discrimination of loop-mediated isothermal amplification products from four pathogenic molds: use of inorganic pyrophosphatase and its effect in reducing the variance in melting temperature values. *J Microbiol Methods* 2017; 132: 41-5.
- 4) Nakayama T, Yamazaki T, Yo A, Tone K, Mahdi Alshahni M, Fujisaki R, Makimura K. Detection of fungi from an indoor environment using loop-mediated isothermal amplification (LAMP) method. *Biocontrol Sci* 2017; 22(2): 97-104.
- 5) Yamakawa H, Hagiwara E, Kitamura H, Yamanaka Y, Ikeda S, Sekine A, Baba T, Okudela K, Iwasawa T, Takemura T, Kuwano K, Ogura T. Serum KL-6 and surfactant protein-D as monitoring and predictive markers of interstitial lung disease in patients with systemic sclerosis and mixed connective tissue disease. *J Thorac Dis* 2017; 9(2): 362-71.
- 6) Ogata-Suetsugu S, Yanagihara T, Hamada N, Ikeda-Harada C, Yokoyama T, Suzuki K, Kawaguchi T, Maeyama T, Kuwano K, Nakanishi Y. Amphiregulin suppresses epithelial cell apoptosis in lipopolysaccharide-induced lung injury in mice. *Biochem Biophys Res Commun* 2017; 484(2): 422-8.
- 7) Kawaguchi T, Yanagihara T, Yokoyama T, Ogata-Suetsugu S, Hamada N, Harada-Ikeda C, Suzuki K, Maeyama T, Kuwano K, Nakanishi Y. Probulcol attenuates hyperoxia-induced lung injury in mice. *PLoS One* 2017; 12(4): e0175129.
- 8) Kurita Y, Araya J, Minagawa S, Hara H, Ichikawa A, Saito N, Kadota T, Tsubouchi K, Sato N, Yoshida M, Kobayashi K, Ito S, Fujita Y, Utsumi H, Yanagisawa H, Hashimoto M, Wakui H, Yoshii Y, Ishikawa T, Numata T, Kaneko Y, Asano H, Yamashita M, Odaka M, Morikawa T, Nakayama K, Kuwano K. Pirfenidone inhibits myofibroblast differentiation and lung fibrosis development during insufficient mitophagy. *Respir Res* 2017; 18(1): 114.
- 9) Yoshii Y, Okuda KI, Yamada S, Nagakura M, Sugimoto S, Nagano T, Okabe T, Kojima H, Iwamoto T, Kuwano K, Mizunoe Y. Norgestimate inhibits staphylococcal biofilm formation and resensitizes methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* to  $\beta$ -lactam antibiotics. *NPJ Biofilms Microbiomes* 2017; 3: 18.
- 10) Tsubouchi K, Araya J, Minagawa S, Hara H, Ichikawa A, Saito N, Kadota T, Sato N, Yoshida M, Kurita Y, Kobayashi K, Ito S, Fujita Y, Utsumi H, Yanagisawa H, Hashimoto M, Wakui H, Yoshii Y, Ishikawa T, Numata T, Kaneko Y, Asano H, Ya-

mashita M, Odaka M, Morikawa T, Nakayama K, Nakanishi Y, Kuwano K. Azithromycin attenuates myofibroblast differentiation and lung fibrosis development through proteasomal degradation of NOX4. *Autophagy* 2017; 13(8) : 1420-34.

- 11) 山中友美絵, 萩原恵里, 山川英晃, 関根朗雅, 馬場智尚, 小松 茂, 小倉高志. イソニアジド単独耐性肺結核症の臨床的特徴と培養陰性化日数の検討. *結核* 2017; 92(8) : 513-8.
- 12) Kamii Y, Matsui H, Ohgiya M, Matsuki M, Nagoshi S, Kohno S, Sato A, Ohta K. Investigation of chronic obstructive pulmonary disease patients discharged without home mechanical ventilation after in-hospital use of acute non-invasive ventilation. *Med Res Arch* 2017; 5(8) : 1-12.
- 13) Gotts JE, Abbott J, Fang X, Yanagisawa H, Takasaka N, Nishimura SL, Calfee CS, Matthay MA. Cigarette smoke exposure worsens endotoxin-induced lung injury and pulmonary edema in mice. *Nicotine Tob Res* 2017; 19(9) : 1033-9.
- 14) Yokoyama T, Yanagihara T, Suzuki K, Hamada N, Tsubouchi K, Ogata-Suetsugu S, Mikumo H, Ikeda-Harada C, Maeyama T, Kuwano K, Nakanishi Y. Depletion of club cells attenuates bleomycin-induced lung injury and fibrosis in mice. *J Inflamm (Lond)* 2017; 14 : 20.
- 15) 沼田尊功, 稲木俊介, 小島 淳, 石川威夫, 原 弘道, 中山勝敏, 桑野和善. 当院における肺 Mycobacterium abscessus complex 感染症の臨床的検討. *結核* 2017; 92(10) : 587-93.
- 16) Yoshii Y, Shimizu K, Morozumi M, Chiba N, Ubukata K, Uruga H, Hanada S, Wakui H, Minagawa S, Hara H, Numata T, Saito K, Araya J, Nakayama K, Kishi K, Kuwano K. Detection of pathogens by real-time PCR in adult patients with acute exacerbation of bronchial asthma. *BMC Pulm Med* 2017; 17(1) : 150.
- 17) Suzuki K, Yanagihara T, Yokoyama T, Maeyama T, Ogata-Suetsugu S, Arimura-Omori M, Mikumo H, Hamada N, Harada E, Kuwano K, Harada T, Nakanishi Y. Bax-inhibiting peptide attenuates bleomycin-induced lung injury in mice. *Biol Open* 2017; 6(12) : 1869-75.

## II. 総 説

- 1) 門田 宰, 吉岡祐亮, 藤田 雄, 落谷孝広. 細胞外小胞・エクソソーム研究の最前線 臨床応用を目指して. *日薬理誌* 2017; 149(3) : 119-22.
- 2) 小林賢司, 荒屋 潤, 皆川俊介, 原 弘道, 齊藤那

由多, 門田 宰, 佐藤奈穂子, 吉田昌弘, 坪内和哉, 栗田裕輔, 伊藤三郎, 藤田 雄, 高坂直樹, 内海裕文, 柳澤治彦, 橋本典生, 和久井大, 小島 淳, 清水健一郎, 沼田尊功, 河石 真, 金子由美, 尾高 真, 森川利昭, 中山勝敏, 桑野和善. PARK2 介在性マイトファジーによる特発性肺線維症病態の制御. *分子呼吸器病* 2017; 21(1) : 107-11.

- 3) 荒屋 潤, 皆川俊介, 原 弘道, 桑野和善. 【呼吸器疾患と慢性炎症】呼吸器疾患とオートファジー. 別冊 *Bio Clin* 2017; 6(1) : 58-63.
- 4) 齊藤那由多, 荒屋 潤, 伊藤三郎, 桑野和善. Lamin B1 発現低下の COPD 病態における役割. *分子呼吸器病* 2017; 21(1) : 70-3.
- 5) Kadota T, Yoshioka Y, Fujita Y, Kuwano K, Ochiya T. Extracellular vesicles in lung cancer-From bench to bedside. *Semin Cell Dev Biol* 2017; 67 : 39-47.
- 6) 桑野和善, 荒屋 潤, 原 弘道, 皆川俊介. 【細胞老化 update】加齢関連肺疾患における細胞老化とオートファジー. *アンチ・エイジ医* 2017; 13(4) : 49-56.
- 7) 関 好孝, 河野隆志. 【肺がん-個別化医療の時代】EGFR・ALK 以外の遺伝子変異とその治療薬. *カレントセラピー* 2017; 35(8) : 736-42.
- 8) 田村休応, 須藤一起, 田村研治. 【がん転移学(下)-がん転移のメカニズムと治療戦略: その基礎と臨床-】原発臓器別の転移性腫瘍(転移がん)の治療子宮体癌. *日臨* 2017; 75(増刊9 がん転移学(下)) : 259-62.

## III. 学会発表

- 1) 金子由美, 中山勝敏, 川本浩徳, 伊藤晶彦, 市川昌博, 齊藤那由多, 坪内和哉, 佐藤奈穂子, 吉田昌弘, 栗田裕輔, 内海裕文, 柳澤治彦, 橋本典生, 和久井大, 皆川俊介, 石川威夫, 沼田尊功, 原 弘道, 荒屋 潤, 小林伸行, 近藤一博, 桑野和善. (ポスター) 新規の virus 関連疲労指標は喘息の難治性や増悪と関連する. 第 57 回日本呼吸器学会学術講演会. 東京, 4 月.
- 2) 桑野和善. (特別講演 3) 肺線維症の病態と新たな治療標的-細胞死, 細胞老化とオートファジー-. 第 57 回日本呼吸器学会学術講演会. 東京, 4 月.
- 3) 佐藤奈穂子, 荒屋 潤, 皆川俊介, 原 弘道, 齊藤那由多, 坪内和哉, 吉田昌弘, 栗田裕輔, 市川昌博, 小林賢司, 伊藤三郎, 石川威夫, 沼田尊功, 金子由美, 尾高 真, 森川利昭, 中山勝敏, 桑野和善. (ミニシンポジウム) PARK2 ノックアウトマウスに対する長期喫煙曝露の検討. 第 57 回日本呼吸器学会学術講演会. 東京, 4 月.
- 4) 宮川英恵, 関 好孝, 齋藤桂介, 小島彩子, 保坂悠介, 渡邊直昭, 藤崎育実, 細田千晶, 劉 楷, 関 文, 木下 陽, 竹田 宏, 桑野和善. (ポスター) 術前肺

- 機能検査で発見された COPD 合併手術例への治療介入に関する臨床的検討. 第 57 回日本呼吸器学会学術講演会. 東京, 4 月.
- 5) 吉田昌弘, 皆川俊介, 荒屋 潤, 原 弘道, 市川晶博, 斉藤那由多, 佐藤奈穂子, 坪内和哉, 栗田裕輔, 石川威夫, 沼田尊功, 金子由美, 中山勝敏, 桑野和善. (ミニシンポジウム) 新規細胞死フェロトーシスの COPD 病態への関与. 第 57 回日本呼吸器学会学術講演会. 東京, 4 月.
- 6) Kadota T, Yoshioka Y, Fujita Y, Araya J, Kuwano K, Ochiya T. (Symposium Session 17: EVs in Tissue Repair and Inflammation) Myofibroblast-derived extracellular vesicles promote epithelial cell senescence in idiopathic pulmonary fibrosis. ISEV2017 (International Society for Extracellular Vesicles Annual Meeting). Toronto, May.
- 7) Kamii Y, Suzuki J, Matsui H, Matsuki M, Nagoshi S, Ohgiya M, Inoue E, Kawashima M, Ohshima N, Yamane A, Ohta K. (Poster) Comparison of clinical features of chronic pulmonary aspergillosis between patients with and without eosinophilia. ATS 2017 (American Thoracic Society 2017 International Conference). Washington, D.C., May.
- 8) 石川威夫, 山田真紗美, 川本浩徳, 伊藤晶彦, 市川晶博, 斉藤那由多, 坪内和哉, 栗田裕輔, 内海裕文, 和久井大, 皆川俊介, 沼田尊功, 荒屋 潤, 金子由美, 中山勝敏, 桑野和善. (口頭) 当院におけるびまん性肺胞出血症例の臨床的検討. 第 40 回日本呼吸器内視鏡学会学術集会. 長崎, 6 月.
- 9) 沼田尊功, 皆川俊介, 石川威夫, 原 弘道, 荒屋 潤, 中山勝敏, 桑野和善. (ポスター) 当院における重症気管支喘息患者に対する mepolizumab 使用例の検討. 第 66 回日本アレルギー学会学術大会. 東京, 6 月.
- 10) 関 好孝, 小島彩子, 保坂悠介, 渡邊直昭, 細田千晶, 劉 楷, 宮川英恵, 木下 陽, 齋藤桂介, 桑野和善. (ポスター) 当院におけるシスプラチン含有ショートハイドレーション化学療法での 70 歳以上の高齢者における忍容性の検討. 第 15 回日本臨床腫瘍学会学術集会. 神戸, 7 月.
- 11) Saito N, Araya J, Ito S, Kadota T, Yoshida M, Ichikawa A, Kurita Y, Tsubouchi K, Sato N, Kobayashi K, Minagawa S, Hara H, Kawamoto H, Ito A, Utsumi H, Yanagisawa H, Hashimoto M, Wakui H, Ishikawa T, Numata T, Kaneko Y, Nakayama K, Kuwano K. Role of lamin B1 in COPD pathogenesis. ERS2017 (European Respiratory Society International Congress 2017). Milan, Sept.
- 12) Tsubouchi K, Araya J, Minagawa S, Hara H, Saito N, Ichikawa A, Sato N, Yoshida M, Kurita Y, Numata T, Kaneko Y, Nakayama K, Kuwano K. (Poster) Azithromycin-mediated CHIP regulation promotes proteasomal degradation of NOX4. ERS International Congress 2017 (The 27th International Congress of the European Respiratory Society). Milan, Sept.
- 13) Yoshida M, Minagawa S, Araya J, Hara H, Hosaka Y, Ichikawa A, Saito N, Tsubouchi K, Nakayama K, Kuwano K. (Poster) Involvement of ferroptosis in COPD pathogenesis. ERS International Congress 2017 (The 27th International Congress of the European Respiratory Society). Milan, Sept.
- 14) 細田千晶, 関 好孝, 宮川英恵, 栗田裕輔, 桑野和善. (ポスター) 高齢者進行非小細胞肺癌に対する EGFR-TKI の有効性と安全性に関する検討. 第 58 回日本肺癌学会学術集会. 横浜, 10 月.
- 15) Watanabe S, Takeda Y, Kawamoto H, Fujimoto S, Naka G, Sugiyama H. (Poster) Propensity score-adjusted survival analysis of non-small cell lung cancer patients with acquired resistance to EGFR-TKI. IASLC WCLC 2017 (International Association for the study of Lung Cancer 18th World Conference on Lung Cancer). Yokohama, Oct.
- 16) Tamura N, Horinouchi H, Sekine K, Matsumoto Y, Murakami S, Goto Y, Kanda S, Fujiwara Y, Yamamoto N, Ohe Y. (Poster) Efficacy of subsequent cytotoxic chemotherapy after nivolumab for patients with advanced non-small cell lung cancer. ESMO (European Society for Medical Oncology) Asia 2017 Congress. Singapore, Nov.
- 17) Kazuyori T, Tamura N, Sasaki R, Hirano Y, Tone K, Shinohara W, Kojima A, Kuwano K. (Poster) The effect of carboplatin paclitaxel and bevacizumab for advanced non-small cell lung cancer with malignant pleural effusion. APSR 2017 (22nd Congress of the Asian Pacific Society of Respiriology). Sydney, Nov.
- 18) Tone K, Ogawa H, Makimura K. (Poster) Utility of Bjerkantera adusta specific real-time PCR method for detection of itraconazole responders in unexplained chronic cough patients. APSR 2017 (22nd Congress of the Asian Pacific Society of Respiriology). Sydney, Nov.
- 19) Fujimoto S, Suzuki M, Ibusuki R, Tamura K, Matsubayashi S, Sakamoto K, Shiozawa A, Kobayashi K, Yamamoto S, Miyawaki E, Hashimoto M, Ishii S, Morino E, Takasaki J, Naka G, Sato T, Iikura M, Izumi S, Takeda Y, Sugiyama H. (Oral) Clinical investigation of the efficacy of the pulse oximetry-capnometer "Capno-EyeR" in respiratory failure patients-comparison between PaCO<sub>2</sub>, PvCO<sub>2</sub>, PtcCO<sub>2</sub> and EtCO<sub>2</sub>.

APSR 2017 (22nd Congress of the Asian Pacific Society of Respiriology). Sydney, Nov.

- 20) Yamakawa H, Kitamura H, Takemura T, Yamanka Y, Katano T, Tabata E, Shintani R, Sadoyama S, Ikeda S, Okuda R, Sekine A, Oda T, Baba T, Okudela K, Iso S, Iwasawa T, Komatsu S, Hagiwara E, Sato S, Suzuki Y, Ogura T. (Poster) Prognostic factor and disease behavior of fibrotic nonspecific interstitial pneumonia. APSR 2017 (22nd Congress of the Asian Pacific Society of Respiriology). Sydney, Nov.

#### IV. 著 書

- 1) 渡部淳子, 藤原 豊. 第1章: 肺癌 非小細胞肺癌 Osimertinib. 大津 敦 (国立がん研究センター東病院) 総監修. エビデンスに基づいた癌化学療法ハンドブック 2017. 大阪: メディカルレビュー社, 2017. p.80-2.
- 2) 桑野和善. 3. 呼吸器疾患 4. 間質性肺疾患 3-20. 特発性間質性肺炎 (IIPs). 猿田享男 (慶應義塾大), 北村惣一郎 (国立循環器病研究センター) 監修. 1336 専門家による私の治療. 2017-18 年度版. 東京: 日本医事新報社, 2017. p.208-10.

#### V. その他

- 1) Hashimoto M, Kuriwa S, Kojima A, Shinhuku K, Sato A, Sasaki R, Hasegawa T, Ito A, Utsumi H, Yanagisawa H, Wakui H, Minagawa S, Kojima J, Numata T, Hara H, Araya J, Kaneko Y, Nakayama K, Kuwano K. Mild lung tuberculosis in a patient suffering from status epilepticus caused by the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH). Intern Med 2017; 56(4): 429-33.
- 2) Watanabe S, Kaneko Y, Kawamoto H, Maehara T, Baba Y, Fujisaki I, Saito N, Ryu K, Seki A, Horikiri T, Kinoshita A, Takeda H, Saito K, Kuwano K. Paradoxical response with increased tumor necrosis factor- $\alpha$  levels to anti-tuberculosis treatment in a patient with disseminated tuberculosis. Respir Med Case Rep 2017; 20: 201-4.
- 3) Baba Y, Kaneko Y, Fujisaki I, Kawamoto H, Yamauchi H, Ryu K, Saito N, Watanabe S, Horikiri T, Yoshii Y, Seki A, Kinoshita A, Takeda H, Saito K, Kuwano K. Diffuse Large B-cell Lymphoma Coexistent with Tuberculous Pleurisy Diagnosed by Diagnostic Thoracoscopy. Med Res Arch 2017; 5(6): 1-13.
- 4) Hosoda C, Hosaka Y, Ryu K, Kinoshita A, Saito K, Kuwano K. Pleuritis associated with primary Sjogren syndrome. Respir Case Rep 2017; 6(2): e00285.
- 5) Hara H, Utsumi H, Wakui H, Yanagisawa H,

Hashimoto M, Kuwano K. Drug reaction or metastatic lung cancer? Cleve Clin J Med 2017; 84(12): 914-5.

## 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：花岡 一成	内科学，腎臓病学，透析療法
准教授：常喜 達裕	総合診療，脳神経外科学
准教授：小此木英男	内科学，腎臓病学，透析療法

### 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た。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。本事業は本年度が最終年度であり，成果報告書を作成した。

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，後期レジデントに対して，総ての入院患者に主治医として担当させた。毎週受け持ち症例のケースカンファレンスを開催し，研修医，後期レジデントにプレゼンテーションをさせ，症例のまとめ方や発表方法を指導した。

##### 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) 血球減少症を呈した後天性免疫不全症候群の症例，副腎摘出術後に糖尿病・高血圧・心機能に改善を認めたCushing症候群の症例，好酸球性髄膜炎を発症し診断に苦慮した寄生虫症の症例の経験し，詳細な検討を行った。

2) 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。膠原病患者の呼吸を採取し，HPLCによる解析を行っている。

#### III. 第三病院

##### 1. 教育

5・6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，認知症サポート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、巨細胞性血管炎に関する検討

オーバーラップする2つの疾患の臨床的検討を行った。

2) 心肺蘇生不要支持 (DNAR) に関する検討

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

3) 高齢者の肺炎に関する検討

肺炎で入院した症例の臨床的検討を行った。

#### 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・研修医教育を先頭に立ってけん引している。また、他学学生の見学実習も積極的に受け入れている。研修医教育に於けるポートフォリオおよび e-portfolio の構築と運用を継続して行っている。厚生労働省からの視察があり、高い評価を得た。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ているが、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している。

###### 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、臨床倫理的な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2014年に設立され、現在まで順調に運営している。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。臨床倫理委員会の活動に対し、2018年2月に実施された病院機能評価において、S評価を得た。

###### 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。第三病院総合診療部と共同で、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。

###### 7) アドバンスケアプランニング (ACP) についての研究

高齢多死社会を迎え、厚生労働省による「人生の最終段階における医療・ケアの決定プロセスに関するガイドライン」においても重視され、日本医師会も、普及のためのパンフレットを公表するに至った。ACP については、10年近く前から普及活動を行ってきたが、これを地域の医療、介護職の中で共有するための方略についての調査研究を、第三病院総合診療部と共同で開始している。

#### 「点検・評価」

##### 1. 本院

###### 1) 教育

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、クリニカルクラークシップに基づいた外来実習をさらに推進する必要がある。

###### 2) 研究

症例報告を日本プライマリケア連合学会と日本内

科学会地方会で行った。

## 2. 葛飾医療センター

### 1) 教育

救急、入院患者の診療を通して広く内科一般の診断、治療に関して基礎的なアプローチ法を研修医、後期レジデントに経験させた。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、多くの内科急性期疾患（肺炎、脳梗塞、不明熱）の診療経験をを通して卒後教育を行うことができたと考えている。

### 2) 研究

症例報告を成医会葛飾支部会と日本内科学会地方会で行った。研究報告に関しては、「日本人1型糖尿病家系における非HLA遺伝子の連鎖と両親からの遺伝様式の検討」という演題で学会発表と論文投稿を行った。

## 3. 第三病院

### 1) 教育

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。

リウマチ性多発筋痛症と巨細胞性血管炎年齢、性別はほぼ同じであるが、炎症反応、MMP-3などには大きな差があった。

### 2) 研究

DNARに関する検討では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大学病院、市中病院とも同様の結果であった。POLSTについてはほとんど知られていなかった。

当院では市中肺炎（CAP）より、医療介護関連肺炎（NHCAP）の方が多く、NHCAPの方が年齢が高く、重症度も重かった。炎症データは有意差なく、使用された抗菌薬、予後についても大きな差はなかった。起炎菌の判明率はNHCAPで低かった。

## 4. 柏病院

### 1) 教育

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、アドバイスを与えている。

### 2) 研究

文部科学省未来医療研究人材養成拠点形成事業の一環として「慈恵医大柏病院総合診療セミナー」も開設され、2017年度は柏市社会福祉協議会との共催で、「アドバンス・ケア・プランニング（ACP）について考えよう～ACPを地域で共有するために～」のテーマで開催した。

DNAR、POLSTに関する現況調査に関しては、

全国の病院で実施したアンケート調査の結果を、日本病院総合診療医学会で発表した。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) 根本昌実, 佐々木敬, 溝渕杏子, 藤本 啓, 比企能人, 大橋十也, 宇都宮一典. 日本人1型糖尿病家系における非HLA遺伝子の連鎖と両親からの遺伝様式の検討. 適応医 2017; 21(2): 2-7.
- 2) Noro I, Roter DL (Johns Hopkins Univ), Kurosawa S (Tohoku Univ), Miura Y, Ishizaki M (Univ Tokyo). The impact of gender on medical visit communication and patient satisfaction within the Japanese primary care context. Patient Educ Couns 2018; 101(2): 227-32.

### II. 総 説

- 1) 大野岩男. 【高尿酸血症・痛風治療薬の臨床薬理】フェブキソスタット. 高尿酸血症と痛風 2017; 25(2): 134-40.
- 2) 大野岩男. 【高尿酸血症－基礎・臨床の最新知見－】高尿酸血症の臨床 高尿酸血症の治療 高尿酸血症の治療目標. 日臨 2017; 75(12): 1843-7.
- 3) 大野岩男. 【高尿酸血症・痛風－診断と治療の新展開】高尿酸血症と腎障害. カレントセラピー 2017; 35(7): 644-50.
- 4) 大野岩男. 突然の激痛！痛風を防げ. きょうの健康 2017; 6月号: 70-7.
- 5) 三浦靖彦, 山田高広, 村瀬樹太郎, 大野岩男. 【在宅医療臨床倫理(患者と家族の意思決定支援について)】医療処置の選択と中止. 日在宅医会誌 2017; 18(2): 197-202.
- 6) 三浦靖彦, 桑野稔啓, 山田高広, 村瀬樹太郎, 大野岩男. 【臨床に活かす！倫理カンファ】倫理カンファ・各科のケース 透析医療の倫理的側面と臨床倫理コンサルテーション. Mod Physician 2018; 38(1): 37-40.
- 7) 三浦靖彦. 【慢性疾患にかかわる臨床倫理】慢性腎不全診療における倫理的問題点. 臨床倫理 2018; 6: 80-3.

### III. 学会発表

- 1) 大野岩男, 柴垣有吾, 木村健二郎, 細谷龍男. 高尿酸血症合併CKD患者の腎機能低下に対するフェブキソスタットの効果－プラセボ対照二重盲検試験FEATHER study－. 第51回日本痛風・核酸代謝学会総会, 米子, 2月.
- 2) Ohno I. Relationship between hyperuricemia and

chronic kidney disease. 2nd Experts in Asia for Gout and hyperuricemia (EAGER). Fukuoka, Apr.

- 3) 根本昌実, 佐々木敬, 溝瀆杏子, 藤本 啓, 比企能人, 大橋十也, 宇都宮一典. 日本人1型糖尿病家系における非HLA遺伝子の連鎖と両親からの遺伝様式の検討. 第21回日本適応医学会学術集会. 東京, 12月.
- 4) 岩下紗子, 小此木英男, 菅原紗世, 常喜達裕, 関正康, 大野岩男. 心窩部から背部にかけての疼痛で発症し, 孤立性腹腔動脈解離と診断し得た一例. 日本内科学会第636回関東地方会. 東京, 10月.
- 5) 相木浩子, 田部井功, 友野義晴, 石川幹子, 山田 恵, 吉田和代, 栗原香織, 上村苑子, 鈴木由依, 染谷 茜, 遠藤彰一郎, 山田高広, 小沼宗大, 平本 淳. NST介入終了後の転機についての調査. 第33回日本静脈経腸栄養学会学術総会. 横浜, 2月.
- 6) 上村苑子, 田部井功, 栗原香織, 鈴木由井, 染谷 茜, 遠藤正一郎, 山田めぐみ, 相木浩子, 吉田和代, 石川幹子, 山田高広, 平本 淳, 平島 徹. 栄養サポートチームによる介入の現状と課題の検討～薬剤師の視点より～. 第33回日本静脈経腸栄養学会学術総会. 横浜, 2月.
- 7) 千田 操, 濱口明彦, 寺田高子, 柴さや香, 小川佳那, 忽滑谷和孝, 荒井賞枝, 三浦靖彦. 当院緩和ケアチームにおける非がん患者の介入状況. 第22回日本緩和医療学会学術大会. 横浜, 6月.
- 8) 尾藤誠司, 門岡康弘, 浅井 篤, 三浦靖彦, 木澤義之. 厚生労働省「プロセスガイドライン」を臨床実践に具現化するための「5STEPアプローチ」の開発と研修コンテンツの作成. 日本生命倫理学会第29回年次大会. 宮崎, 12月.
- 9) Shimizu A, Okonogi H, Kawamura T, Yokote S, Suyama M, Matsumoto K, Koike K, Tsuboi N, Miyazaki Y, Ikeda M, Ogura M, Yokoo T. Significance of cardio-ankle vascular index in the long-term renal prognosis of patients with non-diabetic chronic kidney disease. ASN (American Society of Nephrology) Kidney Week 2017. New Orleans, Nov.

#### IV. 著 書

- 1) 小此木英男. 第II部: 疾患・病態別の栄養ケア・マネジメント 7. 腎・尿路疾患 7・4. 慢性腎臓病 (CKD). 飯田薫子<sup>1)</sup>, 市 育代<sup>1)</sup>, 近藤和雄<sup>1)2)</sup> (<sup>2</sup> 東洋大), 脊山洋右<sup>1)3)4)</sup> (<sup>1</sup> お茶の水女子大, <sup>3</sup> 東京医療保健大, <sup>4</sup> 東京大), 丸山千寿子 (日本女子大) 編. 臨床栄養学: 新スタンダード栄養・食物シリーズ12. 東京: 東京化学同人, 2017. p.166-70.

#### V. その他

- 1) 大野岩男. 卒前から生涯学習に亘る総合診療能力開

発—地域における臨床研究の推進を目指して—. 文部科学省未来医療研究人材養成拠点形成事業 テーマB「リサーチマインドを持った総合診療医の養成」第5回公開フォーラム. 仙台, 12月.

- 2) 三浦靖彦. II. エキスパートヒアリング (講義内容要約) 2. 人生の最終段階の医療について 最新の動向. 平成29年度厚生労働省老人保健事業推進補助金 老人保健健康増進等事業分 認知症の症状が進んできた段階における終末期ケアの在り方に関する調査研究事業報告書 2018: 20-6, 109-16.

## 精神医学講座

教授：繁田 雅弘	老年精神医学
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
准教授：鬼頭 伸輔	精神生理学
講師：伊藤 達彦	総合病院精神医学, 精神腫瘍学
講師：川上 正憲	精神病理学, 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. 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。本学ウイルス学講座との共同研究としてDNAメチル化を指標とした認知症のバイオマーカーの研究を継続しておりDNAメチル化がBPSDの発現に関与する影響についての研究を行っている。また、前頭側頭葉変性症の早期診断法開発および自然歴に影響する臨床・遺伝因子の探索に関する多施設共同研究を継続している。さらに糖尿病・代謝・内分泌内科学講座と協同で認知機能障害を有する老年期2型糖尿病患者に対する治療方針の妥当性の検討の研究も行っている。また放射線医学総合研究所との共同研究にて変性疾患や精神症状のタウイメージングに関する研究を行っている。

#### 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、高齢者に対する森田療法の適応、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. 薬物依存の形成機序に関する研究、2. 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、3. 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(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. 安静時機能的MRIを用いた、D2/3受容体を介した抗精神病薬による顕現性回路の調整メカニズムに関する研究、3. 統合失調症患者におけるアドヒアランスの質的研究を行った。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. 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、妊娠中で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の妊娠に関する臨床的研究を進める予定である。

#### V. 精神生理学研究会

1. CAP法を用いた認知行動療法による睡眠構造に与える影響、2. 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、3. 反復性過眠症の治療薬に関する研究、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. 漢方薬による睡眠障害に対する効果に関する検討、6. 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、などを開始あるいは継続した。

#### VI. ニューロモデュレーション研究会

わが国では、およそ100万人の気分障害患者が治療を受けている。一方、治療抵抗性を示すうつ病や双極性うつ病患者への利用可能な治療の選択肢は限

られている。研究会のミッションは、反復経頭蓋磁気刺激 (rTMS) のような侵襲性の低いニューロモデュレーションによって、そのような患者の症状を緩和させることを目指している。さらに、国内外の企業と連携しながら、アンメットニーズに応じた医療機器開発およびレギュラトリーサイエンス研究を推進している。現在、取り組んでいる課題は次の通りである。1. rTMS の国内承認に伴う使用成績調査、2. 先進医療制度を利用した双極性うつ病への適応拡大、3. 維持療法の開発に関する臨床研究、4. 新規刺激条件の開発に関する臨床研究、5. リワーク患者への rTMS 導入に関する臨床研究、6. 磁気けいれん療法 (MST) の開発、7. Computerized cognitive training (CCT) の開発。2017 年 9 月にニューロモデュレーション研究会を設置し、2018 年度に向けて、上記の研究および診療の準備を鋭意すすめている。

#### Ⅶ. 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。

#### Ⅷ. 精神病理・精神療法・児童精神医学研究会

レジデントへの精神療法マインド涵養のためのスーパービジョン (スーパーバイザー: 牛島定信先生、症例提示: 川上、瀬戸) を2回開催した。第24回臨床精神病理ワークショップ (東京) で「抑うつ状態を呈したスキゾイド病理を持つ女性例ーその診断と治療をめぐるー」と題して発表を行った。第64回日本病跡学会総会において「森田正馬の病跡ー健康生成 (サリュートジェネシス) の観点からー」と題して発表を行った。今後は、1. スーパービジョンの継続、2. ポストモダンにおける生の欲望 (森

田正馬) の有用性の吟、3. ポストモダンにおける森田神経質の亜型に関する研究を行っていく方針である。

#### Ⅸ. 臨床心理学研究会

2017 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、アートセラピー、治療的アセスメント、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。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」

2017 年度においても、9 部門の研究会からなる研究活動を行い、基礎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。研究活動においては、従来通り、それぞれの研究会が積極的に研究費を獲得して研究を行い、活発な学会発表がなされている。しかし、原著論文、特に、学術的に権威のある国際誌などへの投稿は多いとはいえず、今後、より厳密な研究計画に基づいた独創的な研究が求められる。さらに、各研究部門での独立した研究テーマにとどまらず、教室全体として大きな研究目標を設け、基礎と臨床のジョイントした研究を計画する必要性を感じている。

#### 研究業績

##### I. 原著論文

- 1) Shinagawa S, Shigenobu K, Tagai K, Fukuhara R, Kamimura N, Mori T, Yoshiyama K, Kazui H, Nakayama K, Ikeda M. Violation of laws in frontotemporal dementia: a multicenter study in Japan. *J Alzheimers Dis* 2017; 57(4): 1221-7.
- 2) Chung JK, Plitman E, Nakajima S, Caravaggio F, Iwata Y, Gerretsen P, Kim J, Takeuchi H, Shinagawa S, Patel R, Chakravarty MM, Graff-Guerrero A; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Hippocampal and clinical trajectories of mild cognitive impairment with suspected non-Alzheimer's disease pathology. *J Alzheimers Dis* 2017; 58(3): 747-62.
- 3) Nagata T, Nakajima S, Shinagawa S, Plitman E, Graff-Guerrero A, Mimura M, Nakayama K. Baseline predictors of antipsychotic treatment continuation

and response at week 8 in patients with Alzheimer's disease with psychosis or aggressive symptoms: an analysis of the CATIE-AD Study. J Alzheimers Dis 2017; 60(1): 263-72.

- 4) Chung JK, Plitman E, Nakajima S, Caravaggio F, Iwata Y, Gerretsen P, Kim J, Takeuchi H, Shinagawa S, Patel R, Chakravarty MM, Graff-Guerrero A. The effects of cortical hypometabolism and hippocampal atrophy on clinical trajectories in mild cognitive impairment with suspected non-Alzheimer's pathology. J Alzheimers Dis 2017; 60(2): 341-7.
- 5) Ito H, Kawaguchi H, Kodaka F, Takuwa H, Ikoma Y, Shimada H, Kimura Y, Seki C, Kubo H, Ishii S, Takano H, Suhara T. Normative data of dopaminergic neurotransmission functions in substantia nigra measured with MRI and PET: neuromelanin, dopamine synthesis, dopamine transporters, and dopamine D2 receptors. Neuroimage 2017; 158: 12-7.
- 6) Kubota M, Nagashima T, Takano H, Kodaka F, Fujiwara H, Takahata K, Moriguchi S, Kimura Y, Higuchi M, Okubo Y, Takahashi H, Ito H, Suhara T. Affinity states of striatal dopamine D2 receptors in antipsychotic-free patients with schizophrenia. Int J Neuropsychopharmacol 2017; 20(11): 928-35.
- 7) Nagata T, Nakajima S, Shinagawa S, Plitman E, Graff-Guerrero A, Mimura M, Nakayama K. Psychosocial or clinico-demographic factors related to neuropsychiatric symptoms in patients with Alzheimer's disease needing interventional treatment: analysis of the CATIE-AD study. Int J Geriatr Psychiatry 2017; 32(12): 1264-71.
- 8) Tagai K, Shinagawa S, Kada H, Inamura K, Nagata T, Nakayama K. Anosognosia in mild Alzheimer's disease is correlated with not only neural dysfunction but also compensation. Psychogeriatrics 2018; 18(2): 81-8.
- 9) 互 健二, 品川俊一郎, 西根 久, 平川淳一, 樋口英二郎, 繁田雅弘. 【超高齢化社会の精神科診療】老年期精神疾患とレビー小体型認知症との鑑別におけるスクリーニングツールとしてのパレイドリアテストの有用性. 臨精医 2017; 46(11): 1385-93.
- 10) 館野 歩. 森田療法と Acceptance and Commitment Therapy (ACT) の完成に与えた文化的影響. こころと文化 2018; 17(1): 47-55.

## II. 総 説

- 1) 小高文聰, 石井洵平, 宮田久嗣. 【身体疾患に見られる精神症状の診断と治療】肝障害に併発する精神症状とその治療的アプローチ. 臨精薬理 2017; 20(4):

421-7.

- 2) 山寺 亘. 【認知症と睡眠をめぐる】加齢に伴う睡眠構造の変化. 老年精医誌 2017; 28(4): 329-34.
- 3) 館野 歩. 【強迫症の理解と治療の新たな展開 II】強迫症の森田療法. 精神科治療 2017; 32(4): 491-6.
- 4) 品川俊一郎. 【認知症 1,000 万人時代を目前に控えて-最新の診断, マネジメント, そして分子標的治療へ】非 Alzheimer 型認知症の病態研究の最前線前頭側頭葉変性症. 内科 2017; 120(2): 243-6.
- 5) 山寺 亘. 【精神医学症候群 (第 2 版) -不安症から秩序破壊的・衝動制御・素行症まで-】睡眠-覚醒障害群 睡眠障害の対応と治療 非薬物療法. 日臨 2017; 別冊精神医学症候群 II: 456-60.
- 6) 品川俊一郎. 認知症の食行動異常. 神心理学 2017; 33(3): 161-6.
- 7) 西山 扶, 石井洵平, 小高文聰, 宮田久嗣. 【双極性障害薬物療法の State of the Art II】精神医学的併存症をもつ双極性障害の治療 OCD, パニック障害など. 精神科治療 2017; 32(10): 1279-83.
- 8) 館野 歩, 松村亮明. 【日常診療における病識・病感・負担感の取り扱い-治療効果を高めるための工夫-】強迫症/強迫性障害. 臨精医 2017; 46(12): 1483-8.
- 9) 山寺 亘. 不眠の認知行動療法 うまくいかないときの“見直し”ポイント (第 21 回) 睡眠覚醒パターンの観点から. 睡眠医療 2018; 12(1): 122-5.
- 10) 植草朋子, 品川俊一郎. 【うつ病と認知症: 鑑別と関連性】うつ病とアルツハイマー型認知症. 老年精医誌 2018; 29(3): 249-57.

## III. 学会発表

- 1) 山寺 亘. (企画シンポジウム 16: 慢性不眠治療のストラテジー) 心身疾患における不眠症の特徴と対応 -併存不眠症に対する個人認知行動療法の治療効果を主として-. 第 58 回日本心身医学会総会ならびに学術講演会. 札幌, 6 月.
- 2) 山寺 亘. (共催シンポジウム 4: 気分障害と睡眠) 睡眠障害を伴ううつ病の薬物療法~抗うつ薬単剤治療の経験から~. 日本睡眠学会第 42 回定期学術集会. 横浜, 6 月.
- 3) 松田勇紀, 鬼頭伸輔, 戸口裕介, 関谷純平, 藤井 猛, 池澤 聰, 野田隆政, 中込和幸. 難治性双極性うつ病への反復経頭蓋磁気刺激 (rTMS). 第 113 回日本精神神経学会学術総会. 名古屋, 6 月.
- 4) 鈴木貴子, 山寺 亘. (シンポジウム 14: 睡眠問題) に対する認知行動療法の最新動向: 今後の発展を見据えて) 併存不眠症に対する CBT-I の実践. 日本睡眠学会第 42 回定期学術集会. 横浜, 6 月.
- 5) 品川俊一郎. (シンポジウム 53: 前頭側頭型認知症) における軽犯罪) 前頭側頭型認知症の社会的行動の障

- 害と軽犯罪. 第113回日本精神神経学会. 名古屋, 6月.
- 6) 川上正憲, 中山和彦, 森田正馬の病跡-健康生成論 (サリユートジェネシス)の観点から-. 第64回日本病跡学会総会. 京都, 7月.
- 7) 松田勇紀, 鬼頭伸輔, 関谷純平, 戸口裕介. 難治性双極性うつ病の認知機能に対する反復経頭蓋磁気刺激 (rTMS). 第39回日本生物学的精神医学会・第47回日本神経精神薬理学会合同年会. 札幌, 9月.
- 8) 品川俊一郎. 認知症における食行動異常の神経基盤と治療. 第39回日本生物学的精神医学会・第47回日本神経精神薬理学会合同年会. 札幌, 9月.
- 9) Tateno A, Ishiyama I. Classical residential Morita therapy. Second Annual Mental Health Services Research Seminar: Introduction to Japanese Morita Therapy. Surrey, Oct.
- 10) 松田勇紀, 関谷純平, 戸口裕介, 鬼頭伸輔. 難治性双極性うつ病に対する反復経頭蓋磁気刺激 (rTMS)の有効性検討. 第47回日本臨床神経生理学会学術総会. 横浜, 11月.
- 11) 松田勇紀, 岸 太郎, 岩田伸生. (rapid fire talks: 統合失調症メタ解析 Up to Date)日本人統合失調症のみを対象とした抗精神病薬のネットワークメタ解析. 第27回日本臨床精神神経薬理学会. 松江, 11月.
- 12) 舘野 歩, 鈴木優一, 谷井一夫, 塩路理恵子, 今村祐子, 赤川直子, 中村 敬, 繁田雅弘. 入院森田療法を施行された広汎性発達障害患者の改善群と非改善群の臨床特徴. 第35回日本森田療法学会. 熊本, 11月.
- 13) 品川俊一郎. (シンポジウム 25: 前頭側頭葉変性症の分子病態と診断・治療) 前頭側頭型認知症の治療薬物療法と非薬物療法. 第36回日本認知症学会学術集会. 金沢, 11月.
- 14) 川上正憲. 抑うつ状態を呈したスキゾイド病理を持つ女性例-その診断と治療をめぐって-. 第24回臨床精神病理ワークショップ. 東京, 2月.
- まで. 東京: 医学書院, 2017. p.10-20.
- 4) 品川俊一郎. 第3章 知っておきたい, MCIとさまざまな認知症 その他の認知症の病態と対応-アルツハイマー病との違いを中心に 前頭側頭型認知症. 上田 諭 (東京医療学院大) 編. 認知症はこう診る: 初回面接・診断から BPSD の対応まで. 東京: 医学書院, 2017. p.237-43.

#### IV. 著 書

- 1) 山寺 亘. 第I章: 不眠治療に要する基礎知識 5. 不眠症の性格・精神病理. 三島和夫 (国立精神・神経医療研究センター) 編. 不眠症治療のパラダイムシフト: ライフスタイル改善と効果的な薬物療法. 大阪: 医薬ジャーナル社, 2017. p.44-8.
- 2) 山寺 亘. 不眠に対する認知行動療法の最先端. 伊藤 洋, 小曾根基裕編. 睡眠障害診療: 29のエッセンス (別冊・医学のあゆみ). 東京: 医歯薬出版, 2017. p.111-5.
- 3) 互 健二, 品川俊一郎. 第1章: 診療のためにまず知るべきこと 認知症 (アルツハイマー病) の「脳」と「心」の基礎知識. 上田 諭 (東京医療学院大) 編. 認知症はこう診る: 初回面接・診断から BPSD の対応

## 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
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)
准教授：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：高島 典子	小児消化器
講師：小林 正久	先天代謝異常, 新生児学
講師：田嶋 朝子	小児内分泌学
講師：菊池健二郎	小児神経学
講師：日暮 憲道	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

本年度も引き続きライソゾーム病の遺伝子治療に関する研究を行った。研究班のメインテーマである、ムコ多糖症Ⅱ型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遺伝子治療法の開発は国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）の資金提供を受け、臨床研究に向けて進み始めた。今年度は造血幹細胞への遺伝子導入法の最適化が重要課題であり、3種類のベクターを用い、ムコ多糖症Ⅱ型モデル免疫不全マウス（昨年度作成）、および通常のムコ多糖症Ⅱ型モデルマウスでの有効性評価を行なった。同時に、アデノ随伴ウイルスベクターを用いたムコ多糖症Ⅱ型モデルマウスにおける検討も行なっている。これらは臨床応用を具体的に目指したものであり、特許申請も行った。これに加え科研費などの資金も獲得できたので、GM1 ガングリオシドーシス、クラッペ病などへも対象を広げている。

#### II. 神経研究班

基礎研究は再生医学研究部と共同で、遺伝子異常に起因する小児難治てんかんの病態研究を行っている。具体的には、高解像度小動物 MRI を用いたド

ラベ症候群モデルラット脳の興奮特性について解剖学的解析を進めており、細胞治療研究へと歩を進める段階に到達しつつある。また、PCDH19 関連てんかんの病態解明・創薬を目指し、変異狂犬病ウイルスシステムを用い、疾患 iPS 細胞由来神経細胞のシナプス形成に関する解析を、AMED 研究助成により開始した。ウイルス作成等準備を完了したため、次年度より解析実験を開始する。臨床研究では、イオマゼニル SPECT を用い、発達期脳内 GABA 受容体分布の経年変化を評価し、脳機能発達との関連を見出した。また、胃腸炎関連発作に対する抗てんかん薬の有効性を明かにした。さらに、多数の小児てんかん患者を後方視的に調査し、発作群発、遷延性発作に対するレベチラセタム静注の緊急治療としての発作抑制効果や安全性を明かにした。この結果は現在論文準備中である。

#### III. アレルギー研究班

主な研究対象は、1. 基礎分野（マスト細胞、好酸球、気道上皮細胞）、2. 喘息、3. 食物アレルギー、4. アトピー性皮膚炎、5. アレルギー治療、そして6. アレルギー疾患の予防研究である。現在、喘息・食物アレルギー治療に関し、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)）。

#### IV. 血液腫瘍研究班

臨床では日本小児血液・がん学会の小児難治性特発性血小板減少性紫斑病治療ガイドライン 2018 の作成を進めている。さらに、難治性小児脳腫瘍に対する新規樹状細胞治療の第Ⅰ／Ⅱ相臨床試験の認定再生医療等委員会での申請が認められ、2018 年度中に開始予定である。研究ではムコ多糖症Ⅱ型モデルマウスの脳病変に対し、免疫寛容導入療法を併用した大量酵素補充療法の効果を検討した。また、急性リンパ性白血病に合併した好酸球増多症患者の血清サイトカイン・ケモカインを網羅的に解析し、そのメカニズムについて検討した。さらに、小児・若年成人発症視床神経膠腫の臨床病理学的検討を行った。

#### V. 感染免疫研究班

国立成育医療研究センター生体防御系内科部免疫

科では、慢性肉芽腫症関連腸炎に対するサリドマイド治療医師主導治験（研究代表者：河合利尚）を開始した。また、慢性肉芽腫症腸炎の新たな活動性評価の指標となり得る検査法を確立した。さらに、原発性免疫不全症の早期診断を目的とした新生児原発性免疫不全症マスキリーニングを継続的に実施している。慈恵医大ウイルス学講座では、脳内におけるヒトヘルペスウイルス6（HHV-6）潜伏感染が引き起こす神経学的異常を評価するため、脳内でHHV-6潜伏感染遺伝子タンパクを発現するトランスジェニックマウスモデルを作製した。

## VI. 循環器研究班

基礎的研究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とMRIによる線維化評価、体肺側副血行発現モデルラットによる新生血管発生機序の検討、左心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。臨床研究はカテーテル治療の問題点の検討と手技の開発、フォンタン術後の心機能評価や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管理先天性心疾患児の予後予測スコアの検討などを行った。

## VII. 腎臓研究班

基礎研究は昨年引き続き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。臨床研究では、小児腎臓病学会と共同で、小児期発症ANCA関連血管炎や小児末期腎不全患者など、複数の全国調査の解析を行っている。また、これまで小児での大規模・長期観察データがなかったIgA血管炎に対する扁桃摘出およびステロイドパルス療法の効果について論文発表した。

## VIII. 内分泌研究班

基礎研究は、2名の大学院生のうち1名は派遣先の早稲田大学先端生命科学センター統合脳科学研究室で研究を行い、性腺刺激ホルモン放出抑制ホルモン（GnIH）が甲状腺ホルモンによる生殖制御機構の新たな介在因子であることを明らかにし、その成果をScientific Reportsに発表した。もう1名は国立成育医療研究センター分子内分泌研究部にて、

甲状腺特異的転写因子であるPAX8に新規変異を有する大家系例の分子遺伝学的解析を行い、PAX8の質的異常により甲状腺機能低下症が惹起されることを証明した。現在、英語論文準備中である。臨床研究はインスリン受容体に新規の変異を有するラブソン・メンデンホール症候群女児例において、IGF-1製剤の治療効果の検討を行った。これによりHbA1cが10%台から7%台まで改善を認めた詳細について、現在論文投稿中である。

## 「点検・評価」

本講座の研究領域は代謝、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、外科系など各関連診療科ともシームレス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や学生教育にも大きく寄与していると考えられる。

若手医師教育では、2017年度より小児科学会の新たな専門医制度が開始され、専攻医の定員制が実施された。今後の医局運営に大きな影響を与えることが懸念されるが、2017年度は当教室の定員である10名の入局者数を迎えることができた。また、同専門医試験では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、受験者数の低下が懸念されたが、2017年度申請のレジデントは9名中8名、2018年度申請予定のレジデントは16名全員が論文受理を達成した。これは臨床的にも学術的にも多様な症例を診療し、高い診療レベルを保持していることの表れであると同時に、上級医の綿密な指導の成果であり高く評価される。

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。AMED、科研費など研究費獲得状況も増加傾向である。その結果、近年は質の高い英文業績も増えてきており、2017年度もその傾向を維持している。各研究班の点検・評価は以下の通りである。

代謝研究班は、AMED研究費を獲得し遺伝子治療の臨床応用への道が開けた点は評価される。特許獲得のための資金でもあり、今後一丸となって臨床試験へと進める必要がある。神経研究班は、

AMED や科研費などの研究費を順調に獲得し、大学院生の研究も新規知見が得られつつあり、新たな研究プロジェクトも始動した。次年度はこの基盤を最大限生かし、成果を意識した研究を推進する必要がある。臨床研究では散発的成果はあるが、日常診療から生まれるアイデアを研究へつなげる原動力が不足している。班人材の効率的運用が求められる。アレルギー研究班は、若手・中堅による英語論文が8編に上り高く評価される。また、着実に班員のアレルギー専門医取得も進んでいる。今後もこのペースを維持、発展させることが期待される。血液腫瘍研究班は、2017年度は新規研究の準備期間であったが、次年度以降に具体化できるよう進める必要がある。また、前年度からの研究を早急に論文化する必要がある。感染免疫班は、AMED 創薬基盤推進事業として、慢性肉芽腫症腸炎に対する新たな治療法を開発する目的で医師主導治験を開始した。将来的に難病治療につながる大きな前進であり高く評価される。また、原発性免疫不全症に対する遺伝子治療医師主導治験の被験者募集を開始し、新たな根治療法の確立に発展させることが期待される。循環器研究班は、心疾患モデルラット作成と病態研究を継続し、成果は結実しつつある。2017年度は左心系肺高血圧動物モデルに関する研究が論文化され、右室圧負荷モデルラットと体肺側副血行発現モデルラット研究は次年度の論文化に向け進めている。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、今後さらにインパクトの高い研究成果が期待される。また、大学院生の基礎研究が軌道に乗り、次年度は論文化が求められる。内分泌研究班は、国内外の学会で盛んに発表しており、原著論文として1編 Scientific Reports に掲載され、学位取得にもつながった。また、共同研究でインスリン受容体異常症における受容体構造解析に関する成果が Diabetes に掲載されるなど、高い学術活動が評価される。今後のさらなる成長が期待される。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Chen J<sup>1</sup>, Miller M<sup>1</sup>, Unno H, Rosenthal P<sup>1</sup>, Sanderson MJ<sup>1</sup>, Broide DH<sup>1</sup> (<sup>1</sup> UCSD). Orosomucoid-like 3 (ORMDL 3) upregulates airway smooth muscle proliferation, contraction, and Ca<sup>2+</sup> oscillations in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2017 Sep 7. [Epub ahead of print]
- 2) Fujimoto Y, Urashima T, Kawachi, F, Akaike T, Kusakari Y, Ida H, Minamisawa S. Pulmonary hypertension due to left heart disease causes intrapulmonary venous arterialization in rats. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2017; 154(5): 1742-53.
- 3) Fujisawa T (Mie Natl Hosp), Shimoda T<sup>1</sup>, Masuyama K (Univ Yamanashi), Okubo K (Nippon Med Sch), Honda K (Akita Univ), Okano M (Okayama Univ), Katsunuma T, Urisu A<sup>2</sup>, Kondo Y<sup>2</sup> (<sup>2</sup> Fujita Health Univ), Odajima H<sup>1</sup>) (<sup>1</sup> Fukuoka Natl Hosp), Kurihara K (Kanagawa Children's Med Ctr), Nagata M (Saitama Med Univ), Taniguchi M (Sagamihara Natl Hosp), Taniuchi S (Kansai Med Univ), Doi S<sup>3</sup>, Matsumoto T<sup>3</sup>, Hashimoto S<sup>3</sup>) (<sup>3</sup> Osaka Habikino Med Ctr), Tanaka A (Showa Univ), Natsui K<sup>4</sup>, Abe N<sup>4</sup>, Ozaki H<sup>4</sup>) (<sup>4</sup> Torii Pharmaceutical). Long-term safety of subcutaneous immunotherapy with TO-204 in Japanese patients with house dust mite-induced allergic rhinitis and allergic bronchial asthma: multicenter, open label clinical trial. *Allergol Int* 2017 Dec 7. [Epub ahead of print]
- 4) Goto F<sup>1</sup>, Uchiyama T (Tokyo Med Dent Univ), Nakazawa Y<sup>1</sup>, Imai K<sup>1</sup>, Kawai T<sup>1</sup>, Onodera M<sup>1</sup>) (<sup>1</sup> Natl Ctr Child Health Development). Persistent impairment of T-cell regeneration in a patient with activated PI3K  $\delta$  syndrome. *J Clin Immunol* 2017; 37(4): 347-50.
- 5) Hirano D, Ito A, Yamada A, Kakegawa D, Miwa S, Umeda C, Chiba K, Takemasa Y, Tokunaga A, Ida H. Independent risk factors and 2-year outcomes of acute kidney injury after surgery for congenital heart disease. *Am J Nephrol* 2017; 46(3): 204-9.
- 6) Hoshina H, Shimada Y, Higuchi T, Kobayashi H, Ida H, Ohashi T. Chaperone effect of sulfated disaccharide from heparin on mutant iduronate-2-sulfatase in mucopolysaccharidosis type II. *Mol Genet Metab* 2018; 123(2): 118-22.
- 7) Hosoe J<sup>1</sup>, Kadowaki H (Sanno Hosp), Miya F<sup>1)2)3)4)</sup> (<sup>2</sup> Tokyo Med Dent Univ), Aizu K (Saitama Children's Med Ctr), Kawamura T (Osaka City Univ), Miyata I, Satomura K (Osaka Women's Children's Hosp), Ito T (Atsugi City Hosp), Hara K (Jichi Med Univ), Tanaka M<sup>1</sup>, Ishiura H<sup>1</sup>, Tsuji S<sup>1</sup>, Suzuki K<sup>1</sup>, Takakura M<sup>1</sup>, Boroevich KA<sup>3</sup>, Tsunoda T<sup>1)3)4)</sup> (<sup>3</sup> RIKEN, <sup>4</sup> Japan Sci Tech Agency), Yamauchi T<sup>1</sup>, Shojima N<sup>1</sup>, Kadowaki T<sup>1</sup>) (<sup>1</sup> Univ Tokyo). Structural basis and genotype-phenotype correlation of INSR mutations causing severe insulin resistance. *Diabetes* 2017; 66(10): 2713-23.
- 8) Igarashi Y<sup>1</sup>, Uchiyama T<sup>1</sup>, Minegishi T<sup>1</sup>, Taka-

- hashi S<sup>1</sup>), Watanabe N<sup>1</sup>), Kawai T<sup>1</sup>), Yamada M<sup>2</sup>), Ariga T<sup>2</sup>) (<sup>2</sup> Hokkaido Univ), Onodera M<sup>1</sup>) (<sup>1</sup> Natl Ctr Child Health Development). Single cell-based vector tracing in patients with ADA-SCID treated with stem cell gene therapy. *Mol Ther Methods Clin Dev* 2017; 6: 8-16.
- 9) Ito R, Ogawa K, Mori T, Sugamoto K<sup>1</sup>), Hishitani T<sup>1</sup>), Hoshino K, Nomura K, Sekijima T<sup>1</sup>) (<sup>1</sup> Saitama Children's Med Ctr), Mezawa H, Ida H. Hypoglycemia in children with tetralogy of Fallot treated with beta-blocker. *Journal of Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery* 2017; 1(1) : 61-9.
- 10) Kikuchi K, Hamano S<sup>1</sup>), Matsuura S<sup>1</sup>), Tanaka M<sup>1</sup>), Minamitani M<sup>1</sup>) (<sup>1</sup> Saitama Children's Med Ctr). Effects of various antiepileptic drugs in benign infantile seizures with mild gastroenteritis. *Epilepsy Seizure* 2017; 9(1) : 25-31.
- 11) Kiyohara M, Son YL<sup>1</sup>), Tsutsui K<sup>1</sup>) (<sup>1</sup> Waseda Univ). Involvement of gonadotropin-inhibitory hormone in pubertal disorders induced by thyroid status. *Sci Rep* 2017; 7(1) : 1042.
- 12) Nagakura K, Sato S<sup>1</sup>), Yanagida N<sup>1</sup>), Nishino M<sup>1</sup>), Asaumi T<sup>1</sup>), Ogura K<sup>1</sup>), Ebisawa M<sup>1</sup>) (<sup>1</sup> Sagami-hara Natl Hosp). Oral immunotherapy in Japanese children with anaphylactic peanut allergy. *Int Arch Allergy Immunol* 2018; 175(3) : 181-8.
- 13) Nagakura K, Sato S<sup>1</sup>), Yanagida N<sup>1</sup>), Ebisawa M<sup>1</sup>) (<sup>1</sup> Sagami-hara Natl Hosp). Novel immunotherapy and treatment modality for severe food allergies. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2017; 17(3) : 212-9.
- 14) Nagao M<sup>1</sup>), Ikeda M (Fukuyama Med Ctr), Katsunuma T, Fujisawa T (Mie Natl Hosp); LePAT (Leukotriene and Pediatric Asthma Translational Research Network) investigators. Early control treatment with montelukast in preschool children with asthma: a randomized controlled trial. *Allergol Int* 2018; 67(1) : 72-8.
- 15) Nakazawa Y<sup>1</sup>), Kawai T<sup>1</sup>), Arai K<sup>1</sup>), Tamura E, Uchiyama T<sup>1</sup>), Onodera M<sup>1</sup>) (<sup>1</sup> Natl Ctr Child Health Development). Fecal calprotectin rise in chronic granulomatous disease-associated colitis. *J Clin Immunol* 2017; 37(8) : 741-3.
- 16) Nishi K<sup>1</sup>), Kawai T<sup>1</sup>), Kubota M<sup>1</sup>), Ishiguro A<sup>1</sup>), Onodera M<sup>1</sup>) (<sup>1</sup> Natl Ctr Child Health Development). X-linked agammaglobulinemia complicated with pulmonary aspergillosis. *Pediatr Int* 2018; 60(1) : 90-2.
- 17) Odajima H<sup>1</sup>), Ebisawa M (Sagami-hara Natl Hosp), Nagakura T (Yoga Allergy Clin), Fujisawa T (Mie Natl Hosp), Akasawa A (Tokyo Metropolitan Children's Med Ctr), Ito K (Aichi Children's Health Med Ctr), Doi S (Osaka Pref Med Ctr Respiratory Allergic Diseases), Yamaguchi K (The Fraternity Memorial Hosp), Katsunuma T, Kurihara K (Kanagawa Children's Med Ctr), Teramoto T (Gifu Univ), Sugai K (Fukuyama Med Ctr), Nambu M (Tenri Hosp), Hoshioka A (Chiba Children's Hosp), Yoshihara S (Dokkyo Med Univ), Sato N<sup>2</sup>), Seko N<sup>2</sup>) (<sup>2</sup> Novartis Pharma), Nishima S<sup>1</sup>) (<sup>1</sup> Fukuoka Natl Hosp). Long-term safety, efficacy, pharmacokinetics and pharmacodynamics of omalizumab in children with severe uncontrolled asthma. *Allergol Int* 2017; 66: 106-15.
- 18) Ogawa K, Kawachi F, Mori T, Hishitani T<sup>1</sup>), Hoshino K<sup>1</sup>) (<sup>1</sup> Saitama Children's Med Ctr). Electrolyte imbalance caused by diuretic therapy in infants with congenital heart disease. *Pediatr Ther* 2017; 7(1) : 1000313.
- 19) Sato Y, Ida H, Ohashi T. Anti-BlyS antibody reduces the immune reaction against enzyme and enhances the efficacy of enzyme replacement therapy in Fabry disease model mice. *Clin Immunol* 2017; 178: 56-63.
- 20) Tamai M, Kobayashi N, Shimada K, Oka N, Takahashi M, Tanuma A, Tanemoto T, Namba H, Saito Y, Wada Y, Okamoto A, Ida H, Kondo K. Increased interleukin-1 $\beta$  and basic fibroblast growth factor levels in the cerebrospinal fluid during human herpesvirus-6B (HHV-6B) encephalitis. *Biochem Biophys Res Commun* 2017; 486(3) : 706-11.
- 21) Tamari M, Orimo K<sup>1</sup>), Motomura K<sup>1</sup>), Arae K<sup>1</sup>), Matsuda A<sup>1</sup>), Nakae S<sup>1</sup>), Saito H<sup>1</sup>), Morita H<sup>1</sup>), Matsumoto K<sup>1</sup>) (<sup>1</sup> Natl Ctr Child Health Development). The optimal age for epicutaneous sensitization following tape-stripping in BALB/c mice. *Allergol Int* 2018 Feb 10. [Epub ahead of print].
- 22) Tanaka Y<sup>1</sup>), Sone T<sup>2</sup>), Higurashi N, Sakuma T, Suzuki S, Ishikawa M, Yamamoto T, Mitsui J, Tsuji H, Okano H<sup>2</sup>) (<sup>2</sup> Keio Univ), Hirose S<sup>1</sup>) (<sup>1</sup> Fukuoka Univ). Generation of D1-1 TALEN isogenic control cell line from Dravet syndrome patient iPSCs using TALEN-mediated editing of the SCN1A gene. *Stem Cell Res* 2018; 28: 100-4. Epub 2018 Feb 2.
- 23) Unno H, Miller M<sup>1</sup>), Rosenthal P<sup>1</sup>), Beppu A<sup>1</sup>), Das S<sup>1</sup>), Broide DH<sup>1</sup>) (<sup>1</sup> UCSD). Activating transcription factor 6 $\alpha$  (ATF6 $\alpha$ ) regulates airway hyperreactivity, smooth muscle proliferation, and contractility. *J Allergy Clin Immunol* 2018; 141(1) : 439-42.
- 24) Yamada A<sup>1</sup>), Fujinaga S<sup>1</sup>), Sakuraya K<sup>1</sup>), Satoshi

A<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> Saitama Children's Med Ctr), Hirano D. Initial treatment with pulse methylprednisolone followed by short-term prednisolone and tonsillectomy for childhood IgA nephropathy. Clin Exp Nephrol 2018 Mar 8. [Epub head of print]

25) 星野健司, 河内貞貴, 齊藤千徳, 石川 悟, 菱谷隆 (埼玉県立小児医療センター), 小川 潔. 動脈管開存に対する Amplatzer 動脈管閉鎖栓での治療 適応・手技上の問題点. 埼玉医会誌 2017; 52(1): 250-7.

## II. 総 説

1) Tsutsui K<sup>1)</sup>, Kiyohara M, Son YL<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> Waseda Univ), Miyata I. Discovery of GnIH and its role in hypothyroidism-induced delayed puberty. Endocrinology 2018; 159(1): 62-8.

2) 池本 智, 浜野晋一郎. 【抗てんかん薬の新たな潮流】ビガバトリン 臨床薬理. Epilepsy 2017; 11(Suppl.): 39-44.

3) 大橋十也. 【実り始めた再生医療・遺伝子治療】序 - 実り始めた再生医療と遺伝子治療. 小児内科 2017; 49(7): 912-3.

4) 勝沼俊雄. 【今ここでステロイドを再考する - common disease から専門領域まで -】ステロイドの基礎知識 外用ステロイドの使い方の基本. 小児診療 2017; 80(4): 413-8.

5) 小林正久. 【神経疾患の早期診断】Fabry 病の早期診断. 神経内科 2017; 86(1): 63-7.

6) 鈴木貴之, 海野浩寿, 勝沼俊雄. 【アレルギー 最近の話題】動物の飼育とアレルギーの発症. アレルギー・免疫 2017; 24(10): 1316-22.

7) 日暮憲道. 【小児科ケースカンファレンス】神経・筋疾患, 精神疾患, 心身症 周産期脳障害の神経学的後遺症, 脳性麻痺. 小児診療 2017; 80(増刊): 377-80.

8) 平野大志. 【新しいガイドラインに基づいた最新の夜尿症診療】プライマリにおける夜尿症の診察 夜尿症患者の身体診察のコツ. 小児診療 2017; 80(8): 927-9.

9) 藤原優子. 【小児科ケースカンファレンス】循環器疾患 高血圧. 小児診療 2017; 80(増刊): 274-7.

10) 堀向健太. 知っておきたい最新のアレルギー・免疫学用語 経皮水分蒸散量. 日小児アレルギー会誌 2017; 31(3): 354-5.

## III. 学会発表

1) Higurashi N. (Morning Seminar 10: iPSC) Overview of iPSC research on pediatric neurological diseases. 14th Asian and Oceanian Congress of Child Neurology (AOCCN2017). Fukuoka, May.

2) Hirano D, Ishikawa T, Inaba A, Sato M, Iijima K, Ito S. Outcome predictors in childhood-onset anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: clinicopathological analysis in a nationwide Japanese survey. ASN (American Society of Nephrology) Kidney Week 2017. New Orleans, Nov.

3) Iijima M, Mori T, Ito R, Ando T, Ida H. Validation of the Pediatric Index of Mortality (PIM) 3 score in Japanese PICU. The 13th congress of Asian Society for Pediatric Research. Hong Kong, Oct.

4) Ikemoto S<sup>1)</sup>, Hamano S<sup>1)</sup>, Kubota J<sup>1)</sup>, Hiwatari E<sup>1)</sup>, Hirata Y<sup>1)</sup>, Matsuura R<sup>1)</sup>, Kikuchi K, Koichihara R<sup>1)</sup>, Minamitani M<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> Saitama Children's Med Ctr) Developmental change of GABAergic system measured with <sup>123</sup>I-iomazenil SPECT. 14th Asian and Oceanian Congress of Child Neurology (AOCCN2017). Fukuoka, May.

5) Ito R, Urashima T, Itohisa M, Baba S, Fujimoto Y, Iijima M, Kawachi S, Fujiwara M, Ogawa K, Minamisawa S. Assessment of biological characteristics for angiogenesis in aorto-pulmonary collateral artery model rat with left pulmonary artery ligation under hypoxia environment. The 13th congress of Asian Society for Pediatric Research. Hong Kong, Oct.

6) Kawai T<sup>1)</sup>, Tamura E, Yokoyama M<sup>1)</sup>, Watanabe N<sup>1)</sup>, Nanbu M<sup>1)</sup>, Uchiyama T<sup>1)</sup>, Onodera M<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> Natl Ctr Child Health Development). An impairment of ROS production in monocytes/macrophages may be associated with induction of granulomatous enteritis. 2017 Meeting of the European Society for Immunodeficiencies (ESID). Edinburgh, Sept.

7) Oba A, Higurashi N, Hamano S (Saitama Children's Med Ctr). Neurologic sequelae of bacterial meningitis in Japanese children. 14th Asian and Oceanian Congress of Child Neurology (AOCCN2017). Fukuoka, May.

8) Saito M, Yamaoka S, Ito T, Hosoe J (Univ Tokyo), Kadowaki H (Sanno Hosp), Miyata I. Efficacy of IGF-1 treatment in a patient with Rabson-Mendenhall syndrome having novel insulin receptor mutations. ENDO 2017: the Endocrine Society Annual Meeting. Orland, Apr.

9) Tajima A, Miyata I, Ida H, Trucco M<sup>1)</sup> and Fan Y<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> Inst Cellular Therapeutics, Allegheny Health Network). Thymic deletion of ICA69 induces autoimmune diabetes and other endocrine diseases. The 10th International Meeting of Pediatric Endocrinology. Washington, D.C., Sept.

10) Urashima T, Itohisa M, Mori T, Iijima S, Ito R, Fu-

jiwara M, Ida H. Reverse remodeling of RV hypertrophy using pulmonary artery debanding model rat. Pediatric Academic Societies Meeting 2017. San Francisco, May.

- 11) 清原美佳, 孫 ユリ<sup>1)</sup>, 宮田市郎, 筒井和義<sup>1)</sup> ( <sup>1</sup> 早稲田大). 性腺刺激ホルモン放出抑制ホルモン (GnIH) は甲状腺ホルモンによる生殖制御機構の新たな介在因子である. 第90回日本内分泌学会学術総会. 京都, 4月.
- 12) 小西愛里, 藤 多慧, 相良長俊, 青田明子, 勝沼俊雄. 加熱鶏卵急速経口免疫療法の反応性に関する検討. 第54回日本小児アレルギー学会. 宇都宮, 11月.
- 13) 相良長俊, 井上隆志, 青田明子, 赤司賢一, 小野純也, 出原賢治, 勝沼俊雄. 乳幼児気道評価法の新しい展望小児喘息診断におけるペリオスチンを含むバイオマーカーの組み合わせによる有用性の検討. 第66回日本アレルギー学会学術大会. 東京, 6月.
- 14) 櫻井 謙, 大橋十也, 徐 朱玟, 奥山虎之, 下澤信行, 井田博幸. 患者登録制度から判明した副腎白質ジストロフィーの臨床像とその課題. 第59回日本先天代謝異常学会総会. 川越, 10月.
- 15) Matsuura R<sup>1)</sup>, Hamano S<sup>1)</sup>, Kubota J<sup>1)</sup>, Nakamura Y<sup>1)</sup>, Hiwatari E<sup>1)</sup>, Ikemoto S<sup>1)</sup>, Kikuchi K, Minamitani M<sup>1)</sup> ( <sup>1</sup> Saitama Children's Med Ctr). Efficacy and safety of intravenous levetiracetam for status epilepticus and cluster seizures in children. 第59回日本小児神経学会学術集会. 大阪, 6月.
- 16) 三輪沙織, 野津寛大, 梅田千里, 掛川大輔, 山田哲史, 伊藤 亮, 村上仁彦, 南川将吾, 飯島一誠, 平野大志. 臨床および病理学的に Alport 症候群と診断した1例における分子生物学的検討. 第52回日本小児腎臓病学会学術集会. 東京, 6月.
- 17) 山岡正慶, 本多隆也, 横井健太郎, 秋山政晴, 野中雄一郎, 赤崎安晴, 柳澤隆昭. 小児・若年成人発症視床神経膠腫の臨床病理学的検討. 第35回日本脳腫瘍学会学術集会. 高松, 11月.
- 18) 横井健太郎, 横井貴之, 嶋田洋太, 樋口 孝, 小林博司, 井田博幸, 大橋十也. MPSII型モデルマウスの脳病変における免疫寛容導入療法併用大量酵素補充療法の効果. 第59回日本先天代謝異常学会総会. 川越, 10月.
- 19) 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. ムコ多糖症2型モデルマウスの骨病変の分子・病理学的解析. 第120回日本小児科学会学術集会. 東京, 4月.
- 20) 和田靖之, 石川尊士, 南波広行, 久保政勝, 井田博幸. 難治性慢性関節炎症例に対する免疫抑制剤併用療法の検討. 第120回日本小児科学会学術集会. 東京, 4月.

#### IV. 著 書

- 1) 井田博幸. 第2部: 検査データの読み方 3. 代謝学的検査 ムコ多糖体. 水口 雅<sup>1)</sup>, 岡 明<sup>1)</sup> ( <sup>1</sup> 東京大), 尾内一信 (川崎医科大) 編. 小児臨床検査ガイド. 第2版. 東京: 文光堂, 2017. p.236-40.
- 2) 田知本寛. 食物アレルギー. 第13章: アレルギー疾患 食物アレルギー. 今日の治療指針. 2017年版. 東京: 医学書院, 2017. p.799-801.
- 3) 日暮憲道, 廣瀬伸一 (福岡大). 第2章: 疾患の特徴と診療指標 1. てんかん症候群 1-17. PCDH19 関連症候群. 日本てんかん学会編. 稀少てんかんの診療指標. 東京: 診断と治療社, 2017. p.94-6.
- 4) 平野大志. II. 各論 第2章: 尿細管間質性疾患 8. シスチン尿症およびその他のアミノ酸輸送体異常症. 日本小児腎臓病学会編. 小児腎臓病学. 改訂第2版. 東京: 診断と治療社, 2017. p.272-5.
- 5) 星野健司. 17章: 循環器疾患 肺動脈閉鎖 (重症肺動脈弁狭窄を含む). 遠藤丈夫 (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) Fisher RS (Stanford Univ), Cross JH (UCL), D' Souza C (Bombay Epilepsy Soc), French JA (NYU), Haut S (Albert Einstein Coll Med), Higurashi N, Hirsch E (Unite Francis Rohmer), Jansen FE (Univ Utrecht), Lagae L (Univ Hosp KU Leuven), Moshé SL<sup>1)</sup>, Korey SR<sup>1)</sup>, Purpura DP<sup>1)</sup> ( <sup>1</sup> Montefiore Med Ctr), Peltola J (Tampere Univ Hosp), Roulet Perez E (CHUV), Scheffer IE (Univ Melbourne), Schulze-Bonhage A (Univ Med Ctr Freiburg), Somerville E (Univ New South Wales), Sperling M (Thomas Jefferson Univ), Yacubian EM (Unidade de Pesquisa e Tratamento das Epilepsias), Zuberi SM (Univ Glasgow). Response to the numbering of seizure types. *Epilepsia* 2017; 58(7): 1300-1.
- 2) Kogawa K, Kusama Y (Fuji City General Hosp). Superior mesenteric artery syndrome in a healthy adolescent. *BMJ Case Rep* 2017; 2017: pii: bcr-2017-220609.
- 3) Matsuura R<sup>1)</sup>, Hamano SI<sup>1)</sup>, Iwamoto T<sup>1)</sup>, Shimizu K<sup>1)</sup>, Ohashi H<sup>1)</sup> ( <sup>1</sup> Saitama Children's Med Ctr). First patient with Salla disease confirmed by genomic analysis in Japan. *Pediatr Neurol* 2018; 81: 52-3. Epub 2018 Jan 31.
- 4) Yamaoka M, Akiyama M, Ohyama W, Tachimoto H, Matsumoto K. Acute lymphoblastic leukemia with hypereosinophilia in a 3-year-old boy. *Pediatr Int* 2018; 60(1): 88-90.

## 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	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	乾癬, アトピー性皮膚炎
教授：梅澤 慶紀	乾癬
准教授：太田 有史	神経線腫瘍
准教授：延山 嘉真	皮膚悪性腫瘍
講師：伊藤 寿啓	乾癬, 光線療法
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
講師：勝田 倫江	アトピー性皮膚炎, 乾癬
講師：尾上 智彦	ヒト乳頭腫ウイルス感染症

### 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D<sub>3</sub>製剤を用いた外用療法は治療の基本となっている。内服療法としてシクロスポリンMEPC, エトレチネートがあり、さらに全身照射型の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 $\alpha$ 製剤としてインフリキシマブ, アダリムマブ, 抗IL-12/23p40製剤としてウステクヌマブ, 抗IL-17A製剤としてセクキヌマブ, イキセキズマブ, 抗IL-17受容体製剤としてプロダグ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の向上に役立てている。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(MPNST)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に加え、難治例では活性型ビタミンD<sub>3</sub>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、くりぬき法による外科的切除や炭酸ガスレーザーによる蒸散術を施行している。また、尖圭コンジローマに対しては、イミキモドクリーム外用や液体窒素凍結療法、電気メスによる焼灼や炭酸ガスレーザーによる蒸散に加え、トリクロロ酢酸外用療法やポドフィリン外用療法を施行している。ハイリスクヒト乳頭腫ウイルス感染が疑われる症例ではPCR法やin situ hybridization法を用いたヒト乳頭腫ウイルスの型判定やP16免疫染色による検討も行っている。

## 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、痒疹等に対して全身照射型のNarrow-band UVB、308nm excimer lampを併用して治療を行い、高い治療効果を得ている。

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行っている。

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

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

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

パッチテスト専門外来では食物によるアナフィラキシーの原因追及、接触皮膚炎、薬疹などの原因物

質の同定を行っている。

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

皮膚悪性腫瘍は、手術症例も多く、悪性黒色腫、乳房外Paget病について国内でも屈指の経験例を有する。センチネルリンパ節生検も積極的に行っている。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ている。

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) Kiso M, Yabe S, Itoh M, Nakagawa H, Okochi H. Introduction of the TERT and BMI1 genes into murine dermal papilla cells ameliorates hair inductive activity. *J Dermatol Sci* 2018; 90(2) : 218-21. Epub 2018 Feb 21.
- 2) Kikuchi S, Umezawa Y, Chihara M, Asahina A, Nakagawa H. Case of psoriatic patient who maintains long-term remission after anti-hepatitis C virus agents and ustekinumab treatment. *J Dermatol* 2018; 45(3) : e59-60.
- 3) Suzuki H, Nobeyama Y, Sekiyama H, Kazama M, Tajima-Kondo S, Nakagawa H. Case of deep dissecting hematoma resulting in sepsis due to *Pseudomonas aeruginosa* infection. *J Dermatol* 2018; 45(3) : e65-6.
- 4) Yamada-Hishida H, Nobeyama Y, Nakagawa H. Correlation of telomere length to malignancy potential in non-melanoma skin cancers. *Oncol Lett* 2018; 5(1) : 393-9.
- 5) Chujo S, Asahina A, Itoh Y, Kobayashi K, Sueki H, Ishiji T, Umezawa Y, Nakagawa H. New onset of psoriasis during nivolumab treatment for lung cancer. *J Dermatol* 2018; 45(3) : e55-6.
- 6) Hayakawa-Asai R, Nobeyama Y, Maki T, Asahina A, Nakagawa H. Case of papuloerythroderma of Ofuji-like eruption during the course of bullous pemphigoid. *J Dermatol* 2018; 45(3) : e63-4.
- 7) Momose M, Asahina A, Umezawa Y, Nakagawa H. Long-term clinical efficacy and safety of secukinumab for Japanese patients with psoriasis: a single-center experience. *J Dermatol* 2018; 45(3) : 318-21.
- 8) Aizawa N, Asahina A, Ishii N, Hashimoto T, Nakagawa H. The nose as a predilection site of pemphigus. *Clin Exp Dermatol* 2018; 43(1) : 71-2.
- 9) Tajima-Kondo S, Nobeyama Y, Nakagawa H. Case of lymph node primary perivascular epithelioid cell tumor associated with leukoderma. *J Dermatol* 2017; 44(12) : e348-9.
- 10) Sekiyama H, Nobeyama Y, Nakagawa H. Successful treatment by negative-pressure wound therapy for ulcer located on diffuse plexiform neurofibroma. *J Dermatol* 2017; 44(12) : e313-4.
- 11) Kikuchi S, Yanaba K, Nobeyama Y, Yabe S, Kiso M, Saeki H, Tada Y, Nakagawa H, Okochi H. Suppressive effects of mesenchymal stem cells in adipose tissue on allergic contact dermatitis. *Ann Dermatol* 2017; 29(4) : 391-9.
- 12) Nobeyama Y, Nakagawa H. Silencing of metallothionein 1A gene in melanoma. *J Dermatol Sci* 2017; 88(2) : 232-7.
- 13) Asahina A, Umezawa Y, Momose M, Honda H, Yanaba K, Nakagawa H. New onset or transition of disease state of psoriatic arthritis during treatment with ustekinumab: A single-center retrospective study. *J Dermatol* 2017; 44(12) : 1380-4.
- 14) Asahina A, Fukuda T, Ishiujii Y, Yaginuma A, Yanaba K, Umezawa Y, Nakagawa H. Usefulness of dual-energy computed tomography for the evaluation of early-stage psoriatic arthritis only accompanied by nail psoriasis. *J Dermatol* 2017; 44(12) : e326-7.
- 15) Kawase M, Egawa K, Ishiji T, Nakagawa H. Human papillomavirus type 6/11 identified in an epidermoid cyst of the scrotum. *J Dermatol* 2018; 45(2) : 224-7.
- 16) Ito T, Takahashi H, Kawada A, Iizuka H, Nakagawa H; Japanese Society For Psoriasis Research. Epidemiological survey from 2009 to 2012 of psoriatic patients in Japanese Society for Psoriasis Research. *J Dermatol* 2018; 45(3) : 293-301.

- 17) Asahina A, Nakagawa H. Comment on "Efficacy and safety of etanercept and adalimumab with and without a loading dose for psoriasis: a systematic review". *J Am Acad Dermatol* 2017; 77(6) : e167-8.
- 18) Kitoh Y, Asahina A, Sato J, Ishii N, Hashimoto T, Nakagawa H. Case of linear immunoglobulin A/immunoglobulin G bullous dermatosis showing immunoglobulin G reactivity with the 120-kDa LAD-1. *J Dermatol* 2017; 44(9) : e222-3.
- 19) Nakagawa H, Nemoto O, Igarashi A, Nagata T. Efficacy and safety of topical JTE-052, a Janus kinase inhibitor, in Japanese adult patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: a phase II, multicentre, randomized, vehicle-controlled clinical study. *Br J Dermatol* 2018; 178(2) : 424-32.
- 20) Matsuo H, Asahina A, Fukuda T, Umezawa Y, Nakagawa H. Relapsing polychondritis associated with psoriasis vulgaris successfully treated with adalimumab: A case report with published work review. *J Dermatol* 2017; 44(7) : 826-9.
- 21) Hayashi M, Yanaba K, Umezawa Y, Asahina A, Nakagawa H. Impact of anti-tumor necrosis factor- $\alpha$  agents on serum levels of KL-6 and surfactant protein-D in patients with psoriasis. *J Dermatol* 2017; 44(9) : 1063-6.
- 22) Momose M, Asahina A, Hayashi M, Yanaba K, Umezawa Y, Nakagawa H. Biologic treatments for elderly patients with psoriasis. *J Dermatol*. 2017; 44(9) : 1020-3.
- 23) Honda H, Umezawa Y, Kikuchi S, Yanaba K, Fukuchi O, Ito T, Nobeyama Y, Asahina A, Nakagawa H. Switching of biologics in psoriasis: reasons and results. *J Dermatol* 2017; 44(9) : 1015-9.
- 24) Asahina A, Kubo N, Umezawa Y, Honda H, Yanaba K, Nakagawa H. Neutrophil-lymphocyte ratio, platelet-lymphocyte ratio and mean platelet volume in Japanese patients with psoriasis and psoriatic arthritis: Response to therapy with biologics. *J Dermatol* 2017; 44(10) : 1112-21.
- 25) Hayashi M, Yanaba K, Umezawa Y, Asahina A, Nakagawa H. Superiority of magnetic resonance imaging over conventional radiography in the early diagnosis of psoriatic arthritis. *J Dermatol* 2017; 44(10) : e232-3.
- 26) Nobeyama Y, Watanabe Y, Nakagawa H. Silencing of G0/G1 switch gene 2 in cutaneous squamous cell carcinoma. *PLoS One* 2017; 12(10) : e0187047.
- 27) 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; 20(12) : 2186-9.
- 28) Sato R, Itoh M, Suzuki H, Kusuhara Y, Nakayama M, Kikuchi S, Tanito K, Nakagawa H. Pathological findings of lymphadenopathy in drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS)/drug reaction with eosinophilia and systemic syndrome (DRESS): similarities with angioimmunoblastic T-cell lymphoma. *Eur J Dermatol* 2017; 27(2) : 201-2.
- 29) Ishiiji Y, Umezawa Y, Asahina A, Fukuta H, Aizawa N, Yanaba K, Nakagawa H. Exacerbation of atopic dermatitis symptoms by ustekinumab in psoriatic patients with elevated serum immunoglobulin E levels: report of two cases. *J Dermatol* 2018; 45(6) : 732-4. Epub 2018 Mar 22.
- 30) 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* 2017; 44(10) : 1179-80.

## II. 総 説

- 1) 中川秀己. 【患者さんから学ぶ慈恵の診察室-病気を診ずして病人を診よ】乾癬性関節炎の早期診断・治療を目指して. *Visual Dermatol* 2018; 17(3) : 212-3.
- 2) 梅澤慶紀, 中川秀己. 【乾癬-病態-臨床の最新知見-】乾癬の治療 シクロスポリン. *日臨* 2018; 76(1) : 101-7.
- 3) 唐川 大, 中川秀己. 【乾癬-病態-臨床の最新知見-】総論 乾癬・乾癬性関節炎の疫学. *日臨* 2018; 76(1) : 16-21.
- 4) 梅澤慶紀, 中川秀己. 【アレルギー疾患に対する生物学的製剤】皮膚科 乾癬-乾癬性関節炎に対する生物学的製剤の効果とその位置づけ. *アレルギー免疫* 2017; 24(12) : 1598-609.
- 5) 梅澤慶紀, 朝比奈昭彦, 中川秀己. 【疾患別・知っておきたい 皮膚科の検査とその評価法】乾癬 重症度評価法. *皮膚臨床* 2017; 59(6) : 837-46.
- 6) 中川秀己. 【TNF 阻害剤の可能性を再考する】乾癬性関節炎の早期診断・治療を目指して. *クリニシアン* 2017; 64(7) : 566-77.
- 7) 石地尚興. 【性感染症-今, 何が問題か】急増する梅毒を見逃さないためのポイント. *日医師会誌* 2018; 146(12) : 2475-9.
- 8) 築場広一. 【乾癬-病態-臨床の最新知見-】乾癬の治療 メトトレキサート. *日臨* 2018; 76(1) : 116-9.
- 9) 石氏陽三. 【痒み十人十色-がんこな痒みの仕組みと対処法】(Part 3) 痒みのメカニズムアップデート (update 4) 「痒みは伝染する」って本当? *Visual*

Dermatol 2017 ; 16(11) : 1104-5.

- 10) 朝比奈昭彦. 【生物学的製剤 update - 臨床のためのポイント解説 - 】 アダリムマブ. *Derma*. 2017 ; 263 : 21-7.

### Ⅲ. 学会発表

- 1) Ito M. (Afternoon Seminar 5: Accelerating Innovation of Clinical and Research with Immune Repertoire Analysis) Clinical and research application of T cell reseptor repertoire analysis. 日本研究皮膚科学会第42回年次学術大会・総会. 高知, 12月.
- 2) Watanabe Y. Tumor-suppressive effects of interferon- $\beta$  through interleukin-24 in melanoma. 47th Annual European Society for Dermatological Research Meeting (ERDR 2017). Salzburg, Sept.
- 3) Ito M, Kawagoe S, Okano HJ, Nakagawa H. Generation of induced pluripotent stem cells (iPSCs) from NY-ESO-1-specific CD8<sup>+</sup> T cell isolated from the patient with melanoma. 47th Annual European Society for Dermatological Research Meeting (ERDR 2017). Salzburg, Sept.
- 4) 鈴木 皓, 延山嘉眞, 谷戸克己, 太田有史, 中川秀己. 神経線維腫症1型患者のdiffuse plexiform neurofibroma切除術における術中出血量の検討. 第116回日本皮膚科学会総会. 仙台, 6月.
- 5) 梅澤慶紀, 江藤隆史, 田中 大, 花田孝雄, 西川厚嗣, 板倉仁枝, 中川秀己. 日本人乾癬患者でのイクセキズマブの第3相長期投与試験(Uncover-J)における妊娠例について. 第116回日本皮膚科学会総会. 仙台, 6月.
- 6) 伊藤宗成, 延山嘉眞, 梅澤慶紀, 中川秀己. TNF $\alpha$ 阻害薬(アダリムマブ)投与中に発症したリンパ増殖性疾患の1例. 第33回皮膚悪性腫瘍学会学術大会. 秋田, 6月.
- 7) 伊藤祐太, 延山嘉眞, 菊池真未, 浅井令奈, 鈴木 皓, 山口貴子, 近藤佐知子, 菊池莊太, 石地尚興, 中川秀己. CD8陽性T細胞の表皮内浸潤がみられた皮膚T細胞リンパ腫の1例. 第33回皮膚悪性腫瘍学会学術大会. 秋田, 6月.
- 8) 林 玲華, 福地 修, 間中結香, 辻 雄介, 山口貴子, 小林 光, 吉田寿斗志. 若年女性の外陰部に多発したverruciform xanthomaの1例. 第872回日本皮膚科学会東京地方会. 東京, 6月.
- 9) 山口貴子, 近藤佐知子, 菊池莊太, 延山嘉眞, 石地尚興, 中川秀己. 帯状疱疹とカポジ水痘様発疹症を併発した1例. 第872回日本皮膚科学会東京地方会. 東京, 6月.
- 10) 村山 梓, 石地尚興, 中川秀己. 肉眼所見からポーエン様疹症を疑った7例の検討. 第873回日本皮膚科学会合同臨床地方会. 東京, 7月.
- 11) 百瀬まみ, 梅澤慶紀, 朝比奈昭彦, 中川秀己. 当院に置けるセクキヌマブの治療成績. 第32回日本乾癬学会学術大会. 東京, 9月.
- 12) 井ノ口早苗, 石氏陽三, 相澤紀江, 梅澤慶紀, 浅井令奈, 築場広一, 江畑俊哉, 朝比奈昭彦, 中川秀己. 乾癬のかゆみ-日本語版5D Itch scaleを用いた評価(第2報)-. 第32回日本乾癬学会学術大会. 東京, 9月.
- 13) 八木沼彩. 朝比奈昭彦, 石氏陽三, 梅澤慶紀, 中川秀己, 福田健志. 早期診断と治療効果判定にDual-energy CTが有用であった爪乾癬のみの乾癬性関節炎の1例. 第32回日本乾癬学会学術大会. 東京, 9月.
- 14) 辻 雄介, 林 玲華, 山口貴子, 小川智広, 小林 光, 福地 修. サウナ内で熱中症により意識消失し全身性熱傷を生じた1例. 第874回日本皮膚科学会東京地方会. 東京, 9月.
- 15) 盛島美弥, 伊藤宗成, 朝比奈昭彦, 石地尚興, 中川秀己, 上出良一. 免疫抑制患者に生じた限局性皮膚クリプトコッカス症の1例. 第874回日本皮膚科学会東京地方会. 東京, 9月.
- 16) 中山未奈子, 築場広一, 千葉美紀, 梅澤慶紀, 中川秀己. 片側性汎発性斑状強皮症の1例. 第68回日本皮膚科学会中部支部学術大会. 京都, 10月.
- 17) 関山絃子, 大庭雅子, 浅井令奈, 風間真理子, 近藤佐知子, 菊池莊太, 谷戸克己, 延山嘉眞, 中川秀己. びまん性神経線維腫内の血腫による皮膚潰瘍に対し陰圧閉鎖療法が有用であった神経線維腫症1型の2例. 第69回日本皮膚科学会西部支部学術大会. 熊本, 10月.
- 18) 近藤佐知子, 伊藤宗成, 延山嘉眞, 中川秀己. 右足底の悪性黒色腫術後異時性に生じたinterval node metastasisの1例. 第69回日本皮膚科学会西部支部学術大会. 熊本, 10月.
- 19) 金谷瑠奈, 築場広一, 千葉美紀, 中川秀己, 古谷和裕, 野田健太郎, 黒坂大太郎. 皮膚筋炎との鑑別を要した成人スティル病の1例. 第81回日本皮膚科学会東京支部学術大会. 東京, 11月.
- 20) 間中結香, 菊池莊太, 山口貴子, 近藤佐知子, 本田ひろみ, 小林 光, 延山嘉眞, 中川秀己, 石井則久. 多発性筋炎, SLE, 長期透析患者の両下腿に生じた皮膚Mycobacterium chelonae感染症の1例. 第81回日本皮膚科学会東京支部学術大会. 東京, 11月.

## 放射線医学講座

教授：尾尻 博也	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：中田 典生	超音波診断学
准教授：砂川 好光	放射線治療学
准教授：有泉 光子	放射線治療学
講師：小林 雅夫	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
講師：太田 智行	超音波診断学
講師：松島 理士	放射線診断学

### 教育・研究概要

#### I. 画像診断部門

##### 1. HPV (human papilloma virus) 陽性中咽頭癌に対する術後再発症例のCT所見の検討

近年増加のHPV陽性中咽頭癌はHPV陰性癌と比べ予後良好とされるが、ときに治療抵抗性の報告がある。治療抵抗例のCT所見の特徴把握は適切な治療計画、予後推定に重要である。HPV陽性中咽頭癌で術後再発例と非再発例の術前CT所見において、両者の形態の相違を比較検討した。

##### 2. Isocitrate dehydrogenase (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

2016年の中枢神経系腫瘍のWHO分類の改訂に伴い分子遺伝学的なパラメータが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とされており、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。

##### 3. 感染性心内膜炎の診断におけるMDCTの有効性に関する検討

感染性心内膜炎における疣贅や弁周囲合併症の評価には、経食道超音波検査が用いられるが、鎮静を必要とする侵襲度の高い検査法で、合併症の危険性もある。感染性心内膜炎に対する術前に施行された心臓CT所見、経食道超音波検査所見、経胸壁超音波検査所見を、術中所見と対比し、心臓CTの有効性を検討した。

##### 4. PCP (pneumocystis jiroveci pneumonia) の病変分布、画像所見の検討

1980年代に欧米ではHIV-AIDS関連のPCP発症がピークを迎えたが、本邦では依然として新規のHIV患者は増加傾向であり、PCP感染を契機として受診する患者も稀ではない。しかしながら患者、主治医ともにHIV感染を認識していないことも多く、画像からPCP、HIVの可能性を示唆することは重要である。CT上PCPでは広範なすりガラスがみられることが多いと報告されているが、今回は病変の分布に特徴があるかを評価した。

##### 5. 乳腺MRIによる乳癌のlymphovascular invasionの予見因子に関する検討

術前画像検査にてリンパ節転移陰性と判断され、センチネルリンパ節生検を伴う腋窩リンパ節郭清省略の手術を施行した症例において、術後のlymphovascular invasionを予測するMRI所見を検討した。

##### 6. 常位癒着胎盤におけるMRI所見の検討

常位癒着胎盤のMRI所見を後方視的に、報告されている前置癒着胎盤におけるMRI所見の有無に関して検討した。

##### 7. 手の乾癆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

手の乾癆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の有効性を検討した。

#### 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. 中等度及び高リスク甲状腺分化癌術後I-131 ablation治療成功の因子解析

I-131 ablation後、治療成功の基準を治療6ヶ月後に、I-131撮像で甲状腺床集積消失、サイログロブリン2ng/mL未満とし、成功完遂の因子解析を行った。因子として、患者の性、年齢、I-131投与量、病理分類、断端陽性の有無、T分類、サイログロブリン値を検討した。

#### IV. インターベンショナルラジオロジー部門

##### 1. 頭蓋外動静脈奇形に対する4D (dimensional) DSA (digital subtraction angiography) の有効性の検討

後方視的に頭蓋外AVMに対する4D DSAの有

用性を検討する。

CT や MRI 画像での AVM の診断および構造的な評価においては未だその分解能の低さから不十分であり、現状 2D DSA がゴールデンスタンダードとされている。しかし、2D DSA においては前後関係などの 3 次元的评价が困難であり、早い血流で複雑な構造を示す AVM の評価においては不十分と言える。近年頭蓋内血管病変に対する 4D DSA の有用性が報告されているものの、頭蓋外 AVM に対する文献は我々が知る限り皆無であり、我々はその有用性を 2D DSA および 3D DSA と対比し解析した。

## V. 放射線治療部門

### 1. 進行上顎洞癌に対する超選択的動注化学療法を併用した放射線治療による新規治療法開発に関する研究

局所進行上顎洞原発扁平上皮癌に対する標準的な化学放射線治療の反応は不良であり、その予後も極めて悪い。そのため、局所進行上顎洞原発扁平上皮癌 (T4aN0M0, T4bN0M0) を対象に、シスプラチン (CDDP) の超選択的動注療法と放射線治療の同時併用療法の投与制限毒性 (DLT) 発生割合を推定し、推奨投与回数 (Recommended Cycle: RC) を決定する研究を開始している (JCOG 121 試験)。

### 2. 子宮頸癌に対する酵素標的放射線増感療法の有用性

癌細胞中の抗酸化酵素は放射線治療の抵抗性の原因となる。過酸化水素は抗酸化酵素の失活と酸素産生を行うことで放射線増感効果がある。腫瘍が大きく腔内照射が困難と予想される子宮頸癌に対する低濃度過酸化水素水を局注する KORTUC 療法を行った。局注は全骨盤照射中は毎週 2 回、腔内照射後は腔内照射の際に行った。

## [点検・評価]

### 1. 画像診断部門

#### 1) HPV 陽性中咽頭癌に対する術後再発症例の CT 所見の検討

HPV 陽性癌術前 CT の転移リンパ節所見で再発例は充実性 (面積比 30% 以下)、非再発例は囊胞性 (面積比 51% 以上) の傾向を示し、充実性は高リスク例を示唆することが確認された。

#### 2) 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

IDH 遺伝子変異の有無により、背景の low grade glioma を確認できる割合に差が認められた。その

他の項目については引き続き検討中である。

### 3) 感染性心内膜炎の診断における MDCT の有用性に関する検討

心臓 CT を用いた感染性心内膜炎の評価能は、経食道超音波検査と同等であり、特に弁周囲の合併症の描出において優れていた。

### 4) PCP の病変分布、画像所見の検討

5 年間に PCP 診断がついた 46 例の HRCT 画像を病変の分布 (上肺、下肺、内層、外層、びまん性)、性状 (すりガラス、浸潤影、囊胞) に着目して retrospective に評価した。病変は下肺優位にみられることはまれ (5/46 例) であり、辺縁優位もやはりまれ (3/46 例) であった。また、すりガラスあるいはすりガラスと浸潤影が優位に観察されたのは (44/46) 例であり、囊胞形成も (14/46 例) にて認められた。これらの特徴的な画像は診断に有用であると考えられる。

### 5) 乳腺 MRI による乳癌の lymphovascular invasion の予見因子に関する検討

結果をまとめて European Journal of Radiology 誌に投稿中である。

### 6) 常位癒着胎盤における MRI 所見の検討

前置癒着胎盤を示唆する MRI 所見が常位癒着胎盤の症例でも認められた。

### 7) 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った。

## 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) 中等度及び高リスク甲状腺分化癌術後 I-131 ablation 治療成功の因子解析

治療成功の因子は治療前サイログロブリン値 10ng/ml をカットオフとした場合にオッズ比 27.2 と有意となった。本内容は論文化し Japanese Journal of Radiology に掲載された。

## 4. インターベンショナルラジオロジー部門

### 1) 頭蓋外動静脈奇形に対する 4D DSA の有用性の検討

当研究において 15 例の症例が集積され、4D DSA の頭蓋外 AVM に対する初期経験として IVR 学会に報告した。引き続き症例の集積、検討が必要である。

## 5. 放射線治療部門

### 1) 進行上顎洞癌に対する超選択的動注化学療法を併用した放射線治療による新規治療法開発に関する研究

現在、1年経過後の4例については再増悪を認めず有害事象も許容範囲内である。ただし視力低下を含めた有害事象について継続した観察が必要である。現在累積で8例ほど治療終了或いは治療継続中である。

### 2) 子宮頸癌に対する酵素標的放射線増感療法の有用性

子宮頸癌9例に行った。全例、腔内照射が可能になった。1例は5ヶ月後に局所再発して救済手術を受けた。その他の8例は肉眼的に局所制御が得られている。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Takenaga S, Ashida H, Matsui Y, Fukuda K. Balloon-occluded retrograde transvenous obliteration for gastric varices: efficacy of coaxial double-balloon catheter system. *Jpn J Diag Imaging* 2017; 35(2) : 118-24.
- 2) Takenaga S, Aizawa Y. Efficacy and safety of transcatheter embolization for hepatic encephalopathy caused by spontaneous portosystemic shunts. *Interventional Radiology* 2017; 2(2) : 51-8.
- 3) Watanabe K, Uchiyama M, Fukuda K. The outcome of I-131 ablation therapy for intermediate and high-risk differentiated thyroid cancer using a strict definition of successful ablation. *Jpn J Radiol* 2017; 35(9) : 505-10.
- 4) Ashida H, Igarashi T, Morikawa K, Motohashi K, Fukuda K, Tamai N. Distinguishing gastric anisakiasis from non-anisakiasis using unenhanced computed tomography. *Abdom Radiol (NY)* 2017; 42(12) : 2792-8.
- 5) Sadaoka A, Tojo S, Yonenaga T, Fukuda K. Usefulness of the psoriatic arthritis magnetic resonance imaging scoring system for hands in evaluation of therapeutic effect of biological agents in patients with psoriatic arthritis. *Jikeikai Med J* 2017; 64(4) : 37-44.
- 6) Matsushima S, Shimizu T, Gomi T, Fukuda K. Physiological laterality of superficial cerebral veins on susceptibility-weighted imaging. *J Comput Assist Tomogr* 2018; 42(1) : 100-3.
- 7) Ohta T, Nishioka M, Nakata N, Fukuda K, Shirakawa T. Significance of perithyroidal lymph nodes in benign thyroid diseases. *J Med Ultrason* (2001) 2018; 45(1) : 81-7.
- 8) Kitai S, Kiyokawa T, Tanaka Y, Onoue K, Takahashi H, Saitou M, Okamoto A, Fukuda K. MRI findings for primary fallopian tube cancer: correlation with pathological findings. *Jpn J Radiol* 2018; 36(2) : 134-41.

### III. 学会発表

- 1) 松島理士. (教育講演5: 中枢神経1: 血管関連疾患1) 脳血管障害に関連する症候群. 第76回日本医学放射線学会総会. 横浜, 4月. [日医放射線会抄集 2017; 76回: S116]
- 2) 関根 広. (教育講演24: 放射線治療4: 小児腫瘍・良性疾患) 良性疾患の放射線治療. 第76回日本医学放射線学会総会. 横浜, 4月. [日医放射線会抄集 2017; 76回: S130-1]
- 3) Kitai S, Aoki H, Onoue K, Samura O, Okamoto A, Fukuda K. Initial experience of MRI-US fusion imaging for the evaluation of placenta invasion. ACAR 2017: the 6th Asian Congress of Abdominal Radiology. Busan, Apr.
- 4) 野沢陽介, 蘆田浩一, 本橋健司, 森川和彦, 榎啓太郎, 松井 洋, 竹永晋介, 増田耕一. (ポスター) 骨盤内AVMに対してNBCAを用いたTVEおよびTAEと無水エタノールでTAEを施行した2症例の検討. 第46回日本IVR学会総会. 岡山, 5月. [IVR 2017; 32(Suppl.): 268]
- 5) 増田耕一, 竹永晋介, 清水勲一朗, 榎啓太郎, 松井洋, 蘆田浩一. (ポスター) NF-1患者における腫瘍内出血や動脈瘤破裂に対してTAEを施行した計5症例の検討. 第46回日本IVR学会総会. 岡山, 5月. [IVR 2017; 32(Suppl.): 272]
- 6) 森川和彦, 蘆田浩一, 野沢陽介, 本橋健司, 福田国彦, 大木洋平, 宗像浩司. (ポスター) 膝頭十二指腸切除後の総肝動脈の仮性動脈瘤に対しcovered stentで治療した2例. 第46回日本IVR学会総会. 岡山, 5月. [IVR 2017; 32(Suppl.): 272]
- 7) 道本顕吉, 清水勲一朗, 榎啓太郎, 倉田直樹, 五味拓, 和田紘幸, 貞岡俊一. (ポスター) 腎癌の経皮的凍結治療に伴う術後腎機能低下因子の後方視的検討. 第46回日本IVR学会総会. 岡山, 5月. [IVR 2017; 32(Suppl.): 291]
- 8) Uchiyama M, Matsumoto M, Tsujimura A, Kanno M, Kinbara K, Oguma E, Hamano S. Cerebral perfusion scintigraphy: physiological development and some cases. IAEA (International Atomic Energy Agency) 2017. Osaka, June.
- 9) 福田健志. (教育講演48: 進化する乾癬診療: 最新

- 情報) 乾癬性関節炎早期診断のための画像診断. 第116回日本皮膚科学会総会. 仙台, 6月. [日皮会誌 2017; 127(5): 1025]
- 10) 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. (口頭) 全乳房照射における皮膚反応の定性的評価の妥当性を非侵襲的な定量的測定によって評価する. 第25回日本乳癌学会学術総会. 福岡, 7月. [日乳癌会プログラム抄集 2017; 25回: 275]
- 11) Kisaki S, Michimoto K, Shimizu K, Enoki K, Higuchi T, Sadaoka S. (Poster) What is the factor influencing the renal functional outcome after percutaneous cryoablation for renal masses. CIRSE (Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe) 2017. Copenhagen, Sept.
- 12) Shimizu K, Michimoto K, Enoki K, Higuchi T, Kisaki S, Sadaoka S. (Poster) Individual-type pulmonary vein atresia mimicking pulmonary arteriovenous malformation. CIRSE (Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe) 2017. Copenhagen, Sept.
- 13) Shimizu K, Michimoto K, Enoki K, Sadaoka S. (Poster) All that we should know about draining deep pelvic abscesses. CIRSE (Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe) 2017. Copenhagen, Sept.
- 14) Takenaga S, Masuda K. (Poster) Successful removal of a malpositioned intrahepatic chest drain via tract embolization with n-butyl-2-cyanoacrylate. CIRSE (Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe) 2017. Copenhagen, Sept.
- 15) 尾尻博也, 山内英臣, 馬場 亮. (臓器別シンポジウム6:「それぞれの癌」: 診断・治療の現状と展望ー頭頸部癌ー) 画像診断. 第55回日本癌治療学会学術集会. 横浜, 10月.
- 16) Ojiri H. (Symposium) Staging lymph nodes in patients with head and neck cancer. AOCR 2018 (17th Asian Oceanian Congress of Radiology). Mumbai, Jan.
- 17) 北井里実. (シンポジウム4: 産婦人科 子宮内膜症を基盤に発生する腫瘍および腫瘍様病変) 画像. 第37回日本画像医学会. 東京, 2月. [Jpn J Diag Imaging 2018; 36(1): 32]
- 18) 大木一剛. (シンポジウム13: 消化管 クロウン病の炎症評価と治療選択) Crohn病の画像診断. 第37回日本画像医学会. 東京, 2月. [Jpn J Diag Imaging 2018; 36(1): 46]
- 19) 尾尻博也. (シンポジウム21: 頭頸部・口腔 副鼻腔炎を極める: 画像診断, 治療, 病理) 鼻副鼻腔炎の画像診断. 第37回日本画像医学会. 東京, 2月. [Jpn J Diag Imaging 2018; 36(1): 66]
- 20) 山岸友美, 太田智行, 西岡真樹子, 中田典生, 尾尻博也. (口頭) 飲水法が診断に有用であった Zenker 憩室. 第40回乳腺甲状腺超音波医学会学術集会. 東京, 3月.

## 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)  
客員教授：羽生 信義 消化管外科  
(町田市民病院に outward)  
客員教授：大塚 正彦 消化管外科  
(川口医療センターに outward)  
客員教授：池内 健二 消化管外科  
(仁淀病院に outward)  
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)  
准 教 授：柳澤 暁 肝胆膵外科  
(佐々木病院に outward)  
准 教 授：松田 実 肝胆膵外科  
(春日部中央総合病院に outward)  
准 教 授：中林 幸夫 肝胆膵外科  
(川口医療センターに outward)  
准 教 授：小村 伸朗 消化管外科  
(西埼玉中央病院に outward)  
准 教 授：田辺 義明 肝胆膵外科  
(新百合ヶ丘総合病院に outward)  
准 教 授：保谷 芳行 消化管外科  
(町田市民病院に outward)  
准 教 授：田中 知行 肝胆膵外科  
(東急病院に outward)  
准 教 授：高橋 直人 消化管外科  
准 教 授：藤岡 秀一 肝胆膵外科  
講 師：西川 勝則 消化管外科  
講 師：脇山 茂樹 肝胆膵外科  
(町田市民病院に outward)  
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  
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)  
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)

講 師：楠山 明 消化管外科  
(麻生総合病院に outward)  
講 師：梶本 徹也 消化管外科  
(富士市立中央病院に outward)  
講 師：渡部 通章 消化管外科  
(厚木市立中央病院に outward)  
講 師：小林 徹也 消化管外科  
(新百合ヶ丘総合病院に outward)  
講 師：野尻 卓也 肝胆膵外科  
(守谷慶友病院に outward)  
講 師：鈴木 俊雅 消化管外科  
(桜ヶ丘病院に outward)  
講 師：坪井 一人 消化管外科  
(富士市立中央病院に outward)

### 教育・研究概要

#### I. 消化管外科

##### 1. 上部消化管外科

###### 1) 食道疾患

臨床研究としては、ステージII以上の進行食道癌に対してDCF療法を中心とした術前化学療法を開始し、これまで約140例に施行している。このうち治療効果が不十分な症例を抽出し、その後の治療効果を検討している。手術に関しては腹臥位胸腔鏡手術を導入しており、術中に神経刺激装置ならびに再建胃管の血流をサーモグラフィーなどを用いて評価し、引き続き至適胃管作製の指標や術後の合併症(狭窄、縫合不全、反回神経麻痺)との関連性を検討している。High-Resolution Manometry (HRM) を用いて食道切除再建術後の運動機能の評価を開始した。基礎研究としては、DNA chips を用いたマイクロアレー解析の結果から新しい癌分子マーカーの開発を目指している。アカラシアやGERDなどの食道運動機能疾患に対して、HRMと食道内インピーダンスpH検査を用いて術前後の病態を、また腹腔鏡手術とPer-Oral Endoscopic Myotomy (POEM) の治療成績を検討している。さらに、胸痛を伴うアカラシアに対しては従来のHellerに加え、一部食道筋層全周切開法を導入した。

###### 2) 胃疾患

早期胃癌に対する縮小手術を適切に行うために、センチネルリンパ節理論に基づくナビゲーション手術に関した検討を続けている。新たに市販された蛍光赤外線内視鏡と放射性同位元素を用いたセンチネルリンパ節検索法を用い、根治性と機能温存を両立すべく、ナビゲーション手術を行っている。多施設第Ⅲ相試験を行うことにより現在の先進医療から保険収載への段階に差し掛かっている。進行胃癌を中心に各種免疫染色およびRT-PCRを行い転移に関するリスク因子を探索している。主に糖尿病内科と

協力し、食事療法・運動療法に効果を示さない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）を行っている。本年度は5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

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。

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っている。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。同時に、大腸癌手術検体を使用して三次元培養をおこない、オルガノイドと呼ばれる組織の作成を試みている。作成したオルガノイドを用いて、薬剤効果発現のメカニズムについて明らかにする基礎研究を予定している。患者由来のオルガノイドに薬剤を投与し、耐性を示した組織を使用し、薬剤耐性に関わる因子を同定し、さらには適切な薬剤の選択を治療前に行う方法を開発することを目指している。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- $\kappa$ Bの活性化や細胞外基質分解酵素であるMMP (Matrix Metalloproteinase) の分泌が促進されることが判明しており、またNF- $\kappa$ 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、腫瘍細胞が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。この点から癌微小環境の炎症惹起を引き起こすNF- $\kappa$ 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22例を施行した。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71.5%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、メシル酸ナフアモスタット (NAM) がNF- $\kappa$ 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種で、NF- $\kappa$ 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膵頭十二指腸切除は3例に施行し（柏病院）、悪性疾患に対する膵体尾部切除、肝部分切除・外側区域切除以外の肝切除についても施設基準を満たしており、腹腔鏡下手術の適応症例を漸次増やしつつある。

生体肝移植手術等の肝切除に3D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から腹腔鏡下手術へと展開している。

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・合併症との関連を検討中である。

周術期サーベイランスで手術部位感染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3名の大学院生が基礎研究に従事している。臨床では附属4病院と川口市立医療センターの5施設が肝胆膵外科高度技能専門医修練施設に認定され、

専門医取得に向けた修練体制が整備されており、これまでに4名が専門医に認定されている。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。

### Ⅲ. 消化器外科全体

附属4病院合同の臨床研究を組織的に推進している。また、外科感染症に関しては附属4病院で担当医を特定し、厚労省が主導するJANISのサーベイランスに参画し、外科感染症の減少に努めている。

#### 「点検・評価」

Time barium esophagography と HRM と インピーダンス法を用い食道運動機能疾患に対する手術効果の評価を行い英文論文化した。サーモグラフィによる再建胃管の評価によって、適切な吻合部位を同定することができ術後の縫合不全を低減できる可能性がある。術中反回神経モニタリングは、術後反回神経麻痺との相関性が見られ、英文論文化した。食道切除術後の残食道の運動機能評価に関しては、high resolution manometry を用いて術後の誤嚥や嚥下機能障害に関連した客観的な指標を検索している。

胃癌に対してセンチネルノードナビゲーション手術（SNNS）を高度先進医療として実施し、症例を積み重ねている。第19回SNNS研究会学術集会を主催した。同研究会「早期胃癌に対するセンチネルリンパ節を指標としたリンパ節転移診断と個別化手術の有用性に関する臨床試験」においても重要な役割を担っている。分子生物学領域において、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た。最近の研究成果としては、核内転写調節因子である ZKSCAN3 が独立した予後増悪因子であることを解明した。

膵部回腸瘻は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が、従来の右下腹部回腸瘻よりも少ない結果を英文論文化した。

Stationary 3D-manometry の使用に関して大学倫理委員会の承認を受け、検査施行環境を整えている。今年度より肛門機能検査を開始し、直腸肛門手術後の肛門機能評価および機能改善に継続して取り組んでいく。消化器内科との合同カンファレンスを

継続し、大腸癌化学療法のデータベースの登録症例を解析する。以前より用いている大腸癌データベースを併用し、当院における抗EGFR抗体薬を使用した集学的治療に関する、学会発表を行った。

基礎研究として生化学講座（吉田清嗣教授）との共同研究でDYRK2の解析を行っており、肝転移巣においてDYRK2の発現が低い症例では予後が悪いことを解明し、英文論文化した。大腸癌手術検体を用いてcDNAライブラリーの作成を継続中であり、さらに並行して臨床データベースを活用し、新しい予後予測指標を検索している。

生体肝移植では100%の成功を維持し、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、二期の肝切除などを駆使して積極的に肝切除を進める。肝胆膵領域の腹腔鏡下手術に積極的に取り組み、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引き続き進行している。

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精緻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。

附属4病院合同（肝胆膵ではそれに加えて川口市立医療センター）の臨床研究に関して、2014年以降、6編の原著論文をpublishしており今後その論文化を進める。

外科感染症に関しては、国内レベルの学会発表はできているが、論文発表は症例報告レベルにとどまっており、今後は優れた臨床プロトコルを元に原著論文に取り組む必要がある。

### 研究業績

#### I. 原著論文

- 1) Hoya Y, Okamoto T, Mitsumori N, Yanaga K. The simulation of operation cost in laparoscopy-assisted and laparoscopic distal gastrectomy under the national

- health insurance system in Japan. *Advances in Surgical Sciences* 2017; 5(4) : 53-6.
- 2) Yuda M, Nishikawa K, Takahashi K, Kurogochi T, Tanaka Y, Matsumoto A, Tanishima T, Mitsumori N, Yanaga K. A strategy for using intraoperative nerve monitoring during esophagectomy to prevent recurrent laryngeal nerve palsy. *Anticancer Res* 2018; 38(3) : 1563-7.
  - 3) Yano F, Omura N, Tsuboi K, Hoshino M, Yamamoto SR, Akimoto S, Masuda T, Mitsumori N, Kashiwagi H, Yanaga K. Standard values of 24-h multichannel intraluminal impedance-pH monitoring for the Japanese. *Esophagus* 2017; 14(1) : 91-6.
  - 4) Yano F, Omura N, Tsuboi K, Hoshino M, Yamamoto SR, Akimoto S, Masuda T, Kashiwagi H, Yanaga K. Learning curve for laparoscopic Heller myotomy and Dor fundoplication for achalasia. *PLoS One* 2017; 12(7) : e0180515.
  - 5) Tsuboi K, Omura N, Yano F, Hoshino M, Yamamoto SR, Akimoto S, Masuda T, Kashiwagi H, Yanaga K. Impact of esophageal flexion level on the surgical outcome in patients with sigmoid esophageal achalasia. *Surg Today* 2017; 47(11) : 1339-46.
  - 6) Matsumoto A, Kanaoka Y, Baba T, Takizawa R, Hara M, Maeda K, Nishikawa K, Suzuki Y, Yanaga K, Ohki T. Result of thoracic endovascular aortic repair for patients with esophageal cancer. *World J Surg* 2018; 42(5) : 1551-8. Epub 2017 Nov 22.
  - 7) Watanabe A, Seki Y, Haruta H, Kikkawa E, Kasama K. Preoperative weight loss and operative outcome after laparoscopic sleeve gastrectomy. *Obes Surg* 2017; 27(10) : 2515-21.
  - 8) Hoshino M, Omura N, Yano F, Tsuboi K, Yamamoto SR, Akimoto S, Masuda T, Kashiwagi H, Yanaga K. Comparison of the multichannel intraluminal impedance pH and conventional pH for measuring esophageal acid exposure : a propensity score-matched analysis. *Surg Endosc* 2017; 31(12) : 5241-7.
  - 9) Uno K, Seki Y, Kasama K, Wakamatsu K, Umezawa A, Yanaga K, Kurokawa Y. A comparison of the bariatric procedures that are performed in the treatment of super morbid obesity. *Obes Surg* 2017; 27(10) : 2537-45.
  - 10) Shida A, Mitsumori N, Fujioka S, Takano Y, Fujisaki M, Hashizume R, Takahashi N, Ishibashi Y, Yanaga K. Sentinel node navigation surgery for early gastric cancer : analysis of factors which affect direction of lymphatic drainage. *World J Surg* 2018; 42(3) : 766-72.
  - 11) Masuda T, Yano F, Omura N, Tsuboi K, Hoshino M, Yamamoto SR, Akimoto S, Kashiwagi H, Yanaga K. Effect of low-dose aspirin on chronic acid reflux esophagitis in rats. *Dig Dis Sci* 2018; 63(1) : 72-80.
  - 12) Hojo S, Kawahara H, Ogawa M, Suwa K, Eto K, Yanaga K. Laparoscopic surgical challenge for T4a colon cancer. *Ann Gastroenterol Surg* 2017; 1 : 69-74.
  - 13) 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.
  - 14) Ogawa M, Watanabe M, Hasegawa T, Ichihara K, Yoshida K, Yanaga K. Expression of CXCR-4 and IDO in human colorectal cancer : an immunohistochemical approach. *Mol Clin Oncol* 2017; 6(5) : 701-4.
  - 15) Ito D, Yogosawa S, Mimoto R, Hirooka S, Horiuchi T, Eto K, Yanaga K, Yoshida K. DYRK2 is a suppressor and potential prognostic marker for liver metastasis of colorectal cancer. *Cancer sci* 2017; 108(8) : 1565-73.
  - 16) Neki K, Eto K, Kosuge M, Ohkuma M, Noaki R, Hashizume R, Sasaki S, Shirai Y, Yanaga K. Comparison of postoperative outcomes between laparoscopic and open surgery for colorectal cancer. *Anticancer Res* 2017; 37(9) : 5173-7.
  - 17) Suwa K, Ushigome T, Ohtsu M, Narihiro S, Ryu S, Shimoyama Y, Okamoto T, Yanaga K. Risk factors for early postoperative small bowel obstruction after anterior resection for rectal cancer. *World J Surg* 2018; 42(1) : 233-8.
  - 18) Kawahara H, Akiba T, Yanaga K. Transanal assisted resection with closure of anal canal for lower rectal diseases. *Anticancer Res* 2017; 37(10) : 5767-9.
  - 19) Eto K, Urashima M, Kosuge M, Ohkuma M, Noaki R, Neki K, Ito D, Takeda Y, Sugano H, Yanaga K. Standardization of surgical procedures to reduce risk of anastomotic leakage, reoperation, and surgical site infection in colorectal cancer surgery : a retrospective cohort study of 1189 patients. *Int J Colorectal Dis* 2018; 33(6) : 755-62. Epub 2018 Mar 30.
  - 20) Wakiyama S, Matsumoto M, Haruki K, Gocho T, Sakamoto T, Shiba H, Futagawa Y, Ishida Y, Yanaga K. Clinical features and outcome of surgical patients with non-B non-C hepatocellular carcinoma. *Anticancer Res* 2017; 37(6) : 3207-13.
  - 21) Futagawa Y, Kanehira M, Furukawa K, Kitamura

- H, Yoshida S, Usuba T, Misawa T, Okamoto T, Yanaga K. Impact of delayed gastric emptying after pancreaticoduodenectomy on survival. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2017; 24(8) : 466-74.
- 22) Usuba T, Nyumura Y, Takano Y, Iino T, Hanyu N. Clinical outcomes of laparoscopic cholecystectomy with accidental gallbladder perforation. *Asian J Endosc Surg* 2017; 10(2) : 162-5.
- 23) Shiba H, Horiuchi T, Sakamoto T, Furukawa K, Shirai Y, Iida T, Fujiwara Y, Haruki K, Yanaga K. Glasgow prognostic score predicts therapeutic outcome after hepatic resection for hepatocellular carcinoma. *Oncol Lett* 2017; 14(1) : 293-8.
- 24) Matsumoto M, Nakabayashi Y, Fujiwara Y, Funamizu N, Noaki R, Eto S, Sugano H, Otsuka M, Yanaga K. Duration of preoperative biliary drainage as a prognostic factor after pancreaticoduodenectomy for pancreatic head cancer. *Anticancer Res* 2017; 37(6) : 3215-9.
- 25) Tsutsui N, Yoshida M, Nakagawa H, Ito E, Iwase R, Suzuki N, Imakita T, Ohdaira H, Kitajima M, Yanaga K, Suzuki Y. Optimal timing of preoperative indocyanine green administration for fluorescent cholangiography during laparoscopic cholecystectomy using the PINPOINT<sup>®</sup> Endoscopic Fluorescence Imaging System. *Asian J Endosc Surg* 2018; 11(3) : 199-205. Epub 2017 Dec 19.
- 26) Furukawa K, Shiba H, Horiuchi T, Shirai Y, Haruki K, Fujiwara Y, Sakamoto T, Gocho T, Yanaga K. Survival benefit of hepatic resection for hepatocellular carcinoma beyond the Barcelona Clinic Liver Cancer classification. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2017; 24(4) : 199-205.
- 27) Haruki K, Shiba H, Shimada Y, Shirai Y, Iwase R, Fujiwara Y, Uwagawa T, Ohashi T, Yanaga K. Glycogen synthase kinase-3 $\beta$  activity plays a key role in the antitumor effect of nafamostat mesilate in pancreatic cancer cell. *Ann Gastroenterol Surg* 2017; 2(1) : 65-71.
- 28) Shirai Y, Saito N, Uwagawa T, Shiba H, Horiuchi T, Iwase R, Haruki K, Ohashi T, Yanaga K. Pomalidomide promotes chemosensitization of pancreatic cancer by inhibition of NF- $\kappa$ B. *Oncotarget* 2018; 9(20) : 15292-301.
- 29) Saito N, Shirai Y, Horiuchi T, Sugano H, Shiba H, Sakamoto T, Uwagawa T, Yanaga K. Preoperative platelet to albumin ratio predicts outcome of patients with cholangiocarcinoma. *Anticancer Res* 2018; 38(2) : 987-92.
- 30) Fujioka S, Misawa T, Kitamura H, Kumagai Y, Akiba T, Yanaga K. Tying modified clinch knots during single-incision laparoscopic surgery. *Asian J Endosc Surg* 2018; 11(1) : 79-82.

## II. 総 説

- 1) Shiba H, Kelly DM. The association between oxygen consumption of the liver graft and post-transplant outcome. *Med Res Arch* 2017; 5(6) : 1-10.
- 2) 三森教雄. 【手術ステップごとに理解する－標準術式アトラス】胃・十二指腸胃十二指腸潰瘍穿孔に対する手術. *臨外* 2017; 72(11) : 54-7.
- 3) 河野修三. 【救急外科手術アトラス：治療戦略と緊急手術】急性虫垂炎の手術. *救急医* 2017; 41(10) : 1317-23.
- 4) 小村伸朗, 矢野文章, 坪井一人, 星野真人, 山本世怡, 秋元俊亮, 増田隆洋, 柏木幸幸, 矢永勝彦. 【これでわかる！食道胃接合部疾患】炎症性疾患 GERD に対する腹腔鏡下手術 適応・手術方法・長期成績. *消内視鏡* 2017; 29(9) : 1694-9.
- 5) 矢野文章, 小村伸朗, 坪井一人, 星野真人, 柏木幸幸, 松井寛昌, 炭山和毅, 矢永勝彦. 【これでわかる！食道胃接合部疾患】接合部機能性疾患 食道アカシア治療の現状と展望. *消内視鏡* 2017; 29(9) : 1712-8.
- 6) 河原秀次郎. 【消化管吻合アラカルト－あなたの選択は？】結腸外科機能的端々吻合. *臨外* 2017; 72(4) : 461-4.
- 7) 岡本友好, 安田淳吾, 恩田真二, 矢永勝彦, 鈴木直樹. 【肝胆膵外科診療の最前線】イメージガイド型ナビゲーションシステムを使用した肝胆膵手術. *消外* 2017; 40(6) : 873-83.
- 8) 三澤健之. 【手術ステップごとに理解する－標準術式アトラス】ヘルニア鼠径ヘルニア・大腿ヘルニア修復術 前方アプローチ ONSTEP 法. *臨外* 2017; 72(11) : 296-303.
- 9) 兼平 卓, 岡本友好, 矢永勝彦. 【解剖学的変異を考慮した肝胆膵外科手術】右側肝門索症例に対する胆嚢癌手術. *手術* 2017; 71(6) : 861-6.

## III. 学会発表

- 1) Nishikawa K, Tanaka Y, Hoshino M, Matsumoto A, Yano F, Mitsumori N, Yanaga K. (Surgical Forum) Impact of mucosal degeneration of gastric conduit on refractory anastomotic stricture after esophagectomy. *American College of Surgeons (ACS) Clinical Congress 2017. San Diego, Oct.*
- 2) 西川勝則, 矢永勝彦, 湯田匡美, 長谷川弥子, 田中雄二郎, 星野真人, 松本 晶, 谷島雄一郎, 矢野文章, 三森教雄, 大木隆生. (ワークショップ15：食道癌手

- 術における再建の工夫) 食道切除後の再建経路別の縫合不全発生リスクと血行再建の適応. 第117回日本外科学会定期学術集会. 横浜, 4月.
- 3) 星野真人, 小村伸朗, 矢永勝彦. (ワークショップ1: 消化管機能検査の活用) プロペンシテイスコアマッチングを用いた遠位食道酸逆流における Conventional pH と Multichannel intraluminal impedance pH の差異. 第103回日本消化器病学会総会. 東京, 4月.
  - 4) 小村伸朗, 矢野文章, 坪井一人, 星野真人, 山本世恰, 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1: 食道良性疾患の外科治療) GERD 関連疾患に対する腹腔鏡下 Toupet 噴門形成術の治療成績. 第71回日本食道学会学術集会. 軽井沢, 6月.
  - 5) 西川勝則, 高橋慶太, 湯田匡美, 田中雄二郎, 星野真人, 松本 晶, 谷島雄一郎, 矢野文章, 三森教雄, 矢永勝彦. (ワークショップ1: 食道切除後再建法の工夫と成績) 食道切除再建術後の吻合部合併症発生の要因と低減に対する当院の取り組み. 第72回日本消化器外科学会総会. 金沢, 7月.
  - 6) 小村伸朗, 矢野文章, 坪井一人, 星野真人, 山本世恰, 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: 腹腔鏡下食道裂孔ヘルニア修復術・噴門形成術の実際) 当科における腹腔鏡下食道裂孔ヘルニア修復術・噴門形成術の工夫点. 第30回日本内視鏡外科学会総会. 京都, 12月.
  - 7) Sugano H, Shirai Y, Saito N, Horiuchi T, Shiba H, Eto K, Uwagawa T, Ohashi T, Yanaga K. (Oral) Inhibitor of NF- $\kappa$ B enhances the antitumor effect of radiation therapy in colorectal cancer. 12th Annual Academic Surgical Congress. Las Vegas, 2017 Feb.
  - 8) Hasegawa T, Fukushima N, Aoki H, Hara K, Etoh S, Ishiyama M, Misawa T, Yoshida K, Yanaga K. (Video) Initial experience with onstep technique for inguinal hernia. 13th International Congress of the Asia Pacific Hernia Society. Kaohsiung, Sept.
  - 9) 河原秀次郎, 毛利 貴, 北條誠至, 石田航太, 北川隆洋, 三澤健之, 秋葉直志, 矢永勝彦. (ビデオワークショップ1: 上部・下部消化管肝胆膵) 潰瘍性大腸炎に対する腹腔鏡下手術の工夫. 第53回日本腹部救急医学会総会. 横浜, 2017年3月.
  - 10) 根木 快, 矢永勝彦, 衛藤 謙, 佐々木茂真, 橋爪良輔, 宇野能子, 大熊誠尚, 野村朗多, 小菅 誠, 三森教雄, 大木隆生. (サージカルフォーラム63: 大腸予後2) Stage III大腸癌における術後再発危険因子の検討: より合理的な治療をめざして. 第117回日本外科学会定期学術集会. 横浜, 4月.
  - 11) 諏訪勝仁, 牛込琢郎, 大津将路, 成廣哲史, 柳 舜仁, 下山雄也, 岡本友好, 矢永勝彦. (ビデオワーク
- ショップ3: Components separation 法を極める) 複雑な腹壁瘢痕ヘルニアに対する posterior component separation technique. 第15回日本ヘルニア学会学術集会. 東京, 5月.
  - 12) 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. 12th Annual Academic Surgical Congress. Las Vegas, 2017 Feb.
  - 13) Nakaseko Y, Haruki K, Shiba H, Takano Y, Onda S, Suzuki F, Matsumoto M, Sakamoto T, Gocho T, Ishida Y, Yanaga K. Impact of perioperative fresh frozen plasma transfusion on postoperative inflammation and long-term outcomes after hepatic resection for colorectal liver metastases. 12th Annual Academic Surgical Congress. Las Vegas, 2017 Feb.
  - 14) Horiuchi T, Shiba H, Saito N, Shirai Y, Iwase R, Haruki K, Fujiwara Y, Mimoto R, Furukawa K, Uwagawa T, Yoshida K, Ohashi T, Yanaga K. Overexpression of DYRK2 reduces viability of pancreatic cancer cells by activation of glycogen synthase kinase-3 $\beta$  signaling. 12th Annual Academic Surgical Congress. Las Vegas, 2017 Feb.
  - 15) Misawa T, Yamamoto SR, Hojyo S, Takahashi K, Fujioka S, Makino Y, Nojima K, Akiba T, Yanaga K. A novel repair of flank hernia using giant onlay mesh with secure fixation to the ribs and iliac crest using bone anchors: a pilot study. 18th Annual Hernia Repair. Cancun, 2017 Mar.
  - 16) Onda S, Nakaseko Y, Haruki K, Takano Y, Suzuki F, Matsumoto M, Sakamoto T, Gocho T, Wakiyama S, Ishida Y, Yanaga K. Portal vein thrombosis after hepatic resection. ICLA 2017 The International Liver Cancer Association's 11th Annual Conference. Seoul, Sept.
  - 17) 安田淳吾, 矢永勝彦, 恩田真二, 藤原佑樹, 兼平 卓, 二川康郎, 岡本友好, 大木隆生, 鈴木直樹, 服部麻木. (シンポジウム8: 肝切除におけるシミュレーションおよびナビゲーション技術の最前線) イメージガイド型ナビゲーションの肝切除術への応用. 第117回日本外科学会定期学術集会. 横浜, 4月.
  - 18) 後町武志, 春木孝一郎, 鈴木文武, 恩田真二, 畑大悟, 柴 浩明, 脇山茂樹, 石田祐一, 矢永勝彦. (シンポジウム02: 臨床試験から見た肝癌手術) 本学における肝癌治療に関する臨床研究. 第79回日本臨床外科学会総会. 東京, 11月.
  - 19) 熊谷 祐, 三澤健之, 藤岡秀一, 北村博顕, 秋葉直志, 矢永勝彦. (ビデオワークショップ20: ここを工夫した私の手術手技(膵)) 当科における膵全摘術の

#### IV. 著 書

- 1) 小村伸朗. 第 1 部: 成人のヘルニア E. 食道裂孔ヘルニア・横隔膜ヘルニア 1. 食道裂孔ヘルニア. 柵瀬信太郎<sup>1)</sup> 監修, 諏訪勝仁責任編集, 早川哲史 (刈谷豊田総合病院), 嶋田 元<sup>1)</sup>, 松原猛人<sup>1)</sup> (<sup>1)</sup> 聖路加国際病院) 編. ヘルニアの外科. 東京: 南江堂, 2017. p.331-42.
- 2) 西川勝則. 第 3 章: 外科的治療を支える分野 D. 栄養管理. 矢永勝彦, 高橋則子編. 臨床外科看護総論: 系統看護学講座別巻. 第 11 版. 東京: 医学書院, 2017. p.115-23.
- 3) 坪井一人, 柏木秀幸. III 章: 消化器疾患 A. 食道 1. アカラシア b. 外科的治療. 小池和彦<sup>1)</sup>, 山本博徳 (自治医科大), 瀬戸泰之<sup>1)</sup> (<sup>1)</sup> 東京大) 編. 消化器疾患最新の治療 2017-2018. 東京: 南江堂, 2017. p.106-8.
- 4) 矢永勝彦. 5. 外科領域における輸血療法. 学会認定・臨床輸血看護師制度カリキュラム委員会編. 看護師のための臨床輸血: 学会認定・臨床輸血看護師テキスト. 第 2 版. 東京: 中外医学社, 2017. p.34-49.

#### V. その他

- 1) Hoshino M, Omura N, Yano F, Yamamoto SR, Matsuda M, Yanaga K. Simultaneous diagnosis of familial achalasia: report of two cases. *Surg Case Rep* 2017; 3(1): 62.
- 2) Kanehira M, Futagawa Y, Furukawa K, Shiba H, Uwagawa T, Yanaga K. Radical resection of a primary unresectable duodenal cancer after chemotherapy using S-1 and cisplatin: report of a case. *Surg Case Rep* 2017; 3(1): 34.
- 3) Fujiwara Y, Shiba H, Nakabayashi Y, Otsuka M, Yanaga K. Hepatic abscess in the Spiegel lobe caused by foreign body penetration: report of a case report. *Surg Case Rep* 2017; 3(1): 24.
- 4) Tsunematsu M, Takahashi N, Murakami K, Misawa T, Akiba T, Yanaga K. Successful conversion surgery for gastric cancer with multiple liver metastases treated after S-1 plus cisplatin combination chemotherapy: a case report. *Surg Case Rep* 2017; 3(1): 95.
- 5) Abe K, Shiba H, Furukawa K, Sakamoto T, Ishida Y, Yanaga K. Repeated clostridium difficile infection after living donor liver transplantation. *Clin J Gastroenterol* 2018; 11(4): 309-11. Epub 2018 Mar 1.

#### 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: 尾高 真	呼吸器外科
准教授: 野木 裕子	乳腺・内分泌外科
講師: 田部井 功	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

また教育・研究の面からインターネットを通じた動画閲覧システムの開発を進めている。

#### 5. 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. 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やか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。

### 2. 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)などを基に、非郭清群の対象症例の経過を追い観察研究を行っている。

### 3. 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効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。

### 4. 乳腺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。

### 5. 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。

### 6. 基礎研究

#### 1) ヒト乳癌におけるDYRK2の細胞増殖制御の研究

DYRK2は細胞周期を制御しており、進行癌ではDYRK2が低下すると、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、浸潤性乳癌では乳管内癌と比べDYRK2の発現が低下しており、進展・浸潤への関与が示唆される。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る。

DYRK2の下流遺伝子をマイクロアレイなどによ

り網羅的に探索することで、癌の進展・浸潤に関する分子機構を解明し、新規治療戦略への応用を検討する。

#### 2) 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。

#### 3) 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。

#### 4) 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 プリンタを応用した胸郭モデルの作成を行い、従来の動物実験による手術のトレーニングに代わる新しいモデルの確立と、これから派生する胸腔鏡手術体系の構築を引き続いて目指している。

#### 2. 乳腺・内分泌外科

##### 1) OMBC に対する治療戦略の構築

OMBC 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し、転移臓器、転移巣の個数、および大きさなどの基本的な定義を決定し、標準的な治療戦略がある程度の柔軟性を持たせ、決定した。

##### 2) 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

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。

##### 3) 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。

##### 4) 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倫理委員会へ治験審査申請を行い、承認され、既に2症例に対して施行した。

##### 5) 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、観察研究を進めている。

##### 6) 基礎研究

##### (1) ヒト乳癌における DYRK2 の細胞増殖制御の研究

リン酸化酵素 DYRK2 は培養細胞株において CDK14 を介し腫瘍増殖を制御することが、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。

##### (2) 甲状腺癌における血清診断に関する研究

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。

##### (3) 甲状腺癌転移に関する研究

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。

##### (4) 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

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。現在3例の登録を行い、今後も増える予定である。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Morikawa T, Yamashita M, Odaka M, Tsukamoto Y, Shibasaki T, Mori S, Asano H, Akiba T. A step-by-step development of real-size chest model for simulation of thoracoscopic surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2017; 25(2) : 173-6.
- 2) Odaka M, Tsukamoto Y, Shibasaki T, Mori S, Asano H, Yamashita M, Morikawa T. Surgical and oncological outcomes of thoracoscopic thymectomy for thymoma. *J Vis Surg* 2017; 3 : 54.
- 3) Sato T, Morikawa T. Video-assisted thoracoscopic surgery training with a polyvinyl-alcohol hydrogel model mimicking real tissue. *J Vis Surg* 2017; 3 : 65.
- 4) Kinoshita S, Miyake R, Shimada N, Hirano A, Seki Y, Harada J, Kato K, Uchida K, Takeyama H, Morikawa T. Initial experience with contrast-enhanced ultrasonography in follow-up assessment of small breast cancer treated by cryoablation. *Australas Med J* 2017; 10(7) : 599-606.
- 5) Tabei I, Tsuchida S, Akashi T, Ookubo K, Hosoda S, Furukawa Y, Tanabe Y, Tamura Y. Effects of a novel method for enteral nutrition infusion involving a viscosity-regulating pectin solution : a multicenter randomized controlled trial. *Clin Nutr ESPEN* 2018; 23 : 34-40.
- 6) Kawase K, Nomura K, Tominaga R, Iwase H, Ogasawa T, Shibasaki I, Shimada M, Taguchi T, Takeshita E, Tomizawa Y, Nomura S, Hanazaki K, Hanashi T, Yamashita H, Kokudo N, Maeda K. Analysis of gender-based differences among surgeons in Japan : results of a survey conducted by the Japan Surgical Society. Part 1 : working style. *Surg Today* 2018; 48(1) : 33-43.
- 7) Nogi H, Uchida K, Mimoto R, Kamio M, Shioya H, Toriumi Y, Suzuki M, Nagasaki E, Kobayashi T, Takeyama H. Long-term follow-up of node-negative breast cancer patients evaluated via sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy. *Clin Breast Cancer* 2017; 17(8) : 644-9.
- 8) Miyake R, Kinoshita S, Shimada N, Uchida K, Takeyama H, Morikawa T. Preservation of the nipple-areola complex in skin-sparing mastectomy for early breast cancer. *Surg Today* 2018; 48(6) : 591-7. *Epub* 2018 Feb 21.
- 9) Tanaka K, Misawa T, Ashizuka S, Yoshizawa J, Akiba T, Ohki T. Risk factors for incisional hernia in children. *World J Surg* 2018; 42(7) : 2265-8. *Epub* 2017 Dec 29.
- 10) Kawahara H, Akiba T, Yanaga K. Cuff-less J pouch anal stapling anastomosis for ulcerative colitis. *Anti-cancer Res* 2017; 37(10) : 5743-5.
- 11) Tsunematsu M, Takahashi N, Murakami K, Misawa T, Akiba T, Yanaga K. Successful conversion surgery for gastric cancer with multiple liver metastases treated after S-1 plus cisplatin combination chemotherapy : a case report. *Surg Case Rep* 2017; 3(1) : 95.
- 12) Tanaka K, Misawa T, Haruki K, Saito R, Gocho T, Akiba T. Enucleation of solid pseudopapillary tumor with a preoperative nasopancreatic drainage stent in a child. *Asian J Endosc Surg* 2017; 10(4) : 438-41.
- 13) Shukuzawa K, Toya N, Momokawa Y, Fukushima S, Akiba T, Ohki T. Pulmonary embolism due to inferior vena cava compression by a retroperitoneal hematoma after endovascular repair of a ruptured abdominal aortic aneurysm. *Case Rep Vasc Med* 2017; 2017 : 8172549.
- 14) Ito Z, Takakura K, Suka M, Kanai T, Saito R, Fujioaka S, Kajihara M, Yanagisawa H, Misawa T, Akiba T, Koido S, Ohkusa T. Prognostic impact of carbohydrate sulfotransferase 15 in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma. *Oncol Lett* 2017; 13(6) : 4799-805.
- 15) Nishie R, Toya N, Fukushima S, Ito E, Murakami Y, Akiba T, Ohki T. Prophylactic accessory renal artery coil embolization for prevention of Type II endoleak following endovascular aneurysm repair : a case report. *Surg Case Rep* 2017; 3(1) : 58.
- 16) Murakami Y, Toya N, Fukushima S, Ito E, Akiba T, Ohki O. Ascending aorta-common hepatic artery bypass for mesenteric revascularization. *Int J Surg Case Rep* 2017; 32 : 51-3.
- 17) 矢部三男, 塚本 遙, 仲田健男, 稲垣卓也, 秋葉直志, 森川利昭. 上大静脈を合併切除した前中縦隔脂肪腫の1手術例. *日呼外会誌* 2017; 31(2) : 165-9.
- 18) 恒松 雅, 仲田健男, 矢部三男, 市川晶博, 高木正道, 秋葉直志. 長期経過により荒蕪肺へ移行した肺放線菌症の1切除例. *日呼外会誌* 2016; 30(5) : 639-44.
- 19) 河原秀次郎, 秋葉直志, 矢永勝彦. DPCを考慮した直腸前方切除術後在院日数短縮に関する研究. *外科と代謝・栄養* 2017; 51(4) : 191-5.

### II. 総 説

- 1) 三本 麗, 吉田清嗣. 【乳癌学-最新の診断と治療-】乳癌の分子生物学と発症機序 癌幹細胞の概念. *日臨* 2017; 75(増刊3 乳癌学) : 102-6.

### Ⅲ. 学会発表

- 1) 尾高 真, 塚本 遥, 柴崎隆正, 森 彰平, 浅野久敏, 山下 誠, 森川利昭, 大木隆生. (口頭) 胸郭臓器一体モデル開発作成から胸腔鏡手術教育に至る当科の試み. 第117回日本外科学会定期学術集会. 横浜, 4月.
- 2) 野木裕子, 工藤 麗, 石垣貴之, 井廻良美, 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. (ポスター) 術前化学療法とセンチネルリンパ節生検による腋窩郭清回避の試み. 第117回日本外科学会定期学術集会. 横浜, 4月.
- 3) 山下 誠, 野田祐基, 塚本 遥, 柴崎隆正, 森 彰平, 浅野久敏, 尾高 真, 森川利昭. (口頭) 実体サイズ胸郭臓器一体モデルによる胸腔鏡手術トレーニング. 第30回日本内視鏡外科学会総会. 京都, 12月.
- 4) 仲田健男, 矢部三男, 佐藤修二, 秋葉直志, 森川利昭. (口頭) 呼吸器外科手術における3D-CT・立体モデルの手術支援についての検討. 第34回日本呼吸器外科学会総会. 福岡, 5月.
- 5) 浅野久敏, 塚本 遥, 柴崎隆正, 森 彰平, 山下 誠, 尾高 真, 森川利昭. (ポスター) 肺葉切除後に患側肺に生じた自然気胸症例の検討. 第34回日本呼吸器外科学会総会. 福岡, 5月.
- 6) 森 彰平, 塚本 遥, 柴崎隆正, 浅野久敏, 山下 誠, 尾高 真, 森川利昭. (ポスター) 肺癌術後の切除断端陽性症例に対する治療成績の検討. 第34回日本呼吸器外科学会総会. 福岡, 5月.
- 7) 矢部三男, 仲田健男, 佐藤修二, 秋葉直志, 森川利昭. 化学療法休薬中に縮小した直腸癌肺転移の1例. (ポスター) 第34回日本呼吸器外科学会総会. 福岡, 5月.
- 8) 五十嵐陽介, 松平秀樹, 広原和樹, 福島尚子, 吉田和彦, 森川利昭. 肺葉切除後造影CTを施行した100例中に認めた肺動脈切除断端部血栓の2症例. (ポスター) 第34回日本呼吸器外科学会総会. 福岡, 5月.
- 9) 柴崎隆正, 塚本 遥, 森 彰平, 浅野久敏, 山下 誠, 尾高 真, 森川利昭. (口頭) 異時性肺癌手術症例の検討. 第58回日本肺癌学会学術集会. 横浜, 10月.
- 10) 木下智樹, 三宅 亮, 島田直子, 平野明夫, 内田 賢, 武山 浩. (ポスター) 肉芽腫性乳腺炎の1例. 第25回日本乳癌学会学術総会. 福岡, 7月.
- 11) 田部井功, 伏見 淳, 伊藤恵理子, 浮池 梓, 田中星, 川瀬和美, 木下智樹, 岡本友好, 武山 浩, 森川利昭. (ポスター) 再発・転移男性乳癌に対する内分泌療法として的高用量トレミフェン療法. 第25回日本乳癌学会学術総会. 福岡, 7月.
- 12) 川瀬和美, 野坂涼子, 黒田 徹, 吉田和彦, 武山 浩. (ポスター) 日常臨床での nab-paclitaxel とアンストラ

- サイクリン系術前化学療法における効果と安全性の検討. 第25回日本乳癌学会学術総会. 福岡, 7月.
- 13) 伏見 淳, 田部井功, 伊藤恵理子, 浮池 梓, 川瀬和美, 木下智樹, 岡本友好, 武山 浩, 森川利昭. (ポスター) 高用量トレミフェン療法の有効性と効果予測因子に関する検討. 第25回日本乳癌学会学術総会. 福岡, 7月.
  - 14) 浮池 梓, 田部井功, 伏見 淳, 伊藤恵理子, 川瀬和美, 木下智樹, 岡本友好, 武山 浩, 森川利昭. (ポスター) ビスホスホネート投薬に至る内分泌療法中の乳癌患者における骨密度変化の特徴. 第25回日本乳癌学会学術総会. 福岡, 7月.
  - 15) 佐藤修二, 稲垣卓也, 木下 陽, 齋藤桂介, 矢部三男, 森川利昭. (ポスター) 結核性胸膜炎の診断における局所麻酔下胸腔鏡検査の有用性に関する検討. 第40回日本呼吸器内視鏡学会学術集会. 長崎, 6月.
  - 16) 塩谷尚志, 木下智樹, 島田直子, 三宅 亮, 關 義晃, 清水勸一朗, 原田潤太, 鈴木正章, 加藤久美子, 内田 賢, 武山 浩. (口頭) 小径乳癌に対する凍結療法・経過観察中の造影超音波検査使用経験. 第44回日本低温医学会総会. 鴨川, 10月.
  - 17) Noda Y. (Oral) How is accurate wedge resection undergone of thin walled cavitory lesion? 第17回呼吸器胸腔鏡手術研究会例会. 京都, 12月.
  - 18) 塚本 遥, 柴崎隆正, 森 彰平, 浅野久敏, 山下 誠, 尾高 真, 森川利昭, 片木宏昭. (口頭) 両側肺に発生した肺 MALT リンパ腫の1例. 第179回日本肺癌学会関東支部会. 東京, 7月.
  - 19) Ishigaki T, Uruno T, Tanaka T, Ogimi Y, Masaki C, Akaishi J, Hames K Y, Yabuta T, Suzuki A, Tomoda C, Matsuzu K, Ohkuwa K, Kitagawa W, Nagahama M, Sugino K, Ito K. (Oral) Usefulness of stereotactic radiotherapy (SRT) using the CyberKnife for patients with inoperable locoregional recurrences of differentiated thyroid cancer. 29th Annual Meeting of Asia-Pacific Endocrine Conference (APEC). Hanoi, Mar.
  - 20) 風間高志, 野木裕子, 三宅 麗, 井廻良美, 神尾麻紀子, 塩谷尚志, 鳥海弥寿雄, 内田 賢, 鈴木正章, 武山 浩. (ワークショップ27: 乳癌手術での腋窩リンパ節郭清) 乳癌のセンチネルリンパ節転移陽性症例への腋窩郭清省略は慎重にすべきである. 第79回日本臨床外科学会総会. 東京, 11月.

### Ⅳ. 著 書

- 1) 川瀬和美. Part 3: 乳腺・乳房疾患の理解 Chapter 2: 乳腺・乳房疾患各論 乳腺炎, 落合慈之<sup>1)</sup>監修, 針原 康<sup>1)</sup>, 角田 肇<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> NTT 東日本関東病院) 編. 婦人科・乳腺外科疾患ビジュアルブック. 第2版. 東京: 学研メディカル秀潤社, 2017. p.365.

## V. その他

- 1) Nakada T, Akiba T, Yabe M, Tanaka K, Nakano M, Suzuki M, Morikawa T. Clinicopathological features of thymoma with ring calcification: case reports. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2017; 23(5): 256-61.
- 2) Ishigaki T, Kinoshita S, Shimada N, Miyake R, Suzuki M, Takeyama H. Breast metastasis nine years after nephrectomy for renal cell carcinoma: a case report. *Int J Surg Case Rep* 2017; 39: 145-9.
- 3) Kazama T, Tabei I, Sekine C, Funamizu N, Onda S, Okamoto T, Takeyama H, Morikawa T. Subareolar breast abscess in male patients: A report of two patients with a literature review. *Surg Case Rep* 2017; 3(1): 128.
- 4) 川瀬和美, 吉田和彦, 矢永勝彦. 若き外科医からの提言 わたしたちの将来の外科医療を見据えて 若手女性外科医のさらなる活躍のために 米国外科学会の取り組みからのヒント. *日外会誌* 2017; 118(5): 591-2.
- 5) 鳥海弥寿雄. 生涯学習センターだより 平成29年6月10日(土)開催月例セミナー 乳腺疾患について. *慈大新聞* 2017; 752: 3.

## 小児外科, 血管外科

教授: 大木 隆生	血管外科
教授: 吉澤 穰治	小児外科
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: 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) 斗胸に対する Nuss 手術：複数本のベクタスバー挿入法の適応と臨床効果に関する研究
- 7) 小児救急ガイドの作製

こどもが急な発熱やけがで病院を受診した方かよいのか、様子をみていてよいものなのかを保護者が迷った時に、受診の緊急度を判定できるアプリケーション「小児救急ガイド」を NTT ドコモと共同開発した。

### 3. 基礎研究

- 1) 悪性腫瘍に対する分子標的療法：血管新生に関与する抑制因子を発現する遺伝子を多種類導入することによって、腫瘍の増殖・転移抑制効果に関する研究
- 2) 運動負荷が小児消化管吻合部に与える影響に関する基礎的研究

運動時には、運動強度依存的に骨格筋への血流量が増加する一方で、消化管への血流量は減少する。この際の血流量減少は消化管へのダメージを与え、創傷治癒の遅延や消化管免疫の低下、消化管出血などの問題を来し得る。消化管術後の創傷治癒の遅延は、術後の縫合不全の誘発や食事の開始時期への影響が大きく、重要な問題である。特に小児における科学的根拠に基づいた適度な運動制限レベルは、解明されていない。そこで、幼若ラットを用いて、消化管術後の運動が消化管切除・吻合後の創傷治癒に与える影響について検討している。

### 3) 神経芽腫のバイオマーカーとしてのエクソソーム含有 microRNA の有用性

細胞から分泌される膜小胞である「エクソソーム」が新たな細胞間コミュニケーション方法として注目されている。最近、このエクソソームによる疾患発生メカニズムや悪性化機構が解明されつつある。そこで神経芽腫における血液のエクソソーム中 miRNA の測定が神経芽腫の新たな診断法として有用であるかをマウスを用いて検討している。

## II. 血管外科

### 1. 胸腹部大動脈瘤に対する枝付きステントグラフトの臨床応用

胸腹部大動脈は破裂してしまうと極めて救命が困難であり、また待機手術においても未だ高い死亡率と対麻痺をはじめとした重篤な手術合併症を引き起こす治療が難しい疾患である。我々は、開胸開腹手

術が困難な症例に対しては、学内倫理委員会、医療安全委員会による審査が行われ、個人輸入ベースで医療器具（枝付きステントグラフト（t-Branch））を入手し、血管内手術を行っている。単径部や上腕動脈の小切開のみで腹腔動脈・上腸間膜動脈・腎動脈に送血用の枝をつけてから胸腹部大動脈瘤を空置する治療を行い得るため、局所麻酔下でも手術可能な枝付きステントグラフト手術を行い良好な成績を収めている。

### 2. 弓部大動脈瘤に対する新しい低侵襲手術の開発（Retrograde in situ branch surgery: RIBS, 枝付きステントグラフト Branched Thoracic Arch Graft (A-branch)）

胸部大動脈瘤の内、頸部動脈分枝を巻き込んだ形で瘤が存在する弓部大動脈瘤に対し、新しい手術方法を検討する。従来、この疾患に対しては弓部大動脈人工血管置換術が行われてきたが、既に胸骨正中切開により上行大動脈人工血管置換、心臓手術が行われている症例や、心機能・呼吸機能が著明に低下した症例においては、弓部大動脈瘤に対する人工血管置換術は困難である場合が少なくない。そのため、より低侵襲な術式として、1) 必要に応じて頸動脈間バイパス術を行い、2) ステントグラフトを上行大動脈から下行大動脈に留置し、3) 頸動脈から逆行性に弓部大動脈に内挿したステントグラフト内に針で穴を開け、4) カバードステントをステントグラフト内に留置することで脳循環をわずかな虚血時間のみで血行再建することができる術式 RIBS を開発した。in vitro 下の基礎実験を繰り返した後に、学内倫理委員会、医療安全委員会による審査が行われ、臨床応用の承諾を得て、弓部大動脈人工血管置換術が困難と判断された弓部大動脈瘤患者に対して、本術式 RIBS による低侵襲手術を行っている。また、同様の審査を経て、欧州で使用されている企業製弓部大動脈瘤に対する A-branch によるステントグラフト治療を開始している。

### 3. 薬剤溶出ステントの基礎的研究と臨床応用

浅大腿動脈の狭窄・閉塞病変（SFA 病変）に対するステント治療は、未だ再狭窄率が高く問題点も多い。我々は、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tent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stent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、大口径シースの中樞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。我々は血管内治療用のシミュレーターを導入したトレーニングシステムを構築している。これは、パイロットのフライトシミュレーターのように、実際に極めて近い画面を見ながら実物のワイヤ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行っている学生は、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、計画通りの教育を行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stent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stent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stentグラフトの研究
- 6) 腹部大動脈stent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 stent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stent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的変化、治療効果の研究
- 11) 大動脈stent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) stentグラフト術における下肢虚血再灌流障害予防に関する研究

- 13) 内腸骨動脈コイル塞栓術後の殿筋性跛行の予後決定因子を解明する研究
- 14) 未治療の胸部大動脈潰瘍性病変の予後に関する研究
- 15) 腹部大動脈瘤の診断契機に関する研究
- 16) 頸動脈プラークの安定化に及ぼすスタチンの研究
- 17) より低侵襲な頸動脈内膜剝離術の開発
- 18) Simulator を用いた頸動脈ステント術の術後知的レベル改善に関する研究
- 19) 閉塞性動脈硬化症の新しい血管内治療法の研究
- 20) 閉塞性動脈硬化症に対する Drug Delivery System の開発
- 21) 閉塞性動脈硬化症に対する薬剤溶出ステントを用いた再狭窄予防効果に関する研究
- 22) 重症虚血肢に対する遺伝子導入細胞および幹細胞を利用した血管新生に関する研究
- 23) bFGF (basic fibroblast growth factor) 含有生体接着剤の血管吻合部治癒促進効果に関する研究
- 24) 浅大腿動脈プラークに対する各種薬物治療効果の研究
- 25) レーザー血流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 Doppler 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. 【心臓外科・血管外科の現状と展望】腹

- 部大動脈瘤と術後外来管理. 日医師会誌 2017; 146(7): 1371-5.
- 2) 馬場 健, 金岡祐司, 大木隆生. 【バスキュラーアクセスについて】VAIVT の適応および治療の実際 血管外科医こそVAIVT の情報発信を. 血管外科 2017; 36(1): 28-35.
- 3) 馬場 健. 血管外科修練を振り返って. 血管外科 2017; 36(1): 128-30.
- 4) 蝶野喜彦. 若手外科医の声 今, 若手外科医として思う事. 日外会誌 2017; 118(5): 503-4.
- 5) 芦塚修一, 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. 【重症心身障がい児(者)の外科】胃食道逆流症, 食道裂孔ヘルニア. 小児外科 2017; 49(11): 1101-4.
- 6) 平松友雅, 芦塚修一, 杉原哲郎, 原田 篤, 梶沙友里, 金森大輔, 内田豪気, 馬場優治, 吉澤穰治, 大木隆生. 小児 Winslow 孔ヘルニアに対する腹腔鏡下整復術. 日小外会誌 2017; 53(7): 1302-6.
- 7) 吉澤穰治. 痛いの, 痛いの, 飛んでけ! が基本 すり傷きり傷の処置と救急ばんそうこうの使い方. エデューカーレ 2017; 9: 31-4.

## II. 総説

- 1) 大木隆生. 会員へのメッセージ 国際委員会の活動と目指すもの. 日外会誌 2017; 118(6): 602.
- 2) 大森慎子, 金岡祐司, 大木隆生. 【外科手術における画像支援の現状と今後の展開】心臓血管 心臓血管外科手術における画像支援 動脈瘤から TAVI へ. 日外会誌 2017; 118(1): 11-8.

## III. 学会発表

- 1) 大木隆生. (シンポジウム3: 基調講演) EVAR 後の遠隔期諸問題. 第45回日本血管外科学会学術総会. 広島, 4月.
- 2) 大木隆生. (イブニングセミナー3) ゴア Viabahn 承認の衝撃 part II: Japan Viabahn trial 2年成績とテクニカルティップス. 第45回日本血管外科学会学術総会. 広島, 4月.
- 3) 戸谷直樹. (コーヒーブレイクセミナー3: Najuta の再挑戦) Najuta の再挑戦 - エンドリークゼロへの挑戦 Zone0 Najuta で決める -. 第45回日本血管外科学会学術総会. 広島, 4月.
- 4) 戸谷直樹, 福島宗一郎, 伊藤栄作, 村上友梨, 秋葉直志, 大木隆生. (ビデオセッション1: Zone 0.1 TEVAR の工夫) Zone0.1 TEVAR の工夫 - Additional stent graft としての Najuta の有用性 -. 第45回日本血管外科学会学術総会. 広島, 4月.
- 5) 立原啓正, 蝶野喜彦, 大森慎子, 瀧澤玲央, 馬場 健, 原 正幸, 前田剛志, 金岡祐司, 石田 厚, 大木隆生.

- (ポスター) 腹部大動脈瘤に対する Endurant の中期成績. 第 45 回日本血管外科学会学術総会. 広島, 4 月.
- 6) 黒澤弘二, 百川文健, 百瀬匡亨, 恒松 雅, 北澤征三, 榎本浩也, 北川和男, 齊藤良太, 渡部 通, 増淵正隆, 大木隆生. (ポスター) EVAR 術後 Type II エンドリークに対する経腹的アプローチによるコイル塞栓の一例. 第 45 回日本血管外科学会学術総会. 広島, 4 月.
- 7) 金子健二郎, 墨 誠. (ランチョンセミナー12: 大人の EVT~本質を知る~) Outback. 第 45 回日本血管外科学会学術総会. 広島, 4 月.
- 8) 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. (ビデオシンポジウム 1: 重症虚血肢に対するハイブリッド治療) 重症下肢虚血におけるハイブリッド治療の役割. 第 45 回日本血管外科学会学術総会. 広島, 4 月.
- 9) 百川文健, 黒澤弘二, 大木隆生. (ポスター) 末梢塞栓を契機に発見された遺残坐骨動脈瘤の一例. 第 45 回日本血管外科学会学術総会. 広島, 4 月.
- 10) 馬場 健, 大木隆生, 金岡祐司, 瀧澤玲央, 福島宗一郎, 宿澤孝太, 原 正幸, 金子健二郎, 佐久田育. (シンポジウム 5: 下肢静脈瘤治療法の総てとその適応) 潰瘍形成を伴う一次性伏在型下肢静脈瘤に対する血管内焼灼術の治療成績. 第 45 回日本血管外科学会学術総会. 広島, 4 月.
- 11) 手塚雅博, 墨 誠, 山城理仁, 花井 信, 田口真吾, 小野口勝久, 大木隆生. (口頭) Type2 エンドリーク予防のための Aortic cuff ファーストテクニク. 第 45 回日本血管外科学会学術総会. 広島, 4 月.
- 12) 田中圭一朗, 橋本尚詞, 秋葉直志, 大木隆生. (ポスター) 胎便性腹膜炎モデルマウスの作製と癒着防止の検討. 第 117 回日本外科学会定期学術集会. 横浜, 4 月.
- 13) 芦塚修一, 金森大輔, 内田豪気, 馬場優治, 平松友雅, 吉澤穰治, 大木隆生. (ポスター) 腸管穿孔を合併した超低出生体重児の短期・長期治療成績 - 非穿孔手術との比較 -. 第 117 回日本外科学会定期学術集会. 横浜, 4 月.
- 14) 梶沙友里, 大橋伸介, 馬場優治, 金森大輔, 内田豪気, 平松友雅, 田中圭一朗, 黒部仁, 芦塚修一, 吉澤穰治, 大木隆生. (ポスター) プタを用いたコイン形電池による経時的食道損傷. 第 54 回日本小児外科学会学術集会. 仙台, 5 月.
- 15) 金森大輔, 芦塚修一, 馬場優治, 平松友雅, 田中圭一朗, 吉澤穰治, 大木隆生. (ポスター) 学童期に発症した臀部脂肪芽腫の 1 例. 第 54 回日本小児外科学会学術集会. 仙台, 5 月.
- 16) 田中圭一朗, 吉澤穰治, 金森大輔, 馬場優治, 平松友雅, 芦塚修一, 大木隆生. (ポスター) 術後胆汁瘻を併発した先天性胆道拡張症の 1 例. 第 54 回日本小児外科学会学術集会. 仙台, 5 月.
- 17) 原田 篤, 黒部 仁. (ポスター) 新生児の臀部 MRSA 膿瘍の 1 例. 第 54 回日本小児外科学会学術集会. 仙台, 5 月.
- 18) 芦塚修一, 金森大輔, 内田豪気, 馬場優治, 平松友雅, 吉澤穰治, 大木隆生. (ポスター) 漏斗胸に対する 6 歳以下での Nuss 手術. 第 54 回日本小児外科学会学術集会. 仙台, 5 月.
- 19) 馬場優治, 芦塚修一, 金森大輔, 平松友雅, 吉澤穰治, 大木隆生. (ポスター) 先天性心疾患に伴う壊死性腸炎の 4 例. 第 54 回日本小児外科学会学術集会. 仙台, 5 月.
- 20) 平松友雅, 金森大輔, 馬場優治, 芦塚修一, 吉澤穰治, 大木隆生. (ポスター) 低出生体重児に発症した鼠径ヘルニアに対する手術時期の検討. 第 54 回日本小児外科学会学術集会. 仙台, 5 月.

#### IV. 著 書

- 1) 中川ひろたか文, 佐々木一澄絵, 吉澤穰治原案. からだ♡あいうえお. 大阪: 保育社, 2017.
- 2) 中川ひろたか文, 丸山誠司絵, 吉澤穰治医学監修. おいしゅさんがこどもだったとき. 大阪: 保育社, 2017.

#### V. その他

- 1) 上野健太郎, 黒澤弘二, 百川文健, 脇山茂樹, 増淵正隆, 渡部通章. ステントグラフト内挿術で救命した臍癌術後腹部大動脈仮性瘤の 1 例. 日臨外会誌 2017; 78(5): 942-5.
- 2) 手塚雅博, 墨 誠, 花井 信, 小野口勝久, 金岡祐司, 大木隆生. Type II エンドリーク予防を目的とした瘤内への Aorta Extender 留置. 日血管外会誌 2017; 26(2): 109-12.
- 3) 手塚雅博, 墨 誠, 花井 信, 山城理仁, 田口真吾, 小野口勝久, 大木隆生. CKD 患者に対する完全 CO2 造影による EVAR の 1 例. 血管外科 2017; 36(1): 53-8.
- 4) 金森大輔, 芦塚修一, 馬場優治, 平松友雅, 田中圭一朗, 吉澤穰治, 大木隆生. 学童期に発生した臀部脂肪芽腫の 1 例. 日小外会誌 2017; 53(6): 1181-5.
- 5) 馬場優治, 吉澤穰治. 【新生児・乳児消化管アレルギー】腸管壊死を呈した新生児手術症例. 小児外科 2017; 49(7): 685-8.

## 整形外科学講座

- 教授：丸毛 啓史 膝関節外科，骨・靭帯の生化学
- 教授：大谷 卓也 股関節外科
- 教授：杉山 肇 股関節外科  
(神奈川県リハビリテーション病院に外向中)
- 教授：田中 孝昭 膝関節外科  
(国立病院機構宇都宮病院に外向中)
- 教授：曾雌 茂 脊椎外科，骨代謝
- 准教授：舟崎 裕記 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
- 吉田 衛 肩関節外科，リウマチ  
(国立病院機構西埼玉中央病院に外向中)
- 准教授：斎藤 充 膝関節外科，骨代謝
- 講師：藤井 英紀 股関節外科
- 講師：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. 肩関節前方不安定症に対する鏡視下バンカート修復術の中期術後成績

肩関節前方不安定症に対する鏡視下バンカート修復術 120 例，123 肩（追跡率 63%）の術後 2 年以上（平均 4 年 10 か月）の成績を調査した。手術時年齢は平均 30 歳であった。術後の再脱臼は 4 肩，再亜脱臼は 12 肩，計 16 肩，13% に生じた。年代別再発率は 10 代が 24% と最も多かった。10 代，20 代の再発 11 例中，スポーツ活動による再受傷が 8 例で，このうちコンタクトスポーツによるものが 6 例であった。骨性バンカート病変の 12 肩中 3 肩，また，全身関節弛緩性を有した 13 肩中 2 肩が再発した。吸収性アンカーを用いた鏡視下バンカート修復術は比較的安定した中期成績が得られていたが，10 代のコンタクトスポーツ選手や大きな関節窩骨欠損，全身関節弛緩性を有する症例に対する術式の改良が必要と考えた。

#### II. 手外科の近況

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ザリアフレックスが本学でも使用可能となっている。これまで，多数の症例に使用し良好な成績を収めている。それに伴い，病的腱膜切除術の手術件数は激減した。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. 骨粗鬆症性椎体骨折に対する手術侵襲の低減化と腰部脊柱管狭窄症に伴うこむら返りの発生頻度

骨粗鬆症とそれに伴う椎体骨折（骨粗鬆症性椎体骨折），腰部脊柱管狭窄症，成人脊柱変形などはロコモティブシンドローム，フレイルの要因となりうるため，極めて重要な疾患である。骨粗鬆症性椎体骨折では，側方侵入による人工椎体置換は出血量を大幅に減少でき，手術の低侵襲化が可能な有用な方法であることを報告した。腰部脊柱管狭窄症に伴うこむら返りは 75 歳以上の女性に多く，10~20% の確率で術後に新たに生じる可能性があることが判明し，その予防が今後の課題であることを明らかにした。欧米では成人脊柱変形の術後の implant failure は矯正不足と関連し，術後の X 線計測から予測できることが報告されているが，日本人手術例におけるその整合性について検証した。また，側弯症手術においては，術中モニタリングとして，MEP モニタリングと wake-up test の組み合わせが若年者においても有用かつ安全であることを報告した。

#### IV. 感染人工関節に対し骨に固着したセメントレスステムを温存して行う二次的治療の成績：7 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ステムを温存した二次的治療を行い，7 年以上が経過した症例の成績を調査した。対象は，ステムを抜去せずに感染人工関節に対し治療した 7 例である。まず最初に，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製する。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 6 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。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. 3D スキャナによる新方式ナビゲーションの設置精度・操作性の評価研究

人工膝関節置換術の術後成績向上のためには、術前計画に基づく正確な骨切りが重要である。これを実現するために導入されたコンピュータ支援手術の一つが、CT データを活用したナビゲーションシステムになる。しかしながら、レジストレーションの煩雑さ、装置の運用コストの高さ、マーカーピンによる正常組織への侵襲などの問題から普及が進んでいない現状がある。そこでこれらの問題を解決するべく、より簡単な操作、小型・低価格、非侵襲を目標とした新しいナビゲーションの開発を行っている。本システムでは、小型 3D スキャナを従来の手術器具に直接設置することで、簡便かつ短時間に骨と手術器具の相対位置を認識処理し計画通りの骨切りを可能にする。現在、その操作性とコンポーネント設置精度を検討するため、試作機器を用いた臨床評価を行っている。

## VI. 強剛母趾の病態

強剛母趾は、母趾の MTP 関節の変形性関節症であるが、その病態については未だ不明な点が多く、我々は CT や術中所見を対比させて検討している。関節裂隙の狭小化、すなわち軟骨欠損範囲は、背側より始まり、病期が進行すると底側に及んでいた。また、骨棘は骨頭の背側ばかりでなく、中足骨頭底側や種子骨でも早期から形成されていた。背屈時には基節骨背側は、骨棘ではなく、骨頭に強く衝突し、背屈を制限していた。こうした現象は、以前より言われていた繰り返す微小外傷によって徐々に関節軟骨が変性、摩耗し、骨棘が形成されるという病態では説明できない。早期から関節底側の拘縮が関与して、背屈制限を増悪させていることが考えられた。

## VII. 骨代謝の近況

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。

## VIII. $\beta$ -TCP・ヒアルロン酸・FGF-2 複合体を用いた骨欠損を伴う大腿骨転子部骨折の治療経験

AO 分類 31-A2 の大腿骨転子部骨折に対し、低侵襲に皮質骨欠損の修復と転位した小転子骨片を含めた骨折部の骨癒合を促進するために、injectable な複合体を開発し、臨床応用したので報告する。気孔率 60% の  $\beta$ -TCP 顆粒 2g、ヒアルロン酸 2.5ml、FGF-2 1mg を混合して複合体を作製した。対象は 2016 年 11 月から 2018 年 1 月までに当院で手術を行った 7 例、手術は透視下に小転子基部ならびに転位した小転子と骨幹部の間に複合体を充填し、最後に髓内釘を挿入した。全例術後 12 週までに  $\beta$ -TCP の大部分は骨に置換され、転子部は全例骨癒合し、小転子の骨癒合は 6 例に認めた。本法は、低侵襲に皮質骨欠損の修復と転位した小転子の癒合を促進した。本術式は転子部骨折に限らず、骨欠損を伴う長管骨骨折の治療にも役立つ可能性がある。

### 「点検・評価」

#### 1. 基礎研究に関して

当講座での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。

3D スキャナによる新方式ナビゲーションの設置精度・操作性の評価研究では、当講座が先駆的な役割を果たしている。人工膝関節置換術の術後成績向上のためには、術前計画に基づく正確な骨切りが重要である。本システムでは、小型 3D スキャナを従来の手術器具に直接設置することで、簡便かつ短時間に骨と手術器具の相対位置を認識処理し計画通りの骨切りを可能にする。現在、その操作性とコンポーネント設置精度を検討するため、試作機器を用いた臨床評価を行っている。

#### 2. 臨床研究に関して

当講座では、多岐にわたる運動器疾患に対応するために、診療分野を肩関節、手外科、脊椎、股関節、膝関節、足の外科、外傷、骨粗鬆症、リウマチ、スポーツの 10 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。

外傷領域では、 $\beta$ -TCP・ヒアルロン酸・FGF-2複合体を用いて骨欠損を伴う大腿骨転子部骨折の治療を行っている。本術式は転子部骨折に限らず、骨欠損を伴う長管骨骨折の治療にも役立つ可能性がある。足関節領域では、強剛母趾の病態について研究を行っている。強剛母趾は、母趾のMTP関節の変形性関節症であるが、その病態については未だ不明な点が多く、CTや術中所見を対比させて検討している。

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) Funasaki H, Saito M, Mizumura MK (Ochanomizu Univ), Hayashi T, Marumo K. Bone quality in female ballet dancers: a possible determinant of bone health. *Open J Orthop* 2017; 7(9) : 284-93.
- 2) Tanaka T, Komaki H, Chazono M, Kitasato S, Kakuta A, Akiyama S, Marumo K. Basic research and clinical application of beta TCP ( $\beta$ -TCP). *Morphologie* 2017; 101(334) : 164-72.
- 3) Yoshida M, Marumo K. Injections of leukocyte-reduced platelet-rich plasma in partial tears of the Achilles tendinopathy: a report of six cases. *JSM Arthritis* 2017; 2(1) : 1021.
- 4) Tonotsuka H, Sugaya H, Takahashi N<sup>1</sup>, Kawai N<sup>1</sup>, Sugiyama H<sup>1</sup> (<sup>1</sup> Funabashi Orthopaedic Sports Med Ctr), Marumo K. Target range of motion at 3 months after arthroscopic rotator cuff repair and its effect on the final outcome. *J Orthop Surg (Hong Kong)* 2017; 25(3) : 2309499017730423.
- 5) Shinohara K, Watabe AM, Nagase M, Okutsu Y, Takahashi Y, Kurihara H, Kato F. Essential role of endogenous calcitonin gene-related peptide in pain-associated plasticity in the central amygdala. *Eur J Neurosci* 2017; 46(6) : 2149-60.
- 6) Okutsu Y, Takahashi Y, Nagase M, Shinohara K, Ikeda R, Kato F. Potentiation of NMDA receptor-mediated synaptic transmission at the parabrachial-central amygdala synapses by CGRP in mice. *Mol Pain* 2017; 13 : 1744806917709201.
- 7) Uehara S<sup>1</sup>, Udagawa N<sup>1</sup>, Mukai H<sup>2</sup>, Ishihara A (Tokyo Med Dent Univ), Maeda K, Yamashita T<sup>1</sup>, Murakami K<sup>1</sup>, Nishita M<sup>2</sup>, Nakamura T (Tokyo Dent Coll), Kato S (Iwaki Meisei Univ), Minami Y<sup>2</sup> (<sup>2</sup> Kobe Univ), Takahashi N<sup>1</sup>, Kobayashi Y<sup>1</sup> (<sup>1</sup> Matsumoto Dent Univ). Protein kinase N3 pro-

motes bone resorption by osteoclasts in response to Wnt5a-Ror2 signaling. *Sci Signal* 2017; 10(494) : pii : eaan0023.

- 8) Nakamura M<sup>1)2)3)</sup> (<sup>3</sup> Murase Hosp), Kamei M<sup>1)2)</sup> (<sup>2</sup> Mie Univ), Bito S (Japanese Natl Hosp Org Tokyo Med Ctr), Migita K<sup>1)4)</sup> (<sup>4</sup> Fukushima Med Univ), Miyata S<sup>1)5)</sup> (<sup>5</sup> Natl Cerebral Cardiovascular Ctr), Kumagai K<sup>1</sup>, Abe I<sup>1</sup>, Nakagawa Y<sup>1</sup>, Nakayama Y<sup>1</sup>, Saito M<sup>1</sup>, Tanaka T<sup>1</sup>, Motokawa S<sup>1</sup> (<sup>1</sup> Japanese Natl Hosp Org). Spinal anesthesia increases the risk of venous thromboembolism in total arthroplasty. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96(18) : e6748.
- 9) Kimura T, Kubota M, Suzuki N, Hattori A, Marumo K. Comparison of intercuneiform 1-2 joint mobility between hallux valgus and normal feet using weightbearing computed tomography and 3-dimensional analysis. *Foot Ankle Int* 2018; 39(3) : 355-60.
- 10) Okabe H, Aoki K, Yogosawa S, Saito M, Marumo K, Yoshida K. Downregulation of CD24 suppresses bone metastasis of lung cancer. *Cancer Sci* 2018; 109(1) : 112-20.
- 11) Takeda S<sup>1</sup>, Saito M, Sakai S<sup>1</sup>, Yogo K<sup>1</sup>, Marumo K, Endo K<sup>1</sup> (<sup>1</sup> Chugai Pharmaceutical). Eldecalcitol, an active vitamin D3 derivative, prevents trabecular bone loss and bone fragility in type I diabetic model rats. *Calcif Tissue Int* 2017; 101(4) : 433-44.
- 12) Watanabe R<sup>1</sup>, Shiraki M (Res Inst Practice Involitional Diseases), Saito M, Okazaki R<sup>1</sup>, Inoue D<sup>1</sup> (<sup>1</sup> Teikyo Univ). Restrictive pulmonary dysfunction is associated with vertebral fractures and bone loss in elderly postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2018; 29(3) : 625-33.
- 13) 川口泰彦, 大谷卓也, 藤井英紀, 羽山哲生, 阿部敏臣, 村上宏史, 高橋 基, 丸毛啓史. 股関節疾患の保存的治療とリハビリテーション下肢押し出し訓練を応用したTHA後早期のリハビリテーション. *臨整外* 2017; 52(3) : 239-44.
- 14) 茶藪昌明, 田中孝昭, 熊谷吉夫. 関東地域における学校側弯検診体制の実態調査. 学校教育委員会へのアンケート結果から. *J Spine Res* 2017; 8(11) : 1716-9.
- 15) 戸野塚久紘, 杉山 肇, 伊藤龍登. THA患者の鼻腔内保菌状況とSSIリスク. *日骨関節感染症誌* 2017; 30 : 77-9.
- 16) 羽山哲生, 大谷卓也, 藤井英紀, 川口泰彦, 阿部敏臣, 村上宏史, 高橋 基, 天神彩乃, 佐藤龍一, 丸毛啓史, 杉山 肇. Flat-tapered-wedge型セメントレスシステムの術後成績 ショートシステムとスタンダード長システムの比較検討. *日人工関節誌* 2017; 47 : 141-2.

- 17) 加藤基樹, 舟崎裕記, 吉田 衛, 戸野塚久紘, 加藤 壮紀, 丸毛啓史. 反復性肩関節前方脱臼に対する Modified inferior capsular shift 法の長期術後成績. 肩関節 2017; 41(2): 434-7.
- 18) 鈴木隆介, 茶蘭昌明, 傳田良亮, 山元 駿, 熊谷吉夫, 田中孝昭. 腰椎 CT 計測による骨粗鬆症の検索二重エネルギー X 線吸収法との比較・検討. 整形外科 2017; 68(11): 1157-61.
- 19) 戸野塚久紘, 杉山 肇, 伊藤龍登, 丸毛啓史. 股関節鏡手術後における血清 CK 値の上昇とリスク因子. 神奈川リハセンター紀 2017; 41: 11-4.
- 20) 戸野塚久紘, 杉山 肇, 伊藤龍登, 長谷川大輔, 佐藤龍一. 股関節鏡手術後における血清クレアチニンキナーゼ値の上昇 肩関節鏡手術との比較. 神奈川整形外科研究会誌 2017; 29(4): 77-80.
- 21) 岡部英男, 里村幹夫, 菊川城司, 代田 寧, 杉山 肇, 長岡 正. 温泉と未病改善について. 予防医 2017; 59: 93-6.
- 22) 栃本静香, 戸野塚久紘, 杉山 肇. THA 患者の退院指導に対する理解度の調査 看護師と理学療法士との連携の必要性. Hip Joint 2017; 43(2): S91-3.
- 23) 川井謙太郎, 舟崎裕記, 林 大輝, 加藤晴康, 沼澤秀雄. 投球障害肩症例における投球側と非投球側の肩関節機能の違い. 理療科 2017; 32(1): 39-43.
- 24) 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の検討. 日整外スポーツ医学会誌 2018; 38(1): 87-90.

## II. 総 説

- 1) 窪田 誠. 【ポイント解説 整形外科診断の基本知識】 下肢疾患 足の末梢神経障害の診断. Orthopaedics 2017; 30(10): 239-47.
- 2) 吉田 衛, 舟崎裕記, 丸毛啓史. 【凍結肩の最新の知見と治療法】 凍結肩の遺伝子・蛋白質発現. 関節外科 2017; 36(10): 1016-21.
- 3) 斎藤 充, 丸毛啓史. 【女性のライフサイクルと骨・カルシウム代謝】 SERM による骨粗鬆症治療と骨質. Clin Calcium 2017; 27(5): 723-32.
- 4) 斎藤 充, 丸毛啓史. 【骨質についての最新の評価法】 骨質劣化の機序. Clin Calcium 2017; 27(8): 1075-87.
- 5) 藤井英紀, 丸毛啓史. 【FAI (大腿骨寛骨臼インピンジメント) の最新知見】 FAI の治療 保存療法と手術療法の位置づけ. 関節外科 2017; 36(2): 166-70.
- 6) 川口泰彦, 大谷卓也, 藤井英紀, 羽山哲生, 阿部敏臣, 高橋 基. 股関節疾患の保存的治療とリハビリテーション 下肢押し出し訓練を応用した THA 後早期のリハビリテーション. 臨整外 2017; 52(3): 239-44.
- 7) 池田 亮. メカノトランスダクションと触覚性疼痛.

Locomotive Pain Fronti 2017; 6(1): 20-4.

- 8) 篠原 光, 中島由晴, 内野和也, 曾雌 茂. 【転移性脊椎腫瘍に対する最小侵襲脊椎安定術 (MIST)】 転移性脊椎腫瘍に対する最小侵襲側方椎体置換術 (MIS-lateral corpectomy) の有用性. 整外最小侵襲術誌 2017; 84: 50-6.
- 9) 羽山哲生, 大谷卓也. 【誌上ディベート: 人工股関節をめぐる議論-対立する治療法】 (Part2) THA における手術進入法 後方法. Bone Joint Nerve 2017; 7(1): 25-9.
- 10) 荒川翔太郎, 鈴木隆介, 白河潤一, 斎藤 充, 丸毛啓史, 永井竜児. 【骨代謝マーカー update 2017】 (Part1) 基礎 骨関連疾患に対する終末糖化産物 (AGEs) の役割. Bone Joint Nerve 2017; 7(2): 239-47.

## III. 学会発表

- 1) 曾雌 茂, 茶蘭昌明, 井上 雄, 木田吉城, 篠原 光, 山元 駿, 梶原隆義, 丸毛啓史, 谷 諭, 大橋洋輝, 川村大地, 大橋 聡. 当院における脊髄腫瘍手術例の調査と再手術例の検討. 第 46 回日本脊椎脊髄病学会学術集会. 札幌, 4 月.
- 2) 大谷卓也. (教育研修講演) 大腿骨頭すべり症の診断と治療-近年の動向とわが国の現状-. 第 90 回日本整形外科学会学術総会. 仙台, 5 月.
- 3) 斎藤 充. (教育研修講演) 骨粗鬆症の骨質評価の最前線. 第 90 回日本整形外科学会学術総会. 仙台, 5 月.
- 4) Kida Y, Soshi S, Shinohara K, Yamamoto S, Kajiwara Y, Marumo K. Wake up test by total intravenous anesthesia in scoliosis surgery-questionnaire survey and effect on mental distress. 18th EFORT (European Federation of National Associations of Orthopaedics and Traumatology) Annual Congress. Vienna, June.
- 5) 斎藤 充, 丸毛啓史. (シンポジウム 4: 骨疾患における骨質) 続発性骨粗鬆症における骨質-コラーゲン架橋の立場から-. 第 37 回日本骨形態計測学会. 大阪, 6 月.
- 6) Kimura T, Kubota M, Taguchi T, Hattori H, Minagawa K, Suzuki N, Hattori A, Marumo K. Mobility changes in the first TMT joint after proximal osteotomy for hallux valgus evaluated by weightbearing CT and a 3D analysis system. AOFAS (American Orthopaedic Foot & Ankle Society) 2017 Annual Meeting. Seattle, July.
- 7) 丸毛啓史. (特別講演) 医療安全: 見果てぬ夢-医療事故調査制度の現況-. 第 30 回日本臨床整形外科学会学術集会. 東京, 7 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31回日本バイオフィルム学会学術集会. つくば, 7月.
- 9) 篠原 光, 曾雌 茂, 中島由晴, 内野和也, 丸毛啓史. (シンポジウム②: 低侵襲脊椎骨盤固定術のNEXT STAGE) 低侵襲脊椎骨盤固定術のNEXT STAGE-経皮的Dual SAIスクリュウ法-. 第20回日本低侵襲脊椎外科学会学術集会. 札幌, 7月.
- 10) 斎藤 充, 丸毛啓史. (シンポジウムIV: 骨粗鬆症の分子形態学的アプローチ) 骨強度規定因子としての骨量・骨質-動物モデル選択および分析法のピットフォールとは-. 第49回日本臨床分子形態学会学術総会. 岐阜, 9月.
- 11) Kubota M, Hattori H, Minagawa K, Kimura T, Inoue H, Marumo K. Cancellous bone transplantation for the early-stage of Freiberg's disease. 6th Triennial IFFAS (International Federation of Foot and Ankle Societies) Scientific Meeting. Lisbon, Sept.
- 12) 荒川翔太郎, 鈴木隆介, 斎藤 充, 大野礼一, 白河潤一, 藤原章雄, 永井竜児, 丸毛啓史. (シンポジウム11: 骨粗鬆症臨床研究の未来に向けて~臨床研究の方法と若手研究者への期待~) 液体クロマトグラフィータンデム型質量分析装置が開く骨粗鬆症診療の世界. 第19回日本骨粗鬆症学会. 大阪, 10月.
- 13) 斎藤 充. (教育研修講演4) 強度規定因子としての骨量・骨質 update-動物モデル選択および分析法のピットフォールとは-. 第32回日本整形外科学会基礎学術集会. 宜野湾, 10月.
- 14) 池田 亮, 奥津裕也, 篠原 恵, 有村大吾, Jia Z, Gu J, 丸毛啓史. 浸透圧膨張による後根神経節ニューロンのPiezo2チャンネル機能亢進. 第32回日本整形外科学会基礎学術集会. 宜野湾, 10月.
- 15) 舟崎裕記, 林 大輝, 窪田大輔, 村山雄輔, 永井聡子, 丸毛啓史. 距骨外側突起骨折に対する鏡視下手術. 第23回日本最小侵襲整形外科学会. 東京, 11月.
- 16) Arimura D, Shinohara K, Takahashi Y, Tsurugizawa T, Tokita T, Ikeda R, Marumo K, Kato F. Distinct time course of the limbic system activation between spinal and trigeminal inflammatory pain models as revealed with manganese enhanced MRI in the mouse. Neuroscience 2017. Washington, D.C., Nov.
- 17) 藤井英紀, 羽山哲生, 阿部敏臣, 村上宏史, 高橋 基, 天神彩乃, 池田 淳, 佐藤龍一, 川口泰彦, 大谷卓也, 杉山 肇, 丸毛啓史. (シンポジウム1: FAIを考察する) FAIの画像診断と臨床. 第45回日本関節病学会. 東京, 11月.
- 18) 林 大輝, 舟崎裕記, 川井謙太郎, 相羽 宏, 大西咲子. (シンポジウム6: ACL再建術後のプロトコル再考) 膝前十字靭帯再建術後のプロトコル再考-神経・筋協調性の観点から-. 第28回日本臨床スポーツ医学会学術集会. 東京, 11月.
- 19) Kurosaka D, Marumo K. (Symposium 13: Computer Assisted Technique for TKA) Patient-matched instrumentation in total knee arthroplasty. 第48回日本人工関節学会. 東京, 2月.
- 20) Tanaka T, Komaki H, Akiyama S, Chazono M, Inagaki N, Yonemoto K, Marumo K. Antibacterial activity of silver-containing beta-TCP. 2018 ORS (Orthopaedic Research Society) Annual Meeting. New Orleans, Feb.

#### IV. 著 書

- 1) 医療情報科学研究所編, 松村讓児 (杏林大), 和気秀文 (順天堂大), 福田寛二 (近畿大), 関矢 仁 (自治医科大, 新上三川病院), 藤井英紀, 石橋恭之 (弘前大), 伊藤陽一 (伊藤クリニック, 大阪ショルダーセンター, 大阪市立大), 内尾祐司 (島根大), 帖佐悦男 (宮崎大), 羽鳥正仁 (東北公済病院, 東北大), 大谷晃司 (福島県立医科大), 松村福広 (東京西徳洲会病院, 自治医科大), 岡田恭司 (秋田大), 西田圭一郎 (岡山大), 滝川一晴 (静岡県立こども病院), 遠藤直人 (新潟大), 永島英樹 (鳥取大) 監修. 病気がみえる Vol.11: 運動器・整形外科. 東京: メディックメディア, 2017.
- 2) 杉山 肇, 戸野塚久紘. 第5章: 外科療法 変形性股関節症 1. 鏡視下手術. 田中 栄 (東京大) 編. 最新医学別冊: 診断と治療のABC 122: 変形性関節症. 大阪: 最新医学社, 2017. p.192-9.
- 3) 篠原 光, 曾雌 茂. I. 低侵襲を支える匠のワザ PPS: 多椎間固定とロッドテクニック MIS-long fixation. 西良浩一 (徳島大) 編. OS NEXSUS 10: 脊椎固定術 匠のワザ. 東京: メジカルビュー社, 2017. p.14-25.
- 4) 前田和洋訳. 3章: 筋骨格系 III. 骨, IV. 関節と関節障害. 栗原 敏監修, 大橋十也, 岡野ジェイムス洋尚, 本郷賢一, 横尾 隆監訳. イラストレイテッド統合臨床基礎医学: リッピンコットシリーズ. 東京: 丸善出版, 2018. p.118-32.

#### 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) に伴う下腿偽関節に対する外科的治療の有効性. 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28年度総括・分担研究報告書 2017; 134-5.

- 2) 舟崎裕記. II. 総合研究報告(研究分担者) 7. 神経線維腫症(NF-1)に伴う骨, 関節病変に関する研究. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業) 神経皮膚症候群に関する診療科横断的検討による科学的根拠に基づいた診療指針の確立. 平成26~28年度総合研究報告書 2017: 136-7.
- 3) 丸毛啓史監修. 疾患・治療別医療機関実績リスト: 疾患ごとのわかりやすい解説つき 変形性膝関節症. 医療新聞社. 手術実績で探す名医のいる病院 2018: 東日本編. 東京: 長岡書店, p.170-3.
- 4) 羽山哲生, 大谷卓也, 藤井英紀, 川口泰彦, 阿部敏臣, 村上宏史, 高橋 基, 天神彩乃, 佐藤龍一, 杉山肇, 丸毛啓史. 寛骨臼に発生した離断性骨軟骨炎に対し, 鏡視下逆行性ドリリングで治療した2症例. Hip Joint 2017; 43(2): 983-7.
- 5) 百武剛志, 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. 第5趾末節中節趾節癒合骨の癒合部骨折の3例. 日足の外科会誌 2017; 38(1): 192-4.

## 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: 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: 石橋 敏寛	血管内治療
准教授: 赤碕 安晴	脳腫瘍
准教授: 石井 雄道	下垂体・頭蓋底脳腫瘍
准教授: 高尾 洋之	先端医療情報技術
講師: 海度 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: 磯島 晃	脊椎脊髄疾患, 脊髓空洞症
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
講師: 森 良介	一般脳腫瘍, 下垂体

### 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5,000を越えており, このビッグ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と、脳動脈瘤内の血流動態の相関を検討している。

### 3. 新しい画像診断技術を用いた脳血管障害の統合的研究と開発：4D DSA, Neuro PBV, iFlow, Metal artifact removal など

4D DSA は 3D DSA を用いた立体的な動脈瘤解析に加え、経時的に立体的な血流の状態の評価を可能にした。脳動静脈奇形、硬膜動静脈瘻、脳動脈瘤の血流解析の一助として使用している。また、Neuro PBV, iFlow は脳血管撮影装置を用いて脳血流評価を行うための技術である。脳卒中疾患に応用されており、脳血管撮影装置のみで、治療前の脳血流評価、治療、および治療後の脳血流評価が可能である。従来の脳血流検査との比較により、その有用性を判定している。Metal artifact removal は金属 artifact を減じることで、コイル塞栓術の術中、術後評価の正確性を上げるための新しい技術である。これらの臨床研究を Siemens 社との共同研究として行っている。

### 4. 脳動脈瘤塞栓術支援のための新たな頭蓋内ステントの開発

脳動脈瘤塞栓術支援のための頭蓋内ステントを開発し動物実験での評価を行っている。

### 5. 小動物脳梗塞モデルを用いた、虚血性脳卒中における新たな治療法の開発

動物用脳血管撮影装置および MRI を用い、再現性の高い小動物脳梗塞モデルを開発した。これを用い、脳循環代謝の研究や創薬などを対象にあらたな研究が始まっている。

### 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。すでに本邦のみならず世界各国の主要機関に本システムが導入されていて、その有用性に関して国際共同研究が進行している。

## 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、再生医療法施行下での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、最も強力な専門的抗原提示細胞として知られる樹状細胞を用いた免疫療法の研究で、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ことが特徴的である。この臨床研究では、Poly I : C/IL-10-siRNA 包埋カチオニックリポソームを融合細胞活性化物質として使用し、融合細胞からの内因性 IL-12 の分泌促進を図ることでより強力な抗腫瘍免疫の誘導を試みている。

### 2. 次世代シークエンサーを用いた遺伝子変異関連ネオアンチゲンの解析

本研究は、悪性神経膠腫に対する免疫療法において効果的な抗腫瘍免疫応答を誘導し得る未知の抗原を探索することを目的としている。まず、これまでに免疫療法を行った患者の中でヒト白血球抗原 (HLA)-A24 : 02 を有する症例の検体を用いて次世代シークエンサーによる腫瘍細胞の全エクソン解析を行い、遺伝子変異情報を取得した。そして変異型ペプチドとそれに対応する野生型ペプチドとの比較において HLA-A との結合能を予測し、野生型ペプチドよりも高い結合能を示す変異型ペプチドをネオアンチゲン候補とした。今後はこれらの候補ペプチドのうち、複数の症例に共通のものを抽出し、ペプチド合成を行ったうえで、強い抗原性を有するか否か *in vitro* での検証を進める計画である。

### 3. 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、全症例の腫瘍を保存している。今後は、DNA や RNA の塩基配列決定能力が飛躍的に向上した次世代シークエンサーを用いた遺伝子変異の検索等を行い、新規診断技術や新規治療の開発等に向けた研究を行う計画である。

### 4. C-arm CT 術中画像診断に関する研究

当院の中央棟手術部に設置されている、C-arm CT Artis Pheno<sup>®</sup> (Siemens 社) および metal artifact 低減用画像解析ソフトを用いて、頭蓋内腫瘍摘出術の際に術中画像診断を行っている。このシステムと術中ナビゲーションシステムや 5-ALA 光線力学的診断装置等も併用することにより、悪性神経膠腫等の摘出率が向上してきている。本研究において、

脳腫瘍手術において安全性の高い手術手技の確立をめざす。

### Ⅲ. 神経外傷

#### 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。また2017年度は谷教授が第28回日本臨床スポーツ医学会会長を務め、大変盛況に終わった。

#### 2. 脳振盪の重要性に関する啓発活動

脳振盪は直後には致死性の合併症を起し得ることの重要性と脳振盪の繰り返しにより、認知機能障害などの慢性脳損傷が多く見られることを、各種スポーツ関連事業、書籍などを通して啓発活動を続けている。

#### 3. シミュレーションを用いた頭部外傷メカニズムの解析

頭部外傷メカニズムは不明な点が多いが、適切なシミュレーションモデルを作成することで、検討を加えることが出来た。これにより、メカニズムの解析のみならず、頭部外傷の際の脳損傷の予防手段の模索に役立つものと思われ、他大学と共同研究を続けている。

### Ⅳ. 脊髄空洞症

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。さらに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、安全性の評価を加えている。また当院 Hybrid ORは脊椎脊髄手術にとっても非常に有用であり、術中C-arm CTによる手術支援システムを利用することにより手術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、どのような皮膚兆候が潜在性二分脊椎症と関連しているのか、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、などを調査中であり、水頭症や頭蓋内嚢胞疾患、脳腫瘍に対しては神経内視鏡を用いた手術手技やシースなどの機材の開発、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（国際小児脳神経外科学会）の2004年学会賞及び2005年の国内学会賞（日本小児神経外科学会）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、日本小児神経外科学会、日本神経内視鏡学会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) Kodama T, Nakai R, Goto K, Shima K, Iwata H. Preparation of an Au-Pt alloy free from artifacts in magnetic resonance imaging. *Magn Reson Imaging* 2017; 44: 38-45.
- 2) Takei J, Irie K, Tanaka T, Okuno K, Hasegawa I, Shimoyama T, Yaguchi H, Hatano K, Maruyama F, Yamamoto Y, Tochigi S, Hasegawa Y, Murayama Y. Evaluation of the CT high-density area after endovascular treatment for ischemic stroke. *JNET* 2017; 11(5): 227-34.
- 3) Kaku S, Nishimura K, Fuga M, Watanabe M, Iwamoto T, Murayama Y. Carotid artery stenting for symptomatic stenosis of the cervical carotid artery associated with persistent primitive hypoglossal artery: a case report. *JNET* 2017; 11(9): 474-8.
- 4) Yagi S, Matsumoto H, Hashida H. Asymmetric magnetic resonance imaging findings in metronidazole-induced encephalopathy. *Intern Med* 2018; 57(13): 1955-6. Epub 2018 Feb 28.
- 5) Takayama S, Takao H, Watanabe M, Suzuki T, Fujimura S, Dahmani C, Mamori H, Fukushima N, Ishibashi T. Relationship between computational fluid dynamics analysis and single photon emission computed tomography measurements performed to investigate cerebral arteries. *JNET* 2017; 11(4): 186-91.
- 6) Kambayashi Y, Yuki I, Ishibashi T, Ikemura A, Umezawa T, Suzuki M, Kan I, Takao H, Murayama Y. Immunohistochemical analysis of debris captured by filter-type distal embolic protection devices for carotid artery stenting. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2017; 26(4): 816-22.
- 7) Suzuki Y, Fujioka K, Ikeda K, Murayama Y, Manome Y. Temozolomide does not influence the transcription or activity of matrix metalloproteinases 9 and 2 in glioma cell lines. *J Clin Neurosci* 2017; 41: 144-9.
- 8) Fujimura S, Takao H, Suzuki T, Dahmani C, Ishibashi T, Mamori H, Yamamoto M, Murayama Y. A new combined parameter predicts re-treatment for coil-embolized aneurysms: a computational fluid dynamics multivariable analysis study. *J Neurointerv Surg* 2018; 10(8): 791-6. Epub 2017 Dec 15.
- 9) Yamamoto Y, Tamura R, Tanaka T, Ohara K, Tokuda Y, Miyake K, Takei J, Akasaki Yoshida K, Murayama Y, Sasaki H. "Paradoxical" findings of tumor vascularity and oxygenation in recurrent glioblastomas refractory to bevacizumab. *Oncotarget* 2017; 8(61): 103890-9.
- 10) Ichinose D, Tochigi S, Tanaka T, Suzuki T, Takei J, Hatao K, Kajiwara I, Maruyama F, Sakamoto H, Hasegawa Y, Tani S, Murayama Y. Concomitant intracranial and lumbar chronic subdural hematoma treated by fluoroscopic guided lumbar puncture: a case report and literature review. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2018; 58(4): 178-84. Epub 2018 Feb 23.
- 11) Suzuki T, Kaku S, Nishimura K, Teshigawa A, Sasaki Y, Aoki K, Tanaka T, Karagiozov K, Murayama Y. Multistage "hybrid" (open and endovascular) surgical treatment of vertebral artery-thrombosed giant aneurysm by trapping and thrombectomy. *World Neurosurg* 2018; 114: 144-150. Epub 2018 Mar 16.
- 12) Tamura R, Tanaka T, Miyake K, Yoshida K, Sasaki H. Bevacizumab for malignant gliomas: current indications, mechanisms of action and resistance, and markers of response. *Brain Tumor Pathol* 2017; 34(2): 62-77.
- 13) Yoshida M, Kato N, Uemura T, Mizoi M, Nakamura M, Saiki R, Hatano K, Sato K, Kakizaki S, Nakamura A, Ishii T, Terao T, Murayama Y, Kashiwagi K, Igarashi K. Time dependent transition of the levels of

protein-conjugated acrolein (PC-Acro), IL-6 and CRP in plasma during stroke. *eNeurologicalSci* 2017; 7: 18-24.

- 14) Fujimura S, Takao H, Suzuki T, Dahmani C, Ishibashi T, Mamori H, Yamamoto M, Murayama Y. Hemodynamics and coil distribution with changing coil stiffness and length in intracranial aneurysms. *J Neurointerv Surg* 2018; 10(8): 797-801. Epub 2017 Dec 19.
- 15) 寺尾 亨, 加藤直樹, 武石英晃, 藤田周佑, 谷 諭, 村山雄一. パーキンソン病と疼痛パーキンソン病と腰痛 パーキンソン病に対する高周波熱凝固術 (RF-T) を中心とした複合治療 難治性腰部痛を呈する神経筋疾患に対する腰髄神経後枝内側枝 RF-T の有効性. *臨整外* 2017; 52(9): 851-60.
- 16) 永吉成美, 荒井隆雄, 丹野麻衣子, 渡辺 基, 鈴木 偵, 赤碓安晴, 村山雄一. 失音楽症を呈した右側頭葉皮質下出血の1例. *Brain Nerve* 2017; 69(7): 862-7.
- 17) 丸山史晃, 入江是明, 結城一郎, 武井 淳, 波多野敬介, 田中俊英, 長谷川譲, 村山雄一. 研究脳内血腫を伴ったくも膜下出血に対するコイル塞栓術の治療成績. *Neurol Surg* 2017; 45(11): 955-63.
- 18) 谷 諭, 大橋洋輝, 高尾洋之, 川村大地. 【スポーツ障害と痛みについて考える】スポーツと頭痛 病態と診断. *臨スポーツ医* 2018; 35(1): 8-10.

## II. 総 説

- 1) 高尾洋之, 竹下康平. テレメディシン 遠隔医療の現状と課題 (Vol.2) ICT の導入と医療現場の変革. *医のあゆみ* 2017; 262(9): 820-4.
- 2) 大橋洋輝, 谷 諭, 高尾洋之, 川村大地, 野中雄一郎, 村山雄一. コンタクトスポーツの脳振盪 各スポーツにおける脳振盪の現状と対策サッカーにおける脳振盪の現状と対策. *日臨床スポーツ医学会誌* 2017; 25(2): 187-95.
- 3) Tamura R, Tanaka T, Miyake K, Yamamoto Y, Yoshida K, Sasaki H. Bevacizumab for malignant gliomas: current indications, mechanisms of action and resistance, and markers of response. *Brain Tumor Pathol* 2017; 34(2): 62-77.
- 4) 石橋敏寛. 【脳卒中診療の最近の動向-新しいエビデンスとトピックス】未破裂脳動脈瘤の自然歴と治療方法. *カレントセラピー* 2017; 35(12): 1171-8.

## III. 学会発表

- 1) 高尾洋之. (特別企画IV: 認知症と地域連携) 指定発言 Telemedicine (遠隔医療) による脳神経外科診療の重要性と課題. 第37回日本脳神経外科コンgres 総会. 横浜, 5月.

- 2) 大橋洋輝, 谷 諭, 磯島 晃, 川村大地, 大橋 聡, 村山雄一. キアリ I 型奇形による脊髄空洞症の術前後臨床症状の推移. 第32回日本脊髄外科学会. 大阪, 6月.
- 3) Kodama T, Kamata K, Fujiwara K, Kano M, Yamakawa T, Yuki I, Murayama Y. A new infarction detection method based on heart rate variability in rat middle cerebral artery occlusion model. 39th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. Jeju, July.
- 4) Murayama Y. Recent advancement of hybrid or neurosurgery. WFNS 2017 (World Federation of Neurosurgical Societies 16th World Congress of Neurosurgery). Istanbul, Aug.
- 5) Murayama Y. Natural history and management of unrupture intracranial aneurysms. WFNS 2017 (World Federation of Neurosurgical Societies 16th World Congress of Neurosurgery). Istanbul, Aug.
- 6) Suzuki Y, Fujioka K, Ikeda K, Murayama Y, Manome Y. Temozolomide increases nuclear translocation of NF-kappaB and ionizing radiation activates c-fos and c-jun, which bind to the promoter regions of matrix metalloproteinase-9 in human glioma cell line. 2017 CNS (Congress of Neurological Surgeons) Annual Meeting. Boston, Oct.
- 7) 村山雄一, 石橋敏寛, 高尾洋之, 結城一郎. (シンポジウム 05: 未破裂脳動脈瘤-脳卒中治療ガイドライン 2015 その後-) 未破裂脳動脈瘤の治療成績と適応範囲について. 日本脳神経外科学会第76回学術総会. 名古屋, 10月.
- 8) Akasaki Y, Mori R, Yamamoto Y, Tanaka T, Kikuchi T, Yanagisawa T, Homma S, Murayama Y. (シンポジウム 07: グリオーマにおける免疫療法・化学療法・放射線治療 Novel Treatments for Gliomas (Immunotherapy, Chemotherapy and Radiotherapy)) A clinical trial of immunotherapy using glioma stem cells against malignant glioma. 日本脳神経外科学会第76回学術総会. 名古屋, 10月.
- 9) 青木 建, 佐々木雄一, 西村健吾, 菅 一成, 梶原一輝, 郭 樟吾, 高尾洋之, 入江是明, 荒川秀樹, 結城一郎, 石橋敏寛, 村山雄一. (口頭) 脳動脈瘤コイル塞栓術における術中破裂の検討. 日本脳神経外科学会第76回学術総会. 名古屋, 10月.
- 10) 石橋敏寛, 鈴木貴士, 結城一郎, 児玉智信, 郭 樟吾, 西村健吾, 菅 一成, 青木 建, 高尾洋之, 村山雄一. (口頭) Pipeline stent 留置における Computer simulation. 日本脳神経外科学会第76回学術総会. 名古屋, 10月.
- 11) 野中雄一郎. (コントロバシーセッション 2) 小児

乳児期の水頭症治療：シャント手術かETVか。日本脳神経外科学会第76回学術総会。名古屋，10月。

- 12) 寺尾 亨，加藤直樹，藤田周佑，佐々木雄一，府賀道康，谷 諭，村山雄一。(シンポジウム19：難治性疼痛への包括的医療)MRI対応型脊髄硬膜外刺激療法の治療適応の拡大の展望。日本脳神経外科学会第76回学術総会。名古屋，10月。
- 13) 西村健吾，郭 樟吾，成清道久，佐々木雄一，青木建，池村絢子，畑岡峻介，菅 一成，加藤直樹，高尾洋之，結城一郎，石橋敏寛，村山雄一。(ポスター)脳動脈瘤治療におけるNeuroforum Atlas stentの初期使用経験。日本脳神経外科学会第76回学術総会。名古屋，10月。
- 14) Kodama T, Toda M, Arima Y, Ozasa H, Ogawa A, Murayama Y. Development of Statin eluting coils to enhance neck endothelialization and thrombus organization in the aneurysm cavity. WFTIN 2017 (14th Congress of the World Federation of Interventional and Therapeutic Neuroradiology). Budapest, Oct.
- 15) Murayama Y. Risk factor and incidence of intraoperative rupture during cerebral aneurysm embolization. 2017 Beijing Tiantan International Forum of Neurosurgery (BIFNS), 2017 Meningioma Meeting of International Meeting Society (IMS), World Federation of Neurosurgical Society (WFNS) Courses. Beijing, Nov.
- 16) Kan I, Yuki I, Kostadin K, Kodama T, Ikemura A, Suuki T, Takao H, Ishibashi T, Murayama Y. (Poster) Novel experimental aneurysm model in swine with hemodynamic change after endovascular treatment : "Recanalization and regrowth model". International Stroke Conference 2018. Los Angeles, Jan.
- 17) Murayama Y. (Key Note Lecture 1 : Cerebral Aneurysm) Key factors for safety of endovascular treatment of international aneurysms. The 9th Pan-pacific Neurosurgery Congress. Maui, Jan.
- 18) Yuki I, Ishibashi T, Ikemura A, Abe Y, Kan I, Kato N, Kaku S, Nishimura K, Murayama Y. (Poster) A long term treatment outcomes of middle cerebral artery stenosis patients treated with medical therapy. International Stroke Conference 2018. Los Angeles, Jan.
- 19) Kakizaki S, Ichi S, Hosono A, Tabei Y, Adachi S, Saguchi T, Suzuki I. (Poster) Development of a carotid cavernous after medical treatment of a macroprolactinoma : a case report. The 8th International Mt. BANDAI Symposium for Neuroscience. Honolulu, Feb.
- 20) Murayama Y. Hybrid operating room : current sta-

tus and future direction in neurosurgery. 41st Egyptian Congress of Neurosurgery. Cairo, Mar.

#### IV. 著 書

- 1) 石橋敏寛，村山雄一. II. 脳動脈瘤塞栓術，各種テクニックの知行合一 ダブルカテーテルテクニックを用いた脳動脈瘤塞栓術. 大石英則(順天堂大)編. 脳動脈瘤に対する血管内治療：知行合一. 東京：メジカルビュー社，2017. p.92-9.
- 2) 田中俊英. シリーズ：わたしの手術記載 ②若年性脳動脈奇形(左前頭葉) Lt. frontal juvenile arteriovenous malformation. 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 13：脳室を征服する：アプローチとテクニックの王道. 東京：メジカルビュー社，2018. p.148-53.
- 3) 高尾洋之，山本 誠，鈴木貴士，増田俊輔，村山雄一. 序章：流体力学の基礎知識 1. CFDの結果を正しく理解するために. 山本 誠(東京理科大)総監修，根本 繁(東京医科歯科大)，高尾洋之編. 基礎からわかる実践的CFD(数値流体力学)入門：脳血管編. 大阪：メディカ出版，2017. p.2-12.

#### V. その他

- 1) 村山雄一. 脳・がん・在宅医療 患者にやさしい名医の最新治療 脳動脈瘤コイル塞栓術 開頭せずに瘤の破裂を防ぐ治療の名手 斬新なアイデアで脳卒中医療を革新！ ハルメク 2017；5月号：74-6.
- 2) 高尾洋之. 医療機関インタビュー：東京慈恵会医科大学附属病院におけるJoinの活用実態. Monthly IHEP 2017；265：18-21.
- 3) 村山雄一，羽田康司，本望 修協力，宮内 諭執筆. 現代人を悩ます五大疾病 第3回：徹底解説脳卒中予兆をとらえ，寝たきりを防ぐ. Newton 2017；9月号：70-83.
- 4) 加藤直樹. 菅 一成，山名 慧，村山雄一. 破裂巨大脳動脈瘤に合併した水頭症に対する磁場式ナビゲーション併用シャント手術. SS DISCOVERY 2017；8月号：1-2.
- 5) 村山雄一. 専門医が治療を受けたいマイベストドクター 脳動脈瘤コイル塞栓術. 毎日ムック：病院最前線 2018. 東京：毎日新聞出版，2017. p.11-3.

## 形成外科学講座

教授：宮脇 剛司	頭蓋顎顔面外科
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：寺尾 保信	乳房再建
<small>(がん・感染症センター都立駒込病院に outward)</small>	
准教授：野嶋 公博	乳房再建
<small>(千葉西病院に outward)</small>	
准教授：石田 勝大	頭頸部再建
講師：富田 祥一	乳房再建
<small>(JCHO東京新宿メディカルセンターに outward)</small>	

### 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300例を超えている。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40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2017年の日本鼻科学会で企画された鼻中隔外鼻形成術のシンポジウムにおいて報告した。11月に福岡で開催された日本頭蓋顎顔面外科学会では眼窩の偏位，変形の治療と題するシンポジウムで過去18年の26例の手術症例の検討を報告した。2018年3月4日(日)には第3回のRhinoplasty Seminarを大学1号館6階講堂で開催した。今までの鼻中隔外鼻形成術の実績により2018年1月より鼻中隔外鼻センターを附属病院に開設した。

#### II. 手外科・四肢先天異常

日本手外科学会，Asian Pacific Federation of Societies of Surgery of the Hand (APFSSH)，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1日(土)大学1号館4階講堂で開催され，手外科医・作業療法士が集まり活発な討論がなされた。関東四肢先天異常症例検討会は，7月20日(木)聖路加国際病院，2018年1月18日(木)大学1号館6階講堂で開催され，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。

今年度，アペール症候群の長期経過観察をJikeikai Medical Journalに投稿し，この経験から先天異常症例の継続した経過観察の重要性を見出した。さらに，経過の評価や記録法，治療法の統一，など多くの知見，課題を得て，現在データの集積法や解析法，そのフィードバック法に関して新たな研究を計画，進行中である。

#### III. 下肢難治性潰瘍の治療

TAMA out-patients and Home-care Wound care meeting: TOWN ミーティングも本年度2回，武蔵野商工会議所で開催され世話人を勤め，様々な症例に関して報告した。

#### 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。人工物乳房再建の合併症に関する研究，自家組織乳房再建における皮弁壊死に関する研究，乳房再建におけるチーム医療に関する研究，異時乳癌に対する再建の研究，人工物乳房再建後の自家組織への変更に関する研究，乳房再建後のスポーツなど運動に関する研究，緩和手術としての遊離組織移植に関する研究，広背筋皮弁による乳房再建の合併症に関する研究などを報告した。

人工物乳房再建で長期間のドレーン留置と，人工物抜去につながる感染は臨床的課題の一つである。閉鎖創陰圧療法(closed incision Negative Pressure Therapy: ciNPT)とは一次閉創した創の上に陰圧をかける治療で，整形外科・胸部外科・腹部外科領域で術後の漿液種血腫を減少させ，手術創感染を減少させる報告がある。今回当院倫理委員会に承認され，人工物乳房再建に対するciNPTの効果についてランダム化前向き試験を開始した。

#### 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な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い、日本頭頸部癌学会、日本形成外科学会、日本頭蓋顎顔面学会の数々のシンポジウムで報告した。

#### 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。現在このビッグデータを利用して、頭頸部癌周術期合併症因子の解析だけでなく、術後の嚥下障害発生因子の解明を並行して行っている。

#### 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している。

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、川端医師により臨床試験を行っている。

#### 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る。施設によっては刺青・アートメイクを有する症例のMRI検査を認めていない。現在、動物実験（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いる。

#### 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）を組み合わせる治療を行っている。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を行っている（附属病院のみ）。

#### X. 創傷治癒：マゴットセラピーの改良

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はある。

#### 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耳鼻咽喉科医でも知る者が少なく、現在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。まず、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。また、この変化量は3Dカメラを用いた皮膚計測機器を利用して安静時と強制吸気時の体表の変化量と一致した。術前を鼻弁狭窄による変化量、術後を正常変化量として比較することでカットオフ値を決定し、最終的には3Dカメラのみで鼻弁狭窄による鼻閉を診断できるようにする。

2017年度はCottle test陽性の10例にCTを施行し鼻腔容積の変化量を計測し、平均値は3.45mlであった。さらにそのうち2例で術後の評価も終え、その変化量は0.03と0.12であり、共にCottle test陰性となった。

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:2,340,000円/3年間)を獲得した。

## XII. 鼻画像

耳鼻咽喉科との合同手術であるOSRP (Open septorhinoplasty)を行う際、外鼻形態と鼻軟骨形態の評価が重要である。鼻軟骨は画像描出することが困難であるため、鼻軟骨形態の評価には術者の予測という主観的な要素が含まれてしまう。現在までにCT検査の新しい撮影方法を開発し、部分的ではあるが、鼻軟骨の画像描出を可能とした。今後はCT検査だけでなく、MRI検査も視野に入れ、完全なる鼻軟骨の画像描出を研究している。現在、第三病院敷地内を基盤とする高次元医用画像研究所と第三病院放射線部と共に研究を行っている。

### 「点検・評価」

基礎研究、臨床研究ともに単年度の研究テーマではなく、継続的な研究を行っている。再現性のある研究方法を確立するとともに、臨床への応用を常に考慮して研究計画を作成する。関連するさまざまな学術集会に発表すると同時に、学術雑誌への論文投稿を行い、研究のレベルは着実に向上している。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) 宮脇剛司. 【手術に必要な画像診断-鼻編】外鼻形成術. JOHNS 2017; 33(7): 904-8.
- 2) 寺尾保信, 谷口浩一郎. 【乳癌学-最新の診断と治療-】乳房再建 人工物を用いた乳房再建. 日臨 2017; 75(増刊3 乳癌学): 460-4.
- 3) 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, 森山 壮, 寺尾保信. 乳房一次再建術後の断端陽性症例の検討. 形成外科 2017; 60(4): 433-8.

- 4) 藤井海和子 (がん・感染症センター都立駒込病院), 寺尾保信, 谷口浩一郎, 森山 壮. 舌再建後の嚥下運動における咽頭後壁の代償運動について. 頭頸部癌 2017; 43(1): 90-4.
- 5) 江草 豪<sup>1)</sup>, 藤井海和子<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> がん・感染症センター都立駒込病院), 谷口浩一郎, 森山 壮, 寺尾保信. 広背筋皮弁と乳房インプラントを用いた乳房再建術の検討. 日形会誌 2017; 37(5): 244-50.
- 6) 寺尾保信, 谷口浩一郎. 【プレスト・サージャリー実践マニュアル】人工物による乳房再建 一次二期再建に対するエキスパンダーの留置. PEPARS 2017; 125: 1-9.
- 7) 岸 慶太, 石田勝大, 高倉真由佳, 余川陽子, 牧野陽二郎, 宮脇剛司. 臍部人工肛門閉鎖術における臍形成術. 形成外科 2017; 60(6): 685-92.
- 8) 飯村慈朗, 中上桂吾, 積山真也, 森 恵莉, 浅香大也, 宮脇剛司, 小島博己, 鴻 信義. 鼻中隔矯正術後の外鼻変形・鼻弁狭窄に対して Open septorhinoplasty を要した症例. 日鼻科会誌 2017; 56(2): 160-6.
- 9) Tomita S, Miyawaki T, Nonaka Y, Sakai S, Nishimura R. Surgical strategy for Apert syndrome: Retrospective study of developmental quotient and three-dimensional computerized tomography. Congenit Anom (Kyoto) 2017; 57(4): 104-8.
- 10) 積山真也. 眼窩骨折に対する人工骨材料 u-HA/PLLA 複合体について. 形成外科 2017; 60(9): 1064-7.
- 11) 根岸 圭, 山田秀和, 中野俊二, 宮脇剛司. 良性色素性病変に対するピコセカンドレーザー治療について適切な治療を行うための準備と照射法の手順書. Aesthe Derma 2017; 27(2): 43-55.
- 12) Miyashita W, Komori A, Takemoto K (E-line). KommomBase - a precise direct bonding system for labial fixed appliances. Int Orthod 2017; 15(3): 452-66.
- 13) Makino Y, Ishida K, Kishi K, Kodama H, Miyawaki T. The association between surgical complications and the POSSUM score in head and neck reconstruction: a retrospective single-center study. J Plast Surg Hand Surg 2017; 52(3): 153-7.
- 14) Nishimura R, Matsuura S, Miyawaki T, Uchida M. Apert hand: a follow-up study of 7 patients for 10 or more years. Jikeikai Med J 2017; 64(4): 45-51.
- 15) 西村礼司, 福本恵三, 小平 聡<sup>1)</sup>, 酒井伸英<sup>1)</sup>, 加藤直樹<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> 埼玉成恵会病院・埼玉手外科研究所). 母指CM関節症はどのような動作によって痛むのか? 日手外会誌 2018; 34(5): 802-5.
- 16) 石田勝大. 【頭蓋顎顔面外科の感染症対策】前頭洞

を含む頭蓋骨骨折の治療と遅発性合併症の治療.  
PEPARS 2018 : 133 : 45-53.

## II. 総 説

- 1) 小森 成. Class II 早期治療の今日的解釈 その患者説明は正しいか? 北海道矯歯会誌 2017 : S45(1) : 19-28.

## III. 学会発表

- 1) 石田勝大. (平成 28 年日本頭頸部癌学会優秀論文賞授与式) 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 -. 第 41 回日本頭頸部癌学会. 京都, 6 月.
- 2) ニノ宮邦稔, 金子 剛(国立成育医療研究センター), 関堂 充(筑波大). (教育講演 2 : 社会保険関連 - 2018 年度の診療報酬改定に向けて -) 次年度の診療報酬改定について 診療報酬改定の流れと外保連の重要性について. 第 60 回日本形成外科学会総会・学術集会. 大阪, 4 月.
- 3) 牧野陽二郎. (特別セッション 6 : 教育セミナー : 腹壁ヘルニア手術上達のための詳細解剖学) 腹壁の解剖. 第 15 回日本ヘルニア学会学術集会. 東京, 6 月.
- 4) 宮脇剛司. (講演 5) 視覚的にも満足する身近な手指の治療. 第 10 回日本健康医療学会記念大会総会・学術大会. 東京, 9 月.
- 5) 松浦慎太郎. (特別講演) 形成外科と手外科 - 我々がやっている疾患と治療法について -. 静岡県形成外科医会第 46 回例会. 静岡, 9 月.
- 6) 宮脇剛司. (特別講演) 形成外科の耳鼻咽喉科との関わり. 東京慈恵会医科大学同窓会長野支部総会. 松本, 11 月.
- 7) 石田勝大. (特別講演) 賢者は歴史に学ぶ. 第 106 回九州・沖縄形成外科学会学術集会. 福岡, 3 月.
- 8) 寺尾保信, 谷口浩一郎, 藤井海和子 (がん・感染症センター都立駒込病院), 森山 壮. (シンポジウム 3 : インプラントによる乳房再建 : 患者満足度を高める工夫) 乳房インプラントによる乳房再建の理想と限界. 第 60 回日本形成外科学会総会・学術集会. 大阪, 4 月.
- 9) 富田祥一, 佐々木麻弥, 瀧之上祐子, 波田野智架, 森 克哉(渋谷の森クリニック), 野嶋公博, 宮脇剛司. (シンポジウム 3 : インプラントによる乳房再建 : 患者満足度を高める工夫) アートメイクを用いた乳輪乳頭再建. 第 60 回日本形成外科学会総会・学術集会. 大阪, 4 月.
- 10) 石田勝大, 宮脇剛司. (シンポジウム 9 : Best Practice から考える上顎再建の術式とコンセプト) 上顎再建における骨格復元の重要性. 第 60 回日本形成外科学会総会・学術集会. 大阪, 4 月.
- 11) 藤本雅史 (ヴェリテクリニック). (シンポジウム

- 14 : 形成外科医に対する美容外科教育) 形成外科医に対する美容外科教育(美容外科医になって考えること). 第 60 回日本形成外科学会総会・学術集会. 大阪, 4 月.
- 12) 藤井美香子. (ラウンドテーブル 10-2 : 先天異常) 橈尺骨側母指が低形成な母指多指症に対する治療方針について. 第 60 回日本手外科学会学術集会. 名古屋, 4 月.
- 13) 富田祥一, 佐々木麻弥, 波田野智架, 塩崎正崇, 森山 壮, 宮脇剛司. (パネルディスカッション 2 : 一次再建エキスパンダー手術の合併症をいかに減らすか ②) クロルヘキシジン含有創傷被覆材を用いたドレーン逆行性感染の予防の試み. 第 5 回日本乳房オンコプラスティックサージャリー学会. 東京, 9 月.
- 14) 谷口浩一郎. (シンポジウム 2 : 乳癌の集学的治療における切除・再建手術の位置づけ) 乳癌の集学的治療における切除・再建手術の位置づけ. 第 5 回日本乳房オンコプラスティックサージャリー学会. 東京, 9 月.
- 15) 藤本雅史<sup>1)</sup>, 福田慶三<sup>1)</sup> (<sup>1)</sup> ヴェリテクリニック). ビデオパネル 4 : 鼻中隔延長術 なぜ今の方法になったのか) 鼻中隔延長術 当院での術式の変遷. 第 40 回日本美容外科学会総会. 札幌, 9 月.
- 16) 宮脇剛司. (専門医療領域講習会 シンポジウム 1 : 鼻科専門医による鼻中隔外鼻形成術) 形成外科的手術手技. 第 56 回日本鼻科学会総会・学術講演会. 甲府, 9 月.
- 17) 岸 慶太, 波田野智架, 余川陽子, 富田祥一, 宮脇剛司. (シンポジウム 3 : ピコ秒レーザー治療の基礎と新展開) 巨大色素性母斑に対するピコ秒パルス幅 Nd : YAG レーザー照射例の病理学的検討. 第 26 回日本形成外科学会基礎学術集会. 大阪, 10 月.
- 18) 岸 慶太, 今川記恵, 石田勝大. (シンポジウム III : 舌根・中咽頭側壁・軟口蓋合併切除後の機能再建). 中咽頭領域複合切除, 再建後の機能評価. 第 35 回日本頭蓋顎顔面外科学会学術集会. 福岡, 11 月.
- 19) 宮脇剛司, 積山真也, 梅田 剛, 石田勝大, ニノ宮邦稔. (パネルディスカッション I : 眼窩の偏位・変形の治療戦略) 眼窩の偏位・変形の治療戦略. 第 35 回日本頭蓋顎顔面外科学会学術集会. 福岡, 11 月.
- 20) Komori A. Common Base for precision direct bonding and versatile usage. 30th Taiwan Association of Orthodontists Conference. Kaohsiung, Dec.

## IV. 著 書

- 1) 宮脇剛司. 第 2 章 : その他の組織移植術 5. 骨移植. 平林慎一 (帝京大), 川上重彦 (金沢医科大) 総編集. 形成外科の基本手技 2. 東京 : 克誠堂出版, 2017. p.47-54.
- 2) 宮脇剛司訳. 2. 下顎骨骨折 2.2. 下顎体部・下顎角部骨折, 4. 頭蓋および頭蓋底骨折 4.1. 前頭洞・

前頭骨・前頭蓋底骨折. 下郷和雄(愛知学院大) 監訳.  
AO 法骨折治療頭蓋顎顔面骨の内固定: 外傷と顎矯正  
手術. 東京: 医学書院, 2017. p.137-48, 245-52.

3) 宮脇剛司編. 頭蓋顎顔面外科の感染症対策 (PEPARS  
No. 133). 東京: 全日本病院出版会, 2018.

## 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 後天性心疾患の外科・心疾  
患の基礎的研究  
(国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED) に出向中)
- 准教授: 野村 耕司 先天性心疾患の外科  
(埼玉県立小児医療センターに出向中)
- 准教授: 儀武 路雄 虚血性心疾患の外科
- 講 師: 宇野 吉雅 先天性心疾患の外科
- 講 師: 長沼 宏邦 大動脈外科・虚血性心疾患  
の外科
- 講 師: 松村 洋高 大動脈外科
- 講 師: 黄 義浩 先天性心疾患の外科  
(埼玉県立小児医療センターに出向中)
- 講 師: 織井 恒安 後天性心疾患の外科  
(埼玉県立循環器呼吸器病センターへ出向中)
- 講 師: 花井 信 後天性心疾患の外科  
(埼玉県立循環器呼吸器病センターへ出向中)

### 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 ( $\Delta D$ : 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  $\Delta D$  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-isoprostane）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）の有効性及至適投与間隔を明らかにした。

## 3. 本邦における Del Nido 心筋保護の臨床導入を目指した前臨床実験的研究

本邦への導入を前提とした前臨床研究として、in vivo のブタ人工心肺モデルを用いて Del Nido 液による心保護効果を左室機能（コンダクタンスカテテル）の観点から検討した。この結果 90 分虚血群では収縮能、拡張能とも臨床的に許容し得る回復率を示した（Ees 74%, PRSW 105%, LV compliance 89%）。

## 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 30 例（正常心、房室中隔欠損、無脾症候群、単心室など）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 次元的可視化を行った。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及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-0 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155症例に対する Video 評価が行われた。その結果、対象となった4,866レビューが解析され、各評価項目で、平均90%以上の高い一致度が得られ、本研究における評価の妥当性が検証された。

#### 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、救急部との共同開催に至った。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ての解析も研究計画書が認められ開始、その結果を投稿するに至った。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、その結果も纏まりつつある。本年度は本学からの研究助成により、西岡成知先生がAmerican Heart Associationで発表した。

#### 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、経カテーテル的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り、総症例数は30例に至った。

### 研究業績

#### I. 原著論文

- 1) Nomura K, Yamagishi M, Yamamoto Y, Ko Y. Half-turned truncal switch operation for single coronary in a patient with transposition of the great artery and pulmonary stenosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2017; 154(1) : 268-70.
- 2) Uno Y, Masuoka A, Hotoda K, Katogi T, Suzuki T. Hybrid palliation for interrupted aortic arch with small aortic valve. *World J Pediatric Cong Heart Surg* 2017; 8(3) : 332-6.
- 3) Ko Y, Nomura K, Nakao M. New coronary transfer

technique for transposition of the great arteries with a single coronary artery. J Thorac Cardiovasc Surg 2017; 153(5) : 1150-2.

- 4) Kawada N, Naganuma H, Muramatsu K, Ishibashi-Ueda H, Bando K, Hashimoto K. Redefinition for tricuspid valve structures for successful ring annuloplasty. J Thorac Cardiovasc Surg 2018; 155(4) : 1511-9. Epub 2017 Dec 19.
- 5) 篠原 玄, 森田紀代造, 橋本和弘, 築部卓郎 (神戸赤十字病院), 金子幸裕<sup>1)</sup>, 森下寛之<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> 国立成育医療センター), 大嶋義博<sup>2)</sup>, 松久弘典<sup>2)</sup>, 岩城隆馬<sup>2)</sup> (<sup>2</sup> 兵庫県立こども病院), 高橋 昌 (新潟大). 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. 日心臓血管外会誌 2017; 46(6) : i-v.
- 6) Abe T, Morita K, Shinohara G, Hashimoto K, Nishikawa M. Synergistic effects of remote preconditioning with terminal blood cardioplegia in an in vivo piglet model. Eur J Cardiothoracic Surg 2017; 52(3) : 479-84.
- 7) 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.
- 8) Okuda K, Nagahori R, Yamada S, Sugimoto S, Sato C<sup>1)</sup>, Sato M<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> Natl Inst Advanced Industrial Sci Technol), Iwase T, Hashimoto K, Mizunoe Y. The composition and structure of biofilms developed by propionibacterium acnes isolated from cardiac pacemaker devices. Front Microbiol 2018; 9 : 182.

## II. 総 説

- 1) 橋本和弘. 【心臓外科・血管外科の現状と展望】心臓血管外科専門医とは. 日医師会誌 2017; 146(7) : 1362.
- 2) 橋本和弘. 循環器学 2017 年の進歩 : 心臓血管外科学研究の進歩. 循環器医 2017; 25(2) : 246-53.
- 3) 森田紀代造. 【動脈・静脈の疾患(上) - 最新の診断・治療動向 -】動脈・静脈疾患(四肢体幹) 大動脈縮窄 治療. 日臨 2017; 75(増刊 4 動脈・静脈の疾患(上)) : 423-7.

## III. 学会発表

- 1) 野村耕司, 黄 義浩, 木南寛造, 中尾充貴. 単冠動脈を伴う TGA に対する動脈スイッチ手術の工夫. 第 53 回日本小児循環器学会総会・学術集会. 浜松, 7 月.
- 2) 宇野吉雅, 森田紀代造, 篠原 玄, 中尾充貴, 橋本和弘. 肺動脈閉鎖に伴う pulmonary blood source の術前評価 (MAPCA, DA の鑑別は可能か?). 第 53

回日本小児循環器学会総会・学術集会. 浜松, 7 月.

- 3) 黄 義浩, 野村耕司, 木南寛造. 大動脈基部再建症例の再手術における体外循環システムの検討. 第 53 回日本小児循環器学会総会・学術集会. 浜松, 7 月.
- 4) 篠原 玄, 森田紀代造, 橋本和弘, 金子幸裕<sup>1)</sup>, 森下寛之<sup>1)</sup>, 吉竹修一<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> 国立成育医療研究センター), 大嶋義博<sup>2)</sup>, 松久弘典<sup>2)</sup>, 岩城隆馬<sup>2)</sup> (<sup>2</sup> 兵庫県立こども病院), 高橋 昌 (新潟大). 放射光を用いた位相差 X 線 CT による複雑心奇形剖検心標本におけるヒト心臓刺激伝導系の 3 次元的可視. 第 53 回日本小児循環器学会総会・学術集会. 浜松, 7 月.
- 5) 木南寛造, 野村耕司, 黄 義浩. 当院での primary sutureless 法による TAPVC の外科治療経験. 第 53 回日本小児循環器学会総会. 浜松, 7 月.
- 6) 野村耕司, 黄 義浩, 木南寛造. 単一 valsalva 洞起始冠動脈を伴う完全大血管転位症に対する動脈スイッチ手術. 第 70 回日本胸部外科学会定期学術集会. 札幌, 9 月.
- 7) 宇野吉雅, 森田紀代造, 篠原 玄, 村山史朗, 橋本和弘. 術後遠隔期 failing Fontan 症例に対する Pacemaker/CRT 治療の効果と検討. 第 70 回日本胸部外科学会定期学術集会. 札幌, 9 月.
- 8) 花井 信, 墨 誠, 手塚雅弘. AAA に対し EXCLUDER を留置するも migration し ENDURANT Aortic Extension で rescue した一例. 第 26 回末梢血管画像・血管内治療研究会. 東京, 10 月.
- 9) 儀武路雄. (ワークショップ 15 : SSI 防止のための治療戦略) 慈恵医大附属病院における心臓外科 SSI 対策とその変遷. 第 79 回日本臨床外科学会総会. 東京, 11 月.
- 10) Nishioka N, Miyata H, Bando K, Motomura N, Koyama N, Ichihara N, Kohsaka S, Takamoto S, Hashimoto K. The impact of body mass index on early mortality and morbidity after coronary artery bypass grafting in elderly patients : emaciation versus obesity - which is worse? -. American Heart Association (AHA) Scientific Sessions 2017. Anaheim, Nov.
- 11) 松村洋高, 橋本和弘, 坂本吉正, 儀武路雄, 阿部貴行, 中尾充貴, 雨谷 優. 脳合併症を伴った活動期感染性心内膜炎の検討 - 至適手術時期の検討 -. 第 48 回日本心臓血管外科学会学術総会. 津, 2 月.
- 12) 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三尖弁置換術における心不全予後指標としての RVEF, RVESV の有用性. 第 48 回日本心臓血管外科学会学術総会. 津, 2 月.
- 13) 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. (ビデオシンポジウム) 活動期感染性心内膜炎に対する僧帽弁形成

術の工夫. 第48回日本心臓血管外科学会総会. 津.  
2月.

#### IV. 著 書

- 1) 野村耕司. VIII. 先天性心疾患 2. 房室中隔欠損 (心内膜床欠損). 永井良三 (自治医科大) 監修, 伊藤浩 (岡山大), 山下武志 (心臓血管研究所) 編. 循環器疾患最新の治療 2018-2019. 東京: 南江堂, 2018. p.196-9.
- 2) 中村 賢. 第2部 I. 大動脈瘤 3. 治療 D. 胸部大動脈瘤 1. 外科的治療. 東谷迪昭 (東京医科大), 尾原秀明 (慶應義塾大), 金岡祐司 (川崎医科大), 水野 篤 (聖路加国際病院) 編. 末梢血管疾患診療マニュアル. 東京: 南江堂, 2018. p.246-50.

#### V. その他

- 1) 橋本和弘. 胸部外科の散歩道 外科医テレビドラマ. 胸部外科 2017; 70(13): 1120.
- 2) Bando K. Does type of prosthesis affect long-term outcomes after aortic valve replacement for infective endocarditis? How should we properly answer this question? 2017; 153(4): 829-30.

## 産婦人科学講座

教授: 岡本 愛光	婦人科腫瘍学
教授: 磯西 成治	婦人科腫瘍学
教授: 新美 茂樹	婦人科腫瘍学
教授: 山田 恭輔	婦人科腫瘍学
准教授: 高野 浩邦	婦人科腫瘍学
准教授: 佐村 修	周産期, 遺伝学
講師: 田部 宏 (杏雲堂病院に出席中)	婦人科腫瘍学
講師: 矢内原 臨	婦人科腫瘍学
講師: 柳田 聡	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. 成人型卵巣顆粒膜細胞腫における FOXL2 遺伝子解析

成人型卵巣顆粒膜細胞腫は95%以上に heterozygous c.402C>G FOXL2 変異を有する。成人型顆粒膜細胞腫 56 例中の臨床データ及び5例の初発と再発腫瘍の FOXL2 変異につき比較検討を行なった。全ての再発腫瘍に上記変異と FOXL2 タンパクの発現を認めた。変異が腫瘍性の維持に強く関与している可能性が示唆された。

##### 2. 卵巣癌細胞における ARID1A 欠損と標準治療薬感受性に関する研究

卵巣明細胞癌 (OCCC) および卵巣類内膜癌では、高頻度な ARID1A 遺伝子変異が報告されている。標準治療薬の感受性と ARID1A 変異の関連を調査した。複数の ARID1A ノックアウト細胞株と親細胞株で標準治療薬への感受性を比較し、ARID1A 変異情報の標準治療薬の選択に関する有用性を検証中である。

##### 3. I 期 OCCC における IL-6 発現の意義

OCCC I 期症例の予後予測因子を同定するため、ARID1A および IL-6 発現と 12 の臨床病理学的特徴に着目し、I 期 192 症例を後方視的に検討した。多変量解析の結果、サブステージ IC2/IC3 期と IL-6 高発現例が予後不良であった。IL-6 発現による I 期 OCCC の層別化と個別化治療戦略が重要であると考えられた。

##### 4. OCCC 細胞株を用いた CRISPR-Cas9 ノックアウトスクリーニング

約2万のヒトゲノムに対して設計された sgRNA

ライブラリーからなる Toronto KnockOut (TKO) CRISPR Library Version 3 を用いて、ARID1A, PIK3CA 変異を共に有する細胞株と、変異を有さない細胞株を対象に、様々な遺伝子欠損を有する細胞コレクションを作製した。ARID1A, PIK3CA 変異およびそのシグナル経路と関連する新たな治療標的や、その他の造腫瘍性を促進する因子の同定は、OCCC の個別化治療の確立につながると期待される。

#### 5. ターゲットシーケンスを用いた婦人科癌悪性腫瘍における分子生物学的特性の検討

日本人子宮頸がん、子宮癌肉腫、子宮肉腫における体細胞系列遺伝子異常に関する研究は未だ十分とは言えない。我々はターゲットシーケンスを用いて、分子生物学的特性を同定し、臨床データとの関連を検討している。

#### 6. 卵巣漿液性癌の治療ターゲットとしての microRNA に関する研究

卵巣漿液性癌では、各癌腫において細胞増殖や浸潤に関して抑制的に作用する microRNA-34a の発現が低下していることが報告されている。我々は現在、漿液性癌における microRNA-34a 発現抑制の分子機構の解明を試みており、治療ターゲットとしての可能性について検討を進めている。

#### 7. NKT cell をターゲットとしたがん免疫療法の研究

iNKT cell は MHC class I 様分子である CD1d に拘束される T 細胞で、通常の T 細胞と異なり、限られた種類の TCR ( $V\alpha 24$ - $J\alpha 18$ ,  $V\beta 11$ ) を表出し、CD1d 上に提示された内因性、外因性の脂質を認識し活性化され直接の細胞傷害性や Th1 サイトカインの産生などによる間接的な細胞傷害性を示す。新規の化合物である 7DW8-5 を含めた糖脂質の開発など iNKT cell をターゲットにした腫瘍免疫療法の開発を行っている。

#### 8. OCCC における化学療法感受性予測因子の探索

OCCC の化学療法の効果を予測するバイオマーカーを同定するため、免疫組織化学染色およびターゲットシーケンスを施行した。高異型度漿液性癌 (HGSOC) と類似した生物学的な特性や、TP53 変異を有する少数の OCCC が、化学療法感受性が良好な群なのではないかと考えたが、有意な相関は見られなかった。むしろ HNF1B および Ki67 の発現と化学療法感受性に相関が認められた。

## II. 周産期母子医学

### 1. iPS 細胞由来培養皮膚を用いた脊髄髄膜瘤の新規胎児治療法の開発

双胎間輸血症候群とダウン症候群患者の羊水由来細胞から iPS 細胞を樹立した。樹立した iPS 細胞から機能的なケラチノサイト分化誘導系を構築し、さらに人工真皮上で 3 次元培養することで、KRT14, P63 や Laminin-5 を発現する 3 次元培養皮膚の開発に成功した。この iPS 細胞由来 3 次元培養皮膚をレチノイン酸誘導ラット胎仔脊髄髄膜瘤モデルの皮膚欠損部に移植したところ、培養皮膚は羊水中であっても皮膚再生を誘導できる可能性が示された。

### 2. ダウン症羊水細胞由来の iPS 細胞における正常復帰細胞の出現

ダウン症は出生児における染色体異常の中で最も頻度が高い疾患であるが、余剰な 21 番染色体がどのように表現型に影響を及ぼすかは現在のところ明らかにされていない。我々は iPS 細胞を培養し続けることにより正常核型の細胞の出現を認め、これを単離することに成功した。正常復帰した細胞は遺伝的背景の一致したコントロールとなるため、ダウン症細胞の特性解析や、ダウン症治療創薬スクリーニングに向けたバイオマーカーの検索にも役立つと考えられる。

### 3. 混在するゲノム・エピゲノム情報から目的とする情報のみを抽出する方法を検証する

妊婦末梢血中の胎児由来細胞を用いた遺伝子診断法の開発を行っている。また、原因不明流産例や原因不明周産期疾患のゲノム・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。

### 4. RHD 陰性者のハロタイプ検出法の開発

RHD 不適合妊娠の管理の際、出生前診断が有用であるが、日本人では非欠失型の RHD 陰性者が約 15% とされるため、一般的な PCR 法による解析では、日本人の非欠失型変異を判定できない。また、RHD 遺伝子と極めて相同性の高い RHCE 遺伝子により、PCR 法やサンガー法による遺伝子型判定が困難となる。今回日本人集団の RHD 陰性者の 99% 以上を網羅する 3 種類のハプロタイプの同定と、次世代シーケンサーを用いた、高解像度の多型解析により、標的とする遺伝子を正確に判別する手法を開発した。

## 5. 分娩経験に伴う扁桃体におけるオキシトシン感受性細胞の変化

近年、オキシトシンの脳内における中枢性作用が非常に注目されている。本研究では、不安・恐怖などの情動や疼痛に関与する扁桃体に注目し、生体内オキシトシン分泌が激動する分娩前後について、扁桃体におけるオキシトシン感受性細胞の変化を解明することに取り組んでいる。

### Ⅲ. 生殖内分泌学

#### 1. 小児領域におけるがん・生殖医療についての研究

近年、小児がん生殖では臨床研究段階で卵巣組織凍結や、未受精卵の凍結が試みられている。一方、卵の質は年齢による影響が大きく、高齢卵子における研究が進められているが、思春期を含む若年の卵の質は不明な点が多い。若年期の卵の質をマウスモデルを用いて、卵の染色体分配異常の発生率とその要因を検討した。結果として、思春期移行の中で卵子成熟卵が獲得可能になる一定の時期があり、その時期は染色体分配異常の増加する時期ともほぼ一致し、結果的には卵の質の低下と関連することが示唆された。

#### 「点検・評価」

産婦人科学の3本柱である、婦人科腫瘍学、周産期母子医学、そして生殖内分泌学の分野を主な研究対象としている。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。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基礎研究や臨床統計学的研究を行っている。すべての分野において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く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) Takahashi K, Sasaki A, Wada S, Wada Y, Tsukamoto K, Kosaki R, Ito Y, Sago H. The outcomes of 31 cases of trisomy 13 diagnosed in utero with various management options. *Am J Med Genet A* 2017;

173(4): 966-71.

2) Wang YK, Bashashati A, Anglesio MS, Cochrane DR, Grewal DS, Ha G, McPherson A, Horlings HM, Senz J, Prentice LM, Karnezis AN, Lai D, Aniba MR, Zhang AW, Shumansky K, Siu C, Wan A, McConechy MK, Li-Chang H, Tone A, Provencher D, de Lardurantaye M, Fleury H, Okamoto A, Yanagida S, Yanaihara N, Saito M, Mungall AJ, Moore R, Marra MA, Gilks CB, Mes-Masson AM, McAlpine JN, Aparicio S, Huntsman DG, Shah SP. Genomic consequences of aberrant DNA repair mechanisms stratify ovarian cancer histotypes. *Nat Genet* 2017; 49(6): 856-65.

3) Kajiwara K, Tanemoto T, Wada S, Karibe J, Ihara N, Ikemoto Y, Kawasaki T, Oishi Y, Samura O, Okamura K, Takada S, Akutsu H, Sago H, Okamoto A, Umegawa A. Fetal therapy model of myelomeningocele with three-dimensional skin using amniotic fluid cell-derived induced pluripotent stem cells. *Stem Cell Reports* 2017; 8(6): 1701-13.

4) Yanagida S, Anglesio MS, Nazeran TM, Lum A, Inoue M, Iida Y, Takano H, Nikaido T, Okamoto A, Huntsman DG. Clinical and genetic analysis of recurrent adult-type granulosa cell tumor of the ovary: persistent preservation of heterozygous c.402C>G FOXL2 mutation. *PLoS One* 2017; 12(6): e0178989.

5) Jang JYA, Yanaihara N, Pujade-Lauraine E, Mikami Y, Oda K, Bookman M, Ledermann J, Shimada M, Kiyokawa T, Kim BG, Matsumura N, Kaku T, Kuroda T, Nagayoshi Y, Kawabata A, Iida Y, Kim JW, Quinn M, Okamoto A. Update on rare epithelial ovarian cancers: based on the Rare Ovarian Tumors Young Investigator Conference. *J Gynecol Oncol* 2017; 28(4): e54.

6) Kawabata A, Yanaihara N, Nagata C, Saito M, Noguchi D, Takenaka M, Iida Y, Takano H, Yamada K, Iwamoto M, Kiyokawa T, Okamoto A. Prognostic impact of interleukin-6 expression in stage I ovarian clear cell carcinoma. *Gynecol Oncol* 2017; 146(3): 609-14.

7) Bookman MA, Okamoto A, Stuart G, Yanaihara N, Aoki D, Bacon M, Fujiwara K, Gonzalez-Martin A, Harter P, Kim J W, Ledermann J, Pujade-Lauraine E, Quinn M, Ochiai K; 5th Ovarian Cancer Consensus Conference. Harmonising clinical trials within the Gynecologic Cancer InterGroup: consensus and unmet needs from the Fifth Ovarian Cancer Consensus Conference. *Ann Oncol* 2017; 28(suppl.8): viii30-5.

8) Yokomizo R, Yamada K, Iida Y, Kiyokawa T, Ueda K, Saito M, Yanaihara N, Nakamura M, Okamoto A,

- Dedifferentiated endometrial carcinoma: a report of three cases and review of the literature. *Mol Clin Oncol* 2017; 7(6): 1008-12.
- 9) Kanke Y, Shimomura A, Saito M, Honda T, Shirai-shi K, Shimada Y, Watanabe R, Yoshida H, Yoshida M, Shimizu C, Takahashi K, Totsuka H, Ogiwara H, Hirose S, Kono K, Tamura K, Okamoto A, Kinoshita T, Kato T, Kohno T. Gene aberration profile of tumors of adolescent and young adult females. *Oncotarget* 2017; 9(5): 6228-37.
  - 10) Haino T, Tarumi W, Kawamura K, Harada T, Sugimoto K, Okamoto A, Ikegami M, Suzuki N. Determination of follicular localization in human ovarian cortex for vitrification. *J Adolesc Young Adult Oncol* 2018; 7(1): 46-53.
  - 11) Hirose S, Tanabe H, Nagayoshi Y, Hirata Y, Narui C, Ochiai K, Isonishi S, Takano H, Okamoto A. Retrospective analysis of sites of recurrence in stage I epithelial ovarian cancer. *J Gynecol Oncol* 2018; 29(3): e37.
  - 12) 加藤さや子, 鴨下桂子, 笠原佑太, 白石絵莉子, 押野貴之, 岡本愛光, 押尾真紀子, 川壽友貴, 石澤亜希. 術前化学療法前に胚凍結と卵巣組織凍結で妊孕性を温存し得た若年性乳がんの1例. *東京産婦会誌* 2018; 67(1): 79-83.
  - 13) 鶴本大作, 白石絵莉子, 鴨下桂子, 押野貴之, 杉本公平, 岡本愛光. 子宮筋腫核出部に着床したと考えられた異所性妊娠の1例. *東京産婦会誌* 2017; 66(3): 444-7.
  - 14) 大西純貴, 関口将軌, 正古悠一, 松田祐奈, 中川智絵, 舟木 哲, 松井仁志, 鈴木朋, 梅原永能, 小澤伸晃, 塚原優己, 左合治彦. 当センターにおける妊娠・産褥期の基質特異性拡張型 $\beta$ ラクタマーゼ (ESBL) 産生菌の現状について. *東京産婦会誌* 2018; 67(1): 12-6.
  - 15) 正古悠一, 谷垣伸治, 関口将軌, 松田祐奈, 大西純貴, 芝田 恵, 梅原永能, 左合治彦. 当院における母体菌血症と児の予後. *東京産婦会誌* 2018; 67(1): 17-21.
  - 16) 富田圭祐, 秋山由佳, 下舞和貴子, 佐藤真梨子, 鶴本大作, 國府悦子, 小田嶋俊, 片倉和香子, 鈴木瑛太郎, 滑川悠梨子, 駒崎裕美, 丸田剛徳, 新美茂樹, 岡本愛光. UAEにより子宮を温存し得た癒着胎盤の2例. *東京産婦会誌* 2018; 67(1): 111-5.
  - 17) 下舞和貴子, 駒崎裕美, 國府悦子, 小田嶋俊, 滑川悠梨子, 津田明奈, 舟木 哲, 平田幸広, 丸田剛徳, 新美茂樹, 落合和彦. GnRH アナログ使用中に橋本病の増悪を認めた1例. *東京産婦会誌* 2017; 66(4): 726-30.
  - 18) 平山佳奈, 黒田高史, 飯田泰志, 永吉陽子, 鳴井千景, 松野香苗, 上田 和, 斎藤元章, 矢内原臨, 山田恭輔, 岡本愛光, 清川貴子. 卵巣境界悪性プレナー腫瘍の1例. *東京産婦会誌* 2017; 66(3): 585-9.
  - 19) 小田嶋俊, 丸田剛徳, 國府悦子, 丹羽悠梨子, 吉川直希, 津田明奈, 舟木 哲, 駒崎裕美, 平田幸広, 新美茂樹, 落合和彦. 正期産まで妊娠継続しえた不全子宮破裂の1例. *東京産婦会誌* 2017; 66(3): 539-43.
  - 20) 田中優子, 森本恵爾, 永江世佳, 上井美里, 後藤ちひろ, 齋藤良介, 日高三和, 黒田 浩, 柳田 聡, 磯西成治. 妊娠中期に治療した massive ovarian edema の1例. *東京産婦会誌* 2017; 66(2): 322-6.
  - 21) 日向 悠, 井上桃子, 佐藤真梨子, 田中優子, 北村直也, 佐藤琢磨, 小西晶子, 松岡知奈, 山村倫啓, 青木宏明, 佐村 修, 岡本愛光. 妊娠33週にくも膜下出血を発症し児の娩出時期の決定に苦慮した1例. *東京産婦会誌* 2017; 66(2): 218-22.
  - 22) 薄井 環, 丸田剛徳, 片倉和歌子, 滑川悠梨子, 山村菜実, 吉川直希, 津田明奈, 舟木 哲, 駒崎裕美, 平田幸広, 佐藤陽一, 新美茂樹, 落合和彦, 西井 寛, 佐藤 寛. 臨床的侵入奇胎の1例. *東京産婦会誌* 2017; 66(1): 159-63.
  - 23) 上井美里, 柳田 聡, 正木希世, 森 祐介, 後藤ちひろ, 笠原佑太, 齋藤良介, 森本恵爾, 黒田 浩, 磯西成治. 帝王切開術創部に発生した子宮内膜症の1例. *東京産婦会誌* 2017; 66(1): 129-32.
- ## II. 総 説
- 1) Samura O, Sekizawa A, Suzumori N, Sasaki A, Wada S, Hamanoue H, Hirahara F, Sawai H, Nakamura H, Yamada T, Miura K, Masuzaki H, Nakayama S, Okai T, Kamei Y, Namba A, Murotsuki J, Tanemoto T, Fukushima A, Haino K, Tairaku S, Matsubara K, Maeda K, Kaji T, Ogawa M, Osada H, Nishizawa H, Okamoto Y, Kanagawa T, Kakigano A, Kitagawa M, Ogawa M, Izumi S, Katagiri Y, Takeshita N, Kasai Y, Naruse K, Neki R, Masuyama H, Hyodo M, Kawano Y, Ohba T, Ichizuka K, Kido Y, Fukao T, Miharu N, Nagamatsu T, Watanabe A, Hamajima N, Hirose M, Sanui A, Shirato N, Yotsumoto J, Nishiyama M, Hirose T, Sago H. Current status of non-invasive prenatal testing in Japan. *J Obstet Gynaecol Res* 2017; 43(8): 1245-55.
  - 2) 佐村 修. 【出生前診断と遺伝カウンセリング】胎児過剰マーカー染色体と遺伝カウンセリング. *産婦の実際* 2017; 66(4): 447-50.
  - 3) 矢内原臨, 岡本愛光. 【分子標的治療薬について】卵巣がんにおける分子標的治療薬を用いた臨床試験について. *日産婦会誌* 2017; 69(4): 1328-41.

- 4) 青木宏明, 北井里実. 【産婦人科画像診断トレーニング-この所見をどう読むか?】 周産期症例: 胎児付属物 (3). 産婦人科 2017; 71(4): 163-8.
- 5) 山田恭輔. 【サインから読み解く婦人科画像診断】 婦人科超音波のサイン Multiple vesicular pattern, pearl necklace sign 卵巣の病変. 画像診断 2017; 37(9): 960.
- 6) 山田恭輔. 【TNM 分類第 8 版を読み解く】 婦人科腫瘍. 外科 2017; 79(7): 658-63.
- 7) 青木宏明. 【早産リスクにどう向き合うか-最近の話題-】 子宮頸管長測定の意義. 産婦人科 2017; 66(7): 815-21.
- 8) 佐村 修. 【ガイドラインのすき間を埋める! 臨床医マエストロの技】 周産期領域 周産期医療での遺伝医療は? 遺伝カウンセリングを行うタイミングは? 産婦人科 2017; 66(11): 1413-8.
- 9) 青木宏明. 【切迫早産と早産の THE マネジメント 薬剤治療, 入院管理にエビデンスは?】 予防できる? 安静の意義は? 切迫早産・早産の予防と安静 (入院管理). ペリネイタルケア 2018; 37(2): 120-5.
- 10) 矢内原臨, 岡本愛光. 【婦人科がん (第 2 版) -最新の研究動向-】 卵巣がん 卵巣癌の発生 明細胞癌のゲノム解析. 日臨 2018; 76(増刊 2 婦人科がん): 527-32.

### III. 学会発表

- 1) Takahashi K, Ishikawa M, Okamoto A, Kato T. Establishment and utility assessment of patient-derived models for ovarian clear cell carcinoma with ARID1A deficiency. 第 69 回日本産科婦人科学会学術講演会. 広島, 4 月.
- 2) Yanagida S, Inoue M, Iida Y, Nikaido T, Huntsman D, Okamoto A. FOXL2 copy number is predictive of early recurrent adult type granulosa cell tumor of the ovary. 第 69 回日本産科婦人科学会学術講演会. 広島, 4 月.
- 3) Kajiwara K, Wada S, Ihara N, Akutsu H, Sago H, Okamoto A. Fetal therapy model of myelomeningocele with three-dimensional skin using amniotic fluid cell-derived iPSCs. 第 69 回日本産科婦人科学会学術講演会. 広島, 4 月.
- 4) Nagayoshi N, Yamada K, Kiyokawa T, Kuroda T, Kaya R, Iida Y, Ueda K, Saito M, Yanaihara N, Okamoto A. Risk factors of recurrence and lymph node metastasis in pT1 endometrial cancer (EMC). 第 69 回日本産科婦人科学会学術講演会. 広島, 4 月.
- 5) Saito R, Yanagida S, Kasahara Y, Noguchi D, Morimoto K, Kuroda H, Isonishi S. Stepwise increase of MIB-1 index in frequently relapsed malignant peritoneal mesothelioma. 第 69 回日本産科婦人科学会学術講演会. 広島, 4 月.
- 6) Sato T, Migita O, Hata H, Okamoto A, Hata K. Investigation of novel candidate genetic factors causing recurrent abortions in Japanese women using whole-genome single nucleotide polymorphism arrays. 第 69 回日本産科婦人科学会学術講演会. 広島, 4 月.
- 7) Yamamura M, Aoki H, Kitamura N, Hyuga H, Sato T, Konishi A, Matsuoka T, Yoshii E, Inoue M, Ito Y, Samura O, Okamoto A. Evaluation of the relationship between the severity of epilepsy and perinatal outcomes. 第 69 回日本産科婦人科学会学術講演会. 広島, 4 月.
- 8) Kamoshita K, Haino T, Sugimoto K, Sugishita Y, Okamoto A, Suzuki N. Investigation of the effect of mouse ovary storage duration on fertility.- Basic experiment for clinical application of ovarian transport.- 第 69 回日本産科婦人科学会学術講演会. 広島, 4 月.
- 9) Okamoto A. (シンポジウム II: Precancerous Lesions of Gynecologic Cancers) The clinical management of STI. 第 59 回日本婦人科腫瘍学会学術講演会. 熊本, 7 月.
- 10) Yokomizo R, Misawa A, Nagae S, Yamamura N, Odajima S, Tanuma A. A case of ovarian epidermoid cyst during pregnancy. 18th APAGE (Asia-Pacific Association for Gynecologic Endoscopy and Minimally Invasive Therapy) Annual Congress 2017. Okayama, Sept.
- 11) Yanaihara N, Iida Y, Ueda K, Nagayoshi Y, Kuroda T, Kaya R, Takahashi K, Saito M, Okamoto A. Comparison of laparoscopy versus laparotomy in early-stage endometrial cancer. 18th APAGE (Asia-Pacific Association for Gynecologic Endoscopy and Minimally Invasive Therapy) Annual Congress 2017. Okayama, Sept.
- 12) Kaya R, Ueda K, Noguchi D, Kuroda T, Nagayoshi Y, Iida Y, Saito M, Yanaihara N, Takano H, Okamoto A. Novel method for lifting the medial umbilical ligaments during laparoscopic pelvic lymphadenectomy. 18th APAGE (Asia-Pacific Association for Gynecologic Endoscopy and Minimally Invasive Therapy) Annual Congress 2017. Okayama, Sept.
- 13) Sato T, Samura O, Kajiwara K, Takahashi K, Aoki H, Kato N, Taniguchi K, Yoshida M, Migita O, Okamoto A, Hata K. Molecular analyses reveal atypical confined placental mosaicism with a small supernumerary marker chromosome derived from chromosome 18: a case report of discordant results of three prenatal tests. IFPA (International Federation of Pla-

- centa Associations) 2017. Manchester, Sept.
- 14) Takahashi K, Ueda K, Hirayama K, Goto C, Nagayoshi Y, Narui C, Matsuno K, Morikawa A, Yanaihara N, and Okamoto A. Laparoscopic-assisted McIndoe procedure for creation of a neovagina in patients with Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome: case report. 18th APAGE (Asia-Pacific Association for Gynecologic Endoscopy and Minimally Invasive Therapy) Annual Congress 2017. Okayama, Sept.
  - 15) Saito R, Nagayoshi Y, Ueda K, Kuroda T, Iida Y, Saito M, Yanagida S, Yanaihara N, Okamoto A. Usefulness of the adhesion barrier agent "AdSpray" in laparoscopic surgery. 18th APAGE (Asia-Pacific Association for Gynecologic Endoscopy and Minimally Invasive Therapy) Annual Congress 2017. Okayama, Sept.
  - 16) Okamoto A. Updates in gynecologic cancer management of clear cell carcinoma of ovary. The 103rd Annual Congress of Korean Society of Obstetrics and Gynecology. Seoul, Sept.
  - 17) Yanaihara N. Update on ovarian clear cell carcinoma. Korea-China-Japan Obstetrics and Gynecology International Symposium. Seoul, Nov.
  - 18) Saito R, Hidaka M, Yamaguchi N, Noguchi D, Kaya R, Morimoto K, Isonishi S. Limited development of proliferation activity monitored by Ki-67 expression in repeatedly malignant peritoneal mesothelioma. ESGO (European Society of Gynaecological Oncology) 2017 Congress. Vienna, Nov.
  - 19) Odajima S, Takafumi Kuroda T, Takahashi K, Yanaihara N, Tanabe H, Takano H, Niimi S, Isonishi S, Yamada K, Okamoto A. A retrospective study of combination chemotherapy with bevacizumab treatment in cervical cancer. The 5th Biennial Meeting of Asian Society of Gynecologic Oncology (ASGO 2017). Tokyo, Nov.
  - 20) Okamoto A. (Invited Lecture 3: Update on Clear Cell Carcinoma of Ovary) Topics on ovarian cancer treatment. The 5th Biennial Meeting of Asian Society of Gynecologic Oncology (ASGO 2017). Tokyo, Dec.

#### IV. 著 書

- 1) Yanaihara N, Okamoto A. Strategies for the management of epithelial ovarian cancer. In: Comprehensive Gynecology and Obstetrics: Frontiers in Ovarian Cancer Science. Katabuchi H (Kumamoto Univ), ed. Singapore: Springer, 2017. p.155-64.
- 2) 矢内原臨, 岡本愛光. 第Ⅱ部: 遺伝性乳がん卵巣が

ん症候群 14. 卵巣がんの治療 (外科的治療・内科的治療), 16. リスク低減外科手術 (RRSO) と病理学的検査. 関沢明彦 (昭和大), 佐村 修, 四元淳子 (国際医療福祉大) 編著. 婦人科腫瘍遺伝カウンセリングマニュアル. 東京: 中外医学社, 2018. p.65-7, 77-8.

## 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  
(東京都リハビリテーション病院へ出向中)
- 准教授： 古田 昭 神経泌尿器科, 女性骨盤底
- 准教授： 木村 高弘 泌尿器悪性腫瘍, 腹腔鏡手術
- 准教授： 三木 淳 尿路上皮腫瘍, 分子腫瘍学
- 講師： 波多野孝史 腎細胞癌  
(JR東京総合病院へ出向中)
- 講師： 三木 健太 前立腺癌
- 講師： 山田 裕紀 腎細胞癌, 腹腔鏡手術
- 講師： 佐々木 裕 前立腺癌, 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, 本田真理子)  
当科にて日本人前立腺癌患者手術検体より樹立した新規前立腺癌細胞株 JDCaP のホルモン抵抗株を作成した。JDCaP 皮下移植マウスを去勢し, その後に発育した腫瘍を継代し安定系を作成した。現在ホルモン抵抗性獲得機序の解明を引き続きおこなっている。現在投稿準備中である。

##### 2) 剖検におけるラテント前立腺癌の研究(稲葉裕之, 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, ロシア人と日本人におけるラテント癌の調査を行い, その結果はJ Natl Cancer Inst (2013年)に掲載された。さらに, 本学におけるラテント癌の解析を継続し, その結果がをJ Urol (2016年)に掲載された。

##### 3) 精巣腫瘍血中循環腫瘍細胞(CTC)に関する研究(本田真理子, 木村高弘)

固形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。CTCの検出は癌細胞に発現している上皮細胞接着分子(EpCAM)を用いる方法が多いが, 精巣腫瘍はEpCAMを発現しないため, CTCの検出方法が確立していない。われわれは, 精巣腫瘍患者より採取した血液を用いて, 精巣腫瘍特異的なCTC検出システムを開発している。

##### 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確立した治療法が存在していない。そこで, 各疾患に類似した動物モデルを用いて, 同種あるいは人の幹細胞による膀胱壁内注入療法の有用性を現在検討している。間質性膀胱炎に対しては, すでに論文(Int Urogynecol J 2018; in press)にて発表した。低活動膀胱に対しては, 第25回日本排尿機能学会(2018年9月, 名古屋)で発表予定である。

#### 2. 臨床的研究

##### 1) 前立腺癌ホルモン療法による二次性骨粗鬆症に関する研究(木村高弘, 小池祐介)

ホルモン療法は転移性前立腺癌の標準治療である。ホルモン療法が骨に与える影響は分かっていない。ホルモン療法を行う患者50例を対象として, 治療導入後の骨密度, 骨代謝および骨質マーカー等を測定する前向き研究を行っている。本研究の中間解析の結果は, 2018年米国泌尿器科学会に発表予定である。

##### 2) 前立腺癌におけるセンチネルリンパ節郭清術の検討(三木 淳)

前立腺癌における拡大骨盤内リンパ節郭清の具体的な範囲, 手技は確立していない。我々は, ICG(インドシアニングリーン)蛍光法を用いて, 前立腺癌のセンチネルリンパ節を同定, 解剖学的理解に基づいたリンパ節郭清手技を定型化について検討している。これまでに25例で実施し, 90%以上の症例でセンチネルリンパ節を同定, 特徴的なリンパ流のパターンを同定した。本年は第105回日本泌尿器科学会総会(2017年4月, 鹿児島), 第30回日本内視鏡外科学会総会(2017年12月, 京都)にて発表し, 総会賞, Surgical Forum賞を受賞している。

##### 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した。本研究内容は、第32回欧州泌尿器科学会総会(2017年3月, ロンドン), 第105回日本泌尿器科学会総会(2017年4月, 鹿児島), 第112回米国泌尿器科学会総会(2017年5月, ボストン), 第46回国際禁制学会(2017年9月, フィレンツェ), 第24回日本排尿機能学会(2017年9月, 東京), 第37回国際泌尿器科学会(2017年10月, リスボン), さらに論文(Int Urogynecol J 2018; in press)にて発表した。また、現在は間質性膀胱炎の病因について検討中である。

### 「点検・評価」

2017年度も日本泌尿器科学会総会、欧州泌尿器科学会総会、米国泌尿器科学会総会などでわれわれの研究成果を発表することが出来た。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Miyashita N, Higa F, Aoki Y, Kikuchi T, Seki M, Tateda K, Maki N, Uchino K, Ogasawara K, Kiyota H, Watanabe A. Clinical presentation of Legionella pneumonia: Evaluation of clinical scoring systems and therapeutic efficacy. J Infect Chemother 2017; 23(11): 727-32.
- 2) Hatano T, Chikaraishi K, Inaba H, Endo K, Tamari M, Egawa S. Value of low-dose computed tomography for examination after extracorporeal shock wave lithotripsy for urolithiasis. Journal of Urology and Nephrology 2017; 3(1): 1-5.
- 3) Hatano T, Inaba H, Endo K, Egawa S. Intermittent everolimus administration for renal angiomyolipoma associated with tuberous sclerosis complex. Int J Urol 2017; 24(11): 780-5.
- 4) Inoue K, Kishimoto S, Kaga K, Fuse M, Furuta A, Yamanishi T. Autologous and heterotopic transplantation of adipose stromal vascular fraction ameliorates stress urinary incontinence in rats with simulated childbirth trauma. Regenerative Therapy 2018; 8: 9-14. Epub 2017 Dec 22.
- 5) 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.
- 6) 長谷川雄一, 鎌田裕子, 萬 昂士, 鷹橋浩幸, 木村高弘, 車 英後, 田畑龍治, 下村達也, 山田裕紀, 佐々木裕, 穎川 晋. 上部尿路上皮癌におけるプラキンファミリー蛋白発現の検討. 日泌学誌 2017; 108(2): 87-95.
- 7) 佐々木裕, 木村章嗣, 相川浩一, 村上雅哉, 島田隼人, 松浦泰史, 熱田真人, 穎川 晋. 腹腔鏡下尿管摘出術における reduced port surgery の初期経験. 泌外 2017; 30(10): 1585-8.
- 8) 畠 憲一, 安江圭史, 青木崇一郎, 石井 元, 鈴木正泰, 榎本浩也, 佐々木裕, 木村高弘, 穎川 晋. 当院での消化管膀胱瘻 10 例の臨床的検討. 泌外 2017; 30(6): 1031-5.
- 9) Honda M, Yogosawa S, Kamada M, Kamata Y, Kimura T, Koike Y, Harada T, Takahashi H, Egawa S, Yoshida K. A novel near-infrared fluorescent protein, iRFP720, facilitates transcriptional profiling of prostate cancer bone metastasis in mice. Anticancer Res 2017; 37(6): 3009-13.
- 10) Mori K, Kimura T, Onuma H, Kimura S, Yamamoto T, Sasaki H, Miki J, Miki K, Egawa S. Lactate dehydrogenase predicts combined progression-free survival after sequential therapy with abiraterone and enzalutamide for patients with castration-resistant prostate cancer. Prostate 2017; 77(10): 1144-50.
- 11) Urabe F, Kimura T, Shimomura T, Onuma H, Yamamoto T, Sasaki H, Miki J, Kuruma H, Miki K, Egawa S. Prospective comparison of the efficacy of caudal versus periprostatic nerve block, both with intrarectal local anesthesia, during transrectal ultrasonography-guided prostatic needle biopsy. Scand J Urol 2017; 51(4): 245-50.
- 12) Urabe F, Kimura T, Miki J, Shimizu K, Kishimoto K, Egawa S. Estimated glomerular filtration rate on postoperative day 1 is associated with renal functional outcome after percutaneous renal cryoablation for renal tumors. Int J Urol 2017; 24(7): 553-4.

### II. 総 説

- 1) 鈴木康之, 古田 昭, 小池祐介. 【高齢者の泌尿器疾患 - 病態に基づく診断・治療上の問題 -】 高齢者 QOL 向上を目指した排尿管理. 日臨 2017; 75(4): 636-40.
- 2) 鈴木康之, 古田 昭, 高橋和宏. 【高齢化社会で増加する排尿障害】 排尿障害の治療 行動療法. 臨と研 2017; 94(2): 198-201.
- 3) 鈴木康之, 古田 昭, 小池祐介. 【神経因性膀胱の完全制覇】 診療の実際問診と身体所見のポイント. 臨泌 2017; 71(2): 106-12.
- 4) 三木健太. 【前立腺癌および腎癌診療ガイドライン改訂のポイント〜ここが変わった〜】 前立腺癌診療ガイドライン(第7〜11章) 監視療法を含む局所治療の変更点. 泌外 2017; 30(9): 1371-6.
- 5) 三木健太. 【泌尿器癌局所療法 - 局所を制する者は

全身を制す】＜前立腺癌＞前立腺癌に対する凍結療法. 臨泌 2017 ; 71(13) : 1061-7.

- 6) Kimura T, Egawa S, Uemura H. Personalized peptide vaccines and their relation to other therapies in urological cancer. *Nat Rev Urol* 2017; 14(8) : 501-10.
- 7) 長谷川雄一. 【専門医として知っておきたい性分化疾患の基礎知識】＜疾患各論＞アンドロゲン不応症候群. 臨泌 2017 ; 71(10) : 822-5.
- 8) 柳澤孝文, 三木 淳, 岸本幸一. 【泌尿器癌局所療法－局所を制する者は全身を制す】＜腎細胞癌＞小径腎細胞癌に対する凍結療法. 臨泌 2017 ; 71(13) : 1077-83.
- 9) Urabe F, Kosaka N, Yoshioka Y, Egawa S, Ochiya T. The small vesicular culprits: the investigation of extracellular vesicles as new targets for cancer treatment. *Clin Transl Med* 2017; 6(1) : 45.

### III. 学会発表

- 1) Egawa S. The practice on prostate cancer management in Japan. Thailand Urological Association 29th Annual Meeting 2017. Pattaya, Apr.
- 2) Egawa S. Laparoscopic radical prostatectomy “the Knack”. 7th Congress of Asia Pacific Prostate Society 2017. Chiang Mai, Oct.
- 3) Egawa S. Oligometastatic bone disease in prostate cancer patients treated on the TROG 03.04 RADAR trial. 37th Congress of Societe Internationale d’Urologie. Lisbon, Oct.
- 4) Egawa S. Active surveillance of prostate cancer in the Asian Population. 26th Malaysian Urological Conference. Kuching, Nov.
- 5) Furuta A, Yamamoto T, Suzuki Y, Gotoh M, Egawa S, Yoshimura N. Comparison of inflammatory urine markers in patients with interstitial cystitis and overactive bladder. ICS 2017 (International Continence Society 47th Annual Meeting). Florence, Sept.
- 6) Kimura T. (Joint Session of the European Association of Urology (EAU) and the Japanese Urological Association (JUA)) Extending the use of ARAT drugs in men with nmCRPC: yes. EAU17 (The 32nd Annual European Association of Urology Congress). London, 2017 Mar.
- 7) Kimura T, Inaba H, Koide H, Miki J, Yoshiyama Y, Sato S, Takahashi H, Egawa S. Expression profiles of ERG and SPINK1 in latent, incidental, and metastatic prostate cancer. AUA 2017 (American Urological Association 112th Annual Meeting). Boston, May.
- 8) Miki J. Anatomical evaluation of sentinel lymph nodes for prostate cancer using indocyanine green during laparoscopic radical prostatectomy. AUA 2017 (American Urological Association 112th Annual Meeting). Boston, May.
- 9) Miki J. Revisit of pelvic lymph node dissection for prostate cancer: a prospective study of sentinel lymph node biopsy. 2017 Asia Urological Oncology Forum. Kaohsiung, Aug.
- 10) Sasaki H. What is “optimal” in the management of locally advanced prostate cancer? The 34th Korea-Japanese Urological Congress. Gyeongju, Sept.
- 11) Sasaki H, Egawa S. Active surveillance in Asian population: should we use modified protocol? 37th Congress of Societe Internationale d’Urologie. Lisbon, Oct.
- 12) Murakami M. Overview of intracorporeal lithotripsy devices and how they compare with each other. AUSTEG (Asian Urological Surgery Training & Education Group) -ASU (Asian School of Urology) Workshop on Endoscopic Stone Surgery Course. Danang, Aug.
- 13) 波多野孝史, 熱田真人, 稲葉裕之, 遠藤勝久, 穎川 晋. 小児に発生した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26回日本小児泌尿器科学会総会学術集会. 名古屋, 7月.
- 14) 波多野孝史, 熱田真人, 稲葉裕之, 遠藤勝久, 藤井百合子, 米永健徳, 穎川 晋. 無症候性レ線陰性腎結石の経過観察における低線量CTの有用性. 第82回日本泌尿器科学会東部総会. 東京, 9月.
- 15) 三木健太. (シンポジウム4: 前立腺癌: 根治治療後再発への対応) Salvage Cryotherapyの経験. 第82回日本泌尿器科学会東部総会. 東京, 9月.
- 16) 木村高弘, 伊藤景紀, 大沼 源, 田畑龍治, 小池祐介, 山本順啓, 佐々木裕, 三木 淳, 山田裕紀, 下村達也, 三木健太, 穎川 晋. 非転移性去勢抵抗性前立腺癌に対するドセタキセル早期導入の効果. 第105回日本泌尿器科学会総会. 鹿児島, 4月.
- 17) 三木 淳, 柳澤孝文, 田中晴朗, 五十嵐太郎, 栢野想太郎, 岸本幸一, 鷹橋浩幸, 萬 昂士, 木村高弘, 穎川 晋. 前立腺癌における拡大骨盤内リンパ節郭清の意義－センチネルリンパ節の解剖学的検討－. 第105回日本泌尿器科学会総会. 鹿児島, 4月.
- 18) 三木 淳. 経尿道的膀胱腫瘍一塊切除術 (TUR-Bladder tumor with One piece: TUR-BO/En-bloc TUR). 第21回泌尿器内視鏡懇話会. 東京, 6月.
- 19) 佐々木裕, 木村章嗣, 相川浩一, 島田隼人, 熱田真人, 木村高弘, 穎川 晋. 腹腔鏡下前立腺全摘除術におけるlateral view approachによる尿道縦走筋構造を温存した尿道離断方法. 第105回日本泌尿器科学会総会. 鹿児島, 4月.

20) 佐々木裕, 木村高弘, 穎川 晋. (ビデオワークショップ RARP: 術後尿失禁 0 への挑戦) 腹腔鏡下前立腺全摘除術の経験から見た術後尿禁制コントロールの工夫. 第 31 回日本泌尿器内視鏡学会総会. 徳島, 11 月.

#### IV. 著 書

- 1) 穎川 晋監修. 前立腺がん: よい選択をするための完全ガイド: 健康ライブラリーイラスト版. 東京: 講談社, 2017.
- 2) 穎川 晋監修. 前立腺がん. データで探る病院の選び方 2017-2018: 名医のいる病院. 東京: 医療新聞社, 2017. p.46-8.
- 3) 鈴木康之. Part1: 排泄の基礎 2. 排泄の病態・生理, 症状 1) 排尿機能障害, Part2: 排尿機能障害へのアプローチ 1. アセスメントとそのポイント 3) 排尿機能検査. 日本創傷・オストミー・失禁管理学会編. 排泄ケアガイドブック: コンチネンスケアの充実を目指して. 東京: 照林社, 2017. p.10-20, 66-81.
- 4) 三木 淳. IV. MIBC (筋層浸潤性膀胱癌) 膀胱全摘除術の適応と手術手技 腹腔鏡下膀胱全摘除術, 尿路変向術の適応と手術手技 回腸導管. 堀江重郎<sup>1)</sup>, 山口雷蔵 (神戸大), 武藤 智<sup>1)</sup> (順天堂大), 米瀬淳二 (がん研究会有明病院), 納谷幸男 (帝京大), 三木 淳編. 膀胱癌診療最前線. 東京: メジカルビュー社, 2017. p.124-9, 95-9.

#### V. その他

- 1) Japanese Association for Infectious Disease/Japanese Society of Chemotherapy; JAID/JSC Guide/Guidelines to Clinical Management of Infectious Disease Preparing Committee; Urinary tract infection/male genital infection working group, Yamamoto S, Ishikawa K, Hayami H, Nakamura T, Miyairi I, Hoshino T, Hasui M, Tanaka K, Kiyota H, Arakawa S. JAID/JSC Guidelines for Clinical Management of Infectious Disease 2015 - Urinary tract infection/male genital infection. J Infect Chemother 2017; 23(11): 733-51.
- 2) Kimura T, Egawa S. Re: Enzalutamide Versus Bicalutamide in castration-resistant prostate cancer: the STRIVE Trial. Eur Urol 2017; 71(2): 303.
- 3) Miki J, Yanagisawa T, Tsuzuki S, Kimura T, Kishimoto K, Egawa S. Improved technique for intracorporeal neobladder-urethral anastomosis in laparoscopic radical cystectomy. Int J Urol 2017; 24(4): 330-1.

## 眼 科 学 講 座

教授: 中野 匡	緑内障, 視野
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 (理化学研究所に留学中)	神経眼科, 視野, 色覚
准教授: 吉田 正樹 (東急病院に outward 中)	神経眼科, 眼球運動, 視機能, 斜視
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 (東京労災病院に outward 中)	網膜硝子体
講師: 小笠原幹英 (宇都宮記念病院に outward 中)	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 (厚木市立病院に outward 中)	緑内障, 網膜硝子体

### 教育・研究概要

#### I. 神経眼科部門

1. 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 ヲ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。

2. 黄斑低形成および黄斑部網膜皺裂を伴う中隔視神経異常症(septo-optic dysplasia: SOD)の稀な症例を経験したので報告した。低血糖発作と成長ホルモン分泌不全の既往があった。眼底検査で両側視神経低形成、網膜血管の蛇行、および光干渉断層計で黄斑低形成、網膜皺裂を認めた。MRIでは両側視神経萎縮、視交叉・視索の萎縮および下垂体の萎縮を呈していた。SODおよび黄斑低形成の発症に関し、共通因子の存在を仮定し、遺伝的要因、環境要因の側面から考察を行った。

## II. 眼腫瘍・病理・形態部門

1. 原発性視神経腫瘍である視神経鞘髄膜腫と視神経膠腫の診断について概説した。また、視神経乳頭部に見られる良性腫瘍である黒色細胞腫と乳頭上網膜毛細血管腫(von Hippel-Lindau病)の眼底所見を提示した。

2. 眼窩腫瘍性病変の画像所見を中心とした臨床診断について、眼窩腫瘍の手術適応と手術方法について講演した。

3. 下直筋と連続していた眼窩顆粒細胞腫、生検後に急速に縮小した慢性リンパ性白血病に伴う眼窩腫瘍、若年で発症した眼瞼結膜扁平上皮癌の稀な症例を報告した。

## III. 緑内障部門

1. マルコフモデルを用いた緑内障検診プログラムの効用分析

緑内障は本邦の主要な視覚障害の原因疾患で、不可逆性の視野障害を生じ進行期まで自覚症状が乏しいため、早期発見・治療が重要とされる。現在、成人眼検診において緑内障をスクリーニングした際に、マルコフモデルを用いた効用分析を行っている。現在までの検討では、緑内障における早期発見・早期治療が医療経済学的に有用である事を確認している。

2. 緑内障治療の目的は、患者の視機能を維持することであり、エビデンスに基づく確実な治療法は唯一眼圧を下降させることである。通常その治療は点眼療法と手術療法があり、点眼療法に抵抗する緑内障に手術療法が行われる。一方、緑内障手術は術後に角膜形状変化を引き起こし、乱視が増大することにより見え方の質(Quality of vision)が低下するといわれている。従来乱視は、眼鏡で矯正できるもの(正乱視)と眼鏡では矯正できないもの(不正

乱視)に大きく分けられていたが、緑内障手術を受けることによりどのような不正乱視が増えるのか、どのようにQuality of visionが低下するのか今後の検討課題とされている。近年角膜形状解析装置が開発され、より詳しく乱視の質を測定できるようになった。現在我々はOPD scan等を用いて前向きに検討を行っている。

3. 緑内障は長期にわたる点眼治療が必要であり、点眼液のコンプライアンスが重要視されている。緑内障の薬物治療では $\beta$ 拮抗点眼液が古くから使用されてきた。これまで1日2回の点眼が必要であったが、近年1日1回で24時間眼圧下降作用を示す点眼薬が数種類上市されるようになった。しかし、いずれもゲル製剤であった為、眼刺激や霧視などが課題となっていた。カルテオロール塩酸塩持続性点眼液(ミケラン<sup>®</sup>LA点眼液)は持続化剤にアルギン酸を使用しており、ゲル化しないことから眼刺激や霧視などの副作用が少ないと考えられている。そこで、従来の1日2回点眼のカルテオロール塩酸塩点眼液をカルテオロール塩酸塩持続性点眼液に変更した際の、緑内障患者における眼圧下降効果と使用感について検討した。結果、点眼コンプライアンスの改善と、利便性の向上が得られ、切り替え後6ヶ月まで変更前後の眼圧に有意差を認めなかった事を報告した。

## IV. 視覚脳機能画像部門

頭蓋内ミエリン含有は、おもに白質がメインであるものの、灰白質においても軸索の機能投射を反映したミエリン含有が観察される。特定の感覚、運動野や連合野においては隣接する領域よりも高いミエリン含有がみられる。皮質ミエリン含有は、MRIをもちいてT1強調像をT2強調像で除することでミエリンマッピングとして描出可能である。視放線障害のある半盲例において、1次視覚野への視放線の詳細な投射をミエリンマッピングで検討した。半盲症例では1次視覚野の後方で顕著な減少が見られたのに対し、前方では保たれており視野所見に一致した。本手技は、後天的な軸索変性にともなう皮質への詳細な投射評価に有用であることが示唆された。

## V. 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。

## VI. 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っている。白内障・硝子体同時手術においては光学部径が 7 mm の眼内レンズを使用し、手術中の視認性の向上やガス置換時の眼内レンズの安定性についての検討を行っている。さらに 6 mm 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。

## VII. 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. 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。

3. 抗 $\alpha$ -enolase 抗体が認められた非腫瘍性自己免疫網膜症 (npAIR) の 1 例を報告した。抗 $\alpha$ -enolase 抗体は典型的には錐体細胞障害に関与することが知られており、今回の npAIR の原因として抗 $\alpha$ -enolase 抗体の関与が考えられた。

## VIII. 生化学部門

網膜色素変性や加齢黄斑変性など網膜変性をきたす疾患の原因遺伝子・疾患感受性遺伝子は種々報告されているが、表現型に関しては共通する点も多い。我々はこの理由として、これらの疾患において 2 次的に網膜変性が起こる過程で、共通の変性機構が働

くためではないかと推察している。今回、2 種類の網膜変性モデルを用いて網膜変性機構について調べ、その共通要因について検討した。その結果、マイクログリア由来の網膜内炎症が両網膜変性モデルにおける共通要因であった。網膜変性の原因にかかわらず、網膜内炎症を抑制することは視細胞保護効果をもたらす可能性がある。

## IX. 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、先天色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) Itoh Y, Nakamoto K (Tokyo Metropolitan Police Hosp, Nippon Med Sch), Horiguchi H, Ogawa S, Noro T, Sato M (Niizashiki Central General Hosp), Nakano T, Tsuneoka H, Yasuda N (Showa Univ). Twenty-four-hour variation of intraocular pressure in primary open-angle glaucoma treated with triple eye drops. *J Ophthalmol* 2017; 2017: 4398494.
- 2) Kasai K, Kato N<sup>1)2)3)</sup> (<sup>2</sup> Saitama Med Univ), Konomi K<sup>1)3)</sup> (<sup>3</sup> Keio Univ), Shinzawa M<sup>1)</sup>, Shimazaki J<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> Tokyo Dent Coll). Flattening effect of corneal cross-linking depends on the preoperative severity of keratoconus. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96(40): e8160.
- 3) Takashina H, Watanabe A, Tsuneoka H. Full-thickness macular hole formation in the postoperative period after initial vitrectomy for rhegmatogenous retinal detachment. *Case Rep Ophthalmol* 2017; 8(3): 595-601.
- 4) Takashina H, Watanabe A, Tsuneoka H. Periopera-

- tive changes of the intraocular pressure during the treatment of epiretinal membrane by using 25- or 27-gauge sutureless vitrectomy without gas tamponade. *Clin Ophthalmol* 2017; 11: 739-43.
- 5) Takahashi G, Demirel S (Devers Eye Inst), Johnson CA (Univ Iowa). Predicting conversion to glaucoma using standard automated perimetry and frequency doubling technology. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2017; 255(4): 797-803.
  - 6) Otori Y (Natl Hosp Org Osaka Natl Hosp), Takahashi G, Urashima M, Kuwayama Y (Fukushima Eye Clin); Quality of Life Improvement Committee. Evaluating the quality of life of glaucoma patients using the State Trait Anxiety Inventory. *J Glaucoma* 2017; 26(11): 1025-9.
  - 7) 山口景子, 渡辺 朗, 新井香太, 月花 環, 常岡 寛. 硝子体手術後に再開した黄斑円孔. *眼科手術* 2017; 30(2): 350-4.
  - 8) Matsuda H, Shiba T, Takahashi Y (Aichi Med Univ), Tsuneoka H. Relationship between the phenylephrine test and eyelid droop after aponeurotic repair with the use of an epinephrine-containing local anaesthetic. *Eye (Lond)* 2018; 32(1): 93-8.
  - 9) Matsuda H, Shiba T, Takahashi Y (Aichi Med Univ), Tsuneoka H. Transcutaneous aponeurotic repair with small detachment of the levator aponeurosis for aponeurotic blepharoptosis in Japanese patients. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2018; 71(3): 425-30.
  - 10) Katagiri S, Negishi Y, Mizobuchi K, Urashima M, Nakano T, Hayashi T. ABCC6 gene analysis in 20 Japanese patients with angioid streaks revealing four frequent and two novel variants and pseudodominant inheritance. *J Ophthalmol* 2017; 2017: 1079687.
  - 11) Nakano T, Hayashi T<sup>1</sup>, Nakagawa T<sup>1</sup>, Honda T<sup>1</sup> (<sup>1</sup> Hitachi Health Care Ctr), Owada S<sup>2</sup>, Endo H<sup>2</sup>, Tatemichi M<sup>2</sup> (<sup>2</sup> Tokai Univ). Increased incidence of visual field abnormalities as determined by frequency doubling technology perimetry in high computer users among Japanese workers: a retrospective cohort study. *J Epidemiol* 2018; 28(4): 214-9. *Epub* 2017 Nov 25.
  - 12) Komatsu K, Matsuda H, Takahashi Y (Aichi Med Univ), Nakano T. Recurrent lower eyelid ectropion after graft surgery using autogenous palmaris longus tendon. *J Craniofac Surg* 2018; 29(2): e195-6.
  - 13) 大平 亮, 奥出祥代, 小川智一郎, 柴 琢也, 常岡 寛, 中野 匡. FLACSにおけるAIの精度の検討. *IOL & RS* 2017; 31(4): 628-33.
  - 14) 駒形友紀, 中野 匡, 江田愛夢, 津田千穂, 奥出祥代, 渡邊友之, 伊藤義徳, 野呂隆彦, 常岡 寛. Humphrey field analyzer III 860の乱視補正法におけるLiquid Traial Lensと従来法の比較検討. *日視能訓練士協誌* 2017; 46: 275-80.
  - 15) Akiyama G<sup>1</sup>, Azuchi Y<sup>1</sup>, Guo X<sup>1</sup>, Noro T, Kimura A<sup>1</sup>, Harada C<sup>1</sup>, Namekata K<sup>1</sup>, Harada T<sup>1</sup> (<sup>1</sup> Tokyo Metropolitan Inst Med Sci). Edaravone prevents retinal degeneration in adult mice following optic nerve injury. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2017; 58(11): 4908-14.
  - 16) Hayashi T, Sasano H, Katagiri S, Tsunoda K<sup>1</sup>, Kameya S (Nippon Med Sch), Nakazawa M (Hirosaki Univ), Iwata T<sup>1</sup> (<sup>1</sup> Natl Hosp Org Tokyo Med Ctr), Tsuneoka H. Heterozygous deletion of the OPA1 gene in patients with dominant optic atrophy. *Jpn J Ophthalmol* 2017; 61(5): 395-401.
  - 17) Ueno S<sup>1</sup>, Nakanishi A<sup>1</sup>, Kominami T<sup>1</sup>, Ito Y<sup>1</sup>, Hayashi T, Tsunoda K<sup>2</sup>, Iwata T<sup>2</sup> (<sup>2</sup> Natl Hosp Org Tokyo Med Ctr), Terasaki H<sup>1</sup> (<sup>1</sup> Nagoya Univ). In vivo imaging of cone mosaic in patient with GNAT2 variant associated achromatopsia. *Jpn J Ophthalmol* 2017; 61: 92-8.
  - 18) Katagiri S, Tanaka S<sup>1</sup>, Yokoi T<sup>2</sup>, Hayashi T, Matsuzaka E<sup>2</sup>, Ueda K<sup>1</sup>, Matsuzaka E<sup>2</sup>, Yoshida-Uemura T<sup>2</sup>, Arakawa A<sup>1</sup>, Nishina S<sup>2</sup>, Kadonosono K<sup>1</sup> (<sup>1</sup> Yokohama City Univ), Azuma N<sup>2</sup> (<sup>2</sup> Natl Ctr Child Health Development). Clinical features of a toddler with bilateral bullous retinoschisis with a novel RS1 mutation. *Am J Ophthalmol Case Rep* 2017; 5: 76-80.
  - 19) Matsushita I<sup>1</sup>, Nagata T<sup>1</sup>, Hayashi T, Kimoto K<sup>2</sup>, Kubota T<sup>2</sup> (<sup>2</sup> Oita Univ), Ohji M (Shiga Univ Med Sci), Kusaka S (Kindai Univ), Kondo H<sup>1</sup> (<sup>1</sup> Univ Occupational Environmental Health). Foveal hypoplasia in patients with Stickler syndrome. *Ophthalmology* 2017; 124(6): 896-902.
  - 20) Ueno S<sup>1</sup>, Nakanishi A<sup>1</sup>, Akira S<sup>1</sup>, Kominami T<sup>1</sup>, Ito Y<sup>1</sup>, Hayashi T, Tsunoda K<sup>2</sup>, Iwata T<sup>2</sup> (<sup>2</sup> Natl Hosp Org Tokyo Med Ctr), Terasaki H<sup>1</sup> (<sup>1</sup> Nagoya Univ). Differences of ocular findings in two siblings; one with complete and other with incomplete achromatopsia. *Doc Ophthalmol* 2017; 134(2): 141-7.

## II. 総 説

- 1) 伊藤義徳. 機器・薬剤紹介 機能選択的視野検査 Pulsar法. *眼科* 2017; 59(12): 1493-6.
- 2) 伊藤義徳. 【緑内障診療に役立つ検査ノウハウ】早期診断のための特殊視野検査. *OCULISTA* 2017;

55 : 72-7.

- 3) 伊藤義徳, 中野 匡. 緑内障セミナー 機能選択的視野計. あたらしい眼科 2017 ; 34 (5) : 679-80.
- 4) 神野英生. マイクログリアとマクロファージ 網膜変性にて炎症を引き起こし視細胞死を促進する2つの貪食細胞 (平成28年度日本眼科学会学術奨励賞 受賞総説論文). 日眼会誌 2017 ; 121 (11) : 815-28.
- 5) 林 孝彰. 【あなたはゲノムをみて診療をしますか?】 先天色覚異常. あたらしい眼科 2017 ; 34 (7) : 967-79.
- 6) 野呂隆彦. 緑内障セミナー 網膜神経節細胞保護と軸索再生. あたらしい眼科 2017 ; 34 (9) : 1283-4.
- 7) 野呂隆彦. 緑内障セミナー 正常眼圧緑内障モデルマウスを用いた神経保護治療研究. あたらしい眼科 2017 ; 34 (11) : 1579-80.
- 8) 野呂隆彦. 【緑内障診療に役立つ検査ノウハウ】 自動視野計. OCULISTA 2017 ; 55 : 66-71.

### III. 学会発表

- 1) 敷島敬悟. (教育セミナー10 : 昨今の眼窩疾患へのアプローチ) 眼窩腫瘍性病変の臨床診断. 第121回日本眼科学会総会. 東京, 4月.
- 2) 小川俊平, 堀口浩史, 吉嶺松洋, 宮崎 淳 (国際医療福祉大), 林 孝彰, 増田洋一郎, 中野 匡, 常岡 寛. 加齢黄斑変性患者の視放線内拡散強調変化の質的検討. 第6回日本視野学会学術集会. 秋田, 4月.
- 3) 金 義道, 林 孝彰, 片桐 聡, 月花 環, 久保朗子, 古川貴久 (大阪大), 常岡 寛. (ポスター) 免疫染色法を用い胸腺腫に合併した腫瘍関連網膜症を診断しえた1例. 第121回日本眼科学会総会. 東京, 4月.
- 4) 野呂隆彦, 行方和彦<sup>1)</sup>, 木村敦子<sup>1)</sup>, 中野 匡, 常岡 寛, 原田高幸<sup>1)</sup> (<sup>1)</sup> 東京都医学総合研究所). (口頭) コモン・マーモセットを用いた緑内障研究. 第121回日本眼科学会総会. 東京, 4月.
- 5) 林 孝彰. (教育セミナー7 : ERGの現在・未来) 網膜変性疾患のERG. 第121回日本眼科学会総会. 東京, 4月.
- 6) 海老根亮, 中野 匡, 伊藤義徳, 奥出祥代, 岸田桃子, 渡邊友之, 小川俊平, 野呂隆彦, 小池 健, 常岡 寛. ヘッドマウント型視野計 imoR の装着法の違いによる検査結果の比較検討. 第6回日本視野学会学術集会. 秋田, 4月.
- 7) 林 孝彰, 片桐 聡, 溝渕圭, 松下五佳<sup>1)</sup>, 近藤寛之<sup>1)</sup> (<sup>1)</sup> 産業医科大). 黄斑反射消失を契機に診断された Stickler 症候群 I 型の1例. 第73回日本弱視斜視学会総会・第42回日本小児眼科学会総会合同学会. 金沢, 6月.
- 8) 渡邊友之. 硝子体出血例におけるフェムトセカンドレーザーを用いた白内障硝子体同時手術. 第32回

JSCRS 学術総会. 福岡, 6月.

- 9) 敷島敬悟. (特別講演) 眼窩腫瘍の診断と加療. 第6回脳神経外科 Up to Date 学術講演会. つくば, 7月.
- 10) 林 孝彰. (特別講演) 腫瘍随伴網膜症・視神経症の診断. 第12回北九州眼科病診連携研究会. 福岡, 7月.
- 11) Itoh Y, Watanabe T, Okude S, Komagata Y, Nakano T. Comparison between LTL™ and conventional method in Humphrey III 860 astigmatism correction method. 7th World Glaucoma Congress. Helsinki, July.
- 12) 松田弘道, 敷島敬悟. (口頭) 若年で発症した眼瞼結膜扁平上皮癌の一例. 第35回日本眼腫瘍学会. 東京, 9月.
- 13) 伊藤義徳, 渡邊友之, 菊地 寛, 中野 匡. 緑内障点眼液における費用対効果分析を加味した薬剤評価の試み. 第28回日本緑内障学会. 広島, 9月.
- 14) 林 孝彰. (日本眼科会専門医制度第66回講習会 1 : プライマリ・ケア・シリーズ (62) : 色覚異常への対応) 先天色覚異常の生理学と遺伝. 第71回日本臨床眼科学会. 東京, 10月.
- 15) 飯田貴絵, 山口景子, 桐山明子, 加藤能利子, 増田洋一郎, 林 孝彰, 高橋現一郎, 山田裕紀. (口頭) 腎癌原発の転移性脈絡膜腫瘍による滲出性網膜剥離に硝子体手術を行った1例. 第542回慈眼会. 東京, 10月.
- 16) 山口景子, 林 孝彰, 吉嶺松洋, 増田洋一郎, 敷島敬悟, 高橋現一郎, 中野 匡. (ポスター) 自然軽快が見られた小児視神経脊髄炎の1例. 第71回臨床眼科学会. 東京, 10月.
- 17) 溝渕 圭, 藤波 芳<sup>1)</sup>, 片桐 聡, 角田和繁<sup>1)</sup>, 岩田 岳<sup>1)</sup> (<sup>1)</sup> 国立病院機構東京医療センター), 林 孝彰, 中野 匡. GUC1A 遺伝子変異が原因と考えられた錐体杆体ジストロフィの3家系. 第65回日本臨床視覚電気生理学学会. 豊中, 11月.
- 18) 林 孝彰. (シンポジウム : 遺伝性網膜ジストロフィと電気生理学的特徴) 優性遺伝性家族性ドルーゼンの網膜電図所見. 第65回日本臨床視覚電気生理学学会. 豊中, 11月.
- 19) 高階博嗣, 渡辺 朗, 荒井陽夏, 神野英生, 中野 匡. (ポスター) 抗血管新生増殖因子で治療中に網膜静脈瘤形成を疑った陳旧性網膜静脈分枝閉塞症の1例. 第56回日本網膜硝子体学会総会. 東京, 12月.
- 20) 林 孝彰, 久保朗子, 溝渕 圭, 片桐 聡, 大熊康弘, 近藤寛之 (産業医科大), 中野 匡. 7歳時に診断された Stickler 症候群の女兒. 第43回日本小児眼科学会総会. 名古屋, 3月.

### IV. 著 書

- 1) 敷島敬悟. X. 視神経疾患 8. 視神経腫瘍. 飯田知弘 (東京女子医科大), 近藤峰生 (三重大), 石龍鉄樹

(福島県立医科大)編. 眼底疾患パーフェクトアトラス. 東京：文光堂, 2017. p.315.

- 2) 神野英生. 3. 診療編 突発性の炎症 / Posner-Schlossman 症候群. 大鹿哲郎 (筑波大), 大橋裕一 (愛媛大) シリーズ総編集, 園田康平 (九州大) 編. 眼科診療ビジュアルラーニング 2 : 眼炎症. 東京 : 中山書店, 2018. p.182-5.
- 3) 中野 匡. V. オプションドック健診 3. 眼科ドック. 日本人間ドック学会監修, 篠原幸人 (日本人間ドック学会) 編. 人間ドック健診の実際 : 基礎知識から判定・事後指導までのすべてがわかる. 東京 : 文光堂, 2017. p.205-8.
- 4) 渡邊友之, 中野 匡. 2 章 : 緑内障診断に必要な OCT の基礎知識 2. OCT で判断する網膜神経線維層欠損. 富田剛司 (東邦大) 編. 緑内障を見逃さない眼底・OCT の見かた. 東京 : 日本医事新報社, 2018. p.40-3.
- 5) Hayashi T. Cone dysfunction syndrome in Japanese population. In : Prakash G (Natl Inst Health), Iwata T (Natl Inst Sensory Organs), eds. Advances in Vision Research Volume I. Tokyo : Springer, 2017. p.129-35.

## 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 11 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 260 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ESS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セラピーを用いたリハビリテーションは本邦で初めて試みられている治験であり、その効果が期待されている。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。そのうち嚙下、構音、形態等の機能保持を目的とした遊離皮弁移植を用いた再建術も70件ほどになる。また悪性腫瘍に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学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・嚙下機能領域

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に行っている。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10課題（基盤研究5課題、若手研究4課題、挑戦的研究（萌芽）1課題）が採択されている。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」が採択されている。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、東北大学耳鼻咽喉科・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、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ESS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トキシン注射も良好な症状改善が認められている。睡眠時無呼吸においては、精神神経科、呼吸器内科、歯科などと総合的な診断と治療を行うため、専門外来とPSGのための専用ベッド（2床）が稼働している。現在は、特に顎顔面形態について画像処理を行い、軟組織と骨組織の点から分析や、鼻閉が睡眠時の無呼吸に及ぼす影響の検討を行っている。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Yamamoto-Fukuda T, Akiyama N, Takahashi M, Kojima H. Keratinocyte growth factor (KGF) modulates epidermal progenitor cell kinetics through activation of p63 in middle ear cholesteatoma. J Assoc Res Otolaryngol 2018; 19(3): 223-41. Epub 2018 Mar 16.
- 2) Akiyama N, Yamamoto-Fukuda T, Yoshikawa M,

- Kojima H. Evaluation of YAP signaling in a rat tympanic membrane under a continuous negative pressure load and in human middle ear cholesteatoma. *Acta Otolaryngol* 2017; 137(11) : 1158-65.
- 3) Nakayama T, Okada N, Yoshikawa M, Asaka D, Kuboki A, Tanaka Y, Haruna S. Assessment of suitable reference genes for RT-qPCR studies in chronic rhinosinusitis. *Sci Rep* 2018; 8(1) : 1568.
  - 4) Hosokawa Y, Kuboki A, Mori A, Kanaya H, Nakayama T, Haruna S. Yellow nail syndrome with dramatic improvement of nail manifestations after endoscopic sinus surgery. *Clin Med Insights Ear Nose Throat* 2017; 5(10) : 11.
  - 5) Tono T, Sakagami M, Kojima H, Yamamoto Y, Matsuda K, Komori M, Hato N, Morita Y, Hashimoto S. Staging and classification criteria for middle ear cholesteatoma proposed by the Japan Otological Society. *Auris Nasus Larynx* 2017; 44(2) : 135-40.
  - 6) Ito M, Takahashi H, Iino Y, Kojima H, Hashimoto S, Kamide Y, Kudo F, Kobayashi H, Kuroki H, Nakano A, Hidaka H, Takahashi G, Yoshida H, Nakayama T. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of otitis media with effusion (OME) in children in Japan, 2015. *Auris Nasus Larynx* 2017; 44(5) : 501-8.
  - 7) Matsuda K, Tono T, Kojima H, Yamamoto Y, Sakagami M, Mishiro Y, Hinohira Y, Okuno T. Practicality analysis of the staging system proposed by the Japan Otological Society for acquired middle ear cholesteatoma : a multicenter study of 446 surgical cases in Japan. *Auris Nasus Larynx* 2018; 45(1) : 45-50.
  - 8) Yung MM, Tono T, Olszewska E, Yamamoto Y, Sudhoff H, Sakagami M, Mulder J, Kojima H, Incesulu A, Trabalzini F, Özgirgin N. EAONO/JOS joint consensus statements on the Definitions, Classification and Staging of Middle ear Cholesteatoma. *J Int Adv Otol* 2017; 13(1) : 1-8.
  - 9) Morita Y, Takahashi K, Izumi S, Ohshima S, Yamamoto Y, Takahashi S. Risk factors of recurrence in pediatric congenital cholesteatoma. *Otol Neurotol* 2017; 38(10) : 1463-69.
  - 10) Takahashi K, Morita Y, Ohshima S, Izumi S, Kubota Y, Yamamoto Y, Takahashi S, Horii A. Creating an optimal 3D printed model for temporal bone dissection training. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2017; 126(7) : 530-6.
  - 11) Shih LC, Patel VS, Choby GW, Nakayama T, Hwang PH. Evolution of the endoscopic modified Lothrop procedure : a systematic review and meta-analysis. *Laryngoscope* 2018; 128(2) : 317-26.
  - 12) Yamaguchi N, Isomoto H, Ohki T, Kobayashi S, Kanai N, Kanetaka K, Sakai Y, Kasai Y, Takagi R, Ohki T, Fukuda H, Kanda T, Nagai K, Asahina I, Nakao K, Yamato M, Okano T, Eguchi S. Oral epithelial cell sheets engraftment for esophageal strictures after endoscopic submucosal dissection of squamous cell carcinoma and airplane transportation. *Sci Rep* 2017; 7(1) : 1746.
  - 13) Schriever VA, Agosin E, Altundag A, Avni H, Cao Van H, Cornejo C, de Los Santos G, Fishman G, Fragola C, Guarneros M, Gupta N, Hudson R, Kamel R, Knaapila A, Konstantinidis I, Landis BN, Larsson M, Lundström JN, Macchi A, Mariño-Sánchez F, Martinec Nováková L, Mori E, Mullol J, Nord M, Parma V, Philpott C, Propst EJ, Rawan A, Sandell M, Sorokowska A, Sorokowski P, Sparing-Paschke LM, Stetzler C, Valder C, Vodicka J, Hummel T. Development of an International Odor Identification Test for Children : the Universal Sniff Test. *J Pediatr* 2018; 198 : 265-72. e3. Epub 2018 May 2.
  - 14) 飯村慈朗, 中上桂吾, 積山真也, 森 恵莉, 浅香大也, 小島博己, 鴻 信義. 鼻中隔矯正術後の外鼻変形・鼻弁狭窄に対して Open septorhinoplasty を要した症例. *日鼻科会誌* 2017; 56(2) : 160-6.
  - 15) 飯村慈朗. 内視鏡下鼻副鼻腔手術における手術機器の発展. *耳鼻展望* 2017; 60(6) : 307-9.
  - 16) 小森 学, 吉浜圭祐, 藤井可絵, 守本倫子. 萎縮性鼻炎から診断された低汗性外胚葉形成不全の乳児 2 症例. *耳鼻展望* 2018; 61(1) : 24-8.
  - 17) 内尾紀彦, 黒田健斗, 倉島彩子, 重田泰史. 術後に唾液腺導管嚢胞と診断された耳下腺嚢胞の 1 例. *耳鼻展望* 2017; 60(6) : 276-80.
  - 18) 平林源希, 武富弘敬, 安藤裕史. 前庭障害を来した Bow hunter 症候群の 1 例. *耳鼻展望* 2017; 12(6) : 281-4.
  - 19) 弦本惟郎, 飯村慈朗, 光吉亮人, 森 恵莉, 浅香大也, 中島庸也, 小島博己, 鴻 信義. 内視鏡下鼻副鼻腔手術におけるコブレーターの使用経験. *耳鼻展望* 2017; 60(6) : 311-5.
  - 20) 弦本惟郎, 飯村慈朗, 山口 航, 露無松里, 中島庸也. 前頭洞炎を生じた副鼻腔線維性骨異形成症の 1 例. *耳鼻展望* 2017; 60(5) : 238-42.

## II. 総 説

- 1) 鴻 信義. 【内視鏡手術の上達ポイント】《鼻・副鼻腔領域》内視鏡下副鼻腔手術 (ESS) V 型の習得 副鼻腔炎に伴う眼窩手術, 頭蓋底手術. *耳鼻・頭頸外科* 2017; 89(4) : 310-7.

- 2) 鴻 信義. 【好酸球形副鼻腔炎の効果的な治療法－私の治療戦略－】再発時の対応. ENTONI 2017; 209: 57-63.
- 3) 山本 裕. 【こんなときどうする？術中・術後のトラブル対応】《耳領域》術後に髄液漏が止まらない. 耳鼻・頭頸外科 2018; 90(1): 23-5.
- 4) 飯村慈朗. 鼻中隔手術 鼻閉に対する術式の変遷. 日耳鼻会報 2017; 120(12): 1424-32.
- 5) 山本和央, 小島博己. 【再生医療－臨床応用の最前線－】培養上皮細胞シート移植による中耳粘膜再生治療. Prog Med 2017; 37(5): 583-7.
- 6) 山本和央. 【側頭骨疾患の困難症例－診断と治療のコツと工夫】内耳病変合併, その他 内耳瘻孔を伴う真珠腫. JOHNS 2018; 34(1): 113-6.
- 7) Kim YH, Nakayama T, Nayak J. Glycolysis and the hexosamine biosynthetic pathway as novel targets for upper and lower airway inflammation. Allergy Asthma Immunol Res 2018; 10(1): 6-11.
- 8) 森 恵莉. 【耳鼻咽喉科領域の免疫アレルギー疾患 up to date】好酸球形鼻副鼻腔炎. アレルギーの臨 2017; 37(13): 1241-5.
- 9) 森 恵莉. 【自宅でできるリハビリテーションのレシピ】嗅覚障害のリハビリテーション. 耳鼻・頭頸外科 2017; 89(9): 698-704.
- 10) 茂木雅臣, 山本 裕. 【手術に必要な画像診断－耳編】髄液漏閉鎖術. JOHNS 2017; 33(6): 739-43.
- 7) 力武正浩, 小島博己. ワクチンにより両側重度感音難聴を来したと考えられる小児女児例. 第12回日本小児耳鼻咽喉科学会学術講演会. 宇都宮, 6月.
- 8) 山本和央. (シンポジウム: 耳科領域の再生医学: 臨床応用へのロードマップ) 培養鼻腔粘膜上皮細胞シート移植による中耳粘膜再生の実現. 第27回日本耳科学会総会・学術講演会. 横浜, 11月.
- 9) 森 恵莉, 倉島彩子, 杉田佑伊子, 鄭 雅誠, 浅香大也, 飯村慈朗, 小島博己, 鴻 信義. 小児における嗅覚同定能の調査 (Open Essence を用いて). 第118回日本耳鼻咽喉科学会通常総会・学術講演会. 広島, 5月.
- 10) 小森 学, 多田剛志, 小泉博美, 高橋昌寛, 三瓶紗弥香, 森野常太郎, 茂木雅臣, 三浦正寛, 山本和央, 櫻井結華, 山本 裕, 小島博己. 当科の弛緩部型真珠腫症例の検討－中耳真珠腫進展度分類 2015年改訂案を用いた分析－. 第27回日本耳科学会総会・学術講演会. 横浜, 11月.
- 11) 茂木雅臣, 多田剛志, 小泉博美, 高橋昌寛, 三瓶紗弥加, 森野常太郎, 三浦正寛, 小森 学, 山本和央, 櫻井結華, 山本 裕, 小島博己. 当科の緊張部型真珠腫症例の検討－中耳真珠腫進展度分類 2015年改訂案を用いた分析－. 第27回日本耳科学会総会・学術講演会. 横浜, 11月.
- 12) 井坂奈央, 千葉伸太郎, 恩田信人, 澤井理華, 安藤裕史, 渡邊統星, 森脇宏人, 中島庸也, 太田史一. 小児睡眠時無呼吸症診断における簡易モニターの診断精度に関わる因子の検討. 日本睡眠学会第42回定期学術集会. 横浜, 6月.

### Ⅲ. 学会発表

- 1) 小島博己. (モーニングセミナー7) 耳小骨再建術. 第118回日本耳鼻咽喉科学会通常総会・学術講演会. 広島, 5月.
- 2) 小島博己. (領域講習10) 鼓室形成術のコツ. 第31回日本耳鼻咽喉科学会専門医講習会. 神戸, 11月.
- 3) 鴻 信義. (学術セミナー3: 頭蓋底外科の現状) 頭蓋底疾患に対する内視鏡下経鼻的手術の進歩と課題. 第118回日本耳鼻咽喉科学会通常総会・学術講演会. 広島, 5月.
- 4) 山本 裕, 山本和央, 小森 学, 茂木雅臣, 佐野博美, 三瓶紗弥香, 小島博己. 当科で施行した側頭頭蓋底手術の検討. 第118回日本耳鼻咽喉科学会通常総会・学術講演会. 広島, 5月.
- 5) 飯村慈朗. (専門領域講習会 シンポジウム1: 鼻科専門医による鼻中隔外鼻形成術) Hemitransfixion 切開による鼻中隔外鼻形成術－前弯矯正－. 第56回日本鼻科学会総会・学術講演会. 甲府, 9月.
- 6) 福田智美, 穂山直太郎, 高橋昌寛, 小島博己. 中耳真珠腫発症機序の解明: 中耳真珠腫形成における神経堤由来細胞の役割. 第27回日本耳科学会総会・学術講演会. 横浜, 11月.
- 13) 高石慎也, 斎藤三郎, 浅香大也, 遠藤朝則, 杉本直基, 光吉亮人, 鴻 信義, 小島博己. スギ花粉症治療米の安全性－特異的IgE抗体との反応性から－. 第118回日本耳鼻咽喉科学会通常総会・学術講演会. 広島, 5月.
- 14) 鄭 雅誠, 栗原 渉, 森 恵莉, 鴻 信義, 小島博己. 9.4テスラ超高磁場MRIを用いたヒト嗅神経の可視化の試み. 第56回日本鼻科学会総会・学術講演会. 甲府, 9月.
- 15) 永井萌南美, 森 恵莉, 杉田佑伊子, 鄭 雅誠, 倉島彩子, 鴻 信義, 小島博己. 感冒後嗅覚障害の嗅素別評価. 第56回鼻科学会総会・学術講演会. 甲府, 9月.
- 16) 内尾紀彦. 血腫を併発した急性喉頭蓋炎の1症例. 第30回日本喉頭科学会総会・学術講演会. 高知, 3月.
- 17) 関根瑠美, 大村和弘, 田中康弘, 鴻 信義, 小島博己. カンボジア王国における医療技術支援. 第56回鼻科学会総会・学術講演会. 甲府, 9月.
- 18) 弦本惟郎, 飯村慈朗, 山口 航, 森 恵莉, 露無松里, 浅香大也, 中島庸也, 小島博己, 鴻 信義. 内視

鏡下鼻副鼻腔手術により摘出した上顎洞後壁異所性智歯の一例. 第56回鼻科学会総会・学術講演会. 甲府, 9月.

- 19) 木村亮平, 伊藤友祐, 中条恭子, 柳 清, 小島博己, 小島博己, 鴻 信義. 好酸球性副鼻腔炎の再手術例の検討. 第56回鼻科学会総会・学術講演会. 甲府, 9月.
- 20) 神谷朋子, 森 恵莉, 関根瑠美, 光吉亮人, 倉島彩子, 飯村慈朗, 浅香大也, 小島博己, 鴻 信義. 繰り返す鼻出血を契機に発見された顔面動静脈奇形の一例. 第28回日本頭頸部外科学会総会ならびに学術講演会. 宇都宮, 1月.

#### IV. 著 書

- 1) 山本 裕. 25.耳鼻咽喉科疾患 耳介・外耳道の先天異常(耳瘻孔を含む). 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: 私はこう治療している. 2018年度版. 東京:医学書院, 2018. p.1521.
- 2) 山本 裕. 18.耳鼻咽喉科疾患 3.内耳・後迷路の疾患 18-32. 聴神経腫瘍. 猿田享男(慶応義塾大), 北村惣一郎(国立循環器病研究センター) 監修. 1336 専門家による私の治療. 2017-2018年度版. 東京:日本医事新報社, 2017. p.1368-9.

## 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
教 授: 三尾 寧	麻酔薬の臓器保護作用, 麻酔の質管理
准教授: 瀧浪 將典	集中治療, 医療安全, 終末期医療と臨床倫理
准教授: 藤原千江子 (厚木市立病院に出自中)	呼吸, モニター
准教授: 近藤 一郎	脊髄における疼痛機序, 術後疼痛管理
准教授: 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
准教授: 庄司 和広	術後疼痛管理
講 師: 肥田野求实	区域麻酔
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
講 師: 池田 浩平	虚血再還流傷害, ナノデバイスの医薬応用
講 師: ハシチウォヴィッチ・トマシュ	術後鎮痛管理

#### 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、2018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. 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
2. 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）：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. 水素ナノバブル水長期飲水マウスにおける虚血耐性の検証（池田浩平）：データ収集中
5. 心停止蘇生後脳障害に対する水素ナノバブルの治療効果の検証（池田浩平）：データ収集中
6. 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
7. 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
8. 化学療法惹起性神経障害性疼痛の治療法および予防法の開発（下山恵美）：データ収集中

## II. 集中治療部門

1. 術中の乏尿と術後急性腎傷害発生の関連（柴綾子）：論文投稿中
2. ベッドサイドでのクレアチニン測定がAKIの発生頻度に与える影響（高折佳央梨）：データ解析中
3. 非心臓外科術後の重症患者における発作性心房細動の危険因子（横田泰佑）：論文投稿中
4. 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）：論文投稿中
5. 非心臓外科術後の重症患者における発作性心房細動の多施設疫学研究（吉田拓生）：データ取得中
6. 予定手術後の高乳酸血症と予後の関連（阿部建彦）：論文投稿中
7. 敗血症性DICの診断基準の評価（齋藤慎二郎）：論文投稿中
8. 本邦のICUにおける急性腎傷害についての多施設疫学研究（金子貴久）：データ解析中

9. ICU患者の感染についての疫学調査研究（平崎貴則）：論文作成中
10. 日本集中治療医学会主催のICU入室患者登録システム事業への参画（鹿瀬陽一）：データ収集中

## 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）：データ解析中
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）：データ解析中
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）：論文執筆中
4. 難治性疼痛及び慢性疼痛に対する学際的治療の多面的評価（八反丸善康）：データ取得中
5. Fresh cadaverを使用した超音波ガイド下腰方形筋ブロック筋肉内注入（intramuscular quadratus lumborum block：intramuscular QLB）施行後の注入色素の広がり効果範囲についての検討（八反丸善康）：データ収集中
6. 肺悪性腫瘍手術および膝関節置換術後の遷延性術後痛前向き調査（八反丸善康）：データ取得中

## IV. 手術麻酔部門

1. カプノグラフィによるモニタリング中の患者におけるオピオイド誘発性呼吸抑制の予測（上園晶一）：データ解析中
2. 大腿骨骨折患者に対する手術の際の麻酔方法が術後経過に及ぼす影響に関する考察（小池正嘉）：データ取得中
3. 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）：論文作成中
4. オランザピンの術後悪心嘔吐予防効果に関する多施設共同研究（近藤一郎）：データ収集中
5. 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
6. 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）：論文執筆中

7. 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
8. TEVAR における周術期心合併症の発生数及び発生予測に関する検討（山川健太郎）：論文執筆中
9. 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（遠藤新大）：論文投稿中
10. 気管切開後の気管狭窄への影響（奥井聖子）：論文執筆中
11. 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（葉原雄希）：論文執筆中
12. 小児におけるメインストリーム方式 CO<sub>2</sub> 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（上園晶一）：論文執筆中
13. 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）：データ解析中
14. 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
15. 婦人科悪性腫瘍における術後の持続腹直筋鞘ブロックと持続硬膜外ブロックの鎮痛効果の検討（國吉英樹）：論文作成中
16. 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）：データ収集中
17. 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）：データ解析中
18. II型糖尿病を有する腹腔鏡下結腸切除術施行患者に対する術前経口炭水化物含有糖水摂取による周術期血糖推移の観察－ミネラルウォーター群との比較検討（木村昌平）：データ収集中
19. マッキントッシュ型ビデオ喉頭鏡を用いた気管挿管教育の有用性の検討（山本 祐）：データ収集中
20. 脊髄も膜下麻針による硬膜穿刺抵抗の比較検討（内海 功）：データ解析中
21. 閉塞型睡眠時無呼吸症候群（OSAS）が疑われる患者において、全身麻酔下内視鏡下鼻内手術がSAS関連の呼吸イベントを増悪させるか（ハシチウオヴィッチ・トマシュ）：デー

- データ解析中
22. 術後アセトアミノフェン静注投与は肝機能障害を発生させるか（藤岡頌子）：データ解析中
23. 麻酔科医の熟練度がデスフルラン／セボフルランの使用よりも抜管までの時間に影響しているかを検証－後方視的コホート研究（福島東浩）：論文投稿中
24. インフルエンザ陽性から手術実施までの期間と合併症の発生率について（福島東浩）：データ解析中

## V. 公的研究費

2017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 若手研究 (B)・継続：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）
4. 科学研究費助成事業 若手研究 (B)・継続：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）
5. 科学研究費助成事業 基盤研究 (C)・新規：蘇生後脳障害に対する新規ミトコンドリア標的型治療薬の開発と治療効果の検証（池田浩平）

## 「点検・評価」

2017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。2017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、科研費の獲得数も安定している。2017年度は、症例報告も含めて10篇以上の英文論文を発表でき、昨年同様の生産性を確保できた。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Kondo I, Kobayashi H, Suga Y, Suzuki A, Kiyama S, Uezono S. Effect of availability of video laryngoscopy on the use of fiberoptic intubation in school-aged children with microtia. *Paediatr Anaesth* 2017; 27(11): 1115-9.
- 2) Kobayashi H, Uchino S, Takinami M, Uezono S. The impact of ventilator-associated events in critically ill subjects with prolonged mechanical ventilation. *Respir Care* 2017; 62(11): 1379-86.
- 3) Kubo Y, Kiyama S, Suzuki A, Kondo I, Uezono S. Use of supraglottic airway devices in the prone position. *J Anesth Clin Res* 2017; 8(12): 797.
- 4) Bagshaw SM (Univ Alberta), Darmon M (Hôpital Nord), Ostermann M (St. Thomas Hosp), Finkelstein FO (Yale Univ), Wald R (St. Michael's Hosp), Tolwani AJ (Univ Alabama), Goldstein SL (Cincinnati Children's Hosp Med Ctr), Gattas DJ (Univ Sydney), Uchino S, Hoste EA (Ghent Univ, Research Foundation-Flanders), Gaudry S (Hosp Louise Mourier). Current state of the art for renal replacement therapy in critically ill patients with acute kidney injury. *Intensive Care Med* 2017; 43(6): 841-54.
- 5) Iizuka Y<sup>1)2)</sup> (<sup>2</sup> Shonan Kamakura General Hosp), Sanui M<sup>1)</sup>, Sasabuchi Y (Univ Tokyo), Lefor AK<sup>1)</sup>, Hayakawa M (Hokkaido Univ), Saito S, Uchino S, Yamakawa K<sup>3)</sup>, Kudo D (Tohoku Univ), Takimoto K<sup>4)5)</sup>, Mayumi T<sup>6)</sup>, Azuhata T (Nihon Univ), Ito F (Ohta Nishinouchi Hosp), Yoshihiro S (JA Hiroshima General Hosp), Hayakawa K (Saitama Red Cross Hosp), Nakashima T (Wakayama Med Univ), Ogura T (Japan Red Cross Maebashi Hosp), Noda E (Kyushu Univ), Nakamura Y (Fukuoka Univ), Sekine R (Ibaraki Pref Central Hosp), Yoshikawa Y<sup>3)</sup> (<sup>3</sup> Osaka General Med Ctr), Sekino M (Nagasaki Univ), Ueno K (Tokyo Med Univ), Okuda Y (Kyoto Dai-ichi Red-Cross Hosp), Watanabe M (Saiseikai Yokohamashi Tobu Hosp), Tampo A (Asahikawa Med Univ), Saito N (Nippon Med Sch), Kitai Y<sup>5)</sup> (<sup>5</sup> Kameda Med Ctr), Takahashi H<sup>4)</sup> (<sup>4</sup> Osaka Univ), Kobayashi I (Asahikawa Red Cross Hosp), Kondo Y (Univ Ryukyu), Matsunaga W<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> Jichi Med Univ), Nachi S (Gifu Univ), Miike T (Saga Univ), Takahashi H (Steel Memorial Muroran Hosp), Takauji S (Sapporo City General Hosp), Umakoshi K (Ehime Univ), Todaka T (Tomishiro Central Hosp), Kodaira H (Akashi City Hosp), Andoh K (Sendai City Hosp), Kasai T (Hakodate Municipal Hosp), Iwashita Y (Mie Univ), Arai H<sup>6)</sup> (<sup>6</sup> Univ Occupational Environmental Health), Murata M (Gunma Univ), Yamane M (KKR Sapporo Med Ctr), Shiga K (Seirei Mikatahara General Hosp), Hori N (Hyogo Coll Med). Low-dose immunoglobulin G is not associated with mortality in patients with sepsis and septic shock. *Crit Care* 2017; 21(1): 181.
- 6) 小池正嘉, 大藪 毅<sup>1)</sup>, 江村 正 (佐賀大), 田中 滋<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> 慶應義塾大). 地方における初期臨床研修医確保につながる医学部教育とは 佐賀大学医学部で行われる地域医療基盤型教育を通じたコミットメント形成と人材の内部化を血中心に. *社保旬報* 2017; 2684: 24-9.
- 7) 鹿瀬陽一. 【敗血症ケアのあたらしい教科書】(Theme 2) 初期蘇生のあたらしいポイント 医師の次の指示がわかる! 呼吸ケア 2017; 15(10): 990-5.
- 8) 金子貴久, 内野滋彦. 【輸液・ポリウム管理】(Part 1) 総論モデルケース 敗血症のポリウム評価と管理 私ならこうする 回答1: 輸液を制限する. *Intensivist* 2017; 9(2): 327-40.
- 9) 岩井健一<sup>1)</sup>, 讚井將満<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> 自治医科大), 柴崎多恵子, 岩谷理恵子, 奥田晃久, 平塚明倫, 内野滋彦, 瀧浪将典. 血液ガス分析検査値は非侵襲的陽圧換気療法の失敗を予測できない. *日集中医誌* 2017; 24(6): 625-7.

### II. 総 説

- 1) 坪川恒久. 吸入麻酔薬の薬物動態. *LiSA 別冊* 2017; 24(別冊'17): 82-93.
- 2) 鈴木昭広. 【周術期ポイントオブケア超音波画像法】気道超音波 PEAS プロトコル. *麻酔* 2017; 66(5): 516-21.
- 3) 鈴木昭広. 麻酔科医が実践する周術期エコー診断学 ABCD sonography. *LiSA 別冊* 2017; 24(別冊'17): 110-23.
- 4) 須永 宏. 【予期せぬ ICU 入室 1】抜管後の血圧低下と頻脈, そして紅斑 速やかな臨床診断と初期治療を. *LiSA* 2017; 24(10): 1008-12.
- 5) 虻川有香子, 広木公一 (神奈川立こども医療センター). 【重症心身障がい児(者)の外科】全身麻酔. *小児外科* 2017; 49(11): 1077-80.
- 6) 下山恵美, 伊藤健作, 布間寛章, 下山直人. 【日本におけるオピオイド鎮痛薬の臨床と基礎研究の展望】オピオイド鎮痛薬の副作用の現況と新たな展開 オピオイド鎮痛薬による便秘・悪心・眠気対策の現況と新たな展開. *ペインクリニック* 2017; 38(別冊春): S81-91.
- 7) 下山恵美. 【痛みの臨床と研究: 女性医師の活躍】キャリアを重ねてきた女性医師 化学療法惹起性末梢

神経障害の基礎研究. ペインクリニック 2018 ; 39(2) : 160-6.

### III. 学会発表

- 1) Suga Y, Tanaka A, Yamaguchi T, Takano K, Ikeda K, Yamakawa K, Kondo I. (Poster) Scheduled acetaminophen for the prevention of postoperative nausea and vomiting in cesarean delivery patients. ANESTHESIOLOGY 2017 (Annual Meeting American Society of Anesthesiologists (ASA)). Boston, Oct.
- 2) Yoshida T, Uchino S. The impact of new-onset atrial fibrillation persistence on mortality and the stroke incidence in critically ill patients. ESICM EUROASIA 2017. Hong Kong, Apr.
- 3) Otani S, Kimura S, Kase Y, Otani Y (Tokyo Metropolitan Children's Med Ctr), Terui T, Yamamoto Y, Kuniyoshi H, Hiroe T (Kyoto Univ). (Poster) Pectoral nerve block and serratus plane block for postoperative pain in breast surgery : a retrospective study. ANESTHESIOLOGY 2017 (Annual Meeting American Society of Anesthesiologists (ASA)). Boston, Oct.
- 4) Suzuki N, Kase Y, Hiroe T (Kyoto Univ), Terui T, Kuniyoshi H, Omura K, Takeda S, Suzuki A, Kiyama S. (Poster) The quality of tracheal intubation skills using video laryngoscopes between anesthesiologists and medical staff inexpert on intubation. ANESTHESIOLOGY 2017 (Annual Meeting American Society of Anesthesiologists (ASA)). Boston, Oct.
- 5) Utsumi I, Omi S, Hasclowicz T. (Poster) The influence of shape of different spinal needles on dural puncture : a study with porcine lumbar dura mater. 36th Annual ESRA (European Society of Regional Anaesthesia and Pain Therapy) Congress (ERSA 2017). Lugano, Sept.
- 6) Ogiwara K, Kimura A, Otani S, Hosaka E, Kuwabara Y, Suga Y, Kida K. (Poster) Renal effects of carperitide in endovascular aortic aneurysm repair patients : a retrospective review. ANESTHESIOLOGY 2017 (Annual Meeting American Society of Anesthesiologists (ASA)). Boston, Oct.
- 7) Suga Y, Yamaguchi T, Ikeda K, Otani S, Takagi T, Kida K. (Poster) Novel submental endotracheal intubation without a disconnection of the endotracheal tube. ANESTHESIOLOGY 2017 (Annual Meeting American Society of Anesthesiologists (ASA)). Boston, Oct.
- 8) Kuwabara Y, Tajima K, Sugiyama A, Kojima C, Tanaka A, Yamakawa K. (Poster) Preoperative cardiology consultation is not effective enough to reduce cardiac event in patient with aortic disease. ANESTHESIOLOGY 2017 (Annual Meeting American Society of Anesthesiologists (ASA)). Boston, Oct.
- 9) Hayashida K<sup>1)</sup>, Ikeda K, Marutani E<sup>1)</sup>, Ichinose F<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> Massachusetts General Hosp). (Oral) Soluble guanylate cyclase- $\alpha 1$  in bone marrow derived cells is required for inhaled nitric oxide to improve outcomes after cardiac arrest and cardiopulmonary resuscitation in mice. American Heart Association Scientific Sessions 2017 Resuscitation Science Symposium. Anaheim, Nov. [Circulation 2017 ; 136(Suppl.1) : A18149]
- 10) 宮山直樹, 池田浩平, 榑原雄希, 北村俊平, 近藤一郎. (ポスター) 腹腔鏡下大腸手術術後における腹横筋膜面ブロックを用いた多角的鎮痛法の有効性. 日本麻酔科学会第 64 回学術集会. 神戸, 6 月.
- 11) 清水啓介, 木村斉弘, 須賀芳文. (ポスター) 帝王切開中に発症した DIC 先行型羊水塞栓の診断. 日本麻酔科学会関東甲信越・東京支部第 57 回合同学術集会. 東京, 9 月.
- 12) 吉村真弓, 山口知紀, 須賀芳文. (ポスター) 先天性心疾患合併妊娠における帝王切開の一例. 日本麻酔科学会関東甲信越・東京支部第 57 回合同学術集会. 東京, 9 月.
- 13) 平崎貴則, 浅野健吾, 中西智博, 金子貴久, 亀田慎也, 吉田拓生, 遠藤新大, 齋藤敬太, 内野滋彦, 瀧浪將典. (ポスター) VV-ECMO 管理中に穿刺, 手技とは関連ない後腹膜血腫が発生した 1 例. 第 45 回日本集中治療医学会学術集会. 千葉, 2 月.
- 14) 青木友里, 鹿瀬陽一. (ポスター) ビデオ喉頭鏡を用いた挿管実習コースが挿管技術に及ぼす影響. 日本麻酔科学会第 64 回学術集会. 神戸, 6 月.
- 15) 中尾順哉, 國吉英樹, 山口知紀, 藤井輝之, 照井貴子, 鹿瀬陽一. (ポスター) 胸部大動脈瘤術後に欠神発作を生じ原因検索に難渋した一症例. 日本麻酔科学会関東甲信越・東京支部第 57 回合同学術集会. 東京, 9 月.
- 16) 酒巻大輔, 小池正嘉, 鹿瀬陽一. (ポスター) 慢性膿胸患者に対する胸腔鏡下ドレナージ術における麻酔方法が及ぼす術後経過の違いに関する検討. 日本臨床麻酔学会第 37 回大会. 東京, 11 月.
- 17) 伊藤嵩人, ハシチウォヴィッチトマシユ, 村上裕一, 佐藤 優, 内海 功, 近江禎子. (ポスターディスカッション) 急性期疼痛管理チームによらない多角的鎮痛法の実践. 日本麻酔科学会第 64 回学術集会. 神戸, 6 月.
- 18) 関口真利江, 小林秀嗣, 荻原 薫, 福島東浩, 庄司和広. (ポスター) 気管挿管後に低換気アラームを来し, 鑑別に難渋した外傷性血気胸手術の一例. 日本麻酔科

学会関東甲信越・東京支部第57回合同学術集会, 東京, 9月.

- 19) 安藤恭子, 小林秀嗣, 福島東浩, 甫母祐子, 伊藤健作, 庄司和広. (ポスター) 術前合同カンファレンスにより安全な周産期管理を行えた脳腫瘍合併妊娠の1例. 日本麻酔科学会関東甲信越・東京支部第57回合同学術集会, 東京, 9月.

#### IV. 著 書

- 1) Uchino S, Chapter 6: Kidney-specific severity scores. In: Ronco C (Ospedale San Bortolo), Bellomo R (Austin & Repatriation Med Ctr), Kellum J (UPMC Presbyterian), Ricci Z (Bambino Gesù Children's Hosp), eds. Critical Care Nephrology. 3rd ed. Amsterdam: Elsevier, 2017. p.29-34.
- 2) 高野光司. II. 小児麻酔の実際 9. 術後管理 a) 術後回診. 上園晶一, 木山秀哉編. 小児麻酔臨床実践ガイド: FAQ でわかりやすい! 第2版. 東京: 総合医学社, 2017. p.199-205.
- 3) 奥田崇夫, 坪川恒久. V. 血液・凝固 15. 貧血. 武田純三 (国立病院機構東京医療センター) 編. 新合併症患者の麻酔スタンダード: 他科依頼にいかにかに答えるか. 東京: 克誠堂出版, 2017. p.132-9.
- 4) 近藤一郎. 2. 区域麻酔 14) 麻酔科医・医療従事者への障害 麻酔ガスへの職業曝露. 高崎真弓 (宮崎大), 河本昌志 (広島大), 白神豪太郎 (香川大), 萩平 哲 (関西医科大) 編. 麻酔偶発症 A to Z. 東京: 文光堂, 2017. p.564-5.
- 5) 虻川有香子, 尾崎 真 (東京女子医科大). 3. 手技に起因するもの 3) 気管挿管に関するもの 気管挿管に伴う声帯麻痺・披裂関節脱臼. 高崎真弓 (宮崎大学) 編集代表. 麻酔偶発症 A to Z. 東京: 文光堂, 2017. p.503-4.

#### V. その他

- 1) Yamaguchi T, Uchino S, Kaku S, Teshigawara A, Nishimura K, Takinami M, Murayama Y, Uezono S. Delayed airway obstruction after craniotomy in the park-bench position: two case reports. Journal of Anesthesia & Pain Medicine 2017; 2(2).
- 2) Hamaguchi T, Suzuki N, Kondo I. A case of anesthesia mumps that required postoperative re-intubation. JA Clin Rep 2018; 4: 22.
- 3) Hoshino R, Kamiya Y, Fujii Y (Niigata Univ), Tsubokawa T. Lipid emulsion injection-induced reversal of cardiac toxicity and acceleration of emergence from general anesthesia after scalp infiltration of a local anesthetic: a case report. JA Clin Rep 2017; 3: 9.

## 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ビリテーション, 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 脳外傷のリハビリテーション, 高次脳機能障害
- 教 授: 小林 一成 神経筋疾患のリハビリテーション, 脳卒中中の機能予後, 歩行分析
- 准教授: 佐々木信幸 脳卒中のリハビリテーション, 脳画像解析
- 准教授: 武原 格 脳卒中のリハビリテーション, 嚥下障害, 脳損傷者の自動車運転  
(東京都リハビリテーション病院に outward 中)
- 准教授: 船越 政範 脳卒中のリハビリテーション, 小児のリハビリテーション  
(とちぎリハビリテーションセンターに outward 中)
- 講 師: 竹川 徹 運動器のリハビリテーション, 痙縮の治療  
(東京通信病院に outward 中)
- 講 師: 鄭 健錫 脳外傷のリハビリテーション, 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 中)
- 講 師: 菅原 英和 脳卒中のリハビリテーション, 脊髄損傷, 嚥下障害  
(初台リハビリテーションセンターに outward 中)
- 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 中)
- 講 師: 宮村 紘平 脳卒中のリハビリテーション, 小児のリハビリテーション  
(河北リハビリテーション病院に outward 中)

#### 教育・研究概要

##### I. 反復性経頭蓋磁気刺激 (rTMS) による脳損傷治療に関する研究

1. 13名のアパシー患者に対する無作為割り付け試験. 前帯状皮質背側部 (dACC) から内側前頭前野 (mPFC) にかけて高頻度 rTMS を 5 日間施行した. アパシーの程度: Apathy Scale (AS), うつの程度: Quick Inventory of Depressive Symptomatology (QIDS) とともに, 高頻度 rTMS 群では介入前後で有意に改善し, AS の変化は rTMS 群で

シャム刺激群と比較し有意に大きかった。脳卒中後のアパシーに対する高頻度 rTMS は有用であると示唆された。

2. 失語症へ rTMS を適用する場合には、回復過程における機能補完部位が優位半球なのか劣位半球なのかによって rTMS の方法を考慮する必要があるため、適用前に functional MRI などの機能的脳画像検査を行うことが望ましい。

3. 脳損傷後に記憶障害、注意障害等の高次脳機能障害を生じた 2 症例に対し、rTMS と集中的リハビリテーション治療を 12 日間実施した。1 例は前部帯状回へ高頻度 rTMS を、もう 1 例は左背外側前頭前野 (DLPFC) と左頭頂後部へ低頻度 rTMS を実施した。神経心理検査上の改善と ADL の改善を認め、ナビゲーションシステムを用いた rTMS と集中的リハビリテーション治療の安全性と有効性が認められた。

## II. 脳損傷後の治療に関する研究

### 1. 運動機能障害および痙縮に関する研究

1) 治療に伴う大脳白質の可塑性について、拡散テンソル撮影をし、全方向性微小検出 (GFA) と 3 方向微小検出 (FA) の検出法の違いを比較検討した。15 日間、健側大脳半球に低頻度 rTMS とリハビリテーション治療を実施した。介入前後で拡散テンソル撮影し、両大脳半球のプロードマン 4 野と 6 野の FA 値と GFA 値を算出した。介入後に運動機能は有意に改善し、両側のプロードマン 4 野の GFA 値は有意に上昇した。病側のプロードマン 4 野の GFA 値と運動機能とは正の相関関係にあった。白質構造体の変化を GFA は FA より明確に捉える可能性を示した。

2) 脳卒中後の下肢麻痺・痙縮がある 102 名に対し、12 日間の入院によりボツリヌス療法と包括的リハビリテーション治療とを併用し、下腿三頭筋のエコー輝度との関係性を検証した。筋エコー輝度：Heckmatt scale grades (Grades) I ~ III では、下肢運動機能が有意に改善したが、Grade IV では、下肢運動機能改善は認めなかった。脳卒中後の下肢痙縮では、エコーの輝度が高い場合、下肢運動機能改善効果は乏しい可能性が示唆された。

3) 起居動作の指標である Revised Version of the Ability for Basic Movement Scale (ABMS II) が、回復期リハビリテーション病棟に入院した歩行不能の初発脳卒中患者の歩行再獲得を予測しうるかを検討した。入院時に ABMS II を評価し、歩行能力：Functional ambulation category (FAC) を 2 週間

毎に評価した。FAC 4 点以上を歩行自立とした。374 名中 193 名が入院中に歩行自立に至り、ABMS II は、歩行自立群で非自立群と比較し有意に高かった。ROC 解析により ABMS II 16 点をカットオフ点とし、歩行自立に対する感度 93%、特異度 71% が示された。ABMS II 16 点以上の群は、それ未満の群より歩行自立に至る率が有意に高かった。ABMS II は歩行自立の予測因子であることが示された。

### 2. 高次脳機能障害に関する研究

高次脳機能障害の発症には、受傷時の意識障害の程度が強く関連し、Glasgow Coma Scale にて 8 点以下では高次脳機能障害は必発する。外傷性脳損傷では、前頭葉、側頭葉が損傷されやすく、注意障害、遂行機能障害、記憶障害、社会的行動障害が問題となる。注意機能はあらゆる高次脳機能の基盤であり、あらゆる活動は、健全な注意機能が前提となっている。自発性の低下、うつ、易怒性等の社会的行動障害は、社会復帰を阻害する。20 歳台と 50 歳台に 2 相性のピークを有し、男性に多く、家族の介護負担感は特に精神的要素が大きい。脳外傷は重症例でも長期にわたり緩やかに回復する。医療機関の役割として、1) 診断、2) 医学的管理、3) リハビリテーション医療、4) メンタル支援がある。

### 3. 国際生活機能分類 (ICF) コアセットに関する研究

回復期リハビリテーション病棟に入院した 108 名の脳卒中患者を対象とした。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 (包括版) と ICF rehabilitation set の 2 つを入院時に評価した。ICF コアセットの反応性として、それぞれの Extension index の変化を調査した。ICF コアセットの変化と Functional Independence Measure (FIM) 変化との相関を解析した。ICF コアセットの効果量は中等度以上であり、2 つの ICF コアセットの改善度は FIM 変化と有意な相関を認めた。2 つの ICF コアセットの反応性が示され、回復期リハビリテーション病棟入院中の脳卒中患者の機能と活動の変化を捉える指標として ICF コアセットは有用であった。

## III. データベース解析を基にした研究

1. 8 施設より日本リハビリテーション・データベースに登録された急性期治療後の脊髄損傷患者 293 名を、装具群と非装具群の 2 群に分け、下肢装具療法の ADL 改善効果を比較検討した。下肢装具を処方された 76 名 (26%) は、非装具群より有意に高い運動 FIM 効率と退院時運動 FIM を示した。

急性期治療後の下肢装具療法が、脊髄損傷患者のADL改善に寄与する可能性が示唆された。

2. 日本リハビリテーション・データベースから、急性期脳卒中入院患者のうち週7日のリハビリテーション医療を提供している病院に入院した3,072名を研究対象とし、リハビリテーション医療の提供日数が週7日間と、週5～6日間とで、機能予後を比較検討した。1,075名(35.0%)が週7日のリハビリテーション医療を受け、この患者群で、退院時の改訂Rankinスケール2以下の良好な機能的回復を果たした患者割合が、それ以外の患者群より有意に大きかった。発症早期の週7日のリハビリテーション医療は良好な機能回復と関連することが示された。

#### IV. その他

1. 発症後72時間以内の脳卒中患者40名を対象とし、嚥下回数と唾液中のサブスタンスP濃度の関連性を調査した。唾液中のサブスタンスPが検出可能であった17名をhigh SP群とし、検出感度以下であった23名をlow SP群とした。年齢、NIHSS、GCSとは独立して、自発的な嚥下回数は唾液中のサブスタンスP濃度と関連し、自発的な嚥下回数はlow SP群で有意に少なかった。肺炎の発症率はlow SP群で有意に高かった。唾液中のサブスタンスP濃度は脳卒中急性期の肺炎リスクを予測する有用なバイオマーカーである可能性がある。

2. 高齢者の屋内でのADLと身体機能に対する、栄養剤またはタンパク質製剤による介入効果についてのシステムティックレビューでは、4件のRCTを含む8件の研究で、698名が対象となった。握力は改善したが、ADL、バランス、歩行速度、致死率では改善を認めなかった。これは、対象者の栄養状態が比較的良好であったためと推察された。

#### 〔点検・評価〕

##### 1. rTMSによる脳損傷治療に関する研究

rTMSに関する研究は当講座の主たる研究テーマである。今年度はアパシー、高次脳機能障害を対象とした研究が報告されたが、今後は、急性期重症脳幹病変、急性期失語症など対象疾患を拡大し、複数回治療の検討、かつ症例を蓄積していく予定である。急性期のみならず、回復期においていかなるrTMSの方法がより効果的か検証する予定である。

##### 2. 脳損傷後の治療に関する研究

###### 1) 運動機能障害および痙縮に関する研究

大脳白質の可塑性について拡散テンソル撮影で

は、GFAでリハビリテーション治療後の白質構造体の変化を明確にとらえられることが報告されたが、今後は大脳白質と皮質の構造関係を明らかにしていきたい。

下肢筋の線維化の程度がボツリヌス療法とリハビリテーション治療の併用効果に大きく関わる可能性が示唆されたが、下肢筋の線維化の程度に応じたリハビリテーション治療を確立していく必要がある。

亜急性期における起居動作が歩行再獲得に与える影響が明らかになったが、今後は急性期における起居動作リハビリテーション治療の重要性を明らかにしていきたい。

###### 2) 高次脳機能障害に関する研究

本年度も、高次脳機能障害に対するリハビリテーションについて臨床研究を実施した。特に、患者を支える家族の精神的負担感について報告した。本年度は研究助成金を獲得し、高次脳機能障害者を支える家族のメンタル支援に関する全国調査に着手した。一方、高次脳機能障害のリハビリテーションに重要な位置を占める地域リハビリテーションの充実のために、第三病院の周辺6市(調布市、狛江市、武蔵野市、三鷹市、小金井市、府中市)と協力し、高次脳機能障害支援施設を更に広め連携を図り、新たに高次脳機能障害支援マップを作製した。

脳損傷者の自動車運転再開のためのリハビリテーション治療に着手している。今後、off-road評価およびon-road評価の妥当性を検証し、一連の自動車運転再開支援プログラムとして、自動車教習所および公安委員会とも機能的連携を図っていきたい。

###### 3) ICFコアセットに関する研究

亜急性期脳卒中患者を対象としICFコアセットの機能変化を捉える指標としての臨床的有用性が明らかとなり、ICFコアセットの臨床応用が促進されるものと考えられる。

###### 3. データベース解析を基にした研究

急性期脳卒中患者に対する高頻度のリハビリテーション医療の提供と機能予後との関連が示され、今後、前向き研究の実施、さらには診療報酬体系への反映が期待される。

###### 4. その他

摂食・嚥下機能障害に対する研究では、急性期脳卒中患者の唾液中サブスタンスP濃度を上昇させることによる肺炎発症予防、自発的な嚥下回数測定による嚥下障害のスクリーニングの普及化などが検討される。

リハビリテーション医療と栄養介入効果に関する

研究は、高齢社会において生活に直結するADLや身体機能の維持・向上に重要な課題である。肝機能障害に対するBCAA負荷効果について現在検討中である。

ペランパネル水和物製剤（フィコンパ®）によるてんかん二次性予防効果について、急性期～回復期で検証する予定である。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Sasaki N, Hara T, Yamada N, Niimi M, Kakuda W, Abo M. The efficacy of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation for improving apathy in chronic stroke patients. *Eur Neurol* 2017; 78 (1-2): 28-32.
- 2) Hara T. Effects of botulinum toxin A therapy and multidisciplinary rehabilitation on upper and lower limb spasticity in post-stroke patients. *Int J Neurosci* 2017; 127(6): 469-78.
- 3) Kinoshita S, Abo M, Okamoto T, Kakuda W, Miyamura K, Kimura I. Responsiveness of the functioning and disability parts of the International Classification of Functioning, Disability, and Health core sets in postacute stroke patients. *Int J Rehabil Res* 2017; 40(3): 246-53.
- 4) Niimi M, Hashimoto G, Hara T, Yamada N, Abo M, Fujigasaki H<sup>1)</sup>, Ide T<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> Tokyo Metropolitan Bokutoh Hosp). Relationship between frequency of spontaneous swallowing and salivary substance P level in patients with acute stroke. *Dysphagia* 2018; 33(4): 414-8. Epub 2017 Nov 28.
- 5) Tsuboi M, Momosaki R, Vakili M (Ahvaz Jundishapur Univ), Abo M. Nutritional supplementation for activities of daily living and functional ability of older people in residential facilities: a systematic review. *Geriatr Gerontol Int* 2018; 18(2): 197-210.
- 6) Hada T, Momosaki R, Abo M. Impact of orthotic therapy for improving activities of daily living in individuals with spinal cord injury: a retrospective cohort study. *Spinal Cord* 2018; 56(8): 790-5. Epub 2018 Mar 7.
- 7) Hara T, Abo M, Hara H<sup>1)</sup>, Kobayashi K, Shimamoto Y<sup>1)</sup>, Shibata Y<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> Kikyougahara Hosp), Sasaki N, Yamada N, Niimi M. Effects of botulinum toxin A therapy and multidisciplinary rehabilitation on lower limb spasticity classified by spastic muscle echo intensity in post-stroke patients. *Int J Neurosci* 2018; 128(5): 412-20. Epub 2017 Oct 23.

- 8) Kinoshita S, Momosaki R, Kakuda W, Okamoto T, Abo M. Association between 7 days per week rehabilitation and functional recovery of patients with acute stroke: a retrospective cohort study based on the Japan Rehabilitation Database. *Arch Phys Med Rehabil* 2017; 98(4): 701-6.
- 9) Kinoshita S, Abo M, Okamoto T, Tanaka N. Utility of the revised version of the ability for basic movement scale in predicting ambulation during rehabilitation in poststroke patients. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2017; 26(8): 1663-9.
- 10) Yamada N, Ueda R<sup>1)</sup>, Kakuda W, Momosaki R, Kondo T (Shimizu Hosp), Hada T, Sasaki N, Hara T, Senoo A<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> Tokyo Metropolitan Univ), Abo M. Diffusion tensor imaging evaluation of neural network development in patients undergoing therapeutic repetitive transcranial magnetic stimulation following stroke. *Neural Plast* 2018; 2018: 3901016.
- 11) 安保雅博. 運動による、キヌレニン代謝とうつ症状の変化. 上原生命科団研報 2017; 31: 1-4.

### II. 総説

- 1) 新見昌央, 安保雅博. 【ニューロリハビリテーションの進歩】療法と実際 CI療法の適応. *Clin Neurosci* 2017; 35(5): 556-8.
- 2) 安保雅博. 【脳血管障害 診療のエッセンス】脳卒中医療連携 脳卒中地域連携. *日医師会誌* 2017; 146(1): S324-8.
- 3) 渡邊 修. 【患者・家族のメンタル支援】外傷性脳損傷者・家族のメンタル支援. *Jpn J Rehabil Med* 2017; 54(7): 410-5.
- 4) 新見昌央, 安保雅博. 【救命救急におけるリハビリテーション】救命救急患者に対するリハビリテーション処方. *総合リハ* 2017; 45(6): 591-5.
- 5) 佐々木信幸, 角田 亘, 安保雅博. 【脳卒中リハビリテーションの最前線-実践とエビデンス】脳卒中に対する反復性経頭蓋磁気刺激のさまざまな適用. *J Clin Rehabil* 2017; 26(11): 1079-86.
- 6) 木村郁夫, 大熊 諒, 安保雅博. 【三次元動作解析装置による脳卒中患者の上肢機能の計測と評価】. *臨歩分析研会誌* 2017; 4(2): 1-5.
- 7) 菅原英和, 石川 誠(輝生会). 【医療ITを活かすチームリハビリテーション】独自に開発した回復期リハビリテーション病棟チームアプローチ対応型電子カルテ. *MED REHABIL* 2018; 219(2): 18-26.
- 8) 安保雅博. 【リハビリテーション医学・医療のすべて】神経系リハビリテーションの新しい流れ 生活期における脳卒中片麻痺に対する経頭蓋磁気刺激療法. *医のあゆみ* 2018; 264(13): 1120-4.

- 9) 武原 格. 【脳卒中リハビリテーションの最前線－実践とエビデンス】自動車運転再開. J Clin Rehabil 2017 ; 26(11) : 1112-4.
- 10) 渡邊 修. 交通事故後の高次脳機能障害. 日交通科会誌 2017 ; 17(1) : 3-11.

### Ⅲ. 学会発表

- 1) Yamada N, Hada T, Akimoto H, Fukui R, Watanabe S, Abo M. (Free Paper Session in English 12: Cognitive Dysfunction) Atomoxetine administration combined with rehabilitation for post-stroke cognitive dysfunction. 第54回リハビリテーション医学会学術集会. 岡山, 6月. [Jpn J Rehabil Med 2017 ; 54(特別) : 2-12-2-3]
- 2) Sasaki N, Kakuda W, Abo M. (Oral) High-frequency rTMS for post-stroke apathy. 2nd Asia-Oceanian Congress for NeuroRehabilitation (AOSNR) and 5th Philippine Society of NeuroRehabilitation Conference (PSNR). Tagaytay, Aug.
- 3) Sasaki N, Abo M. (Oral) Go ahead with next stage -various applications of rTMS for stroke patients-. The 8th Korea-Japan Joint Stroke Conference. Niigata, Oct.
- 4) 木下翔司, 安保雅博, 岡本隆嗣(西広島リハビリテーション病院), 角田 亘(化学療法研究附属病院), 宮村紘平, 木村郁夫. (口頭) 回復期リハビリテーション病棟における脳卒中患者を対象としたICFコアセットの反応性の検討. 第54回リハビリテーション医学会学術集会. 岡山, 6月. [Jpn J Rehabil Med 2017 ; 54(特別) : 1-5-2-2]
- 5) 渡邊 修. (シンポジウム4 : 脳外傷に伴う高次脳機能障害のリハビリテーションアップデート) TBI後の自動車運転再開について. 第54回リハビリテーション医学会学術集会. 岡山, 6月. [Jpn J Rehabil Med 2017 ; 54(特別) : SY4-4]
- 6) 竹川 徹, 安保雅博. (口頭) 書痙に対する経頭蓋磁気刺激治療を受けた2症例. 第54回リハビリテーション医学会学術集会. 岡山, 6月. [Jpn J Rehabil Med 2017 ; 54(特別) : 1-11-6-7]
- 7) 船越政範, 鈴木 尚<sup>1)</sup>, 秋本千鶴<sup>1)</sup> (<sup>1)</sup>とちぎリハビリテーションセンター), 安保雅博. (口頭) 当院における回復期リハビリテーション病棟におけるアウトカム評価の現況. 第54回リハビリテーション医学会学術集会. 岡山, 6月. [Jpn J Rehabil Med 2017 ; 54(特別) : 1-10-4-2]
- 8) 武原 格, 加藤 泉(流山中央病院), 安保雅博. (口頭) 脳卒中患者の帰結. 第54回リハビリテーション医学会学術集会. 岡山, 6月. [Jpn J Rehabil Med 2017 ; 54(特別) : 2-6-2-2]

- 9) 菅原英和. (シンポジウム10 : 新専門医制度における回復期研修プログラム) 目標設定とインフォームド Consent. 第54回リハビリテーション医学会学術集会. 岡山, 6月. [Jpn J Rehabil Med 2017 ; 54(特別) : SY10-3]
- 10) 浦部博志, 垣田清人<sup>1)</sup> (<sup>1)</sup>京都大原記念病院), 角田 亘(化学療法研究附属病院), 安保雅博. (ポスター) 脳卒中麻痺側上肢を随意弱収縮させた反復経頭蓋磁気刺激治療の試み. 第54回リハビリテーション医学会学術集会. 岡山, 6月. [Jpn J Rehabil Med 2017 ; 54(特別) : 2-P1-5-3]
- 11) 渡邊 修, 秋元秀昭, 山田尚基, 羽田拓也, 福井遼太, 安保雅博. (口頭) 高次脳機能障害専門外来における脳腫瘍症例の検討. 第54回リハビリテーション医学会学術集会. 岡山, 6月. [Jpn J Rehabil Med 2017 ; 54(特別) : 3-5-6-2]
- 12) 坪井麻里佳, 百崎 良, 宮野佐年, 安保雅博. (口頭) 施設入居高齢者に対する栄養介入の身体機能改善効果 : システムティックレビュー. 第54回リハビリテーション医学会学術集会. 岡山, 6月. [Jpn J Rehabil Med 2017 ; 54(特別) : 3-6-1-1]
- 13) 羽田拓也, 百崎 良, 渡邊 修, 秋元秀昭, 山田尚基, 福井遼太, 安保雅博. (口頭) 脊髄損傷患者に対する下肢装具処方と治療成績. 第54回リハビリテーション医学会学術集会. 岡山, 6月. [Jpn J Rehabil Med 2017 ; 54(特別) : 3-4-2-4]
- 14) 安保雅博. (指導医講習会1) 自験例から考える脳機能画像とリハビリテーション-指導医の知っておくべき知識-. 第54回リハビリテーション医学会学術集会. 岡山, 6月. [Jpn J Rehabil Med 2017 ; 54(特別) : SK1]
- 15) 安保雅博. (教育講演4 : 脳脊髄疾患による痙縮に対する治療) 脳卒中後遺症の痙縮に対するボスリヌス治療. 第1回日本リハビリテーション医学会秋季学術集会. 大阪, 10月. [日本リハビリテーション医学会秋季学術集会プログラム 2017 ; S88]
- 16) 濱田万弓, 釜瀬大蔵<sup>1)</sup>, 李 大相<sup>1)</sup>, 西岡浩司<sup>1)</sup>, 根岸宏一<sup>1)</sup>, 西塔 進<sup>1)</sup>, 高家幹夫<sup>1)</sup> (<sup>1)</sup> 牧リハビリテーション病院), 安保雅博. (口頭) 当院(回復期病院)における褥瘡患者の傾向について. 第1回日本リハビリテーション医学会秋季学術集会. 大阪, 10月. [日本リハビリテーション医学会秋季学術集会プログラム 2017 ; S168]
- 17) 秋元秀昭, 渡邊 修, 原 貴敏, 福井遼太, 長谷川雄紀, 安保雅博. (口頭) 当院における高次脳機能障害患者に対する自動車運転再開支援. 第1回日本リハビリテーション医学会秋季学術集会. 大阪, 10月. [日本リハビリテーション医学会秋季学術集会プログラム 2017 ; S107]

- 18) 佐々木信幸. (シンポジウム4:リハ医が先導するICUリハビリテーション)急性期重症者患者に必要なリハの創造力. 第1回日本リハビリテーション医学会秋季学術集会. 大阪, 10月. [日本リハビリテーション医学会秋季学術集会プログラム2017:S108]
- 19) 安保雅博. (教育講演23)脳卒中のリハビリテーション. 第43回日本脳卒中学会学術集会. 福岡, 3月.

## 救急医学講座

- 教授: 武田 聡 循環器疾患, 心停止・心肺蘇生 (AED), 救急一般
- 教授: 卯津羅雅彦 脳代謝, 頭部外傷, 救急一般
- 准教授: 大谷 圭 消化器疾患, 救急一般
- 准教授: 奥野 憲司 脳代謝, 頭部外傷, 救急一般
- 講師: 行木 太郎 外傷外科, 救急一般

### 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。2017年には新たにレジデント2名を迎え, 教授2名, 准教授2名, 講師1名, 助教12名, レジデント6名, 非常勤8名, 計33名の編成となった。

本院は, 7床の初療ブースと, オーバーナイトベッドとして経過観察床14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

コース医学総論のユニット「救急蘇生実習」(医学科, 看護学科合同), 「Early Clinical Exposure I」, 「Early Clinical Exposure II」

###### 2) 3学年

コース臨床基礎医学のユニット「創傷学」(2コマ)

###### 3) 4学年

コース臨床医学Iのユニット「救急医学」(9コマ),

ユニット「基本的臨床技能実習」CPR 実習 10 コマ（麻酔科と担当）、コース臨床医学Ⅱのユニット「臨床実習 救急医学」（1 週間）

4）5 学年

コース臨床医学Ⅱのユニット「症候から病態へ」演習（4 コマ）、コース臨床医学Ⅲのユニット「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 2017 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

コース選択実習（1 ヶ月を基本）、本院、柏病院でそれぞれ 3 名ずつ受入れ可能としている。

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（7 コマ）

4）4 学年

専門職シャドー体験実習（2 名／1 日の学生を 3 日間）

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（2 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 カ月に延長された。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、心肺脳蘇生法、チーム医療の教授に重点を置いている。また、定期的に症例検討会を開催し、各研修医がより深い理解を得られるよう、専属医が指導を行っている。

5. 教職員教育

心肺蘇生教育の一環として、「4 病院 CPR 教育委員会」を設立し、教職員を対象に定期的に慈恵 ICLS コース、慈恵 BLS コースを主導し開催している。また、公的機関や他学へ向けての講義・講習の依頼も増え、これに対応している。さらに 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ベース委員会（日本脳神経外傷学会）の主管幹事を担当しており、全国規模の重症頭部外傷の疫学的調査を継続して行っている。全国の治療標準となる「重症頭部外傷治療・管理のガイドライン」（日本脳神経外傷学会）第3版が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。

厚労科研究費研究事業である「脳血管障害の診断解析治療統合システムの開発（いわゆる「スーパー特区」）」分担研究者を担当。班会議への出席や学内外での発表に参加している。

自動車技術会会員として、より安全な自動車技術開発について交通事故症例を元に検討する、インパクトバイオメカニクス部門委員会に出席している。

#### 2. 救急医療のあり方に関する学際的な研究

本院は首都圏の中心に位置するため、救急医療においても地政学的な展開をする運営形態を模索している。大都市災害、スポーツ大会などのマスイベント、航空事故における災害対応への研究を行なっている。

また、日本ボクシングコミッション（JBC）より委託され、後方支援病院として脳神経外科医師と共にコミッションドクターを担当しており、プロボクサーの試合に関わる健康管理を行っている。

#### 3. 医療連携における救急医療のあり方に関する検討

救急部門は24時間稼動する病院機能の基本的機能と考え、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

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月に発表された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) 武田 聡. 【AEDがもたらした救命のパラダイムシフト】国内におけるAEDの普及と救命実績. 医のあゆみ 2017; 262(12): 1078-82.

#### II. 総説

1) 奥野憲司. 【脳神経外傷の課題と展望】本邦における脳神経外傷治療の現状と未来. 脳神外ジャーナル 2018; 27(1): 17-24.

2) 森澤紀彦, 大瀧佑平, 菅野直希, 奥野憲司, 卯津羅雅彦, 三井理華, 遺田美貴, 武田 聡, 横尾 隆. 急性炭酸リチウム中毒に対して早期の胃洗浄と持続的血液透析が奏功した一例. 日透析医学会誌 2017; 50(5): 315-20.

3) 武田 聡. 【ナースが救う命の危機 気道や呼吸の

トラブルを防ぐ！呼吸の見かたと5つの場面・5つのスキル】呼吸停止の基本「呼吸停止」はどう判断する？ 基本のキ、ナーシング 2017；38(1)：67-9.

- 4) 武田 聡. 管理職必携 安心・安全の新常識 AEDで大切な命を救う！(上) 基礎知識とその使用方法. 週刊教育資料 2017；1450：18-9.
- 5) 武田 聡. 管理職必携 安心・安全の新常識 AEDで大切な命を救う！(下) 呼吸有無がわからなければ胸骨圧迫と AED. 週刊教育資料 2017；1451：24-5.

### III. 学会発表

- 1) 奥野憲司. (プレナリーセッション5：脳神経外傷) 本邦における脳神経外傷治療の現状と未来. 第37回日本脳神経外科コンgres総会. 横浜, 5月.
- 2) 奥野憲司, 長谷川意純, 亀岡佳彦, 近藤達弥, 麻植一孝, 渡邊知子, 北村拓也, 平沼浩一, 卯津羅雅彦. 当院に搬送される精神科合併救急患者における問題点と対策. 第20回日本臨床救急医学会総会・学術集会. 東京, 5月.
- 3) 亀岡佳彦, 北村拓也, 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, 武田 聡. 当院での緊急経カテーテルの動脈塞栓術時に向けての看護師・放射線技師とのチーム医療の取り組みについて. 第20回日本臨床救急医学会総会・学術集会. 東京, 5月.
- 4) 近藤達弥, 渡邊知子, 麻植一孝, 北村拓也, 長谷川意純, 亀岡佳彦, 平沼浩一, 奥野憲司, 卯津羅雅彦, 武田 聡. 東京慈恵会医科大学附属柏病院における病院救急車使用状況の検討. 第20回日本臨床救急医学会総会・学術集会. 東京, 5月.
- 5) 挾間のぶ, 貝沼光代, 富士田恭子, 宮城久仁子, 佐藤奈津, 奥野憲司. 院内急変対応における MET-Bag の有用性. 第20回日本臨床救急医学会総会・学術集会. 東京, 5月.
- 6) 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, 北村拓也, 麻植一孝, 渡邊知子, 武田 聡. 急性期脳梗塞との鑑別を要した特発性頸髄硬膜外血腫の1例. 第20回日本臨床救急医学会総会・学術集会. 東京, 5月.
- 7) 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. 診断に難渋した筋萎縮性側索硬化症の2例. 第20回日本臨床救急医学会総会・学術集会. 東京, 5月.
- 8) 北村拓也, 平沼浩一, 渡邊知子, 麻植一孝, 近藤達弥, 長谷川意純, 亀岡佳彦, 奥野憲司, 卯津羅雅彦. 高齢者に生じた軸椎骨折3例の検討. 第31回日本外傷学会総会・学術集会. 横浜, 6月.
- 9) 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, 北村拓也, 渡邊知子, 麻植一孝, 武田 聡. 当院救命センターへ救急搬送された脊椎・脊髄損傷患者の検討. 第31回日本外傷学会総会・学術集会. 横浜, 6月.
- 10) 卯津羅雅彦. (ランチョンセミナー19) 感染対策から継続した敗血症治療. 日本臨床検査自動化学会第49回大会. 横浜, 9月.
- 11) 亀岡佳彦, 大瀧佑平, 奥野憲司, 卯津羅雅彦, 武田 聡. (Love EM！救急への想い2：私のキャリア 内科系の立場から) サブスペシャリティーとして放射線科を選んだ道. 第45回日本救急医学会総会・学術集会. 大阪, 10月.
- 12) 古西英央, 佐藤研人, 松本千夏, 芹沢直輝, 大木芳美, 桐山信章, 大塚洋平, 亀岡佳彦, 大瀧佑平, 佐藤浩之, 武田 聡. 北アルプス縦走中に発症し, 帰宅後診断された高地肺水腫の1例. 第45回日本救急医学会総会・学術集会. 大阪, 10月.
- 13) 大谷 圭, 大槻穠治, 奥野憲司, 卯津羅雅彦, 武田 聡. 英国の救急診療体制の現状 (London の GP (General Physician) クリニックでの診療経験を通じて). 第45回日本救急医学会総会・学術集会. 大阪, 10月.
- 14) 光永敏哉, 大瀧佑平, 佐藤浩之, 亀岡佳彦, 大塚洋平, 桐山信章, 大木芳美, 武田 聡. (Love EM！救急への想い7：海外へのチャレンジ1) フランスへの臨床留学を通して得たもの. 第45回日本救急医学会総会・学術集会. 大阪, 10月.
- 15) 佐藤浩之, 大瀧佑平, 亀岡佳彦, 桐山信章, 大塚洋平, 大木芳美, 古西英央, 武田 聡, 芹沢直輝, 松本千夏. 出血性イベントに関わる抗血小板薬や抗凝固薬の種類と患者背景の検討. 第45回日本救急医学会総会・学術集会. 大阪, 10月.
- 16) 稲垣直哉, 阿部敏臣, 平松智裕, 田中大輔, 奥津裕也, 牛久智加良, 加藤壮紀, 長谷川意純, 奥野憲司, 卯津羅雅彦. 骨盤骨折における集中治療体制の構築への取り組み. 第57回成医会柏支部例会. 柏, 12月.
- 17) 日比翔彦, 卯津羅雅彦, 奥野憲司, 平沼浩一, 長谷川意純, 光永敏哉, 近藤達弥, 麻植一孝, 北村拓也, 谷島 和, 武田 聡. 致死量を接種したにも関わらず良好に経過したアスピリン中毒の1例. 第68回日本救急医学会関東地方会学術集会. 東京, 1月.
- 18) 新見昌央, 桂田功一, 鹿瀬陽一, 長谷川意純. ICU入室中の内科系疾患患者における体組成と臨床データとの関連性の調査. 第45回日本集中治療医学会学術集会. 千葉, 2月.
- 19) 桂田功一, 新見昌央, 鹿瀬陽一, 長谷川意純, 奥野憲司. 内科系疾患患者の ICU入室中の活動・体組成・血液生化学データと退院時転帰の関連. 第45回日本集中治療医学会学術集会. 千葉, 2月.
- 20) 卯津羅雅彦, 奥野憲司. 救急車以外の医療搬送手段

からみた重傷頭部外傷の変化. 第41回日本脳神経外傷学会. 東京, 2月.

#### IV. 著 書

- 1) 谷村伸一 (タニムラ医院) 監修, 武田 聡編. 心電図モニター: ベッドサイドで役立つ波形の見方と緊急時対処の基本. 改訂4版. 東京: へるす出版, 2018.

### 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
<small>(総合診療部に向向中)</small>	
教 授: 須江 洋成	精神神経医学
教 授: 杉本 健一	循環器病学
教 授: 中田 浩二	<sup>13</sup> C 呼吸試験による生体機能検査, 機能的消化管障害
准教授: 小笠原洋治	臨床血液学
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: 越智 小枝	災害公衆衛生学, 関節リウマチ学
<small>(国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED) に向向中)</small>	
講 師: 河野 緑	臨床微生物学
講 師: 秋月 撰子	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。肝線維化早期に血中で増加するTGF- $\beta$ 関連分子を同定し, 慢性肝疾患の病態との関連性を検討した。

2. 臨床材料から分離された病原細菌の特性の解析 (河野 緑)

基質特異性拡張型 $\beta$ -ラクタマーゼ (ESBL) 産生サルモネラ属菌のESBL遺伝子の型別を行った。血液培養から分離された*Helicobacter*属菌株について, multilocus sequence typing (MLST) 法などの分子型別を行い, 血流感染を起こす*H. cinaedi*株の特徴を調べた。MALDI-TOF MSを使った黄色ブドウ球菌の型別方法について検討を行った。

## II. 臨床化学に関する研究

### 1. <sup>13</sup>C 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)

<sup>13</sup>C 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。<sup>13</sup>C 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全国的な勉強会を主催し、研究者間の情報交流とコンセンサス形成を推進している。また胃切除後障害の軽減に役立つ術式を明らかにし、その普及とさらなる改良を行うために、「胃癌術後評価を考える」ワーキンググループの活動(事務局)を通じて全国規模の多施設共同研究を企画・推進している。

### 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、非糖尿病におけるアディポネクチンと関連性が最も強いポ蛋白は HDL であることを明らかにし、Ann Clin Biochem 2018 ; 55(1) : 165-71 に論文発表した。また同方法をさらに発展させた測定法も開発しており、Lp (a) も含めたりポ蛋白⑥分画と動脈硬化性疾患リスクをみる Framingham スコアとの関連性を検討し、J Atheroscler Thromb 2017 ; 24(9) : 928-39 に論文発表した。培養血管内皮細胞からのマトリックスメタロプロテアーゼ (MMP)-2 の分泌はアンジオテンシン II が増強し、とくにアンジオテンシン受容体サブタイプ 2 が関与していることを明らかにし、J Cardiovasc Pharmacology 2018 ; 71(4) : 233-9 に論文発表した。国際臨床化学連合 (IFCC) の学会誌である Clin Chim 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。

### 3. 急性肝不全における致死的肝性脳症惹起物質の解明 (朴ジョンヒョク, 政木隆博, 目崎喜弘, 松浦知和)

急性肝不全ブタモデルのバイオ人工肝臓装着実験で、肝性脳症発症時と体外循環後の比較プロテオーム解析により、脳症発症時に血中で上昇し体外循環後に減少するタンパク質として  $\alpha 1$  アンチキモトリプシン (ACT) を同定した。培養ヒトアストロサイトを用いた実験では、ACT の添加により細胞増殖が有意に抑制され、また細胞障害が惹起された。さらに、ACT の添加は AQP4 の mRNA 発現量およびタンパク質レベルを増加させた。また、ACT

のアストロサイト障害性は抗利尿ホルモン・バズプレシン (AVP) によって増強した。AVP の増強作用は AVP レセプター阻害剤 (OPC-21268) の添加によりキャンセルされたことから、ACT は AVP と協調してアストロサイト障害を誘発する可能性が示唆された。

## III. 臨床腫瘍・血液学に関する研究

### 1. 難治性再生不良性貧血に対する eltrombopag の有効性 (海渡 健)

トロンボポエチン受動体作用薬である eltrombopag は血小板減少症のみならず再生不良性貧血 (AA) に対しても使用可能になったため、免疫抑制療法で十分な反応が得られない難治性 AA に対する有効性を検討した。対象は 6 例 (女性 4 名男性 2 名) で、輸血依存が 2 例含まれている。1 例は肝障害にて投与を中止したが、5 例は投与量 50~100mg で 3 ヶ月から 6 ヶ月継続投与している。いまだ効果を判定するには時期尚早であるが、血小板数が増加した患者が 2 例、ヘモグロビンが増加した患者が 1 例経験された。今後最大投与量である 100mg を長期間投与することでどの程度血球の改善が認められるか検討する必要がある。

### 2. 骨髄不全症候群の病態解析および治療の改良 (小笠原洋治)

再生不良性貧血、骨髄異形成症候群などの骨髄不全症候群の病態解析および治療の改良を主な研究テーマとし、後天性再生不良性貧血に対する至適免疫抑制療法を明らかにするため、当院における再生不良性貧血の治療データを解析するとともに、再生不良性貧血に対するウサギ抗胸腺細胞グロブリンの前方向視的ランダム化用量比較多施設共同研究に参加している。

## IV. 臨床精神医学に関する研究 (須江洋成)

興味深かった症例について引き続き報告をするとともに、「てんかんにおけるレジリエンスについて」、および「合理的多剤併用療法の見直しについて」の研究を思案しているところである。てんかん診療にかかわる科が集まったの研究会は毎月、定期的に行われてきたが、てんかんセンター化に向けたワーキンググループ (WG) を立ち上げ、「あり方」の検討を重ねている。高齢化に伴って高齢発症のてんかんが増加しており、てんかんセンターの設立は小児から高齢者にいたるまで、質の高い包括的医療が提供できるものと期待される。

## V. 臨床生理学に関する研究 (杉本健一)

2016年度に引き続き、心電図自動解析の不整脈診断精度に関する研究を継続した。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、欧米誌に報告した。また、期外収縮の心電図波形に関する研究を開始した。

## VI. 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)

肝星細胞はビタミンA貯蔵細胞であり、肝線維化の責任細胞である。肝臓病では肝内ビタミンAエステルが低下すると、星細胞は筋線維芽細胞に変化し、所謂、活性化星細胞となって線維を産生し、肝硬変に至ると考えられている。星細胞の活性化過程では、ビタミンAエステル化酵素であるレシチン：レチノールアシル基転移酵素 (LRAT) の発現が低下することから、星細胞内ではむしろレチノイン酸濃度が高くなり、ビタミンAシグナルが亢進していると推定される。そこでLRATの生化学的解析を進めるため、バキュロウイルス発現系によるLRATタンパク質の生産と精製を行った。得られたLRATタンパク質が活性を保持していることを生化学的に確認した。

### 2. 肥満・糖尿病モデル動物における臨床病理学的検討 (中村まり子, 横山 寛, 河野 緑, 目崎喜弘, 政木隆博, 松浦知和)

肥満・糖尿病モデル Wistar Fatty rat を用いて、肝臓インスリン抵抗性の発症過程を空腹時<sup>13</sup>C-glucose 呼気試験で検討するとともに、肝臓の病理学的検討を行った。

## 〔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, 政木隆博, 松浦知和)

#### 2) 2年次対象

講義 (コース基礎医学Ⅱのユニット「消化器系」: 目崎喜弘: 1コマ)

#### 3) 3年次対象

(1) コース臨床基礎医学のユニット「症候学演習」 (河野 緑: 1回, 目崎喜弘: 1回)

(2) 講義 (コース臨床基礎医学のユニット「細菌・真菌と感染」: 河野 緑: 2コマ, ユニット「栄養科学」: 栄養学: 吉田 博: 1コマ, 臨床栄養学: 松浦知和: 1コマ)

(3) コース研究室配属 (今年度配属なし)

#### 4) 4年次対象

(1) 講義 (コース臨床医学Ⅱ (新) のユニット「臨床検査医学」: 海渡 健, 松浦知和, 目崎喜弘)

(2) その他の講義 (コース臨床医学Ⅱ (新) のユニット「血液・造血器」: 海渡 健: 1コマ, ユニット「薬物治療学」: 大西明弘: 5コマ, コース臨床医学Ⅰのユニット「内分泌・代謝・栄養」: 吉田 博: 1コマ, ユニット「精神医学」: 須江洋成: 1コマ)

(3) コース臨床医学Ⅱ (新) のユニット「臨床医学演習」: 海渡 健: 1回

(4) コース医学総論Ⅳのユニット「医学総論演習Ⅳ」: 標準模擬患者演習 (ロールプレイ3): 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19回, Reversed CPC および中央検査部見学実習, RCPCは臨床系教員および非常勤講師が分担。見学実習は4病院中央検査部技師の協力のもと行われた。)

#### 6) 6年次

コース選択実習 (本年度, 受講希望者なし)

#### 7) 大学院

2年目: 社会人大学院生として, 安藤 隆君, 江崎裕敬君がそれぞれ臨床研究を遂行。

3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遂行。

3年目: 朴ジョンヒョク君が大学院履修を修了。「肝性脳症惹起物質の同定と発症機序に関する研究」で原著論文を作成。審査の結果, 医学博士を授与された。

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

### 3. その他

越智小枝氏が2017年4月から講師として赴任し, 国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED) 出向となった。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Sato R, Hiraishi C, Yoshida H. Effect of angiotensin II on matrix metalloproteinase-2 secretion in human umbilical vein endothelial cells. *J Cardiovasc Pharmacol* 2018; 71(4) : 233-9.
- 2) Uchiyama K, Aiki H, Matsumura A, Saruta K, Yuasa A, Ito Z, Takami S, Saito K, Ohtaki Y, Suzuki S, Hayashi S, Koido S, Yoshida H, Ohkusa T, Saruta M. The efficacy of the consumption of n-3 polyunsaturated fatty acids for the maintenance of remission in patients with inflammatory bowel disease. *Food and Nutrition Sciences* 2018; 9(2) : 105-18.
- 3) Tomono Y, Hiraishi C, Yoshida H. Age and sex differences in serum adiponectin and its association with lipoprotein fractions. *Ann Clin Biochem.* 2018; 55(1) : 165-71.
- 4) Tanabe K (Hiroshima Univ), Takahashi M (Yokohama Municipal Citizen's Hosp), Urushihara T (Hiroshima Pref Hosp), Nakamura Y (Toho Univ), Yamada M (Gifu Municipal Hosp), Lee SW (Osaka Med Coll), Tanaka S (Fukuoka Univ), Miki A (Kobe City Med Ctr General Hosp), Ikeda M (Asama General Hosp), Nakada K. Predictive factors for body weight loss and its impact on quality of life following gastrectomy. *World J Gastroenterol* 2017; 23 (26) : 4823-30.
- 5) Nakada K, Matsuhashi N (NTT Med Ctr Tokyo), Iwakiri K (Nippon Med Sch), Oshio A (Waseda Univ), Joh T (Nagoya City Univ), Higuchi K (Osaka Med Coll), Haruma K (Kawasaki Med Sch). Development and validation of a simple and multifaceted instrument, GERD-TEST, for the clinical evaluation of gastroesophageal reflux and dyspeptic symptoms. *World J Gastroenterol* 2017; 23 (28) : 5216-28.
- 6) Hayashi K, Nagasaki E, Nakada K, Tamura M, Arakawa Y, Uwagawa T, Yano S. Chemotherapy for alpha-fetoprotein producing gastric cancers expressing human epidermal growth factor receptor 2. *J Infect Chemother* 2018; 24(4) : 298-301. Epub 2017 Nov 22.
- 7) Sugiyama R<sup>1)</sup>, Murayama A<sup>1)</sup>, Nitta S<sup>2)</sup>, Yamada N<sup>1)</sup>, Tasaka-Fujita M<sup>2)</sup> (<sup>2</sup> Tokyo Med Dent Univ), Masaki T, Aly HH<sup>1)</sup>, Shiina M<sup>1)</sup>, Ryo A (Yokohama City Univ), Ishii K<sup>1)</sup>, Wakita T<sup>1)</sup>, Kato T<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> Natl Inst Infectious Diseases). Interferon sensitivity-determining region of hepatitis C virus influences virus production and interferon signaling. *Oncotarget* 2017; 9(5) : 5627-40.
- 8) Park J, Masaki T, Mezaki Y, Yokoyama H, Nakamura M, Maehashi H, Fujimi TJ (Bunkyo Univ), Gouraud SS (Ochanomizu Univ), Nagatsuma K, Nakagomi M (Hatano Res Inst), Kimura N, Matsuura T. Alpha-1 antichymotrypsin is involved in astrocyte injury in concert with arginine-vasopressin during the development of acute hepatic encephalopathy. *PLoS One* 2017; 12(12) : e0189346.
- 9) Mezaki Y, Nagatsuma K, Yokoyama H, Park JH, Nakamura M, Masaki T, Blomhoff R (Univ Oslo), Senoo H (Akita Univ, Seitetsu Memorial Hosp), Matsuura T. Biochemical and histochemical analyses of lecithin:retinol acyltransferase from polar bear (*Ursus maritimus*) livers. *Polar Biology* 2018; 41(4) : 805-15. Epub 2017 Dec 29.
- 10) 片桐典子<sup>1)</sup>, 若林深恵<sup>2)</sup>, 有廣誠二, 藤田幸佑<sup>2)</sup>, 堀田佳之<sup>2)</sup>, 北村由之<sup>1)</sup>, 森山和重<sup>2)</sup> (<sup>2</sup> 富士レビオ), 岩崎優香<sup>3)</sup>, 山田実早希<sup>3)</sup>, 森田寛子<sup>3)</sup>, 赤堀つぐみ<sup>3)</sup>, 松浦知和, 岡安 勲 (桐生大), 藤原睦憲<sup>3)</sup> (<sup>3</sup> 日本赤十字医療センター), 八木慎太郎<sup>1)</sup>. 尿中プロスタグランジン E<sub>2</sub> 主要代謝産物の全自動・化学発光酵素免疫測定法の開発. *日臨検自動化学会誌* 2017; 42(5) : 584-90.
- 11) Qin XY<sup>1)</sup>, Hara M<sup>1)</sup>, Arner E<sup>1)</sup>, Kawaguchi Y<sup>2)</sup>, Inoue I<sup>1)</sup>, Tatsukawa H (Nagoya Univ), Furutani Y<sup>1)</sup>, Nagatsuma K, Matsuura T, Wei F<sup>1)</sup>, Kikuchi J<sup>1)</sup>, Sone H (NIES), Daub C<sup>1)</sup>, Kawaji H<sup>1)</sup>, Lassmann T<sup>1)</sup>, Itoh M<sup>1)</sup>, Suzuki H<sup>1)</sup>, Carninci P<sup>1)</sup>, Hayashizaki Y<sup>1)</sup>; FANTOM consortium, Kokudo N<sup>2)</sup> (<sup>2</sup> Univ Tokyo), Forrest ARR<sup>1)</sup>, Kojima S<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> RIKEN). Transcriptome analysis uncovers a growth-promoting activity of orosomucoid-1 on hepatocytes. *EBioMedicine* 2017; 24 : 257-66.
- 12) Chida T<sup>1)</sup>, Ito M<sup>1)</sup>, Nakashima K<sup>1)</sup>, Kanegae Y (RCMS), Aoshima Y<sup>2)</sup>, Takabayashi S<sup>1)</sup>, Kawata K<sup>1)</sup>, Nakagawa Y<sup>2)</sup>, Yamamoto M (Osaka Univ), Shimano H<sup>2)</sup> (<sup>2</sup> Univ Tsukuba), Matsuura T, Kobayashi Y<sup>1)</sup>, Suda T<sup>1)</sup>, Suzuki T<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> Hamamatsu Univ). Critical role of CREBH-mediated induction of transforming growth factor  $\beta$ 2 by hepatitis C virus infection in fibrogenic responses in hepatic stellate cells. *Hepatology* 2017; 66(5) : 1430-43.
- 13) Ohkawa K, Asakawa T, Tsukada Y (SRL), Matsuura T. Antibody to human  $\alpha$ -fetoprotein inhibits cell growth of human hepatocellular carcinoma cells by resuscitating the PTEN molecule: in vitro experiments. *Int J Oncol* 2017; 50(6) : 2180-90.

## II. 総 説

- 1) Yoshida H. Determination of fasting and non-fasting cholesterol levels of low- and high-density lipoproteins with homogenous assays: a promising reliable way to assessment of dyslipidemia. *J Atheroscler Thromb* 2017; 24(6): 569-71.
- 2) Yoshida H. Lomitapide, tailored to patients with homozygous familial hypercholesterolemia, is just about meeting with good news to them. *J Atheroscler Thromb* 2017; 24(4): 390-2.
- 3) 吉田 博. 【臨床検査の最前線-将来の検査を展望する】代謝 脂質異常症の診断. *医のあゆみ* 2017; 263(13): 1075-80.
- 4) 中田浩二, 羽生信義, 柏木秀幸, 小村伸朗, 矢野文章, 志田敦男, 三森教雄, 矢永勝彦. 【消化管吻合アラカルト-あなたの選択は?】胃外科幽門側胃切除術後 Billroth I 法再建 Circular stapler. *臨外* 2017; 72(4): 424-8.
- 5) 中田浩二, 植田 毅, 羽生信義, 柏木秀幸, 三森教雄, 矢永勝彦. 【胃全摘後空腸パウチ再建・噴門側胃切除後再建-その有用性と安全に行うコツ】胃全摘後空腸パウチ再建・噴門側胃切除後再建を取り巻く現状と外科生理学・生体力学からの検証. *手術* 2017; 71(8): 1129-39.
- 6) 中田浩二, 羽生信義, 鈴木博昭. 【消化管機能障害と内視鏡】消化管運動の調節機構と胃切除後の機能性障害 術式の工夫と消化器内視鏡からの洞察. *消内視鏡* 2017; 29(10): 1787-800.
- 7) Senoo H (Med Corporation Rakuzankai), Mezaki Y, Fujiwara M (Japanese Red Cross Med Ctr). The stellate cell system (vitamin A-storing cell system). *Anat Sci Int* 2017; 92(4): 387-455.
- 8) 鈴木晴美, 八木道隆, 阿部正樹, 杉本健一. ラテックス凝集免疫比濁法による梅毒 TP 抗体検出法における非特異反応の解析. *日臨検自動化会誌* 2017; 42(3): 221-6.
- 9) 江崎裕敬, 松浦知和. 注目される用語の解説 安定同位体呼吸ガス分析. *動脈硬化予防* 2017; 16(4): 71-3.

## III. 学会発表

- 1) 宮崎 修, 清水 知, 佐藤 亮, 吉田 博. プロジェクト報告: 安定同位体を用いたコレステロール引き抜き能評価系の検討. 第 57 回日本臨床化学学会年次学術集会. 札幌, 10 月.
- 2) 真仁田大輔, 佐藤 亮, 吉田 博, 廣渡祐史. リポ蛋白プロファイルと腎機能ならびに吹田スコアに関する健康者群と疾患群の比較. 第 57 回日本臨床化学学会年次学術集会. 札幌, 10 月.

- 3) 後藤萌子, 市村奈津子, 永野裕子, 富永健司, 長谷川智子, 吉田 博. (ポスター) 当院における Clostridium difficile 検査運用法の評価. 第 29 回日本臨床微生物学会総会・学術集会. 岐阜, 2 月.
- 4) 佐藤 亮, 長谷川智子, 吉田 博. (口頭) Angiotensin II 刺激による血管内皮細胞培養液中 MMP2 濃度の変化に対する Angiotensin II 受容体拮抗薬の影響. 第 64 回日本臨床検査医学会学術集会. 京都, 11 月. [臨病理 2017; 65(補冊): 228]
- 5) 鈴木亮平, 佐藤 亮, 斎藤正二, 長谷川智子, 吉田 博. 血中 BNP 値の年齢と腎機能の影響について. 第 57 回日本臨床化学学会年次学術集会. 札幌, 10 月.
- 6) 小峯直彦, 長谷川智子, 吉田 博. (口頭) 当院における糖尿病関連検査および腎機能検査値の年齢階層別評価. 第 66 回日本医学検査学会. 千葉, 6 月.
- 7) 須江洋成, 吉見珠美, 岩崎 弘, 海渡 健. (ワークショップ5) 精神科のための臨床脳波: これだけは知っておきたいこと. 第 113 回日本精神神経学会学術集会. 名古屋, 6 月.
- 8) 中田浩二, 秋月摂子, 大西明弘, 松浦知和. (口頭) <sup>13</sup>C 呼吸試験法胃排出能検査(簡便法)における基準値の妥当性についての検討. 第 64 回日本臨床検査医学会学術集会. 京都, 11 月. [臨病理 2017; 65(補冊): 273]
- 9) 秋月摂子, 川野克己, 中田浩二, 大西明弘. (口頭) 質量分析を用いた尿中および血中  $\beta_2$  ミクログロブリン ( $\beta_2$ MG) の比較検討. 第 64 回日本臨床検査医学会学術集会. 京都, 11 月. [臨病理 2017; 65(補冊): 222]
- 10) 神尾郁花, 赤峯里望, 酒井香菜子, 鳥塚純子, 吉益忠則, 星野陽子, 阿部正樹, 秋月摂子, 中田浩二, 大西明弘, 芝田貴裕. (口頭) トルバプタン投与期間と BNP 値の改善. 第 64 回日本臨床検査医学会学術集会. 京都, 11 月. [臨病理 2017; 65(補冊): 247]
- 11) 山本憲司, 中野恵一, 阿部正樹. (ピットフォール研究専門委員会ワークショップ) 臨床検査におけるピットフォール事例報告・討論会 2017. 第 57 回臨床化学学会年次学術集会. 札幌, 10 月.
- 12) 千葉綾乃, 石井聡子, 湯本春野, 比佐華菜子, 神田俊, 吉田美雪, 小林 清, 勝部敦史, 小笠原洋治, 海渡 健. (口頭) 肝腫大で発見され, 高度の貧血, 全身性アミロイドーシス, 複雑な染色体異常を呈したリンパ形質細胞性リンパ腫. 第 18 回日本検査血液学会学術集会. 札幌, 7 月. [日検血会誌 2017; 18(学術集会): S164]
- 13) 吉田美雪, 千葉綾乃, 石井聡子, 比佐華菜子, 神田俊, 倉又照美, 小林 清, 廣岡真一, 小笠原洋治, 海渡 健. (口頭) 骨髓穿刺が dry tap で, 骨髓生検病理標本にて診断できた急性赤白血病. 第 18 回日本検

査血液学会学術集会. 札幌. 7月. [日検血会誌 2017; 18(学術集会): S185]

- 14) 石井聡子, 湯本春野, 比佐華菜子, 神田 俊, 吉田美雪, 小林 清, 山岡正慶, 秋山正晴, 小笠原洋治, 海渡 健. (口頭) 高度の骨髄異形成を呈した肝脾型 T 細胞性リンパ腫幼児例. 第 18 回日本検査血液学会学術集会. 札幌, 7月. [日検血会誌 2017; 18(学術集会): S223]
- 15) Masaki T, Mezaki Y, Matsuura T. (Poster) Hepatitis C virus attenuates host cellular microRNA functions by targeting the microRNA-induced silencing complex. The 29th World Congress of World Association of Societies of Pathology and Laboratory Medicine (WASPaLM2017). Kyoto, Nov.
- 16) Masaki T, Yokoyama H, Saeki S, Oikawa T, Park J, Nakamura M, Mezaki Y, Inoue I<sup>1)</sup>, Hara M<sup>1)</sup>, Kojima S<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> RIKEN), Matsuura T. (Poster) Clinical significance of measuring a novel hepatic fibrogenesis marker, TGF- $\beta$ /LAP-D, and a hepatic fibrosis marker, M2BPGi, in the management of chronic hepatitis B. 5th Japan-Taiwan-Korea HBV Research Symposium. Tokyo, April.
- 17) Park J, Masaki T, Mezaki Y, Yokoyama H, Nakamura M, Maehashi H, Matsuura T. (Poster) Alpha-1 antichymotrypsin is involved in astrocyte injury during the development of acute hepatic encephalopathy. The 29th World Congress of World Association of Societies of Pathology and Laboratory Medicine (WASPaLM2017). Kyoto, Nov.
- 18) Yokoyama H, Mezaki Y, Masaki T, Nakamura M, Park J, Kojima S, Matsuura T. (Oral) TGF- $\beta$  LAP degradation products reflect fibrogenesis in patients with chronic liver disease. The 29th World Congress of World Association of Societies of Pathology and Laboratory Medicine (WASPaLM2017). Kyoto, Nov.
- 19) 河野 緑, 政木隆博, 秋月摂子, 中田浩二, 大西明弘, 海渡健, 松浦知和. (口頭) 血液培養から分離された *Helicobacter* 属菌の菌株特性と臨床的特徴に関する検討. 第 64 回日本臨床検査医学会学術集会. 京都, 11月. [臨病理 2017; 65(補冊): 247]
- 20) Morifuji M, Matsuura T, Nakata K, Shimo M. (Oral) <sup>13</sup>C-labeled breath test for quantitative determination of fat absorptive function after pancreatic surgery. The 29th World Congress of World Association of Societies of Pathology and Laboratory Medicine (WASPaLM2017). Kyoto, Nov.

#### IV. 著 書

- 1) 吉田 博. 12. 糖代謝検査, 13. 脂質代謝検査. 櫻林

郁之介 (自治医科大) 監修. 今日の臨床検査 2017-2018. 東京: 南江堂, 2017. p.143-72.

- 2) 須江洋成. 自律神経発作. 日本てんかん学会編, てんかん学用語事典. 改訂第 2 版. 東京: 診断と治療社, 2017. p.15-6.
- 3) 小笠原洋治, 横山啓太郎. 第 4 章: 人体とリン 4-2. リンと疾患 4-2-9. リンと赤血球・貧血. 大竹久夫<sup>1)2)3)4)</sup> (<sup>3</sup> 大阪大), 杉山 茂<sup>5)</sup>, 佐竹研一 (元立正大), 小野寺真一<sup>4)</sup>, 黒田章夫<sup>4)</sup> (<sup>4</sup> 広島大), 竹谷豊<sup>5)</sup> (<sup>5</sup> 徳島大), 橋本光史<sup>1)2)</sup> (<sup>1</sup> 早稲田大, <sup>2</sup> リンアトラス研究所), 三島慎一郎 (農業・食品産業技術総合研究機構), 村上孝雄 (日水コン) 編. リンの事典. 東京: 朝倉書店, 2017. p.146-7.

#### V. その他

- 1) 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.
- 2) 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 2017; 44(11): 1334-5.
- 3) 目崎喜弘. 脊椎動物の腸を支配する神経の系統発生の由来とその神経を介するビタミン A の貯蔵. ビタミン 2017; 91(11): 655-6.

## 内 視 鏡 科

教 授：炭山 和毅	消化器内視鏡診断・治療
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：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、胃癌を早期に発見し正確に診断することは、適切な治療を選択する上で重要である。我々は通常内視鏡診断に加え、狭帯域フィルター内視鏡(Narrow band imaging: NBI) や自家蛍光内視鏡システム(Autofluorescence imaging: AFI) など画像強調技術を用い、精度の高い内視鏡診断を目指した数多くの臨床研究を行い、英語論文として報告してきた。

##### 2) 顕微内視鏡技術

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。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), POEM

早期胃癌については、潰瘍非合併の未分化型腺癌に対する適応拡大について、病理学的背景をもとに検討を行なっている。食道癌についても、患者背景によって粘膜筋板癌(m3)およびsm1に対する適

応拡大が可能か検討している。また開発段階からたずさわってきた食道アカラシアに対する、POEMの臨床導入にも成功した。

##### 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ブ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) 中・下咽頭悪性疾患に対する研究

消化管と同様、頭頸部癌においても早期診断・早期治療が予後の改善には重要であるが、従来は早期発見が極めて困難であった。しかし、NBIシステムと拡大内視鏡との併用により、中・下咽頭癌の早期拾い上げが可能になった。当科では中・下咽頭表在癌に特徴的なNBI拡大内視鏡像に関する研究と癌検出に関する多施設共同RCTを行い、英語論文として報告した。また、治療においても耳鼻咽喉科と協力し、合同治療を導入し、治療成績の検討を行っている。

#### II. 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

シングル・ダブルバルーン式小腸内視鏡(BE)検査を施行し、小腸疾患や術後の胆膵疾患に対し診断だけでなく、治療件数も増加傾向している。

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み臨床導入した。

##### 2) カプセル内視鏡(capsule endoscope: 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。

### 3) 治療に関する研究

上部消化管に引き続き、大腸に対しても腫瘍径が2 cmを超える腫瘍に対するESDが保険収載された。しかしながら、大腸粘膜は胃と比べ腸管壁も薄く、偶発症のリスクも高い。そこで、より安全な治療法を目指し、多角的な検討(手技・局注剤・治療道具)を行い、検討結果を随時、学会報告している。また、保険収載以前に実施した症例についても、継続的に予後調査を行い、日本消化器内視鏡学会に報告している。

### 4) 内視鏡診断学における基礎的研究

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。

## III. 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、超音波内視鏡下穿刺吸引(EUS-FNA)、MDCT、MRCP、ERCPの診断能の比較検討を行っている。さらに、第二世代の超音波造影剤を用いてEUSの胆膵疾患に対する診断能の向上を目指している。また、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。

## IV. 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。

## V. 医工・産学連携による新しい内視鏡診断・治療機器の開発

### 1. 共焦点内視鏡を用いた生体内消化管神経叢観察法の開発

共焦点内視鏡を応用し、神経叢の生体内組織解剖学的観察法を開発することで、神経叢の形態・機能異常、さらには病気の自然史をも継時的かつ俯瞰的に評価できる多元的病因解析体系の確立を目指している。

### 2. 粘膜下層内視鏡技術の開発

我々は、粘膜下層内部に人工空間を作成し、その内部に内視鏡や処置具を挿入することで内視鏡観察および処置のワーキングスペースとして活用する手技、submucosal endoscopy with mucosal flap safety valve technique (SEMF法)を開発し数多くの英語論文を報告してきた。このSEMF法は粘膜下腫瘍の切除やアカラシアの治療法として国際的に普及した。

### 3. 慈恵産学医工連携研究のためのエコシステムの構築

産学医工連携医療機器開発研究を行う際に、企業とのマッチングや市場調査、スタートアップ資金の獲得、知財取得、プロトタイピング、薬事承認、上市、製造販売などを一括して行うことができる、いわゆるエコシステムの構築を目指している。すでに、大阪商工会議所の支援の下、慈恵産学医工連携研究開発グループである、集学的先進内視鏡機器開発グループを立ち上げ、勉強会やプロトタイピングを重ね、公的研究資金および知財の獲得、さらには新技術の製品化を目指している。

### 「点検・評価」

診療面では、西新橋本院、柏病院、第三病院、葛飾医療センターの4病院の内視鏡部のほかに晴海トリートメントクリニック、総合健診・予防医学センターにおける内視鏡検査を統括しており、診療内容の充実と効率化を図っている。本院では検査数の増大に加え、診断、治療ともに診療内容の多様化が進んでいる。そのため、各専門別(上部・下部・胆膵)に責任者を置き、臨床診療で発生する諸問題に対して迅速に対応し、より円滑な内視鏡業務が行える様、体制を整えている。

教育面では、慈恵医大内視鏡科方式として国際的にも評価の高い内視鏡教育システムに、疾病構造の変化や研修者のニーズに即した改良を加えている。まず、各内視鏡領域における研修目標を立て、研修段階ごとに指導医による評価(実技、筆記試験)を

行っている。臨床前トレーニングとしては、各種シミュレーターを活用しており、本年度より従来の上・下部消化管モデルに加え、内視鏡操作を要素化・単純化した part-task model を我が国で初めて導入し、基本技能の修練に加え、客観的技術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病院の内視鏡検査件数は、年間48,371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) Kato M, Goda K, Shimizu Y, Dobashi A, Takahashi M, Ikegami M, Shimoda T, Kato M, Sharma P. Image assessment of Barrett's esophagus using the simplified narrow band imaging classification. *J Gastroenterol* 2017; 52(4) : 466-75.
- 2) Mitsuishi T, Hamatani S, Hirooka S, Fukasawa N, Aizawa D, Hara Y, Dobashi A, Goda K, Fukuda T, Saruta M, Urashima M, Ikegami M. Clinicopathological characteristics of duodenal epithelial neoplasms: focus on tumors with a gastric mucin phenotype (pyloric gland-type tumors). *PLoS One* 2017; 12(4) : e0174985.
- 3) Oka S, Uraoka T, Tamai N, Ikematsu H, Chino A, Okamoto K, Takeuchi Y, Imai K, Ohata K, Shiga H,

Raftopoulos S, Lee BI, Matsuda T. Standardization of endoscopic resection for colorectal tumors larger than 10 mm in diameter. *Dig Endosc* 2017; 29(Suppl.2) : 40-4.

- 4) 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.
- 5) Tamai N, Kamba S, Sumiyama K. Precutting endoscopic mucosal resection for colorectal lesions. *Dig Endosc* 2017; 29(Suppl.2) : 66-7.
- 6) Tamai N, Saito Y, Sakamoto T, Nakajima T, Mutsuda T, Sumiyama K, Tajiri H, Koyama R, Kido S. Effectiveness of computer-aided diagnosis of colorectal lesions using novel software for magnifying narrow-band imaging: a pilot study. *Endosc Int Open* 2017; 5(8) : E690-4.
- 7) Futagawa Y, Imazu H, Mori N, Kanazawa K, Chiba M, Furukawa K, Sakamoto T, Shiba H, Yanaga K. The effectiveness and feasibility of endoscopic ultrasound-guided transgastric drainage of postoperative fluid collections early after pancreatic surgery. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2017; 27(4) : 267-72.
- 8) Kobayashi M, Sumiyama K, Shimojima N, Shimojima N, Ieiri S, Okano H, Kamba S, Fujimura T, Hirobe S, Kuroda T, Takahashi-Fujigasaki J. Technical feasibility of visualizing myenteric plexus using confocal laser endomicroscopy. *J Gastroenterol Hepatol* 2017; 32(9) : 1604-10.
- 9) Ohya T, Marsk R, Pekkari K. Colorectal ESD in day surgery. *Surg Endosc* 2017; 31(9) : 3690-5.
- 10) Ashida H, Igarashi T, Morikawa K, Motohashi K, Fukuda K, Tamai N. Distinguishing gastric anisakiasis from non-anisakiasis using unenhanced computed tomography. *Abdom Radiol (NY)* 2017; 42(12) : 2792-8.
- 11) Storm AC, Aihara H, Skinner MJ, Ryou M, Thompson CC. Long-term successful closure of a percutaneous intragastric trocar tract with crossing full-thickness sutures in a porcine model. *Endoscopy* 2018; 50(6) : 626-30. Epub 2017 Dec 8.
- 12) Chiang AL, Storm AC, Aihara H, Thompson CC. Endoscopic full-thickness resection of fistula tract with suture closure. *Endoscopy* 2018; 50(1) : E15-6.
- 13) Ono S, Yano F, Hoshino, Mitsumori N, Sumiyama K. Endoscopic pyloroplasty for adult hypertrophic

pyloric stenosis associated with esophageal achalasia. VideoGIE 2017; 3(1): 17-9.

- 14) Jirapinyo P, Abidi WM, Aihara H, Zaki T, Tsay C, Imaeda AB, Thompson CC. Preclinical endoscopic training using a part-task simulator: learning curve assessment and determination of threshold score for advancement to clinical endoscopy. Surg Endosc 2017; 31(10): 4010-5.
- 15) Dobashi A, Rajan E, Knipschild MA, Gostout CJ. Endoscopic full-thickness resection using suture loop needle T-tag tissue anchors in the porcine stomach (with video). Gastrointest Endosc 2018; 87(2): 590-6.
- 16) Aihara H, Skinner MJ, Thompson CC. Endoscopic submucosal dissection pocket technique for removal of recurrent colonic lesion. VideoGIE 2018; 3(2): 63-6.
- 17) Aihara H, Drage MG, Agoston A, Thompson CC. Metastatic breast cancer mimicking a solitary small colonic erosion. Am J Gastroenterol 2017; 5(112): 677.

## II. 総 説

- 1) Saito Y, Sumiyama K, Chiu PW. Robot assisted tumor resection devices. Expert Rev Med Devices 2017; 14(8): 657-62.
- 2) 玉井尚人, 炭山和毅. 【大腸癌の診療】大腸腫瘍のトピックス 腺腫検出率 (ADR) 向上を目指した内視鏡機器開. 臨消内科 2017; 32(7): 1039-42.
- 3) 樺 俊介, 炭山和毅. State of the art Molecular imaging の消化器内視鏡領域への応用. 胃がん perspective 2017; 9(2): 118-26.
- 4) 島本奈々, 山本 学, 炭山和毅. 【消化器内視鏡 - 私の流儀】内視鏡的静脈腫結紮術 (EVL) 的確な止血手技と術後予測のためのエッセンス. 消内視鏡 2017; 29(6): 999-1000.
- 5) 古橋広人, 加藤正之, 炭山和毅. 手技の解説 Underwater EMR を用いた大腸ポリープ切除法. 臨消内科 2017; 32(8): 1173-7.
- 6) 川原洋輔, 加藤正之. 【消化器内視鏡 - 私の流儀】子孫を守れ! 消内視鏡 2017; 29(6): 1061-3.
- 7) 荒川廣志. 上部消化管内視鏡・前処置. 消内視鏡 2017; 29(6): 977.
- 8) 矢野文章, 小村伸朗, 坪井一人, 星野真人, 柏木秀幸, 松井寛昌, 炭山和毅, 矢永勝彦. 【これでわかる! 食道胃接合部疾患】接合部機能性疾患 食道アカラシア治療の現状と展望. 消内視鏡 2017; 29(9): 1712-8.
- 9) 炭山和毅, 井上晴洋. 内視鏡観察の現状と近未来. Prog Dig Endosc 2017; 91(1): 28-9.
- 10) 炭山和毅. 【ここまでできる IEE】画像強調内視鏡 (IEE) 定義, 歴史, 今後. 消内視鏡 2017; 29(12): 2086-93.

## III. 学会発表

- 1) Kobayashi M. (Topic Forum) Enteric nervous system visualization of hirschsprung's disease using confocal laser endomicroscopy: EX VIVO human trial. DDW (Digestive Disease Week) 2017. Chicago, May.
- 2) Hara Y. (Poster) Short- and long-term outcomes of more than 100 cases of endoscopically treated superficial non-ampullary duodenal epithelial tumors (SNADETs). DDW (Digestive Disease Week) 2017. Chicago, May.
- 3) Kamba S, Kobayashi M, Ohya TR, Tamai N, Furuhashi H, Matsui H, Nakajima K, Sumiyama K. (Poster) Endoscopic full-thickness resection using a novel automatic Co2 insufflator. DDW (Digestive Disease Week) 2017. Chicago, May.
- 4) Dobashi A, Goda K, Furuhashi H, Matsui H, Hara Y, Kamba S, Kobayashi M, Sumiyama K, Hirooka S, Hamatani S, Ikegami M, Tajiri H. (Poster) Simplified criteria of Narrow Band Imaging findings for diagnosis of superficial esophageal squamous cell carcinoma. DDW (Digestive Disease Week) 2017. Chicago, May.
- 5) Dobashi A, Rajan E. (Poster) Endoscopic full thickness resection enabled by a suture loop needle-T-tag system. DDW (Digestive Disease Week) 2017. Chicago, May.
- 6) Furuhashi H, Ohya RT, Hara Y, Dobashi A, Goda K, Sumiyama K. (Poster) Clinical validity and cost effectiveness of prophylactic topical steroid injection to prevent stricture after widespread esophageal endoscopic submucosal dissection. DDW (Digestive Disease Week) 2017. Chicago, May.
- 7) Aihara H, Skinner M, Thompson C. (Video Plenary) ESD pocket technique for removal of recurrent colonic lesion. DDW (Digestive Disease Week) 2017. Chicago, May.
- 8) Ohya RT. (Oral) Colorectal ESD. Endolive 2017. Beirut, Sept.
- 9) Shimamoto N, Imazu H, Chiba M, Ito M, Homma S, Sumiyama K. (Poster) VEGFR2-targeted ultrasound contrast agent selectively accumulates into pancreatic carcinoma in the allograft mouse model: a pilot study using time intensity curve of endoscopic ultrasound imaging. 2017 WMIC (World Molecular Imaging Congress). Philadelphia, Sept.
- 10) Sumiyama K. (Invited Lecture) In vivo imaging of the enteric nerve system with confocal laser endomicroscopy. APDW (Asian Pacific Digestive Week) 2017. Hong Kong, Sept.
- 11) Matsui H, Sumiyama K. (Poster) Comparing risks

of adverse events associated with percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG) placement between the modified introducer technique and the overtube assisted pull technique. 25th UEG (United European Gastroenterology) Week. Barcelona, Nov.

- 12) Aihara H. (International Symposium) Development of an ESD training system in the United States. 第93回日本消化器内視鏡学会総会. 大阪, 5月.
- 13) 加藤正之. (シンポジウム5:内視鏡分野の大規模臨床研究:手法と課題) 病理と内視鏡データベースの連携-内視鏡医の立場から-. 第93回日本消化器内視鏡学会総会. 大阪, 5月.
- 14) 原 裕子, 郷田憲一, 炭山和毅. (ワークショップ07:十二指腸非乳頭部腫瘍の内視鏡診断と治療) 表在性非乳頭部十二指腸上皮性腫瘍 (SNADETs) に対する内視鏡的切除術の有効性-短期・長期予後-. 第93回日本消化器内視鏡学会総会. 大阪, 5月.
- 15) 古橋広人, 郷田憲一, 炭山和毅. (パネルディスカッション17:食道学会拡大内視鏡分類の検証) 食道学会拡大内視鏡分類B2血管-MM/SM1癌に対する診断精度を向上させる因子の検討-. 第93回日本消化器内視鏡学会総会. 大阪, 5月.
- 16) 猪又寛子, 玉井尚人, 炭山和毅. (パネルディスカッション20:非拡大IEE (Image Enhanced Endoscopy:画像強調観察)による消化管腫瘍の拾い上げ診断:その有効性と限界) 非拡大大腸内視鏡における自家蛍光大腸内視鏡の有用性. 第93回日本消化器内視鏡学会総会. 大阪, 5月.
- 17) 炭山和毅. (学会企画シンポジウム2:先端可視化技術による臓器機能研究の新展開) 共焦点内視鏡を用いた消化管神経叢の視覚化へ向けた取り組み. 第59回日本平滑筋学会. 福岡, 8月.
- 18) 川原洋輔, 加藤正之, 炭山和毅. (シンポジウム4:消化器内視鏡のリスクマネージメント-医療事故調査委員会の現状から-) 当科におけるリスクマネージメントの現状と問題点. 第94回日本消化器内視鏡学会総会. 福岡, 10月.
- 19) 小野真吾, 炭山和毅. (シンポジウム1:消化管出血の診断と治療) 上部消化管出血に対する緊急内視鏡的止血術治療成績の検討. 第54回腹部救急医学会総会. 東京, 3月.
- 20) 炭山和毅. (シンポジウム12:消化器内視鏡領域における医工学診療の最近の進歩) 共焦点が開く生体内病理診断の未来. 日本医工学治療学会第34回学術大会. さいたま, 3月.

#### IV. 著 書

- 1) 荒川廣志, 小井戸薫雄, 大草敏史. 第2章:除菌治療の効果 8. 除菌療法で治る胃ポリープ 除菌治療

で治るのは胃過形成性ポリープ. 榊 信廣 (早期胃癌検診協会) 編. ピロリ除菌治療パーフェクトガイド. 第2版. 東京:日本医事新報社, 2017. p.86-92.

- 2) 荒川廣志. I. 総論 3. 内視鏡検査の準備. 田尻久雄監修, 長南明道 (仙台厚生病院), 田中信治 (広島大), 武藤 学 (京都大) 編. 内視鏡診断のプロセスと疾患別内視鏡像:上部消化管. 改訂第4版. 東京:日本メディカルセンター, 2018. p.34-48.
- 3) 相原弘之. Column 僕がアメリカを目指した理由 ②:相原医師の場合. 糸井隆夫 (東京医科大) 編. 胆膵内視鏡の診断・治療の基本手技. 改訂3版. 東京:羊土社, 2017. p.218.

## 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
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. 黄色ブドウ球菌菌血症における転移感染巣の予測因子

黄色ブドウ球菌菌血症に続発する感染性心内膜炎や化膿性脊椎炎などの転移感染巣は，生命予後に関わる重大な合併症である。黄色ブドウ球菌菌血症の転移感染巣予測因子について調査した。2014年1月から2016年10月までに柏病院で黄色ブドウ球菌菌血症を発症した患者を対象として，年齢や基礎疾患，侵入門戸などについて調査した。調査対象期間中で61症例が調査対象となった。侵入門戸で最も多かったのはカテーテル関連血流感染症21症例(34.4%)であった。転移感染巣は61症例中18症例(29.5%)で認められ，化膿性脊椎炎9症例と最も多く，次いで腸腰筋膿瘍5症例，他に感染性心内膜炎2症例などがあり，5症例で複数の転移感染巣が認められた。72時間以上の発熱の持続，抗菌薬投与2週間でのCRP 3mg/dL以上を示す症例で転移感染巣を合併する症例が多い傾向がみられた。メチシリン耐性黄色ブドウ球菌を含めても，以前報告した発熱の持続期間やCRP値が予測因子になることが示された。

#### II. 尿路由来 ESBL 産生大腸菌の検出状況および薬剤感受性の検討

2012～2015年に尿路からESBL産生大腸菌が検出された95例の患者背景及び同菌95株のESBL遺伝子型，薬剤感受性を調べ，以前の調査と比較した。市中例の割合が前回の46.3%から75.8%に増加し，市中例のなかで医療関連感染因子が確認できない例が約2割にみられ，市中での蔓延が示唆された。ESBL遺伝子型は前回同様CTX-M-9グループが最も多く全体の3/4を占めた。薬剤感受性も概ね前

回と同様で，MIC90はカルバペネム系薬が最も低く，感性率100%であった。注射薬ではFMOX，CMZ，TAZ/PIPC，AMK，経口薬ではFRPM，STFXのMIC90，感性率が良好で，MIC上昇は認められなかった。FOMは海外と本邦で製剤，用法用量が異なるがMIC90が低く，感性率97.9%であった。

#### III. HIV感染者におけるトキソプラズマ罹患率とリスク評価

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有用な血清学的検査法である。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，GFP発現タキゾイト(RH株)を用いた改良型ダイテスト(Toxoplasma Killing Observation test: TOKIO test)の有効性を見出した。マイクロミニピッグの感染実験では旧来法と相関関係を見とめ，その判定値は一致した。また，先の臨床研究で得たHIV感染者400人の血清を用いてTOKIO testを実施した。抗トキソプラズマIgG抗体陽性であった33例に対して検査を実施し，いずれもSabin-Feldman Dye Test，TOKIO test双方が陽性であった。今後は抗トキソプラズマIgG抗体陰性例の評価を行い，検査感度についての評価を予定している。

#### IV. teamSTEPPSを活用した感染管理

多くのガイドラインでアルコール性手指消毒剤の使用が耐性菌のコントロールに重要な事が示されているが，その遵守率は高くない。感染対策上，手指衛生等の基本的感染対策をいかに徹底する事が重要な課題の一つである。そのため我々はチームスタッフ間のコミュニケーションに注目し部署別小集団改善活動とteamSTEPPSの感染対策への積極的導入をして，病院全体の手指衛生が改善するか観察した。手指衛生遵守率は2013年から2016年にかけて約1.5倍に上昇した(47→69%)。MRSA新規患者発生率，入院患者MRSA菌血症発生率，入院患者から分離される黄色ブドウ球菌の内MRSAが占める割合はそれぞれ同じく期間で減少した。

#### 「点検・評価」

1. 有効な抗菌薬が使用できる現代においても，黄色ブドウ球菌菌血症に伴う転移感染巣は重症化，難治化の原因となり，抗菌薬投与期間および入院期間が延長する非常に重要な合併症である。本研究で

は転移感染巢の予測因子を示すことができたが、今後は症例数を増やすことで、より精度の高い予測因子の発見、さらに病原因子の関連についても検証することで、本疾患における新たな治療戦略を提案することが期待される。

2. ESBL 産生菌の増加により、カルバペネム系薬使用例の増加が懸念され、適切な代替薬が望まれる。カルバペネム系薬や本検討で良好な成績を示した抗菌薬の薬剤感受性の動向に注意を払うとともに治療症例の蓄積が必要である。

3. トキソプラズマの血清学的検査方法である、Sabin-Feldman dye test の改良について研究を行った。マイクロミニピッグの感染実験による基礎データと、臨床検体を用いた疫学的なデータを収集した。得られた情報とその解析結果は、2018 年度に学会発表・論文化の予定である。また 2017 年度より、熱帯医学講座と共同研究で寄生虫卵を用いた免疫調整療法の臨床研究に着手した。2017 年度は各種委員会への申請、豚鞭虫卵の輸入に時間を要した。2018 年度に健康者を対象とした、安全性評価を実施予定である。

4. teamSTEPPS と部署別小集団改善活動の導入を通じたスタッフ間のコミュニケーションやチームのメンタルモデルの形成が感染管理に役立つことが示唆された。

## 研究業績

### IV. 総説

- 1) 保科斉生, 嘉糠洋陸. 【寄生虫症 (I)】炎症性腸疾患における豚鞭虫卵内服療法の効果とその展望. 医と薬学 2017 ; 74(10) : 1211-6.

### III. 学会発表

- 1) 堀野哲也. 当院における抗 MRSA 薬の使用方法和 SSTI 症例での使用経験. 東葛北部地区感染症フォーラム. 柏, 4月.
- 2) 堀野哲也. 黄色ブドウ球菌感染症に対する新しい治療戦略～Overview～. 第7回感染症治療戦略会議. 東京, 5月.
- 3) 堀野哲也. 抗菌薬の適正使用. 第2回千葉県感染症専門・認定薬剤師講習会. 千葉, 8月.
- 4) 保科斉生, 青沼宏佳, 堀 誠治, 嘉糠洋陸. 健康成人における Sabin-Feldman Dye Test 用アクセサリーファクターの保有率調査. 第28回日本臨床寄生虫学会大会. 東京, 6月.
- 5) Nakazawa Y, Mishima Y. TeamSTEPPS introduction strategies for hospital infection control. 2017

TeamSTEPPS National Conference. Cleveland, June.

- 6) 吉川晃司, 坂本和美, 松澤真由子, 齋藤義弘, 清田浩, 堀 誠治, 小林寅結. 尿路由来 ESBL 産生大腸菌の検出状況および薬剤感受性の検討 (2012～2015 年). 第66回日本感染症学会東日本地方学術集会・第64回日本化学療法学会東日本支部総会合同学会. 東京, 10月.
- 7) 李 広烈, 澤木賢司, 宮島真希子, 保科斉生, 清水昭宏, 保阪由美子, 中澤 靖, 吉田正樹, 堀 誠治. 播種性 MAC 症の治療開始2年後に抗 IFN- $\gamma$ 抗体陽性と判明した1例. 第66回日本感染症学会東日本地方学術集会・第64回日本化学療法学会東日本支部総会合同学会. 東京, 10月.
- 8) 澤木賢司, 宮島真希子, 李 広烈, 保科斉生, 清水昭宏, 保阪由美子, 美島路恵, 中澤 靖, 吉田正樹, 堀 誠治. 当院で経験した症例から考える麻疹診療. 第66回日本感染症学会東日本地方学術集会・第64回日本化学療法学会東日本支部総会合同学会. 東京, 10月.
- 9) 中澤 靖. (パネルディスカッション1: 多職種で挑む周術期感染対策) 周術期感染対策と team-STEPPS. 第30回日本外科感染症学会総会学術集会. 東京, 11月.

## 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. 耳鼻咽喉科領域における周術期口腔機能管理の現状と課題

頭頸部がん治療に際する周術期口腔機能管理は、創部感染や誤嚥性肺炎などの術後合併症予防と、化学療法や放射線治療に伴う口腔粘膜炎などの口腔合併症の緩和を主目的とし、がん治療の質を担保するために不可欠な支持療法である。

当科では、周術期口腔機能管理を病院歯科の重要な存在意義と位置づけ、徹底した管理を実施すべく、その重要性の啓蒙、院内実施システムの構築、対象患者の治療に奔走している。耳鼻咽喉科、心臓外科、消化器外科、腫瘍・血液内科、呼吸器内科などの診療科より、保険収載初年度の2012年度は294症例、2013年度は492症例、2014年度は612症例、2015年度は584症例の口腔管理依頼を受け、多岐にわたる口腔管理を行なっている。診療科別内訳としては耳鼻咽喉科よりの頭頸部がん症例が最も多く、例年、依頼数全体の25%を超えている。これらの症例に対して、患者の心身の負担軽減に配慮しつつ、時間的制約のなかで確実な口腔機能管理を実施するためには、医科側の早期依頼に基づいて、がん治療前から口腔機能管理を開始することが重要である。周術期口腔機能管理の効果的な介入と周術期以降の継続的口腔管理のためには、がん治療病院あるいは院内歯科と地域歯科医療機関の密な連携構築が必要であり、これは今後の課題となろう。周術期口腔機能管理は、医科歯科連携による患者主体のチーム医療である。多職種間、多施設間で患者の全身状態、精神状態、社会的背景、原疾患の治療と予後などの情報を共有して、計画的かつ効率的に行うことが重要である。

#### II. MRONJ (Medication-related osteonecrosis of the jaw : MRONJ) に関する研究

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治療などに難治性である。また近年、BP製剤とは作用機序の異なる抗RANKL (Receptor Activator of NF- $\kappa$ B Ligand) 抗体製剤に関連する顎骨壊死も報告されている。さらに、がん治療において併用される血管新生阻害薬などの新規治療薬に関連した顎骨壊死の報告もされており、MRONJと総称されるようになった。

当院では、2014年1月から2016年1月でMRONJ発症状況は24例であった。また、新規治療薬の単体投与によるMRONJ症例は7例であった。年齢、性別、原疾患、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、ステロイド投与の有無、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、MRONJ発症に関して後ろ向きに検討した。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。

MRONJ症例は男性13例、女性11例で、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、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。

骨転移診療ガイドラインでは、ゾレドロネートやデノスマブは骨転移を有する肺癌、乳癌、前立腺癌、多発性骨髄腫に対して骨関連事象を抑制するために強く推奨されている。そのため、「地域がん診療連携拠点病院」である当院は、これらの薬剤の使用機会が多いことが示唆される。とくに、デノスマブは、MRONJ患者24症例中13例で発症時に使用されており、その利便性から今後の使用頻度の増加が示唆されるとともに、デノスマブ投与患者に対する顎骨壊死の前向きな調査が必要である。今後、デノスマブや血管新生阻害薬投与患者の増加と、高齢化による骨粗鬆症患者の増加や原因薬剤の長期投与などからMRONJ患者が増加する可能性が懸念される。しかし、これら薬剤の有益性は高く、MRONJの発症率は必ずしも高くはないため、患者が安心して医療あるいは歯科医療を享受できる医科歯科連携の構築に努める必要がある。

### Ⅲ. 新規三叉神経痛モデル動物の痛覚過敏発症に対するマクロファージの関与に関する研究

三叉神経痛は、Trigeminal root entry zone (TREZ)の脱髄により発症すると報告されている。これまでに上顎神経結紮や切断による三叉神経損傷モデルを用いての報告が多いが、実際の三叉神経痛モデルとしては異なる点が多い。今回、三叉神経節とTREZとの間の神経束に圧迫を加え、実際の三叉神経痛に近似したモデル動物を用いて、顔面部機械痛覚過敏に対するP2X<sub>3</sub>受容体とマクロファージの役割を検討した。SD雄性ラット(7週齢)の頭頂骨に直径1mmの小穴を介してガラス棒を挿入し、三叉神経節とTREZとの間の神経束を圧迫した。圧迫後、口髭部に機械、熱および冷刺激を加え逃避反射閾値を経日的に測定した。また、あらかじめ口髭部に逆行性トレーサー(FG)を投与したのち、圧迫後14日目に三叉神経節(TG)を摘出し、TGにおけるFG標識P2X<sub>3</sub>受容体陽性細胞数、Iba1(マクロファージマーカー)陽性細胞数およびTNF $\alpha$ 陽性細胞数の変化を免疫組織学的に解析した。さらに、口髭部へのP2X<sub>3</sub>受容体拮抗薬投与による機械刺激に対する逃避反射閾値の変化を解析した。圧迫後14日目に、口髭部への機械刺激に対する逃避反射閾値は有意に低下した。熱や冷刺激に対する逃避反射閾値に変化は見られなかった。また、圧迫側TGにおいて、FG標識P2X<sub>3</sub>受容体陽性TGニューロン数およびTNF $\alpha$ 陽性を示すIba1陽性細胞数が有意に増加した。さらに、口髭部へのP2X<sub>3</sub>受容体拮抗薬投与により圧迫後の機械刺激に対する逃避反射閾値の低下は有意に抑制された。三叉神経圧迫による口髭部の機械痛覚過敏は、TG内に出現したマクロファージから放出されるTNF $\alpha$ を介して口髭部投射TGニューロンのP2X<sub>3</sub>受容発現が亢進することによって発症する可能性が示唆された。

#### 「点検・評価」

##### 1. 周術期口腔機能管理の現状と課題

歯科における口腔管理は、がん治療や血管・心臓外科手術、その他多岐にわたる分野の医療の質を担保し、その完遂を支援する支持療法である。周術期口腔機能管理は、2012年に保険収載されて以来、口腔外科の治療と両輪をなす病院歯科外来診療の軸として広く実践されてきた。2018年度診療報酬改定において、人工股関節置換術や脳卒中に対する手術などが本口腔管理の対象症例として加えられ、適応症が拡大した。今後、より密接な院内外の医科歯科連携を駆使して、より効果的な周術期口腔機能

管理を実践・拡充することが重要である。

##### 2. MRONJに関する研究

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。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。今後さらにMRONJ症例を蓄積し、その病態と治療法について検討を行う必要がある。

##### 3. 新規三叉神経痛モデル動物の痛覚過敏発症に対するマクロファージの関与に関する研究

三叉神経痛モデル動物における痛覚過敏発症に関する基礎的研究は、日本大学生理学教室との共同研究として実施している。三叉神経痛の発症メカニズムを解明することを目的として、実際の臨床で遭遇する三叉神経痛に類似した神経束圧迫モデルを作製し、その病態解明を行なっている。これまでに活性化マクロファージより放出されたTNF $\alpha$ が発症に関与することが示唆され、さらなる研究の継続、発展が期待される。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Kodama H, Kuboki A, Hayashi K, Kojima H, Otori N. Prelacrimal approach for paediatric keratocystic odontogenic tumours involving the maxillary sinus. *B-ENT* 2017; 13: 321-6.
- 2) Batbold D<sup>1)</sup>, Shinoda M<sup>2)</sup>, Honda K<sup>2)</sup>, Furukawa A<sup>2)</sup>, Koizumi M, Akasaka R<sup>2)</sup>, Yamaguchi S<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> Tokyo Med Dent Univ), Iwata K<sup>2)</sup> (<sup>2</sup> Nihon Univ). Macrophages in trigeminal ganglion contribute to ectopic mechanical hypersensitivity following inferior alveolar nerve injury in rats. *J Neuroinflammation* 2017; 14(1): 249.
- 3) Yamamoto M<sup>1)</sup>, Kojoy U<sup>1)</sup>, Yanagisawa N (Showa Univ), Mitomo K<sup>1)</sup>, Takayama T, Sakiyama K (Meikai Univ), Abe S<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> Tokyo Dent Coll). Morphology and relationships of the biceps brachii and brachialis with the musculocutaneous nerve. *Surg Radiol Anat* 2018; 40(3): 303-11.
- 4) Takayama T, Ikai A, Hayashi K, Suzuki S. Carcinoma ex pleomorphic adenoma without malignant findings upon clinical in the palate. *J Oral Maxillofac Surg Med Pathol* 2018; 30(3): 286-9. Epub 2018 Mar 7.
- 5) 高山岳志, 林 勝彦, 秋山浩之, 加藤友莉奈, 高倉育子, 鈴木 茂. 薬剤関連顎骨壊死の発症状況に関する臨床的検討. *慈恵医大誌* 2017; 132 (5): 125-31.

6) 杉山雄紀, 高山岳志, 林 勝彦, 加藤友莉奈, 秋山浩之, 伊介昭弘. 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. 有病者歯医療 2017; 26(6): 465-70.

## II. 総 説

- 1) 林 勝彦. 耳鼻咽喉科領域における周術期口腔機能管理の現状と課題. 耳鼻展望 2017; 60(2): 95-103.
- 2) 杉崎正志. 顎関節脱臼の徒手整復に関する歴史的回顾 用語 (の変遷) について. 日顎関節誌 2018; 29(3): 137-45.
- 3) 杉崎正志. 顎関節脱臼の徒手整復に関する歴史的回顾 徒手整復法に関して. 紀元前時代. 日顎関節誌 2017; 29(3): 146-55.

## III. 学会発表

- 1) Hayashi K, Akiyama H, Nicol S (Univ Tasmania). (Poster) Absence of an articular disk in the platypus temporomandibular joint. 12th International Mammalogical Congress. Perth, July.
- 2) 丸本美奈子, 古市彩乃, 土屋絵美, 加藤友莉奈, 米澤輝久, 桐原有里, 伊介昭弘. (ポスター) 周辺性エナメル上皮腫の 1 例. 第 121 回成医会第三支部例会. 狛江, 7 月.
- 3) 秋山浩之, 林 勝彦, 杉崎正志, 雨宮俊彦<sup>1)</sup>, 本田和也<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> 日本大). (口頭) 単孔類カモノハシ顎関節の形態学的研究. 第 30 回日本顎関節学会総会・学術大会. 横浜, 7 月. [日顎関節誌 2017; 29(Suppl.): 91]
- 4) 小泉桃子, 岩田幸一<sup>1)</sup>, 篠田雅路<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> 日本大). (ポスター) 新規三叉神経痛モデル動物の顔面痛覚過敏発症に対するマクロファージの関与. 第 22 回日本口腔顔面痛学会学術大会. 横浜, 7 月.
- 5) Koizumi M, Shinoda M<sup>1)</sup>, Hayashi K, Iwata K<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> Nihon Univ). (Poster) TNF $\alpha$ R-P2X<sub>3</sub>R mechanisms in trigeminal ganglion neurons are involved in orofacial neuralgia associated with macrophage infiltration in the rat model of trigeminal nerve decompression. 10th Congress of the European Pain Federation, EFIC<sup>®</sup> (EFIC 2017). Copenhagen, Sept.
- 6) 丸本美奈子, 伊介昭弘, 土屋絵美, 米澤輝久, 桐原有里, 林 勝彦. (口頭) 歯根嚢胞を疑ったエナメル上皮腫の 1 例. 第 51 回日本口腔科学会関東地方部会学術集会および学術研修会. 東京, 9 月.
- 7) 桑迫翔子, 高山岳志, 林 勝彦, 秋山浩之, 加藤友莉奈, 伊介昭弘. (口頭) 自然排泄した長径 40mm の顎下腺管内唾石症の 1 例. 第 51 回日本口腔科学会関東地方部会学術集会および学術研修会. 東京, 9 月.
- 8) 桑迫翔子, 高山岳志, 林 勝彦, 秋山浩之, 加藤友

莉奈, 伊介昭弘. (口頭) 敗血症性肺塞栓症を合併した咀嚼筋間隙膿瘍の 1 例. 第 62 回日本口腔外科学会総会・学術大会. 京都, 10 月. [日口腔外誌 2017; 63(Suppl.): 246]

- 9) 米澤輝久, 桐原有里, 加藤友莉奈, 土屋絵美, 伊介昭弘. (ポスター) くる病患者にみられた多発性顎嚢胞の 2 例. 第 122 回成医会第三支部例会. 狛江, 12 月.
- 10) 古市彩乃, 高山岳志, 林 勝彦, 桑迫翔子, 富澤桃子, 伊介昭弘. (口頭) 悪性リンパ腫に併発した腫瘍随伴性天疱瘡の 1 例. 第 27 回日本有病者歯科医療学会総会・学術大会. 東京, 3 月. [第 27 回日本有病者歯科医療学会総会・学術大会プログラム・抄録集 2018; 142]
- 11) 田中桜丸<sup>1)</sup>, 城代英俊<sup>1)</sup>, 今村崇<sup>1)</sup>, 入江 功, 緒方理人<sup>1)</sup>, 植村 亮<sup>1)</sup>, 佐々木岳<sup>1)</sup>, 中村陽介<sup>1)</sup>, 林勝彦, 小笠原健文<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> 町田市民病院). (口頭) 気管切開を要した下顎骨非観血的整復固定術の 1 例. 第 27 回日本有病者歯科医療学会総会・学術大会. 東京, 3 月. [第 27 回日本有病者歯科医療学会総会・学術大会プログラム・抄録集 2018; 140]
- 12) 高倉育子, 小泉桃子, 押岡弘子, 常喜絢子, 伊藤優, 伊介昭弘, 林 勝彦. (口頭) 慢性肝疾患による血小板減少患者にルストロンボバクを投与し抜歯した 2 例. 第 27 回日本有病者歯科医療学会総会・学術大会. 東京, 3 月. [第 27 回日本有病者歯科医療学会総会・学術大会プログラム・抄録集 2018; 140]
- 13) 土屋絵美, 米澤輝久, 伊介昭弘, 加藤友莉奈, 桐原有里, 丸本美奈子, 林 勝彦. (口頭) 歯肉出血を契機に診断し得た von Willebrand 病患者の 1 例. 第 27 回日本有病者歯科医療学会総会・学術大会. 東京, 3 月. [第 27 回日本有病者歯科医療学会総会・学術大会プログラム・抄録集 2018; 162]

## V. その他

- 1) 鈴木 茂, 高山岳志. 当科における薬剤関連性顎骨壊死の臨床的検討. 大宮醫師會報 2017; 735: 392-3.

## 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  
(小児科学講座より出向中)  
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. コース外国語学Ⅲのユニット「医学英語専門文献抄読Ⅰ」：3年生(90分×20回)
2. コース臨床医学Ⅰのユニット「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. 初期研修(輸血療法の基本, 準備と手技)：研修医(7時間×7回)
5. 看護学科講義(輸血療法)：2年生(90分×1回)

輸血部では本学の医学生, 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実施した。担当は附属病院輸血部の医師, 臨床検査技師を中心に, 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. 脳腫瘍患者を対象としたアフエーシスによる単核球採取の現状と課題

当院では悪性神経腫瘍に対する免疫療法に用いる単核球を, 2013年からアフエーシスにより採取している。本法は自家末梢血幹細胞採取法として, 主に血液疾患患者を対象に行われてきたが, 神経症状を有することが多い脳腫瘍術後患者に対しては十分な情報を蓄積しているとはいいがたい。そこで加藤が中心となって現状把握とより安全なアフエーシスを目指して, これまでの症例をまとめて報告した。対象とした33例中, 26例に何らかの神経症状が認められ, アフエーシスにおいても19例(58%)に様々なイベントが生じた。何れも重篤ではなかったが, 通常のアフエーシスに比し患者の特性を考慮した対応が必要と考えられた。

#### 2. 造血細胞移植における造血細胞輸注時有害事象の実態調査

造血細胞移植(輸注)には様々な副反応を伴うことが知られているが, 移植法別の症状, 頻度など詳細は不明である。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と考えられ, 福島県立医科大(代表: 大戸 斉教授)を主管に2013年9月より全国16の施設からの登録が始まった。2016年7月末日までに1,125症例が集積され, 解析の結果, 以下の点が明らかとなった。1) 同種骨髄移植が最も高頻度で37.7%に何らかの副反応が生じた。特に血圧の上昇が多かった。2) 末梢血幹細胞移植では20.9%に副反応が見られ, 嘔気・嘔吐, 発熱, アレルギー症状が多かった。3) 3例に重篤な副反応がみられた(アナフィラキシー, 呼吸障害, 腎障害)。4) 多変量解析で輸血の既往が副反応のリスク因子であることが判明した。以上から輸血副反応と同様, 造血細胞移植においてもヘモビジランス同様の対応が求められよう。

3. その他, 当院からの報告や多施設共同研究など確立している輸血検査であるが, 今でも判断に迷う検体に遭遇することがある。急性骨髄性白血病患者の血液型検査で, オモテ・ウラ不一致となり, キメラや亜型, あるいは抗原減弱かの検討が必要となった。山下によって報告されたが, 安全な輸血臨床には適切な対応が必要である。当院では輸血部のみがオーダーリングシステム未導入ということで, 2018年の電子カルテ導入前には整えておく必要があった。短期間ではあったが各部門の協力によりスムーズに導入ができたことはチーム医療の成果であり, 伊藤によって示された。田崎は学会認定・臨床輸血看護師制度の責任者として, 特に輸血看護教育の充実をはかるため, e-learningの構築やテキストの刊行, セミナーの企画などを進めている。その一環として約1,000人の輸血看護師を対象としたアンケート調査を実施し, 結果を報告した。

#### 「点検・評価」

輸血部門は安全な血液製剤の迅速供給, 及びその適正使用の教育と啓発であることは言わずもがなである。中でも的確な輸血検査が安全性の担保には重要で, ほぼ確立したとはいえ, 今でも稀ながら判断に迷う結果に遭遇する。山下の報告のごとく, 日々の輸血検査を丁寧に検証することで, より安全な輸血に寄与できる。今後も科学的な視点を失うことなく検査を進めていく。輸血部門のもうひとつの支柱に細胞治療の支援がある。アフエーシスは血液内

のある細胞集団を選択的に収集する方法であり、これまで血液疾患患者を対象に行われてきた。最近、樹状細胞療法に本法を用いているが、対象患者が脳神経外科の術後患者であり、副反応の種類、頻度も多様である。加藤の報告はそれを示したもので、自施設のみならず他施設にとっても重要な情報といえる。今後も安全を最重視した細胞の採取、提供を進めていきたい。

多施設共同研究として、上記の「造血細胞輸注時の有害事象」のほかに、「小児のアフェレーシス」に関する情報の提供を行い、福島県立医科大学から報告がなされた。0～10歳までの計93名（267回のアフェレーシス）を対象とした後方視的検討で、有害事象は31件（11.6%）にみられ、1例（1歳、体重9.6kg）はショックで救急対応を要した。しかし、全体の評価では10kg未満でも慎重に対応することでアフェレーシスが可能であることが示された。また、現在、進行中の研究として「小児の赤血球同種抗体」についての多施設研究がある。特に0歳児では抗体を作りにくいとされているが、大規模なデータがなく、この結果は新生児の輸血を考える上で極めて貴重な情報になるばかりか、同種免疫の視点でも重要である。また、血液製剤の使用指針が改定されたことから「血液疾患患者を対象とした赤血球輸血のtrigger値」に関する研究も進んでいる。わが国における輸血の現状を把握し、新指針の妥当性、及び今後の輸血療法のあり方を考える上で一石を投じることになろう。輸血関連急性肺障害と並んで重要な「輸血関連循環負荷（TACO）に関する実態調査」も行われており、これまで曖昧であった本邦におけるTACOの現状が明らかになると思われる。

2017年は電子カルテの導入に向けた準備で、なかなか科学的な検討ができなかった。その前年によく輸血部にオーダーリングが導入されたことから伊藤がその経緯などを報告したが、今後は2017年から導入したクリオプレシピテートの有効性、臨床的意義、cost-effectivenessなどを検討し、またバッグ破損に伴う製剤汚染を実験的に検証する予定である。教育研究活動が大学病院の使命であり、それが医学の発展に繋がるよう取り組んでいきたい。

## 研究業績

### II. 総説

- 1) 田崎哲典. MT Seminar TRALI・TACOの疾患概念と鑑別. Med Technol 2017; 45(6): 627-32.

### III. 学会発表

- 1) Ikeda K<sup>1</sup>), Okuyama Y (Komagome Hosp), Yamada-Fujiwara M (Tohoku Univ), Kanamori H (Kanagawa Cancer Ctr), Fujiwara S<sup>2</sup>), Muroi K<sup>2</sup>), Mori T (Keio Univ), Kasama K, Iseki T (Chiba Univ), Nagamura-Inoue T (Tokyo Univ), Fujii N (Okayama Univ), Ashida T (Kindai Univ), Kameda K<sup>2</sup>) (<sup>2</sup>Jichi Med Univ), Hirose A (Osaka City Univ), Takahashi T (Shimane Univ), Nagai K (Nagasaki Univ), Minakawa K<sup>1</sup>), Tanosaki R (Nat'l Cancer Ctr), Ohto H<sup>1</sup>) (<sup>1</sup> Fukushima Med Univ). Adverse events associated with cryopreserved and non-cryopreserved hematopoietic stem cell infusion: a prospective and multicenter surveillance study. 59th ASH (American Society of Hematology) Annual Meeting, Atlanta, Dec. [Blood 2017; 130(Suppl.1): 1968]
- 2) 田崎哲典, 牧野茂義 (虎の門病院), 水田秀一 (豊橋医療センター), 梶原道子 (東京医科歯科大), 松本雅則 (奈良県立医科大), 大久保光夫 (つばさ総合診療所), 大戸 斉 (福島県立医科大). 学会認定・臨床輸血看護師アンケート結果. 第65回日本輸血細胞治療学会総会. 千葉, 6月. [日輸血細胞治療会誌 2017; 63(3): 452]
- 3) 加藤陽子, 赤崎安晴, 笠間絹代, 古川悠太, 早川修司, 飛内英里, 岡田亜由美, 山下香奈子, 伊藤幸子, 上村朋子, 石井謙一郎, 堀口新悟, 長谷川智子, 田崎哲典. 悪性神経腫瘍に対する樹状細胞と腫瘍細胞の融合細胞を用いた免疫療法における輸血部での末梢血単核球採取の現状と課題. 第65回日本輸血細胞治療学会総会. 千葉, 6月. [日輸血細胞治療会誌 2017; 63(3): 419]
- 4) 山下香奈子, 堀口新悟, 石井謙一郎, 上村朋子, 伊藤幸子, 石橋美由紀, 岡田亜由美, 飛内英里, 影山有美子, 早川修司, 古川悠太, 笠間絹代, 加藤陽子, 田崎哲典. 血液型判定に混乱をきたした1症例. 第65回日本輸血細胞治療学会総会. 千葉, 6月. [日輸血細胞治療会誌 2017; 63(3): 457]
- 5) 伊藤幸子, 堀口新悟, 石井謙一郎, 上村朋子, 石橋美由紀, 山下香奈子, 岡田亜由美, 飛内英里, 影山有美子, 早川修司, 古川悠太, 笠間絹代, 加藤陽子, 田崎哲典. 当院における輸血オーダーリングシステム導入について. 第65回日本輸血細胞治療学会総会. 千葉, 6月. [日輸血細胞治療会誌 2017; 63(3): 529]
- 6) 長谷川智子, 堀口新悟, 市井直美, 石井謙一郎, 伊藤幸子, 石橋美由紀, 山下香奈子, 岡田亜由美, 飛内英里, 影山有美子, 早川修司, 堀 淑恵, 芳村浩明, 丹野純子, 中川知佐子, 成田浩人, 笠間絹代, 吉田 博, 増岡秀一, 田崎哲典. 輸血用血液製剤に対する放射線照射装置が抱える問題点 (第2報). 第65回日本輸血

細胞治療学会総会. 千葉, 6月. [日輸血細胞治療会誌 2017; 63(3): 433]

- 7) 大原喜裕<sup>1)</sup>, 大戸 齊<sup>1)</sup>, 田崎哲典, 佐野秀樹<sup>1)</sup>, 望月一弘<sup>1)</sup>, 赤井畑美津子<sup>1)</sup>, 小林正悟<sup>1)</sup>, 藁谷朋子<sup>1)</sup>, 伊藤正樹<sup>1)</sup>, 細矢光亮<sup>1)</sup>, ノレット・ケネス・エリック<sup>1)</sup>, 池田和彦<sup>1)</sup>, 小川千登世(国立がん研究センター), 菅野隆浩(福島赤十字血液センター), 色摩弥生<sup>1)</sup>, 菊田 敦<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> 福島県立医科大). 末梢血幹細胞採取を目的とした小児アフレーシス法の総合的最適化及び安全性における検討. 第109回日本輸血細胞治療学会東北支部例会. 山形, 2016年9月. [日輸血細胞治療会誌 2017; 63(1): 62-3]
- 8) 藤原実名美(東北大), 池田和彦<sup>1)</sup>, 藤原慎一郎<sup>2)</sup>, 室井一男<sup>2)</sup>, 金森平和(神奈川県立がんセンター), 奥山美樹(がん・感染症センター都立駒込病院), 芦田隆司(近畿大), 亀田和明<sup>2)</sup> (<sup>2</sup> 自治医科大), 長村登紀子(東京大), 田崎哲典, 高橋 勉(島根大), 森毅彦(慶應義塾大), 井関 徹<sup>3)</sup>, 日野雅之<sup>3)</sup> (<sup>3</sup> 千葉大), 篠原明仁(東京女子医科大), 田野崎隆二(国立がん研究センター), 大戸 齊<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> 福島県立医科大). 造血幹細胞輸注時の有害事象に関する多施設共同前向き観察研究(中間報告). 第109回日本輸血細胞治療学会東北支部例会. 山形, 2016年9月. [日輸血細胞治療会誌 2017; 63(1): 63-4]
- 9) 奥山美樹(がん・感染症センター都立駒込病院), 池田和彦<sup>1)</sup>, 藤原実名美(東北大), 藤原慎一郎<sup>2)</sup>, 室井一男<sup>2)</sup>, 金森平和(神奈川県立がんセンター), 藤井伸治(岡山大), 芦田隆司(近畿大), 亀田和明<sup>2)</sup> (<sup>2</sup> 自治医科大), 長村(井上)登紀子(東京大), 田崎哲典, 高橋 勉(島根大), 森 毅彦(慶應義塾大), 井関 徹(千葉大), 廣瀬朝生(大阪市立大), 長井一浩(長崎大), 田野崎隆二(国立がん研究センター), 大戸 齊<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> 福島県立医科大). 造血幹細胞輸注に伴う有害事象に関する多施設共同前向き観察研究. 第65回日本輸血細胞治療学会総会. 千葉, 6月. [日輸血細胞治療会誌 2017; 63(3): 427]
- 10) 皆川敬治<sup>1)</sup>, 池田和彦<sup>1)</sup>, 藤原実名美(東北大), 藤原慎一郎<sup>2)</sup>, 室井一男<sup>2)</sup>, 金森平和(神奈川県立がんセンター), 藤井伸治(岡山大), 奥山美樹(がん・感染症センター都立駒込病院), 芦田隆司(近畿大), 亀田和明<sup>2)</sup> (<sup>2</sup> 自治医科大), 長村(井上)登紀子(東京大), 笠間絹代, 高橋 勉(島根大), 森 毅彦(慶應義塾大), 井関 徹(千葉大), 廣瀬朝生(大阪市立大), 長井一浩(長崎大), 田野崎隆二(国立がん研究センター), 大戸 齊<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> 福島県立医科大). 造血幹細胞輸注に伴う多施設共同前向き研究から抽出された有害事象の危険因子に関する検討. 第111回日本輸血細胞治療学会東北支部例会. 盛岡, 9月. [日輸血細胞治療会誌 2017; 63(6): 803]

- 11) 北澤淳一(青森県立中央病院), 田崎哲典, 大戸 齊(福島県立医科大). 学会認定・臨床輸血看護師による, より安全で適正な輸血の推進. 第27回日本産婦人科・新生児血液学会学術集会. 福島, 6月. [日産婦人科新生児血液会誌 2017; 27(1): S-73-4]

#### IV. 著 書

- 1) 田崎哲典. 第3章: 外科的治療を支える分野 E. 輸血療法. 矢永勝彦, 高橋則子編. 臨床外科看護総論: 系統看護学講座別巻. 第11版. 東京: 医学書院, 2017. p.124-36.
- 2) 田崎哲典. 2. 血液製剤の管理と使用指針 総論, 10. 輸血副作用とその対策, 12. 輸血に関する法制度, 倫理等. 学会認定・臨床輸血看護師制度カリキュラム委員会編. 看護師のための臨床輸血: 学会認定・臨床輸血看護師テキスト. 第2版. 東京: 中外医学社, 2017. p.3-11, 98-108, 122-7.
- 3) 田崎哲典. 血液 62. 血液製剤. 福井次矢<sup>1)</sup> 総監修, 小松康宏<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> 聖路加国際病院), 渡邊裕司(浜松医科大) 編. Pocket Drugs 2018. 東京: 医学書院, 2018. p.445-58.

# 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. 糖尿病ラット骨格筋の筋萎縮とミトコンドリア機能

近年、代謝障害に起因する病態予防と改善に骨格筋の量・機能保持の重要性が指摘されている。WBN/Kob-fatty ラットは肥満・糖尿病・慢性膵炎を発症し、骨格筋の発達不良も来す興味深いモデルである。当該ラットの萎縮筋の特徴と食餌制限下の運動介入効果を調べるために、生後6週齢のWBN/Kob-fatty 雄性ラットを肥満（筋発達不良）群（n=10）、食餌制限群（n=8）、食餌制限+運動負荷群（n=9）に分けた。対照には近縁で非肥満のWBN/Kob 雄性ラット（n=6）を用いた。食餌制限は肥満群の約70%に制限給餌し、運動負荷は加負荷式自発走運動で、いずれも介入期間は6週間とした。対照群に比べて肥満群では有意にヒラメ筋と足底筋の筋重量が低下していたが、食餌制限+運動群で両筋の湿重量低下が軽減し、食餌制限単独では重量低下が増悪した。足底筋では対照群に比べて肥満群で糖取り込みマーカー、ミトコンドリアの品質管理・分裂の各マーカーが低下し、マイトファジーが亢進していた。食餌制限+運動の介入はこれらの低下を抑制し、さらにミトコンドリアの生合成・品質管理・代謝調節・融合の各マーカータンパク質発現量が増加し、マイトファジーが抑制された。ヒラメ筋では、対照群に比べて肥満群でミトコンドリア含量の低下とマイトファジーの亢進がみられたのみで、食餌制限+運動の介入では糖取り込みマーカー、ミトコンドリア含量の増加とマイトファジーの抑制がみられた。結果は食餌制限単独の介入効果は総じて小さく、ミトコンドリアの量・機能保持が骨格筋量や代謝調節に相関し、病態の発症や食餌制限・運動の介入効果に寄与するとする立場を支持した。

#### II. 遠心性収縮が筋節内微細構造と筋増強シグナルに及ぼす影響

遠心性収縮を筋力増強リハビリテーションに応用

する基礎検討として、ラット足底筋に筋血流維持の条件下で収縮負荷を与え、その後の筋細胞シグナルと筋節内微細構造変化を評価した。収縮負荷条件は3秒毎に10回の等尺性収縮、低、中、高強度の遠心性収縮および30回の低強度遠心性収縮とし、収縮負荷1時間後の摘出筋で細胞内シグナルと筋節内微細構造を評価した。中・高強度遠心性収縮は収縮負荷1時間後の張力低下、X線回折法で評価した筋節内微細構造の劣化が顕著であったが、低強度遠心性収縮は負荷回数にかかわらず、張力低下と筋節内微細構造の劣化は僅かであった。中・高強度遠心性収縮ではタンパク質合成シグナルの活性化と分解シグナルの不活性化が認められたが、低強度遠心性収縮でも同様のシグナル変化が生じていた。低強度遠心性収縮は筋微細構造を維持しながら筋力増強シグナルを有意に増加させることからリハビリテーションへの応用が期待できることが示唆された。

#### III. 筋MRIのT2緩和時間の変化は神経原性筋萎縮に先行する

神経原性筋萎縮の早期診断と介入には、明らかな筋萎縮に先行する変化を捉える必要がある。筋線維内で筋タンパクと相互作用する水分子が、筋線維の状態変化を鋭敏に反映して変化することを我々は見出していることから、水分子の状態が筋線維の初期変化を早期から反映するのではないかと考えた。そこで除神経モデルラットの筋をMRIでみた時の水分子の経時変化が筋萎縮に先行するかを検討した。Wistar 系雄性ラットの片側坐骨神経を大腿部で一部切除し、他方は坐骨神経の剖出のみ行うSham側とした。動物用MRI装置（Bruker, BioSpec 94/20 USR (9.4T)）を用い、下腿のT2強調画像を経時取得した。画像から筋体積を評価し、T2mapでT2緩和時間を測って筋の水分子の状態変化を検討した。結果として、片側除神経後4日目まではSham側と除神経側の筋体積は同等だったが、7日目以降では除神経側が小さくなり、28日目では6割程度に萎縮した。T2緩和時間は両側とも6時間後をピークに同程度に延長し、約24時間後までに一旦もとのT2緩和時間に戻った。その後3日目頃からT2緩和時間は除神経側で短縮、Sham側で逆に延長の挙動解離の傾向を示した。この解離は明らかな筋体積変化に先行していた。T2緩和時間を観察すれば、神経原性筋萎縮の早期診断・早期介入ができそうだ。

#### IV. 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。一方で納豆などの大豆食品やチーズ等に含まれているポリアミンは生理活性物質で、細胞増殖に関与している。今回、我々はポリアミンの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解析した。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有意に増加させた。さらに、興奮収縮連関もポリアミン添加群で増強した。これらの結果は、ポリアミンは骨格筋幹細胞の分化過程を促進して収縮機能を増強し、筋肥大を起こす作用を持つことを示唆する。

#### V. 培養心筋と心臓に対するポリアミンの効果

細胞増殖因子ポリアミンは膜興奮に重要なイオンチャネルを修飾する作用も持つ。運動誘発性ラット肥大心でポリアミン濃度上昇も報告されているが、ポリアミンの心肥大や不整脈誘発作用は検証されていない。そこで、ポリアミンの心筋興奮活動への影響をラットの培養心筋細胞と個体で調べた。培養細胞の興奮は蛍光色素法で、個体での興奮活動は心電図で調べた。個体での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。ポリアミンは拍動性培養心筋細胞への直接投与で拍動頻度を抑制し、個体への短期経静脈投与で徐脈を起こした。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。ポリアミンは心筋細胞に徐脈性変化を起こしたが、長期経口投与では運動負荷の有無によらず心電図波形と心形態に顕著な影響を及ぼさなかった。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. 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、医学科2年生のコース基礎医科学Iのユニット「自然と生命の理」選択実習（骨格筋の収縮機能評価）、医学科3年生のコース研究室配属を担当した。

##### 2. 研究活動

成果は国内欧文誌総説1編、海外欧文誌原著1編、国内学会発表6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。脂肪肝の予防と改善に向けた基礎研究成果を蓄積していきたい。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細胞内シグナル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示す成果を得た。その他、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研究を継続している。

##### 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

##### I. 原著論文

- 1) Kurosaka Y<sup>1)</sup>, Shiroya Y<sup>1)</sup>, Yamauchi H, Kitamura H (Univ Marketing Distribution Sci), Minato K<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Wayo Women's Univ). Characterization of fat metabolism in the fatty liver caused by a high-fat, low-carbohydrate diet: a study under equal energy conditions. *Biochem Biophys Res Com* 2017; 487(1): 41-6.

##### II. 総説

- 1) Kurosaka Y<sup>1)</sup>, Yamauchi H, Takemori S, Minato K<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Wayo Women's Univ). Protective effects of dietary restriction and physical exercise on intrahepat-

ic fat accumulation. J Phys Fitness Sports Med 2018; 7(1) : 9-14.

### III. 学会発表

- 1) Yamauchi H, Zeng R, Kurosaka Y<sup>1)</sup>, Minato K<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Wayo Women's Univ), Takemori S. (Poster) Sarcopenia and mitochondrial function in WBN/Kob-Fatty rats. 第72回日本体力医学会大会. 松山, 9月. [J Phys Fitness Sports Med 2017; 6(6) : 431]
- 2) Yamauchi H, Kurosaka Y<sup>1)</sup>, Minato K<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Wayo Women's Univ), Takemori S. (Poster) The correlation of mitochondrial metabolic adaptation with calcium uniporter expression in rat skeletal muscle. 第95回日本生理学会大会. 高松, 3月. [J Physiol Sci 2018; 68(Suppl.1) : 176]
- 3) Yamazawa T, Murayama T<sup>1)</sup>, Ohkido M, Yamaguchi M, Yamauchi H, Takemori S, Sakurai T<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Jun-tendo Univ), Ohno T. (Oral) Role of polyamines in skeletal muscle hypertrophy. 第72回日本体力医学会大会. 松山, 9月. [J Phys Fit Sports Med 2017; 6(6) : 428]
- 4) Yamaguchi M, Yamazawa T, Ohkido M, Yamauchi H, Ikeda M, Morimoto S, Takemori S. (Oral) Does polyamine administration affect cardiac structure and function of athletes' heart? 第72回日本体力医学会大会. 松山, 9月. [J Phys Fit Sports Med 2017; 6(6) : 445]
- 5) Hirano K, Yamauchi K, Nakahara N, Hiratsuka R, Yamaguchi M, Takemori S. (Poster) The effect of eccentric contraction on sarcomere structure and muscle anabolic signals. 第72回日本体力医学会大会. 松山, 9月. [J Phys Fit Sports Med 2017; 6(6) : 417]
- 6) Nakahara N, Nakahara M, Itaki H, Yamauchi H, Takemori S. (Poster) T2-relaxation change precedes denervation-induced muscle atrophy. 第72回日本体力医学会大会. 松山, 9月. [J Phys Fit Sports Med 2017; 6(6) : 421]

## 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

2017年度に本研究室は以下の課目を担当した。

医学科：コース基礎医科学Ⅱのユニット「機能系実習（生理学系）」，コース研究室配属，コース臨床基礎医学のユニット「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

長期宇宙滞在では骨格筋の萎縮や体性感覚の乱れが生じる。我々は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することを目指している。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，データの解析を行っている。

##### 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响に関する研究

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や遺伝子情報を分析することにより，生体への影響を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。主な理由のひとつに宇宙空間環境では，生体試料を得にくいことである。そこで宇宙における医学生物学的影响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利用し，長期宇宙滞在宇宙飛行士の毛根の遺伝子解析を進めている。この結果の一部は，PLoS

One に発表をし、毛幹分析結果については、さらなる解析を進めている。

### 3. 細胞内 $\text{Ca}^{2+}$ 動態が筋ジストロフィー病態に及ぼす影響の検討

Duchenne 型筋ジストロフィー (DMD) やその軽症型である Becker 型筋ジストロフィー (BMD) はジストロフィン遺伝子変異で発症することが知られている。DMD の筋細胞はジストロフィンが欠失していることにより脆弱で細胞外からの  $\text{Ca}^{2+}$  流入の影響を受けやすく、この細胞質への  $\text{Ca}^{2+}$  流入は慢性炎症や進行性の再生不良、線維化を惹き起こす。一方で、筋小胞体のリアノジン受容体 (RyR1) や細胞質から筋小胞体に  $\text{Ca}^{2+}$  を取り込む SERCA の機能と DMD, BMD のような病態の重症度との関係は明らかとなっていない。そこで我々はジストロフィンエクソン 45-55 を欠失した短縮型ジストロフィンのみが産生される BMD モデルマウスを新たに作出し、DMD モデルマウスの  $[\text{Ca}^{2+}]_i$  動態と比較することで、DMD 病態における  $[\text{Ca}^{2+}]_i$  動態を調節する分子を同定したいと考えている。この研究からエクソン 45-55 を欠失した短縮型ジストロフィンは全長ジストロフィンと同等の細胞膜保護機能を有し、筋機能も概ね回復する一方で、神経型一酸化窒素合成酵素の局在変化により RyR1 がニトロシル化され、DMD モデルマウスと同程度  $[\text{Ca}^{2+}]_i$  濃度が上昇していた。一方で、BMD モデルマウスの SERCA 機能は DMD モデルマウスとは異なり、野生型と同等に維持されていたことから、病態の重症度に筋小胞体の RyR1 や SERCA を介した  $[\text{Ca}^{2+}]_i$  動態が関与している可能性が考えられた。現在、SERCA の機能調節分子に注目を DMD に対する治療法の探索を行っている。将来的にはこの分子を標的とした DMD 治療薬の開発を目指している。

さらに、SERCA の機能調節分子を制御することで、骨格筋内の細胞内  $\text{Ca}^{2+}$  動態と筋の可塑性との関係も明らかにしたいと考えている。

## 【点検・評価】

### 1. 教育

2017 年度は 2016 年度と同様の講義科目を受け持つとともに、コース研究室配属の担当を再開した。

### 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, 国立精神・神経医療研究センター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 10 月に NASA 留学から帰国し、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。2017 年度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。研究活動の成果として、2017 年度は原著英文論文 3 編を発信することが出来た。

### 3. その他の学外活動

社会的活動としては、引き続き、本研究室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) Ohira T, Higashibata A, Seki M, Kurata Y, Kimura Y, Hirano H, Kusakari Y, Minamisawa S, Kudo T, Takahashi S, Ohira Y, Furukawa S. The effects of heat stress on morphological properties and intracellular signaling of denervated and intact soleus muscles in rats. *Physiol Rep* 2017; 5(15): e13350.
- 2) Wada E<sup>1)</sup>, Tanihata J, Iwamura A (Osaka Univ), Takeda S (NCNP), Hayashi KY<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Tokyo Med Univ), Matsuda R (Univ Tokyo). Treatment with the anti-IL-6 receptor antibody attenuates muscular dystrophy via promoting skeletal muscle regeneration in dystrophin-/utrophin-deficient mice. *Skelet Muscle* 2017; 7(1): 23.
- 3) Hyzewicz J<sup>1)</sup>, Tanihata J, Kuraoka M<sup>1)</sup>, Nitahara-Kasahara Y<sup>1)</sup>, Beylier T<sup>1)</sup>, Ruegg UT (Univ Geneva), Vater A (NOXXON Pharma), Takeda S<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>NCNP). Low-intensity training and the C5a complement antagonist NOX-D21 rescue the mdx phenotype through modulation of inflammation. *Am J Pathol* 2017; 187(5): 1147-61.

### II. 総説

- 1) 谷端 淳, 武田伸一 (国立精神・神経医療研究センター). 【運動器-エネルギー代謝連関】骨格筋内の遺伝子調節を介した全身のエネルギー代謝制御機構. *Clin Calcium* 2018; 28(1): 23-9.

### III. 学会発表

- 1) Tanihata J, Nagata T<sup>1)</sup>, Ito N<sup>1)</sup>, Saito T<sup>1)</sup>, Nakamura A (Shinshu Univ), Minamisawa S, Aoki Y<sup>1)</sup>, Takeda S<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>NCNP). (Poster) Cytosolic  $\text{Ca}^{2+}$  dynamics through the SR is associated with pathology of muscular dystrophy. 20th International Symposium on Calcium Binding Proteins and Calcium Function in Health and Disease (CaBP20). Awaji, Oct.
- 2) Terada M, Schreurs AS<sup>1)</sup>, Shirazi Y<sup>1)</sup>, Alwood J<sup>1)</sup>, Tahimic C<sup>1)</sup>, Sowa MB<sup>1)</sup>, Globus R<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>NASA Ames

- Res Ctr) (Poster) Effects of ionizing radiation on murine gene expression in skin and bone. 2017 NASA Human Research Program Investigators' Workshop (HRP IWS 2017). Galveston, 2017 Jan.
- 3) Terada M, Tahimic C<sup>1</sup>, Sowa MB<sup>1</sup>, Schreurs AS<sup>1</sup>, Shirazi Y<sup>1</sup>, Alwood J<sup>1</sup>, Globus R<sup>1</sup> (<sup>1</sup>NASA Ames Res Ctr) (Poster) Ionizing radiation affects gene expressions on mice skin and bone. ISS R&D (International Space Station Research and Development) Conference 2017. Washington, D.C., July.
- 4) Tanihata J, Fujimoto Y, Akaike T, Kusakari Y, Morimoto S (Int Univ Health Welfare), Minamisawa S. (Poster) Troponin T amino acid mutation ( $\Delta$ K210) knock-in mice as an infant-onset dilated cardiomyopathy model. The 8th TAKAO International Symposium on Molecular Mechanism of Cardiopulmonary Disease. Matsue, Oct.
- 5) Takizawa H<sup>1</sup>, Hara Y<sup>1</sup>, Miyatake S<sup>1</sup>, Tanihata J, Mizobe Y<sup>1</sup>, Saito T<sup>1</sup>, Takeda S<sup>1</sup>, Aoki Y<sup>1</sup> (<sup>1</sup>NCNP). (Poster) Functional analysis of MyoD-transduced fibroblasts and urine-derived cells from healthy individual and patients with Duchenne muscular dystrophy. XXIII World Congress of Neurology. Kyoto, Sept.
- 6) 柴崎浩之<sup>1</sup>, 倉岡睦季<sup>1</sup>, 松坂泰成<sup>1</sup>, 谷端 淳, 内海文彰<sup>2</sup>, 田沼靖一<sup>2</sup> (<sup>2</sup>東京理科大), 今村道博<sup>1</sup>, 武田伸一<sup>1</sup> (<sup>1</sup>国立精神・神経医療研究センター). (ポスター) ジストロフィン欠損における血清 microRNA の解析. 2017 年度生命科学系学会合同年次大会 (第 40 回日本分子生物学会年会・第 90 回日本生化学会大会). 神戸, 12 月.
- 7) 細川元靖<sup>1</sup>, 武内章英<sup>1</sup>, 谷端 淳, 飯田 慶<sup>1</sup>, 武田伸一 (国立精神・神経医療研究センター), 萩原正敏<sup>1</sup> (<sup>1</sup>京都市大). (口頭) Sfpq 欠損は超長鎖遺伝子の発現を減少させ、重篤な筋成長不全を伴う代謝性ミオパチーを引き起こした. 第 93 回日本解剖学会近畿支部学術集会. 大津, 11 月.
- 8) 谷端 淳, 永田哲也<sup>1</sup>, 青木吉嗣<sup>1</sup>, 南沢 享, 武田伸一<sup>1</sup> (<sup>1</sup>国立精神・神経医療研究センター). (口頭) 筋ジストロフィー病態における細胞内 Ca<sup>2+</sup> 動態の解明と新規治療法の開発. 第 247 回生理学東京談話会. 東京, 10 月.
- 9) 和田英治<sup>1</sup>, 谷端 淳, 岩村 憲 (大阪大), 武田伸一 (国立精神・神経医療研究センター), 林由起子<sup>1</sup> (<sup>1</sup>東京医科大), 松田良一 (東京大). (口頭) 抗 IL-6 受容体抗体によるデュシェンヌ型筋ジストロフィーモデルマウスの筋病態改善効果. 第 247 回生理学東京談話会. 東京, 10 月.
- 10) Tanihata J, Nagata T<sup>1</sup>, Ito N<sup>1</sup>, Saito T<sup>1</sup>, Nakamura A (Shinshu Univ), Minamisawa S, Aoki Y<sup>1</sup>, Takeda S<sup>1</sup> (<sup>1</sup>NCNP). (Poster) Cytosolic Ca<sup>2+</sup> dynamics through the SR is associated with pathology of muscular dystrophy. 第 3 回 Neo Vitamin D Workshop 学術集会. 東京, 8 月.
- 11) 谷端 淳, 永田哲也<sup>1</sup>, 伊藤尚基<sup>1</sup>, 齊藤 崇<sup>1</sup>, 中村昭則 (信州大), 南沢 享, 青木吉嗣<sup>1</sup>, 武田伸一<sup>1</sup> (<sup>1</sup>国立精神・神経医療研究センター). (ポスター) 筋ジストロフィー病態における細胞内 Ca<sup>2+</sup> 動態の解明と新たな治療法の開発. 日本筋学会第 3 回学術集会. 東京, 8 月.
- 12) 南沢 享, 谷端 淳, 藤本義隆, 赤池 徹, 草刈洋一郎, 森本幸生 (国際医療福祉大). (ポスター) 乳児期発症拡張型心筋症モデルとしてのトロポニン T アミノ酸変異 ( $\Delta$ K210) ノックインマウス. 日本筋学会第 3 回学術集会. 東京, 8 月.
- 13) 滝澤歩武<sup>1</sup>, 原 裕子<sup>1</sup>, 宮武正太<sup>1</sup>, 谷端 淳, 溝部吉高<sup>1</sup>, 渡邊健太<sup>2</sup>, 富成 司<sup>2</sup>, 斎藤 崇<sup>1</sup>, 稲田全規<sup>2</sup> (<sup>2</sup>東京農業工業大), 西野一三<sup>1</sup>, 武田伸一<sup>1</sup>, 青木吉嗣<sup>1</sup> (<sup>1</sup>国立精神・神経医療研究センター). (ポスター) Establishment of MYOD-transduced fibroblasts and urine-derived cells from healthy individual. 日本筋学会第 3 回学術集会. 東京, 8 月.
- 14) 細川元靖<sup>1</sup>, 武内章英<sup>1</sup>, 谷端 淳, 飯田 慶<sup>1</sup>, 武田伸一 (国立精神・神経医療研究センター), 萩原正敏<sup>1</sup> (<sup>1</sup>京都市大). (ポスター) RNA 結合タンパク質 Sfpq は骨格筋成長に必須である超長鎖遺伝子の発現を制御する. 日本筋学会第 3 回学術集会. 東京, 8 月.
- 15) 松坂泰成<sup>1</sup>, 谷端 淳, 大島淑子<sup>1</sup>, 山田大輔<sup>1</sup>, 関口正幸<sup>1</sup>, 宮武正太<sup>1</sup>, 青木吉嗣<sup>1</sup>, 井上-上野由紀子<sup>1</sup>, 井上高良<sup>1</sup>, 武田伸一<sup>1</sup>, 橋戸和夫<sup>1</sup> (<sup>1</sup>国立精神・神経医療研究センター). (ポスター) DMD モデルマウスにおける Smpd3 遺伝子機能欠損による骨格筋再生効果および情動行動への影響. 日本筋学会第 3 回学術集会. 東京, 8 月.
- 16) 柴崎浩之<sup>1</sup>, 倉岡睦季<sup>1</sup>, 松坂泰成<sup>1</sup>, 谷端 淳, 内海文彰<sup>2</sup>, 田沼靖一<sup>2</sup> (<sup>2</sup>東京理科大), 今村道博<sup>1</sup>, 武田伸一<sup>1</sup> (<sup>1</sup>国立精神・神経医療研究センター). (ポスター) 筋ジストロフィーイヌモデルを用いた血清 microRNA の解析. 日本筋学会第 3 回学術集会. 東京, 8 月.
- 17) 細川元靖<sup>1</sup>, 武内章英<sup>1</sup>, 谷端 淳, 飯田 慶<sup>1</sup>, 武田伸一 (国立精神・神経医療研究センター), 萩原正敏<sup>1</sup> (<sup>1</sup>京都市大). (ポスター) RNA 結合タンパク質 Sfpq は骨格筋成長に必須である超長鎖遺伝子の発現を制御する. 第 19 回日本 RNA 学会年会. 富山, 7 月.
- 18) 清尾康志<sup>1</sup>, 正木慶昭<sup>1</sup>, 山本恵士<sup>1</sup>, 印出健志<sup>1</sup>, 入山友輔<sup>1</sup>, 中島宏之<sup>1</sup>, 金木達朗<sup>1</sup>, 黒田雄介<sup>1</sup>, 古川 賢<sup>1</sup>, 谷端 淳, 永田哲也<sup>2</sup>, 武田伸一<sup>2</sup> (<sup>2</sup>国

立精神・神経医療研究センター), 関根光雄<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>東京工業大). (口頭) 2-水酸基にカルバモイルエチル型修飾を有する人工核酸を用いたアンチセンス核酸の開発. 日本核酸医薬学会第3回年会. 札幌, 7月.

- 19) 武内章英<sup>1)</sup>, 細川元靖<sup>1)</sup>, 谷端 淳, 飯田 慶<sup>1)</sup>, 武田伸一 (国立精神・神経医療研究センター), 萩原正敏<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>京都大). (口頭) 筋肉のエijing形態の理解に向けたモデルマウスの検討. 第122回日本解剖学会総会・全国学術集会. 長崎, 6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, 神経内科, 総合内科

### 教育・研究概要

#### I. 教育概要

3年生のコース外国語Ⅲのユニット「医学英語専門文献抄読Ⅰ」およびコース臨床基礎医学のユニット「症候学演習」, コース研究室配属を担当。4年生では, コース臨床医学Ⅰのユニット「神経」および「病理学各論実習」, コース臨床医学Ⅱのユニット「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。

#### II. 研究概要

##### 1. 中枢神経系の中毒・代謝異常: ホモシスチン尿症

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。症例は死亡時15歳女性。元来, 精神遅滞がありIQ70程度。死亡する2ヶ月前より, 自転車に乗れなくなり, 歩行障害や運動退行, 一過性皮質盲, 振戦, 痙性対麻痺, 精神興奮症状を認めるようになった。血漿アミノ酸分析, 尿中有機酸分析, 血清アシルカルニチン分析, 乳酸/ピルビン酸の検査では明らかな異常は認めていない。MRIでは, 脳室周囲の大脳白質の萎縮及び信号異常が存在。剖検脳では, 外表所見に明らかな異常を認めないが, 光顕では, 頭頂葉皮質下白質に血管周囲性脱髄巣があり, マクロファージ浸潤・反応性星状膠細胞増生を認めます。このマクロファージ内の蓄積物質に異染性(トルイジンブルーで茶褐色に染色)はなく, PASの反応性も弱い。グロボイド細胞, ローゼンタールファイバー, 海綿状変化, 白質や血管の石灰化, 色素細胞やmeningeal angiomatosis, リンパ球浸潤や副腎萎縮など, 疾患特異的所見は確認出来ない。大脳皮質や小脳皮質, 脳幹の神経細胞の胞体などの腫脹・蓄積は目立たない。ただし, 正常脳ではほとんど検出されないsubunit c of mitochondria ATP synthase (SCMAS)が大脳皮質神

経細胞や脳幹神経細胞などの細胞胞体に陽性。大脳皮質と皮質下白質（マクローファージ浸潤部）の電顕では、大脳皮質神経細胞の胞体内に curvilinear profile 様構造を認めた。遺伝子検索では、Methylenetetrahydrofolate reductase deficiency (MTHFR) の compound heterozygous mutation (c.446GC>TT and c.976G>A) を認め、高ホモシスチン血症・ホモシスチン尿症の一型であった。

## 2. ライソゾーム病中枢神経系における神経細胞・軸索の変性

【目的】プロサポシン欠損病 (PSAP) モデルマウス中枢神経系の病態にユビキチンプロテアソーム系あるいはオートファジーリソソーム系の関与および細胞内小器官の変化（腫大したライソゾームが蓄積し、ペロキシゾームおよびゴルジ体の量的軽度減少、ミトコンドリア・エンドソーム・小胞体・リボゾームの著明な減少）があり、神経細胞軸索変性の存在を amino-cupric-silver 法にて明らかにしている。今回、amino-cupric-silver 法で検出される蓄積物質を検討した。

【対象と方法】対象として PSAP 欠損症、GM1 ガングリオシドーシス、ムコ多糖症 II 型 (MPS II) 疾患モデルマウスを対象とした。中枢神経系 (CNS) を生化学的に 2 次元電気泳動法にて蓄積蛋白質の同定を試みた。また、神経セロイドリポフスチン症で蓄積する SCMAS などライソゾーム病で蓄積する物質の分布を検討した。

【結果】PSAP 欠損症と GM1 ガングリオシドーシス疾患モデルマウス CNS では、経時的に SCMAS 陽性の神経細胞胞体および neuropils が増加した。MPS II モデルマウスでは、大脳皮質および視床・脳幹神経核の神経細胞に SCMAS 陽性細胞を認めた。SCMAS 陽性細胞は、amino-cupric-silver 法で鍍銀される細胞の出現とよく相関していた。

【考察】amino-cupric-silver 法で検出される蓄積物質の候補として、SCMAS の可能性がある。今後、生化学的に蓄積物質を検索する。

## 3. ライソゾーム病中枢神経系における神経内 SCMAS 蓄積

【目的】PSAP や MPS II の疾患モデルマウス CNS の病態に細胞内小器官の変化に伴い、神経細胞および軸索の変性を来たし、ユビキチンプロテアソーム系あるいはオートファジーリソソーム系が活性化されており、神経細胞の変性を感度よく検出する鍍銀法である amino-cupric-silver 法が、SCMAS である可能性がある。ライソゾーム病における SCMAS を検索した。

【対象と方法】対象としてヒトおよびマウスの Niemann-Pick 病 c 型 (NPC), MPS II, MPS IV, 神経セロイドリポフスチノーシス (NCLs), Gaucher 病, Fabry 病, ムコリビドーシス II 型 (ML II) と III 型 (ML III), GM1 ガングリオシドーシス, MTHFR における CNS, 末梢神経系 (PNS) および皮膚を対象とした。SCMAS の抗体は、KLH 融合 DIDTAAKFIGAGAATVGVAC にてウサギに免疫し、GST 融合 DIDTAAKFIGA 結合カラムにて affinity 精製した抗体を作成。各症例においてホルマリン固定パラフィン包埋標本を免疫組織化学的に検索した。

【結果】NPC, MPS II, MPS IV, Fabry 病, ML II, ML III, GM1 ガングリオシドーシス, MTHFR の CNS および PNS では広範に、神経細胞胞体内に SCMAS が蓄積。NCLs では皮膚腺細胞に SCMAS が蓄積していた。Gaucher 病では、あきらかな SCMAS 蓄積を認めていなかった。

【考察】SCMAS は、NCL I 以外の NCLs において、蓄積する物質として知られている。MPS II での SCMAS 蓄積の報告はあるが、今回新たに、NPC, MPS IV, Fabry 病, ML II, ML III, GM1 ガングリオシドーシスにおいて、SCMAS 蓄積があることを明らかにした。ATP synthase の構成蛋白である SCMAS の蓄積は、ライソゾーム病における神経細胞死の一因として、ATP 合成機能障害が関与していることを示唆している。

## 「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 年生のコース外国語Ⅲのユニット「医学英語専門文献抄読 I」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。コース臨床基礎医学のユニット「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。コース研究室配属では、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のユニット「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。コース臨床医学Ⅱのユニット「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、臨床の要求に応じている。経験のない希少な疾患であっても、形態学のみならず、分子生物学的方法あるいは生化学的方法を駆使し正確な診断を行っており、診断能力に関しては評価されて良い。

研究に関しては、人体病理を中心に研究活動を行っており、ライソゾーム病の病態に関し新しい知見を見いだしている。また、貴重な症例を診断し、臨床研究に発展させている。共同研究として、パーキンソン病モデルマウスでの病態解明や頭部外傷におけるオートファジーライソゾーム系およびユビキチンプロテアソーム系の関与を検索し、神経細胞障害にこれらの系が関与していることを見いだしている。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Mitsuishi T, Hamatani S, Hirooka S, Fukasawa N, Aizawa D, Hara Y, Dobashi A, Goda K, Fukuda T, Saruta M, Urashima M, Ikegami M. Clinicopathological characteristics of duodenal epithelial neoplasms: focus on tumors with a gastric mucin phenotype (pyloric gland-type tumors). PLoS One 2017; 12(4): e0174985.
- 2) Hashimoto H, Kawabe T, Fukuda T, Kusakabe M. A novel ataxic mutant mouse line having sensory neuropathy shows heavy iron deposition in kidney. Neurodegener Dis 2017; 17(4-5): 181-98.
- 3) Sato S, Uchihara T, Fukuda T, Noda S, Kondo H, Saiki S, Komatsu M, Uchiyama Y, Tanaka K, Hattori N. Loss of autophagy in dopaminergic neurons causes Lewy pathology and motor dysfunction in aged mice. Sci Rep 2018; 8(1): 2813.

### II. 総説

- 1) 福田隆浩. 脱髄・髄鞘障害性疾患. 第13回神経病理コアカリキュラム教育セミナー 2017; 74-83.

### III. 学会発表

- 1) 福田隆浩. 脱髄・髄鞘障害性疾患. 第13回神経病理コアカリキュラム教育セミナー. 東京, 6月.
- 2) 福田隆浩, 小野内健司, 柳沢春華, 深澤寧, 谷口洋, 鈴木正章. Logopenic primary progressive aphasia with pathologies of Alzheimer's disease and diffuse Lewy body disease. 第58回日本神経病理学会総会学術研究会. 東京, 6月.

3) 深澤寧, 福田隆浩, 長岡真人, 原田徹, 鷹橋浩幸, 池上雅博. 心臓交感神経系に局限した $\alpha$ -シヌクレインノパチーにおいてproteinase K抵抗性 $\alpha$ -シヌクレインの凝集及びリン酸化を指摘し得た一例. 第58回日本神経病理学会総会学術研究会. 東京, 6月.

4) 福田隆浩. 頭部外傷と神経病理学的変化. 第7回インパクトバイオメカニクス部門委員会. 東京, 7月.

## スポーツ医学研究室

教授：丸毛 啓史 膝関節外科  
(兼・整形外科科学講座)

准教授：舟崎 裕記 肩関節外科, スポーツ傷害  
(兼・整形外科科学講座)

### 教育・研究概要

#### I. 膝前十字靭帯 (ACL) 再建術後のプロトコル再考：神経・筋協調性の観点から

神経・筋協調性の回復は ACL 再建術後の競技復帰における評価項目として重要であるが、その評価法は未だ確立されていない。我々は、ACL再建術後、競技復帰した患者に対して、光反応によるジャンプ動作時の切り替え動作 SP (SSP) 及び筋反応潜時 (PMT) を測定した結果、PMT は患側側間で有意差はなかったが、SSP は患側で有意に延長していた。SSP は ACL 再建術後の神経・筋協調性の評価指標として有用であり、これを用いた術後のプロトコルを計画することが重要と考えた。

#### II. ACL 再建術後のスポーツ復帰 1 か月後における神経・筋協調性と自覚度の関連性：silent period (SP) を用いて

ACL 再建術を行い、スポーツ復帰した 1 か月後における神経・筋協調性を SP を用いて評価し、これと膝に対する自覚的不安感および自覚的パフォーマンスレベルとの関連性について検討した。その結果、SSP は患側が健側に比べて有意に延長しており、SSP の患健側比と自覚的不安感との間には強い相関を認めた。しかし、SSP の患健側比とパフォーマンスレベルの間には弱い相関を示した。以上のことから、ACL 再建術後のスポーツ復帰 1 か月時においても神経・筋協調性は低下しており、自覚症状として不安感がそれを強く反映していることが判明した。

#### III. 距骨外側突起骨折に対する鏡視下手術

比較的まれな距骨外側突起骨折 2 例に対する鏡視下手術の有用性を検討した。症例 1 は 11 歳の男児、症例 2 は 22 歳の女性であり、骨折分類ではそれぞれ陳旧性の Hawkins 分類 type II と type I であった。手術は、仰臥位、2.7mm 径の関節鏡を用いて、症例 1 では遊離体と外側突起の切除術、症例 2 に対しては screw を用いた骨接合術を行った。症例 1 は 5 週でサッカーに完全復帰し、症例 2 は 4 週から部分荷重を開始し、8 週の CT で骨癒合が完全に得ら

れた。距骨外側突起骨折に対する鏡視下手術は、侵襲が少なく、他の合併損傷も観察することが可能であり、骨片切除術や転位を伴った type I 骨折に対する整復固定術に良い適応がある。

#### IV. 距骨後突起骨折の遷延癒合に対して鏡視下骨片切除術を施行した若年サッカー選手

距骨後突起骨折の遷延癒合に対して鏡視下骨片切除術を行い、術後、経時的に切除部のリモデリングが観察された 14 歳、男子のサッカー選手を経験した。手術は不安定性を認めた後突起を piece by piece に切除した。術後 4 か月で競技に完全復帰した。術後、定期的に CT を行ったところ、距骨後方の切除部が次第にリモデリングされていく所見が観察され、術後 2 年で距骨は形態的に左右差がなくなった。本症例では比較的早期に完全復帰が可能であり、術後のリモデリングも観察されたことから、若年者における本骨折の遷延癒合に対して鏡視下骨片切除術は一つの有用な治療法であると考えた。

#### 「点検・評価」

プロフェッショナルを含む競技選手、日常生活に積極的にスポーツを取り入れているスポーツ愛好家、さらに学校の部活動やスポーツクラブに従事する成長期の選手を中心に研究を継続した。さらに、本年度は基礎的な研究も継続した。

### 研究業績

#### I. 原著論文

- 1) Funasaki H, Saito M, Mizumura MK (<sup>1</sup> Ochanomizu Univ), Hayashi T, Marumo K. Bone quality in female ballet dancers: a possible determinant of bone health. Open J Orthop 2017; 7(9): 284-93.
- 2) 加藤基樹, 舟崎裕記, 吉田 衛, 戸野塚久敏, 加藤壮紀, 丸毛啓史. 反復性肩関節前方脱臼に対する Modified inferior capsular shift 法の長期術後成績. 肩関節 2017; 41(2): 434-7.
- 3) 川井謙太郎, 舟崎裕記, 林 大輝, 加藤晴康, 沼澤秀雄. 投球障害肩症例における投球側と非投球側の肩関節機能の違い. 理療科 2017; 32(1): 39-43.
- 4) 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の検討. 日整外スポーツ医会誌 2018; 38(1): 87-90.

#### II. 総 説

- 1) 吉田 衛, 舟崎裕記, 丸毛啓史. 【凍結肩の最新の

知見と治療法】凍結肩の遺伝子・蛋白質発現. 関節外科 2017 ; 36(10) : 1016-21.

- 2) 相羽 宏, 舟崎裕記, 川井謙太郎. 腰痛に対する運動療法 理学療法的視点から. 脊椎外科 2017 ; 31(2) : 140-4.

### Ⅲ. 学会発表

- 1) Yoshida M, Funasaki H, Marumo K. Efficacy of an autologous leukocyte-reduced platelet-rich plasma therapy for patellar tendinopathy in a rat treadmill model. 第90回日本整形外科学会学術総会. 仙台, 5月.
- 2) 小川三千代, 舟崎裕記, 林 大輝, 村山雄輔, 田中康太, 永井聡子, 山口雅人, 丸毛啓史. 距骨後突起骨折の遷延癒合に対して鏡視下骨片切除術を施行した若年サッカー選手の1例. 第43回日本整形外科学スポーツ医学会学術集会. 宮崎, 9月.
- 3) 加藤壮紀, 舟崎裕記, 加藤基樹, 吉田 衛, 戸野塚久紘, 丸毛啓史. 肩関節前方不安定症に対する鏡視下バンカート修復術の中期成績. 第44回日本肩関節学会. 東京, 10月.
- 4) 舟崎裕記, 林 大輝, 窪田大輔, 村山雄輔, 永井聡子, 丸毛啓史. 距骨外側突起骨折に対する鏡視下手術. 第23回日本最小侵襲整形外科学会. 東京, 11月.
- 5) 戸野塚久紘, 舟崎裕記, 吉田 衛, 加藤壮紀, 加藤基樹, 杉山 肇, 丸毛啓史. 鏡視下腱板修復術の術前における自発痛管理. 第23回日本最小侵襲整形外科学会. 東京, 11月.
- 6) 林 大輝, 舟崎裕記, 川井謙太郎, 相羽 宏, 大西咲子. (シンポジウム6: ACL再建術後のプロトコル再考) 膝前十字靭帯再建術後のプロトコル再考-神経・筋協調性の観点から-. 第28回日本臨床スポーツ医学会学術集会. 東京, 11月.
- 7) 相羽 宏, 舟崎裕記, 川井謙太郎, 林 大輝, 大西咲子, 村山雄輔. 膝前十字靭帯再建術後のスポーツ復帰1か月における神経・筋協調性と自覚度の関連性-silent periodを用いて-. 第28回日本臨床スポーツ医学会学術集会. 東京, 11月.
- 8) 舟崎裕記. 神経線維腫症I型(NF1)患者の骨代謝に関する研究-骨病変, 骨折リスクとの関連-. 平成29年度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29年度班会議. 神戸, 11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)に伴う下腿偽関節に対する外科的治療の有効性. 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28年度総括・分担研究報告書 2017 ; 134-5.

- 2) 舟崎裕記. II. 総合研究報告(研究分担者) 7. 神経線維腫症(NF-1)に伴う骨, 関節病変に関する研究. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業) 神経皮膚症候群に関する診療科横断的検討による科学的根拠に基づいた診療指針の確立 平成26~28年度総合研究報告書 2017 ; 136-7.

# 寄 付 講 座

## 慢性腎臓病病態治療学講座

- 教 授：細谷 龍男 内科学, 腎臓病学, 痛風・核酸代謝
- 教 授：栗山 哲 内科学, 腎臓病学, 高血圧  
(腎臓・高血圧内科より出向中)
- 教 授：大野 岩男 内科学, 腎臓病学, 痛風・核酸代謝  
(総合診療部より出向中)
- 教 授：市田 公美 内科学, 痛風・核酸代謝, 臨床薬理  
(東京薬科大学薬学部病態生理学教授)
- 講 師：丸山 之雄 内科学, 腎臓病学, 透析療法  
(腎臓・高血圧内科より出向中)

### 教育・研究概要

本講座は慢性腎臓病 (Chronic Kidney Disease: CKD) の発症・進展の防止, すなわち腎不全患者の増加の抑制を目的として, 教育・研究を行う講座である。また本邦における腎不全による透析患者の増加は著しく, かつ高齢化が進み, 医療経済的にも社会的にも大きな課題となっている。この問題を解決するためには, 一つはCKDの発症・進展を抑制し, 透析に至る患者数を減らすことである。もう一つはすでに透析に至っている患者のQOLを改善し, 社会的還元を計るとともに, 在宅透析である家庭血液透析 (home hemodialysis: HHD) やCAPDを推進していくことであると考え。とくに在宅透析やCAPDは高齢や障害などのため通院困難となった透析患者において, 大きな利益をもたらすと考えている。さらにCAPDは災害時にも耐え得る治療法であることが, 先の東日本大震災でも立証されている。

### I. CKDの発症・進展の予防

高尿酸血症はCKDの発症・進展の危険因子ではないかと以前よりいわれていたが, 十分なエビデンスに乏しかった。その理由はCKDのような腎機能低下例に対して, 有効かつ安全に使用できる尿酸降下薬がなかったためである。この3年間の間に日本から腎機能低下例にも有効かつ安全に使用できると考えられる新規薬剤が2剤開発された。

その一つであるFebuxostatを用いて, CKDⅢb, IVの症例に対する有効性・安全性を確認し, 学会発表・論文化を行った。さらに高尿酸血症を伴うCKDⅢabの症例400例以上に対してプラセボを用いた二重盲検, 多施設共同, 前向き臨床研究を立ち上げ (FEATHER Study), 現在進行中であり, 2016年3月をもって調査を終了し, 2017年度に学会発表, 論文を投稿中である。

もう一方の新規尿酸降下薬であるTopiroxostatを用いて, 高尿酸血症を伴うCKDⅢの患者や糖尿病性腎症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2018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、投稿中である。Topiroxostatのアルブミン尿減少効果に関しては、各種腎疾患に対して同様の効果が認められるか検証し、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、現在腎臓・高血圧内科の腎不全患者を対象にして行っているが、今後他の施設にも参加いただいた上、PD、HD併用の臨床的有用性を確立していきたい。またそのためにも医療保険、介護保険などのCAPD患者に対する制度の充実のための提言を行っていきたい。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Morisawa N, Sugano N, Yamakawa T, Kuriyama S, Yokoo T. Successful long-term effects of direct renin inhibitor aliskiren in a patient with atherosclerotic renovascular hypertension. *CEN Case Rep* 2017; 6(1): 66-73.
- 2) Higashino T<sup>1</sup>, Takada T<sup>2</sup>, Nakaoka H<sup>3</sup>, Toyoda Y<sup>2</sup>, Stiburkova B<sup>4)5</sup> (<sup>4</sup> Charles Univ, <sup>5</sup> Inst Rheumatology), Miyata H<sup>2</sup>, Ikebuchi Y<sup>2</sup>, Nakashima H<sup>1</sup>, Shimizu S<sup>1</sup>, Kawaguchi M<sup>1</sup>, Sakiyama M<sup>1</sup>, Nakayama A<sup>1</sup>, Akashi A<sup>1</sup>, Tanahashi Y<sup>1</sup>, Kawamura Y<sup>1</sup>, Nakamura T<sup>1</sup>, Wakai K<sup>6</sup>, Okada R<sup>6</sup> (<sup>6</sup> Nagoya Univ), Yamamoto K (Kurume Univ), Hosomichi K<sup>3)8</sup> (<sup>8</sup> Kanazawa Univ), Hosoya T, Ichida K (Tokyo Univ Pharm Life Sci), Ooyama H (Ryugoku East Gate Clin), Suzuki H<sup>2</sup> (<sup>2</sup> Univ Tokyo), Inoue I<sup>3</sup> (<sup>3</sup> Natl Inst Genetic), Merriman TR (Univ Otago), Shinomiya N<sup>1</sup>, Matsuo H<sup>1</sup> (<sup>1</sup> Natl Defense Med Coll). Multiple common and rare variants of *ABCG2* cause gout. *RMD Open* 2017; 3(2): e000464.
- 3) Nishio S, Maruyama Y, Sugano N, Hosoya T, Yokoo T, Kuriyama S. Gender interaction of uric acid in the development of hypertension. *Clin Exp Hypertens* 2017 Nov 28. [Epub ahead of print]
- 4) Ogata H<sup>1</sup>, Matsuo H<sup>1</sup>, Sakiyama M<sup>1</sup>, Higashino T<sup>1</sup>, Kawaguchi M<sup>1</sup>, Nakayama A<sup>1</sup>, Naito M (Nagoya Univ), Ooyama H (Ryugoku East Gate Clin), Ichida K (Tokyo Univ Pharm Life Sci), Shinomiya N<sup>1</sup> (<sup>1</sup> Natl Defense Med Coll). Meta-analysis confirms an association between gout and a common variant of *LRRC16A* locus. *Mod Rheumatol* 2017; 27(3): 553-5.
- 5) D Hayashi R<sup>1</sup>, Yamaoka M<sup>1</sup>, Nishizawa H<sup>1</sup>, Fukuda S<sup>1</sup>, Fujishima Y<sup>1</sup>, Kimura T<sup>1</sup>, Kozawa J<sup>1</sup>, Kita S<sup>1</sup>, Matsuoka TA<sup>1</sup>, Otsuki M<sup>1</sup>, Imagawa A<sup>1</sup>, Ichida K (Tokyo Univ Pharm Life Sci), Taniguchi A (Tokyo Women's Med Univ), Maeda N<sup>1</sup>, Funahashi T<sup>1</sup>, Shimomura I<sup>1</sup> (<sup>1</sup> Osaka Univ). Multiple gouty tophi with bone erosion and destruction: a report of an early-onset case in an obese patient. *Intern Med* 2017; 56(9): 1071-7.
- 6) Sakiyama M<sup>1</sup>, Matsuo H<sup>1</sup>, Akashi A<sup>1</sup>, Shimizu S<sup>1</sup>, Higashino T<sup>1</sup>, Kawaguchi M<sup>1</sup>, Nakayama A<sup>1</sup>, Naito M<sup>2</sup>, Kawai S<sup>2</sup> (<sup>2</sup> Nagoya Univ), Nakashima H<sup>1</sup>, Sakurai Y<sup>1</sup>, Ichida K (Tokyo Univ Pharm Life Sci), Shimizu T (Kyoto Industrial Health Assoc), Ooyama H (Ryugoku East Gate Clin), Shinomiya N<sup>1</sup> (<sup>1</sup> Natl Defense Med Coll). Independent effects of *ADH1B* and *ALDH2* common dysfunctional variants on gout risk. *Sci Rep* 2017; 7(1): 2500.
- 7) Wada T<sup>1</sup> (<sup>1</sup> Kanazawa Univ), Hosoya T, Honda D<sup>2</sup>, Sakamoto R<sup>2</sup>, Narita K<sup>2</sup> (<sup>2</sup> Sanwa Kagaku Kenkyusho), Sasaki T<sup>3</sup>, Okui D<sup>3</sup> (<sup>3</sup> Fuji Yakuhin), Kimura K<sup>4</sup> (<sup>4</sup> JCHO Tokyo Takanawa Hosp). Uric acid-lowering and renoprotective effects of topiroxostat, a selective xanthine oxidoreductase inhibitor, in patients with diabetic nephropathy and hyperuricemia: a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study (UPWARD study). *Clin Exp Nephrol* 2018 Jan 25. [Epub ahead of print]
- 8) Fujita K<sup>1</sup>, Ichida K<sup>1</sup> (<sup>1</sup> Tokyo Univ Pharm Life Sci). *ABCG2* as a therapeutic target candidate for gout. *Expert Opin Ther Targets* 2018; 22(2): 123-9.
- 9) Nakamura M<sup>1</sup>, Fujita K<sup>1</sup>, Toyoda Y<sup>2</sup>, Takada T<sup>2</sup> (<sup>2</sup> Univ Tokyo), Hasegawa H<sup>1</sup> (<sup>1</sup> Tokyo Univ Pharm Life Sci), Ichida K. Investigation of the transport of xanthine dehydrogenase inhibitors by the urate transporter *ABCG2*. *Drug Metab Pharmacokin* 2018; 33(1): 77-81.
- 10) Claverie-Martin F<sup>1</sup>, Trujillo-Suarez J<sup>1</sup>, Gonzalez-Acosta H<sup>1</sup>, Aparicio C (Hosp Infantil Niño Jesús), Justa Roldan ML (Hosp Infantil Miguel Servet), Stiburkova B (Charles Univ), Ichida K (Tokyo Univ Pharm Life Sci), Martín-Gomez MA (Hosp Poniente), Herrero Goñi M (Hosp Cruces), Carrasco Hidalgo-Barquero M (Hosp Materno-Infantil), Iñigo V (Hosp Son Llätzer), Enriquez R (Hosp General Elche), Cordoba-Lanus E1), Garcia-Nieto VM<sup>1</sup> (<sup>1</sup> Hosp Nuestra Señora Candelaria); RenalTube Group. *URAT1* and *GLUT9* mutations in Spanish patients with renal hypouricemia. *Clin Chim Acta* 2018; 481: 83-9. Epub 2018 Feb 24.

## II. 総 説

- 1) 細谷龍男. 【高尿酸血症・糖尿病の臓器(腎)障害と治療 Up to Date】トピロキソスタットの有効性と臓器保護作用. 尿酸と血糖 2017; 3(2): 18-24.
- 2) 細谷龍男. 【身近な不摂生と腎障害】食生活の偏り若年者の痛風と腎機能 痛みだけでは終わらない. 腎と透析 2017; 82(6): 804-8.
- 3) 細谷龍男. 【高尿酸血症・痛風-診断と治療の新展開】治療薬解説 新規尿酸降下薬 フェブキソスタットとトピロキソスタット. カレントセラピー 2017; 35(7): 82-8.
- 4) 細谷龍男. 【高尿酸血症-基礎・臨床の最新知見-】総論 高尿酸血症・痛風研究の変遷と展望. 日臨 2017; 75(12): 1787-96.
- 5) 細谷龍男. 【高尿酸血症・痛風治療薬の臨床薬理】トピロキソスタット. 高尿酸血症と痛風 2017; 25(2): 141-9.
- 6) 大野岩男. 【高尿酸血症・痛風治療薬の臨床薬理】フェブキソスタット. 高尿酸血症と痛風 2017; 25(2): 134-40.
- 7) 市田公美. 「それは古い!」と言わせない 職域における重要疾患 Up To Date (最終回) 高尿酸血症. 産業保健と看護 2017; 9(6): 544-6.
- 8) 藤田恭子, 市田公美. 【高尿酸血症-基礎・臨床の最新知見-】高尿酸血症治療薬の作用機序. 日臨 2017; 75(12): 1782-6.
- 9) 市田公美. 【高尿酸血症-基礎・臨床の最新知見-】高尿酸血症および痛風の最新治療薬の開発状況. 日臨 2017; 75(12): 1937-42.
- 10) 細谷龍男. 【CKD 診療のトピックス】CKD における高尿酸血症の最新知見 FEATHER Study も含めて. Pharma Med 2018; 36(1): 57-64.

## III. 学会発表

- 1) 西尾信一郎, 栗山 哲, 菅野直希, 細谷龍男, 横尾 隆. 高尿酸血症は慢性腎臓病と高血圧発症のリスク因子 [8年間のコホート研究]. 第114回日本内科学会総会・講演会. 東京, 4月.
- 2) 山口 聡<sup>1)</sup>, 杉田 敦<sup>1)</sup>, 徳光正行<sup>1)</sup>, 増井則昭<sup>1)</sup>, 金子茂男<sup>1)</sup>, 石田裕則<sup>1)</sup> (北彩都病院), 水永光博 (永山腎泌尿器科クリニック), 松尾洋孝 (防衛医科大), 市田公美 (東京薬科大). 尿路結石症における ABCG2 遺伝子多型の検討. 第105回日本泌尿器科学会総会. 鹿児島, 4月.
- 3) 細谷龍男. 高尿酸血症合併CKD患者の腎機能低下に対するフェブキソスタットの効果~プラセボ対照二重盲検試験~. 第60回日本腎臓学会学術総会. 仙台, 5月.
- 4) 森澤紀彦, 栗山 哲, 菅野直希, 細谷龍男, 横尾 隆.

高尿酸血症は男性における慢性腎臓病発症のリスクである. 第60回日本腎臓学会総会. 仙台, 5月.

- 5) 丸山之雄. ESA 低反応性. 第62回日本透析医学会学術集会・総会. 横浜, 6月.
- 6) 丸山之雄. PD ガイドラインへの期待~臨床の現場から~. 第62回日本透析医学会学術集会・総会. 横浜, 6月.
- 7) 丸山之雄. 腎性貧血における性・年齢. 第62回日本透析医学会学術集会・総会. 横浜, 6月.
- 8) 丸山之雄. 腹膜透析のデメリットをいかに克服するか~併用療法から移植まで~. 第62回日本透析医学会学術集会・総会. 横浜, 6月.
- 9) 白河俊一<sup>1)</sup>, 村上龍文<sup>1)</sup>, 久徳弓子<sup>1)</sup>, 逸見祥司<sup>1)</sup>, 長谷川弘<sup>2)</sup>, 市田公美<sup>2)</sup> (東京薬科大), 橋口昭大<sup>3)</sup>, 高嶋 博<sup>3)</sup> (鹿児島大), 砂田芳秀<sup>1)</sup> (川崎医科大). PRPS1 に新規ミスセンス変異を認めた CMTX5 の34歳男性例. 第28回日本末梢神経学会学術集会. 名古屋, 8月.
- 10) 西尾信一郎, 丸山之雄, 菅野直希, 細谷龍男, 栗山 哲, 横尾 隆. 高血圧新規発症における尿酸のリスク度は女性で高い. 第51回日本痛風・核酸代謝学会総会. 米子, 2月.
- 11) 大野岩男, 柴垣有吾, 木村健二郎, 細谷龍男. 高尿酸血症合併CKD患者の腎機能低下に対するフェブキソスタットの効果-プラセボ対照二重盲検試験 FEATHER study-. 第51回日本痛風・核酸代謝学会総会. 米子, 2月.
- 12) Hosoyamada M<sup>1)</sup>, Tomioka NH<sup>1)</sup> (Teikyo Univ), Sekine Y (Chiba Univ), Ichida K (Tokyo Univ Pharm Life Sci). Elevation of plasma uric acid levels in uricase knockout mice by dietary sodium load. 54th ERA-EDTA (European Renal Association - European Dialysis and Transplant Association) Congress. Madrid, June.
- 13) Matsuo H<sup>1)</sup>, Nakayama A<sup>1)</sup>, Nakaoka H (Natl Inst Genetics), Yamamoto K (Kurume Univ), Sakiyama M<sup>1)</sup>, Shaukat A<sup>2)</sup>, Toyoda Y<sup>3)</sup>, Okada Y (Osaka Univ), Kamatani Y<sup>4)</sup>, Takada T<sup>3)</sup> (Univ Tokyo), Shimizu S<sup>1)</sup>, Kawaguchi M<sup>1)</sup>, Wakai K (Nagoya Univ), Stiburkova B (Inst Rheumatology), Kubo M<sup>4)</sup> (RIKEN), Ooyama H (Ryugoku East Gate Clin), Shimizu T (Midorigaoka Hosp), Ichida K (Tokyo Univ Pharm Life Sci), Merriman TR<sup>2)</sup> (Univ Otago) on behalf of Eurogout Consortium, Shinomiya N<sup>1)</sup> (Natl Defense Med Coll). GWAS of clinically-ascertained gout and its subtypes identified ten loci that include urate transporter genes. 17th Symposium on Purine and Pyrimidine Metabolism in Man. Gdansk, Sept.

- 14) Nakayama A<sup>1)</sup>, Matsuo H<sup>1)</sup>, Kawamura Y<sup>1)</sup>, Shimizu S<sup>1)</sup>, Kawaguchi M<sup>1)</sup>, Sakiyama M<sup>1)</sup>, Higashino T<sup>1)</sup>, Komatsu M<sup>1)</sup>, Nakajima M<sup>1)</sup>, Takada T (Univ Tokyo), Ichida K (Tokyo Univ Pharm Life Sci), Wakai K (Nagoya Univ), Shinomiya N<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> Natl Defense Med Coll). Urate-lowering effects with increased renal urate excretion by nonfunctional variants of URAT1/SLC22A12 in Japanese population. 17th Symposium on Purine and Pyrimidine Metabolism in Man. Gdansk, Sept.
- 15) Takada T<sup>1)</sup>, Miyata H<sup>1)</sup>, Toyoda Y<sup>1)</sup>, Matsuo H (Natl Defense Med Coll), Ichida K (Tokyo Univ Pharm Life Sci), Suzuki H<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> Univ Tokyo). ABCG2-mediated drug interaction risks with febuxostat medication. 17th Symposium on Purine and Pyrimidine Metabolism in Man. Gdansk, Sept.
- 16) Maruyama Y, Yokoyama K, Nakayama M (Tohoku Univ), Higuchi C (Tokyo Women's Med Univ), Sanaka T (Edogawa Hosp), Tanaka Y<sup>1)</sup>, Sakai K<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> Toho Univ), Maeba T (Asao Kidney Clin), Kanno Y (Tokyo Med Univ), Hosoya K<sup>2)</sup>, Ryuzaki M<sup>2)</sup> (<sup>2</sup> Saiseikai Central Hosp), Sakurada T (St. Marianna Univ), Hosoya T. The effect of combined therapy with peritoneal dialysis and hemodialysis on patient survival; a prospective multicenter study in Japan. ASN (American Society of Nephrology) Kidney Week 2017. New Orleans, Nov.
- 17) Kanamori H (Fukuchiyama City Hosp), Ichida K (Tokyo Univ Pharm Life Sci). A case of recurrent exercise-induced acute kidney injury with hereditary renal hypouricemia. ISN (International Society of Nephrology) Frontiers Meetings 2018. Tokyo, Feb.

#### IV. 著 書

- 1) 細谷龍男, 山口雄一郎. PART 2: 栄養成分別・病態別栄養管理 I. エネルギーコントロール 6. 高尿酸血症 疾患の概要と治療. 宗像伸子 (東京家政学院大), 宮本佳代子 (聖徳大), 横山淳一 (オリーヴァ内科クリニック) 編. ビジュアル治療食 300: 栄養成分別・病態別栄養食事療法: カラー版. 第2版. 東京: 医歯薬出版, 2017. p.148-9.
- 2) 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. 高久文磨 (自治医科大) 監修. 治療薬ハンドブック 2018: 薬剤選択と処方のポイント. 東京: じほう. 2018. p.698-702.
- 3) 細谷龍男. 7. 腎疾患/水・電解質異常 18. 尿酸性腎症 (痛風腎). 猿田享男 (慶応義塾大), 北村惣一郎 (国立循環器センター) 監修. 1336 専門家による私の治療. 2017-18 年度版. 東京: 日本医事新報社,

2017. p.530-2.

- 4) 西川 元, 細谷龍男. 10. 代謝系の病気とくすり 高尿酸血症, 痛風. 病気とくすり 2018: 基礎と実践 Expert's Guide (薬局 2018年3月号増刊(69巻4号)). 東京: 南山堂, 2018. p.908-15.

#### V. その他

- 1) 細谷龍男. 高尿酸血症治療で腎機能を保持できるか. Med Tribune 2017; 50(17): 4.
- 2) 細谷龍男. フェブキソスタット 痛風関節炎の発症を抑制. MMJ 2017; 13(4)203.
- 3) 細谷龍男, 上田孝典 (福井大), 谷口敦夫 (東京女子医科大), 藤森 新 (帝京大), 山本徹也 (兵庫医科大). 高尿酸血症と痛風通巻 50 号記念座談会 高尿酸血症・痛風研究の進歩. 高尿酸血症と痛風 2018; 26(1): 13-22.
- 4) 細谷龍男, 下村伊一郎 (大阪大), 和田隆志 (金沢大), 野出孝一 (佐賀大), 久留一郎 (鳥取大). 尿酸研究の進歩と将来の展望. 尿酸と血糖 2018: 特別座談会: 1-11.
- 5) 細谷龍男. 痛風・高尿酸血症の病態と治療. 持田製薬社内教育講演会. 東京, 3月.

## 先進内視鏡治療研究講座

教授：田尻 久雄 消化器病学，消化器内視鏡  
診断・治療

講師：光永 真人 消化器病学，分子イメージ  
ング  
(兼任)

### 教育・研究活動

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。

### I. レーザー光を用いた内視鏡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。一方で分子標的薬単剤でのがん治療には限界が存在し、抗がん剤との併用やモノクローナル抗体の改変 (antibody-drug conjugate や bispecific antibody) などの開発や臨床実用化が最近進められている。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きた。その中で、近赤外光の照射により分子イメージングと光線治療を可能とする photoimmunotherapy は臨床応用化へ向けた取り組みが順調に進み、現在再発頭頸部がん症例に対する臨床試験が海外で進行中である。Photoimmunotherapy はがん細胞膜表面に発現する抗原に対するモノクローナル抗体と蛍光プローブ (IR700) の化合物を用いて、近赤外光の照射により活性化された蛍光プローブによる細胞膜障害から細胞死が標的的特異的に誘導される。本研究では、幅広いがんに

存在するがん新生血管に発現する分子を標的とした新しい photoimmunotherapy の開発を試みた。つまり、HER2 発現ヒト胃癌細胞株である NCI-N87 細胞株に対して、HER2 を標的とした trastuzumab-IR700 とがん新生血管内皮細胞に発現する VEGFR-2 を標的とした ramcirumab-IR700 を用いて近赤外光の照射による抗腫瘍効果を評価した。NCI-N87 皮下腫瘍は、trastuzumab-IR700 および ramcirumab-IR700 とともに、標的選択的な腫瘍局在が蛍光イメージングによって確認された。イメージングをガイドとした近赤外光の照射を行うことで、標的選択的な抗腫瘍効果を誘導可能であった。今後内視鏡観察下で蛍光分子イメージングが可能となる蛍光内視鏡の開発を進め、臨床実用化を目指す予定である。

### II. 自動挿入内視鏡機器の開発

自動挿入型小腸内視鏡であるパワースパイラル小腸内視鏡の開発に取り組んでおり、以下の2点が特徴である。1つ目は内視鏡の挿入チューブに取り付けられたパワースパイラルチューブを回転させられるユーザ操作モータを内蔵していること、2つ目は、最小限の押し込みでスコープへの小腸のプリーツ加工に主に依存していることである。

システムの制御ユニットは、システムのフォースゲージを観察することにより、回転螺旋アセンブリが組織に適用されるトルクの量をモニターする。このディスプレイは、検査中の方向および回転力を視覚的に表示する。

日本、欧州、米国の代表者が医療機器メーカーとともに in vivo, in vitro での実験を繰り返し、欧州にて初めて臨床試験が行われた。日本側の代表として、動物実験を担当し、欧州での臨床試験のアドバイザーとして参画してきた。132例140回に本機器を使用して、挿入成功率は97% (137/140)、平均挿入時間は口からトライツ靭帯まで29分間、深部まで416分間、平均の引き抜き時間は15分間であった。合併症としては、17例 (粘膜損傷、心窩部痛、発熱など) である。遅発性穿孔が1例にみられたが、焼灼療法など既往に治療歴のある患者であった。本機器は、小腸疾患の診断・治療に対して、安全で有効なツールであり、今後、世界的に標準化されていく小腸内視鏡になると確信している。また手技時間も従来型スコープに比べて短く、今後将来、この技術は大腸内視鏡用に応用することが可能である。

### 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、2017年度は、四川省人民医院（成都）、中国医学科学院肿瘤医院（北京）に訪問して、講義、動物モデルによる治療操作、実際のハンズオンを行ってきた。育成対象医師は早期癌発見・内視鏡治療において著しい進歩を見せた。ロシア、ベトナム、ミャンマー、インドネシア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ために支援活動を継続的に行っている。

### 「点検・評価」

蛍光プローブを用いたがんの分子診断と光線治療法の開発に関する研究は順調に進捗している。今後は、内視鏡を用いた光線治療の実現へ向けて機器開発を並行して進めていく予定である。2015年度より、内視鏡医療企業と取り組んでいる多関節軟性手術支援ロボテックシステムに関しては、産学共同研究を継続しており、実用化に向けての実験を進めている。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Ito K, Mitsunaga M, Nishimura T, Saruta M, Iwamoto T, Kobayashi H, Tajiri H. Near-infrared photochemoimmunotherapy by photoactivatable bifunctional antibody-drug conjugates targeting HER2-positive cancer. *Bioconjug Chem* 2017; 28(5): 1458-69.
- 2) Tamai N<sup>1)</sup>, Saito Y<sup>1)</sup>, Tanaka M, Sakamoto T<sup>1)</sup>, Nakajima T<sup>1)</sup>, Matsuda T<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> Natl Cancer Ctr Hosp), Sumiyama K, Tajiri H, Koyama R<sup>2)</sup>, Kido S<sup>2)</sup> (<sup>2</sup> Yamaguchi Univ). Effectiveness of computer-aided diagnosis of colorectal lesions using novel software for magnifying narrow-band imaging: a pilot study. *Endoscopy Int Open* 2017; 5(8): E690-4.

### II. 総説

- 1) 浦岡俊夫<sup>1)2)</sup> (<sup>1</sup> 国立病院機構東京医療センター), 田中信治<sup>2)</sup>, 松本主之 (岩手医科大), 齋藤 豊<sup>3)</sup>, 齋藤彰一 (がん研究会有明病院), 松田尚久<sup>3)</sup> (<sup>3</sup> 国立がん研究センター中央病院), 岡 志郎<sup>2)</sup> (<sup>2</sup> 広島大), 森山智彦 (九州大), 緒方晴彦<sup>4)</sup>, 矢作直久<sup>4)</sup> (<sup>4</sup> 慶應義塾大), 石川秀樹 (京都府立医科大), 田尻久雄. 【大腸スクリーニングの現状と将来展望】 ノート広角内視鏡 (extra-wide-angle-view colonoscope) の開発と有

用性 (第2報). *胃と腸* 2017; 52(9): 1200-4.

- 2) 齋藤彰一 (がん研究会有明病院), 井出大資, 玉井尚人, 猪又寛子, 炭山和毅, 加藤智弘, 田尻久雄. 【大腸スクリーニングの現状と将来展望】 カプセル内視鏡. *胃と腸* 2017; 52(9): 1170-4.
- 3) 浦岡俊夫<sup>1)2)</sup> (<sup>1</sup> 国立病院機構東京医療センター), 田中信治<sup>3)</sup>, 松本主之 (岩手医科大), 齋藤 豊<sup>4)</sup>, 齋藤彰一 (がん研究会有明病院), 松田尚久<sup>4)</sup> (<sup>4</sup> 国立がん研究センター), 岡 志郎<sup>3)</sup> (<sup>3</sup> 広島大), 森山智彦 (九州大), 緒方晴彦<sup>2)</sup>, 矢作直久<sup>2)</sup> (<sup>2</sup> 慶應義塾大), 石川秀樹 (京都府立医科大), 田尻久雄. 【大腸腫瘍診断のモダリティと新たな展開 - 存在診断能・質的診断能の向上を目指して】 通常内視鏡における存在診断能向上の検討 超広角視野内視鏡 オリンパス. *INTESTINE* 2017; 21(5): 429-33.
- 4) 松田尚久<sup>1)</sup>, 関口正宇<sup>1)</sup>, 中村佳子<sup>1)</sup>, 角川康夫<sup>1)</sup>, 齋藤 豊<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> 国立がん研究センター), 田尻久雄. 【内視鏡検診の実態と今後の課題】 内視鏡介入型の対策型大腸がん検診に向けた今後の課題. *臨牀内科* 2017; 12(32): 1617-26.
- 5) Oka S<sup>1)</sup>, Tanaka S<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> Hiroshima Univ), Sano Y (Sano Hosp), Saito Y (Asahikawa City Hosp), Shimoda R (Saga Med Sch), Tajiri H. Advanced diagnostic endoscopy in the lower gastrointestinal tract: a review of JGES core sessions. *Dig Endosc* 2018; 30(2): 192-7.
- 6) 光永真人, 田尻久雄. 【ここまでできる IEE】 Molecular imaging. *消内視鏡* 2017; 29(12): 2188-9.
- 7) Kodashima S, Tanaka K, Matsuda K, Fujishiro M, Saito Y, Ohtsuka K, Oda I, Katada C, Kato M, Kida M, Kobayashi K, Hoteya S, Horimatsu T, Matsuda T, Muto M, Yamamoto H, Ryozaawa S, Iwakiri R, Kutsumi H, Miyata H, Kato M, Haruma K, Fujimoto K, Uemura N, Kaminishi M, Tajiri H. First progress report on the Japan Endoscopy Database project. *Dig Endosc* 2018; 30(1): 20-8.
- 8) Matsuda K, Tanaka K, Fujishiro M, Saito Y, Ohtsuka K, Oda I, Katada C, Kato M, Kida M, Kobayashi K, Hoteya S, Horimatsu T, Kodashima S, Matsuda T, Muto M, Yamamoto H, Ryozaawa S, Iwakiri R, Kutsumi H, Miyata H, Kato M, Haruma K, Fujimoto K, Uemura N, Kaminishi M, Tajiri H. Design paper: Japan Endoscopy Database (JED): a prospective, big database project related to Gastroenterological endoscopy in Japan. *Dig Endosc* 2018; 30(1): 5-19.
- 9) 春日井邦夫 (愛知医科大), 田尻久雄. 米国消化器内視鏡学会の内視鏡トレーニングシステムの現況報告. *Gastroenterol Endosc* 2018; 60(1): 64-7.

### Ⅲ. 学会発表

- 1) Tajiri H. (Special Lecture) New technologies for the detection and characterization of Early GI neoplasia. The 19th Japan-Russia Endoscopy Symposium. St. Petersburg, Apr.
- 2) Tajiri H. What is the future of the endoscopy? 2017 Shanghai International Endoscopy Symposium & 10th Sino-Japan Summit forum on ESD. Shanghai, Apr.
- 3) Dobashi A, Goda K (Showa Univ), Furuhashi H, Matsui H, Hara Y, Kamba S, Kobayashi M, Sumiyama K, Hirooka S, Hamatani S, Ikegami M, Tajiri H. (Poster) Simplified criteria of narrow band imaging findings for diagnosis of superficial esophageal squamous cell carcinoma. DDW (Digestive Disease Week) 2017. Chicago, May.
- 4) 田尻久雄. (理事長講演) 故丹羽寛文先生追悼講演 - 温故知新 -. 第93回日本消化器内視鏡学会総会. 東京, 5月.
- 5) 荒川廣志, 番 大和, 小山誠太, 安達 世, 松本喜弘, 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. (ポスター) 食道裂孔ヘルニアの内視鏡診断. 第93回日本消化器内視鏡学会総会. 東京, 5月.
- 6) Tajiri H. Spreading out Japanese expertise - International activities of JGES. EndoSwiss 2017: International Workshop on Diagnostic and Therapeutic Endoscopy. Zurich, June.
- 7) 田尻久雄. (特別講演2) 消化器内視鏡～新時代の幕開け～. 第203回日本消化器病学会東北支部例会・第159回日本消化器内視鏡学会東北支部例会. 盛岡, 7月.
- 8) 田尻久雄. (特別講演) 消化器内視鏡～新時代の幕開け～. 第147回佐賀県胃癌・大腸癌検診医会研修会. 佐賀, 9月.
- 9) Ohmiya N<sup>1)</sup>, Hotta N, Mitsufuji S, Nakamura M, Ohmori T<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> Fujita Health Univ), Okuda K (Kyoto Kujo Hosp), Goto H (Nagoya Univ), Tajiri H. (Poster) Multicenter retrospective analysis of bowel preparation including castor-oil for colon capsule endoscopy. APDW (Asian Pacific Digestive Week) 2017. Hong Kong, Sept.
- 10) Tajiri H. Recent activities of JGES and its collaboration with Asian Pacific Society of Digestive Endoscopy (APSDE). APDW (Asian Pacific Digestive Week) 2017. Hong Kong, Sept.
- 11) Tajiri H. What is the future of Endoscopy? SBAD 2017 (XVI Semana Brasileira do Aparelho Digestivo). Brasilia. Nov.
- 12) Tajiri H. JGES activities towards globalization and endoscopic training system. SBAD 2017 (XVI Semana Brasileira do Aparelho Digestivo). Brasilia. Nov.
- 13) 田尻久雄. (育成講演(特別講演)) 消化器内視鏡学研究と診療の展望. 第110回日本消化器内視鏡学会北陸支部例会. 金沢, 11月.
- 14) 田尻久雄. (特別講演) 世界的視野からみた消化器内視鏡医療における日本の役割. 第105回日本消化器内視鏡学会関東支部例会. 東京, 12月.
- 15) Tajiri H. (Special Lecture) What is the Future of Endoscopy? The 6th Beijing International Workshop on Early Detection and Treatment of Gastrointestinal Tumor. Beijing, Jan.
- 16) Tajiri H, Jean FR. (Special Lecture) The future of globalization of advanced endoscopy. State-of-the-art tandem lecture. 20th Duusseldorf International Endoscopy Symposium. Dusseldorf, Feb.
- 17) 堀田直樹(増子記念病院), 大宮直木<sup>1)</sup>, 光藤章二<sup>2)</sup>, 中村正直<sup>3)</sup>, 大森崇史<sup>1)</sup>, 城代康貴<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> 藤田保険衛生大), 奥田孝太郎<sup>2)</sup> (<sup>2</sup> 京都九条病院), 後藤秀実<sup>3)</sup> (<sup>3</sup> 名古屋大), 田尻久雄. (スポンサードシンポジウム1: 大腸カプセル内視鏡での安楽で診断精度の高い前処置法に向けた工夫) 多施設対象比較研究による大腸カプセル内視鏡 (CCE) のヒマシ油を用いたブースター法の有効性. 第11回日本カプセル内視鏡学会学術集会. 東京, 2月.
- 18) Tajiri H. Discover the future of digestive endoscopy. The 20th Japan-Russia Endoscopy Symposium. St. Petersburg, Mar.

### V. その他

- 1) 蜂谷真未, 佐藤憲一, 高見信一郎, 上竹慎一郎, 有廣誠二, 穂刈厚史, 石川智久, 高木一郎, 田尻久雄, 猿田雅之. 左脈絡膜原発で消化管・肝転移をきたした悪性黒色腫の1例. 日消誌 2017; 114(11): 1978-86.

## 先端医療情報技術研究講座

准教授：高尾 洋之 ICT 医療と脳神経外科  
(脳神経外科学講座より出向中)

### 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行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う。

### 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、実際の医師主導治療まで行うことにより、国内の医療産業の発展に寄与することを最終目的にしている。

### 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言われており、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。

### IX. 医療の費用対効果

医療における ICT を用いた費用対効果を調査する研究を行っている。実際にどのような医療に対して、どのような薬剤や医療機器が使われることによって医療費がかかっているのかを調査することによって、医療の質の向上と医療費の削減につながる取り組みを実施する。

### 「点検・評価」

ICT を大学において推進することを目的に本講座で研究を実施している。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。

2018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。また, AI も国の国策になり, さらに, それにも対応した新たな取り組みを開始する。ICT を用いた医療の最適化などにも取り組み, 医療の質の向上や医療費の削減につながる研究を実施する。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) Fujimura S, Takao H, Suzuki T, Dahmani C, Ishibashi T, Mamori H, Yamamoto M, Murayama Y. Hemodynamics and coil distribution with changing coil stiffness and length in intracranial aneurysms. *J Neurointerv Surg* 2018; 10(8) : 797-801. Epub 2017 Dec 19.
- 2) Fujimura S, Takao H, Suzuki T, Dahmani C, Ishibashi T, Mamori H, Yamamoto M, Murayama Y. A new combined parameter predicts re-treatment for coil-embolized aneurysms: a computational fluid dynamics multivariable analysis study. *J Neurointerv Surg* 2018; 10(8) : 791-6. Epub 2017 Dec 15.

### II. 総説

- 1) 高尾洋之, 竹下康平. テレメディシン 遠隔医療の現状と課題 (Vol.2) ICT の導入と医療現場の変革. 医のあゆみ 2017; 262(9) : 820-4.

### III. 学会発表

- 1) 高尾洋之. 頭部外傷と遠隔医療. 第17回日本機械学会傷害バイオメカニクス研究会. 東京, 2月.
- 2) 高尾洋之. 脳卒中領域における ICT 医療 (スマホ) と AI. これからの脳卒中診療を考える会 (第一三共). 岐阜, 1月.
- 3) 高尾洋之. スマホ (ICT) を用いた地域連携と臨床応用. 第13回 BBQ の会 (市川市外科医会・バイエル薬品). 市川, 12月.
- 4) 高尾洋之. (パネルディスカッション7) ICT を活

用した救急業務の現状と展望～救急業務のさらなる効率化をめざして～. 第26回全国救急隊員シンポジウム. 千葉, 11月.

- 5) Takao H. Cyber security in medical through offensive viewpoint. 第37回医療情報学連合大会 (第18回日本医療情報学会学術大会). 大阪, 11月.
- 6) 高尾洋之. (教育シンポジウム: スポーツに現場における医療行為と関連法) 「スポーツ」と「医療」の何が問題か? 第28回日本臨床スポーツ医学会学術集会. 東京, 11月.
- 7) 高尾洋之. 医療における ICT 技術の活用と課題. 医療・健康分野新規参入セミナー (北海道科学技術総合振興センター). 札幌, 9月.
- 8) 高尾洋之. ウェアラブルデバイス IoT や AI 技術などをもちいた最新 ICT 医療. 医療・健康 ICT の政策動向と新たな市場 (新社会システム総合研究所). 東京, 8月.
- 9) 高尾洋之. 人工知能 AI と ICT を用いた医療の活用. BINET 戦略セミナー170809: 医療分野における人工知能 (AI) 活用. 東京, 8月.
- 10) 高尾洋之. スマートフォンで変わる医療・介護サービス. 豊橋創造大学大学院健康科学研究科第11回健康科学セミナー (健康科学特論 I オープンセミナー). 豊橋, 7月.
- 11) 高尾洋之. ICT 医療最前線 2017～遠隔医療はどうなる?～. 医療・健康 ICT の政策動向と新たな市場 (新社会システム総合研究所). 東京, 7月.
- 12) 高尾洋之. ICT 医療最前線. ICT 医療最前線～IoT ウェアラブルから AI ビックデータまで～ (セミナーインフォ). 東京, 6月.
- 13) 高尾洋之. 人工知能と ICT は, 医療の敵か味方か. テクノロジーNEXT2017 (日経 BP). 東京, 6月.
- 14) 高尾洋之. (IoT を支える位置情報 1: 屋内測位～) ICT 医療と Beacon インフラ活用事例. ワイヤレス・テクノロジー・パーク (WTP) 2017. 東京, 5月.
- 15) 高尾洋之. 先端医療情報技術と医療～スマホからウェアラブルまで～. 第72回循環器診療セミナー in 西宮. 西宮, 5月.

### IV. 著書

- 1) 高尾洋之. 鉄腕アトムのような医師: AI とスマホが変える日本の医療. 東京: 日経 BP, 2017.

### V. その他

- 1) 高尾洋之. 医療機関インタビュー: 東京慈恵会医科大学附属病院における Join の活用実態. *Monthly IHEP* 2017; 265: 18-22.

# 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

本研究部では引き続きライソゾーム病, 癌などを対象に遺伝子治療を中心とした新規治療法の開発を行った。今年度は特にムコ多糖症 II 型 (MPS II) に対する治療法の開発は国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED) 実用化事業の資金を 2 つ獲得できたので, 非臨床の POC を獲得するための事業が開始された。以下その成果を記載する。

#### I. レンチウイルスベクターを用いた遺伝子治療

MPS II は Iduronate 2-sulfatase (IDS) の欠損によりグリコサミノグリカンが脳, 骨, 心臓などの組織に蓄積する疾患である。現在欠損酵素を補充する酵素補充療法が行なわれているが, 脳への効果がない, 骨への効果が限定的である, 永続的な繰り返しの投与が必要など問題点も多い。自己由来の造血幹細胞に IDS 遺伝子を組込んだレンチウイルスベクターを感染導入し患者自身に戻す ex-vivo gene therapy のモデルとしてモデルマウスを用いた研究で, 中枢神経機能の改善効果を示したが (Wakabayashi T, et al. Hum Gene Ther 2015) 同じ方法で骨系統組織の改善度を整形外科と共同研究している。モデルマウスの未治療群と治療群で骨密度, 海綿骨病理における骨梁数, 破断エネルギーに差があることに加え, 放射線前処置の影響因子も検討した。また非悪性疾患である MPS II に遺伝治療の際に抗癌剤, 致死量放射線性照射などを行なう事は, 本治療法の欠点ともいえる。そのため抗 c-Kit 抗体による前処置法なども検討し, 現在その有用性を検討している。

また, 最初に述べた様に, AMED の資金を得て上記遺伝子治療の実用化研究を行っている。初年

度はまず幾つかのレンチウイルスベクターを作成し, ベクターの最適化を行なった。

クラッペ病では欠損酵素 galactosylceramidase (GALC) を組込んだレンチウイルスを新生児マウスに投与し, 発症時期, 末梢・中枢神経における病理, 寿命, 基質蓄積, 酵素活性において改善効果を見ている。更に基質合成阻害剤の皮下注射を併用することで相乗効果が確認されている。

#### II. ヒト由来細胞が移植可能な新規 MPS モデルマウスの作製

前述のように, これまで我々は, 造血幹細胞を標的とした MPS II の遺伝子治療研究を進めてきたが, 同治療の臨床応用を実現するためにはヒト由来造血幹細胞を用いた検討が必須となる。しかしながら, ヒト細胞が移植可能な MPS II モデル動物は現在のところ存在しない。そこで本年度は, AMED の資金により, ヒト細胞の高い生着率が知られる重度の免疫不全マウス (NOG マウス) の IDS を欠損させた新たな MPS II モデルマウスの作製に取り組んだ。マウス IDS 遺伝子に対してガイド RNA を設計し CRISPR/Cas9 を用いて変異の導入を行ったところ, IDS 酵素活性の低下した NOG マウスが得られた。得られたマウスのゲノム DNA を解析した結果, IDS 遺伝子に欠失変異が導入されていることが確認された。また, 今回作製したマウスでは, IDS の基質であるグリコサミノグリカンの蓄積も認められた。以上から, ヒト造血幹細胞が移植可能な新たな MPS II モデルマウスが樹立された。

#### III. AAV ベクターを用いたファブリー病末梢神経症状の治療

ファブリー病は  $\alpha$  ガラクトシダーゼ A (GLA) 遺伝子の変異によって生じる単一遺伝子病である。この酵素の欠質により細胞内にグロボトリアオシルセラミド (Gb3) が蓄積して症状が発現する。我々はファブリー病の代表的な症状である末梢神経障害 (灼熱痛) に着目して解析した。ファブリー病患者の後根神経節 (DRG) には Gb3 が過剰蓄積する事が知られているが末梢神経症状の発症メカニズムは

不明であり、GLA 酵素補充療法が確立しているが末梢神経症状への効果は限定的である。

今回 GLA 遺伝子搭載 AAV ベクターをファブリー病マウス脊髄液内に投与し、ファブリー病末梢神経症状の治療を試みた。DRG の GLA 酵素活性は遺伝子治療群 ( $1,185 \pm 366 \text{ nmol/mg/h}$ ) で上昇した (未治療群:  $2.5 \pm 0.2 \sim 15.2 \pm 0.2 \text{ nmol/mg/h}$ , 正常マウス群:  $145 \pm 7.0 \sim 171 \pm 4.5 \text{ nmol/mg/h}$ )。Gb3 を測定すると遺伝子治療群は未治療群と比べ蓄積 Gb3 が約 40% 減少した。ホットプレート試験を行うと予想に反しモデルマウスは高温感覚に鈍麻症状 (未治療群潜時:  $15.40 \pm 1.74 \text{ sec}$ , 正常マウス群潜時:  $10.45 \pm 0.20 \text{ sec}$ ) を示したが、遺伝子治療すると回復した ( $12.12 \pm 0.64 \text{ sec}$ )。

ファブリー病マウス脊髄液内への GLA 遺伝子搭載 AAV ベクター投与により DRG の GLA 活性が上昇し Gb3 の蓄積が抑制されたことで、温度感覚鈍麻症状が回復したと考えられた。今回このモデルマウスではファブリー病患者の灼熱痛症状を再現できなかったが、GLA 遺伝子搭載 AAV ベクターの髄液内投与法はファブリー病末梢神経症状の治療法として期待できる。

## VI. AAV9 型ベクターを用いた MPSII 型の遺伝子治療

他の AMED の資金を得て、IDS を発現する組換え AAV9 型ベクターを開発し、MPSII 型のモデルマウスに経静脈的に投与した。血清中の IDS 酵素活性はワイルドタイプマウスの 100 倍以上の上昇していた。この活性の上昇は脳の蓄積物質を低下させるのに充分な量であり、また AAV9 型はもともと神経向性があるため脳への治療効果が期待出来る。現在、脳の蓄積物質の解析を行なっている。結果が良好であれば、特許申請、非臨床安全性試験に進む予定である。

## V. 難治性消化器癌に対する NF- $\kappa$ B 阻害剤を用いた抗腫瘍効果の検討及びライソソーム酵素制御による新規遺伝子治療の検討

我々はこれまで難治性消化器癌に対する NF- $\kappa$ B の活性化抑制をターゲットとした抗腫瘍効果の検討を様々な消化器癌に対して行っている。以前より、様々な悪性腫瘍の増殖、浸潤、転移、抗腫瘍剤耐性に NF- $\kappa$ B の活性化が関与している事が報告されており、我々は膵炎や DIC の治療で広く汎用されているメシル酸ナファモスタット (フサン<sup>®</sup>) が NF- $\kappa$ B の活性化を抑制し、単剤または塩酸ゲムシタピン

(GEM)、GEM/S-1 療法、GEM/Nab-Paclitaxel 療法との併用療法、放射線療法との併用にて抗腫瘍効果をもたらす事を膵臓癌、胃癌、胆嚢癌にて示してきた。さらに、サリドマイドの誘導体であるボマリドマイドや、DIC 治療薬であるリコンビナントトロンボモジュリンの NF- $\kappa$ B の活性化阻害作用に着目し、膵臓癌において抗腫瘍剤と併用することで抗腫瘍効果を増強することを報告した。臨床の現場に於いても、切除不能膵臓癌に対する FUT175 併用 GEM の第 II 相臨床試験が終了し、良好な成績を得る事が出来た。

近年は、放射線療法により亢進する癌細胞の上皮間葉転換 (Epithelial-Mesenchymal Transition: EMT) において NF- $\kappa$ B, STAT-3 の関与が知られており、直腸癌の術前化学放射線療法に NF- $\kappa$ B 阻害剤を併用することで EMT 抑制作用を示すことを検討している。また、膵臓癌においてはオートファジーが亢進し、抗腫瘍剤抵抗性に関与していることが知られている。中でもライソソーム酵素遺伝子を抑制することで抗腫瘍剤の抗腫瘍効果を増強させることを検討し、新規遺伝子治療の開発を行っている

## 「点検・評価」

今年度は 2 つの AMED の資金を得て、MPSII のモデルマウスを用いて 2 つのベクターシステムを用いた非臨床 POC 獲得のための実験を行った。1 つは造血幹細胞を標的としたレンチウイルスベクターを用いた遺伝子治療であり、もう 1 つは AAV ベクターを用いての *in vivo* 遺伝子治療法である。両者とも AMED の遺伝子治療実用化事業であるため人への応用をめざしている。またレンチウイルスベクターに関しては実用化の目指すため特許申請も行った。以上は人への応用へのステップを確実に歩み始めたものであり、評価出来る。ただ特許などの関係で論文化を早期にする事は困難である点が問題であった。2 年後に本プロジェクトを終了し成果を挙げた場合には、非臨床安全性試験臨床試験を行う予定である。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Saito N, Shirai Y, Uwagawa T, Horiuchi T, Sugano H, Haruki K, Shiba H, Ohashi T, Yanaga K. Pomalidomide enhanced gemcitabine and nab-paclitaxel on pancreatic cancer both *in vitro* and *in vivo*. *Oncotarget* 2018; 9(21): 15780-91.
- 2) Shirai Y, Saito N, Uwagawa T, Shiba H, Horiuchi T,

Iwase R, Haruki K, Ohashi T, Yanaga K. Pomalidomide promotes chemosensitization of pancreatic cancer by inhibition of NF- $\kappa$ B. *Oncotarget* 2018; 9(20): 15292-301.

- 3) Hoshina H, Shimada Y, Higuchi T, Kobayashi H, Ida H, Ohashi T. Chaperone effect of sulfated disaccharide from heparin on mutant iduronate-2-sulfatase in mucopolysaccharidosis type II. *Mol Genet Metab* 2018; 123(2): 118-22.
- 4) Sato Y, Ida H, Ohashi T. Anti-BlyS antibody reduces the immune reaction against enzyme and enhances the efficacy of enzyme replacement therapy in Fabry disease model mice. *Clin Immunol* 2017; 178: 56-63.
- 5) Haruki K, Shiba H, Shimada Y, Shirai Y, Iwase R, Fujiwara Y, Uwagawa T, Ohashi T, Yanaga K. Glycogen synthase kinase-3 $\beta$  activity plays a key role in the antitumor effect of nafamostat mesilate in pancreatic cancer cells. *Ann Gastroenterol Surg* 2017; 2(1): 65-71.
- 6) 秋元智史<sup>1)</sup>, 山田啓彦<sup>1)</sup>, 高橋里奈<sup>1)</sup>, 原 聡<sup>1)</sup>, 中沢友幸<sup>1)</sup>, 大日方薫<sup>1)</sup>, 新井田要 (金沢医科大), 大橋十也, 清水利明<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> 順天堂大). A型インフルエンザ罹患後の急激な退行を契機に異染性白質ジストロフィー症の診断に至った2例. *小児科* 2017; 58(2): 203-7.

## II. 総 説

- 1) 大橋十也. 【ゲノム情報と遺伝子治療- 遺伝子治療の最新動向-】 遺伝子治療の現状と課題 遺伝子治療の主な対象疾患 先天性代謝異常症. *日臨* 2017; 75(5): 705-11.
- 2) 大橋十也. 文学, 映画のなかの子どもの病気【第8回】エレファント・マン. *小児内科* 2017; 49(5): 759-61.
- 3) 大橋十也. 【実り始めた再生医療・遺伝子治療】序- 実り始めた再生医療と遺伝子治療. *小児内科* 2017; 49(7): 912-3.
- 4) 大橋十也. 【診療の「コツ」を伝える-先輩からのアドバイス】 コミュニケーションのコツ 家族歴の問診. *小児内科* 2017; 49(9): 1231-4.
- 5) 大橋十也. 【知って役立つ心筋症診療のポイント: 二次性心筋疾患のすべて】 ポンペ病. *成人病と生活習慣病*. 2017; 47(10): 1297-300.
- 6) 大橋十也. 【ライソゾーム病のすべて】 ライソゾーム病の最新治療の現状と展望 ライソゾーム病の遺伝子治療. *医のあゆみ* 2018; 264(9): 793-8.
- 7) 小林博司. 【ライソゾーム病のすべて】 白質ジストロフィーを呈するライソゾーム病 MLDとGLD. *医*

のあゆみ 2018; 264(9): 833-40.

## III. 学会発表

- 1) 大橋十也. (シンポジウム: バーチャルファブリークリニック チーム医療とは) ファブリー病におけるチーム医療 “本学の取り組み”. 全国ファブリー病患者と家族の会 (ふくろうの会) 関東甲信越静岡ブロック会設立15周年特別企画 第19回東京シンポジウム 2017. 東京, 5月.
- 2) 大橋十也. ファブリー病の診断と治療. 大阪皮膚科セミナー~知っておきたい皮膚疾患~. 大阪, 6月.
- 3) 大橋十也. (特別講演) ライソゾーム病の新しい治療法. ファブリー病学術講演会. 新潟, 6月.
- 4) 大橋十也. (遺伝子治療シンポジウム: 遺伝子治療開発 (4) Metachromatic Leukodystrophy (MLD). 第2回神経代謝病研究会: 新しい神経代謝病の治療に向けて. 東京, 7月.
- 5) 大橋十也. MLD 遺伝子治療最前線. 異染性白質ジストロフィー患者家族の会 (MLD患者家族会). 東京, 8月.
- 6) 大橋十也. (シンポジウム2: 先天代謝異常症への遺伝子治療) 本邦における遺伝子治療の現状. 第59回日本先天代謝異常学会. 川越, 10月.
- 7) 大橋十也. (シンポジウム13: 遺伝子治療の進歩とゲノム編集) ライソゾーム蓄積症への遺伝子治療. 日本人類遺伝学会第62回大会. 神戸, 11月.
- 8) 大橋十也. (ランチョンセミナー8) ライソゾーム病の新しい治療法. 日本人類遺伝学会第62回大会. 神戸, 11月.
- 9) 大橋十也. I. ライソゾーム病の治療の進歩 3) ライソゾーム病遺伝子治療の進歩. 第4回市民公開フォーラム (厚生労働省難治性疾患等政策研究事業ライソゾーム病 (ファブリー病含む) に関する調査研究班主催). 東京, 1月.
- 10) Ohashi T. (Symposium 4: Gene Therapy for Inherited Metabolic Disease) Current status of gene therapy for inborn error of metabolism. The 8th International Collaborative Forum of Human Gene Therapy for Genetic Disease. Tokyo, Jan.
- 11) Higuchi T, Shimada Y, Kobayashi H, Fukuda T, Kaburagi H<sup>1)</sup>, Enomoto M<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> Tokyo Med Dent Univ), Kato F, Ida H, Ohashi T. (Poster) Improvement of peripheral neuropathy in murine Fabry model by intrathecal administration of serotype 9 Adeno-associated virus vector expressing  $\alpha$ -galactosidase A. The 23rd Annual Meeting of Japan Society of Gene Therapy (JSGCT2017). Okayama, July.
- 12) Ohashi T, Narita I, Sakai N, Hamazaki T, Barth J, Lagast H, Skuban N, Yu J, Castelli J, Viereck C. Evi-

dence of mechanism of action of migalastat in the Japanese subgroup of the Phase 3 ATTRACT trial. 第59回日本先天代謝異常学会, 川越, 10月.

- 13) 嶋田洋太, 石井夏実, 保科宙生, 樋口 孝, 小林博司, 井田博幸, 大橋十也. 広範なライソゾーム病に対する治療薬としてのテブレノンの可能性. 第59回日本先天代謝異常学会, 川越, 10月.
- 14) 櫻井 謙, 大橋十也, 徐 朱玟, 奥山虎之, 下澤信行, 井田博幸. 患者登録制度から判明した副腎白質ジストロフィーの臨床像とその課題. 第59回日本先天代謝異常学会, 川越, 10月.
- 15) 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. ムコ多糖症II型モデルマウスの骨病変に対する造血幹細胞を標的とした遺伝子治療法の検討. 第59回日本先天代謝異常学会, 川越, 10月.
- 16) 樋口 孝, 嶋田洋太, 小林博司, 福田隆浩, 加藤総夫, 大橋十也. rAAVベクター脊髄液内投与によるファブリー病モデルマウス末梢神経症状の遺伝子治療. 第59回日本先天代謝異常学会, 川越, 10月.
- 17) 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. ムコ多糖症II型モデルマウスの骨病変に対する造血幹細胞を標的とした遺伝子治療法の検討. 第22回日本ライソゾーム病研究会, 東京, 10月.
- 18) 樋口 孝. hGLA cDNA 搭載 AAV ベクターを用いたファブリー病の遺伝子治療. 第2回 JSGCT (日本遺伝子細胞治療学会) 若手研究会セミナー. 東京, 12月.
- 19) Saito N, Uwagawa T, Shiba H, Hamura R, Takada N, Sugano H, Horiuchi T, Shirai Y, Ohashi T, Yanaga K. Prevention of early liver metastasis after pancreatectomy by NF- $\kappa$ B inhibitor. 13th Annual Academic Surgical Congress (ASC) 2018. Jacksonville, Jan.

#### IV. 著 書

- 1) 大橋十也. VII. 最近のトピックス. 副腎白質ジストロフィー (ALD) 診療ガイドライン作成委員会編. 副腎白質ジストロフィー (ALD) 診療ガイドライン 2017. 東京: 診断と治療社, 2017. p.34-7.

## 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, 特に膵癌の診断と治療  
(内科学講座(消化器・肝臓内科)より出向中)  
准教授: 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)  
講師: 伊藤 正紀 分子生物学

### 教育・研究概要

#### I. 悪性神経膠腫に対する樹状細胞療法の特異抗原となる変異抗原 (neo-antigen) の探索と同定

悪性神経膠腫をはじめとする悪性脳腫瘍に対してはがんワクチンの客観的な有効性が示されている。その理論的裏付として、悪性脳腫瘍が2次リンパ組織のない頭蓋内で発生・進展し、頭蓋外への転移も希であることから、腫瘍の抗原性が生体の免疫系に認識されていない、または、されにくいという脳腫瘍独特の免疫的特性が関与していると考えられる。悪性脳腫瘍患者に対して頭蓋外で腫瘍抗原の vaccination がなされると、腫瘍抗原に感作されていないナイーブ T 細胞は活発な反応を呈し、脳腫瘍組織内に浸潤して腫瘍細胞に対する障害活性を發揮する。一方、頭蓋外で発生・進展する一般的な癌のような悪性腫瘍は、その抗原性が早期に免疫系に認識されるため、その後、免疫抑制機構が作動して、がんワクチンは有効となりにくい。

近年の免疫チェックポイント阻害療法から得られた多くの知見により、悪性腫瘍を退縮に導く T 細胞標的抗原は腫瘍細胞の遺伝子変異により発現する neo-antigen であることが強く示唆されている。われわれは、樹状細胞療法を受けた多形性膠芽腫 (GBM) 症例の腫瘍細胞の遺伝子発現を次世代シーケンサー (NGS) を用いて網羅的に解析した。また、無効群は有効群に比較して好中球の recruitment に関与するサイトカイン、ケモカイン遺伝子が高発現していることが明らかとなり、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から、樹状細胞療法により neo-antigen に対する免疫が誘導されても、その後、腫瘍微小環境において好中球によりその活性が阻害されている可能性が示された。この点を考慮して、樹状細胞療法により neo-antigen に対する T 細胞免疫反応が誘導されたか否かを確認する目的で、治療前後の患者末梢血単核球の neo-antigen peptide

に対する反応性を、細胞増殖やサイトカイン産生の誘導の有無から探索中である。この研究により、GBMを抑制する免疫反応の標的となる neo-antigen が同定されることが期待される。

## II. 血中可溶性 programmed death ligand-1 (sPD-L1) の非小細胞肺癌 (NSCLC) に対する programmed death-1 (PD-1) 抗体 (nivolumab) 療法の効果予測因子としての意義

PD-1 抗体を用いた免疫チェックポイント阻害療法は黒色腫、非小細胞肺癌等に対する標準治療法として確立され、他の悪性腫瘍に対する治療適応も急速に拡大しつつある。一方、その有効性は2割前後にとどまり、治療に用いる抗体製剤が高価であることから、PD-1 抗体の有効性を予測する効果予測因子の確立の必要性が高まっている。われわれは先に NSCLC 患者血中に検出される sPD-L1 値が、同疾患の予後予測マーカーとなり得ることを報告したが、今回は血中 sPD-L1 が PD-1 抗体製剤である nivolumab の効果予測因子となりうるかを検討した。

37 例の NSCLC 症例に対し、血中 sPD-L1 値と nivolumab の有効性の相関を前向きに検討した。Receiver operating characteristic curve による解析から、sPD-L1 の cut off 値は 3.357ng/ml に設定した。低 sPD-L1 症例の 59% が nivolumab 治療後 CR/PR となったが、高 sPD-L1 症例は 25% にとどまった。逆に、低 sPD-L1 症例の 22% が nivolumab 治療後 PD となったが、高 sPD-L1 症例は 75% が PD となった。Time to treatment failure と overall survival は低 sPD-L1 症例では高 sPD-L1 症例に比較して有意に延長していた。以上より、血中 sPD-L1 値は nivolumab 治療に対する効果予測因子としての意義を有する可能性が示された。

## III. 抗原提示細胞を成熟化させる TLR4 アゴニストモチーフを組み込んだ人工抗原の作製

アジュバントは強力な免疫反応を誘導するワクチンに必須である。機能的な観点から、アジュバントは2つのカテゴリーに分ける事ができる。物理アジュバントは、抗原提示細胞による抗原の取込を促進させる働きがあり、信号アジュバントは抗原提示細胞の成熟化を促進する。我々は、これまでの研究で、タンパク質の構造を安定化させるペプチド配列とエピトープペプチドを組合わせた重合 (モチーフプログラミング) することにより、物理アジュバント機能を人工抗原に組みこむ事に成功している。

しかしながら、信号アジュバントである TLR4 アゴニスト MPLA を同時投与しないと、in vivo で細胞性免疫を誘導することはできなかつた。そこで、さらに TLR4 アゴニスト活性をもつペプチドモチーフを人工抗原に組み込む事によりアジュバントフリー抗原の創製をおこなった。人工抗原の C 末に TLR4 アゴニストモチーフを3つ結合した抗原は、TLR4 を介して NF- $\kappa$ B シグナルパスウェイを活性化させる事がわかった。また、これらの抗原は in vitro において炎症性サイトカイン TNF- $\alpha$  の産生と、抗原提示細胞の成熟化の指標である補助刺激分子 CD40 発現を誘導した。しかしながら、信号アジュバントを組み込んだ抗原は、物理アジュバント機能が低下しており、in vivo で細胞性免疫誘導を引き起こす事が出来なかつた。これらの結果は、モチーフ機能の発揮には、モチーフの分子コンテキスト (タンパク質分子内でのモチーフの数や位置) が重要であり、C 末部位へのモチーフの付加はタンパク質のモチーフプログラミングにより発現したタンパク質の機能に影響を与える事がわかった。アジュバントフリーの抗原を作るためには、さらに TLR4 アゴニストモチーフの分子コンテキストを最適化する必要があることが明らかとなった。

## IV. CD38 monoclonal 抗体製剤 (daratumumab) を用いた多発性骨髄腫 (Multiple myeloma : MM) に対する新たな樹状細胞療法確立のための基礎研究

CD38 は MM の細胞表面に高発現するが、CD38 を認識する単クローン抗体 daratumumab は ADCC、CDC 活性を有し、MM 治療に対する有効性が報告されている。本研究では、daratumumab を活用して MM に対する新たな樹状細胞療法を確立するための基礎研究を行った。パーソナライズ樹状細胞療法を開発するため、個々の MM 症例の骨髄から採取した MM 細胞を放射線処理し、in vitro において daratumumab を反応させ、これを樹状細胞と混合培養することにより、樹状細胞の Fc 受容体を介して daratumumab の結合した MM 細胞を取り込んだ樹状細胞を作製する。この樹状細胞を患者に投与することにより、MM の発現する種々の腫瘍抗原に対する T 細胞免疫反応が誘導されることが期待される。CD38 を発現する Daudi 細胞を daratumumab で処理して樹状細胞と混合培養を行ったところ、daratumumab 処理 Daudi 細胞の樹状細胞への取り込みは無処置 Daudi 細胞に比較して増加が認められた。

## 「点検・評価」

本研究部門は部門長が2018年度をもって定年退職となるため、これまで継続してきた研究課題の完結と新たな発展の可能性を示す研究課題の推進に力点がかけられた。特に、これまで研究を進めてきた悪性脳腫瘍に対する樹状細胞療法において、治療効果との相関を示す遺伝子発現、または、遺伝子変異の探索が進んだことは意義深い。免疫反応を用いて抗腫瘍効果を発揮させるためには、その明確なメカニズムの解明が必須である。NGSを用いた解析を進め、GBMに対するT細胞免疫反応がどのように制御されているのか、その機構の一端が明らかにされつつあり、今後の診療に有益な知見が得られると期待される。一方、悪性腫瘍細胞の発現する免疫原性 neo-antigen に対するT細胞免疫反応を負に制御するPD-1/PD-L1をaxisとした免疫チェックポイント阻害機構には未だ解明されていない点が少ない。その第一の謎はPD-L1を発現しない腫瘍細胞に対してPD-1抗体が有効性を示す事実であろう。現時点でとらえられているPD-1/PD-L1による免疫制御機構には、腫瘍細胞とT細胞の関係以外の、未知の制御機構が関与する可能性が大きくなっており、そのメカニズムの解明は今後の免疫チェックポイント阻害療法の理解と進歩に貢献すると考えられる。本研究部の開発する解析ツールが、そのような目的に貢献するよう努力を重ねることが肝要と考えられる。

本年度の研究内容I, II, IIIはすでにpublishされたか、または、under reviewの状態にある。引き続き研究成果の紙上発表を推進していく。本年度は公的研究費の獲得は不振であったが、企業からの研究費獲得が好調であり埋め合わせとなった形である。今後も公的研究費獲得のためのさらなる努力が必要である。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Ito M, Hayashi K, Minamisawa T<sup>1)</sup>, Homma S, Koido S, Shiba K<sup>1)</sup> (1 Cancer Inst, JFCR) Encryption of agonistic motifs for TLR4 into artificial antigens augmented the maturation of antigen-presenting cells. *PLoS One* 2017; 12(11): e0188934.
- 2) Homma S, Hayashi K, Yoshida K, Sagawa Y, Kamata Y, Ito M. Nafamostat mesilate, a serine protease inhibitor, suppresses interferon-gamma-induced up-regulation of programmed cell death ligand 1 in human cancer cells. *Int Immunopharmacol* 2018;

54: 39-45.

- 3) Nishida S<sup>1)</sup>, Ishikawa T<sup>2)</sup>, Egawa S<sup>3)</sup>, Koido S, Yanagimoto H<sup>4)</sup>, Ishii J<sup>5)</sup>, Kanno Y<sup>6)</sup>, Kokura S<sup>2)</sup>, Yasuda H<sup>2)</sup> (2 Kyoto Pref Univ Med), Oba MS<sup>7)</sup>, Sato M<sup>7)</sup> (7 Yokohama City Univ), Morimoto S<sup>1)</sup>, Fujiki F<sup>1)</sup>, Eguchi H<sup>1)</sup>, Nagano H<sup>1)</sup>, Kumanogoh A<sup>1)</sup>, Unno M<sup>3)</sup> (3 Tohoku Univ), Kon M<sup>4)</sup> (4 Kansai Med Univ), Shimada H<sup>5)</sup> (5 Toho Univ), Ito K<sup>6)</sup> (6 Sendai City Med Ctr), Homma S, Oka Y<sup>1)</sup>, Morita S (Kyoto Univ), Sugiyama H<sup>1)</sup> (1 Osaka Univ). Combination gemcitabine and WT1 peptide vaccination improves progression-free survival in advanced pancreatic ductal adenocarcinoma: a phase II randomized study. *Cancer Immunol Res* 2018 Jan 22. [Epub ahead of print]
- 4) Okuma Y<sup>1)</sup>, Hishima T<sup>1)</sup>, Kashima J<sup>1)</sup> (1 Komagome Hosp), Homma S. High PD-L1 expression indicates poor prognosis of HIV-infected patients with non-small cell lung cancer. *Cancer Immunol Immunother* 2018; 67(3): 495-505.

### III. 学会発表

- 1) 本間 定, 伊藤正紀, 佐川由紀子, 鎌田裕子, 小井戸薫雄. (口頭) 進行がん患者値中の機能的可溶性PD-L1の意義. 第76回日本癌学会学術総会. 横浜, 9月.
- 2) 伊藤正紀, 有泉博嗣, 佐川由紀子, 南澤宝美后<sup>1)</sup>, 芝 清隆<sup>1)</sup> (1 がん研究会がん研究所), 本間 定. (ポスター) 免疫チェックポイント分子の機能的細胞アッセイ. 第76回日本癌学会学術総会. 横浜, 9月.
- 3) 鎌田裕子, 久原映子, 赤崎安晴, 本間 定. (ポスター) 神経膠腫の好中球関連ケモカインの高発現は樹状細胞ワクチンの臨床的效果を低下させる. 第76回日本癌学会学術総会. 横浜, 9月.
- 4) 大熊裕介<sup>1)</sup>, 比島恒和<sup>1)</sup>, 加藤淳平<sup>1)</sup> (1 がん・感染症センター都立駒込病院), 本間 定. (ポスター) PD-L1高発現はHIV感染合併非小細胞肺癌において予後不良となる. 第76回日本癌学会学術総会. 横浜, 9月.
- 5) 奥井紀光, 鎌田裕子, 佐川由紀子, 久原映子, 林和美, 宇和川匡, 本間 定, 矢永勝彦. (ポスター) 肺がん細胞における新規治療標的分子Claudin 7の解析. 第76回日本癌学会学術総会. 横浜, 9月.
- 6) 大熊裕介<sup>1)</sup>, 細見幸生<sup>1)</sup>, 中原喜朗<sup>1)</sup>, 渡邊景明<sup>1)</sup> (1 がん・感染症センター都立駒込病院), 佐川由紀子, 本間 定. (ポスター) 進行肺癌における血中可溶性Programmed cell death ligand 1高値は予後不良を予測する. 第134回成医会総会. 東京, 10月.
- 7) 本間 定. (特別講演・パネルディスカッション) がんワクチンと免疫チェックポイント阻害剤を併用し

## 分子免疫学研究部

教授：斎藤 三郎	免疫学，アレルギー学
教授：黒坂大太郎 (兼任)	臨床免疫学
講師：秋山 暢丈	免疫学，分子生物学
講師：大野 裕治 (兼任)	免疫薬理学

### 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アレルギーを点鼻あるいは腹腔内投与してTh2免疫応答能を調べた。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。現在、IL-31RA発現組織特異的細胞によるTh2応答調節機構をIL-31signalingの観点から解析している。

#### II. スギ花粉米を用いた臨床研究

スギ花粉アレルギーの主要なT細胞エピトープ・ペプチドを発見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と比較して有意にスギ花粉アレルギー特異的免疫応

答が抑制されることを明らかにした。現在、低用量による長期第Ⅱ相臨床研究を二重盲検、ランダム化法により実施している。2年目を終了時点では、経口摂取による副作用はまったく認められていない。現在、基礎的免疫応答と臨床症状の結果を入力し開示の準備をしている。

一方、スギ花粉症に対する遺伝子組換え米であるスギ花粉症治療米がすべてのT細胞を標的にできるのか、さらには副作用の観点から治療米に発現しているポリペプチドとスギ花粉アレルギー特異的IgE抗体との結合性等について検討している。この結果を踏まえて、スギ花粉症治療薬の開発に繋がる治療米の臨床プロトコルを作成したい。

### 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 による接触性皮膚炎の報告が増加している。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。その結果、PPD は自己蛋白の Cysteine に結合して特異的 T 細胞に提示されることが判明した。さらに、PPD が結合する自己蛋白は、これまで推定されている蛋白とは異なることが示唆された。現在、抗原提示されるエピトープ・ペプチド部分について解析を進めている。

### Ⅳ. 細胞傷害性 T 細胞 (CTL) の誘導法

自殺遺伝子療法による癌選択的 CTL 誘導ワクチンの改良を行っているが、マウスモデルでエピトープの決定を経ずに再発防止を含む転移の阻止を行える事が判明した。OVA を発現した癌細胞では、OVA 選択的 CTL が誘導されている事が確認された。OVA 選択的 CTL は凍結免疫によって誘導されている事が認められたので、この CTL 誘導能を強化する方法を模索し、癌免疫を誘導する技術の開発を目指す。

#### 「点検・評価」

分子免疫学研究部は開かれた研究室を目指している。免疫学の基礎研究としては免疫応答の調節機構の解明を、応用研究としてはアレルギー疾患や自己免疫疾患の病態ならびに治療法の開発を進めている。

基礎研究では、アトピー性疾患に関与する IL-31 の多面的機能、経口免疫寛容のメカニズム、多核巨細胞形成のメカニズム、スギおよびヒノキ花粉アレルギーの精製法の確立、さらには CTL を誘導する新しい抗癌戦略の構築などについて検討を進めている。それぞれについて結果は得られてはいるが、どこまでを出口とするのか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年生のコース臨床基礎医学のユニット「免疫と生体防御」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名でコース研究室配属やコース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) Saito S, Aoki A, Arai I, Takaishi S, Ito H, Akiyama N, Kiyonari H. Regulation of Th2 responses by different cell types expressing the interleukin 31 receptor. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2017; 13: 23.

### Ⅲ. 学会発表

- 1) 高石慎也, 斎藤三郎, 浅香大也, 遠藤朝則, 杉本直基, 光吉亮人, 鴻信義, 小島博己. スギ花粉症治療米の安全性-特異的IgE抗体との反応性から-. 第118回日本耳鼻咽喉科学会通常総会・学術講演会. 広島, 5月.
- 2) 高石慎也, 斎藤三郎, 浅香大也, 鴻信義, スギ花

粉症治療米の免疫活性についての検討. 第66回日本アレルギー学会学術大会, 東京, 6月.

- 3) 高石慎也, 斎藤三郎, 浅香大也, 光吉亮人, 杉本直基, 遠藤朝則, 鴻信義, 小島博己. スギ花粉症治療米の安全性の検討. 第36回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会, 下関, 2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  
准教授: 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

脳梗塞発症発症 4.5 時間以内の急性期において, 血栓溶解剤 (rt-PA) による血栓溶解療法が行われる。Rt-PA の主作用は血栓溶解であるが, 一方で, 血栓溶解後の副作用に症候性出血がある。Rt-PA による血栓溶解療法の有効性は示されているものの, rt-PA による血栓溶解療法によって短期間における出血率が高まることも示されている。Rt-PA による血栓溶解後に再灌流障害が起こり, その後に誘起される血液-脳関門 (BBB) の破綻によって出血が起こることはよく知られた事実である。再灌流障害時に rt-PA が脳実質に漏出し, 組織内に MMP-2, MMP-9 産生を誘起し, これらの誘導が出血につながると考えられている。これらの観点から, 脳梗塞の発症から血栓溶解治療を行う前までの短時間に脳出血の危険性を診断することが強く求められている。脳梗塞発症後の BBB の病態診断が出血の危険性とともペナンプラ等脳組織状態まで診断し, その後の治療効果にまで結びつくと考えられる。そのため, 医用エンジニアリング研究部は BBB の状態とその機能との関係をイメージング手法を用いて評価する研究を行っている。

これまで, 中大動脈虚血-再灌流ラットモデルにおける再灌流障害後の BBB の病態を, 研究部で作製した大きさ 20nm の高分子ミセル MRI 造影剤, 及び分子量の異なる高分子 MRI 造影剤によって分子サイズと BBB の透過性充進評価の関係を評価してきた。その中で, 分子量が最適な大きさに制御された高分子 MRI 造影剤は高分子ミセル MRI 造影剤とともに BBB 透過性充進状態を明瞭に画像化できることを報告してきており, 本 MRI 造影剤は有用性が高いことが示唆された。これらの結果から, 今後の発展に重要な点は作製した MRI 造影剤の安全性である。これまで一部の低分子 MRI 造影剤において, 腎機能が低下した患者へ投与された MRI 造影剤からガドリニウムイオンがキレート化合物から遊離し, 体内に蓄積することで重篤な副作用である腎性全身性線維症 (NSF) が引き起こされることが

報告されている。高分子 MRI 造影剤、または高分子ミセル MRI 造影剤は、一般に、低分子 MRI 造影剤と比較して半減期が長い。これによって、体内でガドリニウムイオンの漏出する機会が増えるため、より熱力学的安定数の高いキレート体を用いることが望まれる。そのため、作製した MRI 造影剤の安定性を低分子 MRI 造影剤と比較して評価し、安全性の担保とすることが求められる。

生体適合性高分子を基盤とする高分子 MRI 造影剤の安定性評価：低分子 MRI 造影剤において、腎機能低下患者への投与によって引き起こされる NSF は MRI 造影剤に含まれるガドリニウムイオンのキレート錯体からの漏出によって引き起こされる。生体中の半減期が低分子よりも長い高分子 MRI 造影剤の場合は、より高いガドリニウムイオン-キレート体の安定性が、安全面から求められる。血清成分存在下、キレート体から遊離するガドリニウムイオンの漏出を評価する液体クロマトグラフィを用いた実験系を確立している。単体のガドリニウムイオンは血清中のたんぱく質に何らかのイオン相互作用により配位することが分かった。一方、いくつかの低分子 MRI 造影剤を検討した中でガドリニウムイオンの遊離が速い低分子 MRI 造影剤があることが報告されており、これを検証した。今後、低分子 MRI 造影剤と高分子 MRI 造影剤の安定性を評価する系を確立し、高分子 MRI 造影剤の安定性を評価する。

## II. 高分子ミセルキャリアシステムの免疫原性の解明

薬物キャリアの一つである高分子ミセルは 10~100nm の大きさを有し、内核と外殻という異なる性質をもつ 2 層構造を有している。内核層には治療薬から診断薬といった様々な薬物封入が可能であり、かつ外界と薬物との相互作用を親水性外殻によって守っており、これらの性質によって薬物動態を適切に制御できる。この薬物キャリアの特徴は親水性外殻の性質に依存するところが大きいですが、多くの場合、生体親和性に優れたポリエチレングリコール (PEG) が用いられている。PEG は生体親和性に優れ、無毒であることが知られており、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を示し、10 種以上の PEG 化たんぱく質製剤が認可されている。しかしながら、PEG に対する免疫原性の問題が挙げられている。即ち、PEG 化たんぱく質製剤、PEG 化薬物キャリア投与において、抗 PEG 抗体産生が認められている。この抗 PEG 抗体

産生は、以降の治療に影響し、副作用が及ぶことが報告されている。一方で、医用エンジニアリング研究部は PEG の免疫原性の本質を捉えるために PEG 高分子の化学構造の観点から PEG 免疫原性を制御することを検討している。即ち、どのように PEG の免疫原性が付与されるかを明らかにすることで、PEG の免疫原性を低下させる手法への手がかりとなり、免疫原性低下のための有用な手法につながる考えられる。今年度は、抗体産生の最初のステップとなる抗原特異的な B 細胞表面受容体への結合を化学構造の観点から抑制させることを目指して検討を行った。即ち、PEG からなる合成高分子の化学構造の観点から PEG 特異的な B 細胞表面受容体への結合が抑制される分子設計を行い、新たな PEG 分子の免疫原性の低下を評価することを目的とした。

### 1. 合成高分子 PEG-P(Asp)-P(Phe) の合成

PEG に対する免疫原性制御を目的に、同じ PEG 鎖長、片末端を有する PEG 分子へ新たにポリアスパラギン酸 (P(Asp)) 鎖を導入した合成高分子の作製を試みた。PEG の末端アミノ基より任意の PBLA 鎖長を有するジブロック共重合体 PEG-PBLA を合成した。さらに、PEG-PBLA に対して、任意の割合でポリ (L-フェニルアラニン) を有するトリブロックコポリマー PEG-PBLA-P(Phe) を合成した。PEG-PBLA-P(Phe) の中間層となる PBLA ブロックをアルカリ溶液で加水分解し、3 種類の異なる P(Asp) 鎖長を有する目的の PEG-P(Asp)-P(Phe) トリブロックコポリマーを合成した。

### 2. 合成高分子 PEG-P(Asp)-P(Phe) の高分子ミセル作製

作製したトリブロックコポリマー PEG-P(Asp)-P(Phe) を用いて、ポリマー溶液を乾固した後に水溶液での超音波照射によって高分子ミセルを作製するエバポレーション法を用いて行った。作製した 3 種類の高分子ミセルの大きさは 60~110nm であった。

### 3. 新しい高分子ミセルの抗 PEG 抗体産生評価

合成高分子 PEG-PBLA ブロック共重合体、その類似高分子 PEG-P(Asp-Bzl) ブロック共重合体、及び PEG-リボソームは T 細胞非依存的に抗 PEG IgM 抗体を産生することが確認されている。既に、我々は PEG-PBLA を用いた抗 PEG IgM 抗体産生の検討において、抗 PEG IgM 抗体産生を最大値にするための最適投与量を求めている。即ち、この最大値をいかに抑制できるかを化学構造の観点から検

討した。新たに中間層の導入された高分子を設計し、作製した。3種類の間層鎖長を有する PEG-ポリマーからなる高分子ミセルを 0.001~1.0mg/kg の範囲内で投与し、その 1 週間後の血清に含まれる抗 PEG IgM 抗体を ELISA にて検出した。PEG-PBLA はポジティブコントロールとして、抗 PEG IgM 抗体産生を最大値にする 0.01mg/kg の投与量で投与した。

中間層鎖長の短い、中程度、長いという 3 種類の異なる高分子ミセルを投与した結果、中間層鎖長が最も短い高分子ミセル場合に、抗 PEG IgM 抗体産生は PEG-PBLA との比較において優位な差はなかった。一方、中間層鎖長が中程度、長い高分子ミセル場合に、抗 PEG IgM 抗体産生は PEG-PBLA との比較において優位に低かった。これらの結果は中間層に十分な長さが無い場合には結合抑制が達成されなかったが、中間層が長くなれば、それらの結合は抑制され、抗 PEG IgM 抗体産生が抑制されることが示唆された。

#### 4. PEG-PBLA と免疫アジュバントとの複合投与における抗体産生応答の検証

PEG に対する免疫応答、即ち T 細胞非依存的な抗体産生は IgM を主とする応答であり、その PEG 高分子の化学構造、および投与量に応じて血中の抗 PEG IgM 抗体濃度、及び抗体が産生される持続期間が異なることを見出している。ここへ、免疫賦活剤（アジュバント）の作用によって、T 細胞非依存的な応答がどのような現象を示すのかを検討した。Toll 様受容体 4（TLR4）に対する作用を示す免疫アジュバントである LPS 誘導体を用いて検討を行った。免疫アジュバントは水への溶解性が低いため、免疫原性の低い PEG 分子に可溶化させ、抗原として免疫原性の高い PEG-PBLA と投与を行った。免疫原性の低い PEG 分子へアジュバントを可溶化させた場合、PEG-PBLA の免疫原性に変化は見られなかった。

その一方で、アジュバントを免疫原性の高い PEG-PBLA に可溶化させて投与を行った（PEG-PBLA/Adj）。PEG-PBLA/Adj の系は PEG-PBLA 単独の場合の抗体産生応答とは異なる応答を示した。即ち、アジュバント作用によって抗 PEG IgM 抗体産生の応答が低下することを見出した。アジュバントが免疫原性の高い PEG-PBLA と同じミセル内に存在することで、アジュバント作用が PEG-PBLA の免疫応答を変化させたと考えられるが、今後、より詳細な検討を行う予定である。

## 「点検・評価」

2017 年度より医用エンジニアリング研究部は柏・臨床医学研究所内へと異動し、新たに研究部の立ち上げを行った。薬物ターゲティングにおいて学内外との共同研究を引き続き進めており、本年度は論文発表にまで至った。研究部の新たな出発とともに研究に成果を上げ、次年度以降の論文につながっていくと思われる。教育面においては、学生に対して新たな医療技術となりうる研究を体験して頂けるよう、研究部として受け入れ態勢を整えていきたいと考えている。

### 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

脳梗塞発症発症 4.5 時間以内の急性期における虚血-再灌流障害時の BBB 血管透過性は rt-PA 治療以降に誘導される出血と深く関わっている。そのため、虚血-再灌流障害における BBB 透過性の評価は非常に重要な手法と考えられている。これまで本学地下動物実験施設にある高磁場 MRI を用いた虚血-再灌流ラットモデルにおいて、新たな MRI 造影剤作製に基づき脳組織内の特異的環境場の画像化を達成していた。この研究は本学総合医科学研究センター内超音波応用開発研究部との共同で行った研究であり、今後も共同研究を進め、治療に活かす技術まで進めたいと考えている。一方で、この高分子を基盤とする新たな MRI 造影剤の検討課題は生体中の半減期が長いことによる安全面の担保である。治療薬に比べて、より高い安全性が求められる診断薬において、その安全性は十分に検討すべき課題であり、昨年度より MRI 造影剤の安定性評価試験を開始した。現在、検出条件の最適化検討を行っている段階ではあるが、一部の低分子 MRI 造影剤とその他の高分子 MRI 造影剤を含む MRI 造影剤において、ガドリニウムイオン-キレート体の安定性が異なる結果が得られ始めている。定量的な遊離ガドリニウムイオンの評価に基づき、安定性試験を確立し、新しい高分子 MRI 造影剤の定量的安定性試験に基づく安全性基準を評価していく予定である。高分子を基盤とする MRI 造影剤においては、他大学との共同研究でリンパ造影においても効果を示すことを報告した。さらなる研究の展開が期待されるとともに、安全性の担保という観点に基づき、定量的な安全性評価を行っていくことが強く求められる。

### 2. 高分子ミセルキャリアシステムの免疫原性の解明

医用エンジニアリング研究部では薬物キャリアシステムで用いられる PEG に対する抗 PEG 抗体産生

とその影響について世界に先駆けて初めて明らかにしてきた。開発中の PEG 化製剤を含め、多くのたんぱく質製剤が認可、及び臨床試験中にある。その中で PEG に対する免疫原性への関心はアカデミア、及び企業において高まっている。そのため、PEG に対する免疫原性の本質を明らかにすることはアカデミアに求められる重要な事項であると考えられる。今年度は科学研究費による新たなテーマとして、これまでの免疫学には当てはまらない概念を導入し、免疫原性抑制をテーマに研究を開始した。新たな分子設計を行い、その合成に成功した。新たな合成高分子の免疫原性を評価したところ、化学構造の違いに基づく抗体産生抑制に効果が得られた。詳細な検討が引き続き必要であるが、ここで得られた結果は重要な結果を含んでおり、抗原とその免疫原性制御という観点において新たな化学的手法として期待が持たれる。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Shiraishi K, Yusa S<sup>1)</sup>, Ito M<sup>1)</sup>, Nakai K<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> Univ Hyogo), Yokoyama M. Photo irradiation-induced core crosslinked poly (ethylene glycol)-*block*-poly (aspartic acid) micelles: optimization of block copolymer synthesis and characterization of core crosslinked micelles. *Polymers* 2017; 9(12): 710.
- 2) Akai H<sup>1)</sup>, Shiraishi K, Yokoyama M, Yasaka K<sup>1)</sup>, Nojima M<sup>1)</sup>, Inoue Y (Kitasato Univ), Abe O<sup>1)</sup>, Ohmoto K (Int Univ Health Welfare), Kiryu S<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> Univ Tokyo). PEG-poly (L-lysine)-based polymeric micelle MRI contrast agent: feasibility study of a Gd-micelle contrast agent for MR lymphography. *J Magn Reson Imaging* 2018; 47(1): 238-45.
- 3) Asakura T, Yokoyama M, Shiraishi K, Aoki K, Ohkawa K. Chemotherapeutic effect of CD147 antibody-labeled micelles encapsulating doxorubicin conjugate targeting CD147-expressing carcinoma cells. *Anti-cancer Res* 2018; 38(3): 1311-6.

### II. 総説

- 1) 横山昌幸. 第1章: ナノ DDS・リポソーム DDS の医薬品応用 1 節: 高分子ミセルの DDS キャリアとしての有用性と製剤化. 情報技術協会企画編集. DDS 先端技術の製剤への応用開発. 東京: 情報技術協会, 2017. p.3-14.
- 2) 白石貢一. 第6章: 病変部位・臓器をターゲットとした DDS の具体的な応用例 1 節: 脳梗塞における DDS. 情報技術協会企画編集. DDS 先端技術の製剤

への応用開発. 東京: 情報技術協会, 2017. p.323-30.

- 3) 王 作軍, 横山昌幸, 中田典夫, 澤口能一. 超音波およびマイクロバブル併用の in vitro における血栓溶解増強効果の定量的評価. *超音波テクノ* 2017; 9-10 月号: 72-7.

### III. 学会発表

- 1) Shiraishi K, Wang Z, Yokoyama M. Hyper-permeable blood-brain barrier (BBB) is a key of theranostic and diagnostic approaches for neurological diseases. International Symposium of Polymer Therapeutics Focusing the EPR effect and its Future Development. Kumamoto, Apr.
- 2) 白石貢一, 王 作軍, 青木伊知男 (放射線医学総合研究所), 横山昌幸. 脳虚血-再灌流モデルにおける ADC と BBB 透過性の関係. 第12回日本分子イメージング学会総会・学術集会, 横浜, 5月.
- 3) Shiraishi K, Kawano K<sup>1)</sup>, Maitani Y<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> Hoshi Univ), Mochizuki S<sup>2)</sup>, Sakurai K<sup>2)</sup> (<sup>2</sup> Kitakyushu Univ), Aoshi T<sup>3)4)</sup>, Ishii KJ<sup>3)4)</sup> (<sup>3</sup> Osaka Univ, <sup>4</sup> Natl Inst Biomedical Innovation), Yokoyama M. Elucidation of PEG's immunogenicity. 第66回高分子学会年次大会. 千葉, 5月.
- 4) 白石貢一, 川野久美<sup>1)</sup>, 米谷芳枝<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> 星薬科大), 青枝大貴<sup>2)3)</sup>, 石井 健<sup>2)3)</sup> (<sup>2</sup> 大阪大, <sup>3</sup> 医薬基盤研究所) 横山昌幸. PEG 特異的抗体産生応答からみる結合アフィニティと抗体クラスの関係. 第33回日本 DDS 学会学術集会. 京都, 7月.
- 5) 白石貢一, 王 作軍, 青木伊知男 (放射線医学総合研究所), 横山昌幸. Blood-brain barrier (BBB) の透過性充進評価と脳神経疾患との関連. 第33回日本 DDS 学会学術集会. 京都, 7月.
- 6) 横山昌幸, 白石貢一. (シンポジウム3: ナノ材料と分析化学) 高分子ミセル製剤のキャラクタリゼーション. 第30回バイオメディカル分析科学シンポジウム. 東京, 8月.
- 7) 横山昌幸. DDS と分子イメージング研究における医学と工学のギャップ. 第17回中国四国地区高分子材料研究. 高知, 10月.
- 8) 白石貢一, 川野久美<sup>1)</sup>, 米谷芳枝<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> 星薬科大), 青枝大貴<sup>2)3)</sup>, 石井 健<sup>2)3)</sup> (<sup>2</sup> 大阪大, <sup>3</sup> 医薬基盤研究所), 横山昌幸. PEG 特異的抗体産生応答からみる結合アフィニティと抗体クラスの関係. 第39回日本バイオマテリアル学会大会. 東京, 11月.
- 9) 白石貢一, 横山昌幸. PEG の免疫原性. 第68回医用高分子研究会. 東京, 3月.

## 超音波応用開発研究部

准教授：中田 典生 画像診断, 超音波診断, 人工知能

### 教育・研究概要

#### I. 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、現在大学倫理委員会の承認を得て、症例を収集するとともにディープラーニング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。

#### II. AI 開発のためのコンピュータのハードウェアおよびソフトウェアの環境整備

国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED) 2017 年度「臨床研究等 ICT 基盤構築・人工知能実装研究事業」2 次公募 (医療の生産性革命実現プロジェクト) の採択課題、人工知能の利活用を見据えた超音波デジタル画像のナショナルデータベース構築基盤整備に関する研究 (研究代表者：日本超音波医学会理事長 工藤正俊) において超音波画像処理とプロトタイプ診断支援の開発を研究分担者として行う。今年度は、他領域の画像群を用いた AI 転移学習効果の研究として、NIH で公開されている胸部単純 X 線写真 (10 万枚以上) を用いて、胸部疾患の判定を行う AI アルゴリズム開発の準備のため、人工知能開発のためのコンピュータのハードウェアおよびソフトウェアの環境整備を行った。

#### III. 画像診断における AI 活用推進のための教育・啓蒙活動

日本超音波医学会や日本放射線医学会において、学会員 (超音波専門医や放射線科医) に近未来の画像診断支援への AI 活用の将来性やその原理について解説する教育・啓蒙活動を行った。また日本腎臓学会誌や医用画像情報学会雑誌にその内容を執筆・掲載した。

#### IV. 超音波とマイクロバブルの併用による、急性期重要血管閉塞の快速再開通法に関する in vitro 研究

急性期脳梗塞の治療において、閉塞血管の早期再開通が最も根本的な治療法である。経頭蓋超音波、およびそれとマイクロバブルの併用が組換え組織型プラスミノゲンアクチベーター (rt-PA) の血栓溶解を促進できることは既に証明されている。しかし、完全閉塞した血管に対して臨床での血栓溶解治療の失敗例が頻発し、その原因は血流が完全に止まった血管の中に、rt-PA そのものが血栓部位に到達しにくい又はできないことに由来すると考えられている。我々は超音波とマイクロバブルの併用が rt-PA の血栓溶解に対する局所的な促進作用以外に、rt-PA を長距離運搬する作用もありうることを理論的に検討し、証明した。本研究では、in vitro 実験を通じて、この運搬作用の実在性、大きさ、およびそれと超音波の各種パラメータとの関係について研究を進めている。

#### V. 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 rt-PA 処置直後には血管再開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、血管再開塞は致命的な問題である。我々は桐蔭横浜大学医工学部生命医工学科澤口講師と共に、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 治療後の再開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。

### 「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) 中田典生. 【CKD Big Data】画像診断における人工知能活用の現況と展望. 日腎会誌 2017; 59(7): 1064-70.
- 2) 中田典生. 【人工知能医療応用】放射線診療におけるディープラーニングの活用について. 医用画像情報会誌 2017; 34(2): 45-7.

- 3) 中田典生. 画像診断にAIはどれだけ使えるのか AI技術の医療活用効果 画像診断分野における人工知能(AI)活用推進について. 新医療 2017; 44(9): 122-5.
- 4) 中田典生. 【Multislice CT 2017 BOOK】CT最新トレンドディープラーニングの進歩と画像診断最近の海外の研究開発動向. 映像情報 Med 2017; 49(8): 42-5.
- 5) 中田典生. 画像診断におけるAI活用推進について. 映像情報 Med 2017; 49(9): 74-80.
- 6) 王 作軍, 横山昌幸, 中田典夫, 澤口能一. 超音波およびマイクロバブル併用の in vitro における血栓溶解増強効果の定量的評価. 超音波テクノ 2017; 9-10月号: 72-7.

### III. 学会発表

- 1) 中田典生. (特別企画(超音波検査士制度委員会主催): 認定超音波検査士取得のための報告書等作成時のポイントと注意点) 人工知能研究のための超音波レポートインテグレーションについて. 日本超音波医学会第90回学術集会. 宇都宮, 5月.
- 2) 中田典生. (特別シンポジウム: 放射線科の現状と未来, AI, 画像システム) ディープラーニングの進歩と画像診断: 最近の研究開発動向. 第53回日本医学放射線学会秋季臨床大会. 松山, 9月.
- 3) Nakata N. Artificial intelligence for ultrasonography: Japanese government policies. The 16th World Federation for Ultrasound in Medicine and Biology Congress (WFUMB2017 TAIPEI). Taipei, Oct.
- 4) Nakata N. (Science Session with Keynote: Informatics (Artificial Intelligence and Deep Learning in Medical Imaging)) Informatics Keynote Speaker: Emerging trends in medical artificial intelligence. Radiological Society of North America 103rd Scientific Assembly and Annual Meeting (RSNA 2017). Chicago, Nov.
- 5) 白石貢一, 王 作軍, 青木伊知男(放射線医学総合研究所), 横山昌幸. Blood-brain barrier (BBB)の透過性亢進評価と脳神経疾患との関連. 第33回日本DDS学会学術集会. 京都, 7月.

## 神経科学研究部

教授: 加藤 総夫 神経科学, 神経生理学, 疼痛学

### 教育・研究概要

慢性痛の成立に関与する情動神経回路の役割に関する研究を推進し, 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. 慢性痛にともなう苦痛情動と, 炎症性疼痛における痛みの慢性化に関与する脳機構の解明

痛みは「不快な感覚的・情動的体験」であり, そ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もそれが患者を苦しめるからにほかならない。痛み, 特に慢性痛の苦痛を成立させている脳内機構の解明を目指して研究を進めた。

##### 1. 光遺伝学, 化学遺伝学による脳内特定ニューロン集団ならびに内因性カテコラミン伝達物質の機能的役割の解明

さまざまな疼痛モデルはマウスよりも外科的モデルの作製や行動評価の信頼性の高い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目的で, dopamine- $\beta$ -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(それぞれ, (W-Tg (Dbh-tTA/cre) 2<sub>7</sub>Fusa; NBRP Rat No.0856), および, (W-Tg (Slc32a1-cre) 3<sub>5</sub>Fusa (NBRP Rat No.0839))と命名)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。これらを使用し, 化学遺伝学ならびに光遺伝学遺伝子を導入して機能分子を発現させ, これらのニューロンの意義を検討した。これらのラットはすでに他機関からの使用要請があり, 共同研究を進め成果が上がっている。

##### 2. 慢性痛の成立における扁桃体の役割の解明

慢性痛は痛みに関与する脳の可塑的变化を背景とする。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製し, 上記トランスジェニック・ラットを用い, 下記の解析を行って新事実を見出した。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. 侵害受容性扁桃体のシナプス可塑性の成立におけるカルシトニン遺伝子関連ペプチド (CGRP) の役割

脊髄から扁桃体に侵害受容情報を伝える腕傍核-扁桃体路は神経ペプチドCGRPを豊富に含み、また、扁桃体中心核にはCGRP受容体が発現している。痛み依存的シナプス増強におけるCGRPの役割を以下の二つのアプローチで解明した。1) 扁桃体を含むマウス脳スライスで、腕傍核-扁桃体中心核ニューロン間シナプス伝達を記録し、外因性CGRPの投与によって、シナプス後性のNMDA受容体を介した成分のみがCGRP1受容体を介してPKA依存的に増大することを証明した。2) 内因性CGRPの役割をCGRP欠損マウスで検証した。ホルマリン誘発炎症性疼痛モデルを作製し腕傍核-扁桃体シナプス伝達を評価したところ、CGRP欠損マウスでは炎症性疼痛依存的シナプス増強が生じず、また、異所性の痛覚過敏も生じなかった。慢性痛における中枢性過敏の形成における扁桃体シナプス可塑性、そしてその発現におけるCGRPの重要性が示された。

### 4. 痛み-情動連関におよぼすギャバペンチノイドの影響の評価

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ペ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。ギャバペ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)。

### 5. 痛み脳科学センター登録研究チームとの共同研究推進

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、皮膚科学講座、遺伝子治療研究部など)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、左右線条体、海馬歯状回などの神経核の早期活性化を証明した(フランス原子力庁NeuroSpinとの共同研究)。

## III. 情動に伴う慢性疼痛の実態に関する研究

「怒りや恨み、不公平感などの情動に伴う慢性疼痛の実態に関する研究」を推進した(国立研究開発法人日本医療研究開発機構(AMED)慢性の痛み解明研究事業研究班・柴田政彦代表研究者)。

## IV. 扁桃体における情動記憶の連合に関する神経生理学的研究

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連合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)。

### 「点検・評価」

本年度も高水準の国際的活動を続け、国際的に高い評価を受けた。ユニット中枢神経系における神経生理学の講義、研究室配属、選択実習ならびに輪読勉強会などを通じた学部学生への教育、および、派遣大学院生、臨床講座からの再派遣大学院生・専攻生、留学生の研究指導においても十分な成果を上げた。研究室配属で配属された学生はその後高度な実験を放課後などに進め成果を上げた。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)の最終年度として、研究成果最終報告書を準備するとともに、最終成果報告会を催した(2018年3月23日、中央棟会議室、39名参加)。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。「成熟後脳機能に及ぼす分娩のリスクとは?」Yehezkel Ben-Ari博士(INMED, INSERM)(4月7日)。「ドバミン枯渇線条体GABA作動性介在ニューロンの自発的周期性活動」Constance Hammond博士(INSERM)(4月7日)。「酸化ストレス・イメージング~がん細胞のストレス耐性評価に基づく新しい治療法の開

発] 永澤秀子教授 (岐阜薬科大学) (6月2日)。「慢性痛のリスク評価とその意味」A. Vania Apkarian 教授 (Northwestern 大学 Feinberg School of Medicine) (6月15日)。「先天的と後天的な恐怖情報の統合と行動制御メカニズム」小早川高博士 (関西医科大学) (6月28日)。「ショウジョウバエを利用した痛覚シグナル調節機構の研究」本庄 賢博士 (筑波大学生命環境系) (9月14日)。「神経障害性疼痛における不安抑うつ状態治療と抗うつ薬による新たなその改善メカニズム」Michel Barrot 教授 (Strasbourg 大学) (9月25日)。

部長・加藤は、一般社団法人日本生理学会監事、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、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。特に、文部科学省・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学研究拠点の形成」をこの5年間、中心となって推進し、本学における痛み研究ならびに痛み教育の中核拠点として確立して世界的にも知られる存在となったことは特筆されるべきである。さらに先端的な研究を推進・持続して本学発信の医学研究の成果を上げていくには、教員の努力と能力に加えて研究補助も含む人的支援が重要であり、特に大学院教育による医学研究者養成の充実を目標とした教員や研究補助員などの人員配置に対する将来構想が求められる。

## 研究業績

ホームページ (<http://www.jikei-neuroscience.com/website/files/2017.pdf>) に全業績 (原著論文3編, 総説4編, 学会発表31件) 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和新薬開発のための臨床試験, すなわち治験を中心に扱う分野であるという認識が一部にある。当研究部では、治験に特に重点を置くのではなく、薬物治療学が中心となるアカデミアにおける臨床薬理学を実践することが主旨である。そこでこの名称を発足時より採用した。

## I. 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のデータについて、先ず糖尿病を取り上げ、2016年1月からの検査データと処方データをSS-MIXに取り込み疾患レジストリーを構築した。

## 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。4月以降は当研究部と臨床研究支援センターが協力して引き続き「臨床試験セミナー」を開催している。本年度は、4月に「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針～個人情報保護法等の改正に伴う研究倫理指針の改正について～」(厚生労働省医政局研究開発振興課 吉岡恭子氏), 5月に「ランダム化比較試験の基礎知識」(国立循環器病研究センター循環器病統合情報センター

プロジェクト推進室長 保野慎治氏)、11月に「プロスタグランジン D/J 産生系の血管における役割」(医療法人井上会篠栗病院内科 三輪直一氏)と「血管内皮機能研究から医師主導治験へ 臨床薬理学の役割」(琉球大学大学院臨床薬理学教授 植田真一郎氏)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にも関与している。臨床研究コーディネーターは当初治験コーディネーターといわれていたが、現在は治験に留まらず臨床研究全般を扱うように努めている。また、本学の治験実施体制が新GCPに適合するよう各種の整備を行い、2003年以来、新規依頼の治験のすべてに治験コーディネーターを導入することができた。

厚生労働省は2007年度に「新たな治験活性化5カ年計画」を策定し、治験環境の整備・充実を図り、国際競争力のある研究開発環境を整備することを目的として、治験拠点病院活性化事業を行った。このプログラムにより、臨床研究コーディネーターを増員強化し、従来設けていなかった職種であるデータマネージャーを新たに雇用した。また、治験の手続きのIT化を行っている。

#### 「点検・評価」

##### 1. 研究

F3病棟にclinical laboratoryがあり、ここで患者あるいは健常者を対象に高血圧の治療薬に関する人体薬理学的研究を行っていた。2003年4月に当研究室はF3病棟から外来棟(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、論文化した。その後、スタチン類に関する研究を行い、論文化した。

臨床試験、薬剤疫学研究、いずれも多くの施設の参加と長い期間を要する研究である。

##### 2. 教育

臨床研究に関するリテラシーの向上を図るために臨床試験セミナーを随時開催した。卒後教育につい

てはカリキュラムがないので、このような取り組みは今後とも継続していく必要がある。

臨床薬理学の講義は1995年度までは6年生を対象に年間6コマ行われていた。これが1996年度から9~10コマに増やされ内容も充実してきた。ところが、1998年度から突然臨床薬理学の講義が廃止されてしまった。2001年度より薬物治療学として4コマの講義が復活し、2010年度からは8コマに増え充実してきた。薬物療法抜きでの現代医療は考えられない中では、臨床薬理学・薬物治療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、2014年4月より名称は治験センターとなった。

2017年度は臨床研究コーディネーター10名、治験センター専属の事務員3名が活動しており、当院における治験実施の環境は満足すべき状況にある。他学が主導する医師主導治験はこれまでも行われていたが、2017年度は本学が主導する医療機器に関する医師主導治験が行われた。治験調整事務局等のマネジメント業務は外部の開発業務受託機関(contract research organization: CRO)に委託している。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、臨床研究コーディネーターのうち2名はモニタリング業務にも従事している。

## 分子疫学研究部

教授：浦島 充佳 疫学，統計学，国際保健

### 教育・研究概要

#### I. 研究内容

人は同じように見えても、ある人は病気になり、ある人は病気にならない。また同じ病名でも、病理組織像が同じでも、ある患者は治癒し、ある患者は不幸な転帰をたどる。これは、実験研究だけでは解明されないし、かといって個々の患者を診療しているだけでも氷解するものではない。そこで我々は分子生物学と疫学を融合させ、新しい臨床研究の分野を切り開くことにより、この点を解明していく。特に数年間ビタミンDとその受容体遺伝子多型解析、ゲノム研究を含めた病気の分子分類を研究室のメインテーマとする。

分子疫学はあくまで手法である。大学院生には個別にテーマを与え、分子疫学的手法を駆使して世界に発信できるエビデンスを構築してもらう。その過程で、仮説設定、研究デザイン、研究計画書、データモニター、統計ソフト(STATA)を用いての解析、英語論文作成を体験する。並行して、週に1回のラボミーティングにより疫学、生物統計学の基礎、プレゼンテーション能力、コミュニケーション能力、英語能力を養わせる。

#### II. 研究課題

##### 1. 介入研究

- 1) 食物アレルギー予防のためのランダム化臨床試験：ABC study
- 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）

#### 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（1～5年生）

#### 「点検・評価」

2017年度は分子疫学研究部が発足して9年目の年であった。2018年度の目標は、1. 終了した研究

を誌上発表する、2. 食物アレルギー予防試験を新たに開始する、3. 消化器癌患者のビタミンD作用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) Mitsuishi T, Hamatani S, Hirooka S, Fukasawa N, Aizawa D, Hara Y, Dobashi A, Goda K, Fukuda T, Saruta M, Urashima M, Ikegami M. Clinicopathological characteristics of duodenal epithelial neoplasms: focus on tumors with a gastric mucin phenotype (pyloric gland-type tumors). *PLoS One* 2017; 12(4): e0174985.
- 2) Ishimaru S, Yuza Y, Kaneko T, Urashima M. Effect of UGT2B17 deletion polymorphism on prognosis in pediatric cancer. *Pediatr Int* 2017; 59(4): 427-31.
- 3) Nakashima A, Ohkido I, Yokoyama K, Mafune A, Urashima M, Yokoo T. Associations between low serum testosterone and all-cause mortality and infection-related hospitalization in male hemodialysis patients: a prospective cohort study. *Kidney Int Rep* 2017; 2(6): 1160-8.
- 4) Katagiri S, Negishi Y, Mizobuchi K, Urashima M, Nakano T, Hayashi T. ABCC6 gene analysis in 20 Japanese patients with angioid streaks revealing four frequent and two novel variants and pseudodominant inheritance. *J Ophthalmol* 2017; 2017: 1079687.
- 5) Jolliffe DA<sup>1)</sup>, Greenberg L<sup>1)</sup>, Hooper RL<sup>1)</sup>, Griffiths CJ<sup>1)</sup>, Camargo CA Jr (Harvard Med Sch), Kerley CP (Dublin City Univ), Jensen ME (Newcastle Univ), Mauger D (Pennsylvania State Univ), Stelmach I (Med Univ Lodz), Urashima M, Martineau AR<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> Queen Mary Univ). Vitamin D supplementation to prevent asthma exacerbations: a systematic review and meta-analysis of individual participant data. *Lancet Respir Med* 2017; 5(11): 881-90.
- 6) Otori Y, Takahashi G, Urashima M, Kuwayama Y. Evaluating the quality of life of glaucoma patients using the state-trait anxiety inventory. *J Glaucoma* 2017; 26(11): 1025-9.
- 7) Hamada AM, Yamamoto I, Nakada Y, Kobayashi A, Koike Y, Miki J, Yamada H, Tanno Y, Ohkido I, Tsuboi N, Yamamoto H, Urashima M, Yokoo T. Association between GLCCII promoter polymorphism (Rs37972) and post-transplant hypertension in renal transplant recipients. *Kidney Blood Press Res* 2017; 42(6): 1155-63.

## 臨床疫学研究部

教授：松島 雅人 疫学，臨床疫学，内科学，  
地域医療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：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. 日本語版 Patient Centred Assessment Method (PCAM) の開発

高齢化、単独世帯の増加や格差社会による貧困等により、プライマリケア領域において、生物心理社会的側面に複雑な問題を抱える患者に対応する機会が増えることが予測され、プライマリケア領域で患者の複雑性を評価するための尺度を作成することは重要である。本研究は、患者複雑性を評価するPCAMの日本語版の開発を行う。手順として、順翻訳、次に逆翻訳、その後、原著者によるチェック、認知デブリーフィングを行った。尺度の妥当性、信頼性を評価するために家庭医療診療所においてデータ収集を開始した。

3. プライマリケア現場における飲酒習慣と患者複雑性の関連：横断研究

高齢化の進行とともに multimorbidity の頻度だけでなく、社会的・心理的な問題が増加することが考えられ、生物心理社会的要因からの患者の複雑性への理解は必要不可欠である。

一方、アルコール摂取は生物医学的問題だけでなく、医療アクセスの制限などの社会的な様々な問題を引き起こす。アルコールの問題と患者複雑性を評価する尺度の関係を明らかにできれば、アルコール問題を抱えた患者の生物心理社会的な側面にどのようなアプローチをすべきかの一端を解明できると考える。

本研究の目的は、離島における横断調査によって、AUDITによって測定された問題飲酒と、PCAMによって測定された患者複雑性の関連を明らかにすることである。

4. LGBTに関する研究

LGBTの人々は生物・心理・社会的側面でさまざま

まなリスクに曝されていると言われている。また医師等の医療従事者や学生では、LGBT についての教育によって知識や態度が向上すると報告されている。

そこで本研究では、日本全国の医学部および医科大学において LGBT に関する教育に費やしている時間や教育内容の現状を明らかにするため、質問紙調査を行う。そしてカナダ・米国の現状と比較することによって日本の医学部での LGBT 教育における課題を見出す予定である。

## 〔点検・評価〕

### 1. 教育

#### 1) 卒前教育

(1) コース医療情報・EBMⅣのユニット「Evidence-based clinical practice」を担当

(2) コース医療情報・EBMⅢのユニット「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」2017年10月21日～2018年1月27日 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），検定の概念，母平均の検定，母比率の検定，2群間の平均値の検定

④比率の検定（ $\chi^2$  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，サンプルサイズ

(2) プライマリケアのための臨床研究者育成プログラム

①e-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) 2015年度生第5回ワークショップ 2017年4月23日

b) 2017年度生第1回ワークショップ 2017年7月8～9日

c) 2016年度生第4回ワークショップ 2017年9月3日

d) 2017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） 2017年10月14～15日

e) 2017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） 2018年2月10～11日

## 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。「プライマリ・ケア外来での禁煙診療に関する横断研究」は論文化された。「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、解析を行い論文投稿準備中である。「自記式質問紙 Patient Enablement Instrument を用いた特殊外来の評価」，「日本語版 PCAM の開発」はデータ収集中である。「プライマリ・ケア現場における飲酒習慣と患者複雑性の関連：横断研究」，「LGBT に関する研究」については調査実施に向けて準備を進めている。

## 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) プライマリ・ケア外来での禁煙診療に関する横断研究

3) がんと診断された犬・猫の飼い主の心理状態

4) 自記式質問紙 Patient Enablement Instrument を用いた特殊外来の評価

5) 日本語版 PCAM の開発

6) プライマリ・ケア現場における飲酒習慣と患者複雑性の関連：横断研究

7) LGBT に関する研究

## 研究業績

### I. 原著論文

1) Hirayama Y, Otani T (Nagoya Univ), Matsushima M. Japanese citizens' attitude toward end-of-life care and advance directives: a qualitative study for members of medical cooperatives. J Gen Fam Med 2017;

18(6) : 378-85.

- 2) Narui R, Tokuda M, Matsushima M, Isogai R, Tokutake K, Yokoyama K, Hioki M, Ito K, Tanigawa S, Yamashita S, Inada K, Shibayama K, Matsuo S, Miyayama S, Sugimoto K, Yoshimura M, Yamane T. Incidence and factors associated with the occurrence of pulmonary vein narrowing after cryoballoon ablation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2017; 10(6) : e004588.

### III. 学会発表

- 1) 関 正康, 藤沼康樹 (家庭医療学開発センター), 松島雅人, 太田貴子, 小小木英男, 常喜達裕, 三浦靖彦, 大野岩男. 家庭医療ブラッシュアッププログラム受講者の学習項目の検証. 第49回日本医学教育学会大会. 札幌, 8月.
- 2) 吉田秀平, 松島雅人, 藤沼康樹 (家庭医療学開発センター). 患者要因が医療者へ与える感情的影響と医療種間の相違 : 患者複雑性と医療者負担に関する前向きコホート研究. 第8回日本プライマリ・ケア連合学会学術大会. 高松, 5月.
- 3) 林 哲郎, 尾藤誠司 (東京医療センター), 松島雅人. 経腸栄養法の差異による身体影響に関する検討. 第8回日本プライマリ・ケア連合学会学術大会. 高松, 5月.
- 4) 金子 惇, 本村和久 (沖縄県立中部病院), 森 英毅 (長崎医療センター), 太田龍一 (雲南市立病院), 松澤廣希 (手稲家庭医療クリニック), 鳥袋 彰 (沖縄県立宮古病院), 松島雅人. 離島におけるプライマリ・ケア医のゲートキーパー機能 : 14 離島での前向きコホート研究. 第8回日本プライマリ・ケア連合学会学術大会. 高松, 5月.

### V. その他

- 1) Kaneko M, Ohta R (Unnan City Hosp), Nago N<sup>1)</sup>, Fukushi M<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> Musashi Kokubunji Park Clin), Matsushima M. (Systematic Review) Correlation between patients' reasons for encounters/health problems and population density in Japan: a systematic review of observational studies coded by the International Classification of Health Problems in Primary Care (ICHP-PC) and the International Classification of Primary Care (ICPC). *BMC Fam Pract* 2017; 18(1) : 87.

## 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・虚血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. HuC 遺伝子改変による軸索変性モデルマウス

Hu タンパク質は、肺小細胞癌に伴う自己免疫性傍腫瘍性脳脊髄症の標的抗原として同定された因子であり、ショウジョウバエ Elav の哺乳類ホモログである。哺乳類には4種類の Hu 遺伝子が存在しており、ニューロンに特異的に発現する HuB, HuC, HuD は総称して nElavl (neuronal Elav like) と呼ばれる。nElavl の発現は、胎生期から成体期に至るまで、中枢および末梢神経系のほぼ全てのニューロンで高く維持されている nElavl は RNA の特定の配列を認識して結合する RNA 結合タンパク質である。核内では、未熟な RNA (hnRNA) に結合することで RNA の選択的スプライシングを制御し、最終産物であるタンパク質の「質の調節」を行っている。一方、細胞質では、成熟した RNA (mRNA) に結合することで RNA の安定性を制御し、タンパク質の「量の調節」を行っている。nElavl は配列特異的に RNA に結合し、GU リッチな配列を持つ RNA が標的となる。現在、少なくとも100個以上の Hu 標的 RNA が確認されているが、興味深いことにその多くはニューロンの軸索や樹状突起の構造・機能に関連する因子であることがわかっている。nElavl の一つである HuC のノックアウト (KO) マウスは、正常に発育するが生後7ヶ月になると歩行障害などの運動失調症状を呈する。7ヶ月齢の HuC KO マウスの小脳プルキンエ細胞では、細胞体近傍の軸索が球状に肥大した変性像が見られ、投射先である小脳核との連絡が途絶えていることがわかった。電子顕微鏡解析により、球状に膨満した変性軸索の内部にはミトコンドリアや重積した膜オルガネラ、小胞体、時には核が充満し、細胞質に局在すべき細胞内小器官が軸索に流出している所見がみられた。これは軸索起始部 (Axon Initial Seg-

ment: AIS) に存在する細胞質/軸索拡散障壁の破綻を示唆している。また軸索輸送されることが知られる APP や NF-L も貯留していることから軸索輸送の障害も示唆された。7ヶ月齢の個体では、ブルキンエ細胞から小脳核への投射線維のほとんどが失われていたが、生後1ヶ月齢では、軸索は正常に投射しており、軸索の形態にも異常は認められなかった。このことから、小脳神経回路が正常に形成されたのちに遅発性にシナプス脱落を伴った軸索変性が起こり、失調症状が出現することがわかった (Ogawa Y, et al. Sci Rep 2018)。

## II. RNA 結合タンパク質による軸索の恒常性維持機構

我々は、nElavl の標的 RNA であり、かつ軸索の変性に関連し得る因子として AnkyrinG に着目している。AnkyrinG はニューロンの軸索起始部 (AIS) に特異的に局在し、細胞体と軸索の境界にバリア機構を形成する重要な因子である。AIS は特有の分子群が集積した構造をもち、活動電位の発生の場であると同時に、細胞体・軸索間の拡散障壁としての働きを持つ。マウスのニューロンにおいて拡散障壁は生後9日目までに完成するが、発生段階では軸索伸長に必要な構造タンパク質を大量に輸送する必要があるため拡散障壁がないほうが有利である。一方、成熟したニューロンにおいては軸索輸送障害の原因となり得る不必要な大型タンパク質の軸索への拡散を防ぐ必要がある。そのため拡散障壁の形成時期は、厳格にニューロン分化・成熟のタイムテーブルに従って制御されている。我々は障壁完成時期に一致して AIS の構造及び機能に必要な不可欠な足場タンパク質 AnkyrinG のスプライシングパターンが劇的に変化することを発見した。また HuC がエクソン 34 の選択的スプライシングを制御し、HuC KO マウスにおいてエクソン 34 の選択に異常が生じていることを明らかにした。AnkyrinG の発現量が低下したニューロンでは、バリア機構の機能低下により複数の細胞体タンパク質が軸索へ流出し、異常をきたすことが知られている。HuC KO マウスではこの機構が正常に働かなくなり、細胞内小器官が軸索へ流出し、軸索の変性が引き起こされたと考えられる。このように nElavl の機能解析から、AnkyrinG の選択的スプライシング制御機能および AnkyrinG の機能転換による拡散障壁形成の時間制御機構の一端が明らかになった (Ogawa Y, et al. Neurosci Res 2018)。

ヒトの変性疾患と同様に高年齢になってから発症

する HuC KO マウスはヒトの病態を研究する上で極めてユニークかつ有用な小脳変性モデル動物であり、軸索の変性および恒常性維持のメカニズムに関する多くの分子生物学的知見を与え、加齢に伴う軸索変性プロセスの分子機構の解明に貢献するだろう。

## III. PARK17 由来 iPS 細胞を用いたパーキンソン病の病態解析

パーキンソン病は、振戦、筋固縮、無動、姿勢反射障害の四大運動症状を特徴とする難病である。神経変性疾患ではアルツハイマー型認知症に次ぎ多く、国内患者総数は14万人を超える。社会の高齢化に伴い患者総数は指数関数的に増加しており、根本的治療薬開発が強く求められている。常染色体優勢遺伝の形式をとる PARK17 はレトロマーの構成因子である VPS35 遺伝子変異を原因とする家族性パーキンソン病である。家族性の中では0.1%と比較的希だが、欧米諸国に比べると我が国では頻度が高い。PARK17 由来ヒト iPS 細胞はレトロマー機能障害モデルとして極めて重要なツールであるが、患者由来 iPS 細胞を用いた研究は我が国でまだ報告がなく世界でも2報のみである。我々は PARK17 家系の2症例から患者由来 iPS 細胞を樹立し病態研究を行ってきた。既存の方法を改変した手法でドパミン (DA) ニューロンを分化誘導し、DA ニューロンの陽性率を測定したところ、疾患群で優位に DA ニューロン (TH) 陽性率が優位に低下していた。これは患者由来 DA ニューロンが他の系統ニューロンよりも脆弱な可能性を示し、臨床、病理所見と合致した。さらに我々が開発した、レトロマーの動態を生細胞で評価できるイメージング系を用いて、レトロマーと Early endosome が近傍で接して一緒に動く様子が観察された。患者由来細胞においては Early endosome の細胞内移動速度が低下する現象が観察された。これらの結果から PARK17 患者細胞ではレトロマーの機能低下による細胞内物質輸送障害が起こっている可能性が極めて高いことがわかった。

### 「点検・評価」

再生医学研究部の構成員は教授1名、助教3名、大学院生8名(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、聖マリアンナ医科大耳鼻咽喉科からの再派遣)、研究補助員3名である。皮膚科学講座、内科学講座、外科学講座、小児科学講座、耳鼻咽喉科学講座をはじめとす

る学内臨床講座のみならず、慶應義塾大学、星薬科大学、東京大学農学部、京都大学霊長類研究所、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 (Ogawa Y, et al. Sci Rep 2018, Ogawa Y, et al. Neurosci Res 2018, Kurihara S, et al. J Vis Exp 2018, Yamanaka S, et al. Nat Commun 2017)。

再生医学研究部では、京都大学霊長類研究所、東京大学農学部と共同で霊長類における痛みの表情解析による他覚的疼痛測定系の構築を行っている。また慶應義塾大学と共同で、小型霊長類マーモセットを用いた感音難聴モデルの作成、内耳への薬剤投与を目的とした手術法の開発 (Kurihara S, et al. J Vis Exp 2018)、有毛細胞再生を目指した薬剤投与と実験を行っており、関連する 2 件の特許を取得した。また学内では、患者細胞の解析や iPS 細胞の作成を積極的に行っており、内科学講座 (神経内科) と共同で遺伝的背景が極めて強いパーキンソン病患者の 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行った。

再生医学は多くの臨床分野への応用が可能であるため、本学における臨床・基礎橋渡し研究の発展に貢献していきたいと考えている。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Yamanaka S, Tajiri S, Fujimoto T, Matsumoto K, Fukunaga S, Kim BS, Okano HJ, Yokoo T. Generation of interspecies limited chimeric nephrons using a conditional nephron progenitor cell replacement system. Nat Commun 2017; 8(1): 1719.
- 2) Kurihara S, Fujioka M<sup>1)</sup>, Yoshida T, Koizumi M, Ogawa K<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> Keio Univ), Kojima H, Okano HJ. A surgical procedure for the administration of drugs to the inner ear in a non-human primate common marmoset (*Callithrix jacchus*). J Vis Exp. 2018; 132.
- 3) Ogawa Y, Kakumoto K<sup>1)</sup>, Yoshida T<sup>1)</sup>, Kuwako K<sup>1)</sup>, Miyazaki T<sup>2)</sup>, Yamaguchi J<sup>3)</sup>, Konno A<sup>4)</sup>, Uchiyama Y<sup>3)</sup> (<sup>3</sup> Juntendo Univ), Hirai H<sup>4)</sup> (<sup>4</sup> Gunma Univ), Watanabe M<sup>2)</sup> (<sup>2</sup> Hokkaido Univ), Darnell RB (Rockefeller Univ), Okano H<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> Keio Univ), Okano HJ. Elavl3 is essential for the maintenance of Purkinje neuron axons. Sci Rep 2018; 8(1): 2722.
- 4) Ogawa Y, Yamaguchi J<sup>1)</sup>, Yano M (Niigata Univ), Uchiyama Y<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> Juntendo Univ), Okano HJ. Elavl3 regulates neuronal polarity through the alternative splicing of an embryo-specific exon in AnkyrinG. Neurosci Res 2018 Mar 31. [Epub ahead of print]

### II. 総説

- 1) 藤岡正人<sup>1)</sup>, 疋島啓吾<sup>1)</sup>, 岡野ジェイムス洋尚, 若林健一郎<sup>1)</sup>, 山田雅之 (藤田保健大), 大石直樹<sup>1)</sup>, 畑 純一<sup>1)</sup>, 小川 郁<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> 慶應義塾大). 小型霊長類コモンマーモセットの側頭骨局所解剖に関する画像解析. Otol Jpn 2017; 27(5): 680-8.

### IV. 著書

- 1) 小川優樹, 岡野ジェイムス洋尚. Hu (nElavl) タンパク質. 脳内環境辞典. 高橋良輔 (京都大), 山中宏二 (名古屋大), 樋口真人 (量子科学技術研究開発機構), 漆谷 真 (滋賀医科大) 編. 大阪: メディカルドゥ, 2017. p.112-3.

## 基盤研究施設（分子遺伝学）

教授：玉利真由美 分子遺伝学, アレルギー学  
准教授：鐘ヶ江裕美 分子ウイルス学, 遺伝子治療  
講師：大野 裕治 薬理学  
講師：廣田 朝光 分子遺伝学, アレルギー学

### 教育・研究概要

#### I. 免疫アレルギー疾患研究

##### 1. 免疫アレルギー疾患の分子遺伝学的研究

近年のヒトゲノム情報基盤の整備と配列解析技術の向上により、様々な疾患や関連形質においてゲノムワイド関連解析（GWAS）が行われ、関連遺伝子が多数同定されている。GWASで得られた知見の臨床への応用には、ゲノム多様性の機能に及ぼす影響の解析は必須である。我々はゲノム解析を行い、疾患に関連する遺伝子、パスウェイを同定し、それらの機能解析を通して、疾患発症や重症化のメカニズムの解明を目指している。2017年度は小児食物アレルギー患者におけるアトピー性皮膚炎及び好酸球性食道炎関連バリエーションの関連解析の結果を米国免疫アレルギー学会誌に報告した。IL-13の機能亢進が小児食物アレルギー発症のリスク要因として示唆され、皮膚の保湿成分であるフィラグリンの機能低下の変異も発症のリスク因子であることが示された。この他、ゲノム医学に関する研究では、乾癬や旧茶のしずく石鹸使用後の小麦アナフィラキシーなど、様々な疾患のGWASによる遺伝要因の解明、及び関連領域の機能解析を行っている。今後も、多因子疾患の遺伝要因の探索及び遺伝子の機能解析を中心に、疾患発症や重症化の分子機構の解明を行い、疾患の予防やバイオマーカーの同定を目指して研究を行う。

##### 2. アレルギー疾患対策に関する研究基盤の構築

2017年度の厚生労働科学特別研究事業の研究班において、免疫アレルギー疾患対策に関する研究基盤の構築についての研究を行った。“国民の一人一人の貢献と国内外の産学官民連携に基づく、ライフステージ毎のPrecision Medicineの実現により、免疫アレルギー患者数の減少と重症患者死亡の根絶を目指す”というビジョンのもと、3つのアクションプランを策定した。

#### 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、肝臓細胞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。昨年度開発したHBVゲノム複製高感度検出系であるHBV103-AdVシステムを用いて抗HBV薬のハイスループットスクリーニングを行い、有用性が期待される化合物を数種類同定するとともに、その作用機序の解析も行った。また、新たに複数の研究機関と共同研究を行い、スクリーニングを継続している。更に、CRISPR/Cas9によるHBVゲノム複製抑制効率を検討し、高いHBVゲノム切断効率を示すガイドRNAの同定に成功するとともに、アルブミンプロモーターを用いた肝臓細胞特異的ゲノム編集システムの開発を行っている。AdVはin vivoへの応用も可能であり、またHBVゲノム切断で非常に高い切断効率を示したことから、Sly病のGusb遺伝子をゲノム編集により修復するためのベクターを構築し、現在ゲノム編集効率を検討している。

#### 「点検・評価」

##### 1. 研究について

本年度は、免疫アレルギー疾患の分子遺伝学的研究において、本学の皮膚科学講座、日本医科大学、大阪大学との共同研究を開始し、乾癬についてのサンプル収集およびGWASで同定された領域の遺伝バリエーションのタイピングを行った。今後、サンプル数を増やすとともに、臨床情報、トランスクリプトーム、メタボロームの情報を統合し、病態に関連するターゲット分子の同定を行う。また、これまで行ってきた研究成果について、国内外の学会、Nature Conference、米国免疫アレルギー学会、日本アレルギー学会、日本人類遺伝学会等にて発表した。

免疫アレルギー疾患対策に関する研究基盤の構築については複数回の班会議を経て、報告書をまとめて厚生労働省に提出した。免疫アレルギー患者数の減少と重症患者の死亡を減らすことを目標に、先制治療を目指す免疫アレルギー疾患の本態解明の研究を国内外の産学官民連携のもとに進めること、そしてライフステージなど免疫アレルギー疾患の特性に着目し、層別化医療による予防・診断・治療の実現を目指すなどのアクションプランをまとめた。

AdVの研究については、HBVゲノム複製高感度

検出系であるHBV103-AdVシステムを用いて、HBVの逆転写活性を阻害する候補化合物の同定に成功するとともに、CRISPR/Cas9とAdVを組み合わせてHBVゲノムの高効率切断に成功した。これらの結果は、日本遺伝子細胞治療学会、欧州遺伝子細胞治療学会、日本ウイルス学会、日本分子生物学会で発表した

## 2. 学内への貢献

本施設では、DNAシーケンズおよび個体識別検査の受託とともに、次世代シーケンサー、セルソーター、フローサイトメトリー、X線照射装置の管理、運営を業務として行っている。シーケンサーの受託業務、共通機器の運営管理業務は順調に遂行され、学内の研究の進展に寄与できたと考えている。ゲノム情報の臨床への利活用は国内外で進んできており、本学における臨床・基礎講座のゲノム医科学研究の発展に貢献したいと考えている。

がんプロフェッショナル事業の連携校として、本学のがんゲノム医療人養成コースを担当している。がんゲノム解析手法及びPrecision Medicineについてのe-learningの作成を行った。アレルギー拠点病院構想検討チームおよびがんゲノム推進医療チームにオブザーバーとして参加している。

3研究部の共同研究者に対して、11種類のAdVを作製し供給した。

## 3. 教育

学部教育では教員が実習、演習、チュートリアルおよび講義を担当し、教育に参加している。また、研究室配属・選択実習・医学英語論文抄読など、少人数での医学科教育を各教員が自主的に担当している。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、免疫学的研究法）の一部を担当した。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) Kanazawa J<sup>1)</sup>, Masuko H<sup>1)</sup>, Yatagai Y<sup>1)</sup>, Sakamoto T<sup>1)</sup>, Yamada H<sup>1)</sup>, Kaneko Y<sup>1)</sup>, Kitazawa H<sup>1)</sup>, Iijima H<sup>2)</sup>, Naito T<sup>2)</sup> (<sup>2</sup> Tsukuba Med Ctr), Saito T (Ibaraki Natl Hosp), Noguchi E<sup>1)</sup>, Konno S<sup>3)</sup>, Nishimura M<sup>3)</sup> (<sup>3</sup> Hokkaido Univ), Hirota T, Tamari M, Hizawa N<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> Tsukuba Univ). Genetic association of the functional CDHR3 genotype with early-onset adult asthma in Japanese populations. *Allergol Int* 2017; 66(4): 563-7.
- 2) Sunadome H<sup>1)2)</sup>, Matsumoto H<sup>1)2)</sup>, Petrova G<sup>1)</sup>, Kanemitsu Y<sup>1)2)</sup>, Tohda Y<sup>2)3)</sup> (<sup>3</sup> Kindai Univ), Horiguchi T<sup>2)4)</sup>, Kita H<sup>2)5)</sup> (<sup>5</sup> Takatsuki Red Cross Hosp), Kuwabara K<sup>2)4)</sup> (<sup>4</sup> Fujita Health Univ), Tomii K<sup>2)6)</sup>, Otsuka K<sup>2)6)</sup> (<sup>6</sup> Kobe City Med Ctr), Fujimura M<sup>2)7)</sup>, Ohkura N<sup>2)7)</sup> (<sup>7</sup> Kanazawa Univ), Tomita K<sup>2)3)</sup>, Yokoyama A<sup>2)8)</sup>, Ohnishi H<sup>2)8)</sup> (<sup>8</sup> Kochi Univ), Nakano Y<sup>2)9)</sup>, Oguma T<sup>2)9)</sup> (<sup>9</sup> Shiga Univ Med Sci), Hozawa S<sup>2)10)</sup> (<sup>10</sup> Hiroshima Allergy Respiratory Clin), Nagasaki T<sup>1)</sup>, Ito I<sup>1)</sup>, Oguma T<sup>1)</sup>, Inoue H<sup>1)</sup>, Tajiri T<sup>1)</sup>, Iwata T<sup>1)</sup>, Izuhara Y<sup>1)</sup>, Ono J (Shino-Test), Ohta S<sup>11)</sup>, Hirota T, Tamari M, Yokoyama T (Natl Inst Public Health), Niimi A<sup>1)2)12)</sup> (<sup>12</sup> Nagoya City Univ), Izuhara K<sup>11)</sup> (<sup>11</sup> Saga Med Sch), Mishima M<sup>1)2)</sup> (<sup>1</sup> Kyoto Univ, <sup>2</sup> KiHAC). IL4R $\alpha$  and ADAM33 as genetic markers in asthma exacerbations and type-2 inflammatory endotype. *Clin Exp Allergy* 2017; 47(8): 998-1006.
- 3) Hirota T, Nakayama T, Sato S<sup>1)</sup>, Yanagida N<sup>1)</sup>, Matsui T<sup>2)</sup>, Sugiura S<sup>2)</sup>, Takaoka Y<sup>3)</sup>, Hizawa N (Tsukuba Univ), Fujieda S (Fukui Univ), Miyatake A (Miyatake Asthma Clin), Sasaki T<sup>4)</sup>, Amagai M<sup>4)</sup> (<sup>4</sup> Keio Univ), Doi S<sup>3)</sup> (<sup>3</sup> Osaka Pref Med Ctr Respiratory Allergic Diseases), Ito K<sup>2)</sup> (<sup>2</sup> Aichi Children's Health Med Ctr), Ebisawa M<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> Sagamiara Natl Hosp), Tamari M. Association study of childhood food allergy with GWAS-discovered loci of atopic dermatitis and eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 140(6): 1713-6.
- 4) Inoue H<sup>1)2)</sup>, Ito I<sup>1)</sup>, Niimi A (Nagoya City Univ), Matsumoto H<sup>1)</sup>, Oguma T<sup>1)</sup>, Tajiri T<sup>1)</sup>, Iwata T<sup>1)</sup>, Nagasaki T<sup>1)</sup>, Kanemitsu Y<sup>1)</sup>, Morishima T (Osaka Med Ctr Cancer Cardiovascular Diseases), Hirota T, Tamari M, Wenzel SE<sup>2)</sup> (<sup>2</sup> Pittsburgh Univ), Mishima M<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> Kyoto Univ). Association of interleukin 1 receptor-like 1 gene polymorphisms with eosinophilic phenotype in Japanese adults with asthma. *Respir Investig* 2017; 55(6): 338-47.
- 5) Hirata J<sup>1)2)3)</sup> (<sup>2</sup> TEIJIN PHRAMA), Hirota T, Ozeki T<sup>4)</sup>, Kanai M<sup>1)4)</sup>, Sudo T<sup>3)</sup>, Tanaka T<sup>3)</sup> (<sup>3</sup> Tokyo Med Dent Univ), Hizawa N (Tsukuba Univ), Nakagawa H, Sato S (Univ Tokyo), Mushiroda T<sup>4)</sup>, Saeki H (Nippon Med Sch), Tamari M, Okada Y<sup>1)4)</sup> (<sup>1</sup> Osaka Univ, <sup>4</sup> RIKEN). Variants at HLA-A, HLA-C, and HLA-DQB1 confer risk of psoriasis vulgaris in Japanese. *J Invest Dermatol* 2018; 138(3): 542-8.
- 6) Kanazawa J<sup>1)</sup>, Masuko H<sup>1)</sup>, Yamada H<sup>1)</sup>, Yatagai Y<sup>1)</sup>, Sakamoto T<sup>1)</sup>, Kitazawa H<sup>1)</sup>, Iijima H<sup>2)</sup>, Naito T<sup>2)</sup> (<sup>2</sup> Tsukuba Med Ctr), Hirota T, Tamari M, Hizawa N<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> Tsukuba Univ). How important is al-

lergic sensitization as a cause of atopic asthma? *Allergol Int* 2018; 67(2) : 292-4. Epub 2017 Nov 2.

- 7) Dahlin A<sup>1</sup>), Qiu W<sup>1</sup>), Litonjua AA<sup>1</sup>), Lima JJ (Nemours Clin), Tamari M, Kubo M (RIKEN), Irvin CG<sup>2</sup>), Peters SP (Wake Forest Univ), Wu AC<sup>1</sup>), Weiss ST<sup>1)3</sup>) (<sup>3</sup> Partners Health Care), Tantisira KG<sup>1)2</sup>) (<sup>1</sup> Brigham Women's Hosp Harvard Med Sch, <sup>2</sup> Univ Vermont). The phosphatidylinositide 3-kinase (PI3K) signaling pathway is a determinant of zileuton response in adults with asthma. *Pharmacogenomics J* 2018 Jan 3. [Epub ahead of print]
- 8) Chida T<sup>1</sup>), Ito M<sup>1</sup>), Nakashima K<sup>1</sup>), Kanegae Y, Aoshima T<sup>1</sup>), Takabayashi S<sup>1</sup>), Kawata K<sup>1</sup>), Nakagawa Y<sup>2</sup>), Yamamoto M (Osaka Univ), Shimano H<sup>2</sup>) (<sup>2</sup> Tsukuba Univ), Matsuura T, Kobayashi Y<sup>1</sup>), Suda T<sup>1</sup>), Suzuki T<sup>1</sup>) (<sup>1</sup> Hamamatsu Univ Sch Med). Critical role of CREBH-mediated induction of transforming growth factor  $\beta$ 2 by hepatitis C virus infection in fibrogenic responses in hepatic stellate cells. *Hepatology* 2017; 66(5) : 1430-43.
- 9) Oki H<sup>1</sup>), Yazawa T<sup>1</sup>), Baba Y<sup>1</sup>), Kanegae Y, Sato H<sup>2</sup>), Sakamoto S<sup>1</sup>), Goto T<sup>1</sup>), Saito I<sup>2</sup>) (<sup>2</sup> Univ Tokyo), Kurahashi K<sup>1</sup>) (<sup>1</sup> Yokohama City Univ). Adenovirus vector expressing keratinocyte growth factor using CAG promoter impairs pulmonary function of mice with elastase-induced emphysema. *Microbiol Immunol* 2017; 61(7) : 264-71.
- 10) Honda M, Yogosawa S, Kamada M, Kamata Y, Kimura T, Koike Y, Harada T, Takahashi H, Egawa S, Yoshida K. A novel near-infrared fluorescent protein, iRFP720, facilitates transcriptional profiling of prostate cancer bone metastasis in mice. *Anticancer Res* 2017; 37(6) : 3009-13.

## II. 総 説

- 1) 玉利真由美, 広田朝光. 【アレルギーNext Stage】アレルギーと遺伝. *小児内科* 2017; 49(1) : 16-21.
- 2) 玉利真由美, 広田朝光. 【免疫学の新展開と呼吸器疾患】自然免疫機構と呼吸器疾患. *LUNG* 2017; 25(4) : 359-61.
- 3) 広田朝光, 玉利真由美. 【アトピー性皮膚炎】アトピー性皮膚炎の疾患感受性遺伝子. *医と薬学* 2017; 74(4) : 373-8.

## III. 学会発表

- 1) Tamari M. (Afternoon Session: Immune and Inflammatory Diseases) Genetic study of allergic diseases. *Genomic Variation in Precision Medicine* 2017: Nature Conference. Guangzhou, May.

2) Tamari M. (Scientific Program Courses 1003: From Genome-Wide to Worldwide: Allergic Diseases around the Globe) Development of food allergy in genetically similar populations living in distinct locations. AAAAI (American Academy of Allergy, Asthma & Immunology)/WAO (World Allergy Organization) Joint Congress. Orlando, Mar.

- 3) 玉利真由美, 広田朝光. (シンポジウム4: 遺伝子から解くアレルギーの謎) アレルギーの遺伝要因の探索. 第66回日本アレルギー学会学術大会. 東京, 6月. [アレルギー 2017; 66(4-5) : 381]
- 4) 金澤 潤<sup>1</sup>), 増子裕典<sup>1</sup>), 北沢晴奈<sup>1</sup>), 谷田貝洋平<sup>1</sup>), 野口恵美子<sup>1</sup>), 飯島弘晃<sup>2</sup>), 内藤隆志<sup>2</sup>) (<sup>2</sup> 筑波メディカルセンター病院), 玉利真由美, 広田朝光, 坂本透<sup>1</sup>), 檜澤伸之<sup>1</sup>) (<sup>1</sup> 筑波大). (ミニシンポジウム48: アレルギー疾患の疫学・発症因子・発症予防) 日本人集団における *TYRO3* 遺伝子多型がアレルギー疾患に与える影響. 第66回日本アレルギー学会学術大会. 東京, 6月. [アレルギー 2017; 66(4-5) : 637]
- 5) 玉利真由美. (講義: 遺伝子から見た免疫とアレルギー) アレルギー疾患と遺伝要因. 日本アレルギー学会第4回総合アレルギー講習会. 横浜, 12月. [日本アレルギー学会第4回総合アレルギー講習会テキスト 2017; 159-61]
- 6) 平田 潤<sup>1</sup>), 広田朝光, 大関健志<sup>2</sup>), 蒔田泰誠<sup>2</sup>) (<sup>2</sup> 理化学研究所), 佐伯秀久 (日本医科大), 玉利真由美, 岡田随象<sup>1</sup>) (<sup>1</sup> 大阪大). (一般口演11: 免疫遺伝学) HLA-A, HLA-C, HLA-DQA1 遺伝子変異が日本人集団で乾癬発症リスクを有する. 日本人類遺伝学会第62回大会. 神戸, 11月. [日本人類遺伝学会プログラム・抄録集 2017; 62回: 145]
- 7) 広田朝光, 中山次久, 藤枝重治 (福井大), 谷口正実 (国立病院機構相模原病院), 小島博己, 玉利真由美. (一般ポスター: 多因子遺伝2) TSLP 遺伝子多型と慢性副鼻腔炎における関連解析. 日本人類遺伝学会第62回大会. 神戸, 11月. [日本人類遺伝学会プログラム・抄録集 2017; 62回: 62]
- 8) 玉利真由美, 廣田朝光. (ポスター) 小児食物アレルギー患者におけるアトピー性皮膚炎及び好酸球性食道炎関連バリエーションの関連解析. 第134回成医会総会. 東京, 10月.
- 9) Maekawa A, Suzuki M<sup>1</sup>), Nagamoto S (Tokyo Univ Sci), Saito I<sup>1</sup>) (<sup>1</sup> Univ Tokyo), Kanegae Y. (Oral Session XIV: Basic Science 3) The novel elimination system of HBV DNA using adenovirus vector expressing Cas9 and multiplex guide RNAs. 第23回日本遺伝子細胞治療学会学術集会. 岡山, 7月.
- 10) Maekawa A, Kanegae Y. (Poster) The novel elimination system of HBV DNA using adenovirus vector

expressing Cas9 and guide RNAs. 25th Anniversary Congress of the European Society of Gene & Cell Therapy (ESGCT). Berlin, Oct.

- 11) 鐘ヶ江裕美. (一般公開フォーラム: 着実に実り始めた遺伝子治療) ゲノム編集による遺伝子治療の現況. 第23回日本遺伝子細胞治療学会. 岡山, 7月.
- 12) 鐘ヶ江裕美. (口頭) 遺伝子治療の現況とゲノム編集による未来. 第4回包括的医療科学学術研究会・第5回TOKYO疼痛緩和次世代研究会合同研究会. 東京, 8月.
- 13) 山崎 学<sup>1)</sup>, 松田法恵<sup>1)</sup>, 鈴木まりこ<sup>2)</sup>, 鐘ヶ江裕美, 斎藤 泉<sup>2)</sup> (<sup>2)</sup> 東京大), 柴崎正勝<sup>1)</sup> (<sup>1)</sup> 微生物化学研究所). (ポスター) Identification of an anti-HBV agent targeting viral genome replication using adenovirus vector. 第65回日本ウイルス学会学術総会. 大阪, 10月.
- 14) 前川 文, 永本紗也佳 (東京理科大), 鐘ヶ江裕美. (ポスター) CRISPR/Cas9 搭載アデノウイルスベクターを用いた細胞特異的ゲノム編集システム. 2017年度生命科学系学会合同年次大会. 神戸, 12月.

#### IV. 著 書

- 1) Tamari M, Hirota T. Part III: Genetics 5. Genome-wide association study for atopic dermatitis in the Japanese population. In: Katayama I<sup>1)</sup>, Murota H<sup>1)</sup> (<sup>1)</sup> Osaka Univ), Satoh T (Natl Defense Med Coll), eds. Evolution of Atopic Dermatitis in the 21st Century. Singapore: Springer Nature Singapore, 2018. p.45-58.
- 2) 玉利真由美, 広田朝光. 2章: 気管支喘息の危険因子と病態生理 2. 気管支喘息のゲノム解析. 三嶋理晃 (京大) 総編集, 井上博雅 (鹿児島大) 専門編集. 呼吸器疾患診断治療アプローチ1: 気管支喘息. 東京: 中山書店, 2017. p.28-32.

### 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: 岩本 武夫	生化学, 分子生物物理
教 授: 立花 利公	微細形態学
教 授: 坪田 昭人	肝臓病学
講 師: 池田 恵一	分子細胞生物学, 内分泌学
講 師: 藤岡 宏樹	分析化学

#### 教育・研究概要

##### I. 脳腫瘍細胞における補助療法の転写因子の活性化とメタルプロテナーゼ発現への影響

悪性脳腫瘍, 特に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放射線療法や化学療法などが併用される。標準的な補助療法として用いられる放射線照射や抗悪性腫瘍薬であるテモゾロミドが脳腫瘍の浸潤能へ影響を及ぼすメタルプロテナーゼの活性を上昇させないことが分かってきたがその理由を解明するために本年度これらの遺伝子の転写への影響を与える因子への影響について調べた。その結果, 放射線照射やアルキル化剤の投与は細胞修復を促す一連の転写因子を活性化していることが示され, 転写因子自体の転写産物の亢進をももたらしていることが分かった。メタルプロテナーゼ・ファミリーのうち基底膜へ影響を及ぼすものとしてMMP2とMMP9がある。プロモーターの塩基配列からこのうちMMP2は転写因子の影響を受けにくいMMP9は被攻撃性が高いためどの因子が脳腫瘍の浸潤性に優位に関わっているかについて解明を進めている。

##### II. 甲状腺がんにおける Hippo 調節異常の検討

本施設では外科学講座 武山 浩教授により作成された甲状腺乳頭がんに対するモノクローナル抗体を用いた臨床応用研究を進めている。細胞が増殖する時, 各種の増殖因子はPI3キナーゼとPDキナーゼ1を介してHippo複合体を分離させ, エフェクターであるYAPを脱リン酸化して核移行させることが知られているが, 抗体の認識する抗原と細胞増殖の関係調べるために細胞内でのYAPの局在と移行について調べたところ, 抗原を産生するSW1736細胞では通常リン酸化されて細胞質内に係留されているYAPタンパクが細胞接触や血清欠乏状態でも脱リン酸化されて核に存在することが今回明らかとなった。細胞の増殖シグナルがこの経路に

与える影響を調査中である。

### Ⅲ. ヒト化肝臓キメラマウスと肝炎ウイルス感染モデルを用いた研究

超免疫不全マウスの肝臓を人為的に破壊後、移植ヒト肝細胞により置換した動物モデルに肝炎ウイルスを感染させ、新規薬物の抗ウイルス効果、抗ウイルス剤によるウイルス排除後の肝細胞内微細構造など種々の研究を行っている。

### Ⅳ. B型肝炎ウイルス感染の慢性化成立機序の検討

上記のヒト化肝臓キメラマウスにB型肝炎ウイルスを感染させ、網羅的遺伝子解析を時系列で解析することで、急性感染から慢性化する機序を検討している。特に、ウイルスのステルス性に注目している。

### Ⅴ. C型慢性肝炎の治療における single nucleotide polymorphisms (SNPs) と耐性ウイルス

C型慢性肝炎の直接作用型抗ウイルス剤 (Direct-acting Antiviral Agents: DAAs) における血中薬物濃度と SNPs の関連性と薬剤性肝障害・治療効果を検討している。また DAA 耐性ウイルスの解析も行っている。

### Ⅵ. 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。

### Ⅶ. 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サポートしてきた独自性の高いものである。数々の成果を収めてきた共同研究だが、2017 年度で終了となった。

### Ⅷ. 酸化ストレス誘導性肝腫瘍原性遺伝子に関する機能解析

持続的な酸化ストレス状態で自然発症する肝腫瘍原性動物モデルを用いて、慢性肝障害からの肝発癌の過程における酸化ストレス誘導性肝腫瘍原性遺伝子を網羅的・包括的遺伝子発現解析により明らかにしてきた。その遺伝子の機能解析を行っている。

### Ⅸ. 臨床現場での Direct analysis in real time (DART)-MS 有用性の検討

DART-MS は、試料の前処理なしに固体、液体、気体サンプル等を直接イオン化ガスにかざすだけで簡便・迅速に MS 測定ができる手法である。外来や手術室などの臨床現場では時間をかけずにタイムリーに信頼性の高い情報が得られることが望まれている。このような観点から DART-MS が臨床現場で有用か否かを実際にスクリーニング診断で使用している乾燥ろ紙血 (DBS) を用いて評価・検討を行った。その結果、希少疾患の一つであるファブリー病患者の DBS から診断マーカーのオキシステロール類化合物である 7-ケトコレステロールが数秒で検出・同定された。明らかに健常人の DBS と比べ 7-ケトコレステロール量は顕著に増加を示し、ファブリー病等の一次スクリーニングで十分利用できることが分かった。今後は臨床現場で採取可能な様々な比侵襲性試料を用いて、DART-MS の有用性について検討を重ねる予定である。

### Ⅹ. 舌扁平上皮細胞癌の転移性リンパ節腫瘍に由来する hZK-1 細胞株の樹立および特徴

hZK-1 細胞株は、82 歳の日本人女性の舌の扁平上皮癌のリンパ節の転移巣から確立された。腫瘍の病理学的診断は、中分化型から高分化型の扁平上皮癌であった。hZK-1 細胞は、角ばった形状をしており、腫瘍性および多形性の特徴を有していた。隣接する hZK-1 細胞は、デスモソームによって結合され、よく発達した微絨毛、多くの遊離リボソームが細胞質で観察された。この細胞株は三倍体であり、免疫細胞化学的染色は、サイトケラチン (CK)17-, Ki67-および p53 の抗体に対して陽性であったが、CK13 抗体に対しては陰性であった。hZK-1 細胞は、ヒトパピローマウイルス (HPV)-16 または -18 感染について陰性であった。hZK-1 細胞は血管内皮増殖因子 (VEGF) を分泌しており、低酸素状態では、HIF-1 $\alpha$  の発現および VEGF 分泌を増強した。さらに HIF-1 $\alpha$  阻害剤である YC-1 によって、ZK-1 細胞における低酸素誘導 VEGF 分泌を阻害した。hZK-1 細胞は、CDDP, TXT, 5-FU, またはこれらの 3 種の抗腫瘍剤の混合物に対して感受性ではなかった。

### Ⅺ. Urocortin (Ucn) による高血糖下の膵 $\beta$ 細胞からのインスリン分泌の制御の検討

corticotropin-releasing hormone (CRH) 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 $\beta$ 細胞株である MIN6 細胞と UcnIII を用いて、高血糖状態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 CRH 2 型受容体の特異的リガンドである UcnIII が膵 $\beta$ 細胞株に対して作用を有していることが判明したため、同様に CRH 2 型受容体の特異的に作用し、MIN6 細胞に発現している UcnII を譲許した場合どのような反応を示すかを検討するため、ゲノム編集技術を用いてこれらのペプチドを欠失した MIN6 細胞を作製するため、ゲノム編集用ノックインプラスミドの作製およびノックインプラスミドおよびガイド RNA の遺伝子導入条件の検討を行った。

## XII. センサーを使った揮発成分の判別

本研究は、センサー装置に香りの標品を使った表現学習を行い、香りの特徴を客観的に数値化できるシステムの開発を目的としている。現在、揮発成分の分析には GC や GC/MS が主として活用されており、香りの特徴となる揮発成分やバイオマーカーとなる成分が数多く同定されている。一方、成分の種類が多い場合、成分濃度だけでなく、含有される成分比が特徴を示す際に重要である場合もある。センサーは、成分を別々に判別するのではなく、香り全体の特徴を一度に捉えることができることから、現行法の GC や GC/MS とは異なる視点から解析を行うことができ、新しい知見をもたらす可能性がある。

本年度は、センサーで判別できる匂いの多様性を拡大するため、36 種類の香りで構成されたアロマキット Le Nez du Cafe の香り標品の学習を進めた。この結果、36 種類の香り表現軸を追加することができ、これまで難しかった果実様の香りについても表現の種類を増やすことにつながった。今後、人の香り表現とのすり合わせを行うことで、センサーの表現精度を高めることができるようになると考えられる。本研究の一部は、JSPS 科研費 JP16K12709 の助成を受けたものである。

### 〔点検・評価〕

#### 1. 施設

当研究施設が発足して 4 年目となるが本年度の登録者は 158 人（うち医師・研究者 142 人）、受託件数は微細形態学研究関連 190 件、生化学関連 2 件であった。

大学の教職員は年度ごとに登録することによって自由に 1 年間、施設を利用することができる。実際

には大学院の共通カリキュラム（微細形態学、バイオインフォマティクス）、学部学生の実習や研究室配属などで講義や演習を行っているため、大学院生、若い先生方が多く利用している。また登録しなくても電子顕微鏡撮影の撮影や質量分析など生化学関連の測定を受託で利用することが可能である。これらの大型機器のメンテナンスもスタッフは行っているが利用されている機器については本年度も稼働を中止としたものはなかった。

#### 2. 研究

本年度は脳神経外科学からの大学院生が脳腫瘍の放射線照射や化学療法剤の暴露によって浸潤関連タンパクへ影響を与える転写活性因子の動向を調べ、また外科学講座との共同研究で甲状腺がんの増殖、転移メカニズムの解明を進めている。

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。特に基礎における病態解明と臨床における治療および治療戦略の構築を橋渡しする translational research を念頭に置き、基礎・臨床を通じた研究全体を支援・包括する“Middle Man”に徹することを意識している。研究成果は学会・論文発表を通じて積極的に対外へ発信するように心掛けている。また、他施設との共同研究を通じて若手・中堅の医師や研究者の育成に努めており、他施設では次世代を担う有望な若手・中堅が育っている。

腔扁平上皮癌として樹立した hZK-1 細胞は、HPV 非依存性 OSCC（口腔扁平上皮癌）に対する化学療法や免疫療法の開発に極めて有用な細胞株であると考えられる。

ストレス応答蛋白として知られている Ucn の研究は、現在膵臓の $\beta$ 細胞株を使用して検討している。この研究の中で必要な実験手技（ゲノム編集など）の導入も併用しながら研究内容自体のグレードアップも図りながら研究を続行している。現時点では、条件検討のレベルにとどまっているが、早期に各種の実験手技を用いた検討で結果を示すように努力している。

記載以外にも、スローロリスのゲノム解析を進めている。遺伝子学的な検査によって種や個体識別を行うことにより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引き続き国際的な社会貢献活動を続けている。

#### 3. 教育

本年度も教育に関して学部および大学院共に積極的に参加した。学部では 2 年生のコース基礎医科学 I のユニット「細胞から個体へ実習」、コース基礎

医科学Ⅱの講義(ユニット「感覚器系」,「内分泌系」,「泌尿器系」)およびユニット「形態系実習(組織)」,3年生のコース臨床基礎医科学のユニット「免疫と生体防御」,「ウイルスと感染」の講義やユニット「免疫学実習」を担当し,医学英語専門文献抄読,症候学演習のモデレーション,テュートリアルや研究室配属(参加者6名)などの双方向の教育に積極的に参加している。医学部医学科の大学院では微細形態学(参加者19名)やバイオインフォマティクス(参加者17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した。また日本顕微鏡学会が主催する「電顕サマースクール2017」を当大学で開催(参加者73名)し,電子顕微鏡の基礎的な講義を3日間行った。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Suzuki Y, Fujioka K, Ikeda K, Murayama Y, Manome Y. Temozolomide does not influence the transcription or activity of Matrix Metalloproteinases 9 and 2 in glioma cell lines. *J Clin Neurosci* 2017; 41: 144-9.
- 2) Katouno J, Fujioka K, Kidera S, Mabuchi Y, Sato K, Ohgoe Y, Manome Y, Hiratsuka M, Nakamori H, Masuda H, Honda H, Hirakuri K. Evaluation of the enhancement of osteogenesis by Zn-releasing diamond-like carbon film. *Diam Relat Mater* 2017; 77: 131-6.
- 3) Okubo T, Atsukawa M, Tsubota A, Toyoda H, Shimada N, Abe H, Kato K, Hayama K, Arai T, Nakagawa-Iwashita A, Itokawa N, Kondo C, Kawamoto C, Iio E, Tanaka Y, Kumada T, Iwakiri K. Efficacy and safety of ledipasvir/sofosbuvir for genotype 1b chronic hepatitis C patients with moderate renal impairment. *Hepatol Int* 2018 12(2): 133-42.
- 4) Kato K, Abe H, Hanawa N, Fukuzawa J, Matsuo R, Yonezawa T, Itoh S, Sato Y, Ika M, Shimizu S, Endo S, Hano H, Izu A, Sugitani M, Tsubota A. Hepatocellular adenoma in a woman who was undergoing testosterone treatment for gender identity disorder. *Clin J Gastroenterol* 2018 Mar 27. [Epub ahead of print]
- 5) Zhu M, Koibuchi A, Ide H, Morio H, Shibuya M, Kamiichi A, Tsubota A, Anzai N, Akita H, Chiba K, Furihata T. Development of a new conditionally immortalized human liver sinusoidal endothelial cells. *Biol Pharm Bull* 2018; 41(3): 440-4.
- 6) Arai T, Atsukawa M, Tsubota A, Ikegami T, Shimada N, Kato K, Abe H, Okubo T, Itokawa N, Kondo C, Mikami S, Asano T, Chuganji Y, Matsuzaki Y, Toyoda H, Kumada T, Iio E, Tanaka Y, Iwakiri K. Efficacy and safety of ombitasvir/paritaprevir/ritonavir combination therapy for genotype 1b chronic hepatitis C patients complicated with chronic kidney disease. *Hepatol Res* 2018; 48(7): 549-55. Epub 2018 Feb 21.
- 7) Atsukawa M, Tsubota A, Okubo T, Arai T, Nakagawa A, Itokawa N, Kondo C, Kato K, Hatori T, Hano H, Oikawa T, Emoto N, Abe M, Kage M, Iwakiri K. Serum Wisteria floribunda agglutinin-positive Mac-2 binding protein more reliably distinguishes liver fibrosis stages in non-alcoholic fatty liver disease than serum Mac-2 binding protein. *Hepatol Res* 2018; 48(6): 424-32. Epub 2018 Jan 10.
- 8) Atsukawa M, Tsubota A, Kato K, Abe H, Shimada N, Asano T, Ikegami T, Koeda M, Okubo T, Arai T, Nakagawa-Iwashita A, Yoshida Y, Hayama K, Itokawa N, Kondo C, Chuganji Y, Matsuzaki Y, Iwakiri K. Analysis of factors predicting the response to tolvaptan in patients with liver cirrhosis and hepatic edema. *J Gastroenterol Hepatol* 2018; 33(6): 1256-63. Epub 2018 Feb 19.
- 9) Lalioti V, Tsubota A, Sandoval IV. Disorders in hepatic copper secretion: Wilson's disease and pleomorphic syndromes. *Semin Liver Dis* 2017; 37(2): 175-88.
- 10) Atsukawa M, Tsubota A, Kondo C, Shimada N, Abe H, Kato K, Okubo T, Arai T, Itokawa N, Iio E, Tanaka Y, Iwakiri K. Effectiveness and safety of community-based treatment with sofosbuvir plus ribavirin for elderly patients with genotype 2 chronic hepatitis C. *Dig Liver Dis* 2017; 49(9): 1029-35.
- 11) Atsukawa M, Tsubota A, Koushima Y, Ikegami T, Watanabe K, Shimada N, Sato S, Kato K, Abe H, Okubo T, Arai T, Itokawa N, Kondo C, Mikami S, Asano T, Chuganji Y, Matsuzaki Y, Iwakiri K. Efficacy and safety of ombitasvir/paritaprevir/ritonavir in dialysis patients with genotype 1b chronic hepatitis C. *Hepatol Res* 2017; 47(13): 1429-37.
- 12) Iio E, Shimada N, Takaguchi K, Senoh T, Eguchi Y, Atsukawa M, Tsubota A, Abe H, Kato K, Kusakabe A, Miyaki T, Matsuura K, Matsunami K, Shinkai N, Fujiwara K, Nojiri S, Tanaka Y. Clinical evaluation of sofosbuvir/ledipasvir in patients with chronic hepatitis C genotype 1 with and without prior daclatasvir/asunaprevir therapy. *Hepatol Res* 2017; 47(12): 1308-16.

- 13) Suda G, Ogawa K, Yamamoto Y, Katagiri M, Furuya K, Kumagai K, Konno J, Kimura M, Kawagishi N, Ohara M, Umemura M, Ito J, Izumi T, Nakai M, Sho T, Natsuizaka M, Morikawa K, Tsubota A, Shimada N, Iio E, Tanaka Y, Sakamoto N; NORTE Study Group. Retreatment with sofosbuvir, ledipasvir, and add-on ribavirin for patients who failed daclatasvir and asunaprevir combination therapy. *J Gastroenterol* 2017; 52(10) : 1122-9.
- 14) Kondo C, Atsukawa M, Tsubota A, Shimada N, Abe H, Asano T, Yoshizawa K, Okubo T, Chuganji Y, Aizawa Y, Iio E, Tanaka Y, Iwakiri K. Daclatasvir and asunaprevir for genotype 1b chronic hepatitis C patients with chronic kidney disease. *Hepatol Res* 2017; 47(11) : 1165-73.
- 15) Itagaki R<sup>1)</sup>, Endo M, Yanagisawa H<sup>1)</sup>, Hossain MA<sup>1)</sup>, Akiyama K<sup>1)</sup>, Yaginuma K<sup>1)</sup>, Miyajima T<sup>1)</sup>, Wu C<sup>1)</sup>, Iwamoto T, Igarashi J<sup>1)</sup>, Kobayashi Y<sup>2)</sup>, Tohyama J<sup>2)</sup> (<sup>2</sup> Nishi-Niigata, Chuo Natl Hosp), Iwama K<sup>3)</sup>, Matsumoto N<sup>3)</sup> (<sup>3</sup> Yokohama City Univ), Shintaku H (Osaka City Univ), Eto Y<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> Advanced Clinical Res Ctr, Inst Neurological Disorder). Characteristics of PPT1 and TPP1 enzymes in neuronal ceroid lipofuscinosis (NCL) 1 and 2 by dried blood spots (DBS) and leukocytes and their application to newborn screening. *Mol Genet Metab* 2018; 124(1) : 64-70. Epub 2018 Mar 19.
- 16) Yoshii Y, Okuda KI, Yamada S, Nagakura M, Sugimoto S, Nagano T<sup>1)</sup>, Okabe T<sup>1)</sup>, Kojima H<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> Univ Tokyo), Iwamoto T, Kuwano K, Mizunoe Y. Erratum : Author Correction : Norgestimate inhibits staphylococcal biofilm formation and resensitizes methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* to  $\beta$ -lactam antibiotics. *NPJ Biofilms Microbiomes* 2017; 3 : 30.
- 17) Wu C<sup>1)2)</sup>, Iwamoto T, Igarashi J<sup>2)</sup>, Miyajima T<sup>1)2)</sup> (<sup>2</sup> AnGes), Hossain MA<sup>1)</sup>, Yanagisawa H<sup>1)</sup>, Akiyama K<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> Advanced Clinical Res Ctr, Inst Neurological Disorder), Shintaku H (Osaka City Univ), Eto Y. Application of a diagnostic methodology by quantification of 26 : 0 lysophosphatidylcholine in dried blood spots for Japanese newborn screening of X-linked adrenoleukodystrophy. *Mol Genet Metab Rep* 2017; 12 : 115-8.
- 18) Ito K, Mitsunaga M, Nishimura T, Saruta M, Iwamoto T, Kobayashi H (NIH), Tajiri H. Near-infrared photochemoimmunotherapy by photoactivatable bifunctional antibody-drug conjugates targeting human epidermal growth factor receptor 2 positive cancer. *Bioconjug Chem* 2017; 28(5) : 1458-69.
- 19) Ueda M<sup>1)</sup>, Shioyama T<sup>1)</sup>, Nakadoi K<sup>1)</sup>, Nakazawa M<sup>1)</sup>, Sakamoto T<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> Osaka Pref Univ), Iwamoto T, Sakaguchi M (Osaka Univ Pharmaceutical Sci). Cloning and expression of a chitinase gene from *Eisenia fetida*. *Int J Biol Macromol* 2017; 104(Pt B) : 1648-55.

## II. 総 説

- 1) Ikeda K, Tachibana T, Manome Y. Chapter 9: The applications, neurotoxicity, and related mechanisms of manganese-containing nanoparticles. In : Jiang X (Fudan Univ), Gao H (Sichuan Univ), eds. *Neurotoxicity of Nanomaterials and Nanomedicine*. London : Academic Press, 2017. p.205-25.

## III. 学会発表

- 1) Suzuki Y, Fujioka K, Ikeda K, Murayama Y, Manome Y. Temozolomide increases nuclear translocation of NF- $\kappa$ B and ionizing radiation activates c-fos and c-jun, which bind to the promoter regions of matrix metalloproteinase-9 in human glioma cell line. Congress of Neurological Surgeons (CNS) Annual Meeting 2017. Boston, Oct.
- 2) 鈴木雄太, 藤岡宏樹, 池田恵一, 村山雄一, 馬目佳信. 神経膠腫細胞株におけるテモゾロミドのNF- $\kappa$ Bへの影響及びマトリクスメタロプロテナーゼ2と9の転写・酵素活性との関連. 日本脳神経外科学会第76回学術総会. 名古屋, 10月.
- 3) Suzuki Y, Manome Y. Effects of temozolomide on activity of matrix metalloproteinase 9 and 2 in glioma cell lines. 第17回 Conference for BioSignal and Medicine (CBSM). 熱海, 6月.
- 4) Ikeda K, Nomura M, Tojo K, Manome Y. Identification of isoforms of corticotropin releasing factor receptors in human glioma and neural stem cells. 第17回 Conference for BioSignal and Medicine (CBSM). 熱海, 6月.
- 5) Aoyagi H, Iijima H, Puig-Basagoiti F, Xin Z, Kao YT, Hossain 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. (Oral Free Papers : Pathology : O-015) Abnormal hepatocellular organelles remain to be observed in sustained virological response patients. Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL) Single Topic Conference in Nagasaki "Prevention of HCC development". Sasebo, Apr.
- 6) 加藤慶三, 遠藤慎治, 米澤 健, 佐藤祥之, 埴 紀子, 安部 宏, 井家麻紀子, 清水晶平, 坪田昭人. 急

- 性胆道炎に合併した播種性血管内凝固への遺伝子組み換え型トランスポゾム製剤の使用経験. 第103回日本消化器病学会総会. 東京, 4月.
- 7) 青柳東代, 飯島尋子, Puig-Basagoiti F, Xin Z, Kao YT, Hossam GE, 在津拓馬, 松田麻未, 渡士幸一, 鈴木亮介, 政木隆博, 島田紀朋, 加藤慶三, 坪田昭人, 三又絢子, 酒巻有里子, 市野瀬志津子, 和氣健二郎, 脇田隆宇, 相崎英樹. SVR後の肝臓のオルガネラ異常の解析. 第27回抗ウイルス療法学会総会. 熊本, 5月.
- 8) Omoto S, Mori E, Fujioka K, Tsubota A, Kita J, Kinoshita M, Matsuno H, Sakai K, Toyoda C, Iguchi Y. (Poster Presentation: Movement Disorders: WCN17-0615) A novel device for estimating olfactory threshold for differential diagnosis of parkinsonian syndrome: a pilot study. WCN2017: XXIII World Congress of Neurology. Kyoto, Sept.
- 9) Aoyagi H, Iijima H, Puig-Basagoiti F, Xin Z, Kao YT, Hossam GE, Zaitso T, Matsuda M, Watashi K, Suzuki R, Masaki T, Aizawa N, Shimada N, Kato K, Tsubota A, Mimata A, Sakamaki Y, Ichinose S, Wake K, Wakita T, Aizaki H. Abnormal hepatocellular organelles remain to be observed in sustained virological response patients. 第65回日本ウイルス学会学術集会. 大阪, 10月.
- 10) 加藤慶三, 安部 宏, 坪田昭人. (ワークショップ21: 肝癌治療の最前線) 完璧な局所コントロールを目指したRFAの工夫~Cone-beam CTを利用したバルーン閉塞下肝動脈化学塞栓療法併用ラジオ波熱凝固療法の成績. 第21回日本肝臓学会大会. 福岡, 10月.
- 11) 新井泰央, 厚川正則, 吉田祐士, 大久保知美, 岩下愛, 糸川典夫, 近藤千紗, 羽鳥 努, 加藤慶三, 島田紀朋, 坪田昭人, 岩切勝彦. (デジタルポスターセッション45 (肝臓学会): 肝P-249) 本邦のNAFLD症例の病態にvitamin D代謝関連SNPsの与える影響 (優秀演題賞受賞). 第21回日本肝臓学会大会. 福岡, 10月.
- 12) 立花利公, 斉藤英希, 菊地恵美, 浅野友希. 動物試料作製の基礎 (固定から薄切観察まで). 第73回日本顕微鏡学会学術講演会. 札幌, 5月.
- 13) 立花利公, 斉藤英希, 菊地恵美, 浅野友希. 一般的な動物試料の固定・脱水・包埋. 第28回電顕サマースクール2017. 東京, 8月.
- 14) 五十嵐 (武内) 寛子, 立花利公, 沼部幸博. ヒト歯肉線維芽細胞はニコチンを取り込み空胞変性を生じる. 第147回日本歯科保存学会2017年度秋季学術大会. 盛岡, 10月.
- 15) 五十嵐 (武内) 寛子, 立花利公, 沼部幸博. ヒト歯周組織由来線維芽細胞, 血管内皮細胞および上皮細胞におけるニコチンの取り込みについての検討. 日本歯周病学会60周年記念京都大会. 京都, 12月.
- 16) 五十嵐 (武内) 寛子, 立花利公, 沼部幸博. ニコチンがヒト歯根膜由来内皮細胞に与える影響について. 第11回日本禁煙学会学術総会. 京都, 11月.
- 17) Takeuchi-Igarashi H, Kubota S, Tachibana T, Murakashi E, Takigawa M, Numabe Y. Matrix remodeling response of human periodontal fibroblasts and periodontal ligament cells towards fibrosis upon nicotine exposure. The 65th Annual Meeting of Japanese Association for Dental Research (JADR 2017). Tokyo, Nov.
- 18) 藤岡宏樹. においセンサーの食品・医療分野への応用. 第30回におい・かおり環境学会. 東京, 8月.
- 19) 藤岡宏樹, 内川理紗, 馬目佳信. コーヒー保温時における香りの経時指標の探索. 日本味と匂学会第51回大会. 神戸, 9月.
- 20) 藤岡宏樹, 岩瀬忠行, 岩田祐士, 青木 豊, 水之江義充, 馬目佳信. 菌種同定を目的とした血液培養液の揮発性成分の探索. 第91回日本細菌学会総会. 福岡, 3月.

## 実験動物研究施設

教授：嘉糠 洋陸 寄生虫感染と衛生動物学  
講師：櫻井 達也 分子寄生虫学

### 教育・研究概要

#### I. アフリカトリパノソーマと宿主およびベクターとの相互作用に関する研究

アフリカトリパノソーマ症は人と家畜の致死性の原虫感染症であり、ツェツェバエ (*Glossina* spp.) によって媒介される。哺乳類と昆虫という全く異なる寄生環境に適応するために、アフリカトリパノソーマ原虫は複雑な生活環を有している。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することで、宿主への感染能を再獲得する。一連の細胞分化は原虫の伝播に必須の生物現象であり、新規アフリカトリパノソーマ症制御法を開発する上で有望な標的となりうる。しかし、いずれの細胞分化の分子メカニズムも未解明である。我々は、全発育ステージの培養と各発育ステージ間の細胞分化の再現を *in vitro* で可能な *Trypanosoma congolense* を用いて、プロテオーム解析などの網羅的解析により原虫の細胞分化に関わる分子の探索を行っている。

#### II. イヌにおける免疫学的便潜血検査と消化管内寄生虫感染における便潜血傾向

獣医療の進歩はイヌやネコといった伴侶動物の長寿化をもたらした。しかしそれに伴って腫瘍をはじめとした加齢性疾患も増加しており、スクリーニング法の開発が喫緊の課題となっている。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。しかしながら、大・小動物を問わず獣医療における臨床的意義についての知見は殆どなく、検査として実施されることもない。これはヘモグロビンのペルオキシダーゼ活性に基づいた従来の化学触媒法が絶食を前提としており、現代において多様な飼養環境にある動物には適していないことに起因すると考えられる。そこでイヌを対象とした免疫学的便潜血検査系を確立し、家庭飼育犬から得た検体を用いてその性能と適用の評価を

行った。本法においては、化学触媒法で認められる他種動物の血肉やアスコルビン酸 (ビタミンC) といった食餌内容による影響を受けず、実施前の絶食が必要ないことを確認した。また、定量的な評価が可能であり、特定の寄生虫種の感染によって有意に便潜血値が上昇すること、並びに駆虫によって便潜血値が低下することを確認している。これらの寄生虫種は現在も国内でよく認められるため、イヌの便潜血検査においてはこれらの存在も考慮する必要性があることが示唆された。現在、消化管内腫瘍症例における診断的価値について検討を継続している。

#### III. アミノ酸摂取量の調整によるマラリア制御の可能性

マラリアは最も重要な寄生虫感染症の1つであり、薬剤耐性株の出現などから、この疾病に対する予防・治療法の確立が強く望まれている。マラリア原虫は大半のアミノ酸生合成経路を欠損しており、増殖に必要なアミノ酸の一部を感染宿主の血漿から得ている。宿主-マラリア原虫相互作用についての理解を深めるため、我々は宿主血漿に含まれる遊離アミノ酸の網羅的な組成 (血漿アミノグラム) をメインパラメータとし、栄養学的知見に基づくマラリア制御の可能性を検討している。これまでの解析から、イソロイシン欠損食の投与による血漿アミノグラムの変化により、脳性マラリアのモデルマウス C57BL/6J の生存率が上昇する結果を得ている (=脳性マラリアトランス)。興味深いことに、脳における原虫量について、通常食とイソロイシン欠損食投与群間で差はなかった。これらの結果は、脳性マラリアの発症について、アミノ酸が介する新規のメカニズムが存在することを示唆している。現在は、マウスモデルを用いて、血漿アミノグラムと脳性マラリアトランスとの関連の有無を検討している。

### 「点検・評価」

#### 1. 施設

実験動物研究施設では、*in vivo* 研究に不可欠な実験動物の飼育管理だけにとどまらず、洗練された動物実験環境の提供を研究者に行い、またさらに動物実験の立案や手技などに関するコンサルテーションに応じている。2017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15部門等からあわせて747名 (2018年3月31日時点) であり、前年度と比べて約50名増加した。この傾向は数年来続いており、

本学で実施される医科学研究において、実験動物研究施設の果たす役割と重要性が年々増していることを表していると考えられる。当施設では、本学の研究者が動物実験を行うためのコアファシリティとして、多様化する in vivo 研究技術や実験動物種に対応すると同時に、3Rs の精神に則って、少ない動物数で低侵襲的に高機能解析を実施可能な環境の整備を推し進めている。施設の高機能化を図るべく、嘉糠洋陸施設長の指示のもと、櫻井達也講師が中心となって、高性能 in vivo イメージング機器群や実験動物用麻酔器等の実験機器の使用環境の整備と動物飼育室・飼育室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 2017 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、櫻井講師が、コース研究室配属で配属となった 2 名の医学部生（3 年生）を担当し、6 週間にわたり実験を実施したほか、コース外国語Ⅲのユニット「医学英語専門文献抄読Ⅰ」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。また、医学部生（3 年生）を対象としたコース臨床基礎医学のユニット「寄生虫と感染」の講義およびユニット「寄生虫学実習」の一部を担当した。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行くことが望まれる。

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書審査の講師・審査員を担当した他、随時、動物実験計画申請者からのコンサルテーションに応じた。

## 3. 研究

研究概要に示したように、施設教職員が各々の専門領域の下で研究活動を展開した。また、施設利用者との共同研究も積極的に行い、学会発表等を行った。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Kurihara S, Fujioka M<sup>1)</sup>, Yoshida T, Koizumi M, Ogawa K<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> Keio Univ), Kojima H, Okano JH. A surgical procedure for the administration of drugs to the inner ear in a non-human primate common marmoset (*Callithrix jacchus*). *J Vis Exp* 2018; 132: e56374.

### III. 学会発表

- 1) 小泉 誠. (基盤技術チュートリアル「麻酔・行動トレーニング・健康管理」)「実践的な麻酔法」東京慈恵会医科大学におけるマーモセット麻酔管理の実際. 第 7 回日本マーモセット研究会大会. 京都, 1 月.

## アイソトープ実験研究施設

教授：尾尻 博也 放射線診断学  
(兼任)  
教授：朝倉 正 がんの生化学  
講師：箕輪はるか 放射線化学・生物

### 教育・研究概要

#### I. プロテアソーム阻害剤耐性細胞の上皮間葉転換 (EMT) 誘発における DUSP6 を介した ERK1/2 シグナル伝達系の関与

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

Ishikawa/EXM で DUSP6 の発現抑制と Fos-related antigen 1 (Fra1) の発現亢進が見られた。ERK1/2 によるシグナル伝達系において ERK2 リン酸化 (活性化) は Fra1 をリン酸化し、その結果 ZEB1/2 を発現誘導することが報告されている。Ishikawa に Fra1 を強制発現させると ZEB1 に誘発された E-cadherin 発現抑制を引き起こした。さらに、Ishikawa の DUSP6 ノックダウン、あるいは DUSP6 の阻害剤 (E)-2-Benzylidene-3-(cyclohexylamino)-2,3-dihydro-1H-inden-1-one (BCI) で活性を阻害すると、Fra1 発現亢進と E-cadherin 発現抑制を引き起こした。一方、Ishikawa/EXM への DUSP6 強制発現は Fra1 と ZEB1 の発現抑制に伴って E-cadherin 発現を誘導した。

これらのことから、Ishikawa/EXM における DUSP6 の消失は Fra1 発現亢進を介した ZEB1 発現誘導を引き起こし、E-cadherin 発現を消失させたと考えられた。

すでに、ZEB1 発現に miR200 family の関与を明らかにしているため、今後 Fra1 による miR200 の発現抑制について検討していく。

#### 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、X線照射による DNA 損傷を分析した。試料として西新橋橋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森ヶ崎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。X線照射装置 MBR-1520R-3 (Hitachi Power Solutions) により 250 Gy の X線をクマムシに照射し、DNA の損傷を Comet Assay Kit ESII (Trevigen) を用いてコメットアッセイ法により分析した。クマムシ細胞中の DNA を電気泳動後染色し、細胞イメージアナライザー ArrayScan XTI (Thermo Fisher Scientific) でコメット像を観察した。1試料あたり 1,000~8,000個の細胞を分析した結果、オニクマムシ、ゲスイクマムシとも、X線照射群は未照射群に比べ全細胞数が少なくコメット長が長くなっていた。250Gy の X線照射によりクマムシの行動に変化はないが、DNA は損傷を受けていることを示す。今後は定量的な解析を行い、DNA 損傷回復についての詳細を調べる予定である。

#### III. 放射性降下物の環境中における追跡および測定法の開発

2011年3月に起きた福島第一原子力発電所事故により環境中に放出された放射性物質の分布と挙動について調査を行った。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 50Wx8) 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) で測定した。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。この方法を海水試料 1L に適用し、検出下限値 0.02 Bq・L<sup>-1</sup> にて分析できた。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思われる。

#### IV. ラドンに関する研究

トロンは、岩石・土壌に含まれるトリウムの崩壊により生じる気体の放射性同位元素 (RI) であり、ラドンの同位体でもある。トロンや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。最近、ラドン温泉に抗腫瘍効果があると期待されているが、呼気により体内に取り込まれたトロンが効果を発揮しているかどうかを検討している。

#### 「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 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。2017 年度は、14 講座・研究室の 42 名、2 カリキュラムの 12 名の合計 54 名 (うち女性 19 名) が実験・研究を行った。昨年度に比べ、3 講座・研究室が増加し利用者数も 43 名から 54 名へと増加した。RI 受入件数は 10 件と減少し、使用核種は  $^{32}\text{P}$ ,  $^{51}\text{Cr}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{134}\text{Cs}$ ,  $^{137}\text{Cs}$  などであり、使用量合計は 512MBq と減少した。RI の利用者数はここ数年 40~60 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とともに、コールド実験も推進し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。特に、動物飼育室・実験室を整備したことで需要が高まり、延べの利用時間は倍増した。

現在、施設内で使用できる密封されていない RI として使用許可を受けている核種は  $^3\text{H}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{33}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{45}\text{Ca}$ ,  $^{51}\text{Cr}$ ,  $^{54}\text{Mn}$ ,  $^{59}\text{Fe}$ ,  $^{60}\text{Co}$ ,  $^{75}\text{Se}$ ,  $^{85}\text{Sr}$ ,  $^{89}\text{Sr}$ ,  $^{90}\text{Sr}$ ,  $^{109}\text{Cd}$ ,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{131}\text{I}$ ,  $^{134}\text{Cs}$ ,  $^{137}\text{Cs}$ ,  $^{152}\text{Eu}$  である。

##### 2. 研究

「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シグナル伝達系を検索している。また、薬剤耐性の克服薬の候補分子としてウコンの成分でもあるクルクミンについて検討を始めた。さらに、放射線耐性遺伝子の検索にも着手している。

「放射性降下物の環境中における追跡」では、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・迅速な分析法をさらに改良し、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、温泉中に含まれるラドンの同位体であるトロンの吸引により、抗腫瘍効果が期待され検討を始めた。

##### 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、コース研究室配属では 4 名が 6 週間の実習を行った。またコース基礎医科学 I のユニット「分子から生命へ」では講義・演習・実習を担当しており、コース基礎医科学 II のユニット「血液・造血管系」、コース臨床基礎医学のユニット「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 (予備日を含めて 6 日間) の実習を行い、5 名が受講した。

一方、教職員が施設を有効に利用できるよう、放射線障害防止法に基づく教育訓練を年 7 回実施し 71 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の理事として、第 1 回勉強会を 6 月 3 日に、第 2 回勉強会を 2018 年 3 月 4 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 2018 年 2 月 22 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) Ohkawa K, Asakura T, Tsukada Y, Matsuura T. Antibody to human  $\alpha$ -fetoprotein inhibits cell growth of human hepatocellular carcinoma cells by resuscitating the PTEN molecule: in vitro experiments. *Int J Oncol* 2017; 50(6): 2180-90.

### Ⅲ. 学会発表

- 1) 朝倉 正, 箕輪はるか, 堀内 公子, 吉川英樹, 岸本充弘, 小山由起, 池内新司. プロテアソーム阻害剤に耐性を獲得したがん細胞における EMT 誘発機構 (Mechanism of epithelial-mesenchymal transition (EMT) induction in proteasome inhibitor-resistant cancer cells). 第 134 回成医会総会. 東京, 10 月.
- 2) Minowa H, Kato Y, Ogata Y. Rapid separation and easy measurement using plastic scintillator for radiostrontium in seawater. LSC2017: Advances in Liquid Scintillation Spectrometry. Copenhagen, May.
- 3) Kato Y, Minowa H, Ogata Y. Development of a method to measure filter sample using plastic scintillator. LSC2017: Advances in Liquid Scintillation Spectrometry. Copenhagen, May.
- 4) 箕輪はるか, 北 和之, 篠原 厚, 河津賢澄, 二宮和彦, 稲井優希, 大槻 勤, 木野康志, 小荒井一真, 齊藤 敬, 佐藤志彦, 末木啓介, 高宮幸一, 竹内幸生, 土井妙子, 上杉正樹, 遠藤 暁, 奥村真吾, 小野貴大, 小野崎晴佳, 勝見尚也, 神田晃充, グエンタットタン, 久保謙哉, 金野俊太郎, 鈴木杏菜, 鈴木正敏, 鈴木健嗣, 高橋賢臣, 竹中聡汰, 張 子見, 中井 泉, 中村駿介, 南部明弘, 西山雄大, 西山純平, 福田大輔, 藤井健悟, 藤田将史, 宮澤直希, 村野井友, 森口祐一, 谷田貝亜紀代, 山守航平, 横山明彦, 吉田 剛, 吉村崇. 福島第一原子力発電所近傍における事故 5 年後の土壤中放射性物質の調査初期結果. 日本地球惑星科学連合 2017 年大会. 千葉, 5 月.
- 5) 箕輪はるか, 加藤結花, 緒方良至. 放射性ストロンチウムの簡易迅速分析法 I: イオン交換法を用いた海水中ストロンチウムの化学分離. 第 54 回放射線・アイソトープ研究発表会. 東京, 7 月.
- 6) 加藤結花, 箕輪はるか, 緒方良至. 放射性ストロンチウムの簡易迅速分析法 II: プラスチックシンチレータを用いた濾紙上試料の測定. 第 54 回放射線・アイソトープ研究発表会. 東京, 7 月.
- 7) 箕輪はるか, 吉川英樹, 中間茂雄, 佐藤志彦, 末木啓介. 福島第一原子力発電所近傍におけるダスト中の放射性セシウム含有粒子の分布調査. 2017 日本放射化学会年会・第 61 回放射化学討論会. つくば, 9 月.
- 8) Minowa H, Kato Y, Ogata Y. A rapid and convenient method with ion exchange resin for radiostrontium separation in seawater. APSORC17 (6th Asia-Pacific Symposium on Radiochemistry). Jeju, Sept.
- 9) Kato Y, Minowa H, Ogata Y. Measurement of radiostrontium with plastic scintillator using a liquid scintillation system. APSORC17 (6th Asia-Pacific Symposium on Radiochemistry). Jeju, Sept.
- 10) 加藤結花, 箕輪はるか, 緒方良至. プラスチックシ

ンチレータボットルを用いた放射性ストロンチウムの測定法の開発. 第 19 回「環境放射能」研究会. つくば, 3 月.

## GMP 対応細胞・ベクター産生施設

教授：本間 定 腫瘍免疫学  
講師：大前トモ子 細胞培養施設管理・運営

### 教育・研究概要

#### I. 悪性膠芽腫に対する樹状細胞ワクチン療法

本施設を利用した悪性膠芽腫に対する樹状細胞ワクチンの作製は、昨年度、本学の第3種認定再生医療等委員会により承認を受け、その後、厚労省地方厚生局長に受理されたため、法的手続きのための中断を経て再開された。脳神経外科学と悪性腫瘍治療研究部との共同研究で行われている本臨床研究は、適応症例数の増加、長期経過観察症例の増加のため、本施設の使用頻度も高く、安定した作業が進められている。

#### II. 真珠腫術後難聴の予防のための鼻粘膜細胞シートを用いた再生医療

中耳真珠腫の術後は、中耳腔の肉芽形成による閉鎖や耳小骨の癒着などにより聴力の回復が障害される例があり、この予防には術後中耳腔の早期の上皮化が重要と考えられている。耳鼻咽喉科ではこの問題を解決するために、術前に患者の鼻粘膜を採取・培養して上皮細胞シートを形成させ、真珠腫の手術時にこの細胞シートを中耳に貼り付けて早期の上皮化を促進し、術後の聴力の低下を防止する臨床研究を遂行している。症例数が重ねられてきているが、本施設を利用して培養された患者鼻粘膜由来上皮細胞は微生物汚染などの事故もなく、患者への移植後も関連の有害事象は認めず安全に移植されている。

### 「点検・評価」

「悪性膠芽腫に対する樹状細胞ワクチン療法」と「鼻粘膜細胞シートを用いた真珠腫術後の再生医療」では、本施設を利用して培養した細胞を患者に投与する臨床研究が活発に行われており、その作業プロセスも定着しつつある。樹状細胞ワクチン療法は既報のように成人多発性膠芽腫において有効性が示されたため、小児悪性脳腫瘍に対しても術後の再発予防を目指した臨床研究の準備が進められている。小児科、脳神経外科、悪性腫瘍治療研究部の共同研究で、来年度から実際の臨床試験が開始される予定である。幸い、小児脳腫瘍領域においても、樹状細胞ワクチンの作製方法が成人の場合と同一であるため、従来まで脳神経外科の使用していた生産室と人員を

そのまま小児脳腫瘍の治療に充てることが可能である。一方、鼻粘膜細胞シートを用いた真珠腫術後の再生医療は順調に症例が重ねられ、その効果には社会的な注目や期待が集まっている。このように利用状況は好調であるが、今後、培養作業に従事する人員の不足、施設内生産室の確保・運営、老朽化しつつある現行施設の維持保全のための経費確保に問題が生ずる可能性は少なくない。実際、現施設は現行のプロジェクトで占有されており、新規プロジェクトの参入は不可能な状態にある。

西新橋再整備計画により新外来棟の建設が進められている。その一部に本施設と同様の機能を有する新 cell processing center の設置が検討されている。これまで当施設で得られた知識と経験を生かして、細胞治療に対する新たな社会的規制や要請を満たした施設の完成が望まれる。

## 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。本年度も引き続き，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計測を第三病院放射線部とともに行った。評価の対象部位を大腿部だけでなく，下腿，上肢などに拡大し，それぞれの部位での骨格筋の変形を計測して四次元人体モデルの評価を行った。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。

#### 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について，その構造や素材の改良を行っている。

#### III. 様々な手術手技に対応した手術シミュレータの開発

術前の患者のX線CTデータを用い，開腹下手

術や鏡視下手術など様々な手術に対応可能なシミュレータの開発を行っている。本年度は，術前の手術シミュレーションと術中のナビゲーションシステムのさらなる融合として，後述のナビゲーション手術の臨床試験で記録した手術器具の軌跡を手術シミュレーションシステム上で再現し，術後に手術の評価が可能なシステムの開発を開始した。また，本年度から科学研究費・基盤研究（A）の研究課題として採択された実空間への四次元画像表示システムの開発では，要素技術となるいくつかの機構の設計と作製を行い，その評価を行った。

#### IV. 術中ナビゲーションシステムの開発

術中に術野の奥に存在する血管や腫瘍などを三次元形状モデルとして術野画像上に重ね合わせて表示し，より直感的な術中ナビゲーションが可能なシステムの開発を行っている。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。本年度は，術中にナビゲーションシステムをさらに有効利用するために，切除に用いる手術器具の先端位置を常に計測し，計画した切除面や腫瘍からのマージンの領域との距離を術者に情報として提供する機能と，手術器具の先端位置を記録し術後に再現することができる機能の開発を開始した。また産婦人科領域における鏡視下手術のためのナビゲーションシステムの開発も引き続き行っている。

#### 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。これまでに開発してきた解析技術を応用し，本年度からは環境省からの依頼により天然記念物指定されている動物の交通事故死の原因の解析も開始した。

#### 「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のユニット「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。3年生のコース研究室配属では2名の学生を受け入れ，研究テーマ「医用高次元画像の基礎と応用」としてモーションキャプチャ

を用いたスクワット動作の解析を行った。学生たちは研究テーマの設定，研究計画の策定，自ら被験者となった実験など，最後まで研究に真剣に取り組み，良い結果を得ることができた。また大学院教育では，2名（外科からの再派遣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。それぞれが学会発表を活発に行うなどし，優れた研究成果を挙げている。

研究については，4年度目となった文部科学省科学研究費・新学術領域研究（研究領域提案型）の「医用画像に基づく計算解剖学の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や，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，本年度から開始した科学研究費・基盤研究（A）の研究課題「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」についてはシステムの基本設計と要素技術の開発を行い，当初の計画通り順調に進んでいる。

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継続しており，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, Suzuki N, Hattori A, Marumo K. Comparison of intercuneiform 1-2 joint mobility between hallux valgus and normal feet using weight-bearing computed tomography and 3-dimensional analysis. *Foot Ankle Int* 2018; 39(3) : 355-60.

### III. 学会発表

- 1) 安田淳吾，矢永勝彦，恩田真二，藤原佑樹，兼平 卓，二川康郎，岡本友好，大木隆生，鈴木直樹，服部麻木。（シンポジウム8：肝切除におけるシミュレーション

およびナビゲーション技術の最前線）イメージガイド型ナビゲーションの肝切除術への応用。第117回日本外科学会定期学術総会。横浜，4月。

- 2) 鈴木直樹，服部麻木，北川 久，橋爪 誠。軟組織変形を伴う四次元人体モデルの開発と評価。第56回日本生体医工学会大会。仙台，5月。
- 3) 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。タブレット型PCを用いた開腹手術用イメージガイド下ナビゲーションシステムの開発。第56回日本生体医工学会大会。仙台，5月。
- 4) 服部麻木，安田淳吾，岡本友好，藤原佑樹，二川康郎，恩田真二，矢永勝彦，鈴木直樹。肝胆膵領域における外科手術のためのタブレットPC型ナビゲーションシステム。第36回日本医用画像工学会大会。岐阜，7月。
- 5) 鈴木直樹，服部麻木，北川 久，橋爪 誠。MRIによる骨格筋動態の計測法の開発と筋変形の四次元表示。第36回日本医用画像工学会大会。岐阜，7月。
- 6) Kimura T, Kubota M, Taguchi T, Hattori H, Minagawa K, Suzuki N, Hattori A, Marumo K. Mobility changes in the first TMT joint after proximal osteotomy for hallux valgus evaluated by weightbearing CT and a 3D analysis system. *AOFAS (American Orthopaedic Foot & Ankle Society) 2017 Annual Meeting*. Seattle, July.
- 7) Kimura.T, Kubota M, Taguchi T, Hattori H, Minagawa K, Suzuki N, Hattori A, Marumo K. 3D analysis of intercuneiform 1-2 joint mobility in normal vs. hallux valgus using weightbearing CT. *IFFAS 2017 (The 6th Triennial International Federation of Foot & Ankle Societies Scientific Meeting)*. Lisbon, Sept.
- 8) 安田淳吾，恩田真二，二川康郎，岡本友好，矢永勝彦，鈴木直樹，服部麻木。肝臓ナビゲーション手術による過去の時相CTを用いたvanishing tumorの切除。第26回日本コンピュータ外科学会大会。名古屋，10月。
- 9) 高木偉博，服部麻木，鈴木直樹。婦人科腹腔鏡下悪性腫瘍手術におけるナビゲーション手術の基礎的検討。第26回日本コンピュータ外科学会大会。名古屋，10月。
- 10) 服部麻木，安田淳吾，岡本友好，兼平 卓，二川康郎，恩田真二，矢永勝彦，鈴木直樹。肝胆膵領域の手術ナビゲーションに適したユーザインタフェースと機能の開発。第26回日本コンピュータ外科学会大会。名古屋，10月。
- 11) 木村 正，窪田 誠，鈴木直樹，服部麻木，丸毛啓史。外反母趾患者における近位骨切り手術前後のTMT関節の可動性変化。第26回日本コンピュータ外科学会大会。名古屋，10月。
- 12) 木村 正，窪田 誠，服部英和，皆川和彦，磯谷綾

- 子, 鈴木直樹, 服部麻木, 斎藤 充, 丸毛啓史. 近位骨切り術による外反母趾手術前後の TMT 関節の可動性変化～荷重位 CT と 3 次元解析システムを用いて～. 第 32 回日本整形外科学会基礎学術総会, 宜野湾, 10 月.
- 13) 木村 正, 窪田 誠, 服部英和, 皆川和彦, 磯谷綾子, 鈴木直樹, 服部麻木, 丸毛啓史. 近位骨切り術による外反母趾手術前後の母趾列の可動性変化～荷重位 CT と 3 次元解析システムを用いて～. 第 42 回日本足の外科学会・学術集会, 11 月, 名古屋.
- 14) 鈴木直樹. (特別講演 2) VR (仮想現実) 技術の整形外科領域での臨床応用と可能性. 第 12 回日本 CAOS 研究会, 大阪, 3 月.

## 臨床医学研究所

- 教授：大橋 十也 小児学, 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)
- 教授：渡部 文子 神経科学, 神経生理学
- 講師：河野 緑 臨床微生物学  
(臨床検査医学講座より出向中)

### 教育・研究概要

2017 年度は大橋十也(所長, 兼任)と佐々木敬(副所長, 専任)に加え渡部文子(専任)が着任した。また年度途中より助教(特任)の永瀬将志が着任した。教員としては河野 緑(臨床検査医学講座より出向)ならびに吉澤幸夫, 研究技術員として湯本陽子ならびに青木正隆(実験動物研究施設), 事務員として吉澤麻貴が研究所の業務に携わった。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, 医学部ならびに大学院における学生教育にあたった。コース研究室配属では医学科 3 年生 2 名を得て, 電気生理学的手法を用いた研究活動を指導した。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(ヒト進行膵臓癌に対する WT1 ワクチン療法ほか), 臨床検査医学講座(動脈硬化性疾患リスクとリポ蛋白ほか)等からの一般研究員が存分に活動できるよう支援を行い, それぞれの研究テーマに進捗があった。

### I. 生体ガス(呼気)中の揮発性有機化合物(VOCs)の分析と先制医療への応用

ヒトの呼気には 200 種以上の VOCs がガスとして存在しており, それらの多くは生体内における物質代謝に起因している。それゆえ, 病態ごとに存在する VOCs の種類が異なることが予想され, 無侵襲の早期診断, 先制医療への応用が期待される場所である。このたび私達は炎症性病態患者の呼気ガス中の VOCs の分析をガスクロマトグラフィー質量分析(GC-MS)により行い, 量的, 質的に健常者とは異なる VOCs の探索を開始した。検出された VOCs の同定は NIST (National Institute of Standards and Technology) によって編集された質量スペクトルデータベースを用いて行った。疾患との関連分析は多変量解析を用い, 炎症性病態患者特異的な VOCs の探索と物質名が未同定となった質量スペクトルを含めた総質量スペクトルを用いて炎症

病態患者特異的な質量スペクトルパターンの探索を行った。各種病態患者の呼吸は葛飾医療センター総合内科（根本昌実教授）において採取し、GC-MSについては基盤研究施設（細胞生物学） 岩本武夫教授との共同にて行われた。本研究は佐々木敬が研究代表者を務める東京慈恵会医科大学萌芽の共同研究推進費などにより行われた。

## II. 膵島の構造・機能連関に関する研究

膵島 $\beta$ 細胞は細胞周囲のグルコース濃度に依存してインスリンを分泌する機能（Glucose-Stimulated Insulin Secretion: GSIS）を持つ。生体の膵内分泌の構造単位である膵島においては $\beta$ 細胞が単独で存在するのではなく、他の内分泌細胞や神経堤由来の Schwann 細胞などに3次元的に取り囲まれた構造を持ち、インスリン分泌もこれらの細胞との間での作用により複雑な調節がなされているが、この構造・機能連関は未だ明らかではない。そこでマウス由来培養 $\beta$ 細胞株 Min6 細胞とマウス astrocyte/Schwann 由来の培養細胞 IMS32 細胞をマトリゲル（基底膜マトリックス）内にて3次元培養した結果、単独に比べて IMS32 と共培養することにより Min6 の GSIS 3 倍に増加することが明らかになった。さらにこれらを共に3次元培養した場合の形状を観察するため、培養状態のまま観察の可能なオールインワン型デジタル顕微鏡を用いて観察した。3次元の培養は微小重力環境下に培養が可能である microgravity environment culture system (ZEROMO) を CO2 incubator 内に設置して行った。この培養状態をデジタル顕微鏡により観察したところ、通常重力 1G 下での培養に比べ微小重力下では細胞が大きくなり、プレートから内腔に向かって立体的に増殖していることが観察された。

Min6 細胞と IMS32 細胞の共培養によるインスリン分泌量の増加は細胞間の分子、特に Gap junction を構成する Connexin 36 (GJD2) タンパクが関与している可能性が示唆される。これを確認するため CRISPR/Cas9 を用いたゲノム編集により Gjd2 遺伝子の欠損した IMS32 細胞を作成中である。Gjd2 欠損の IMS32 細胞が Min6 細胞のインスリン分泌量を増強しうるかどうかが、また親株に比べ共培養した際に形態的にどのような変化が観察されるのかは重要であり、これらの検討を計画している。これらの研究は佐々木敬が研究代表者を務める科研費・基盤研究 (C) などによった。

## III. 糖尿病治療における体組成変化に関する研究

糖尿病の治療では、体脂肪の減少とともに骨格筋量の減少/sarcopenia、骨塩減少、さらにそれに基づくフレイルへの進行が懸念されている。私達は新規糖尿病治療薬 SGLT2 阻害薬開始後 1 年の間、DXA 法により正確に体組成を測定し、体脂肪の減少は治療開始前の体脂肪量に逆相関すること、骨格筋量の減少は限定的であることなどを発見し論文投稿した。

## IV. 情動制御における扁桃体の神経回路の解析

快・不快や好き・嫌いといった情動は、進化的には「毒や危険を避け、安全な食べ物や巣を選ぶ」という生存にとって大切な意義を持つ。一方で、糖尿病や COPD、リウマチなどの精神疾患とは一見無関係な慢性疾患においても、うつ、慢性痛、味覚障害、快情動の欠落（アンヘドニア）などの情動制御破綻から患者の QOL を大きく損なっている。本研究では、このような情動制御の中核として五感を通じた感覚情報とストレスや飢餓などの内的情報が集約する扁桃体の神経回路に着目した。これまでの研究で、橋にある腕傍核から扁桃体中心核への経路（直接経路）が恐怖記憶の形成に必要であることを見出している。

2017 年度は、直接経路の光遺伝学的操作による人工的活性化が忌避信号として機能することを Y 字型迷路を用いて見出した（投稿準備中）。また、遺伝子改変マウスを用いて、痛みペプチドとして知られるカルシトニン遺伝子関連ペプチド (CGRP) が直接経路のシナプス可塑性に必須の役割を担うことを見出した (Shinohara K, et al. Eur J Neurosci 2017)。さらに共同研究として、記憶痕跡 (Engram) の制御に関する新規の知見を報告した (Yokose J, et al. Science 2017)。異なる 2 種類の恐怖記憶を連合する記憶課題を与えた際、それぞれの記憶痕跡が個別に形成され、その細胞集団には一部重複がある。連合課題の想起には、この重複した細胞集団のみが特異的な役割を担うことを世界で初めて見出した。さらに現在、遺伝子治療研究部との共同研究により、ムコ多糖症 II 型モデルマウスにおける高次脳機能の解析および遺伝子治療によるその介入の研究に従事している。本研究は渡部文子が研究代表者を務める科研費・基盤研究 (C)、新学術研究、および研究分担者を務める CREST、ならびに大橋十也センター長が代表を務める国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED) などの支援により行われた。

## 「点検・評価」

佐々木研究グループにおける睥島研究では、従来のマウスで行った検討に加えヒト睥島の遺伝子発現を疾病と関連づけて解析することで展開が期待される。また新規に開始した生体ガスについての研究はAIを用いた臨床応用も含めて飛躍的な展開を期待できる。

渡部文子の着任に伴い、研究所として大学と協調して実験機器の設置や実験室の整備に努めた。本研究グループは遺伝子治療研究部との共同研究の推進、扁桃体神経回路の解析、および情動行動の操作・介入を通して成果が大いに期待される。

診療部への研究支援については研究部としての活動だけではなく、附属病院診療部における研究の発展に重要であると考えられ、今後も使命感を持って進めるものである。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Okita N<sup>1)</sup>, Higami Y<sup>2)</sup>, Fukai F<sup>2)</sup>, Kobayashi M<sup>2)</sup>, Mitarai M<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> Sasaki Inst), Sekiya T<sup>2)</sup> (<sup>2</sup> Tokyo Univ Sci), Sasaki T. Modified Western blotting for insulin and other diabetes-associated peptide hormones. *Sci Rep* 2017; 7(1) : 6949.
- 2) Seino Y (Kansai Electric Power Hosp), Yabe D (Kansai Electric Power Med Res Inst), Sasaki T, Fukatsu A (Yachiyo Hosp), Imazeki H<sup>1)</sup>, Ochiai H<sup>1)</sup>, Sakai S<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> Taisho Pharmaceutical). Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor luseoglitoflozin added to glucagon-like peptide 1 receptor agonist liraglutide improves glycemic control with bodyweight and fat mass reductions in Japanese patients with type 2 diabetes: A 52-week, open-label, single-arm study. *J Diabetes Investig* 2018; 9(2) : 332-40.
- 3) 黒瀬 健<sup>1)</sup>, 稲垣暢也 (京都大), 深津敦司 (八千代病院), 佐々木敬, 北島壮一 (大正製薬), 清野 裕<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> 関西電力病院). 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 (最終報告). *薬理と治療* 2017; 45(4) : 559-69.
- 4) 佐々木敬, 玉置浩之<sup>1)</sup>, 坂井莊一<sup>1)</sup>, 寒川能成<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> 大正製薬). 日本人 2 型糖尿病患者に対する SGLT2 阻害薬ルセオグリフロジンの増量効果の検討 国内第Ⅲ相 52 週投与試験の併合解析. *Prog Med* 2017; 37(6) : 769-76.
- 5) Shinohara K, Watabe AM, Nagase M, Okutsu Y, Takahashi Y, Kurihara H (Tokyo Univ), Kato F. Essential role of endogenous calcitonin gene-related

peptide in pain-associated plasticity in the central amygdala. *Eur J Neurosci* 2017; 46(6) : 2149-60.

- 6) Manita D (TOSHO), Yoshida H, Hirowatari Y (Saitama Pref Univ). Cholesterol levels of six fractionated serum lipoproteins and its relevance to coronary heart disease risk scores. *J Atheroscler Thromb* 2017; 24(9) : 928-39.
- 7) Tomono Y, Hiraishi C, Yoshida H. Age and sex differences in serum adiponectin and its association with lipoprotein fractions. *Ann Clin Biochem* 2018; 55(1) : 165-71.
- 8) Uchiyama K, Aiki H, Matsumura A, Saruta K, Yuasa A, Ito Z, Takami S, Saito K, Ohtaki Y, Suzuki S, Hayashi S, Koido S, Yoshida H, Ohkusa T, Saruta M. The efficacy of the consumption of n-3 polyunsaturated fatty acids for the maintenance of remission in patients with inflammatory bowel disease. *Food and Nutrition Sciences* 2018; 9(2) : 105-18.
- 9) Ito Z, Takakura K, Suka M, Kanai T, Saito R, Fujioaka S, Kajihara M, Yanagisawa H, Misawa T, Akiba T, Koido S, Ohkusa T. Prognostic impact of carbohydrate sulfotransferase 15 in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma. *Oncol Lett* 2017; 13(6) : 4799-805.
- 10) Nishida S<sup>1)</sup>, Ishikawa T<sup>2)</sup>, Egawa S<sup>3)</sup>, Koido S, Yanagimoto H<sup>4)</sup>, Ishii J<sup>5)</sup>, Kanno Y<sup>6)</sup>, Kokura S<sup>2)</sup>, Yasuda H<sup>2)</sup> (<sup>2</sup> Kyoto Pref Univ Med), Oba MS<sup>7)</sup>, Sato M<sup>7)</sup> (<sup>7</sup> Yokohama City Univ), Morimoto S<sup>1)</sup>, Fujiki F<sup>1)</sup>, Eguchi H<sup>1)</sup>, Nagano H<sup>1)</sup>, Kumanogoh A<sup>1)</sup>, Unno M<sup>3)</sup> (<sup>3</sup> Tohoku Univ), Kon M<sup>4)</sup> (<sup>4</sup> Kansai Med Univ), Shimada H<sup>5)</sup> (<sup>5</sup> Toho Univ), Ito K (Sendai City Med Ctr), Homma S, Oka Y<sup>1)</sup>, Morita S (Kyoto Univ), Sugiyama H<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> Osaka Univ). Combination gemcitabine and WT1 peptide vaccination improves progression-free survival in advanced pancreatic ductal adenocarcinoma: a phase II randomized study. *Cancer Immunol Res* 2018; 6(3) : 320-31.

### II. 総 説

- 1) 佐々木敬. SGLT2 阻害薬によるケトン体の上昇の意味は? 心血管イベントのリスク減少機序としては、高ケトンよりも血圧低下、体液減少、交感神経の過緊張の解除が有力. *医事新報* 2017; 4882 : 62-3.
- 2) 渡部文子. 【うま味と脳: うま味が脳を育てる】味覚による快・不快情動の制御機構. *日味と匂会誌* 2017; 24(2) : 81-5.
- 3) Yoshida H. Determination of fasting and non-fasting cholesterol levels of low- and high-density lipoproteins with homogenous assays: a promising reli-

able way to assessment of dyslipidemia. J Atheroscler Thromb 2017; 24(6) : 569-71.

- 4) 吉田 博. 【臨床検査の最前線 - 将来の検査を展望する】代謝 脂質異常症の診断. 医のあゆみ 2017; 263(13) : 1075-80.
- 5) 吉田 博. 【動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2017年版をひも解く - 食事と運動の視座から】動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2017年版の改訂のポイント. 臨栄養 2017; 131(6) : 772-5.
- 6) 吉田 博. 動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2017年版をひも解く - 食事と運動の視座から. 臨栄養 2017; 131(6) : 771.
- 7) 平石千佳, 吉田 博. 【脂質異常症診療が変わる新GLの特徴から新薬の使い方まで】脂質異常症に関わる基本的な検査値の読み方. 薬事 2017; 59(16) : 3275-82.
- 8) 平石千佳, 吉田 博. 【病態から学ぶ生化学】脂質代謝・動態から考える脂質異常症の病態と治療. 臨検査 2017; 61(8) : 920-7.
- 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.
- 10) Koido S, Okamoto M<sup>1)</sup>, Kobayashi M<sup>1)</sup>, Shimodaira S (Kanazawa Med Univ), Sugiyama H<sup>1)</sup> (Osaka Univ). Significance of Wilms' tumor 1 antigen as a cancer vaccine for pancreatic cancer. Discov Med 2017; 24(130) : 41-9.

### III. 学会発表

- 1) 沖田直之, 樋上賀一<sup>1)</sup>, 深井文雄<sup>1)</sup>, 小林正樹<sup>1)</sup> (1 東京理科大), 御手洗光来<sup>2)</sup>, 関谷剛男<sup>2)</sup> (2 佐々木研究所), 佐々木敬. Western blottingのプロトコール改変による insulin 及び糖尿病関連ペプチドホルモンの定量検出の実現. 第60回日本糖尿病学会学術集会. 名古屋, 5月. [糖尿病 2017; 60(Suppl.1) : S-465]
- 2) 黒瀬 健<sup>1)</sup>, 稲垣暢也 (京都大), 深津敦司 (八千代病院), 佐々木敬, 笠井良樹<sup>2)</sup>, 北島壮一<sup>2)</sup> (2 大正製薬), 清野 裕<sup>1)</sup> (1 関西電力病院). SGLT2阻害薬ルセオグリフロジンの長期使用における安全性と有用性の検討 長期使用に関する特定使用成績調査(中間報告). 第60回日本糖尿病学会学術集会. 名古屋, 5月. [糖尿病 2017; 60(Suppl.1) : S-304]
- 3) 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). SGLT2阻害薬による治療に伴う体組成の変化と代謝の連関 52週間の前向き研究 LIGHT Study. 第60回日本糖尿病学会学術集会. 名古屋, 5月. [糖尿病 2017; 60(Suppl.1) : S-279]
- 4) 矢部大介 (関西電力医学研究所), 佐々木敬, 深津

敦司 (八千代病院), 今関寿恵<sup>1)</sup>, 落合秀和<sup>1)</sup>, 坂井 莊一<sup>1)</sup> (1 大正製薬), 清野 裕 (関西電力病院). リラグルチド単独で血糖コントロール不十分な2型糖尿病患者へのルセオグリフロジン追加投与時の長期安全性・有効性に関する検討. 第60回日本糖尿病学会学術集会. 名古屋, 5月. [糖尿病 2017; 60(Suppl.1) : S-147]

- 5) 小川篤美, 石崎知子, 細田暁彦, 種村陽子, 篠田良行, 赤石定典, 湯浅 愛, 小沼宗大, 濱 裕宣, 佐々木敬, 吉田 博. 健常者における麦飯と主菜の併用による食後血糖上昇の検討. 第12回日本機能性食品医学学会総会. 京都, 12月. [機能食品と薬理栄養 2017; 11(3) : 253]
- 6) 杉原聡子, 石崎知子, 早乙女恵, 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, 濱 裕宣, 佐々木敬, 吉田 博. 健常者における麦飯と主菜の併用による食後血糖上昇の検討. 第39回日本臨床栄養学会総会. 幕張, 10月. [New Diet Ther 2017; 33(2) : 243]
- 7) 佐々木敬. (ランチョンセミナー3) SGLT2阻害薬による治療に伴う体組成変化と代謝の連関: LIGHT study. 第31回日本臨床内科医学会. 大阪, 10月. [日臨内科医会誌 2017; 32(3) : 451]
- 8) 根本昌実, 溝渕杏子, 佐々木敬, 藤本 啓, 比企能人, 大橋十也, 宇都宮一典. 日本人1型糖尿病家系における非HLA遺伝子の連鎖と両親からの遺伝様式の検討. 第21回日本適応医学学会学術集会. 東京, 12月. [適応医 2017; 21(1) 19]
- 9) 渡部文子. 味覚による快・不快情動の制御機構. うま味研究会公開シンポジウム「うま味と脳: うま味が脳を育てる」. 東京, 6月.
- 10) 渡部文子. (教育講演) 情動の神経回路基盤. 第40回日本神経科学大会. 千葉, 7月.
- 11) 渡部文子. (企画シンポジウム1: 日中合同シンポジウム-FAOPS2019に向けて-) 情動行動を制御する扁桃体神経回路基盤. 第95回日本生理学会大会. 高松, 3月.
- 12) 吉田 博. (会長講演) 健康長寿と歩む機能性食品 ~脂質異常症と動脈硬化の視座から~. 第15回日本機能性食品医学学会総会. 東京, 12月.
- 13) 吉田 博. (シンポジウム) 動脈硬化の総論. 第9回日本未病システム学会近畿地方会・第16回未病臨床検査セミナー. 大阪, 12月.
- 14) 吉田 博. (シンポジウム4: 脂質関連マーカーのUpdate) 追加提言. 第64回日本臨床検査医学学会学術集会. 京都, 11月.
- 15) 吉田 博. (シンポジウム13: 脂質異常症治療薬の新展開) 冠動脈疾患のリスク抑制に貢献するLp(a)低下の期待. 第65回日本心臓病学会学術集会. 大阪, 10月.

- 16) 吉田 博. (明日へのシンポジウム2：脂質異常症診療のupdate) 再び注目されるリスクファクター Lp (a). 第49回日本動脈硬化学会総会・学術集会. 広島, 7月.
- 17) 佐藤 亮, 長谷川智子, 吉田 博. Angiotensin II 刺激による血管内皮細胞培養中 MMP2 濃度の変化に対する Angiotensin II 受容体拮抗薬の影響. 第64回日本臨床検査医学会学術集会. 京都, 11月.
- 18) 小峯直彦, 長谷川智子, 平石千佳, 吉田 博. 臨床検査値から見た高齢者慢性腎臓病の評価. 第24回日本未病システム学会学術総会. 横浜, 11月.
- 19) 金井友哉, 伊藤善翔, 尾路祐介<sup>1)</sup>, 須賀万智, 西田純幸<sup>1)</sup>, 高倉一樹, 梶原幹生, 藤岡秀一, 三澤健之, 秋葉直志, 柳澤裕之, 猿田雅之, 岡本正人 (北里大), 杉山治夫<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> 大阪大), 小井戸薫雄. 膵臓癌患者におけるウィルムス腫瘍遺伝子 (WT1) 発現の臨床的意義. JDDW (Japan Digestive Disease Week) 2017. 福岡, 10月.
- 20) 岡本正人<sup>1)</sup>, 小井戸薫雄, 金井友哉, 西田純幸<sup>1)</sup>, 尾路祐介<sup>1)</sup>, 杉山治夫<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> 大阪大). (パネルディスカッション3：がん免疫療法におけるバイオマーカーの開発(2)) 膵臓における WT1 タンパク発現と予後. 第30回日本バイオセラピー学会学術集会総会. 岐阜, 11月.

#### IV. 著 書

- 1) 吉田 博. 12. 糖代謝検査, 13. 脂質代謝検査. 櫻林郁之介 (自治医科大) 監修. 今日の臨床検査 2017-2018. 東京：南江堂, 2017. p.143-72.
- 2) 吉田 博. 感染症. 石川俊次 (たまち徳栄ビルクリニック), 本間康彦<sup>1)2)</sup> (<sup>2</sup> ひらつか生活習慣病・透析クリニック), 藤井穂波<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> 東海大) 編. スタンダード人間栄養学：臨床栄養学. 東京：朝倉書店, 2017. p.144-6.
- 3) 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.18-22.
- 4) 岸本良美<sup>1)</sup>, 吉田 博, 近藤和雄<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> お茶の水女子大). 第2章：栄養学の基礎－医師のためのミニマムエッセンス コラム：抗酸化物質：酸化ストレス, 活性酸素. 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.41-2.
- 5) 森山純江<sup>1)</sup>, 柳内秀勝<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> 国立国際医療センター), 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  
(麻酔科学講座)
- 教授：安保 雅博  
(リハビリテーション医学講座)
- 教授：井口 保之  
(内科学講座(神経内科))
- 教授：宇都宮 一典  
(内科学講座(糖尿病・代謝・内分泌内科))
- 教授：岡本 愛光  
(産婦人科学講座)
- 教授：岡野ジェイムス洋尚  
(再生医学研究部)
- 教授：下山 直人  
(麻酔科学講座)
- 教授：嘉糠 洋陸  
(実験動物研究施設)
- 教授：河合 良訓  
(解剖学講座(肉眼・神経))
- 教授：丸毛 啓史  
(整形外科学講座)
- 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：渡部 文子  
(臨床医学研究所)
- 教授：初山 俊彦  
(薬理学講座)
- 准教授：近藤 一郎  
(麻酔科学講座)
- 講師：池田 亮  
(整形外科学講座)

### 教育・研究概要

本学先端医学推進拠点の第1号である痛み脳科学センターは、文部科学省「痛みの苦痛緩和を目指した集学的脳医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1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（整形外科学講座）・岡野ジェイムス洋尚（再生医学研究部）
- ・アドバイザー・ボード：初山俊彦（薬理学講座）・河合良訓（解剖学講座(肉眼・神経))・丸毛啓史（整形外科学講座）・宇都宮一典（内科学講座(糖尿病・代謝・内分泌内科))・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（臨床医学研究所）・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」に向けた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目標が達成された。

#### 1. 「痛み脳科学センター」の設置

本研究プロジェクトを実施遂行する上で様々な領域の総力を結集するための拠点としてセンターを設立し、研究代表者がセンター長に就任した。このセンターはこのような先端的研究課題の推進拠点として設立された本学初の組織であり、効率のかつ重点的研究推進を可能としうる組織のあり方の検討から始め、大学直属の「先端医学推進拠点群」の一つとして設立され、研究体制向上に貢献した。なお、痛みを脳科学の研究課題として集学的・学際的に立ち向かう研究センターは、本邦初かつ唯一のものであり、本学が我が国のこの研究分野をリードしていく基盤が形成された。

#### 2. 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(TMS)システムは、研究に従事する臨床医・大学院生の確保が成功せず、症例数の不足(ヒト患者)および刺激パラメーターの確立(小動物)に難渋し、十分な成果が上げられなかった。

#### 3. 研究成果報告会と痛み脳科学セミナー開催

2018年3月23日に研究成果報告会を催した。登録研究者から11の研究発表があった。また、「医学研究の基礎を語り合う集い」との共催として、痛み脳科学センター・教育セミナー・シリーズを5回催した。Yehezkel Ben-Ari博士(INMED, INSERM)

(4月7日)。Constance Hammond博士(INSERM)(4月7日)。A. Vania Apkarian教授(Northwestern大学Feinberg School of Medicine)(6月15日)。本庄賢博士(筑波大学生命環境系)(9月14日)。Michel Barrot教授(Strasbourg大学)(9月25日)。文部科学省科学研究費新学術領域「スクラップ&ビルドによる脳機能の動的制御」との共催で、痛み脳科学センター共催ミニシンポジウムPain, Emotion and Plasticityを催した(2018年3月7日)。演者:宮田真理子(東京女子医科大学生理学講座),加藤総夫,および,Ipek Yalcin-Christmann(Strasbourg大学生命科学学部)。

#### 4. 各コア参加チームのオリジナルな研究成果

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。

#### 5. 各コアの主な研究成果の概要

コア1では、1)侵害受容入力が見床大脳皮質を介さずに恐怖記憶の形成に必要にして十分であることを光遺伝学を用いて証明した。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)ラットおよびマーモセット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 $\alpha$ 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、生活障害程度評価、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 TMS と集中的作業療法を組み合わせた結果、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。同手法の慢性痛緩和効果が期待される。

#### 〔点検・評価〕

2018年3月で本事業は終了した。文部科学省に最終報告書を提出する予定である。一方、先進医学推進拠点群の規程に従い、2018年度以降も本センターとしての活動を継続し、すでに確立した痛み脳科学研究拠点としての国内外の評価と地位に応えるべく、研究活動を推進する。

#### 研究業績

文部科学省に提出した最終成果報告書は下記 URL で公開されている。

[http://www.jikei-neuroscience.com/jcnp/files/Jikei\\_Center\\_for\\_Neuroscience\\_of\\_Pain\\_final\\_report\\_2018.pdf](http://www.jikei-neuroscience.com/jcnp/files/Jikei_Center_for_Neuroscience_of_Pain_final_report_2018.pdf)

## 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. 共生細菌ボルバキアによるヤブカ内 RNA ウィルス抑制の分子機構

節足動物に広く感染する細胞内共生細菌ボルバキアは、宿主の細胞質で増殖し、雌生殖細胞に感染することにより垂直伝播する。ボルバキアは効率よく集団内で感染を拡大するために宿主に雌化、雄殺し、細胞質不和合性といった生殖攪乱を引き起こす。加えて比較的近年、特に他宿主よりボルバキアを移植した系統ではプラス鎖 RNA ウィルスの増殖が抑制されることが明らかとなった。この性質を利用して、人為的にボルバキアを導入したヤブカを放飼しデングウイルスやジカウイルスなど感染症の伝播を阻止する試みが世界各地で実践されている。一方、その増殖抑制機構については不明な点が多い。ボルバキアによる増殖抑制が見られるのはプラス鎖 RNA ゲノムを持つウィルスのみで、マイナス鎖 RNA、DNA ウィルスには作用しない。この現象はボルバキア感染個体のみならず、培養細胞でも観察される。これまでに我々は、キロシヨウジョウバエ生殖細胞の細胞質にて、ボルバキアが RNA と相互作用し、その翻訳を制御することを明らかにした。この RNA の翻訳制御がボルバキアによる宿主操作の基盤となっている可能性を検証するため、デングウイルス RNA の挙動の変化やボルバキアとの相互作用を解析した。ボルバキア感染ヤブカ培養細胞 (RML-12 細胞) を用い、一分子蛍光 in situ hybridization 法によりデングウイルス RNA を可視化したところ、ボルバキアとの共局在が観察された。また、デングウイルス単回感染性粒子の増殖が抑制されたこと、ボルバキア感染細胞にて顕著にウイルスが減少していたことから、ボルバキアが細胞自律的にウイルスの複製を阻害している可能性が示唆された。また、ボルバキアゲノムがコードする RNA を標的とするタンパク質について、ヤブカ培養細胞にて強制発現し、ウイルス RNA との相互作用について解析したところ、ウイルスの増殖抑制効果が示唆された。

## II. ネットアイシマカの吸血宿主嗜好性における可塑性の分子機序解明を目指した人工的馴化誘導

デング熱や黄熱、日本脳炎等の蚊媒介性感染症は、蚊の吸血により人へもたらされる。蚊媒介性感染症の病原体は、人から蚊を介して人へ伝播するものと、動物から蚊を介して人へ伝播するものの2つに大別される。後者の伝播において、蚊は動物と人の間で橋渡し役となることから、特に bridge vector と称される。蚊が bridge vector として振る舞うためには、動物と人の両方を吸血宿主として認識する必要がある。吸血宿主を認識する際に蚊は選り好みすることが知られている。この吸血嗜好性は蚊の種間のみならず、群間や個体間でも差が見られる。黄熱等のように、動物から人へ蚊が媒介する感染症の突発的なアウトブレイクがしばしば発生することを考慮すると、動物を好んで吸血している蚊の吸血嗜好性が人側へゆらぐような仕組み、すなわち吸血嗜好性における可塑性の存在が予想される。ある種の動物を用いて継代飼育を続けた蚊へ別種の動物を吸血源として与えると、最初は吸血率が低下する。しかし、5世代を経る内に、新たに与えた動物種に対する吸血率が上昇するという馴化現象が経験的に知られている。本研究では、さまざまな吸血宿主に対する蚊の馴化現象を人工的に誘導し、各馴化系統の比較解析を切り口として、蚊の吸血宿主嗜好性に備わる可塑性の分子基盤解明を目指した。デング熱や黄熱の媒介者であるネットアイシマカを用いて、吸血宿主馴化誘導と各馴化系統における遺伝子発現パターンの網羅的解析を実施した。ネットアイシマカの吸血宿主馴化を誘導するため、ウサギ、ニワトリ、コモンマーマセット、ウマの4種を吸血宿主として用意した。それぞれの動物を用いてネットアイシマカを5世代に渡り独立に継代し、馴化系統とした。各馴化系統のメス成虫頭部より総 RNA を抽出し、RNA-seq 解析により発現変動遺伝子を網羅的に探索・同定した。その結果、ネットアイシマカと同じ双翅目のショウジョウバエにおいて嗅覚学習との関連が示唆されている遺伝子など、蚊の吸血宿主馴化現象への関与が予想される複数の遺伝子の発現変動が認められた。

### 「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3年が経過した。2017年度は、本センターが中心となって獲得した国立研究開発法人日本医療研究開発機構

(AMED) の大型研究費の3年度目にあたる。ポストドク研究者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。病原体および媒介節足動物種を横軸に据え、効率的に研究を進めつつ、各自が独自の課題に取り組んだ。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、大学院生等が参画する、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、本年度はアフリカ感染症流行地域4ヶ国に渡航し、研究活動を実施した(ブルキナファソ(4回)、ガーナ、ルワンダ、ザンビア)。これらの国の研究機関と密に研究交流・共同研究を推進することで、蚊媒介性感染症の先進的研究を効率的に展開した。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) Ishii M<sup>1)</sup>, Kanuka H, Badolo A<sup>2)</sup>, Sagnon N<sup>2)</sup>, Guelbeogo WM<sup>2)</sup> (<sup>2</sup> Centre National de Recherche et de Formation sur le Paludisme), Koike M<sup>1)</sup>, Aiuchi D<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> Obihiro Univ Agriculture Veterinary Med). Proboscis infection route of *Beauveria bassiana* triggers early death of *Anopheles* mosquito. Sci Rep 2017; 7(1): 347.

### III. 学会発表

- 1) 嘉糠洋陸. (ワークショップ: またまたやってきたオモロイ生き物の分子生物学) 吸血節足動物の分子生物学. 2017年度生命科学系学会合同年次大会(第40回日本分子生物学会年会・第90回日本生化学会大会). 神戸, 12月.
- 2) 嘉糠洋陸. (シンポジウム: ベクターコントロール法開発の最前線) 病原体媒介蚊の制御に向けた多角的ストラテジー. グローバルヘルス合同大会 2017. 東京, 11月.
- 3) Kanuka H. Boosting new arms to tackle pathogen-vector mosquitoes. Life of Genomes 2017. Karla-Marksa, Aug.
- 4) Kanuka H. Generation of transgenic mosquito harboring pseudotype virus. EMBO Conference: Molecular and Population Biology of Mosquitoes and Other Disease Vectors, Vector and Disease Control. Kolym-

barie, July.

- 5) 嘉糠洋陸. トランスジェニック蚊を用いたシュードウイルス産生の試み. 第52回日本脳炎ウイルス生態学研究会. 北中城村, 5月.
- 6) 大手 学, 嘉糠洋陸. ネットイシマカでの共生細菌ボルバキアの感染様式. 第69回衛生動物学会大会. 長崎, 4月.
- 7) 嘉糠洋陸. (大会シンポジウム) マラリア原虫と媒介蚊の相互作用における腸管内細菌のゆらぎ. 第69回衛生動物学会大会. 長崎, 4月.

## 疲労医科学研究センター

### 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。2017年度からは、私立大学研究ブランディング事業「働く人の疲労とストレスに対するレジリエンスを強化する Evidence-based Methods の開発」が開始され、本研究センターは、その主軸となってさらなる研究の発展を図っている。

#### II. 研究テーマ

1. 唾液中ヒトヘルペスウイルス (HHV)-6,7 による疲労測定法の確立
2. 疲労のシグナル伝達経路と原因物質の解明
3. 疲労回復因子の同定と疲労回復機構の解明
4. 疲労によるうつ病発症機構の解明
5. 疲労のアルツハイマー病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. 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

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。私たちは体内に潜伏感染している 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、SITH-1 がカルシウムシグナル伝達因子 calcium-modulating cyclophilin ligand (CAML) と結合して活性化させることを発見した。CAML はうつ病との関係が報告されているため、うつ病患者における血清中の抗 SITH-1 抗体価を測定したところ、健常者と比較して高かった。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た。そこで私たちは、SITH-1 発現モデルマウスを作製し、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。

HHV-6 はマウスに感染しないため、SITH-1 発現モデルマウスの作製意義を検証するために、SITH-1 がマウス細胞内でもヒト細胞と同様に CAML を活性化させるか、カルシウム流入試験で確認した。さらに、SITH-1 発現モデルマウスを構築し、うつ病の指標を示すか検討した。

この結果、SITH-1 はマウス内在性 CAML と結合し、活性化させることが示された。SITH-1 発現モデルマウスはうつ病様行動を示し、脳内において CRH の発現が優位に増加していた。また、嗅球におけるアポトーシスおよび、海馬神経新生の低下が確認された。これらは抗うつ薬 SSRI の投与によって抑制された。以上の結果から、唾液中に分泌された HHV-6 は嗅覚系アストロサイトに感染し、

CAML を活性化させることで嗅球のアポトーシスを誘導し、それによって辺縁系障害が誘導され、うつ病様行動を引き起こす可能性が示唆された。

2. 分子機構から明らかにする疲労とストレスとの相違に関する検討

疲労とは様々な要因によって生じた独特の不快感と休養の願望を伴う身体的活動能力の減退状態と定義されている。一方、ストレスとは、ハンズ・セリエのストレス学説に拠ると、種々の外部刺激が負担として働くときに心身に生ずる機能変化であり、その反応は、警告反応期、抵抗期、疲憊期に分けられるとされる。一般に、活動の減退を伴う疲労と、ストレス反応としての疲憊期は同じ状態を指すものと混同されることも多いが、我々は分子機構の検討からその相違を明らかにすることを目的とした。

我々はヘルペスウイルスが再活性化する分子機構の検討を基に、ER ストレスや酸化ストレスなどの様々なストレスに反応するストレス応答機構として知られる integrated stress response (ISR) に着目した。まず、我々は疲労を負荷したマウスにおいて、各種臓器において、eIF2 $\alpha$  のリン酸化で特徴づけられる ISR が生じており、主として肝臓で炎症性サイトカインが産生されることを明らかにした。さらに、ISR 阻害剤を投与し、この経路を阻害することにより、疲労様行動と炎症性サイトカイン産生が抑制されたことから、ISR が疲労を引き起こす経路として重要であることが示された。さらに、疲労負荷により、ISR の誘導と同時に、それを阻害する、eIF2 $\alpha$  の脱リン酸化を促進する GADD34 の誘導が観察された。疲労モデルマウスに GADD34 の阻害剤である salubrinal を投与することにより、疲労様行動が増強したことから、GADD34 は疲労回復因子として重要であることが示唆された。

以上のことから、疲労の分子機構は、ISR が誘導され、炎症性サイトカインの産生へ至ることが主たる経路となると考えられた。一方、ストレス反応では視床下部-下垂体-副腎系 (HPA 軸) を介したコルチゾール等の副腎皮質ホルモンの分泌が主となる。このことから、炎症性サイトカイン産生を促す疲労のシグナル経路と、コルチゾールを産生させて免疫を抑制するストレス応答は異なる機構であると考えられた。また、ISR は細胞機能低下やアポトーシスを誘導することも知られ、疲労が様々な疾患の増悪因子の原因となる分子メカニズムとしても重要であると考えられた。そのため、今後、疲労研究を進展させることは、多くの疾患の新たな分子機構の解明に役立つものと期待される。

## 「点検・評価」

上記の研究概要に示す通り、疲労および疲労関連疾患であるうつ病の発生メカニズムに関する分子生物学的解明が進み、臨床応用へ向けての基盤も形成することができた。2017年度からは、私立大学研究ブランディング事業「働く人の疲労とストレスに対するレジリエンスを強化する Evidence-based Methods の開発」が開始された。このことにより、本研究センターも継続的に疲労の基礎的研究と臨床への応用へ向けてのますますの発展が期待される。

## 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  
(国領校(化学研究室))
- 教授：高田 耕治 生物学，生化学  
(国領校(生物学研究室))
- 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。

2017年度、糖尿病モデル Wistar fatty rat を用い、肝臓インスリン抵抗性の発症経過を空腹時<sup>13</sup>C-glucose 呼気試験 (Fasting <sup>13</sup>C-glucose breath test: FGBT) を用いて、40週令までのデータを集積した。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. <sup>13</sup>C 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

4年生のコース臨床医学 I のユニット「基本的臨床技能実習」で、希望者に IC のもとに FGBT を行い、その結果を討議した。

### 2. 研究

安定同位体医学応用研究センターを創立後、下記の課題の研究継続中。

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承諾のもと、継続。

3) <sup>13</sup>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) Park J, Masaki T, Mezaki Y, Yokoyama H, Nakamura M, Maehashi H, Fujimi TJ (Bunkyo Univ), Gouraud SS (Ochanomizu Univ), Nagatsuma K, Nakagomi M (Hatano Res Inst), Kimura N, Matsuura T. Alpha-1 antichymotrypsin is involved in astrocyte injury in concert with arginine-vasopressin during the development of acute hepatic encephalopathy. *PLoS One* 2017; 12(12): e0189346.
- 2) 片桐典子<sup>1)</sup>, 若林深恵<sup>2)</sup>, 有廣誠二, 藤田幸佑<sup>2)</sup>, 堀田佳之<sup>2)</sup>, 北村由之<sup>1)</sup>, 森山和重<sup>2)</sup> (富士レジオ), 岩崎優香<sup>3)</sup>, 山田実早希<sup>3)</sup>, 森田寛子<sup>3)</sup>, 赤堀つぐみ<sup>3)</sup>, 松浦知和, 岡安 勲 (桐生大), 藤原睦憲<sup>3)</sup> (日本赤十字医療センター), 八木慎太郎<sup>1)</sup>. 尿中ピロスタグランジン E2 主要代謝産物の全自動・化学発光酵素免疫測定法の開発. *日臨検自動化会誌* 2017; 42(5): 584-90.
- 3) Qin XY<sup>1)</sup>, Hara M<sup>1)</sup>, Arner E<sup>1)</sup>, Kawaguchi Y<sup>2)</sup>, Inoue I<sup>1)</sup>, Tatsukawa H (Nagoya Univ), Furutani Y<sup>1)</sup>, Nagatsuma K, Matsuura T, Wei F<sup>1)</sup>, Kikuchi J<sup>1)</sup>, Sone H (NIES), Daub C<sup>1)</sup>, Kawaji H<sup>1)</sup>, Lassmann T<sup>1)</sup>, Itoh M<sup>1)</sup>, Suzuki H<sup>1)</sup>, Carninci P<sup>1)</sup>, Hayashizaki Y<sup>1)</sup>; FANTOM consortium, Kokudo N<sup>2)</sup> (Univ Tokyo), Forrest ARR<sup>1)</sup>, Kojima S<sup>1)</sup> (RIKEN). Transcriptome analysis uncovers a growth-promoting activity of orosomucoid-1 on hepatocytes. *EBio-Medicine* 2017; 24: 257-66.
- 4) Chida T<sup>1)</sup>, Ito M<sup>1)</sup>, Nakashima K<sup>1)</sup>, Kanegae Y (RCMS), Aoshima T<sup>1)</sup>, Takabayashi S<sup>1)</sup>, Kawata K<sup>1)</sup>, Nakagawa Y<sup>2)</sup>, Yamamoto M (Osaka Univ), Shimano H<sup>2)</sup> (Univ Tsukuba), Matsuura T, Kobayashi Y<sup>1)</sup>, Suda T<sup>1)</sup>, Suzuki T<sup>1)</sup> (Hamamatsu Univ Sch Med). Critical role of CREBH-mediated induction of transforming growth factor  $\beta 2$  by hepatitis C virus infection in fibrogenic responses in hepatic stellate cells. *Hepatology* 2017; 66(5): 1430-43.
- 5) Ohkawa K, Asakawa T, Tsukada Y (SRL), Matsuura T. Antibody to human  $\alpha$ -fetoprotein inhibits cell growth of human hepatocellular carcinoma cells by resuscitating the PTEN molecule: in vitro experiments. *Int J Oncol* 2017; 50(6): 2180-90.
- 6) Suzuki K, Komukai K, Nakata K, Kan R, Oi Y, Muto E, Kashiwagi Y, Tominaga M, Miyanaga S, Ishikawa T, Okuno K, Uzura M, Yoshimura M. The usefulness and limitations of point-of-care cardiac troponin measurement in the emergency department. *Intern Med* 2018; 57(12): 1673-80. Epub 2018 Feb 9.
- 7) Nakada K, Matsuhashi N, Iwakiri K, Oshio A, Joh T,

Higuchi K, Haruma K. Development and validation of a simple and multifaceted instrument, GERD-TEST, for the clinical evaluation of gastroesophageal reflux and dyspeptic symptoms. *World J Gastroenterol* 2017; 23(28): 5216-28.

### II. 総説

- 1) 江崎裕敬, 松浦知和. 注目される用語の解説 安定同位体呼気ガス分析. *動脈硬化予防* 2017; 16(4): 71-3.

### III. 学会発表

- 1) 中村まり子, 朴ジョンヒョク, 横山 寛, 目崎喜弘, 政木隆博, 前橋はるか, 松浦知和. (口頭) 3次元培養ヒト肝細胞癌のグルコース代謝に関する検討 -<sup>13</sup>C-glucose 呼気試験-. 第9回日本安定同位体・生体ガス医学応用学会大会. 東京, 9月.
- 2) 森藤雅彦, 松浦知和, 中田浩二. (口頭) <sup>13</sup>C 安定同位体呼気試験と今後の展望. 第9回日本安定同位体・生体ガス医学応用学会大会. 東京, 9月.
- 3) 中田浩二, 秋月慎子, 大西明弘, 松浦知和. (口頭) <sup>13</sup>C 呼気試験法胃排出能検査 (簡便法) における Tmax の意義 - 標準法による定量的評価との比較. 第9回日本安定同位体・生体ガス医学応用学会大会. 東京, 9月.
- 4) 松浦知和. (口頭) ヒト肝細胞癌の3次元還流培養系におけるグルコース代謝. 第35回日本ヒト細胞学会学術集会. 西之表, 9月.
- 5) Morifuji M, Matsuura T, Nakata K, Shimo M. (Oral) <sup>13</sup>C-labeled breath test for quantitative determination of fat absorptive function after pancreatic surgery. The 29th World Congress of World Association of Societies of Pathology and Laboratory Medicine (WASPALM2017). Kyoto, Nov.
- 6) 森田恵里香<sup>1)</sup>, 本田みちよ<sup>1)</sup>, 中村まり子, 松浦知和, 相澤 守<sup>1)</sup> (明治大). (ポスター) 高強度化アパタイトファイバースキャフォールドビーズによる株化肝細胞培養と肝機能評価. 第39回日本バイオマテリアル学会大会. 東京, 11月. [日バイオマテリアル会予稿集 2017; 39回: 124]
- 7) 中田浩二, 秋月慎子, 大西明弘, 松浦知和. (口頭) <sup>13</sup>C 呼気試験法胃排出能検査 (簡便法) における基準値の妥当性についての検討. 第64回日本臨床検査医学会学術集会. 京都, 11月. [臨病理 2017; 65(補冊): 273]

## バイオフィルム研究センター

教授：水之江義充 (細菌学講座)	細菌学, 分子生物学
教授：堀 誠治 (感染制御科)	感染症, 感染化学療法, 薬物の安全性
教授：橋本 和弘 (心臓外科学講座)	後天性心疾患の外科・虚血心疾患, 弁膜症の研究
教授：矢永 勝彦 (外科学講座(消化器外科))	消化器外科
教授：丸毛 啓史 (整形外科講座)	膝関節外科, 骨・靭帯の生化学
教授：上園 晶一 (麻酔科学講座)	小児麻酔, 心臓血管外科麻酔, 肺高血圧の診断と治療
教授：穎川 晋 (泌尿器科学講座)	前立腺癌, 泌尿器悪性腫瘍, 腹腔鏡手術
教授：岩本 武夫 (基盤研究施設(分子細胞生物学))	生化学, 分子生物物理
教授：高田 耕司 (国領校(生物学研究室))	分子細胞生物学, 病態生化学
教授：海渡 健 (臨床検査医学講座/中央検査部)	臨床血液学
准教授：堀野 哲也 (感染制御科)	細菌感染症, HIV 感染症, 抗菌化学療法
准教授：荒屋 潤 (内科学講座(呼吸器内科))	呼吸器病学
准教授：岩瀬 忠行 (細菌学講座)	細菌学, 分子生物学
准教授：杉本 真也 (細菌学講座)	細菌学, 分子生物学
講師：長堀 隆一 (心臓外科学講座)	後天性心疾患の外科, 心疾患の基礎的研究
講師：村井 法之 (分子生物学講座)	生化学, 分子生物学
講師：河野 緑 (臨床検査医学講座)	臨床微生物学
講師：田畠亜紀子 (細菌学講座)	細菌学, 分子生物学
講師：奥田 賢一 (細菌学講座)	細菌学, 分子生物学

### 教育・研究概要

#### I. Norgestimate (NGM) は黄色ブドウ球菌のバイオフィルム (BF) 形成を阻害し $\beta$ -ラクタム薬感受性を誘導する

BF 形成阻害剤の化合物スクリーニングを行い、プロゲスチンの一種である NGM がメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) のバイオフィルム形成を阻害することを見出した。バイオフィルムの構成成分である細胞外マトリクス (ECM) を解析した結果、NGM は ECM 内の多糖とタンパク質の量を減少さ

せることが明らかになった。また、NGM 存在下においてバイオフィルム形成への関与が知られる surface protein G や enolase の発現が低下することが示された。続いて、細胞壁合成への影響を透過電子顕微鏡観察により調べたところ、NGM 存在下では細胞壁の肥厚化や隔壁合成異常が認められた。細胞壁の合成と分解に関与する複数の遺伝子の発現が NGM 存在下で上昇することが示され、蛍光ペニシリンを用いた解析により PBP2 の発現がタンパク質レベルで上昇することが明らかになった。また、NGM は $\beta$ -ラクタム薬に対する MRSA の感受性を上昇させた。以上より、NGM は黄色ブドウ球菌の BF 形成に重要な ECM 成分の産生を抑制するのみならず、細胞壁の恒常性に影響を及ぼすことで $\beta$ -ラクタム薬に対する黄色ブドウ球菌の感受性を誘導することが示唆された。

#### II. ペースメーカーより分離された *Propionibacterium acnes* が形成する BF の性状と構造に関する研究

ペースメーカーを検体として培養法による BF 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を血液寒天培地にスタンプし、嫌気条件下で培養を行った結果、31 検体のうち 7 検体から *Propionibacterium acnes* が分離された。分離された株のうち 6 株は Multilocus sequence typing により 5 つのシーケンスタイプ (ST4, ST53, ST69, ST124, ST125) のいずれかに分類されたが、1 株は分類不能であった。in vitro における BF 形成を評価したところ、ST125 の 1 株を除く 6 株はグルコース依存的な BF 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 BF 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。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 BF 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 DNA の線維状構造が観察され、これらの成分が BF 形成に関与していることが示唆された。

#### III. 大気圧走査電子顕微鏡 (ASEM) を用いた BF 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 BF 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BF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, 細胞外分子シャペロン, 分泌タンパク質 Eap, 分泌小胞など）を高い分解能かつ自然に近い状態で観察することができた。さらに、BFを阻害する低分子化合物や酵素の作用を可視化する上でも有用であった。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. ミリセチン類縁体のBF阻害メカニズムの解明

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BF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BF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。透過電顕で菌体外構造体を観察したところ、本化合物は低濃度でcurliの産生を抑制することが示された。また、curliの産生に関わる遺伝子及びタンパク質の発現を確認したところ、*csgA* (curliの構造遺伝子) および *csgD* (転写制御因子) の mRNA 量が減少し、それに伴って CsgA と CsgD のタンパク質量も減少することが分かった。また、本化合物の添加でcurliの産生に必須な *rpoS* (定常期特異的シグマ因子) の転写は影響を受けないが、RpoSのタンパク質量が減少することが分かった。さらに、スペクチノマイシン・チェイス実験の結果より、化合物の添加時にはRpoSの分解が亢進することが分かった。

#### V. BF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BF形成メカニズムの解明を目指し、我々がBF中に見出した extracellular RNA (eRNA) の特性と機能を解析した。これまでにeRNAは黄色ブドウ球菌の多糖に直接的に結合することで、BF内に局在していることを明らかにした。また、eRNAは細胞周囲にも局在していたことから、多糖以外にもeRNAの保持に重要な成分の存在が示唆された。そこでグラム陽性菌に普遍的に存在するタイコ酸の欠損株を作製したところ、eRNAがBF内から消失した。この結果はタイコ酸も多糖と同様にeRNAとBF形成を関連付ける因子であることを示している。さらに、eRNAの次世代シーケンサーを用いた解析より、BF形成

を促進しうる塩基配列の条件は、少なくともウラシルを含む2次構造を取ることができるとの配列ということが明らかとなった。このことはBF形成を促進するeRNAは多様であることを示し、実際にヒト血液から抽出したRNAもBF形成を促進させた。これらの結果は、黄色ブドウ球菌は感染宿主のRNAも利用しBF感染症の発症に寄与している可能性を示している。

#### VI. 分子の複雑さと冗長性によって支えられるBFの形成基盤

我々はこれまでにメチシリン耐性黄色ブドウ球菌の臨床分離株の中から分泌タンパク質 Eap を多量に含むBFを形成する株を見出した。EapはBF形成促進能を有するため、本株でもBF形成に重要であると予想された。しかし、*eap* 遺伝子を欠損させてもBF形成量は低下しなかったため、Eap以外のBF形成に重要なタンパク質の存在が示唆された。そこで、種々の遺伝子欠損株を作製した結果、Cell wall-anchored protein (CWAP) を細胞壁のペプチドグリカン層へ結合させる Sortase A 遺伝子 (*srtA*) の欠損はBF形成量に影響しなかったが、 $\Delta eap\Delta srtA$  株では顕著に低下することを見出した。この結果は、CWAPがBF形成においてEapと相補的に機能することを示唆している。そこで、複数のCWAP欠損株を作製したところ、 $\Delta eap\Delta sasG$  株でBF形成量が低下することがわかった。また、共焦点レーザー顕微鏡でBFを観察すると、野生株では分厚く凹凸の大きいBFが観察されたのに対し、 $\Delta eap\Delta sasG$  株では薄く平坦なBFが観察された。さらに、 $\Delta eap\Delta sasG$  株においてカイコに対する病原性の低下が認められた。以上より、EapとSasGはBFの形成量、立体構造および病原性において相補的に機能することが明らかとなった。

#### 「点検・評価」

本センターは、微生物によって形成される高次機能的構造体“バイオフィーム”とそれに関連した感染症を研究の対象とした本邦初の研究機関である。文部科学省私立大学戦略的研究基盤形成支援事業「バイオフィーム感染症制圧研究拠点の形成」(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2015年4月に設立された。本センターはバイオフィーム基礎研究コア(リーダー:水之江義充)とバイオフィーム感染症研究コア(リーダー:堀 誠治・橋本和弘・矢永勝彦)の2つのコアから構成され、

臨床と基礎が連携してバイオフィーム感染症の制圧に向けた学内横断的な研究を展開している。また、学外の研究機関（東京大学、九州大学、熊本大学、筑波大学、産業技術総合研究所等）とも積極的に共同研究を実施し、密に情報交換や技術移転を行っている。留学生の受け入れや各国の研究機関（フランス・パスツール研究所、ポルトガル・ミンホ大学、スウェーデン・ウメオ大学、フィンランド・ヘルシンキ地域開発機構）との研究交流を行い、ジョイント・カンファレンスをパスツール研究所とウメオ大学で合計2回実施した。5月には、上記事業の研究成果を取りまとめ、文部科学省に成果報告書を提出した（[http://www.mext.go.jp/a\\_menu/koutou/shinkou/07021403/002/002/1402924.htm](http://www.mext.go.jp/a_menu/koutou/shinkou/07021403/002/002/1402924.htm)）。

特筆すべき研究成果としては、従来から取り組んでいる黄色ブドウ球菌や大腸菌のバイオフィーム形成機構およびバイオフィーム形成阻害因子の作用機序の解明が上げられる。これらの成果は、本センターが主体となって2報の英文原著論文として報告した。また、臨床講座との共同研究も着実に成果を上げ、英文原著論文2報が掲載された。現在、投稿中もしくは投稿準備中の成果もあるが、それらはすでに国内外の学会において口頭もしくはポスター発表で報告しており、複数の学術賞（第134回成医会優秀発表賞、第7回家畜感染症学術集会優秀発表賞、第91回日本細菌学会優秀ポスター賞）を受賞するなど高く評価された。また、競争的資金の獲得に向けた取り組みを積極的に行い、文部科学省科学研究費補助金（基盤研究B、若手研究A、日本学術振興会特別研究員奨励費など）や財団助成金の獲得、および科学技術振興機構・ERATOへの参画に繋がっている。以上のように、本センターの活動は国内外から評価され、本邦におけるバイオフィーム研究の重要拠点として認知度も高まってきている。今後も、学内外の研究機関との共同研究をさらに活性化させ、原著論文および国内外の学会で最新の研究成果を継続的に発表していくとともに、若手研究者の育成にも尽力していくことが望まれる。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Yoshii Y, Okuda K, Yamada S, Nagakura M, Sugimoto S, Nagano T<sup>1)</sup>, Okabe T<sup>1)</sup>, Kojima H<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> Univ Tokyo), Iwamoto T, Kuwano K, Mizunoe Y. Norgestimate inhibits staphylococcal biofilm formation and resensitizes methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* to  $\beta$ -lactam antibiotics. NPJ Biofilms

Microbiomes 2017; 3: 18.

- 2) Okuda K, Nagahori R, Yamada S, Sugimoto S, Sato C<sup>1)</sup>, Sato M<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> AIST), Iwase T, Hashimoto K, Mizunoe Y. The composition and structure of biofilms developed by *Propionibacterium acnes* isolated from cardiac pacemaker devices. Front Microbiol 2018; 9: 182.
- 3) S Sugimoto S, Sato F, Miyakawa R, Chiba A, Onodera S, Hori S, Mizunoe Y. Broad impact of extracellular DNA on biofilm formation by clinically isolated Methicillin-resistant and -sensitive strains of *Staphylococcus aureus*. Sci Rep 2018; 8(1): 2254.

### II. 総説

- 1) 杉本真也. 遺伝子発現の揺らぎを瞬時に可視化する新手法の開発 チオフラビン T の新たな機能の発見とその応用. 化と生 2017; 55(8): 573-9.
- 2) Kanematsu H (Suzuka Coll), Barry DM (Clarkson Univ), Ikegai H (Univ Human Arts Sci), Michiko Y (Natl Inst Materials Sci), Mizunoe Y. Biofilm evaluation methods outside body to inside -Problem presentations for the future-. Med Res Arch 2017; 5(8): 1-17.
- 3) 水之江義充, 杉本真也, 奥田賢一, 千葉明生, 吉井悠, 岩瀬忠行, 田嶋亜紀子, 米本圭吾. 【生体および環境におけるバイオフィーム】生体・環境におけるバイオフィームの意義 医学領域におけるバイオフィーム. 臨と微生物 2018; 45(1): 3-11.

### III. 学会発表

- 1) Okuda K. High-throughput screening of biofilm inhibitors. Pasteur-Jikei Joint Symposium. Paris, Apr.
- 2) Yoshii Y. Identification and characterization of a small compound inhibitor of *Staphylococcus aureus* biofilm. Pasteur-Jikei Joint Symposium. Paris, Apr.
- 3) 千葉明生, 杉本真也, 水之江義充. Extracellular RNA はバイオフィームの構造維持に重要である. 第14回21世紀大腸菌研究会. 熱海, 6月.
- 4) 米本圭吾, 千葉明生, 杉本真也, 齊藤 充, 丸毛啓史, 水之江義充. 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の解明. 第31回日本バイオフィーム学会学術集会. つくば, 7月.
- 5) 千葉明生, 杉本真也, 水之江義充. 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31回日本バイオフィーム学会学術集会. つくば, 7月.
- 6) 吉井 悠, 奥田賢一, 山田聡美, 永倉茉莉, 杉本真也, 長野哲雄<sup>1)</sup>, 岡部隆義<sup>1)</sup>, 小島宏建<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> 東京大), 岩本武夫, 水之江義充. Norgestimate は黄色ブドウ

球菌のバイオフィーム形成を阻害し、 $\beta$ ラクタム系抗菌薬に対する黄色ブドウ球菌の感受性を上昇させる。第31回日本バイオフィーム学会学術集会。つくば、7月。

- 7) 千葉明生, 杉本真也, 水之江義充. バイオフィーム形成における細胞外RNAの重要性. 第31回日本バイオフィーム学会学術集会. つくば, 7月.
- 8) 杉本真也, 水之江義充. 菌体外アミロイド線維curliの細胞内品質管理機構の解明. 第31回日本バイオフィーム学会学術集会. つくば, 7月.
- 9) 水之江義充. (招待講演)細菌のバイオフィーム形成メカニズム. 第681回化学・物質工学セミナー. 長崎, 9月.
- 10) 水之江義充. (特別講演)細菌の形成するバイオフィーム. 第134回成医会総会. 東京, 10月.
- 11) 奥田賢一, 吉井 悠, 山田聡美, 永倉茉莉, 杉本真也, 長野哲雄<sup>1)</sup>, 岡部隆義<sup>1)</sup>, 小島宏建<sup>1)</sup> (1 東京大), 岩本武夫, 桑野和義, 水之江義充. プロゲステンの新たな効果の発見—黄色ブドウ球菌に対するバイオフィーム形成阻害と $\beta$ -lactam系抗菌薬への感受性向上効果. 第134回成医会総会. 東京, 10月.
- 12) 水之江義充. バイオフィーム研究の最新動向. 第6回バイオフィームセミナー. 福岡, 11月.
- 13) 水之江義充, 千葉明生, 杉本真也. (招待講演)迅速な非侵襲的バイオフィームマトリクス抽出法の開発. 有機エレクトロニクス研究会. 鳥栖, 12月.
- 14) 吉井 悠, 奥田賢一, 山田聡美, 永倉茉莉, 杉本真也, 長野哲雄<sup>1)</sup>, 岡部隆義<sup>1)</sup>, 小島宏建<sup>1)</sup> (1 東京大), 岩本武夫, 水之江義充. Norgestimateは黄色ブドウ球菌のバイオフィーム形成を阻害し、 $\beta$ ラクタム系抗菌薬に対する感受性を上昇させる。2017年度生命科学系学会合同年次大会(第40回日本分子生物学会年会・第90回日本生化学会大会). 神戸, 12月.
- 15) 吉井 悠, 奥田賢一, 山田聡美, 永倉茉莉, 杉本真也, 長野哲雄<sup>1)</sup>, 岡部隆義<sup>1)</sup>, 小島宏建<sup>1)</sup> (1 東京大), 岩本武夫, 水之江義充. プロゲステンによる黄色ブドウ球菌バイオフィーム形成メカニズム. 第7回家畜感染症学会学術集会. 札幌, 12月.
- 16) Iwase T. Staphylococcal biofilm component. MRC (Medical Research Council)-KHIDI (Korea Health Industry Development Institute) Workshop: Workshop to Understand *Staphylococcus aureus* Pathogenesis. Busan, Jan.
- 17) Iwase T. *Staphylococcus epidermidis* Esp inhibits *Staphylococcus aureus* biofilm formation and nasal colonization. Umeå-Jikei Joint Meeting. Umeå, Feb.
- 18) Tajima A. Analysis of staphylococcal biofilm dispersal. Umeå-Jikei Joint Meeting. Umeå, Feb.
- 19) Sugimoto S. Imaging of bacterial biofilms in solu-

tion by atmospheric scanning electron microscopy. Umeå-Jikei Joint Meeting. Umeå, Feb.

#### IV. 著 書

- 1) 米本圭吾, 杉本真也. 第4章:食とヒト常在微生物 27. 傷口の微生物. 北本勝ひこ<sup>1)</sup>, 春田 伸 (首都大学東京), 丸山潤一<sup>1)</sup> (1 東京大), 後藤慶一 (東海大), 尾花 望 (筑波大), 齋藤勝晴 (信州大) 編. 食と微生物の事典. 東京:朝倉書店, 2017. p.370-1.
- 2) 吉井 悠, 奥田賢一, 杉本真也. 第4章:食とヒト常在微生物 28. 鼻咽腔と咽頭の微生物. 北本勝ひこ<sup>1)</sup>, 春田 伸 (首都大学東京), 丸山潤一<sup>1)</sup> (1 東京大), 後藤慶一 (東海大), 尾花 望 (筑波大), 齋藤勝晴 (信州大) 編. 食と微生物の事典. 東京:朝倉書店, 2017. p.372-3.
- 3) 千葉明生, 杉本真也. 第4章:食とヒト常在微生物 36. 手洗いと表皮常在微生物. 北本勝ひこ<sup>1)</sup>, 春田 伸 (首都大学東京), 丸山潤一<sup>1)</sup> (1 東京大), 後藤慶一 (東海大), 尾花 望 (筑波大), 齋藤勝晴 (信州大) 編. 食と微生物の事典. 東京:朝倉書店, 2017. p.388-9.

# 臨床研究支援センター

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：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、2017年4月から2018年3月までの相談は39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）21課題、薬剤割付と緊急開鍵コード作成1課題、解析方法の相談5課題、解析方法と解析実施13課題、論文作成10課題、論文査読対応（追加の解析を含む）の相談4課題、国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）及び文部科学省研究費申請書作成相談5課題であった。

相談を依頼した学内の部署と課題数は、内視鏡科6課題、精神科5課題、外科4課題、心臓外科、腎臓・高血圧内科各3課題、循環器内科、麻酔科、糖尿病・代謝・内分泌内科各2課題、小児科、乳腺・内分泌外科、泌尿器科、脳神経外科、腫瘍・血液内科、放射線医学、遺伝子治療学研究部、国際交流センター、整形外科、先端医療情報技術研究講座、再生医学研究部、ペインクリニック各1課題であった。

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、4月に「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針～個人情報保護法等の改正に伴う研究倫理指針の改正につい

て～」（厚生労働省医政局研究開発振興課 吉岡恭子氏）、5月に「ランダム化比較試験の基礎知識」（国立循環器病研究センター循環器病統合情報センタープロジェクト推進室長 保野慎治氏）、11月に「プロスタグランジンD/J産生系の血管における役割」（医療法人井上会篠栗病院内科 三輪宣一氏）と「血管内皮機能研究から医師主導治験へ 臨床薬理学の役割」（琉球大学大学院臨床薬理学教授 植田真一郎氏）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図るために2015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。毎年、基礎編2回、応用編2回の4回シリーズとして企画し、本年度は基礎編2回（臨床研究支援センター 景山 茂、西川正子）を6月および10月に、応用編2回（臨床研究支援センター 西川正子）を2018年1～2月に開催した。

従来「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、当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委託した。又、2014年11月に倫理審査申請システムが導入された。研究者に、審査資料の作成のための、研究計画書、同意説明文書の雛形、倫理指針を盛り込んだ作成マニュアルや、他の研究機関との業務委託契約、覚

書等のサンプルを提供し、研究目的・方法に応じて過不足なく審査資料が整えられるようにしている。

当センターと従来から設置されている附属病院治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。これに伴い治験センターの臨床研究コーディネーター (clinical research coordinator: CRC) は、当センターを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。また、入院治療においては、退院理由は軽快とは限らず、悪化や死亡もありこれらは競合リスクとなる。

従来、医療評価分野での入院から退院までの期間(入院期間)の評価では退院理由にほとんど着目されていなかった。関連分野に適切な解析事例を提示することも重要と考え、医療評価分野での入院期間の評価例題として入手可能なデータを使って、2016年度に開発した競合リスクが存在する場合の解析プログラムを用いて、状態がよくなれば退院を勧奨する基準として日々変化する看護必要度得点が使えるか、軽快・悪化・死亡による退院と看護必要度得点との関連性を解析した。事例データには臨床試験では通常見られないような左トランケートデータ(観測が開始された時点ですでに数日から数ヶ月以上の入院をしているデータ)も含まれていた。一方、臨床研究では左トランケートデータは珍しくないが、これらのデータが必ずしも適切に利用されているわけではない。左トランケートデータが存在する場合にも正確に対処するような評価方法を検討し解析プログラムを作成した。

#### 「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一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. 2017年度の臨床研究支援相談は39課題あり、本学の臨床研究のレベル向上に寄与した。

4. 2015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. 「明日から活かせる生物統計学 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) Abe T, Morita K, Shinohara G, Hashimoto K, Nishikawa M. Synergistic effects of remote preconditioning with terminal blood cardioplegia in an in vivo piglet model. *Eur J Cardiothorac Surg* 2017; 52(3): 479-84.

#### III. 学会発表

- 1) Nishikawa M, Otaga M (NIPH), Tsutsui T (Univ Hyogo). (Invited Lecture) Analysis of cause-specific hazards using time-dependent variables and delayed entry for discharge in hospitalized patients in Japan's acute hospital -utilization of intensity of nursing care needs indexes-. 2017 CSA-KSS-JSS (Chinese Statistical Association (Taiwan)-Korean Statistical Society-Japanese Statistical Society) International Statistical Symposium. Taoyuan, Dec. [国際統計学術研討會: 臺, 日, 韓國技統濟學術研討會論文摘要集 2017: 106: 26]
- 2) 西川正子, 大野賀政昭 (国立保健医療科学院), 筒井孝子 (兵庫県立大). (ポスター) 看護必要度データを用いた急性期医療機関における入院患者の退院理由別予測の検討. 第76回日本公衆衛生学会. 鹿児島, 10月. [日公衛会抄集 2017: 76回: 392]

# 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

医学部初年次の生物学教育として、医学科1年生対象のコース生命基礎科学のユニット「細胞の生物学」(25コマ, 111名受講), ユニット「自然科学入門演習」(生物系)(12コマ, 74名受講), ユニット「生命基礎科学実習」(生物系)(52時間, 111名受講), および、看護学科1年生対象の「自然科学総論・生物学」(10コマ, 60名受講), 「生物学実験」(23時間, 20名受講)を担当した。その他、医学科3年生のコース研究室配属「ヒト表皮角化細胞の紫外線傷害に対するモノテルペノイドの作用」(6週間, 2名受講), および、医学科1年生の選択科目, コース総合教育のユニット「教養ゼミ」生命を観ること探ること(12コマ相当, 4名受講)を担当した。

#### II. 研究

##### 1. 難溶性ポリユビキチンを指標とした効率的な細胞毒性評価系の開発 (高田)

真核細胞において生物学的に重要な各種タンパク質は、ユビキチン-プロテアソーム系によって目的に分解される。我々は、カドミウムの半致死的な曝露によって上皮系細胞内に難溶性のポリユビキチン化タンパク質が顕著に増加・蓄積することを見出し、このような異常なタンパク質に注目した環境ストレス評価の可能性について検討している。今回、「1)細胞培養, 2)抽出・遠心分離・試料調製, 3)ELISAによるポリユビキチン測定」からなる一連の実験手技を見直し、効率的な実験の評価系の開発を行った。すなわち、1)においては培養環境を96ウェルプレートの系に移行し、2)では超音波による各ウェル内での直接的な細胞破碎に加え、マルチチャンネルピペットとプレート専用遠心機の導入による省力化を図った。3)においても2次抗体の調製方法を改良し、後半の反応を迅速化した。また、並行して行う細胞死評価やタンパク定量の実験

系にも同様の96ウェルプレートのプラットフォームを導入し、試料の配置を共通にすることで移し替え操作を簡素化した。この新たな方法を用いて、ヒト由来上皮系株化細胞(HK-2, RPE-1, HaCaT)と有害重金属(カドミウム, メチル水銀)の各組合せでの検討を実施したところ、従来1週間以上を要した分析が3日以内に短縮された上、すべての細胞において、これら重金属の半致死曝露が細胞内難溶性(1% Triton X-100不溶性)ポリユビキチンの蓄積を誘導することが明らかとなった。今後、この効率的な方法を用いて、環境中の各種化学物質の影響について分析を進める計画である。

##### 2. イネ突然変異体 *isp1* 花粉の FE-SEM による観察 (平塚)

イネ突然変異体 *isp1* はイネ内在性レトロトランスポゾン Tos17 を転移させた遺伝子破壊系統集団から単離され、その原因遺伝子はタンパク質の翻訳に関わる酵素をコードしている。また、この変異体は葯内に正常花粉と変異花粉を半数ずつ形成する配偶体型変異を示す。本研究では発達段階の異なる変異体の葯を常法により固定・包埋した。作製した切片はオスミウムコートしたスライドガラス上に載せ、超高分解能電界放出形走査電子顕微鏡 (FE-SEM) により反射電子検出器を用い観察した。その結果、変異花粉では二細胞期に花粉形成が停止することが明らかになった。変異花粉では翻訳に働く酵素が欠如していることから、二細胞期以降の発達に必要なタンパク質は花粉細胞内で新たに合成されると推測される。FE-SEM は透過型電顕と比較して切片作製が容易で、広範囲を厚い切片でも観察できることから、変異体花粉の観察に非常に有効であった。

### 「点検・評価」

#### 1. 教育

医学科1年生の受講科目, コース生命基礎科学のユニット「細胞の生物学」とユニット「自然科学入門演習」(生物系)では、昨年度に改編した講義の枠組みにもとづき、各授業の洗練に努めた。特に学生の理解度を高めるため、受講時の慌ただしさを緩和し、思考のための時間を捻出することに注力し、観察やアンケートを通じて、学生の負担となる“無駄な作業”を洗い出した。その結果、教員の説明に伴ってその場の指示で頁を前後にめくり、図表や記

述を採す「教科書の使わせ方」に問題があると判明した。そこで前期の中頃から、配布資料内に当日の説明の要旨と各ポイントで参照すべき教科書の頁(図表の番号など)の関係を系統的に明示するよう努めた。すると分厚い教科書を前に遅滞する学生が皆無となり、その後のアンケートでも時間的余裕を生み出す効果が確認されたため、前期後半以降の資料について、配布資料のデザインを見直し、全面的に改訂した。学生の予習・復習を促す目的で2015年度から導入した「演習課題」と「リアクションペーパー」については課題を再設定した上で継続した。なお、ユニット「自然科学入門演習」(生物系)の出欠はこの演習課題用紙の提出の有無で判定していたが、目視による出席者数との乖離が認められたため調査したところ、一部の受講者において同級生に用紙の提出を依頼するなどの不正が疑われた。そこで授業時に、「医師を目指す者として日常的にコンプライアンスを意識すべきである」と指導し、問題の収束をはかった。新入生の中には規範意識の乏しい者も見受けられるため、次年度以降も注意すべきである。各科目の定期試験の平均点は概ね過去4年間と同レベルだった。また、全体の2割を超える学生が合格基準に達しなかった。今後、授業の改善を一層進めて理解度を高め、再試験対象者を減少させていきたい。

実習に関しては、昨年度までのラットの解剖実習において、教員数の不足で相当数の質問に答えられず、疑問を残したまま先に進めざるを得ない状況を打破するため、解剖の知識を有する他講座の教員に協力を要請したところ、木村直史教授(薬理学講座)と岡部正隆教授(解剖学講座)が賛同され、複数回ご足労いただいた。実際、両教授がスタッフに加わると、どの学生も少し待てば誰かに質問できる環境が成立し、学習効果の高い実習となった。新入生にとって解剖実習は記憶に残る重要な項目であるため、今後も同様の対策が必要である。この他、夏休み期間に企画したオプションの追加実習「ラット脳・神経系の解剖」には、有志の学生4名が参加した。

コース総合教育のユニット「教養ゼミ」の枠組みで2014年度から3年連続して実施してきた“生物多様性を体験的に学ぶ発展的実習”「海産生物の臨海実習」に関しては、新潟大学理学部附属臨海実験所(佐渡市達者)に協力を仰ぎ、夏季2泊3日の計画で参加者を募集した。当初、学生5名の参加申し込みを受け付けたが、諸事情で全員キャンセルしたため、中止に至った。今後については、次年度以降の動向で判断したい。

## 2. 研究

### 1) 細胞内異常タンパク質を指標とした環境ストレス評価系の開発(高田)

今年度に確立した実験方法は、時間と人員に関して余裕のない厳しい国領校の研究環境において、競争力を回復する目的で開発したものである。今後、安定同位体標識アミノ酸を用いた実験やプロテオミクス解析との連携も模索したい。また、さらなる研究の進展に向け、本学または他学の学生を研究室に迎えて研究指導することも考えていきたい。

### 2) 変異体花粉の微細形態に関する研究(平塚)

FE-SEMの利用により、簡便に効率よく花粉形成観察を進めることが可能になった。今後は、連続切片による三次元立体構築を行い、変異花粉のより詳細な解析を進める予定である。

## 研究業績

### Ⅲ. 学会発表

- 1) 高田耕司, 平河多恵. (ポスター) 細胞内不溶性ポリユビキチン化タンパク質の効率的定量分析による重金属の有害性評価. 2017年度生命科学系学会合同年次大会: ConBio2017(第40回日本分子生物学会・第90回日本生化学会大会). 神戸, 12月.
- 2) 石垣清啓<sup>1)</sup>, 村田知弥<sup>1)</sup>, 高田耕司, 岩本武夫, 海老原史樹文<sup>1)</sup> (<sup>1)</sup> 関西学院大). (ポスター) 脱ユビキチン化酵素 USP46 の基質探索. 2017年度生命科学系学会合同年次大会: ConBio2017(第40回日本分子生物学会・第90回日本生化学会大会). 神戸, 12月.
- 3) Hirano K, Yamauchi K, Nakahara N, Hiratsuka R, Yamaguchi M, Takemori S. (Poster) The effect of eccentric contraction on sarcomere structure and muscle anabolic signals. 第72回日本体力医学会大会. 松山, 9月. [J Phys Fit Sports Med 2017; 6(6): 417]
- 4) 平塚理恵, 鈴木智子(日本女子大), 上田健治(秋田県立大). (ポスター) イネ突然変異体 isp1 花粉の FE-SEM による観察. 日本植物学会第81回大会. 野田, 9月.
- 5) 平塚理恵. (シンポジウム: 花粉は何を語るか) 花粉の細胞・生理から突然変異体から遺伝子の機能を探る-. 日本花粉学会第58回大会. 浜松, 9月.
- 6) Ueda K<sup>1)</sup>, Yamanami S<sup>1)</sup>, Hiratsuka R, Suzuki T<sup>1)</sup>, Sakurai K<sup>1)</sup>, Watanabe A<sup>1)</sup>, Takahashi H<sup>1)</sup>, Akagi H<sup>1)</sup>, Wabiko H<sup>1)</sup> (<sup>1)</sup> Akita Pref Univ). (Poster) An L-arabinokinase activity of CAP1 required for pollen development in rice. Taiwan-Japan Plant Biology 2017. Taipei, Nov.

# 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

近年、欧米やシンガポール、中国など、国際的にSTEM教育カリキュラムを発展、充実させる改革が推進されている。米教育省は2010~2020年のSTEMスキルを必要とする医学者、生物医学工学者の雇用がそれぞれ36%、62%増加すると予測しており、医学前教育におけるSTEM教育の重要性が強調されている。物理学研究室では、STEM教科を統合的に教えるカリキュラムへの国際的変革に先行して、専門教育と乖離した所謂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。講義科目もさらに、2年次以降の講義との連携および臨床との関連を考慮し、先端医療の話題、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、化学、生物の実習との連携を図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. フォノンニックメタマテリアル用いた最適化超音波脳刺激

脳梗塞の非侵襲的治療を目的として、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ンニック材料として組み入れたフォノンニック構造を研究している。頭部外に配置するフォノンニック構造は、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、最適なフォノン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。

#### 2. 格子振動するフォノンニック結晶におけるフォトン・フォノン相互作用

金属フォノン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、誘電体のフォノン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、きた。子光の増幅がどのような条件で起こるのか、

転送行列を用いた定式化から、複素エネルギー平面での擬バンド構造、準束縛状態を調べている。

#### 3. 電磁波の制御とフォノン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。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、有限温度において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クラスターの解析に時間がかかり、従来の単独クラスター法の方が、総合的な計算時間の点で有利であることが判明した。

## 「点検・評価」

### 1. 教育

コース生命基礎科学のユニット「生命基礎科学実習」(物理系)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助けるため、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。2017年度からは生物のラットの解剖実習のデータを用いてアロメトリー則を検証する課題を加えた。実習テーマ「コンピュータシミュレーション」の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た。

2017年度より、看護学科の物理学実験の選択者が20名となることに合わせ、実験テーマを刷新し、氷の融解、歩行のスケーリング則、放射線測定、人体の慣性モーメント、表面張力の測定、応力ひずみの測定とし、実験書の執筆、実験器具の開発を行った。実験のペアの決定はできるだけ多様なペアとなるよう、当日の抽選で決める方法とした。

ユニット「生命の物理学」では、より専門課程と

のつながりを重視し、整形外科の臨床で行われている骨のバイオメカニクス解析の内容と講義との関連性の解説を導入し、また、アメリカでMCAT試験対策に用いられる演習書を導入した。

## 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

科研費・基盤研究(C)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最適構造設計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い、液体金属の最適分布が決定できた。日本機械学会第30回計算力学講演会で口頭発表した。その計算結果に基づき、Texas A & M Universityの亀岡 遵教授の研究グループがMEMS技術を用いて試作し、岡山大学大学院自然科学研究科の鶴田健二教授との共同研究で超音波の集束の測定を始めた。

### 2) 振動する金属フォトニック結晶による電磁波増幅

格子振動する金属フォトニック結晶では入射した電磁波が増幅される。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、格子振動しているフォトニック結晶の準束縛状態のバンド、増幅状態の波動関数、位相シフトのスペクトルを求めた。その結果、これまで考えられていたバンド端での増幅ではなく、孤立した準束縛状態が増幅が起こっていることを見出し、日本物理学会2017年秋季大会、日本物理学会第73回年次大会およびICMAT 2017 (9th International Conference on Materials for Advanced Technologies)において発表した。

### 3) 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

2016年度コース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。研究成果を栄養濃度-成長容易度の相図にまとめ、第83回形の科学シンポジウム「伝統の形と形の科学」で発表した。

### 4) 強磁性ポッツ模型のマルチグリッドモンテカルロシミュレーション

扱う系の大きさが増す程、単独クラスター法は効率が下がり、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解析を短時間で行うことができる。

## 研究業績

### II. 総説

- 1) 中田浩二, 植田 毅, 羽生信義, 柏木秀幸, 三森英雄, 矢永勝彦. 【胃全摘後空腸パウチ再建・噴門側胃切除後再建-その有用性と安全に行うコツ】胃全摘後空腸パウチ再建・噴門側胃切除後再建を取り巻く現状と外科生理学・生体力学からの検証. 手術 2017; 71(8): 1129-39.

### III. 学会発表

- 1) 植田 毅. (領域5: 光物性) 振動する金属フォトニック結晶の準束縛状態と増幅. 日本物理学会第73回年次大会. 野田, 3月. [日本物理学会講演概要集 2018; 73(1): 1417]
- 2) 植田 毅. (領域5: 光物性) 格子振動している1次元フォトニック結晶のバンド, 位相と波動関数. 日本物理学会2017年秋季大会. 盛岡, 9月. [日本物理学会講演概要集 2017; 72(2): 1167]
- 3) 東辻浩夫(元岡山大), 荒船次郎<sup>1)</sup>, 伊東敏雄<sup>2)</sup>, 上杉智子(舞鶴工業高等専門学校), 植田 毅, 桂井誠<sup>1)</sup>, 川村 清(元慶應義塾大), 佐貫平二(元核融合科学研究所), 杉山忠男<sup>3)</sup>, 鈴木 亨(筑波大学附属高等学校), 竹中達二<sup>3)</sup> (<sup>3</sup>河合塾), 波田野彰<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>元岡山大), 福田恵美子(元女子栄養大), 松澤通生<sup>2)</sup> (<sup>2</sup>元電気通信大), 三間罔興(光産業創成大), 大和地伸雄(千葉県立鎌ヶ谷西高等学校). (領域13: 物理教育, 物理学史, 環境物理) 物理チャレンジ2017報告: Ⅲ, 第2チャレンジ理論問題. 日本物理学会2017年秋季大会. 盛岡, 9月. [日本物理学会講演概要集 2017; 72(2): 2927]
- 4) 安藤 真<sup>1)</sup>, 高橋 徹<sup>1)</sup>, 植田 毅, 亀岡 遵(Texas A&M Univ), 飯盛浩司<sup>1)</sup>, 松本敏郎<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>名古屋大). (OS04-1: 形状・トポロジー最適化) マイクロチューブを用いたアダプティブ超音波集束システムのフォノンニック・メタ構造のトポロジー最適化. 日本機械学会第30回計算力学講演会. 東大阪, 9月. [計算力学講演会論文集 2017; 30: 194]
- 5) Ueta T. (Symposium V-05: Micro-Nano-Optics) Wave functions and phase shifts of amplified modes within a vibrating metallic photonic crystal. ICMAT 2017 (9th International Conference on Materials for Advanced Technologies). Singapore, June.
- 6) Itoga H<sup>1)</sup>, Morikawa R<sup>1)</sup>, Ueta T, Miyakawa T<sup>1)</sup>, Natsume Y (Japan Women's Univ), Takasu M<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Tokyo Univ Pharmacy Life Sci). (Symposium K-

05: Poster Session) Computational simulation of the elastic vesicle including particles. ICMAT 2017 (9th International Conference on Materials for Advanced Technologies). Singapore, June.

7) 植田 毅, 伊藤沙姫. 一樣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. 第83回形の科学シンポジウム「伝統の形と形の科学」. 金沢, 6月. [第83回形の科学シンポジウム「伝統の形と形の科学」講演予稿集 2017: 65-6]

8) 加園克己. (領域 11: 統計力学物性基礎論) マルチグリッド法による相転移点上の平衡状態緩和時間. 日本物理学会第73回年次大会. 野田, 3月. [日本物理学会講演概要集 2018: 73(1): 2804]

#### 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43回. 東京: 丸善出版, 2017. p.69-70, 78-100.

## 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. Hückel 法による交差共役系への芳香族性の拡張**  
先ごろ, 日本化学会からの依頼により, 化学教育に関する雑誌に芳香族化合物に関する解説を執筆したが, DNA の二重らせん構造の安定性には核酸塩基の芳香族性による  $\pi$ - $\pi$ スタッキング効果が寄与していると書いたところ, 核酸塩基はアデニンを除けば交差共役系なので芳香族に含められないのではないかとの意見が寄せられた。最新の分子計算プログラムを用いれば, 核酸塩基のような交差共役系構造の安定性も精密に求められるが, 芳香族性・反芳香族性による安定性・不安定性を評価するのは却って難しい。そこで, 芳香族性の分類に用いられる Hückel 則の基になった Hückel 法を, 原理に基づいて解く計算機プログラムを新規に開発し, 交差共役系の芳香族性について評価した。ラジアレンのような環状交差共役系では, 形式的には環状  $n\pi$ 電子共役系を持っていても, いずれも, 環の大きさに関わらず芳香族性と非芳香族性の中間の共鳴安定性を示したが, 核酸塩基と等電子構造にある, ベンゼン-1,3-ジメチリドジアニオンや 5,7-ジメチレンインデントリイドトリアニオンでは, 明らかに芳香族共役

系による共鳴安定性を示した。

#### II. ツヴィッターイオン型イミダゾリウムピリジノレート合成と発光特性: *N*-アリアルイミダゾリウム置換基の回転二面角制御に基づく, 固体蛍光制御のための分子デザイン

特異な分子構造を有する有機発光体の創製とその構造に由来する新しい発光原理の解明は, 溶液・固体中における高輝度発光, 発光色変化, 外部刺激応答性などの特性制御と新規発光材料の基礎研究として重要なテーマである。本研究では, ツヴィッターイオン型有機分子であるイミダゾリウムピリジノレートの設計, および, その合成を行い, 構造特異的な発光制御が可能であることを明らかにした。*N*-アルキルイミダゾリウム-2-ピリジン-3-オラート(化合物 1) は常温の結晶状態で強い青色発光を示す ( $\Phi_{298\text{K}}=0.44$ ,  $\lambda_{\text{max}}=424\text{nm}$ ) が, 対応するフェノレート類縁体(化合物 2) やピリジン環の窒素の位置の異なる異性体は, 発光強度が弱い ( $\Phi_{298\text{K}}<0.05$ )。化合物 1 の温度可変発光スペクトルの測定結果から, 温度上昇に対する発光強度の熱耐性が高いことが示され, かつ, サーモクロミズム(長波長シフト)が見られることが明らかとなった。これは, 化合物 2 が同条件下で熱失活性を示し, 短波長シフトするのとは対照的な結果である。単結晶 X 線構造解析, および, 密度汎関数法を用いた分子軌道計算より, 化合物 1 の結晶状態における特異的な蛍光強度特性とクロミズムの発現は, 分子内に存在する 2 つの芳香環どうしの相対的な回転阻害と結晶中における分子固定に起因することが明らかとなった。

#### 「点検・評価」

##### 1. 教育

コース生命基礎科学のユニット「生体分子の化学」では, 有機化学の基礎から生体構成成分である分子の構造と性質について講義している。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, 薬品の人体に対する危険性と環境に対する影響を理解させ, 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報告書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) 環状共役化合物の芳香族性は、有機化学の基本的な原理の一つとして、有機化学の歴史とも重なる古典的な概念ではあるが、量子化学に基づく現代的な性質であり、交差共役系という今まであまり注意されてこなかった共役構造を原理に基づいて評価することができた。化学教育にも適用することで、有機化学の正しい理解を促すことにつながる。

2) ツヴィッターイオン型有機分子であるイミダゾリウムピリジノレートをはじめて合成した。本研究は、ツヴィッターイオン構造を有する新規な蛍光有機分子を創製しただけでなく、分子内置換基どうしの相対的な回転障害や結晶中での分子固定によって発光の強弱制御を達成したものであり、有機化学や発光材料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, Yoshida A<sup>1)</sup>, Zhang D<sup>1)</sup>, Inoue R<sup>1)</sup>, Kawamorita S<sup>1)</sup>, Naota T<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> Osaka Univ). Fluorescent crystals of zwitterionic imidazolium pyridinolates: A rational molecular design for intense solid-state emission based on the twisting control of proemissive *N*-aryl imidazolium platforms. *European J Org Chem* 2017; 34; 5044-54.
- 2) Yoshida A<sup>1)</sup>, Ikeshita M<sup>1)</sup>, Komiya N, Naota T<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> Osaka Univ). Solid-state fluorescence of zwitterionic imidazolium pyridinolates bearing long alkyl chains: control of emission properties based on variation of lamellar alignment. *Tetrahedron* 2017; 73(41): 6000-7.
- 3) Anzai K<sup>1)</sup>, Kawamorita S<sup>1)</sup>, Komiya N, Naota T<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> Osaka Univ). Convenient spectroscopic method for quantitative analysis of trace hydrochloric acid in chlorinated organic solvents using 2-(1-adamantylimino) methyl-1*H*-pyrrole as a robust indicator. *Chem Lett* 2017; 46(5): 672-5.

### III. 学会発表

- 1) 池下雅広<sup>1)</sup>, 高橋功一<sup>1)</sup>, 川守田創一郎<sup>1)</sup>, 小宮成義, 直田 健<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> 大阪大). メトキシ基を有する洗濯バサミ型 Pt (II) 錯体の超音波応答性発光増大現象. 日本化学会第 98 春季年会. 船橋, 3 月. [日本化学会第 98 春季年会講演予稿集 2018; 1A6-34]

## V. その他

- 1) 岡野 孝. 平面分子の化学: 芳香族分子. 化と教 2017; 65(11): 548-51.

## 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

コース総合教育のユニット「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. 憲法施行 70 年 岐路に立つ 9 条 - トランプ政権と共謀罪を見すえて. 季論 21 2017; 36: 85-100.
- 2) 小沢隆一. 憲法施行 70 年と平和主義 岐路に立つ 戦後世界と日本国憲法の平和主義. 経済 2017; 261: 25-35.

### IV. 著書

- 1) 小沢隆一. 序章: 憲法とは何か, 第 2 章: 平和主義, 第 16 章: 司法, 第 18 章: 憲法改正と改憲問題. 小沢隆一編. クローズアップ憲法. 第 3 版. 京都: 法律文化社, 2017. p.1-16, 30-47, 229-67.
- 2) 小沢隆一. 第 IV 部: 憲法と国家 - 立憲主義をめぐる

思想と発展 29. 憲法における矛盾について. 阪口正二郎<sup>1)</sup>, 江島晶子 (明治大), 只野雅人<sup>1)</sup> (一橋大), 今野健一 (山形大) 編. 憲法の思想と発展: 浦田一郎先生古稀記念. 東京: 信山社, 2017. p.647-68.

## 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

### I. 原著論文

1) 三崎和志. 権威主義的自由主義か民主的コーポラティズムか? - W・オイケン, F・ノイマンのワイマール体制論を手がかりに. 唯物論 2017; 91: 61-74.

### III. 学会発表

1) Misaki K. Walter Benjamins Versuch der Säkularisierung der Theologie. International Walter Benjamin Society Conference 2017. Oxford, Sept.

## 日本語教育

教授: 野呂幾久子 コミュニケーション

### I. 教育

コース総合教育のユニット「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できるコミュニケーションの力 (自分を知る, 他者を知る)」を身につけることを目標に授業を行った。

### II. 医師, 患者のジェンダーとコミュニケーションに関する研究

医師, 患者のジェンダー組み合わせとコミュニケーション行動および患者満足度の関係に関する実証的研究を行った。

#### 「点検・評価」

##### 1. 教育

授業後の学生アンケート調査では, コミュニケーションへの関心の高まりと, 自己理解・他者理解の深まりが見られた。

##### 2. 医師, 患者のジェンダーとコミュニケーションに関する研究

女性医師は男性医師より患者のジェンダーによるコミュニケーション行動の差が大きかった, 女性医師と女性患者の組み合わせにおけるコミュニケーションはほかの組み合わせにおけるそれより患者中心であった, などの結果を原著論文として発表した。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Noro I, Roter DL (Johns Hopkins Univ), Kurosawa S (Tohoku Univ), Miura Y, Ishizaki M (Univ Tokyo). The impact of gender on medical visit communication and patient satisfaction within the Japanese primary care context. Patient Educ Couns 2018; 101(2): 227-32.
- 2) 野呂幾久子, 川野雅資. 増悪期のうつ病患者のカウンセリング場面における笑い. 精神看護におけるディスコース分析研究会誌 2017; 5: 39-46.

## 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. ファイバー空間上の 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 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 指数の関係調べ、上記指数の関係式を得た(投稿中)。現在は、ファイバー空間上の力学系を解析する為に、Conley 指数理論を再構築する研究について取り組んでいる。

#### III. 多変数保型形式の整数論への応用

リーマンゼータ関数やその一般化であるディリクレ級数は、リーマン予想を含む数論的な諸問題の対象となっている。特に多変数保型形式のひとつであるジークルアイゼンシュタイン級数の極限公式として現れる関数に付随するディリクレ級数において、その解析的な性質を明らかにした。

### 「点検・評価」

#### 1. 教育

1年次におけるコース総合教育のユニット「数学」(微積分学, 微分方程式, 線形代数学)において、コー

ス生命基礎科学のユニット「生命の物理学」(1年), コース医療情報・EBMⅡのユニット「医学統計学」(2年), コース基礎医科学Ⅰのユニット「自然と生命の理」(2年)などの講義内容の接続を意識して「仕組みがわかる」ことを目標とし、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よう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. ジークルアイゼンシュタイン級数の極限公式と解析的な対象を結ぶチョウラ=セルバーグの公式の証明を試みたい。

論文の査読, レビューや学術専門誌の編集委員を務め、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) Mellin transforms of second term of Siegel-Eisenstein series. 第10回数論女性の集まり. 東京, 6月.

### V. その他

- 1) 長谷川泰子. Mellin transforms of second term of Siegel-Eisenstein series. 「第10回数論女性の集まり」報告集 2017: 70-8.

## 英 語

教授：小原 平 デジタル中世学, 医学英語  
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

コース外国語Ⅰのユニット「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、特に初年次の早い段階では、英語の34の発音を聞き分けて綴り字が書けるように、聞いたことのある文字起こしができるヒアリング能力の習得が不可欠である。そのため授業時間外でも自ら英語を聞くことを習慣化することも考慮して英語の医療ドラマを音源とし、聞き取り筆写の教材を作成して定期的実施した。また、TOEIC (Test of English for Interna-

tional Communication) Part2形式のリスニングクイズ24回分にも取り組んだ。加えて読解による英語インプットの機会を継続的に確保するために、全てのクラスでTOEFL (Test of English as a Foreign Language) リーディングクイズと、TOEFL語彙を援用したディクテーションと英作文などアウトプットの練習も行った。その上で、医療従事者のための英語教科書 Because We Care を用い、診療英会話への学習意欲向上を試みた。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。

コース外国語Ⅱのユニット「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。

コース外国語Ⅲのユニット「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。ユニット「医学英語専門文献抄読演習Ⅰ」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。

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

## II. 研究

### 1. デジタル中世学、医学英語 (小原)

15世紀英国のStonor家書簡集に関する書記素と、社会言語学的見地からの語彙に関する研究を行った。

これは大学からの研究資金を利用して英国の公文書館から購入したStonor家書簡集のデジタル画像を利用して、行ったものである。この成果をPaston家の書簡集に応用する研究を始めており、その成果は英国のリーズにおける2018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。

### 2. 英語コミュニケーション教育、英語学習教材の分析と開発 (藤井)

英語への自律学習への意欲を向上させるための教材や課題、試験方法を開発し、それらの効果を調査し続けている。入学時の英語熟達度試験と学年末のTOEFL試験によって英語習得度の測定を行い、さらに英語学習者の視点から教材とプログラムの評価、ならびに学習意欲の度合いを測る意識調査を作成し実施した。教材が、英語コミュニケーション技能の向上に与える影響のみならず、学習意欲にどのような影響を与えるかを調べている。

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。

## 「点検・評価」

### 1. 教育

コース外国語Ⅰのユニット「一般英語Ⅰ」の学年末のTOEFL ITP試験では大多数の学生のスコアが向上し、特に文法と読解のパートは、多数の学習者が最高点を獲得した。またTOEFL式のライティング検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。さらに毎週のリスニングクイズのスコアと学年末のTOEFL ITPの総合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る教授法には、高い教育効果があったと評価できる。

コース外国語Ⅱのユニット「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。

コース外国語Ⅲのユニット「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。またユニット「医学英語専門文献抄読演習Ⅰ」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。

最後にコース外国語Ⅳのユニット「医学実用英語Ⅱ」では、5年次以降の臨床実習でどうしても必要となる専門用語の習得にむけて、毎回のクイズと期末のテストを実施した結果、学習の必要性に関する学生の認識が増加し、語彙力が増加した。

## 2. 研究

### 1) デジタル中世学, 医学英語 (小原)

英国のリーズで7月に行われた「国際中世英語学会」において、その成果を発表した。

### 2) 英語コミュニケーション教育, 英語学習教材の分析と開発 (藤井)

改訂版の教科書「コミュニケーション英語Ⅱ」が、文部科学省による検定の認可を受け、2018年2月に発行され、その指導書が2018年3月に発行された。

## 研究業績

### Ⅲ. 学会発表

- 1) Ohara O. Morphological influences in the letters of Margaret Paston. International Medieval Congress 2017. Leeds, July.

### Ⅳ. 著書

- 1) 望月正道 (麗澤大), 相澤一美 (東京電機大), ポール・アラム (立教大), 笹部宣雅 (東京都立青山高校), 林 幸伸 (埼玉県立越ヶ谷高校), 藤井哲郎, 三浦幸子 (都留文科大). World Trek English Communication II. New Edition. 東京: 桐原書店, 2018.
- 2) 望月正道 (麗澤大), 相澤一美 (東京電機大), ポール・アラム (立教大), 笹部宣雅 (東京都立青山高校), 林 幸伸 (埼玉県立越ヶ谷高校), 藤井哲郎, 三浦幸

子 (都留文科大). World Trek English Communication II Teacher's Book. New Edition. 東京: 桐原書店, 2018.

## 初修外国語研究室

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、発音からはじめて接続法第Ⅱ式までの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。

また文法終了後は、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から移民を背景に持つ作家たちへと対象を広げた。これは、50年前に移民としてドイツに来た人たちの第二、第三世代まで含むこととなり、現在のドイツの社会事情に深く関わる問題でもあるからだ。そこで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) という作家を研究対象とした。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』を中心に父性と母語との関係を考察している。現代のドイツ、あるいはイラクを舞台に描かれる他の小説のなかにあって、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この小説は、両親家族のルーツに深く関わりながらもその深みに到達することなくふわふわと漂う主人公を描きだし、根をはることでできない作家自身の存在をほめかしているようだ。

ただドイツ語だけがこの主人公を作品に繋ぎ止めているのだと見ると、父性と母性の関係がどのような力のベクトルで作品に関わっているかが分かるような気がする。

### 「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、2016年3月に開催されたシンポジウム「現代世界－欧州・中東－を《文学》から考える」の講演録が出版された。

### 研 究 業 績

#### IV. 著 書

- 1) 鈴木克己. もう一つの冬物語－追われし者の心の疼き ラフィク・シャミ『ゾフィア, あるいはすべての出来事の始まり』. 中東現代文学研究会, 岡 真理 (京都大) 編. シンポジウム「現代世界－欧州・中東－を《文学》から考える」. 京都: ユニオン・エー, 2018. p.44-63.

# 〈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

#### I. 教育

1. 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「基礎看護学実習」において、看護職のシャドーイングと多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。

2. 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。

#### II. 研究

1. 看護職者の健康的な働き方を分析すること目的に病院で就労する看護職者を対象に、「看護職者の Healthy Work Environment 特性分析」研究を行っている。研究成果は、TNMC & WANDS International Nursing Conference 2017 (Bangkok) で発表した。

2. 看護援助技術については、フィジカルアセスメント技術におけるシミュレーション教育の方法、生体反応から捉える準実験的デザインの研究として、床上排泄に適した体位の検討や安楽を促す音刺激の検討を行っている。

3. 看護学生の国際的視野の育成にむけて、看護系大学における国際看護に関連した科目の現状と課題についての研究を行っている。研究成果は、TNMC & WANDS International Nursing Conference 2017 (Bangkok) で発表した。

### 〔点検・評価〕

#### 1. 教育

1) 今回の2017年度カリキュラムから名称を「基礎看護学実習」と改め、昨年同様の内容で継続して実施している。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、多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。

#### 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) 渡邊奈穂. 看護師の「勤務表文化」の実態. 日看管理会誌 2017; 21(1) : 7-16.

#### III. 学会発表

1) Tanaka S, Ogata Y<sup>1)</sup>, Nagano M, Katsuyama K (Yokohama City Univ), Yumoto Y<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> Tokyo Med Dent Univ). Environmental factors of Japanese nurses to continue working healthily. TNMC & WANDS International Nursing Research Conference 2017. Bangkok, Oct.

2) 遠山寛子, 石川純子, 佐竹澄子, 高橋 衣, 梶井文子, 北 素子. (ポスター) 主体的学修態度を育てるコンピューター試験の在り方の評価(第1報) - 試験準備周知方法の変化 -. 日本看護学教育学会第27回学術集会. 宜野湾, 8月. [日看教会誌 2017; 27: 139]

3) 石川純子, 佐竹澄子, 遠山寛子, 高橋 衣, 梶井文

子, 望月留加, 北 素子. (ポスター) 主体的学修態度を育てるコンピューター試験の在り方の評価 (第2報) - 学年別平均得点率と知識定着度の分析 -. 日本看護学教育学会第27回学術集会. 宜野湾, 8月. [日看教会誌 2017; 27: 139]

- 4) 酒井宏美, 武田希帆子, 大久保暢子, 軽部奈弥子, 小林由紀恵, 佐竹澄子, 百田武司, 杉山理恵, 丸山理恵. 急性期失語症患者をもつ家族の気持ちの様相 - 文献検討の結果から -. 第5回日本ニューロサイエンス看護学会学術集会. 廿日市, 1月. [第5回日本ニューロサイエンス看護学会学術集会抄録集 2018: 11]
- 5) 渡邊奈穂, 井上真智子. 未病に取り組む多世代共創社会に向けた多世代演劇ワークショップ. 第8回日本プライマリケア連合学会学術大会. 高松, 5月.
- 6) 渡邊奈穂, 岡崎研太郎, 蓮行, 井上真智子. 持続可能な多世代コミュニティづくりに向けた多世代演劇ワークショップの参加者の体験. 第9回日本ヘルスコミュニケーション学会学術集会. 京都, 9月. [日ヘルスコミュニケーション学会抄集 2017; 9回: 15]
- 7) Takatsuka A, Tanaka S. Current state of education in "international nursing" at Japanese nursing universities and colleges. TNMC & WANS International Nursing Research Conference 2017. Bangkok, Oct.
- 8) Aoki N. Acquisition of the nursing skill of elimination in intramural exercise and on-site practice for nursing students. TNMC & WANS International Nursing Research Conference 2017. Bangkok, Oct.

#### IV. 著 書

- 1) 田中幸子. 第3部: 集団レベルの組織論 VIII. 人事制度 6. ワークライフバランス支援, 7. ダイバーシティ, 第4部: 経営管理 XⅢ. 看護と法. 久保真人(立命館大), 米本倉基(藤田保健衛生大), 志田京子(大阪府立大), 勝山貴美子(横浜市立大) 編著. よくわかる看護組織論. 京都: ミネルヴァ書房, 2017. p.136-8, 216-26.
- 2) ライダー島崎玲子<sup>1)</sup>, 田中幸子. Chapter1: 看護の歴史. ライダー島崎玲子<sup>1)</sup> (<sup>1)</sup> 青森県立保健大), 小山敦代(聖泉大), 田中幸子編著. 看護学概論: 看護追及へのアプローチ. 第4版. 東京: 医歯薬出版, 2018. p.11-22.
- 3) 田中幸子. Chapter3: 看護実践と看護が活動の場 8. 災害看護 5) 災害看護の歴史, Chapter4: 看護と法律. ライダー島崎玲子(青森県立保健大), 小山敦代(聖泉大), 田中幸子編著. 看護学概論: 看護追及へのアプローチ. 第4版. 東京: 医歯薬出版, 2018. p.78-80, 87-101.
- 4) 田中幸子: 第8章: リーダーシップ, 第9章: 看護師のキャリア開発. 大島弓子(豊橋創造大), 飯島佐

知子(順天堂大) 編著. 看護管理と医療安全. 改訂版. 東京: 放送大学教育振興会, 2018. p.122-68.

- 5) 田中幸子. 第三章: 看護サービス管理の周辺 2. 現代法制度と看護管理 - 医療提供関連法規. 手島 恵(千葉大), 藤本幸三(東北文化学園大) 編. 看護管理学: 自律し協働する専門職の看護マネジメントスキル. 改訂第2版. 東京, 南江堂, 2018. p.230-42.

## 看護管理学

教授: 永野みどり 看護管理学, 創傷ケア, 情報科学

### 教育・研究概要

#### I. 教育

学部の教育として, 前期1年生の必修科目「情報科学」90分×14回, 前期3年生の必修科目「看護マネジメント」90分×14回, 後期2年生の必修科目「看護情報管理学」90分×14回は, 専任教授の永野みどりが単独で担当した。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, 3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」3名の研究指導を担当した。科目外の教育活動として, 4年生の「看護研究発表会」の準備・運営に担当教員の代表者として携わった。

#### II. 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の研究成果を国際学会で発表した。

2. オムツ使用者の陰部洗浄におけるノンリンスタイプ洗浄剤と泡状洗浄剤使用の影響

微温湯による陰部洗浄を行っているA県内の特別養護老人ホーム入所者15名を対象に, その陰部洗浄におけるノンリンスタイプ洗浄剤・泡状洗浄剤の使用が肌状態の改善に有用であるか評価した。同時に陰部洗浄の担当者使用者を対象に入所者の皮膚の変化や洗浄方法に関する質問紙調査を実施すること, ならびに考察に共同研究者として協力した。その成果を学会で報告した。

## 「点検・評価」

### 1. 教育

学部の教育として、前期1年生の必修科目「情報科学」は、初めての担当科目だったので、前年度担当した教員に諸々情報を収集して、独自の教材も加えて実施した。特に学内のインターネット情報ネットワークに入る方法や慈恵メールの活用など知識が足りず、60名の学生が実施できるように支援するのは大きな負担を伴った。学生もPCの扱いや文書並びに表作成ソフト等の技術に格差が大きく、個別に対応が必要だったが、十分な個別指導ができず、時間を要した。教学委員会に教員一人での対応が困難である旨伝えた。

「看護マネジメント」は、居眠りや私語などを防止する意味でも、グループ演習を増やした。それでも、興味を持たせるのは困難だったが、筆記試験の結果は比較的良かった。

「看護情報管理論」の演習では、前年度扱わなかったピポットテーブルを授業内容に組み込んだ。ほとんどの学生がピポットテーブルを使えるようになった。しかしながら、 $\chi$ 二乗検定やt検定など簡単な統計学的な分析は、理解が困難で、自力で実施できるものは半分にも満たなかった。次年度からの新カリキュラムではこの科目が無くなり、学習の機会が少なくなって、地域保健で使う基本的な統計知識が得られる機会が一層減少することで、国家試験等への悪影響が出るのが心配である。

### 2. 研究

ストーマ保有者の研究の分析を進め、英文学術誌の掲載に向けて、論文作成を試みたが、年度内に投稿し、査読対応はしたが、掲載にまでは至らなかった。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) Nagano M, Ogata Y, Ikeda M, Tsukada K, Tokunaga K, Iida S. Risk factors associated with an ostomy from rectal cancer based on independence in changing ostomy appliances and peristomal irritant dermatitis. Wound Ostomy Continence Nursing Society's 49th Annual Conference. Salt Lake City, May.
- 2) 岡田 忍, 早坂美祐, 小川俊子, 西尾淳子, 山元ひろみ, 青山史絵, 宮澤 清, 谷戸克己, 永野みどり. オムツ使用者の陰部洗浄におけるノンリンスタイプ洗浄剤と泡状洗浄剤使用の影響. 第26回日本創傷・オストミー・失禁管理学会学術集会. 千葉, 6月.

- 3) 石井里美, 星理津子, 永野みどり. 看護における救急支援病床導入の効果. 第14回慈恵看護研究会. 東京, 3月.

## IV. 著 書

- 1) 永野みどり. 第2部: 医療依存度の高い療養者と家族への援助 第8章: 褥瘡ケア. 渡辺裕子(元家族ケア研究所)監修, 上野まり(湘南医療大), 中村順子(秋田大), 本田彰子(東京医科歯科大), 炭谷靖子(富山福祉短期大)編. 家族看護を基盤とした在宅看護論Ⅱ: 実践編. 第4版. 東京: 日本看護協会出版, 2018. p.132-48.
- 2) 永野みどり. 第Ⅱ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. 井部俊子(聖路加国際大), 中西睦子(元国際医療福祉大)監修, 手島 恵(千葉大)編. 看護管理学習テキスト 第4巻: 看護における人的資源. 第2版(2017年度刷). 東京: 日本看護協会出版会, 2017. 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
准教授: 福田美和子	クリティカルケア看護学, 急性期看護学, 周手術期看護学
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」では昨年度の方法をさらにブラッシュアップし、4年生の実習が行われている時期のため、協力体制のもと充実した授業となるよう、前半と後半にワークが集中するよう工夫した。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今年度も活用して情報を収集し、看護計画を立案しロールプレイを取り入れて実践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。効果的なグループ活動も期待する授業であるため、学修評価にはグループメンバーの貢献度についてピア評価を取り入れた。学生による授業評価は概ね肯定的であったが、前半と後半で間が2か月近く空いたため、前半の学修を想起しにくく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、成人看護学を担当する教員として急性期・慢性期の担当を偏らずに実習指導できるよう実習グループ担当教員の調整に取り組んだ。今後さらに前進させることで、成人看護学の教員として学生の学修を深め継続的に学びを支援する体制づくりができ、さらに教員の教育力を高めることができると考える。また臨地においては、臨床実習指導者との振り返りをさらに強化し連携を進めた。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宜振り返りをする、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、相互作用をしながら適切な実習指導が期待される。

## II. 研究

### 1. がん患者の看護に関する研究

#### 1) 直腸がん前方切除術後患者の排便障害を軽減する看護支援に関する研究

前方切除術後に特徴的な排便障害を軽減する看護方法の開発を進めている。本年度は、結腸がん切除術後患者と直腸がん前方切除術後患者を対象に調査し、「排便障害評価尺度 ver.2」の併存的妥当性およ

び識別的妥当性を確認でき学会で発表した。

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を広く周知するためにホームページの開設を行った。さらに、そのホームページの周知のための広報活動を行った。

#### 3) 子育て中のがん患者の支援に関する研究

本研究の目的は、治療を受ける子育て世代のがん患者が抱える気付きに対するアセスメントツール、及びアプリケーションを開発し、評価指標に基づくITを活用した包括的ケアモデルの開発を行うことである。本年度は文献検討により現状の課題を明らかにした。

#### 4) 無菌室に入室する白血病患者への支援に関する研究

臨床看護師との共同研究として、無菌室に入室する白血病患者が抱えている思いに関する調査を行った。その結果、医療者への思い、感じている苦痛への思い、抱えているニーズが明らかになった。本課題は日本造血細胞移植学会で公表した。

### 2. 急性・重症患者の看護に関する研究

#### 1) クリティカルケア看護実践力サポートプログラムの開発に関する研究

クリティカルケアが展開される場で勤務する看護師に対し、看護実践力サポートプログラムを構築した。看護実践力サポートプログラムの内容は、グループリフレクションとシミュレーションをセットにしたものとした。本研究で設定したプログラムを評価し、パターン認識の組み換えと再構築が促進し、メタ認知を高めることにもつながることが考えられた。

### 3. その他に関する研究

#### 1) 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 (IDPAS) Collaboration では、意思決定支援ツールであるデシジョンエイドの質を、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4）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。IDPASに申請の後、インターネットで最終版を公開した。

## 2) 在宅療養者の褥瘡予防のための汎用型血流改善ミニシートの研究開発

回復期病棟に入院し日常的に車いすを使用する患者を対象に、ミニシート使用における接触部体圧と血流の変化について現在データ収集中である。今後はデータを分析し、褥瘡予防効果について検証する予定である。

### 「点検・評価」

教育においては、成人看護学の教員全員で担当する「成人看護実践論」について話し合いを重ねて進めたが、前期の科目であり新メンバーが加わった中で準備時間が短いこと、同時期に成人看護学実習Ⅱ-2が進んでいることから、授業計画と運営に難渋した。次年度は早い時期からの企画検討が望まれる。引き続き、授業内容の精選および授業方法、評価方法について検討が必要である。実習教育においては、4 附属病院との連携や調整はスムーズであり、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准教授 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) Matsui K<sup>1)</sup>, Yanagihara K<sup>1)</sup>, Sato M, Notohara H<sup>1)</sup>, Shimo A<sup>1)</sup>, Tsukamoto M<sup>1)</sup>, Nakamura Y<sup>1)</sup>, Nishino H<sup>1)</sup>, Higashi I<sup>1)</sup>, Hyouda A, Murata N<sup>1)</sup>, Motohashi M<sup>1)</sup>, Morita E<sup>1)</sup>, Yonezawa C<sup>1)</sup> (1 Kanazawa Univ). Factors associated with a positive attitude to nursing practice of nurses engaged in terminal cancer care. *J Wellness Health Care* 2017; 41(1): 125-35.
- 2) 鈴木久美<sup>1)</sup>, 大畑美里 (聖路加国際病院), 林直子<sup>2)</sup>, 府川晃子<sup>1)</sup> (1 大阪医科大), 大坂和可子, 池口佳子<sup>2)</sup> (2 聖路加国際大), 小松浩子 (慶應義塾大). 乳がん早期発見のための乳房セルフケアを促す教育プログラムの効果. *日がん看会誌* 2018; 32: 12-22.

### III. 学会発表

- 1) 高島尚美 (関東学院大), 菊池麻由美, 佐藤正美, 藤村龍子. (ポスター) 看護診断「意思決定葛藤」とクリティカルシンキング (その1). 第23回日本看護診断学会学術大会. 京都, 7月. [看診断 2017; 22(2): 85]
- 2) 菊池麻由美, 高島尚美 (関東学院大), 佐藤正美, 藤村龍子. (ポスター) 看護診断「意思決定葛藤」とクリティカルシンキング (その2). 第23回日本看護診断学会学術大会. 京都, 7月. [看診断 2017; 22(2): 86]
- 3) 佐藤正美, 菊池麻由美, 藤村龍子, 高島尚美 (関東学院大), 杉浦なおみ (慶應義塾大), 中島智子 (佐久大), 杉崎一美<sup>1)</sup>, 小寺直美<sup>1)</sup>, 吉川尚美<sup>1)</sup> (1 四日市看護医療大), 奥田美香 (三重県立総合医療センター), 村瀬美有紀<sup>2)</sup>, 竹内昌代<sup>2)</sup> (2 鹿鹿中央総合病院), 室岡陽子, 大坂和可子, 務台理恵子, 細川舞. (交流セッションⅣ) 看護診断: 意思決定葛藤について深く知ろう~それって本当に意思決定葛藤?~. 第23回日本看護診断学会学術大会. 京都, 7月. [看診断 2017; 22(2): 20]
- 4) 佐藤正美, 務台理恵子, 江川安紀子. (口頭) 低位前方切除術後症候群を評価する「排便障害評価尺度 ver.2」の妥当性の検討. 第37回日本看護科学学会学術集会. 仙台, 12月. [日看科学会講集 2017; 37回: O44-3]
- 5) 佐藤正美. (特別講演) 排便障害による生活の影響 ~こころ・からだ・つながり~. 第20回東関東ストーマ・排泄リハビリテーション研究会. つくば, 10月.
- 6) Yanagihara K<sup>1)</sup>, Sato M, Matsui K<sup>1)</sup>, Notohara H<sup>1)</sup> (1 Kanazawa Univ). (Poster) Positive feelings experienced by nurses engaged in terminal-stage cancer care and analysis of related factors. IPOS2017 (International Psycho-Oncology Society 19th World Congress of Psycho-Oncology). Berlin, Aug.
- 7) 福田美和子, 岡部春香 (東海大), 本田多美枝 (日本赤十字九州国際看護大), 和田美也子 (日本赤十字看護大), 明神哲也 (東京医科大). (ポスター) 2年目になったばかりのクリティカルケア領域に勤務する看護師の実践に対する認識. 第37回日本看護科学学会学術集会. 仙台, 12月. [日看科学会講集 2017; 37回: PA-03-1]
- 8) 岡部春香 (東海大), 福田美和子, 明神哲也 (東京医科大), 和田美也子 (日本赤十字看護大), 本田多美枝 (日本赤十字九州国際看護大). (ポスター) 『クリティカルケア看護実践力サポートプログラム』による影響 - 第2報 - 2年目の看護師を対象として -. 第37回日本看護科学学会学術集会. 仙台, 12月. [日看科学会講集 2017; 37回: PA-03-2]

- 9) 室岡陽子。(ポスター) A 病院における手術中の褥瘡発生状況と関連要因の分析。第 26 回日本創傷・オストミー・失禁管理学会学術集会。千葉。6 月。[日創傷オストミー失禁管理会誌 2017; 21(2): 218]
- 10) Osaka W, Nakayama K (St. Luke's Int Univ). (Poster) Process evaluation of a decision aid with patient narratives regarding surgery choice among women with breast cancer. 9th International Shared Decision Making Conference (ISDM 2017). Lyon, July.
- 11) Fujita M<sup>1)</sup>, Osaka W, Yonekura Y<sup>1)</sup>, Nakayama K<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> St. Luke's Int Univ). (Poster) Evaluation of patient information leaflets in Japanese clinical research with reference to decision quality. 9th International Shared Decision Making Conference (ISDM 2017). Lyon, July.

#### IV. 著 書

- 1) 中山和弘 (聖路加国際大), 大坂和可子。第 4 章: 意思決定支援ツール (ディシジョンエイド) の作成・活用。中山健夫 (京都大) 編著。これから始める! シェアード・ディシジョンメイキング。東京: 日本医事新報社, 2017. p.80-91.

## 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が変更に伴い、超高齢社会ならびに地域包括ケアシステムの構築といった新しい保健・医療・福祉システムの中での高齢者への多様な看護支援の理解できることをねらいとしてきた。さらに 2017 年度からは、2015 年度からの変更の上に看護学科ディプロマポリシーを意識した新カリキュラム編成に基づく科目構成となり、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を強化するように以下の各科目内容を構成した。特に新カリキュラム科目編成となった学年は 1 年次である。

##### 1. 老年看護学概論

1 年次前期の老年看護学概論では、加齢に伴う心

身の生理的变化および社会環境の変化が高齢者の生活に与える影響、高齢者看護における人権擁護と倫理問題、我が国の高齢者政策の現状と課題について考え、学生が自身の意見や考えを他者に述べることができるよう教育方法を検討し、また高齢者の疑似体験や実際の大学周辺の地域に在住する高齢者との交流等の演習を通じて、健康な高齢者の理解を深めるように教授した。

##### 2. 老年看護対象論

2 年次後期の老年看護対象論では、老年期の人々に多くみられる症状 (低栄養、摂食・嚥下機能の低下、認知症、せん妄・うつ、骨・関節疾患、転倒、失禁等) を中心とし、その看護アセスメントについて理解し、演習を通じて高齢者の自立支援・介護予防に向けた看護実践を教授した。

##### 3. 老年看護方法論

3 年次前期の老年看護方法論では、高齢者に特有の健康障害と周手術期・回復期・慢性期における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 年次後期の老年看護学実習 I では、脳血管疾患や運動器疾患等の障害をもつ 1 名の高齢患者を受け持ち、術後の急性状況およびリハビリ期における身体・精神・社会面の特徴を理解し、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徴を理解し、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 年次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 年次後期の継続看護コースでは、慢性疾患等をも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・2017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。2017年度の対象者は、16名であった。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・2017年度）

2016年度に郵送調査として、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の結果から、潜在看護職が認知症の人と家族を支援するための教育プログラムの内容を作成した。潜在看護職と就業中の看護師の背景や職業経験の違いを分析し、発表を行った。

3. 第三病院地域連携型認知症疾患医療センター主催の「認知症市民講座」参加者の認知症疾患医療センターに対するニーズについて、自記式質問紙調査を実施し、134名の回答者のデータを分析した。その結果、「認知症の介護・ケアに関する情報提供」104名（76.5%）、「認知症の特有な行動への対応方法を含む知識提供」96名（70.6%）、「認知症の疾患やケア方法の啓発情報の提供」92名（67.6%）、「地域で認知症を診療する病院・クリニック等の情報提供」86名（63.2%）の順に多かった。「認知症や物忘れに対する心配の程度」が強い者ほど、「医師による認知症の診断や治療等に関する個別相談」 $p=0.029$ 、「認知症診断後の看護師による介護等への個別相談」 $p=0.020$ が有意に高かった。以上の結果から、ホームページ等で情報公開を充実していくことや、地域の市との連携によって、医師や看護師による認知症・物忘れに対する心配のある者への個別相談などの細やかなサービス提供の必要性が高いこと

がわかった。この結果は、東京慈恵会医科大学雑誌での公表を行っていく予定である。（看護学科研究費・2017年度）

4. 食行動関連障害のあるレビー小体型認知症高齢者の在宅ケアモデルの検討（科学研究費補助金・基盤研究C・2017年度）

実質的な調査が進んでいないが、文献検討や共同研究者からの提言によって研究方法の練り直しをすることができた。参加観察によるデータ収集を行うために研究協力していただける訪問看護ステーションの開拓中である。

### 「点検・評価」

#### 1. 教育

学部教育である老年看護学の関連授業・実習においては、2016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、1研究は新規獲得して、外部の分担研究者と共に実施できている。また看護学科研究費による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) 千吉良綾子, 梶井文子, 草地潤子, 永澤成人, 新野直明 (桜美林大), 福川康之<sup>1)</sup>, 小野口航<sup>1)</sup> (1 早稲田大), 櫻井尚子, 中山恭秀, 小沼宗大. (ポスター) 地域在住高齢者の多因子介入転倒予防プログラム受講後の変化 第1報～24週間の転倒の有無と心身状況・保健行動との関連～. 日本転倒予防学会第4回学術集会. 盛岡, 10月. [日転倒予会誌2017;4(2):125]
- 2) 永澤成人, 梶井文子, 草地潤子, 千吉良綾子, 新野直明 (桜美林大), 福川康之<sup>1)</sup>, 小野口航<sup>1)</sup> (1 早稲田大), 櫻井尚子, 中山恭秀, 小沼宗大. (ポスター) 地域在住高齢者の多因子介入転倒予防プログラム受講後の変化 第2報～24週間の筋肉量, 歩行・バランス能力, 握力に関する分析～. 日本転倒予防学会第4回学術集会. 盛岡, 10月. [日転倒予会誌2017;

4(2) : 125]

- 3) 永澤成人。(ポスター)「検体測定室」継続利用によるHbA1cと保健行動への影響。第22回日本糖尿病教育・看護学会学術集会。福岡, 9月。[日糖尿教会誌2017; 21(特別号) : 152]
- 4) Kajii F. (Poster) Actual conditions and correlates of employment for working and retired nurses in Japan. TNMC & WANS International Nursing Research Conference 2017. Bangkok, Aug.
- 5) 菊池麻由美, 草地潤子。(ポスター) 看護職者の経験を記述した現象学的看護研究についての文献検討。第37回日本看護科学学会学術集会。仙台, 12月。[日看科会講集2017; 37回: PB-43-5]
- 6) 遠山寛子, 石川純子, 佐竹澄子, 高橋 衣, 梶井文子, 北 素子。(ポスター) 主体的学修態度を育てるコンピューター試験の在り方の評価(第1報) - 試験準備周知方法の変化 -。日本看護学教育学会第27回学術集会。宜野湾, 8月。[日看教会誌2017; 27: 139]
- 7) 石川純子, 佐竹澄子, 遠山寛子, 高橋 衣, 梶井文子, 望月留加, 北 素子。(ポスター) 主体的学修態度を育てるコンピューター試験の在り方の評価(第2報) - 学年別平均得点率と知識定着度の分析 -。日本看護学教育学会第27回学術集会。宜野湾, 8月。[日看教会誌2017; 27: 139]
- 8) 梶井文子。(ポスター) 施設高齢者のエンド・オブ・ライフにおける栄養ケア・マネジメントのチームアプローチ構造とケアプロセス。日本エンドオブライフケア学会第1回学術集会。東京, 9月。[日本エンドオブライフケア学会第1回学術集会講演集2017; B3-01]
- 9) 高瀬義昌(たかせクリニック), 斎健太郎(ソフィア訪問看護ステーション城南), 梶井文子。(シンポジウム: 地域の人々の命と生活を他職種と護る~食べる力を支える~)。第29回日本看護学校協議会学術集会。東京, 8月。

#### IV. 著 書

- 1) 梶井文子。11. コミュニケーションの重要性。河田光博(京都府立医科大), 小澤一史(日本医科大), 渋谷まさと(女子栄養大)編。医療概論; 栄養科学シリーズNEXT。東京: 講談社サイエンティフィク, 2017. p.125-35.
- 2) 梶井文子。第1章: 高齢者の理解 B. 加齢による身体的側面の変化, C. 加齢による心理・社会的側面の変化, D. 高齢者と発達課題, 第5章: 高齢者の病態・疾患と看護 A. 高齢者に多い疾患とその特徴, B. 系統別にみる症状・疾患と看護1~5. 六角僚子(獨協医科大) 著者代表。新看護学13: 老年看護。第

6版。東京: 医学書院, 2018. p.6-13, 100-24.

- 3) 梶井文子。第5章 高齢者看護の実践 2. 高齢期のフレイルの予防と看護 A. 生活の自立を進め, 行動範囲を広げる看護, D. 低栄養の予防と看護。梶井智子(聖路加国際大), 小玉敏江(日本アピリティーズ協会)編。高齢者看護学。第3版。東京: 中央法規出版, 2018. p.194-6, 214-21.

#### V. その他

- 1) 梶井文子, 北 素子, 嶋澤順子, 望月留加, 菊池麻由美, 佐竹澄子, 遠山寛子, 石川純子, 久保善子, 永吉美智枝。【ICTを活用した新しい看護教育】教育現場でのICT活用事例 学生の主体的学習能力獲得を支援する「electronic-portfolio システム」を活用した看護教育。看護展望2017; 42(13) : 1228-34.

## 精神看護学

教授: 小谷野康子 精神看護学  
講師: 石川 純子 精神看護学

### 教育・研究概要

#### I. 教育

精神看護学の授業は, 学年進行とともに概論, 対象論, 方法論, 領域実習, 総合実習が専門科目として設定されている。概論では, 脳と様々な精神機能, 心の構造と働き, 心の発達理論を紹介しつつ, ライフサイクルにおける精神保健上の問題, 地域における精神保健活動, 災害とこころ, メンタルヘルスの保持とその方法等, 精神保健を中心とした講義を行った。授業後半では精神医療の歴史と人権擁護とともに関連法規について学修した。講義に加え防衛機制のレポートを課すことにより知識の定着を図った。東日本大震災における被災者のこころの闘いについては, 実録視聴覚教材を用いて惨事ストレスのトラウマティックな体験が如何にこころに打撃を与えたかについて学修した。

精神看護対象論では, 精神医学講座の医師が代表的な精神疾患の原因, 症状, 薬効, 副作用を専門家の視点から解説した。その後, 看護師の視点, 当事者の視点から疾患を抱えた生活を捉え直し具体的な看護問題を考察する授業を行った。また, 精神科医療の特徴的な視点を重視し, 看護師自身のメンタルケア, 家族ケア, 地域での生活援助等, 他の領域との連携について考察する機会を多く設けた。また, 精神看護方法論では, 精神保健福祉法を基本法として行われる現在の日本の精神医療・精神看護につい

て、対象者の行動制限のとらえ方、支援の在り方についてクリティカルな視点で考察する能力を育てることをめざした。e-ラーニングシステムの活用を試み、学生が主体的に学習できるような仕掛けづくりに心がけ、授業外学習を活かしながら具体的な看護の展開方法について学修した。

精神看護学実習では、精神科単科病院2病院で2週間の実習を行った。それぞれが専門病院であり慢性閉鎖病棟、スーパー救急閉鎖病棟での実習となり、専門性の高い学修となった。実習期間の中での半日は第三病院の森田療法センターで、本学の代表的な神経症治療の場の見学実習を実施した。

総合実習の2週間は、福祉的支援の場の精神障害者を対象とする地域事業所と医療的支援の場である精神科病院の2か所で実習を行った。地域での1週間は就労支援B型事業所(クラブハウス)で当事者と活動をともし、ミーティングにも参加した。地域で暮らす精神障害者の居場所であり、活動の場であり、就労機能のある当該事業所での実習により障害を持ちながらも支援を受けながら地域で生活する精神障害者への福祉的支援について、看護職と精神保健福祉士との多職種連携を考える機会となった。病棟の1週間は、急性期閉鎖病棟で患者を受け持ち、看護過程を展開しつつ、看護師とともに看護業務のシャドーイングを実施した。多重課題を学内での最終カンファレンスでは、精神障害者の地域移行と看護の役割についてパワーポイントを用いて発表会を実施した。

## II. 研究

精神看護学での研究活動を以下に示す。

1. 感情調節困難患者を対象とした弁証法的行動療法スキル訓練のプロトコル開発と有用性(小谷野康子, 科学研究費補助金・基盤研究(C)・2017年度)

先行研究から継続中の弁証法的行動療法のスキルトレーニングによる患者の変化について継続してプログラムに参加している患者にインタビューを実施し、継続比較分析を実施して介入法を検討した。加えて患者配布資料の作成と実施者用プロトコルを開発することを目的とした。5名にインタビューを実施して4名について分析中である。

2. 知的障害を伴わない青年・成人期自閉症スペクトラム者への支援困難感の質的分析(小谷野康子, 順天堂精神医学研究所研究助成・2017年度)

精神科デイケア等のスタッフ141名を対象に、

ASD支援者の困難感について自記式質問紙調査を実施した。自由記述の分析で新たに明らかになった困難感の内容は、支援者側の知識不足からもたらされる「障害特性理解」、「具体的な対応方法」、「個別支援計画」の課題であった。また、対象者の障害特性から、「課題解決に向けての困難感」を支援者が感じていることが明らかになった。

## 「点検・評価」

### 1. 教育

精神看護学の授業はいずれもDP5の「倫理的姿勢」を涵養する科目である。授業開始の冒頭でDP5を保障する科目であることを学生に意識づけるとともに、これらの達成を強化する授業内容にする必要がある。レポートの重みづけの検討や自身で問題を発見できるような課題設定を検討したい。

また、学生が主体的に学べる学習環境の工夫や仕掛けづくりについては更なる工夫が必要であり、e-ポートフォリオ、e-ラーニングといった既存のシステムを活用しながら今後も検討していく。今まで活用できていなかったナーシングスキル等のシステムも有効に活用できるよう、加えて検討していきたい。

### 2. 研究

外部資金の獲得、学科内研究費の獲得により研究が進行中である。研究は分析中のものもあるが、論文として誌上発表できるように準備をしていきたい。また、精神科医療に関連した施設における共同研究も継続的に行い、大学と臨床との連携、多職種連携による地域貢献などにも引き続き注力していきたい。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Koyano Y, Mori M (Natl Coll Nursing). Effectiveness of non-comprehensive interventions using a dialectical behavior therapy skills training -analysis of a case of psychological trauma caused by abuse-. 順天堂精神医学研究所紀要 2017; 28: 98-102.
- 2) 宮津多美子(順天堂大), 小谷野康子, 石橋和代(青山学院大). 欧米の少女誘拐・長期監禁事件サバイバーのレジリエンス ナラティブ分析を中心に. 医療看研 2017; 13(2): 33-41.

### III. 学会発表

- 1) 渡辺浩美(了徳寺大), 小谷野康子. 自閉症スペクトラム支援専門職向け TEACCH-based Program の有用性の検討-インタビュー調査の結果を通して-. 日本精神保健看護学会第27回学術集会・総会. 札幌,

- 6月。[日精保健看会抄集 2017; 27回: 189]
- 2) Koyano Y, Watanabe H (Ryotokuji Univ), Difficulties associated with the support for autism spectrum disorders (ASD). Sigma Theta Tau International's 28th International Nursing Research Congress. Dublin, July. [Sigma Theta Tau International Nursing Research Congress 2017; 12]
- 3) 渡辺浩美 (了徳寺大), 小谷野康子. 自閉症スペクトラム支援専門職向け TEACCH-based Program の評価. 第37回日本看護科学学会学術集会. 仙台, 10月. [日看科学会講集 2017; 37回: PB-08-7]
- 4) Ishikawa J, Oka M (Gunma Univ), Hyodo T (Eijin Dialysis Clin). Conducting research on dialysis patient satisfaction for five factors in Japan. World Congress on Nursing & Nurse Education. Rome, Sept. [Proceeding of World Congress on Nursing & Nurse Education Euro Nursing 2017; 41]
- 5) 遠山寛子, 石川純子, 佐竹澄子, 高橋 衣, 梶井文子, 北 素子. (ポスター) 主体的学修態度を育てるコンピューター試験の在り方の評価 (第1報) - 試験準備周知方法の変化 -. 日本看護学教育学会第27回学術集会. 宜野湾, 8月. [日看教会誌 2017; 27: 139]
- 6) 石川純子, 佐竹澄子, 遠山寛子, 高橋 衣, 梶井文子, 望月留加, 北 素子. (ポスター) 主体的学修態度を育てるコンピューター試験の在り方の評価 (第2報) - 学年別平均得点率と知識定着度の分析 -. 日本看護学教育学会第27回学術集会. 宜野湾, 8月. [日看教会誌 2017; 27: 139]
- 7) 石川純子, 佐々木愛<sup>1)</sup>, 塩月玲奈 (中山病院), 西山晃好<sup>1)</sup> (吉祥寺病院). 我が国における非自発入院に関する研究の動向と今後の課題. 第25回日本精神科救急学会学術総会. 金沢, 11月. [日精救急会抄集 2017; 25回: 112]

## 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・通園(所)支援施設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、家族とのパートナーシップに基づく24時間を通した子どもと家族の支援や成長発達を促進する看護を実践し、地域連携と保健医療福祉チーム一員としての多職種における看護師の役割を習得した。

研究では、子どもの権利擁護に関する研究、慢性疾病をもつ子どもと家族・親子の関係性に関する研究、発達障害児に関する研究に取り組んでいる。

### I. 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一助として「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」を開発し、その信頼性と妥当性の検証を行った。第1段階は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の作成、第2段階は尺度案の内容妥当性の検討、第3段階はパイロットテストを行った。最終的に尺度案19項目を因子選定条件に従って検討した結果、3因子を採用した第1因子【子どもと家族を理解しようとする関わり】、第2因子【子どもの権利を擁護していない医療スタッフとの調整】、第3因子【子どもへの説明と意思の確認】とした。Cronbach's  $\alpha$ 係数は0.86、既存尺度との相関も確認され、基準関連妥当性・既知集団妥当性からも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として一定の信頼性と妥当性を有すると考えられた。しかしながら累積寄与率は43.25%であったため、さらに尺度項目の検討を継続していく必要がある。

日本小児看護学会第28回学術集会で発表予定である。

### II. Related visual impairment to mother-infant interaction and development in infants with bilateral retinoblastoma

網膜芽細胞腫(RB)をもつ1歳児とその母親の母子相互作用の特徴、1歳児の発達特性と母親が感じる育児ストレスについてリスク要因の関連探索を目的に18組の両眼性RBをもつ1歳児と母親を対象に、乳幼児の発達と行動、母子相互作用、母親の育児ストレスについて横断的に統計学的解析を行った。乳幼児の発達指数(DQ)と乳幼児期行動チェックリスト改訂版の両方でハイリスクを示した5名がJNCATSの6項目で通過率0%を示した。DQ<70未満の乳幼児は、日本版育児ストレスインデックスの“子どもの機嫌の悪さ”、“子どもが期待通りにいかない”、“親につきまとう/子どもに慣れにくい”

でハイリスクを示す確率が有意に高かった( $p<.05$ )。母親の身振り表情の変化に対して乳幼児の発達特性に合わせた支援の必要性が示唆された。

Eur J Oncol Nurs 2017; 28: 28-34 に掲載された。

### Ⅲ. 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

日本におけるハウスの運営および患児と家族の滞在状況から、ハウス利用に対するニーズの実態を把握し、連携への示唆を得ることを目的に、調査1では、患者家族滞在施設ネットワークに登録されている75団体124施設を対象に質問紙調査を実施し、統計学的解析を行った。53施設を分析対象とした。医療機器を装着した患児の滞在の受け入れを経験したハウスは58.49% ( $n=31$ )、その設置形態は38.71% ( $n=12$ ) が宿泊施設専用型、29.03% ( $n=9$ ) がマンション型の順に多かった。医療機器の種類は、患児を受け入れたハウスの41.51% ( $n=22$ ) が在宅酸素、18.87% ( $n=10$ ) が人工呼吸器、7.55% ( $n=4$ ) が腹膜透析、5.66% ( $n=3$ ) が補助人工心臓、3.77% ( $n=2$ ) が点滴と回答した。患児本人の滞在目的は併設型群では外出55.6%、外泊55.6%、リハビリ44.4%の順に高いのに対し、非併設型群では外泊82.6%、外来経過観察69.6%、外来通院治療65.2%の順に高かった。非併設型群は、常勤スタッフがいる団体が56.5% ( $p<.05$ )、ボランティアがいる団体が82.6%と有意に高かった ( $p<.005$ )。在宅で使用可能な医療機器がハウス内で使用されていることから、在宅移行前など中間施設として患児の滞在へのニーズが示された。調査3では、小児医療に携わる医療従事者におけるハウスの認知度及びニーズの実態を明らかにし、ハウスにおける支援のあり方や病院との連携方法への示唆を得ることを目的に、全国142の小児専門病院、特定機能病院、総合・地域周産期母子医療センター、がん診療連携拠点病院の小児科、NICU、GCU、産科などに勤務する医療従事者を対象に質問紙調査を実施した。451名(97.83%)がハウスを「とても必要だと思う」または「必要だと思う」と回答し、「遠方からの長期入院となり、患児が入院している間の家族の滞在先」を必要とした事例を68.55% ( $n=316$ ) が経験していた。在宅療養に向けて、医療処置の取り扱い訓練のため、患児・家族の滞在先が必要でハウスを紹介したのは31.21% ( $n=54$ ) であった。病院とハウスの連携の体制づくりの必要性が示唆された。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3演

題の発表およびテーマセッションを実施した。本研究は2016年度日本財団助成金により実施した。

### Ⅳ. 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を通して看護学生の発達障がい児に対するイメージの変化とその関連要因を明らかにすることを目的に、看護学生を対象としたアンケート調査と統計解析を行った。調査の結果、実習前後のイメージ得点の比較では「明るい-暗い」( $p<.01$ )等36項目中32項目で有意差がみられ、実習を通して看護学生は発達障がい児イメージを変化させることが示唆された。また、実習後の関りへの自信と対象属性で $\chi^2$ 乗検定を行ったところ、実習が楽しかったと答えた学生で有意( $p<.01$ )となり、実習での経験を楽しみと感じた看護学生は発達障がい児と関わる自信をより高くもつことが示唆された。

#### 「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) Nagayoshi M, Hirose T, Touju K, Suzuki S, Okamitsu M, Teramoto T, Omori T, Kawamura A, Takeo N. Related visual impairment to mother-infant interaction and development in infants with bilateral retinoblastoma. Eur J Oncol Nurs 2017; 28: 28-34.

#### Ⅲ. 学会発表

- 1) 遠山寛子, 石川純子, 佐竹澄子, 高橋衣, 梶井文子, 北素子. (ポスター) 主体的学修態度を育てるコンピューター試験の在り方の評価(第1報) - 試験準備周知方法の変化 -. 日本看護学教育学会第27回学術集会. 宜野湾, 8月. [日看教会誌 2017; 27:

- 2) 石川純子, 佐竹澄子, 遠山寛子, 高橋 衣, 梶井文子, 望月留加, 北 素子. (ポスター) 主体的学修態度を育てるコンピューター試験の在り方の評価 (第2報) - 学年別平均得点率と知識定着度の分析 -. 日本看護学教育学会第27回学術集会. 宜野湾, 8月. [日看教会誌 2017; 27: 139]
- 3) 瀧田浩平, 永吉美智枝, 高橋 衣, 矢郷哲志, 江口八千代, 小山健太. 慢性疾病をもつ患児と家族のための患者家族滞在施設に対するニーズ 第1報~医療機関併設型と非併設型の利用状況の比較~. 日本小児看護学会第27回学術集会. 京都, 8月.
- 4) 永吉美智枝, 瀧田浩平, 高橋 衣, 矢郷哲志, 江口八千代, 小山健太. 患者家族滞在施設における利用状況からみたニーズの検討 第2報~医療機器を装着した患児への滞在支援~. 日本小児看護学会第27回学術集会. 京都, 8月.
- 5) 矢郷哲志, 江口八千代, 永吉美智枝, 瀧田浩平, 植田洋子, 小山健太. 小児医療に携わる医療従事者における患者家族滞在施設の認知度およびニーズ. 日本小児看護学会第27回学術集会. 京都, 8月.
- 6) 永吉美智枝, 廣瀬幸美. 網膜芽細胞腫の治療を終えた幼児後期にある子どもをもつ母親の育児ストレス. 第15回日本小児がん看護学会学術総会. 松山, 11月.

## V. その他

- 1) 高橋 衣. 東京慈恵会医科大学医学部看護学科における臨床倫理教育: 医学科との共修倫理教育を中心に. 生命と倫理 2017; 4: 19-35.
- 2) 高橋 衣. 【小児看護における看護研究】臨床研究における倫理 小児の臨床における看護研究の倫理. 小児看護 2017; 40(10): 1243-51.
- 3) ファミリーハウス編. 慢性疾病をもつ子どもと家族のための患者家族滞在施設の役割: 現在の小児医療における運営者・家族・医療従事者のニーズと支援に関する全国調査から (現在の小児医療における患者家族滞在施設に対するニーズの検討と理想のハウス実現に向けた基盤の構築事業報告書). 東京: ファミリーハウス, 2017.
- 4) 永吉美智枝. 治療環境が変化する中での患児・家族の現状とニーズ. 病気の子ども医療教 2017; 23: 98-130.
- 5) 梶井文子, 北 素子, 嶋澤順子, 望月留加, 菊池麻由美, 佐竹澄子, 遠山寛子, 石川純子, 久保善子, 永吉美智枝. 【ICTを活用した新しい看護教育】教育現場でのICT活用事例 学生の主体的学習能力獲得を支援する「electronic-portfolioシステム」を活用した看護教育. 看護展望 2017; 42(13): 1228-34.

## 母性看護学

教授: 細坂 泰子 育児支援, 母乳育児, 周産期ケア,  
講師: 濱田真由美 授乳支援, 社会規範, 経験

### 教育・研究概要

母性看護学領域では, 母性看護学概論・周産期看護方法論IおよびIIの講義・演習科目を経て, 看護実践能力と課題解決能力を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, 女性のライフスタイル各期における様々な健康問題について研究し, 研究員各自の専門性に依拠したテーマでの探索を行った。

### I. 学部教育

母性看護学における学部教育は2017年度の新カリキュラム改訂に伴い, 母性看護学概論の授業内容変更と看護対象論内でのライフサイクルからみた母性看護学の教授法が新たに加わった。4年間を通してDP2の課題解決能力の育成に焦点をあて, 同時にDP3のパートナーシップやDP5の倫理的姿勢の修得を図った。

母性看護学概論では, 性と生殖に関する基本的な知識に加え, 母性看護を実践する上での多様な思考力を養うことを科目のねらいとした。科目は講義, 討議およびディベートで教授した。周産期看護方法論Iでは, 妊娠・分娩期における対象の身体的・心理的・社会的変化と生活への適応やその看護ケアの学習を科目のねらいとした。科目は講義, 演習, 個人ワークで教授した。周産期看護方法論IIでは, 産褥期における対象の身体的・心理的・社会的変化と生活への適応および新生児期の生理的特徴について学び, 母子を中心とした家族への援助を学ぶことを科目のねらいとした。科目は講義, 演習, 個人・グループワークで教授した。また2年次必修の演習科目として行われる家族看護論では, 家族看護学に必要な様々な理論や技法を学ぶことで, 健康な家族のあり方について学ぶことを科目のねらいとした。これらの授業を経た上で, 臨地実習での実践を行った。

母性看護学実習では, 妊娠・分娩・産褥期および新生児期を中心とした母性看護学の対象者とその家族に対し, 看護過程を展開するための基礎的実践能力を養うことをねらいとした。産科外来での妊婦健診やハイリスク新生児室での見学実習, 産婦・褥婦とその新生児を受け持つウェルネス看護過程を展開

する病棟実習を通して、母性看護学で必要な看護支援について教授した。また総合実習では特に将来、助産師養成課程に進学する意志のある学生を対象に、母性看護学実習で学ぶ内容にハイリスクの対象者や分娩時の看護ケアを追加して教授した。

## II. 研究

当該年度に領域内で取り組んだ主な研究活動は以下の6つである。

### 1. 育児支援における4コママンガの活用：しつけと虐待の境界に焦点を当てて

しつけと虐待に関する知識の普及と対応を描写した4コママンガのパンフレットが、母親および母親の支援者の知覚にどう反映され、育児支援につながるかを検討することを目的とした。乳幼児を養育する母親16名と母親の支援者10名を対象に質的内容分析を行った。4コママンガと自己の経験から生じる知覚として、母親からは【しつけと虐待の境界への理解】、【育児経験への共感】、【母親を取り巻く環境と支援の重要性】、【今後に望む育児支援】の4つのカテゴリーが抽出された。支援者からは【妻に対する理解といたわりの知覚】、【責任を自覚しつつ育児を遠巻きに眺める】、【今後に望む育児支援】の3つのカテゴリーが抽出された。

### 2. 日本語版 Quality Assessment Tool for Quantitative Studies (J-QAT) の翻訳の等価性および翻訳妥当性の検討

本研究は量的研究を研究の質の観点から総合的に評価する尺度「Quality Assessment Tool」の日本語版 (J-QAT) を作成し、そのプロセスを明らかにしたものである。尺度翻訳にはバックトランスレーション法を用いた。J-QAT は利便性を鑑みチャート形式で作成した。完成版の J-QAT は母性領域をテーマにレビューを行った。現在、翻訳妥当性について検討中である。

### 3. 20年以上仕事を継続してきた女性労働者の働き続ける力

本研究は女性労働者が20年以上仕事を継続し、ライフイベントや就業上の様々な困難に対処し乗り越え、今も名を働き続ける力を明らかにする事を目的とした。45～55歳の正規雇用女性労働者20名を対象に半構成的面接を行い、質的帰納的に分析した。結果から、仕事を継続する為の基盤となるもの、仕事の継続を推進する意志と調整力、仕事を継続して見える景色の3つの側面が導かれた。

### 4. 授乳を行う母親の体験：質的研究のメタ・サマリー

本研究は授乳を行う母親の体験を網羅的に明らかにすることを目的とした。母乳育児に関する論文が激増した2000年以降に日本で発表された質的研究結果40件をメタ・サマリーにより統合した。授乳を行う母親の体験は、30の結果に要約され、9トピックに分類された。そのなかで、母乳育児や搾乳に伴う身体的・精神的苦痛が最も多く現れた。また、母親にとって母乳育児は母子関係よりもむしろ、母親としての価値に結びついた体験であった。現在、投稿中 (査読中) である。

### 5. 未受診妊婦に対する受診行動支援モデルの構築

本研究は、妊娠中未受診にて出産に至った入院中の褥婦に対し、未受診に至った経緯、その背景について分析し、未受診という行動と妊婦の背景との関連性、妊娠中に求められる支援について明らかにし、未受診妊婦が受診行動を起こすために活用できる支援体制システムの検討を目的とした。現在、対象者にインタビュー調査を実施中である。

### 6. 日本における母乳育児関連要因についての文献検討

日本では母乳育児を希望する母親は98%にも関わらず、産後1ヶ月時の母乳育児率は50%を切る。それらの要因について文献検討を行い、看護実践と看護の課題について明らかにした。正期産児、NICU入院児ともに、母体要因、新生児要因、母乳育児ケアの3つが関連していた。正期産児は育児支援、NICU入院児はNICUケアと搾乳が特徴的な関連要因となることが明らかになった。

## 「点検・評価」

学部教育では今年度授業内容の変更があり、教授法など新しい試みを行った。授業評価では評価を得られていたが、教授内容のさらなる理解を深めるためにも、今後も授業内容や教授法の見直し、実習での指導のあり方など、検討を深めていく必要がある。

研究活動については、各研究員が異なるテーマを選択することで母性看護領域の中で幅のある研究活動を実践できた。また各研究員が競争的資金を保有もしくは申請することができた。今後は研究の実践だけでなく、研究の公表にむけて研究を遂行していく課題がある。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) 細坂泰子, 茅苧江子(秀明大). 乳幼児を養育する母親のしつけと虐待の境界の様相. 日看科会誌 2017; 37: 1-9.

### III. 学会発表

- 1) 高田早苗<sup>1)</sup>, 川原由佳里<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> 日本赤十字看護大), 小板橋喜久代(京都橋大), 大森純子(東北大), 佐藤和佳子(山形大), 吉田澄恵(千葉大), 濱田真由美.(交流集会3) 看護学学術用語の検討-2011年版の改訂に向けて. 第37回日本看護科学学会学術集会. 仙台, 12月.

## 地域看護学

教授: 嶋澤 順子 地域看護学  
講師: 久保 善子 地域看護学  
講師: 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結果を整理し公表のための準備を進めている。また, 継続研究として, 独立型訪問看護ステーションによる退院直後集中支援に焦点をあてた支援モデル開発に関する研究に着手した。2つ目は, ストレスチェック制度における産業看護職のコンピテンシーに着目し, 質的に研究を進めている。また, 産業看護職のキャリアアンカーや仕事・家庭の満足度に焦点を当てた調査を実施し, 分析を行った。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調査, 分析した結果を, 学内の研究会で報告した。さらに, 血液浄化部と外来維持透析患者の自己管理支援をテーマとした共同研究を新たに開始し, 調査の実施に向けた検討を行った。

### 「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, 大澤真奈美(群馬県立県民健康科学大), 久保善子. 独立型訪問看護ステーション看護師による精神障害者地域生活継続への支援内容. 社医研 2018; 35(1): 63-71.
- 2) Kubo Y, Hatono Y (Kyushu Univ), Kubo T (Nat'l Inst Occupational Safety Health), Shimamoto S (Tokai Univ), Nakatani J (Univ Occupational Environmental Health). Relationship between career anchors and demographic characteristics among occupational health nurses in Japan. International Journal of Occupational Health and Public Health Nursing 2017; 4(2): 27-43.
- 3) 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). Earthquake preparedness among Japanese hemodialysis patients in prefectures heavily damaged by the 2011 Great East Japan Earthquake. Ther Apher Dial 2017; 21(4): 334-44.

### III. 学会発表

- 1) 牛尾裕子<sup>1)</sup>, 塩見美抄<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> 兵庫県立大), 嶋澤順子, 山崎洋子(山梨大). 公衆衛生看護の教育方法「地区活動」を映像化して伝える. 第5回日本公衆衛生看護学会学術集会. 仙台, 2017年1月.

- 2) 久保善子, 中谷淳子(産業医科大). 産業看護職のキャリアアンカーと属性および仕事・家庭の満足度との関連. 日本産業看護学会第6回学術集会. 東京, 11月.
- 3) 山下奈々<sup>1)</sup>, 山浦明日香<sup>1)</sup>, 森田哲也<sup>1)</sup> ( <sup>1)</sup>リコー). 久保善子. 事務機製造業における海外駐在員の生活習慣と海外生活の満足度の調査. 第90回日本産業衛生学会. 東京, 5月. [産業衛誌 2017; 59(臨時増刊号): 514]
- 4) 清水由美子, 杉原陽子(首都大学東京), 杉澤秀博(桜美林大), 小池友佳子(神奈川県立保健福祉大). 要支援認定者のヘルスリテラシーと周囲からの情報支援との関連. 第76回日本公衆衛生学会総会. 鹿児島, 10月.

#### IV. 著 書

- 1) 清水由美子. 第1章: 社会・生活基盤と健康, 第2章: 家族の機能やライフスタイルの変化, 第10章: 保健活動の基盤となる方や施策, 第11章: 生活者の健康増進. 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(長岡福祉協会), 石井美智子(i・OH研究所) 編集協力. みるみるナーシング: 健康支援と社会保障制度 2018-2019. 東京: テコム, 2017. p.2-8, 20-7, 166-200.
- 2) 清水由美子. 第1章: 高齢者の生活 1. 高齢者の保健医療福祉に関する制度の変遷 1) 医療制度, 2) 保健・福祉制度, 3) 介護保険制度, 4) 訪問看護制度. 亀井智子(聖路加国際大), 小玉敏江(日本アピリティーズ協会) 編. 高齢者看護学. 第3版. 東京: 中央法規出版, 2018. p.49-66.

#### V. その他

- 1) 久保善子. 日本人は“働き過ぎ”? ! その実態と問題に迫る (第11回) 過重労働対策における産業看護職の役割. 安全と健康 2017; 68(11): 76-7.
- 2) 梶井文子, 北 素子, 嶋澤順子, 望月留加, 菊池麻由美, 佐竹澄子, 遠山寛子, 石川純子, 久保善子, 永吉美智枝. 【ICTを活用した新しい看護教育】教育現場でのICT活用事例 学生の主体的学習能力獲得を支援する「electronic-portfolio システム」を活用した看護教育. 看護展望 2017; 42(13): 1228-34.

## 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。2018年度に, その教育評価研究を実施する予定である。また, 各教員の関心テーマに沿った次に挙げる研究を進めている。

#### I. 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。2017年度は手術目的で10日以上入院を予定する8ケースの分析から, 軽度～中等度の認知障害のある患者は, 予定通りの入院期間で治療を終え, 退院し, 身体疾患による症状の改善とともに自宅でのADLを拡大しており, 認知症専門職チーム介入の有効性が確認された。

#### II. 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。

#### III. 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、一連の学習過程で積極的にアクティブラーニングを取り入れるとともに、ICTを活用した教育に取り組んでいる。継続的に教育評価を行い、その効果を確認しながら授業改善に取り組んでいく必要がある。特に、2017年度新カリキュラムが始まったことから、これまでの教育効果を検証しておくことが重要である。来年度はその検証に取り組むことを予定する。各教員が取り組んでいる研究は、いずれも在宅看護学領域では重要なテーマであり、領域内でサポートしあい、さらに発展的に取り組んでいくとともに、研究成果を論文化し、広く公表していくことが課題である。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Kita M, Yoshida R. Research trends into support for families coping with dementia in Japan. *International Journal of Studies in Nursing* 2017; 2(1), 15-22.

### II. 総説

- 1) 北 素子, 杉山友理. 【訪問看護におけるリスクマネジメント 療養者・家族・医療者の安全をどう確保するか】(第3章) 療養上の世話におけるリスクマネジメント 誤嚥・窒息・誤飲. *看技* 2017; 63(5): 466-9.
- 2) 北 素子, 杉山友理. 【訪問看護におけるリスクマネジメント 療養者・家族・医療者の安全をどう確保するか】(第3章) 療養上の世話におけるリスクマネジメント 入浴に関する事故. *看技* 2017; 63(5): 470-3.
- 3) 杉山友理, 北 素子. 【訪問看護におけるリスクマネジメント 療養者・家族・医療者の安全をどう確保するか】(第3章) 療養上の世話におけるリスクマネジメント 排泄に関する事故. *看技* 2017; 63(5): 474-7.

### III. 学会発表

- 1) 遠山寛子, 石川純子, 佐竹澄子, 高橋 衣, 梶井文子, 北 素子. (ポスター) 主体的学修態度を育てるコンピューター試験の在り方の評価 (第1報) - 試験準備周知方法の変化 -. 日本看護学教育学会第27回学術集会, 宜野湾, 8月. [日看教会誌 2017; 27: 139]
- 2) 石川純子, 佐竹澄子, 遠山寛子, 高橋 衣, 梶井文子, 望月留加, 北 素子. (ポスター) 主体的学修態度を育てるコンピューター試験の在り方の評価 (第2

報) - 学年別平均得点率と知識定着度の分析 -. 日本看護学教育学会第27回学術集会, 宜野湾, 8月. [日看教会誌 2017; 27: 139]

- 3) Kita M, Asakura M, Akama M, Uchikoba A, Shinagawa S, Toyama H, Sugiyama Y. The process from admission to discharge of elderly individuals with dementia in acute care hospitals: in case of scheduled admission. BIT's 5th Annual World Congress of Geriatric and Gerontology 2017. Fukuoka, Dec.

## 倫理委員会の年間報告

第1 倫理委員長 堀 誠 治  
第2 倫理委員長 岩 楯 公 晴

本学では研究者が行う医学・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倫理委員会に改組された。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)

2017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	85件	269件
第2倫理委員会	323件	278件
合計	408件	547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	2017年4月10日	倫理指針改訂に伴い研究者が実施すべきこと(柏)	倫理委員会
2	2017年4月11日	倫理指針改訂に伴い研究者が実施すべきこと(第三)	倫理委員会
3	2017年4月13日	倫理指針改訂に伴い研究者が実施すべきこと(新橋)	倫理委員会
4	2017年4月14日	倫理指針改訂に伴い研究者が実施すべきこと(葛飾)	倫理委員会
5	2017年4月18日	臨床研究のすすめかた	大学院公開講義
6	2017年4月21日	人を対象とする医学系研究に関する倫理指針の改正について	臨床試験セミナー
7	2017年5月27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
8	2017年5月31日	ランダム化比較試験の基礎知識	臨床試験セミナー
9	2017年6月8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
10	2017年6月15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
11	2017年6月22日	実際に申請書を書いてみよう	大学院公開講義
13	2017年6月24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
12	2017年6月26日	再生医療等安全性の確保等に関する法律	大学院公開講義
14	2017年6月29日	利益相反について	大学院公開講義
15	2017年7月14日	研究不正:公正な研究に向けて	大学院公開講義
16	2017年7月22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
17	2017年8月26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

18	2017年10月28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
19	2017年11月6日	再生医療等の安全性の確保等に関する法律について	倫理委員会
20	2017年11月17日	基礎研究から信頼性のある臨床研究へ	臨床試験セミナー
21	2017年11月25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
22	2018年3月7日	臨床研究の申請はどうかわるのか。（臨床研究法を踏まえて）（葛飾）	倫理委員会
23	2018年3月15日	臨床研究の申請はどうかわるのか。（臨床研究法を踏まえて）（新橋）	倫理委員会
24	2018年3月29日	臨床研究の申請はどうかわるのか。（臨床研究法を踏まえて）（柏）	倫理委員会

（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、全ての研究についても当指針の対象となる。当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

行うよう研究代表者へ依頼をした。

また、この指針に対応するため手順書や申請書類等（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）全面的に見直しを行い、改訂した。

## あ と が き

編集委員長 南 沢 享

『東京慈恵会医科大学教育・研究年報第37号(2017年度版(平成29年度版))』をお届けいたします。今回も昨年と同様に原稿の締め切り日を3ヵ月早めさせて頂き、予定通り年内に発行することが出来ました。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2017年度における学事関係の動きや各講座・研究施設の教育・研究活動の概要が俯瞰できます。本年報は本学の教育・研究の現状を学外に向けて発信するとともに、学内での相互理解と協働の機会になることを目指しています。是非とも本年報を大いに活用していただければ幸いです。また、本年報に関して、電子化への要望も承っており、今後の検討課題と考えております。本年報に忌憚ないご意見をお願い申し上げます。

2017年度を振り返ると、学長先生がまえがきで書かれているように、教育改革は順調に推移しており、また研究面では新たな事業が立ち上がり、さらに研究支援体制が強化されました。一方、剽窃・盗用など研究・論文不正を防止するためのツールとして、Turnitinが導入され、学術情報センターが中心となって、利用の促進を図っています。研究を取り巻く環

境には、オープンサイエンスの流れがあり、本学もその取り組みを強化してゆく必要があります。一方、粗悪なオープンアクセスジャーナルへの対応も考えてゆかなければいけない問題と認識しています。

2017年度には1933年に建設され、85年間、大学本館として数々の大学の行事に使用された中央講堂が取り壊されました。一方、6月には2号館が竣工し、臨床講座、会議室、役員室が移動し、新しい時代への動きが実感された年でもありました。その後も西新橋キャンパス再整備計画は着実に実行されております。このような大学のハード面での充実をより豊かなものへと変貌させてゆくため、皆が心をひとつにして、診療、教育、研究を一層活気あるものにしてゆきましょう。

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。

2018年11月8日

編集委員長：南沢 享

編集委員：高木敬三、菊地 譲、北川正路





FOXL2	[産 婦]	191
Fral	[R I]	296
Frailty index	[消 内]	86
Frank-Starling 機構	[細 生]	51
functional MRI	[リ ハ]	215
ファブリー病	[循 内]	107
	[遺伝子治]	262
フィジカルアセスメント	[看 護 学]	332
フィラグリン	[基 分 遺]	285
腹外側延髄	[解・肉神]	42
副腎	[糖 内]	113
腹腔鏡下胃スリーブ状切除術	[消 外]	156
腹膜機能	[慢腎病治]	253
腹膜透析	[腎 内]	98
複雑性	[臨 疫]	280
フォノンニック構造	[医 国 領]	321
フォンタン術	[小 児]	141
フランクル	[医 国 領]	321
不整脈	[循 内]	107

## G

GABA	[解・肉神]	42
GABA 受容体	[小 児]	141
Gap junction	[臨床医研]	302
GCP	[薬 治]	277
GM1 ガングリオシドーシス	[神経病理]	248
ガイドライン	[心 外]	187
外眼筋	[分 生 理]	48
癌免疫	[分 免]	268
癌	[遺伝子治]	262
がん・生殖医療	[産 婦]	191
眼窩	[形 成]	183
がん看護学	[看 護 学]	332
がん化学療法	[看 護 学]	332
がん細胞	[生 化]	55
がん新生血管	[先内視治]	257
合併症	[糖 内]	113
ガスクロマトグラフィー	[臨床医研]	302
画像診断	[超 音 波]	274
劇症型 A 群溶連菌感染	[病 理]	63
原発性免疫不全症	[小 児]	141
減圧ストレス	[環 保 医]	79
原虫	[実 動]	294
原因不明流産	[産 婦]	191
ゲノム	[分 疫]	279
ゲノム・エピゲノム解析	[産 婦]	191
ゲノム編集	[基 分 遺]	285
	[臨床医研]	302
ゲノム多様性	[基 分 遺]	285
ゲノムワイド関連解析	[基 分 遺]	285
グリソンスコア	[病 理]	63
グローバルヘルス	[分 疫]	279
グルコースモニタリング	[糖 内]	113
グルタミン酸	[解・肉神]	42
虐待	[看 護 学]	332

## H

HEK	[分 生 理]	48
HER2 過剰発現	[病 理]	63
HHV-6	[ウイルス]	69
HIV 感染症	[感 染]	235
HPV	[放 射]	152
HuC	[再 生 医]	282
Hückel 法	[医 国 領]	321
ハエ	[熱 医]	75
母親	[看 護 学]	332
肺動脈絞扼術	[小 児]	141
肺炎	[リ ハ]	215
背外側前頭前野	[リ ハ]	215
肺癌	[呼 内]	126
	[呼乳内外]	162
	[分 疫]	279
肺がんの発生・進展	[病 理]	63
肺静脈	[細 生]	51
敗血症	[麻 酔]	210
肺高血圧	[細 生]	51
	[小 児]	141
肺呼吸	[薬 理]	60
ハイテクナビゲーション手術室	[高 医 研]	300
白血病	[小 児]	141
半盲	[眼]	200
反復性経頭蓋磁気刺激	[リ ハ]	215
反回神経モニタリング	[消 外]	156
発生	[解・組発]	44
	[細 生]	51
発生率	[臨 疫]	280
発現	[解・肉神]	42
	[バイフセ]	315
発達	[看 護 学]	332
発達障害	[精 神]	137
閉塞型睡眠時無呼吸症候群	[精 神]	137
平和主義	[医 国 領]	321
変動	[糖 内]	113
変異	[解・肉神]	42
変性	[分 生 理]	48
扁桃体	[神 科]	275
	[臨床医研]	302
ヘルペス	[皮]	147
ヘルペスウイルス	[ウイルス]	69
皮膚筋炎	[リ 内]	104
日帰り手術	[耳 鼻]	205
光遺伝学	[薬 理]	60
	[神 科]	275
	[臨床医研]	302
光の増幅	[医 国 領]	321
比熱	[分 生 理]	48
疲労	[ウイルス]	69
ヒトヘルペスウイルス 6	[ウイルス]	69
ヒトヘルペスウイルス 6 (HHV-6)	[小 児]	141
ヒト乳頭腫ウイルス	[皮]	147
膝前十字靭帯再建術	[ス ポ 医]	251



術中ナビゲーション	[高 医 研]	300	カルシトニン遺伝子関連ペプチド	[神 科]	275
			カルシウム	[分 生 理]	48
			下肢虚血再灌流	[小 血 外]	167
			下肢装具療法	[リ ハ]	215
			過食症	[環 保 医]	79
			可塑性	[リ ハ]	215
			活性酸素種	[衛 動 セ]	309
			下垂体	[呼 内]	126
			下腿三頭筋	[糖 内]	113
			肩関節前方不安定症	[リ ハ]	215
			家庭医療	[整 形]	172
			家庭血液透析	[臨 疫]	280
			カテーテルアブレーション	[慢 腎 病 治]	253
			カテーテル治療	[循 内]	107
			カワセミ	[小 児]	141
			家族介護者	[医 国 領]	321
			頸部貼付型超音波	[看 護 学]	332
			形状最適化	[神 内]	93
			経験	[医 国 領]	321
			蛍光	[看 護 学]	332
			警告信号	[医 国 領]	321
			蛍光内視鏡	[痛 み セ]	307
			蛍光プローブ	[先 内 視 治]	257
			経口摂取	[先 内 視 治]	257
			痙攣性発声障害	[分 免]	268
			痙縮	[耳 鼻]	205
			計測	[リ ハ]	215
			形態	[解 ・ 肉 神]	42
			血管外科	[バ イ フ セ]	315
			血管内治療	[小 血 外]	167
			血管新生	[小 血 外]	167
			血管新生関連因子	[リ 内]	104
			血管腫	[リ 内]	104
			ケモカイン	[皮 ]	147
			憲法	[リ 内]	104
			血圧	[悪 腫 治]	265
			血圧変動	[医 国 領]	321
			血圧計	[慢 腎 病 治]	253
			血液-脳関門	[糖 内]	113
			血液透析患者	[先 医 技 研]	260
			血流量	[M E]	270
			血糖変動	[看 護 学]	332
			気道上皮細胞	[宇 宙]	245
			機械学習	[糖 内]	113
			気管支鏡	[呼 内]	126
			気管支喘息	[呼 内]	126
			気管挿管	[麻 酔]	210
			拮抗筋	[宇 宙]	245
			起居動作	[リ ハ]	215
			筋膜炎	[リ 内]	104
			キナーゼ	[生 化]	55
			筋原線維	[分 生 理]	48
			筋萎縮性側索硬化症	[細 生]	51
				[神 内]	93
<b>K</b>					
蚊	[熱 医]	75			
	[衛 動 セ]	309			
カドミウム	[医 国 領]	321			
カエル	[分 生 理]	48			
花粉	[医 国 領]	321			
花粉症	[耳 鼻]	205			
化学遺伝学	[神 科]	275			
化学受容反射	[解 ・ 肉 神]	42			
化学療法	[腫 血 内]	118			
化合物スクリーニング	[バ イ フ セ]	315			
回復期リハビリテーション病棟	[リ ハ]	215			
介護負担	[リ ハ]	215			
潰瘍性大腸炎	[病 理]	63			
	[消 内]	86			
	[循 内]	107			
拡張型心筋症	[分 生 理]	48			
核磁気共鳴	[リ ハ]	215			
拡散テンソル撮影	[病 理]	63			
肝	[心 外]	187			
冠動脈バイパス術	[循 内]	107			
冠動脈インターベンション	[消 内]	86			
肝癌幹細胞	[教 育 セ]	38			
看護キャリアサポート	[教 育 セ]	38			
看護教育	[消 外]	156			
肝移植	[解 ・ 組 発]	44			
感丘	[感 染]	235			
化膿性脊椎炎	[基 分 遺]	285			
関連遺伝子	[生 化]	55			
幹細胞	[ 泌 ]	197			
幹細胞治療	[消 内]	86			
肝細胞癌	[消 外]	156			
	[消 内]	86			
幹細胞マーカーSALL4	[臨 検 医]	224			
肝星細胞	[熱 医]	75			
感染	[形 成]	183			
	[ 皮 ]	147			
乾癬	[基 分 遺]	285			
	[整 形]	172			
感染人工関節	[ 放 ]	152			
乾癬性関節炎	[実 動]	294			
感染症	[細 菌]	72			
感染症起炎菌	[感 染]	235			
感染対策	[リ 内]	104			
関節リウマチ	[細 菌]	72			
間質性膀胱炎	[ 泌 ]	197			
	[呼 内]	126			
間質性肺炎	[痛 み セ]	307			
緩和	[内 視]	230			
緩和医療	[精 神]	137			
緩和ケア	[内 視]	230			
カプセル内視鏡 (capsule endoscope: CE)	[ 眼 ]	200			
	[環 保 医]	79			
加齢黄斑変性					
過労死					

筋ジストロフィー	[宇 宙]	245	好酸球形副鼻腔炎	[耳 鼻]	205
近赤外光	[先内視治]	257	好酸球形食道炎	[基 分 遣]	285
近赤外光線治療法	[消 内]	86	格子間隔	[分 生 理]	48
筋線維芽細胞	[呼 内]	126	格子振動	[医 国 領]	321
筋弛緩薬	[麻 酔]	210	酵素標的放射線増感療法	[放 ]	152
筋小胞体	[細 生]	51	孤束核	[解・肉神]	42
	[宇 宙]	245	抗体	[細 菌]	72
菌体外 DNA	[バイフセ]	315	抗トキソプラズマ IgG 抗体	[感 染]	235
金属フォトリック結晶	[医 国 領]	321	喉頭枠組み手術	[耳 鼻]	205
記憶障害	[リ ハ]	215	骨	[解・組発]	44
寄生虫	[実 動]	294	骨粗鬆症	[整 形]	172
寄生虫症	[総 診]	133	骨粗鬆症性椎体骨折	[整 形]	172
基礎医学研究者養成	[教 育 セ]	38	構造色	[医 国 領]	321
基礎医学教育	[教 育 セ]	38	クマムシ	[R I]	296
抗 PEG IgM 抗体	[M E]	270	クリティカルケア	[看 護 学]	332
高分子ミセル	[M E]	270	クローン病	[病 理]	63
好中球	[リ 内]	104		[消 内]	86
	[悪 腫 治]	265	苦痛	[痛 み セ]	307
行動科学	[臨 疫]	280	恐怖条件付け	[神 科]	275
子どもの権利擁護	[看 護 学]	332	強剛母趾	[整 形]	172
好塩基球	[熱 医]	75	強迫症	[精 神]	137
興奮性シナプス	[解・肉神]	42	教育 IR	[教 育 セ]	38
膠芽腫	[放 ]	152	教育プログラム	[看 護 学]	332
	[G M P]	299	狂犬病ウイルス	[小 児]	141
抗凝固療法	[神 内]	93	虚血性疾患	[再 生 医]	282
広背筋皮弁	[形 成]	183	虚血性心疾患	[循 内]	107
コホート	[臨 疫]	280	距骨外側突起骨折	[ス ポ 医]	251
高次機能障害	[精 神]	137	距骨後突起骨折	[ス ポ 医]	251
高次脳機能障害	[リ ハ]	215	胸腔鏡手術	[呼乳内外]	162
孤児性	[解・肉神]	42	局所回路	[解・肉神]	42
甲状腺分化癌	[放 ]	152	局所神経	[解・肉神]	42
甲状腺機能低下症	[小 児]	141	共生細菌	[衛 動 セ]	309
高血圧	[腎 内]	98	胸腺腫	[呼乳内外]	162
	[糖 内]	113	鏡視下バンカート修復術	[整 形]	172
呼気	[臨床医研]	302	鏡視下骨片切除術	[ス ポ 医]	251
呼気二酸化炭素濃度	[麻 酔]	210	狭帯域フィルター内視鏡 (Narrow Band Imaging: NBI)	[内 視]	230
呼気試験	[安 同 セ]	313		[看 護 学]	332
骨格筋	[分 生 理]	48	共有意思決定	[心 外]	187
	[体 力]	243	弓部大動脈瘤	[熱 医]	75
骨格筋肥大	[体 力]	243	吸血	[衛 動 セ]	309
国際生活機能分類 (ICF) コアセット	[リ ハ]	215		[麻 酔]	210
呼吸器感染症	[呼 内]	126	急性腎傷害	[心 外]	187
小麦アナフィラキシー	[基 分 遣]	285	急性期感染性心内膜炎	[腫 血 内]	118
コミュニケーション	[感 染]	235	急性骨髄性白血病	[腫 血 内]	118
	[医 国 領]	321	急性リンパ性白血病	[消 内]	86
コンジュニク化	[解・組発]	44	急性胆嚢炎	[痛 み セ]	307
高尿酸血症	[慢腎病治]	253	急性痛		
コピー数多型	[分 疫]	279			
コラーゲン誘導性関節炎	[リ 内]	104			
高齢化社会	[先内視治]	257	LGBT	[臨 疫]	280
高齢者	[総 診]	133	luminal subtype	[病 理]	63
高齢消化器病患者	[消 内]	86			
コレステロール	[糖 内]	113			
コレステロール代謝	[環 保 医]	79	Manouguian 法	[心 外]	187
水	[分 生 理]	48	MIC90	[感 染]	235
交差共役系	[医 国 領]	321	microRNA	[産 婦]	191





## S

Schwann 細胞	[臨床医研]	302	セロトニン	[薬 理]	60
silent period	[ス ポ 医]	251	セシウム	[R I]	296
sPD-L1	[悪 腫 治]	265	社会復帰	[リ ハ]	215
SPECT	[小 児]	141	社会的行動障害	[リ ハ]	215
SS-MIX	[薬 治]	277	社交不安症	[精 神]	137
サブスタンス P	[リ ハ]	215	シュルコ・ファタハ	[医 国 領]	321
サブユニット	[解・肉神]	42	司法	[医 国 領]	321
細胞分化	[実 動]	294	視放線	[眼 ]	200
細胞外マトリクス	[バイフセ]	315	色覚異常	[眼 ]	200
細胞死	[細 菌]	72	子宮頸部腺癌	[病 理]	63
再活性化	[ウイルス]	69	子宮頸癌	[放 ]	152
細菌	[細 菌]	72	子宮内膜癌肉腫	[病 理]	63
細菌-ファージ間相互作用	[細 菌]	72	心房細動	[循 内]	107
サイコオンコロジー	[精 神]	137	心肺蘇生不要指示	[総 診]	133
再生	[解・組発]	44	シミュレーション教育	[教 育セ]	38
再生不良性貧血	[臨 検 医]	224	シナプス電流	[薬 理]	60
再生医療	[G M P]	299	シナプス伝達	[薬 理]	60
サイトカイン	[悪 腫 治]	265	シナプス除去	[神 科]	275
殺菌	[細 菌]	72	シナプス可塑性	[解・肉神]	42
産学官民連携	[基 分 遣]	285	シナプス後電流	[神 科]	275
産業看護職	[看 護 学]	332	診断支援	[臨床医研]	302
サリドマイド	[小 児]	141	心エコー	[解・肉神]	42
サルコメア	[分 生 理]	48	心不全	[超 音 波]	274
	[細 生]	51	侵害受容性疼痛	[循 内]	107
生物統計学	[臨 疫]	280	神経・筋協調性	[リ 内]	104
静電相互作用	[分 生 理]	48	神経芽細胞腫	[ス ポ 医]	251
生後発達	[解・肉神]	42	神経回路	[分 生 物]	57
成人型顆粒膜細胞腫	[産 婦]	191	神経膠腫	[解・肉神]	42
成人看護学	[看 護 学]	332	神経内視鏡	[小 児]	141
生活環	[実 動]	294	神経線維腫症	[脳 外 科]	177
生活習慣病	[糖 内]	113	神経セロイドリポフスチノーシス	[皮 ]	147
	[整 形]	172	神経心理検査	[神 経 病 理]	248
性器ヘルペス	[皮 ]	147	神経障害性疼痛	[精 神]	137
性腺刺激ホルモン放出抑制ホルモン (GnIH)	[小 児]	141	心血管	[リ 内]	104
	[看 護 学]	332	新規抗てんかん薬	[麻 酔]	210
精神看護	[細 菌]	72	心筋保護	[糖 内]	113
生体・進化	[心 外]	187	心筋保護液	[精 神]	137
生体弁	[臨床医研]	302	心機能	[心 外]	187
生体ガス	[総 診]	133	心筋細胞	[心 外]	187
生体ガスバイオマーカー	[精 神]	137	心筋症	[細 生]	51
声帯内注入術	[耳 鼻]	205	心筋代謝	[細 生]	51
声帯ポリープ	[耳 鼻]	205	新抗原	[体 力]	243
脊髄空洞症	[痛 み セ]	307	新専門医制度	[糖 内]	113
	[脳 外 科]	177	『白い大地』	[細 生]	51
脊髄髄膜瘤	[産 婦]	191	示差走査熱量測定法	[分 免]	268
潜伏感染	[ウイルス]	69	脂質変動	[心 外]	187
センチネルリンパ節	[呼 乳 内 外]	162	脂質異常症	[医 国 領]	321
センチネルリンパ節検索法	[消 外]	156	視床下部	[分 生 理]	48
線維芽細胞	[呼 内]	126	シトルリン化	[糖 内]	113
潜因性脳梗塞	[神 内]	93	失語症	[糖 内]	113
線条体	[薬 理]	60	しつけ	[解・肉神]	42
染色体不安定性の解析	[病 理]	63		[リ 内]	104
先端医学推進拠点	[痛 み セ]	307		[リ ハ]	215
潜在性脳症	[消 内]	86		[看 護 学]	332





---

東京慈恵会医科大学 教育・研究年報

第 37 号 (2017 年 4 月～2018 年 3 月)  
(平成 29 年 4 月～平成 30 年 3 月)

〔非売品〕

2018 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)

---

