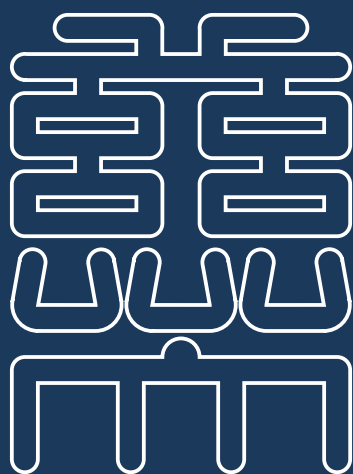


# 東京慈恵会医科大学

教育・研究年報

---



2018

# 東京慈恵会医科大学

## 教育・研究年報

第 38 号

2018年4月～2019年3月  
(平成30年4月～平成31年3月)

2 0 1 8

# 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 2018 年版（平成 30 年度版）』を刊行いたします。

2018 年度、本学では「医学・看護学の教育・研究とその実践を通して人類の健康と福祉に貢献する」という理念のもと、教育・研究活動に取り組みました。

教育面では、時代の要請に応える人材を育成するために、アウトカム基盤型カリキュラムへの本質的転換、国際化の促進、卒前・卒後教育の連動、学位審査体制の整備などを課題として取り上げております。研究面では、社会からの期待に応える研究体制を整備するために、URA 部門による研究支援体制の整備、総合医科学研究センターの強化、学内研究費の有効配分に取り組みました。

西新橋キャンパスでは再整備工事が進捗しており、2018 年 12 月には、2 号館・N 棟竣工式が執り行われました。2 号館には臨床系医局の研究室（臨床ラボ）を設け、研究者の交流を図っています。

2018 年 11 月、本学は鹿児島大学医学部及び大学院医歯学総合研究科との間で包括連携協定を締結しました。宮崎県出身である学祖の高木兼寛先生は、鹿児島大学医学部の前身である島津藩医学校の校長として活躍した英国人医師ウィリアム・ウィリス先生の影響を受けて英国に留学し、帰国後は、患者中心の英国医学を日本に伝えようとして本学の起源となる成医会講習所を創設しました。鹿児島大学との教育、研究における関係を深めていくなかで、学祖の建学の精神にも目を向け、本学の教育、研究活動の充実につなげていきたいと考えております。

本年報には、2018 年度の各講座・研究施設における教育・研究活動の概要が報告されています。教育・研究活動の発展と学内連携の強化の促進のために、本年報が活用されることを願っております。

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

## 凡 例

- 教育・研究概要については3,200字以内、点検・評価については1,600文字以内とした。
- 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] カリキュラムの変遷と現状……………[カリキュ] 学術情報センター……………[学 情 セ] 生涯学習センター……………[生 涯 セ] 教育センター……………[教 育 セ] 東京慈恵会医科大学雑誌……………[慈 医 誌] Jikeikai Medical Journal……………[J M J] 解剖学講座 (肉眼・神経)……………[解・肉神] 解剖学講座 (組織・発生)……………[解・組発] 分子生理学講座……………[分 生 理] 細胞生理学講座……………[細 生] 生化学講座……………[生 化] 分子生物学講座……………[分 生 物] 薬理学講座……………[薬 理] 病理学講座……………[病 理] ウイルス学講座……………[ウイルス] 細菌学講座……………[細 菌] 熱帯医学講座……………[熱 医] 環境保健医学講座……………[環 保 医] 法医学講座……………[法 医] 内科学講座 (消化器・肝臓内科)……………[消 内] 内科学講座 (神経内科)……………[神 内] 内科学講座 (腎臓・高血圧内科)……………[腎 内] 内科学講座 (リウマチ・膠原病内科)……………[リ 内] 内科学講座 (循環器内科)……………[循 内] 内科学講座 (糖尿病・代謝・内分泌内科)……………[糖 内] 内科学講座 (腫瘍・血液内科)……………[腫 血 内] 内科学講座 (呼吸器内科)……………[呼 内] 内科学講座 (総合診療内科)……………[総 診] 精神医学講座……………[精 神] 小児科学講座……………[小 児] 皮膚科学講座……………[皮 ] 放射線医学講座……………[放 ] 外科学講座 (消化器外科)……………[消 外] 外科学講座 (呼吸器外科, 乳腺・内分泌外科)……………[呼乳内外] 外科学講座 (小児外科, 血管外科)……………[小 血 外] 整形外科学講座……………[整 形] 脳神経外科学講座……………[脳 外 科] 形成外科学講座……………[形 成] 心臓外科学講座……………[心 外] 産婦人科学講座……………[産 婦]	泌尿器科学講座……………[ 泌 ] 眼科学講座……………[ 眼 ] 耳鼻咽喉科学講座……………[耳 鼻] 麻酔科学講座……………[麻 酔] リハビリテーション医学講座……………[リ ハ] 救急医学講座……………[救 急] 臨床検査医学講座……………[臨 検 医] 内視鏡医学講座……………[内 視] 感染制御科……………[感 染] 菌科……………[ 菌 ] 輸血・細胞治療部……………[輸 血] 体力医学研究室……………[体 力] 宇宙航空医学研究室……………[宇 宙] 神経病理学研究室……………[神経病理] スポーツ医学研究室……………[ス ポ 医] 先進内視鏡治療研究講座……………[先内視治] 遺伝子治療研究部……………[遺伝子治] 悪性腫瘍治療研究部……………[悪 腫 治] 分子免疫学研究部……………[分 免] 医用エンジニアリング研究部……………[M E] 超音波応用開発研究部……………[超 音 波] 神経科学研究部……………[神 科] 薬物治療学研究部……………[薬 治] 分子疫学研究部……………[分 疫] 臨床疫学研究部……………[臨 疫] 再生医学研究部……………[再 生 医] 先端医療情報技術研究部……………[先医技研] 基盤研究施設 (分子遺伝学)……………[基 分 遺] 基盤研究施設 (分子細胞生物学)……………[基分細生] 実験動物研究施設……………[実 動] アイソトープ実験研究施設……………[R I] GMP 対応細胞・バクテリア産生施設……………[G M P] 高次元医用画像工学研究所……………[高 医 研] 臨床医学研究所……………[臨床医研] 痛み脳科学センター……………[痛 み セ] 衛生動物学研究センター……………[衛 動 セ] 疲労医学研究センター……………[疲 労 セ] 安定同位体医学応用研究センター……………[安 同 セ] バイオフィーム研究センター……………[バイフセ] 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			
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	6
2018年度カリキュラムの概要			8
看護学科	教学委員長	田 中 幸 子	18
大学院医学研究科医学系専攻博士課程	研究科長	松 藤 千 弥	20
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	38
教育センター	センター長	福 島 統	39
東京慈恵会医科大学雑誌	編集委員長	安 保 雅 博	42
Jikeikai Medical Journal	編集委員長	木 村 直 史	43
講座, 研究施設の主要研究業績 〈医 学 科〉			
講座 (特設診療科を含む)			
基礎医学			44
解剖学講座 (肉眼・神経)	教授	河 合 良 訓	44
解剖学講座 (組織・発生)	教授	岡 部 正 隆	46
分子生理学講座	教授	竹 森 重	50
細胞生理学講座	教授	南 沢 享	54
生化学講座	教授	吉 田 清 嗣	58
分子生物学講座	教授	松 藤 千 弥	61
薬理学講座	教授	榎 山 俊 彦	64
病理学講座	教授	池 上 雅 博	67
ウイルス学講座	教授	近 藤 一 博	73
細菌学講座	教授	金 城 雄 樹	76
熱帯医学講座	教授	嘉 糠 洋 陸	81
環境保健医学講座	教授	柳 澤 裕 之	85
法医学講座	教授	岩 楯 公 晴	90
臨床医学			93
内科学講座 (消化器・肝臓内科)	教授	猿 田 雅 之	93
内科学講座 (神経内科)	教授	井 口 保 之	100
内科学講座 (腎臓・高血圧内科)	教授	横 尾 隆	106
内科学講座 (リウマチ・膠原病内科)	教授	黒 坂 大 太 郎	112
内科学講座 (循環器内科)	教授	吉 村 道 博	114
内科学講座 (糖尿病・代謝・内分泌内科)	教授	宇都宮 一 典	122
内科学講座 (腫瘍・血液内科)	教授	矢 野 真 吾	127
内科学講座 (呼吸器内科)	教授	桑 野 和 善	135
内科学講座 (総合診療内科)	教授	大 野 岩 男	140
精神医学講座	教授	繁 田 雅 弘	144
小児科学講座	教授	井 田 博 幸	148
皮膚科学講座	教授	朝 比 奈 昭 彦	154
放射線医学講座	教授	尾 尻 博 也	159
外科学講座 (消化器外科)	教授	矢 永 勝 彦	163
外科学講座 (呼吸器外科, 乳腺・内分泌外科)	教授	大 塚 隆 崇	170
外科学講座 (小児外科, 血管外科)	教授	大 木 隆 生	176
整形外科講座	教授	丸 毛 啓 史	181
脳神経外科学講座	教授	村 山 雄 一	186

形成外科学講座	教授	宮脇剛司	192
心臓外科学講座	教授	國原孝	196
産婦人科学講座	教授	岡本愛光	201
泌尿器科学講座	教授	穎川晋	206
眼科学講座	教授	中野匡	210
耳鼻咽喉科学講座	教授	小島博己	216
麻酔科学講座	教授	上安園晶一	221
リハビリテーション医学講座	教授	安保雅博	227
救急医学講座	教授	武田聡	231
臨床検査医学講座	教授	松浦知和	235
内視鏡医学講座	教授	炭山和毅	240
感染制御科	教授	堀誠治	245
歯科	教授	林勝彦	250
輸血・細胞治療部	教授	田崎哲典	253
研究室			256
体力医学研究室	教授	竹森重	256
宇宙航空医学研究室	教授	南沢享	258
神経病理学研究室	教授	池上雅博	260
スポーツ医学研究室	教授	丸毛啓史	262
寄付講座			265
先進内視鏡治療研究講座	教授	田尻久雄	265
総合医科学研究センター	センター長	大橋十也	269
遺伝子治療研究部	教授	大橋十也	269
悪性腫瘍治療研究部	教授	本間定	272
分子免疫学研究部	教授	斎藤三郎	275
医用エンジニアリング研究部	教授	横山昌幸	277
超音波応用開発研究部	准教授	中田典生	280
神経科学研究部	教授	加藤総夫	282
薬物治療学研究部	教授	景山茂	286
分子疫学研究部	教授	浦島充佳	287
臨床疫学研究部	教授	松島雅人	289
再生医学研究部	教授	岡野ジェイムス洋尚	292
先端医療情報技術研究部	准教授	高尾洋之	294
基盤研究施設（分子遺伝学）	教授	玉利真由美	296
基盤研究施設（分子細胞生物学）	教授	馬目佳信	299
実験動物研究施設	教授	嘉糠洋陸	305
アイソトープ実験研究施設	教授	尾尻博也	307
GMP 対応細胞・ベクター産生施設	教授	本間定	310
高次元医用画像工学研究所	教授	鈴木直樹	311
臨床医学研究所	教授	大橋十也	313
先端医学推進拠点群			317
痛み脳科学センター	センター長	加藤総夫	317
衛生動物学研究センター	センター長	嘉糠洋陸	318
疲労医学研究センター	センター長	柳澤裕之	320
安定同位体医学応用研究センター	センター長	松浦知和	321
バイオフィルム研究センター	センター長	金城雄樹	322
臨床研究支援センター	センター長	景山茂	327
医学科国領校			331
〈看護学科〉			341
倫理委員会の年間報告	委員長	堀誠治	358
あとがき	編集委員長	岩楯公晴	358
		南沢享	359
索引			360

# 学 事 報 告

## 医学科

医学科長 宇都宮 一 典

### 1. 本学の沿革

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

その後、東京慈恵医院医学校、東京慈恵医院医学専門学校を経て、1921年10月、東京慈恵会医科大学となった。

1951年3月、私立学校法が施行され、法人名を学校法人慈恵大学に改め、1952年4月より新制の東京慈恵会医科大学となった。

1956年4月、大学院医学研究科博士課程が設置され、1960年4月には医学進学課程が設置され、調布市国領の校舎で進学課程の教育が始まった。

1991年7月1日より学校教育法、大学設置基準等の改正が行われた。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名に増員しました。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、113名、うち男子81名、女子32名である。1881年、本学創立以来の卒業生総数は13,689名となった。

### 4. 教職員ならびに学生数

2019年2月1日現在、医学科の教員数は1,407名で、その内訳は次の通りである。

名誉教授	32名
教授	166名
客員教授	150名
准教授	117名
講師	150名
助教	792名

一般職員数は4,073名である。

2019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152名、医学科学生676名である。

### 5. 教授・准教授任命

2018年度における講座担当教授の任命は次の通りである。

朝比奈昭彦	皮膚科学講座	2018年4月1日付
國原 孝	心臓外科学講座	2018年4月1日付
大塚 崇	外科学講座（呼吸器外科、乳腺・内分泌外科）	2018年7月1日付
金城 雄樹	細菌学講座	2018年7月3日付
炭山 和毅	内視鏡医学講座	2018年10月1日付

この他教授9名、客員教授10名、特命教授2名、特任教授1名、准教授12名、特任准教授11名が任命された。

なお、2018年3月31日付で定年により退職された中川秀己前教授に名誉教授の称号を、森川利昭前教授、水之江義充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75名に授与され、本年度は「黒崎元博」に授与された。

同窓会賞は成績優秀者に授与される賞で「土門一迅」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、昨年度より保護者会賞に名称変更となり、「佐久間俊紀」に授与されました。

### 7. 大学院医学研究科医学系専攻博士課程修了者

2018年3月～2019年2月までの大学院修了者は28名で、大学院設置以来現在までの修了者は1,094名である。

### 8. 学位受領者

2018年3月～2019年2月までの学位受領者は大学院修了者を含め56名で、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4,336名である。

### 9. 解剖体数

2018年10月28日、第114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66体、司法解剖と行政解剖を合わせた法医解剖932体、学生教育の教材としての系統解剖35体、計1,033体である。現在までの本学取扱い解剖体数は40,538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、実践できる看護師・保健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。さらに、地域住民、地方自治体、地域の保健・医療・福祉機関と連携し、地域住民の健康と生きる力を看護の力で支える活動を組織的に展開することを目的として地域連携看護学実践研究センターを創設した。ここでの活動は地域への社会貢献はもちろんのこと、看護学生および大学院生への学修経験の提供を可能とし、地域医療連携能力を備えた看護人材の育成をねらいとしている。

## 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、2018年度に「卒業証書・学位記」を授与された者は、女子56名、男子3名の合計59名であり、1992年の看護学科開設以来の卒業生総数は897名である。

## 4. 教員ならびに学生数

2019年3月1日現在の教員数は38名で、その内訳は次のとおりである。

教授 13名  
准教授 4名  
講師 12名  
助教 9名

2019年3月1日現在の看護学科学生数は239名である。

## 5. 教授委嘱

2018年度における教授の委嘱は次のとおりである。

佐藤 紀子	基礎看護学	2018年4月1日付
谷津 裕子	基礎看護学	2018年4月1日付
中村 美鈴	成人看護学	2018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「村田日向子」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、「山本葵音」に授与された。また日本私立看護系大学協会会長表彰は、人間性の陶冶につとめ優れた成績をおさめた学生に授与される賞で、「瀧田万里」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年担当）、横井勝弥（副学生部長、1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年担当）、池上雅博（3年担当）、岡本愛光（5年担当）、横尾隆（6年担当）、南沢 享（国際交流副センター長）、尾上尚志（テュートリアル委員長、4年次OSCE委員長）、福島 統（カリキュラム自己点検・評価委員長）、中村真理子（教育センターIR部門）、石橋由朗（学生保健指導委員長）。

### 2. 医学科の進級、卒業者

2018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名 留年：4名  
退学：1名  
2年：114名 進級：111名 留年：2名  
休学：1名  
3年：109名 進級：108名 留年：1名  
4年：117名 進級：117名  
5年：110名 進級：109名 留年：1名  
6年：113名 卒業：113名  
合計：676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。2018年9月には、コース臨床医学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

開催日：2018年7月10日（火）、12月18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、学生生活および施設改善等について意見交換を行った。

### 5. Faculty Development

2018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：2018年4月10日（火）  
場 所：西新橋校  
テーマ：スタートアップ研修  
修了受領者（26名、実行委員14名）
- ・試験問題作成 Faculty Development  
日 時：2018年6月9日（土）  
場 所：西新橋校  
テーマ：試験問題作成  
修了証受領者（26名、実行委員5名）
- ・初年度教育に関する Faculty Development  
日 時：2018年7月23日（月）  
場 所：国領校  
テーマ：卒業時コンピテンシーに従った1年生次マイルストーンの提案  
修了受領者（12名、実行委員6名）
- ・Post-CC OSCE 評価者トレーニング Faculty Development  
日 時：2018年7月28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（64名、実行委員31名）
- ・OSCE 評価者トレーニング Faculty Development  
日 時：2018年8月4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（55 名，実行委員 10 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：2018 年 11 月 17 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（31 名，実行委員 1 名）

- ・アクティブラーニング導入 Faculty Development

日 時：2018 年 12 月 8 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（24 名，実行委員 7 名）

- ・臨床実習指導医養成 Faculty Development

日 時：2019 年 3 月 9 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（47 名，実行委員 9 名）

## 6. 医師国家試験

試験日(第113回)：2019年2月9日(土)～10日(日)

合格者発表日：2019年3月18日(月)

受験者数：117人 合格者：114人 合格率97.4%  
(全国平均89.0%) (全国4位，私立3位)

新卒受験者：113人 合格者：111人 合格率98.2%  
(全国平均92.4%)

既卒受験者：4人 合格者：3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：2019年1月31日(水)14時

場 所：大学1号館3階講堂

演者及び演題：

- ・宇都宮一典教授（内科学講座（糖尿病・代謝・内分泌内科）「私の歩んできた道－糖尿病合併症の抑制を目指して」
- ・池上雅博教授（病理学講座）「大腸癌の発育進展と粘膜下層浸潤癌の取り扱い」

各分野で活躍された2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。次いで竹森 重次期教学委員長から同じく定年退任される10名，鈴木直樹教授（高次元医用画像工学研究所），本間 定教授（悪性腫瘍治療研究部），鈴木正章教授（病理学講座），大野岩男教授（内科学講座（総合診療内科）），加地正信教授（大学直属），木村直史教授（医学教育研究室），佐々木敬教授（臨床医学研究所），磯西成治教授（産婦人科学講座），關根

広教授（放射線医学講座），齋藤三郎教授（分子免疫学研究部）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「東京プリンホテルプロビデンスホール」にて開催した。会場には，教職員，同窓，学生など250名を超える参加があり，盛大なうちに会は終了した。

## 8. その他の報告事項

### 1) 医学科オープン・キャンパス

日 時：2018年8月13日(月)，14日(火)

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。

### 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：2018年10月13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2018年8月20日(月)に西新橋校4階講堂で，OSCEは2018年8月25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117名，CBTの追再試験は1名であった。

### 4) 4大学学生教育交流会

本学と昭和大学，東邦大学，東京医科大学の4校が持ち回りで年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。2018年度の開催日および当番校は以下の通りであった。

第40回：2018年6月6日(水)

昭和大学

第41回：2018年11月7日(水)

東京慈恵会医科大学

# 医学科国領校

副教学委員長 岡野 孝

## 1. 教学

1) 6年一貫教育に基づく新カリキュラムが開始されてから17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年生：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年生：コース外国語Ⅱ、医療情報EBMⅡ、3年生：コース外国語Ⅲ、4年生：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。近年、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2018年6月28日(木)、後期は2019年1月8日(火)に開催した。

5) 例年行っている国領校教員と1年生との会食(昼食会、教員1名に対し、学生5～6名)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) 2018年度入学式は2018年4月5日(木)に挙行され、110名(東京都地域枠5名)の新入生を迎え1年生113名が在籍した。これらのうち108名の学生が進級した(4名は留年、1名は他学受験合格のため退学した)。新入生オリエンテーション(学内)が2018年4月6日(金)、本年度の学生会クラ

ブ紹介は、2018年4月9日(月)～19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(狛江消防署)・防犯(渉外室)・交通安全教育(調布警察)の講演を、今年度も開催した。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、本年は西新橋キャンパスにて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、加園克己

国領キャンパス防火防災委員：植田 毅(副委員長)、木村直史、小宮成義、長谷川泰子

教授会議出席者：植田 毅、野呂幾久子、藤井哲郎

## 4. 教員の異動

新任：

荒牧孝次、内藤 忍、安次富好恵(講師、非常勤：総合教育)(2018年4月1日付)

加藤万吏乃(講師、非常勤：総合教育)(2018年

12月1日付)

小俣和輝, 天沼諒太, 信岡慶一(助手, 非常勤: 生命基礎科学実習)(2018年4月1日付)

退任:

木村直史(教授, 医学教育研究室・薬理学講座)(2019年3月31日付)

内藤 忍, 吉本雄一(アンドリユー), 中村達夫, ローレンス・カーン, ジョン・スーリア(講師, 非常勤: 総合教育・外国語)(2019年3月31日付)

古磯成美, 天沼 太, 堤 純一, 保屋野瑞希, 荒居誠也(助手, 非常勤: 生命基礎科学実習)(2019年3月31日付)

## 5. Faculty Development

2018年度は以下のとおり開催した。

・2018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: 2018年7月23日(月)

場 所: 看護学科2階臨床講堂

2014年の医学教育分野別評価や高大接続教育改革のための3ポリシー策定・医学科達成指針策定に続く教育効果の可視化のための最終段階として、卒

業時コンピテン스가提案され、これに到達するための各学年次のマイルストーンが策定される段階に来た。国領校の教育は、各教員が異なる分野の教育を行っており、それぞれの分野でマイルストーンを提案する必要があるため、そのための勉強会としてFaculty Developmentを開催した。Faculty Developmentでは、全員で協議しながら1年次マイルストーンを作成し、カリキュラム委員会に提案した。

## 6. その他

1) 行事として、医学科保護者会春季総会(2018年6月2日(土))が国領キャンパスで開催された。

2) 災害時には、教職員による防災組織に加えて医学科・看護学科学生による学生ボランティア隊も組織されることから、災害避難訓練(2018年5月25日(金))時にその編成訓練も実施した。また、災害対策備蓄品のうち非常食(えいようかん)の追加購入を行った。

3) 学生の課外活動時の熱中症対策として、前年度に引き続き熱中症に関する注意喚起ならびに熱中症指数計による計測を行わせた(2018年6~9月末)。

## 2018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」、「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、新設された選択ユニット「医学研究」のオリエンテーション、昨年同様、基礎医学研究講座・研究室教員による医学研究に関する講義、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、自己評価、いじめ、ハラスメント、LGBT、薬害問題、薬物乱用とその防止をテーマとした講義と演習を実施した。「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、昨年度は国領キャンパスにおいて1日研修として実施したが、今年度から西新橋校2号館講堂で実施することになった。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、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年次のユニット中、一貫して学生からは高い評価を得ている。前期履修の「医学総論Ⅰ演習」の中核をなす「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15年間、改良を重ねて継続されてきた。「グローバルヘルス」の演習は、海外での実習を希望する学生の関心を集め、好評を得た。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がある。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プログラムであり、自己認知に対する大きな「揺さぶり」をかけることによる「気づき」の機会としてユニークである。「いじめの発生要因」、「ハラスメントとは」、「LGBT」においてクリッカーを用いた双方向授業、「薬物乱用とその防止」ではコンピュー

タを用いたシミュレーション演習を行って学生の理解を深めた。

1. コース名：医学総論Ⅲ，Ⅴ

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，患者安全，地域医療，医学生としてのマナー，キャリアガイダンス，難治性疾患，健康の社会的決定要因，あけぼの会の支援を受けての病気の説明などをテーマにし，医学総論Ⅳ演習では，医療面接，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，がん患者さんをお呼びしてのdifficult news tellingの演習，健康の社会的決定要因，LGBTの当事者をお呼びしての演習，医療倫理演習（社会的適切さ，プライバシーをめぐる問題），医療保険について，臨床実習中間会が必修演習として実施された。なお，コース臨床医学Ⅲ「オリエンテーション」では，医療安全に関する演習をコース医学総論Ⅴとコース間連携を行った。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者もいる。「産業医実習」も参加者が増加傾向にあり，正規のカリキュラムではカバーしきれない臨床体験を得る場になっている。2015年度から新設ユニット「医学研究」をもうけた。これは学生時代に論文発表や学会発表を行った場合，それを成果主義に基

づき単位化し，学生が本学の基礎系大学院に進学する時，単位互換可能な学修として規定している。

4. コースの教育活動の点検・評価：2015年度の4年次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，4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。

あけぼの会の支援を受けて「市民参加の授業」を少しずつ拡大している。また，患者参加の授業も視覚障害者，薬害肝炎患者，多発性硬化症患者の支援のもと続けている。「市民参加の医学教育」という概念での授業設計は重要なカリキュラムの視点であり，今後，どのように拡充していくかコース内での検討を行っている。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。来年度から各学年に「学年研修」を導入することが決まっている。学生同士の啓発が期待される。

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「卒業時コンピテンシ・コンピテンシー」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。医療社会学のカリキュラムは早急に整備する必要がある。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。コース総合教育は「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。

「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、量子コンピューター入門、有機合成化学入門、グローバルヘルス&リーダーシップ、音楽と思想、海産生物の臨海実習、生命科学研究への招待：生命を観ること探ること

4. コースの教育活動の点検・評価：本来教育評価は教育内容に即して行われるべきところ、本コースおよびユニットは性格の異なる学問を基礎として構成されていること、またユニット「人文科学」および「社会科学」は多くの非常勤講師によって担わざるをえないことから、一律の点検・評価は困難である。とはいえ、学生による授業アンケートでの評価はおおむね良好である。今後とも、学生の関心、理解度に応じて一般目標に適合した教育効果を上げるべく、教育方法や教育システムの改善を図ることとしたい。

1. コース名：外国語Ⅰ

2. コース責任者：藤井哲郎

3. コースの教育活動の概要：コース外国語Ⅰの一般的な活動意義は、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理解しようと努める教養のある態度の滋養で

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双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Part2形式のリスニングクイズにも全てのクラスで取り組んだ。また英語への学習意欲向上の試みとして医療従事者のための英語を扱った教科書を用い、全員が英語での医療面接の基礎を学んだ。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より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る。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がゆえに、より発展的に音声を識別することにも力を注いだ。しかし、履修者の増加により練習密度が保てなくなってきている。そこで今年度は、履修者数の制限を実施した。今後、中国語履修希望者が40名前後の状態が続くようであれば、教員の増員を考えなければならない。比較的少人数のフランス語のクラス



においては、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ように、すべての文法項目を網羅するように努めた。基本的文法の習得は、独力での読解の道筋をつけるためには欠かせないと考えるからである。いずれの言語を選択しても、日本語とも英語とも異なる言語の学習は、その言語の背景となる各国の文化や社会にもおのずと関心を抱くようになり、学生の複眼的思考力と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。コース外国語Ⅰのユニット「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。「医学英語専門文献抄読演習Ⅰ」においては、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ている。各教員あたりの学生数は2～4名で、密度の高い演習が行えるようになっている。最近では、臨床の教員もスタッフの一員として多く加わるようになり、学生の選択の幅も広がってきている。

最後にコース外国語Ⅳでは、半期の専門用語習得のためのクラスを実施している。臨床実習を補完するような演習をめざすということで、MCQを利用して、専門用語の意味が直感的に分かるようにする訓練を重ねる。従って、演習で使用するハンドアウトや演習問題の内容を、より学生が理解しやすくなるように改良を加えた。

1. コース名：生命基礎科学

2. コース責任者：岡野 孝

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

「自然科学入門演習」は、自然科学3分野の中で、高等学校で選択履修してこなかった科目のためのリメディアル教育としての目的と、自然科学3分野での基礎学力の底上げを目指して開講している。「生命の物理学」、「生体物質の化学」、「細胞の生物学」では、それぞれの分野での専門的基礎知識を体系的に学び、基礎医学との連携を図っている。また、「生

命基礎科学実習」では、自然科学的研究態度、技法の体得や実習報告のまとめ方の学修を目的とし、大きな単位数を設定している。

4. コースの教育活動の点検・評価：授業コマ数は、年度の学事暦に左右されないよう開講調整により固定しており「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96名（物理・化学選択者）、物理分野受講者17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。生命基礎科学実習では、文書作成に困難さを持つため、実験ノート記載の不備や実験レポートの内容の不備・提出締め切り遅れが目立つ学生が少なからずおり、特別に指導を強化している。

1. コース名：医療情報・EBM I, II, III, IV

2. コース責任者：柳澤裕之

3. コースの教育活動の概要：本コースは、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と、4学年にわたり連続して実施される。本コースの目的は、将来、根拠に基づく医療（Evidence-Based Medicine: EBM）を実践できるように、医学統計学と疫学の基本的な知識・スキルを習得することである。この目的のために、1年生から2年生では、医学統計学の基礎知識とコンピュータ・ソフトウェアの使い方、3年生から4年生では、疫学の基礎知識とEBMの進め方について、以下のような演習を行った。

1年生は2ユニットからなり、「情報リテラシー」は2グループにわけて90分×12回、「コンピューター演習アドバンス」は90分×12回行った。

2年生は、ユニット「医学統計学Ⅰ演習」として90分×10回行った。

3年生は、ユニット「医学統計学Ⅱ演習」として180分×8回行った。

4年生は、ユニット「Evidence-Based Clinical Practice」として180分×7回行った。

4. コース教育活動の点検・評価：本コースは、EBMに必要な基本的な知識・スキルを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EBMを実践できる能力を涵養する内容となっている。レポートや筆記試験により評価した結果、基本的な知識・スキルを習得できていたが、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：高等学校までの教育と1年次の教育で身につけたはずの自然科学の素養を活かし、医学の基本的知識と技能を身につけるべきコースである。基礎医学の学問領域における従来の総論的要素を中心とした知識を系統的な理解の上に学び取りながら、その知識と理解を現実の現象の中に適用する技能を習得するための演習・実習、レポート課題が組まれ、その達成度を評価する試験がユニットごとの特性を最大限に発揮できる形で実施されている。知識・理解・技能・学習姿勢の全領域に関して、各論的基礎医学を主体とするコース基礎医科学Ⅱへの導入としての役割が重い課程である。このため、コース基礎医科学Ⅰを履修すべき前期の期間だけでは十分な達成度に到達できなかった学生に対して、後期のコース基礎医科学Ⅱの進行に早く追いつくように働きかけながら、慎重に時間をかけた評価が実施されている。

コースは例年通り、機能動態を繰り広げる生体構造の基本の形態を「細胞から個体へ」のユニットで、その機能動態を支える分子反応の生化学的構成を「分子から生命へ」のユニットで、機能動態を統べる理科学原理を「自然と生命の理」のユニットで、機能動態を調節するための生体の仕組みを「生体の調節のしくみ」のユニットで学ぶ構成になっている。

前提とする自然科学の素養に優れた学生の相対的な減少、学生全体の科学的・論理的な読解記述力の低下の長期的進行に対応する工夫が各コースで凝らされている。とはいえ2年前期だけの取り組みで、どの程度科学的・論理的な読解記述力を伸ばせるのかには自ずと限界がありそうである。自ら考えて論理を通す姿勢をコース基礎医科学Ⅰが終わるまでに培っておけないと、続くコース基礎医科学Ⅱでの高密度カリキュラムの中で、知識の羅列を暗記力に任せて取り込むだけの姿勢を貫くことになりかねない。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の指導が必要な学生も一定の割合でおり、期限を守る指導の機会も意識して多く設定している。

4. コースの教育活動の点検・評価：学生の科学的・論理的な読解記述力の急速な低下を感じながらユニットごとに様々な工夫を凝らしてきてはいるが、半年間のコースの中で教えるべき必須の内容は維持

する必要があり、科学的・論理的な読解記述力を身に付けさせる働きかけが十分に機能しているとは言いがたい。自律的学習能力を培うこととあわせて、1年次の教育課程と協働して現代の学生の特性に合わせた教育システムへの再構築を検討する必要があるであろう。

1. コース名：基礎医科学Ⅱ

2. コース責任者：岡部正隆

3. コースの教育活動の概要：コース基礎医科学Ⅱは2年生後期に実施され、コース基礎医科学Ⅰに引き続き基礎医学教育を担うものである。人体を構成する各臓器、器官系、および機能調節系についてその正常機能と肉眼的・組織学的構造を系統的に理解し、臓器間、および器官系間の相互関係を学ぶ。本コースは以下の各ユニットにより構成されており、各ユニット責任者を括弧書きで示した。「カリキュラムオリエンテーション」(岡部正隆)、「生体と薬物」(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」(山澤徳志子)、「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)。尚、ユニット感覚器系の責任者が昨年度より変更となっている。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科学Ⅱ総合試験、コース基礎医科学Ⅱ口頭試験および実習演習評価として行われた。現行カリキュラムではこのコース基礎医科学Ⅱの評価から総合試験制度を利用する。コース基礎医科学Ⅱ総合試験は900点満点で採点し、MCQ問題が配点の50%、論述問題が配点の50%を占め、60%以上の得点で合格とした。コース基礎医科学Ⅱ口頭試験では2つのステーションを設け、ステーション1では人体の機能と形態に関する知識とこれを用いた問題解決能力を測る口頭試問とを行い、ステーション2では事前に与えられた課題に関する口頭発表の後に口頭試験を行い、60%以上の得点で合格とした。実習演習評価は「形態系実習」、「機能系実習」のそれぞれの得点が配点の40%以上で、かつ、「形態系実習」、「機能系実習」の合計の点数が実習演習評価の合計の60%以上であることを必要とした。

4. コースの教育活動の点検・評価：基礎医科学

Ⅱのシラバスを作成し、学生と担当教員に配布した。総合試験に関しては毎年問題と解答および解説を公開している。2018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、特にコース基礎医科学Ⅰにおける学修内容との関連を意識させることにより一層の努力が必要である。

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、診断あるいは治療に関連して、放射線医学の基礎、薬物治療の基礎、和漢薬の基礎が講義された。「病理学総論実習」では、病変の基本的組織像、解剖例を使用して臓器の肉眼や組織像を基礎とした病態について学んだ。「免疫学実習」

では、免疫にかかる仕組みを理解するために、免疫に関わる細胞、抗体、またその応用である免疫学的検査などについての実習が行われた。「症候学演習」は、多くの教員の協力を得て行われた。チュートリアル教育として長い間行われてきており、学生にもその目的などはかなりよく理解されてきている。

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

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

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

4. コースの教育活動の点検・評価：前期の特色は基礎医学を基盤として、疾病や病変の基本的事項、行動、心理学の基本事項、放射線医学や薬物治療の

基本を学ぶという点にある。今後臨床医学を学び理解していくにあたって、講義において基礎的知識を身につけるばかりでなく、実習を通じて医師としての相応しい言動、行動が出来るように人格的な面においても学んでいくことが期待されている。

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

後期の微生物学は、生命科学や疾患の原因究明に関する研究教育としての重要性が増加している。また、その一方で、従来からの感染症に対処するための基礎的な教育も必要である。本コースでは、感染関連の知識・技能を集中的に学べることに限っては概ね成果を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おり、本年も十分な学習をしないまま試験を迎える学生が特に目についた。3年生の科目は良くも悪くも医学部らしい科目が集まっているので、4年生以降の臨床科目への橋渡しとして、しっかりと学習態度を身につけてもらう様に、工夫が必要であると感じた。

1. コース名：社会医学Ⅰ

2. コース責任者：岩楯公晴

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関係する領域からなる。授業（座学）としてはユニット「法医学」のみのコースであり、法医学演習、実習を含む。法医学に関する事項のうち損傷と中毒に関する部分は、コース臨床基礎医学のユニット「創傷学」、「中毒学」に含まれる。実習では東京都監察医務院見学と血液型実習を行い、演習では実際の解剖写真などをもとにした症例検討を行っている。

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

1. コース名：社会医学Ⅱ
2. コース責任者：柳澤裕之
3. コースの教育活動の概要：オリエンテーションと講義5ユニットよりなる。各ユニット名とコマ数内は、「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. コースの教育活動の点検・評価：毎回出席を取り、モニタリングしている。講義では、毎回プリントを配布して補足した。出席は開講当初は比較的良好だったが、以後徐々に減少し、その後は10%以下であった。評価はCBTで行った。

社会医学は、環境や社会と医学が密接な関係にあり、その関係を有機的に結び付ける学問であるため、学生各自にそのような観点から学修するように指導した。

1. コース名：研究室配属
2. コース責任者：近藤一博
3. コースの教育活動の概要：コース研究室配属は学生に、基礎医学や臨床医学の研究者のもとで終日、研究活動を実施してもらう事により、医学研究の実施方法の基本を習得するとともにその醍醐味を味わってもらうことを目的としている。近年の、医学教育における研究医の育成や、メディカルイノベーションの発展への社会的要請や、本学入学者における研究指向の学生の増加に対応するため、2010年度より研究室配属の期間を従来の3週間から6週間に延長した。また、2012年度からは3年次の最初に計5コマからなるEarly research exposure (ERE)を実施して、学生時代から研究を行うことの意義の説明や、各研究室の研究内容を紹介することで、課外に研究を希望する学生の受け入れを行う体制を整える。2012年度は、EREが開始され、学生が研究に興味を持たせることに対してさらなる注力が行われた。2012年度は、EREのレポートの成績を研究室配属の配属希望先の選択に利用したが、2013年度より単純な抽選方式に戻した。

学生が楽な教員に集中する傾向があることが問題とされたため、これを是正するために、2011年度は、配属先選択を講座・研究室単位としたが、学生の研究内容の選択の自由度を増すために、2012年度より、配属先の配属を研究テーマごととした。2013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、2018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。これにより、再試の試験勉強期間が短くなってしまったが、2018年度は、このことによる特段の問題は生じなかった。

ここ数年間、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た。対策として、各講座・研究室に加え、前年度に学生を募集してくれた教員に個人的に呼びかけを行った。この結果、2018年度は募集人数も増加し、学生をより希望順位の高い教室に配属することができた。

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例年同様、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、配布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。また、講義をして頂く先生方は、全ての科を合わせると相当な人数に及ぶ。学生にとっては将来お世話になる先生方を短時間で一挙に知ることができる貴重なチャンスでもある。しかし一方で、各先生方の教え方は当然ながらそれぞれに特徴がある。先生方の個性や教え方がバラエティーに富むことは意味のある事と思われるが、初

めて臨床医学を学ぶ学生の立場から考えると若干の戸惑いがあるかもしれない。さらに以前と大きく異なる点は、学生の学習環境が大きく変わってきていることである。種々のメディアが提供するインターネットサービスの広がりや医学学習教材を扱う企業の躍進が顕著であり、学生の勉学の方法が多岐に亘り、10年前とは一変している。つまり学び方が多様化している。いつの時代も講義が大事であることは言うまでもないが、著しく変化する社会の変化にも目を配り、時代に即した臨床医学教育の方法を考える時期を迎えているのかもしれない。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、引き続き幅広い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、2018年8月31日(金)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4～5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。臨床実習約42～3週毎に1～2週間実施される集合教育では、ユニット「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ており、「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、臨床系のチュートリアルや講義が行われ、臨床実習

と交互に実施することによって、活きた知識を身に付けることを図った。

4. コースの教育活動の点検・評価：臨床実習の評価は、学生自身が記入し、インターネット上で閲覧できるe-ポートフォリオによって行った。各科の評価不合格価が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、「症候から病態へ」ではクリッカーを用いた参加型の演習形態としたことから、すべての演習について事前のシミュレーションを行い、スライドの内容や質問を問うタイミングなどについて検証を行った。実施後には、学生の感想や要望を踏まえ、改善点を検討し、その後の演習に反映させた。

本コースの修了認定は、総合試験前期試験（2019年1月5日（土））、後期試験（2019年7月実施予定）の成績ならびに実習評価によって行った。実習でD評価のついた学生は、総合試験後期終了後、形成的評価としてのOSCEを行い、コース臨床医学Ⅲへの技能と心構えを確認した。

1. コース名：臨床医学Ⅲ

2. コース責任者：宇都宮一典

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

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

2018年7月5日（木）、8月31日（金）に、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：2018年12月25日（火）にクリニカルクラークシップ中間報告会を行い、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、2019年9月20日（金）、21日（土）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. 各種委員会の構成

教学委員会：委員長 田中幸子、高橋 衣（1年担当）、中村美鈴（1年担当）、細坂泰子（2年担当）、梶井文子（3年担当）、嶋澤順子（4年担当）、

学生委員会：委員長 高橋 衣（学生部長）、内田 満（保健担当）、小谷野康子、望月留加、清水由美子、佐竹澄子、

カリキュラム委員会：委員長 嶋澤順子

臨地実習委員会：委員長 佐藤正美

図書委員会：委員長 内田 満

国際交流委員会：委員長 内田 満

学修評価システム委員会：委員長 梶井文子

大学自己点検・評価看護学科委員会：委員長 内田 満

FD委員会：委員長 梶井文子

研究委員会：委員長 細坂泰子

公開講座委員会：委員長 永野みどり

教育研究活動費、学生教育・実習費等運用委員会：委員長 望月留加

広報委員会：委員長 佐藤正美

就職・進路指導委員会：委員長 小谷野康子

地域連携看護学実践研究センター運営委員会：委員長 佐藤紀子

## 2. 入学式及びオリエンテーション

入学式は、2018年4月5日（木）に西新橋において医科と合同で行われ、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。シンポジウムでは山口明莉氏（19期生）、吉田貴普氏（12期生）、中山沙野子氏（13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いただいた。スタートアップ研修は、2018年4月10日（火）に西新橋校2号館講堂にて実施した。

## 3. 2018年度の看護学科在学生

1年生：60名、2年生：61名、3年生：59名、4年生：59名、合計：239名（2018年4月1日）

## 4. 2018年度カリキュラムの概要

2017年度新カリキュラムが、2年目を迎え、1年生と2年生が対象となった。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年次は、教養教育科目から必修科目と選択必修科目の計4単位、看護専門基礎科目から18単位、看護専門科目から24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40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<共修実習コース>では医学科の学生と医療倫理に関する合同カンファレンスを行った。<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。2018年9月24日（月）～10月12日（金）に看護学科4年生1名がセントトーマス病院で2週間、2018年10月29日（月）～11月22日（木）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2019年3月3日（日）～11日（月）に3年生11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

2018年8月25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（1名は昨年実施）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 FD・SD 会議

2018年6月14日（木）に開催し，授業，施設改善等について意見交換を行った。学事課と学生の昼休みが重なり，諸手続きができないとの意見に対し，学事課の休憩時間を調整してもらうこととした。

## 7. Faculty Development

個人（教員）および組織（看護学科）としてのタイムマネジメントの質と効率化の向上を図ることを

目的として，2018年8月3日（金），深澤優子先生を招聘し，「業務効率化のためのタイムマネジメントー理論と実践を学ぶー」をテーマにFDを実施した。

## 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108回看護師国家試験は59名が合格（合格率100%），第105回保健師国家試験は，19名，および既卒者1名が合格（合格率100%）した。

# 大学院医学研究科医学系専攻博士課程

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、「最適な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. 2018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：2017年8月28日(月)～9月16日(土)

試験日：2017年9月30日(土)に外国語(英語)、小論文、面接が行われた。

応募者22名・受験者22名・合格者21名・入学者21名

第2次募集：

出願期間：2017年12月25日(月)～2018年1月13日(土)

試験日：2018年1月27日(土)に外国語(英語)、小論文、面接が行われた。

応募者20名・受験者20名・合格者20名・入学者20名

### 2) 入学生および派遣科

2018年度の入学者は1名の転入学者を入れ、合計42名(内、社会人9名)となった。また、大学院生の総数(1～4年)は153名となった。2018年度大学院1年生の氏名および派遣科、再派遣科は一覧の通りである。(表1)

3) がんプロフェッショナル事業「関東がん専門医療人養成拠点」の開始が筑波大学を代表とする連

携大学のひとつとして文部科学省がんプロフェッショナル事業「関東がん専門医療人養成拠点」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)がんゲノム医療人養成、(2)小児・AYA・希少がん専門医療人養成、(3)包括的ライフステージサポート医療人養成の3コースを設け、計13名の大学院生が受講登録をした。

## 2. 2018年度の主な行事・カリキュラム

1) 2018年度大学院の入学式は2018年4月2日(月)に行われ、その後約4ヶ月にわたり共通カリキュラム必修科目が実施され、選択科目も翌年2019年1月26日(土)まで実施された。共通カリキュラムのうち、社会人入学生に配慮し、授業を夕方以降や土曜日、e-learningシステムを利用して行った授業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
- ・がんプロ e-learning がんゲノム医療
- ・がんプロ e-learning 小児・AYA・希少がん
- ・がんプロ e-learning ライフステージがん
- ・大学院生研究発表会

2) 選択カリキュラムは、2019年3月末日まで各派遣科および再派遣科において実施され、それぞれの研究施設において研究指導が行われた。

3) 2018年7月20日(金)に、学内講師による大学院特別講義を開催した。(表2)

4) 2018年7月20日(金)に、1年生を主とした大学院生、大学院委員会委員および共通カリキュラム担当教員が集まり、カリキュラム内容の意見交換の場である大学院特別セミナーを2号館講堂で開催した。

5) 大学院生研究発表会が2018年11月17日(土)と12月15日(土)の計2回、第1回目は大学1号

館6階講堂にて、第2回目は大学1号館5階講堂にて開催された。第1回に8名、第2回に11名の計19名の研究発表が大学院生により行われ、活発な質疑応答が行われた。

6) 大学院医学研究科医学系専攻博士課程共通カリキュラムの検証を行い、以下の内容を導入した。

(1) 「医の倫理」のコマ数を8コマから9コマに増やし、ヒトゲノム・遺伝子解析研究や人を対象とする医学系研究に関する倫理指針についての講義内容を拡充した。また、「医学研究法概論」では履修者へレポートを課し、出席数と双方が合格基準に満たした場合に単位を付与することとした。

(2) がんプロフェッショナル事業（関東がん専門医療人養成拠点）」に加入する大学院生及びがんの研究を希望している大学院生を対象とし、共通カリキュラム選択科目に「がんゲノム医療」、「小児・AYA・希少がん」、「ライフステージがん」に関するe-learning授業を導入した。また、がんプロフェッショナル事業（関東がん専門医療人養成拠点）」加入の大学院生は、e-learning授業に加えて、「大学院連携がんチーム医療ワークショップ」への参加を必要とした。

### 3. 2018年度におけるその他の主な審議・報告事項

1) リサーチ・アシスタント51名、ティーチング・アシスタント27名を採用承認した。

2) 業務目的の診療行為実施に伴い、附属病院リサーチ・レジデントとして69名と雇用契約を結んだ。

3) 研究科教員の任用

梅澤慶紀教授：授業細目「皮膚科学」（2018年4月1日付）

石渡賢治教授：授業細目「熱帯医学・医動物学」（2018年8月1日付）

4) 大学雇用のポスト・ドクトラル・フェロー3名より継続申請があり、採択した。

5) 2018年度における学位取得者は大学院修了による25名、論文提出による30名の計55名であった。

6) 論文提出資格取得のための外国語試験を2回実施した。第1回（通算61回）試験は5月26日（土）に行い、応募者32名、受験者31名、合格者25名であった。第2回（通算62回）試験は10月27日（土）に行い、応募者38名、受験者38名、合格者32名であった。

7) 東京慈恵会医科大学学外共同研究費補助とし

て、10件を採択した。（表3）

8) 東京慈恵会医科大学同窓会振興資金による海外派遣助成に19名から申請があり、17名（大学院生14名、助教3名）を同窓会に推薦した。（表4）

9) 東京慈恵会医科大学大学院研究助成金を25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、2018年度は継続申請2件と新規申請に応募のあった3件のうち2件、計4件を採択した。（表6）

11) 東京慈恵会医科大学萌芽的共同研究推進費について、2018年度は応募件数14件のうち5件を採択した。（表7）

12) 第4回東京慈恵会医科大学伊達会賞受賞者を2017年度学位取得者から3名選出した。（表8）

13) 日本学生支援機構第一種奨学金返還免除内定候補者選考に関して、在学生1名を採用時返還免除内定候補者として推薦することを承認した。

14) 学位申請の運用について、以下4点の変更を承認した。

(1) システムティック・レビューの取扱いについて、大学院委員会で確認の上、十分価値があると認められた場合には、学位論文として受理する。

(2) 短報（Letter, Correspondence, Short report）は原則として学位論文として除外するが、大学院委員会で十分価値があると認められた場合には、受理する。

(3) 学位論文が原著論文に該当するか明確でない場合、その確認手続きとして、別刷り、投稿原稿又は論文概要を大学院委員会宛に提出することで、事前確認依頼をできる

(4) Thesis（学位審査用論文）の表記は止め、審査用論文の表現に統一する

15) 学位申請時提出資料について、2018年12月21日申請分より、「転載許諾証明書」を削除し、「学位論文（主論文）の著作権処理状況報告書」、「学術リポジトリへの学位論文登録申請書」、「研究倫理に関する対応確認書」を追加した。

16) 国立がん研究センター社会と研究健康センター健康支援研究部長の松岡 豊氏を2018年11月1日付で連携大学院教授として任用することとした。担当する授業細目として「ライフスタイル医学」を新設し、授業科目「社会健康医学」内に組み込むことが承認された。

17) 療養休職、育児休職、産前・産後休暇等、やむをえない理由から研究に従事できない期間について、単位取得者より申請があった場合、大学院委員会承認のもと、その期間を1ヶ月単位で延長するこ

とが承認された。

18) 大学院学生の研究指導に関する協定一覧を作成した。今後、変更時には大学院委員会で確認を行うこととした。

19) 本学の大学院生向けの労働契約手順マニュアルを新規作成し、新入生への配布およびイントラネットへデータ掲載を行った。

20) 看護学専攻博士前期課程・後期課程の新設に伴い、「博士課程」、「修士課程」で使い分けていた関連規程内の名称を原則「医学系専攻」、「看護学専攻」へ変更した。また、医学系専攻と看護学専攻とで単位認定に要する基準時間を統一した。

21) 選択カリキュラムシラバスに「コマ数」、各

授業科目の「準備学習内容」、「授業回数と担当教員」、「評価方法とその配分」を追加記載することとした。

22) 2016年10月に実施された大学基準協会認証評価以降、中央教育審議会「3ポリシーの策定及び運用に関するガイドライン」に則り、アドミッションポリシー・カリキュラムポリシー・ディプロマポリシーの見直しを毎年行うこととしている。今年度はカリキュラムポリシー内、博士課程教育の特徴である標準修業年限の短縮については、「3年以内に修了の要件を満たした場合については、申請に基づいて大学院委員会が審議し、修業年限を3年間にすることがある」と改定した。

表1 1年生名簿

番号	氏名	派遣科	再派遣科	
1	佐々木諒子	呼吸器内科学	国立がん研究センター先端医療開発センター柏キャンパス免疫療法開発分野	
2	里井 義尚	地域医療プライマリケア医学		社会人
3	岩田 啓芳	地域医療プライマリケア医学		
4	尾形 仁	小児科学	遺伝子治療研究部	
5	白石めぐみ	放射線医学		
6	武井 淳	脳神経外科学	悪性腫瘍治療研究部	
7	小田川太一	熱帯医学・医動物学		
8	大村 有加	糖尿病・内分泌内科学	東京大学大学院医学系研究科社会予防疫学分野	
9	山崎 龍一	精神医学		
10	浮地里佳子	糖尿病・内分泌内科学	神経科学研究部	
11	辻 雄介	皮膚科学	慶應義塾大学スポーツ医学総合センター	
12	杉光 一成	分子診断・治療学		社会人
13	横溝 陵	産婦人科学		
14	布間 寛章	麻酔科学・侵襲防御医学	神経科学研究部	
15	伊藤 晶彦	呼吸器内科学		
16	守田 真	分子疫学		社会人
17	多田 剛志	耳鼻咽喉科・頭頸部外科学	京都大学医学研究科医学専攻感覚運動系外科学	
18	大瀬戸宏綱	循環器内科学		
19	寺内 稜	眼科学		
20	松田 麻未	臨床検査医学		社会人
21	大井 悠平	循環器内科学		
22	守屋 正道	細胞・統合神経科学		社会人
23	齊藤 弥積	腎臓内科学		
24	佐々木峻也	腎臓内科学		
25	谷合 智彦	消化器外科学	遺伝子治療研究部	
26	森田 康平	脳神経外科学		社会人
27	水野 孝昭	包括がん医学		社会人
28	山口 純	整形外科	北海道大学大学院研究院専門医学系部門機能再生医学分野整形外科教室	
29	横山 正明	循環器内科学		
30	イリスウィー ゲルケール	形成外科学		
31	今泉 佑太	消化器外科学	生化学講座	
32	大戸亜沙子	神経内科学	再生医学研究部	
33	高村 毅	腎臓内科学	再生医学研究部	
34	今成 英司	分子疫学		
35	堀口 明子	感染・化学療法学		社会人
36	渡辺 翔	呼吸器内科学	国立がん研究センター東病院先端医療開発センター	
37	渡邊 貴史	放射線医学		
38	福島宗一郎	血管外科学	再生医学研究部	
39	渡瀬智佳史	分子腫瘍学		社会人

40	土井 紀輝	人体病理学・病理形態学	
41	平林 源希	耳鼻咽喉科・頭頸部外科学	再生医学研究部

表2 共通カリキュラム特別講義

科目	日付	時間	場所	講師
特別講義Ⅰ	7月20日	11時30分～13時00分	5階講堂	玉利真由美 教授
特別講義Ⅱ	7月20日	14時00分～15時30分	5階講堂	中野 匡 教授
特別講義Ⅲ	7月20日	15時40分～17時10分	5階講堂	渡部 文子 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8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維持と調節の統合的理解をめざして	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17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	熱帯医学講座	嘉糠 洋陸 教授	第5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
6	基盤研究施設 (分子細胞生物学)	馬目 佳信 教授	国際密輸および違法飼育押収スローロリス属の識別法に関する会議～希少野生動物保護の国際協力～	35万円
7	臨床検査医学講座	松浦 知和 教授	肝疾患患者における肝線維新生マーカーTGF-β LAP断片の解析	35万円
8	臨床検査医学講座	中田 浩二 教授	胃上部癌, 食道胃接合部癌に対する術後QOL向上に寄与する胃切除術式, 再建法に関する研究 (当該研究に係る研究会議)	25万円
9	臨床医学研究所	佐々木 敬 教授	Glycemic Index (GI) の共通プロトコルの作成, 並びにそれに基づく食後高血糖の予測因子に関する研究	25万円
10	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	12万円

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	福島宗一郎	血管外科学 ／再生医学 研究部	大学院1年	スペイン	ESVS 32nd Annual Meeting	Usefulness of an angioscope as a diagnostic and therapeutic tool during endovascular approach for aortic disease
2	羽村 凌雅	消化器外科学 ／遺伝子 治療研究部	大学院2年	アメリカ	Clinical Congress 2018, American College of Surgeons	The effectiveness of adjuvant chemotherapy in patients with Stage I pancreatic cancer based on UICC classification; multi-center database retrospective analysis
3	馬場 俊輔	小児科学 ／細胞生理学 講座	大学院2年	アメリカ	アメリカ心臓病学会 (AHA)	モノクロタリン誘発肺高血圧における小胞体ミトコンドリア繫留蛋白質のダウンレギュレーション
4	松谷 大輔	糖尿病・内 分泌内科学	大学院2年	アメリカ	第78回米国糖尿病学会	2型糖尿病患者におけるカナグリフロジンが左室拡張能に及ぼす影響の検討

5	岡島 英梨	循環器内科学	大学院 2年	台湾	Asia Pacific Heart Rhythm Society 2018	心房細動カテーテルアブレーション後の無症候性脳梗塞発症頻度および梗塞巣の特徴について、クライオバルーン使用群とホットバルーン使用群の2群間での比較検討
6	鈴木 隆介	整形外科科学 ／東海大学 農学部バイオサイエンス学科	大学院 3年	カナダ	13th International Symposium on the Maillard Reaction	グリコールアルデヒドは骨芽細胞内の終末糖化産物の蓄積によって小胞体ストレスを介した細胞死を誘導する
7	西村 尚	消化器内科学	大学院 3年	アメリカ	米国癌研究会議 (AACR)	Vascular endothelial growth factor receptor 2 targeted photodynamic therapy
8	竹田 裕介	糖尿病・内分泌内科学	大学院 3年	アメリカ	第78回米国糖尿病学会	低分子量G蛋白 Rho-kinase と動脈硬化進展のメカニズム
9	高石 慎也	耳鼻咽喉科・頭頸部外科学／分子免疫学研究部	大学院 3年	ドイツ	EAACI Congress 2018	Evaluation of the safety of transgenic rice seeds developed for immunotherapy against Japanese cedar pollinosis
10	齋藤那由多	呼吸器内科学	大学院 4年	フランス	ヨーロッパ呼吸器学会	ラミン B1 発現低下に伴うミトコンドリア恒常性の調節不全が COPD 病態での細胞老化亢進に関与する
11	木村 悠	循環器内科学	大学院 4年	アメリカ	アメリカ心臓病学会 (AHA)	高脂肪食マウスモデルを用いた、ナトリウム利尿ペプチドの脂肪組織に対する作用についての検討
12	大橋謙之亮	糖尿病・内分泌内科学	大学院 4年	スペイン	第20回ヨーロッパ内分泌学会 (ECE2018)	High glucose stimulates mineralocorticoid receptor activity of retinal Müller glia cell
13	三輪 沙織	小児科学／遺伝子治療研究部	大学院 4年	スイス	European Society of Gene and Cell Therapy	ムコ多糖症 II 型に対する AAV9 を用いた経静脈的遺伝子治療の神経病変への効果
14	勝俣 陽貴	腎臓内科学／東京女子医科大学泌尿器科	大学院 4年	アメリカ	米国移植学会 (American Transplant Congress 2018)	In vitro $\alpha$ -galactosylceramide stimulation Expands CD4 <sup>+</sup> CD25 <sup>+</sup> Foxp3-regulatory T cell precursors in murine thymocytes
15	荒川翔太郎	整形外科科学講座	助教	カナダ	13th International Symposium on the Maillard Reaction	ヒト海綿骨中に蓄積する終末糖化産物 AGEs の網羅的解析および血清、尿との相関性解析
16	今村麻佐絵	形成外科学講座	助教	デンマーク	Aalborg University での研究成果発表	・顔面骨・骨折の有限要素法を用いた骨解析 ・表情筋のモーションキャプチャーや筋電図を用いた筋解析 ・骨解析と筋解析の統合によるより精度の高い顔面骨評価法の確立
17	堀内 英華	内視鏡医学講座	助教	アメリカ	Digestive Disease Week 2018	The competency assessment for gastric endoscopic submucosal dissection using an endoscopic part-task training box

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	佐々木麻里子	分子腫瘍学		がんの遺伝子変異に基づいた合成致死治療法の開発
2	2	桑田 剛	分子診断・治療学		大腸癌細胞株 HCT116, DLD-1, SW480 における CRF 関連ペプチドの生物学的意義の検討
3	2	保坂 悠介	呼吸器内科学		COPD 病態におけるシャペロン介在性オートファジーの役割に関する検討
4	2	高田 直樹	消化器外科学	遺伝子治療研究部	胆嚢癌に対する NF- $\kappa$ B 阻害剤併用放射線療法の検討
5	2	永井 洋介	糖尿病・内分泌内科学		糖尿病腎症における Rho-kinase のアイソフォーム別機能分担の解明
6	2	羽村 凌雅	消化器外科学	遺伝子治療研究部	膵臓癌におけるライソゾーム酵素の制御と新規治療法の開発
7	2	松野 博優	神経内科学	再生医学研究部	筋委縮性側索硬化症に対する SMN による治療効果の検討
8	2	小林 大晃	熱帯医学・医動物学		芽殖孤虫の生物学的・分子学的解析と芽殖孤虫症の治療法の検討
9	2	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	顎顔面口腔領域の発生における Shh シグナルの役割
10	2	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）	乳房石灰化の生成機序の解明
11	3	市村 秀俊	熱帯医学・医動物学		病原体媒介節足動物の吸血宿主馴化における脳腸相関の検討
12	3	鈴木 隆介	整形外科	東海大学農学部バイオサイエンス学科	筋骨格筋細胞に与える終末糖化産物の影響の検討
13	3	奥山 舞	小児科学	分子疫学研究部	食物アレルギーコホートにおける血清 sPD-1, sPD-L1, sPD-L2 レベルと臨床症状の検討
14	3	斎藤 雄弥	分子疫学		小児急性リンパ性白血病（ALL）におけるステロイド感受性に関わる遺伝子多型の検討
15	3	安藤 隆	臨床検査医学		肺炎球菌の検出状況と各種抗菌薬に対する感受性の経年的推移
16	3	岩橋めぐみ	小児科学	国立成育医療研究センター研究所分子内分泌研究部	先天性甲状腺機能低下症の原因遺伝子 PAX8 における分子遺伝学的解析
17	3	山川 貴史	腎臓内科学	東京女子医科大学泌尿器科	移植モデルを用いた拒絶反応および免疫寛容の病態解析
18	3	横山 志保	消化器内科学	生化学講座	肝癌における DYRK2 を介した分子メカニズム機構の解明
19	3	古橋 広人	消化器内視鏡診断治療学		消化器悪性腫瘍に対する化学療法の有効性および副作用発生と腸内細菌叢との関連性に関する研究
20	3	藤本 俊成	腎臓内科学	再生医学研究部	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
21	3	石川 陽平	分子疫学		運動と血中キヌレニンの関係分析
22	3	杉山 佳史	地域医療プライマリケア医学		プライマリ・ケア現場における飲酒習慣と患者複雑性の関連：横断研究



23	3	矢島 愛美	細胞・統合神経科学		慢性痛成立における下行性疼痛制御系の役割
24	3	吉田 知彦	耳鼻咽喉科・頭頸部外科学	再生医学研究部	難聴モデルマウスの作成と解析
25	3	松井 寛昌	消化器内視鏡診断治療学		食道アカラシア症における共焦点レーザー内視鏡による消化管神経叢観察に関する検討

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	柳澤 裕之	環境保健医学	必須微量元素亜鉛の不適切な摂取-亜鉛欠乏あるいは亜鉛過剰に起因する間質性腎症進展の機序	1 / 2年	3,000	3,000
2	岡野ジェイムス洋尚	再生医学	ヒト iNeuron を利用した ALS の病態解析と核酸医薬による新規治療戦略の開発	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	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	2 / 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	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		
伊藤 大介	外科学講座	生化学講座 遺伝子治療研究部	大腸癌を標的とした次世代エピソード薬剤の開発研究	2,000
福田 智美	耳鼻咽喉科学講座	解剖学講座 悪性腫瘍治療研究部	シングルセントランスクリプトームを用いた中耳真珠腫発症関連遺伝子の網羅的解析	2,000
吉田 彩舟	生化学講座	外科学講座 基盤研究施設(分子細胞生物学)	大腸におけるがん幹細胞化を誘導する新規分子の探索	2,000
白井 祥睦	外科学講座	基盤研究施設(分子遺伝学) 遺伝子治療研究部	細胞特異的 RNA 干渉による抗腫瘍効果誘導法の開発	2,000
栗原 渉	耳鼻咽喉科学講座	基盤研究施設(分子遺伝学)	CRISPR/Cas9 システムを用いた内耳ワンステップコンディショナルノックアウト	2,000

表8 第4回東京慈恵会医科大学伊達会賞受賞者

氏名	学位番号	学位取得日	論文名	雑誌名
中川 良	甲1049号	2017年11月22日	miR-425 regulates inflammatory cytokine production in CD4 <sup>+</sup> T cells via N-Ras up-regulation in primary biliary cholangitis. (miR-425 は N-Ras を介し原発性胆汁性胆管炎の CD4 <sup>+</sup> T 細胞の炎症性サイトカイン産生を制御する)	Journal of Hepatology
鳴井 亮介	甲1058号	2018年2月14日	Incidence and factors associated with the occurrence of pulmonary vein narrowing after cryoballoon ablation. (クライオバルーンアブレーション後に生じる肺静脈狭小化に関与する因子についての検討)	Circulation Arrhythmia and Electrophysiology
小林 賢司	甲1066号	2018年2月28日	Involvement PARK2-mediated mitophagy in idiopathic pulmonary fibrosis pathogenesis. (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)	Journal of Immunology

# 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. 2018年度入学生

2018年度入学生は11名である。分野別入学生は、成人看護学5名、がん看護学3名、看護管理学2名、母子健康看護学1名である。在籍者数は22名となった。

## 2. 2019年度入学選抜および入学生

入学説明会を2018年7月3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2018年8月1日(水)～31日(金)であった。出願資格認定試験は2018年9月10日(月)に実施し、志願者は2名であり合格した。入学試験は、2018年9月16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、12名の応募があり、8名が合格した。

## 3. 2018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8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26日(火)に提出され、7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

研究計画発表会を2019年1月12日(土)(仮)看護学専攻大講堂にて開催し、学生11名の研究発表があり活発な質疑が行われた。発表した学生は、「大学院(看護学専攻修士課程)研究助成」の2019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

看護学専攻修士課程を博士課程に変更する申請が、2018年8月31日付にて、文部科学省より認可された。これにより、2019年4月1日(月)より、博士後期課程を新設し、修士課程は博士前期課程に変更とされる。

## 6. 高度実践看護師教育課程(クリティカルケア看護)申請

専門看護師教育課程(クリティカルケア看護)を日本看護系大学協議会に7月申請し、2019年1月11日付にて認可された。

## 7. Faculty Development

テーマ「成人教育の理論と実践—大学院教育を捉え直すフレームとして」について、講師は渡邊洋子教授(新潟大学)にて、2018年8月6日(月)13～16時に、管理棟4階で実施し、看護学科教員を含む参加者38名であった。

表1 2018年度修了生

氏名	専攻分野	研究テーマ
伊東佑理子	がん看護学	術後化学放射線療法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	標準治療を受けながら緩和ケア外来に通院しているがん患者の経験
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現状と感染対策コンプライアンスに与える要因
湯本 美穂	看護管理学	在宅の看取りにおける在宅療養支援診療所に勤務する看護師の困難感
柏崎 真由	母子健康看護学	NICUに入院した早産児の退院時栄養方法に影響する要因－完全母乳栄養群と混合栄養群の比較－
末延 睦与	母子健康看護学	夫立ち会い分娩における夫への支援に対する助産師の認識－夫への関わりの困難感に焦点を当てて－
小林 香里	地域連携保健学	市町村保健師によるアルコール関連問題を持つ養育世帯に対する支援の特徴

表2 研究助成採択者一覧

氏名	専攻分野	研究テーマ
横山 恵	地域連携保健学	初発脳卒中高齢患者の胃瘻造設を代理意思決定した家族に対する看護師の支援と葛藤
井上 貴晃	急性・重症患者看護学	クリティカルな状況にある人工呼吸器装着中の急性・重症患者が感じた Comfort の検討
酒井 武志	急性・重症患者看護学	急性・重症患者看護専門看護師における急激に健康破綻した患者家族の感情表出を支えるための臨床判断
塚田 容子	急性・重症患者看護学	急性重症患者に安心の感覚をもたらす看護実践の検討
星野 瑞穂	急性・重症患者看護学	救急初療における心肺蘇生処置場面において看護師が対峙するジレンマと看護実践－高齢患者を取り巻く状況に焦点をあてて－
青木 祥子	がん看護学	がん薬物療法による苦痛症状を抱えながら治療と就労継続を行うがん患者の体験
安藤 禎子	がん看護学	膀胱全摘術後の高齢尿路ストーマ保有者が体験するストーマセルフケア確立までの困難と対処
犬童千恵子	看護管理学	一般病棟で勤務する患者からの暴力を受けた経験のある看護師における職務ストレスと、ストレスに対する対処、ソーシャル・サポートとの関連
横山 利香	看護管理学	勤務帯リーダー役割の自己評価と職務エンパワメントの関連
土屋 沙織	母子健康看護学	在宅で医療的ケアを受ける重症心身障害児のきょうだいが体験するライフイベント選択のプロセス

# 学術情報センター

センター長 南 沢 享

学術情報センターは、本学の教育、研究、医療における学術情報利用に関する業務を担当しており、図書館、標本館、写真室、史料室、医学英語研究室、国際交流センターから構成される。

学術情報センターの業務に関する管理・運営は、学術情報センター運営委員会にて審議・決定がなされる（「東京慈恵会医科大学学術情報センター運営委員会規程（2016年8月1日制定）」）。

## 図 書 館

### 1. 年間実績

#### 1) 蔵書冊数

単行書		雑誌		年度末 総数	年間増減		
和	洋	和	洋		増	減	
冊	冊	冊	冊	冊	冊	冊	
71,314	34,914	63,418	93,016	262,662	2,873	3,083	
受入誌（冊子）数			電子ジャーナル提供数				
和		洋		和		洋	
種		種		種		種	
566		90		1,100		7,427	

#### 2) 図書購入費及び製本費

単行書 購入費	雑誌 購入費	計	製本費	
			金額	冊数
円	円	円	円	冊
6,975,968	15,622,181	22,598,149	2,004,264	1,047

#### 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
8,521	1,409	2,089	2,690	161,896	109,421

\*セルフサービス件数を除く

### 2. 主な事項

#### 1) 図書・雑誌の管理、利用に関すること

本学の教育、研究、医療のために図書館での利用が必要とされる図書・雑誌を、新刊情報、教職員・学生からの推薦、各種書評を考慮して、図書館委員会の承認により選定、購入した。

選定の際、図書館委員会で作成した「基本洋図書リスト（2017年12月改訂）」と「コア雑誌リスト（2008年9月改訂）」に掲載されている図書・雑誌を優先的に購入する。「コア雑誌リスト」は改訂後10年以上経過して内容が現状に即していないため、2017年度から各講座・研究室を対象に実施したアンケート調査の結果を確認し、2018年10月の図書館委員会で改訂内容を確認した。

#### 2) 電子ジャーナル、データベースの管理、利用に関すること

電子ジャーナル、医学情報データベースを大学ネットワーク上で利用する環境を整備した（電子ジャーナルへリンクするためのタイトル一覧表、接続事故が生じた際の出版社・版元との連絡・調整など）。また、電子ジャーナル、データベースを学外（自宅や派遣先）から利用するための「リモートアクセスサービス」を継続し、新規登録者は315名であった。

診療支援ツール UpToDate の広報活動を進め、柏病院（2018年7月27日）、第三病院（2018年9月27日）でヘルプデスクを開催した（本院、葛飾医療センターは前年後開催）。なお、情報システム統括委員会の了承を得て、業務用スマートフォンでの UpToDate の利用が可能となった。

#### 3) 図書館システムの管理に関すること

2017年7月のシステム・リプレース（リコー・LIMEDIO）の後、とくに大きな障害もなく運用している。リプレース後に利用準備をしてきたマイライブラリ機能の提供を2018年4月に開始した。マイライブラリ機能により、インターネット経由で貸出状況の確認、貸出期間延長、貸出予約が可能となった。また、LIMEDIO との連携が予定されているデ

デジタル・サイネージ装置を2018年10月に導入し、図書館入り口のモニターに各種案内を放映している。

#### 4) 図書館利用の支援に関すること

図書館利用支援の一環として、医学科1～3年生、看護学科1年生、3年生の図書館利用説明と情報検索演習、附属4病院在職看護師を対象としたエデュケーションナース研修と東京慈恵会教務主任養成講習会での演習、研修医シミュレーション研修の検索演習を担当した。また、教職員を対象としたデータベース講習会を2回開催し、延べ63名の参加があった。

図書館のセキュリティに関して、図書館入り口は一般の方の出入りのある高木会館ロビーと接しているため、図書館内のセキュリティ強化について大学に相談し、2018年8月21日から警備員の巡回コースに図書館が含まれることになった(1日2回・日曜日除く)。

図書館内の飲食に関して、2017年7月から「キャップ付き飲み物を席に座って飲むこと」を試行的に許可していたが、2019年2月から正式のルールとすることが図書館委員会にて承認され、国領分館運営委員の了承も得られたため、正式ルールとして図書館(西新橋・国領分館)にて運用している。

#### 5) 担当雑誌・年報の編集に関すること

『東京慈恵会医科大学雑誌』、『Jikeikai Medical Journal』、『東京慈恵会医科大学教育・研究年報2017(第37号)』、『Research Activities 2017』の編集作業を担当した。

#### 6) 学術リポジトリに関すること

『東京慈恵会医科大学雑誌』、『Jikeikai Medical Journal』、『教育・研究年報』、『Research Activities』に掲載された記事を登録し、インターネット公開した。また、学位の審査結果要旨と主論文の学術リポジトリへの登録作業を担当した。学事課との協議により、学位論文を学術リポジトリに登録する際の著作権処理に関する問合せは図書館(編集室)が担当している。2018年度の学術リポジトリへの登録は472件で、閲覧は699,552件であった。

なお、学術リポジトリ運用において、学内サーバの利用を中止し、クラウドシステム(JAIRO Cloud)に移行した。

#### 7) 医学論文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「医学論文書きかた講習会」の開催を担当した。本講習会は、大学院共通カリキュラムの必須科目「医学研究概論」

の授業を兼ねており、2018年度は以下の4テーマにて開催された。(いずれも、会場：大学1号館6階講堂、開催時間：18時～19時30分)

- ・「〔論文が書ける〕研究者になるために実践すべき日々の戦略」(2018年5月10日)加藤総夫教授(神経科学研究部)(参加86名)
- ・「魅力的な研究と論文発表の要点」(2018年5月17日)吉田博教授(臨床検査医学講座)(参加67名)
- ・「How to Write Case Reports」(2018年5月24日)岡崎真雄教授(学術情報センター医学英語研究室)(参加63名)
- ・「Key Aspects of Formal Academic Writing in Science and Key Language Points in Research Paper Writing」(2018年5月31日)小原平教授、ジョン・スーリア講師(英語研究室)(参加59名)

#### 8) 剽窃・盗用チェックシステムの運用

剽窃・盗用チェックシステム Turnitin Feedback Studio が2016年11月に本学に導入された後、医学科、看護学科での授業での使用、大学院委員会での利用促進の呼びかけを進めてきた。2018年7月からは、学内教員個人の登録受付を開始して、ホームページ、メール配信にて案内をした(2018年度新規利用登録63名)。

#### 9) その他

(1) オープンサイエンスセミナー開催について  
論文だけではなく研究データも公開・共有するオープンサイエンスの動きへの対応を考えるために、2019年1月15日にセミナーを開催した(会場：カンファレンスルームCD)(参加者：35名)。セミナーでは、当センター職員から粗悪雑誌(predatory journals)への対応に関する報告もした。

「データ管理と大学～現状と課題～」尾城孝一(国立情報学研究所)

「粗悪雑誌への対応について」鈴木岳史(学術情報センター)

#### (2) 教育病院の実習担当医師、登録医の図書館利用について

本学医学科生が実習をする教育病院に所属する医師や附属病院の登録医に図書館を開放することに関して、図書館委員会にて審議の結果、原則として本学同窓生と同様の利用を提供することが承認され、実際の運用について、臨床実習統括委員会、患者支援・医療連携センターと実運用に向けた協議を進めた。

## 「点検・評価」

図書・雑誌選定の際に、「基本洋図書リスト」と「コア雑誌リスト」を利用しているが、いずれも国外発行物を対象としているため、国内図書・雑誌も含めた図書・雑誌選定の指針である「蔵書構築マニュアル（2003年4月制定）」の見直しが求められる。

新聞の利用に関して、図書館にて購読している4紙（全国紙）に掲載された医療及び大学関係の記事の見出しを学内に電子メールで配信するサービスを継続した（登録97部署）。

2017年度末に、書庫1～4層の机の交換、書庫3～4層の個室整備、閲覧室1階のグループ学習室設置、閲覧室・書庫内の有線LAN敷設が終了したため、利用規則を定め、利用促進に努めた。利用状況を考慮し、閲覧室1～2階の学習環境の整備も考えていく予定である。

図書館システムに関して、マイライブラリ機能を開始し、インターネット経由での貸出予約、貸出期間延長に利用されているが、現在は利用登録者のみの利用となっている。学生については、全員利用登録をして、貸出予約・貸出期間延長以外のほか、図書館からの通知や利用に関する要望の受付のために利用することも考えていく。

電子ジャーナル・データベースの契約価格の値上がりへの対応のため、図書館委員会にて審議の結果、国領分館運営委員にも確認し、科学技術文献情報データベースJDreamⅢの契約を2018年度末で終了とした。データベースの契約は現状に即するよう見直しをする必要がある。

データベースの利用に関しては、Ovid MEDLINEと医中誌Webに新規データが追加された際に電子メールにて通知するサービス（AutoAlertサービス）を継続した（延べ23名登録）。

電子ジャーナル（国内誌）のパッケージ「メディカルオンライン」について、2018年3～5月に同一雑誌からの大量ダウンロードが発生したため、2018年5月25日～6月4日に本学における利用が全面的に停止となった。メディカルオンラインの利用ルールに従い、「1号の半分以上のダウンロード」、「短期間で同一誌から200論文以上のダウンロード」は避けるように、学内メール配信で連絡した。大量ダウンロードの判断は出版社・版元ごとで異なるので注意することが必要である。

図書館のセキュリティに関して、入退館ゲートの作動が不安定で、氏名章不携帯者・学外者の入館が十分に確認できない状態であるが、メーカー保証期間を過ぎている機種で修理は困難である。そのため、

入退館ゲートの交換を次年度予算にて申請した。

学生会からの要望（アンケート結果）を考慮し、試験期間の2018年7月14日～8月26日と2018年11月17日～2019年1月19日の土・日曜日の閉館時間を、職員の勤務時間帯の調整により、試験的に21時まで延長した（通常、土曜19時、日曜17時閉館）。利用効果を確認し、次年度の試験期間にも実施するかを判断することとする。

図書館内の飲食について、「キャップ付き飲み物を席に座って飲むこと」を許可することをルール化した。しかし、飲食に関して禁止されている行為も見受けられるため、次年度はルール違反者にペナルティを貸すことが図書館委員会にて了承された。

学術リポジトリへの学位論文登録の際の著作権処理に関する問合せ先を図書館（編集室）が担当した。関連して、リポジトリ未登録の学位論文の登録促進については、学事課担当者と継続して対応策を協議する必要がある。なお、2017年度に、学術リポジトリ登録は、本学刊行物掲載記事のみでなく、本学教職員の学術論文も対象とすることとなったが、現在のところ本学刊行物以外の登録はない。オープンサイエンスへの対応を含め、学術リポジトリでは本学刊行物以外に掲載された教職員の学術論文も登録対象としていることについて学内に周知を図りたい。

## 図書館国領分館

分館長 内田 満

### 1. 年間実績

#### 1) 蔵書冊数

単行書		雑誌		年度末 総数	年間増減	
和	洋	和	洋		増	減
冊	冊	冊	冊	冊	冊	冊
66,700	11,678	9,944	3,882	92,204	2,138	2,582

受入誌（冊子）数	
和	洋
種 194	種 43

#### 2) 図書購入費及び製本費

単行書 購入費	雑誌 購入費	計	製本費	
			金額	冊数
円 7,025,232	円 4,964,768	円 11,990,000	円 624,024	冊 319

### 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
6,964	290	46

## 2. 主な事項

### 1) 国領分館に関すること

国領分館は、医学科国領校、看護学科、第三看護専門学校の学生及び教職員、第三病院の教職員、研修医を主な利用対象者とする。国領分館の運営に関しては、国領分館運営委員会にて全体的な方針を決定するほか、視聴覚資料の購入利用に関しては国領分館視聴覚資料選定委員会で、学生用資料に関する事項は国領分館学生図書委員会において審議している。利用支援として、看護学科1年生の情報検索演習を図書館（西新橋）の職員と協力して担当しているほか、第三看護専門学校1年生のガイダンスと看護学科3年生の演習は国領分館のみで対応している

### 「点検・評価」

購入図書の選定に関して、教員に講義の参考となる図書の推薦を依頼し、購入した図書は館内掲示、ホームページで推薦図書として案内した。スペース確保に関して、2017年度から実施していた電子ジャーナルで利用可能な雑誌を中心とした除籍作業が終了し、今後3年分の図書・雑誌の収納スペースを確保することができた。

## 標 本 館

### 1. 年間実績

#### 1) 標本数

マクロ標本	1,824 点
顕微鏡標本	2,549 点

#### 2) 視聴覚資料

ビデオ・プログラム	1,915 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) 標本館に関すること

各種標本のメンテナンス（補修、展示標本ケース42点の交換、ホルマリン液補充）、教育標本室の清掃を実施した。

フリーザーの老朽化に伴い、プラスティネーション標本の作製ができなくなった。標本館委員会にて標本作製の現状を確認して審議した結果、プラスティネーション作製は中断することとなった。

#### 2) 総合展示に関すること

2019年1月21日～2月1日に、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（4テーマ）。

- ・「がん免疫療法の進歩と変遷」本間 定教授（悪性腫瘍治療研究部）
- ・「痛風を起こすだけではない高尿酸血症＜高尿酸血症と腎疾患・心疾患の関連＞」大野岩男教授（内科学講座（総合診療内科））
- ・「臨床と研究と；伝統の卵巣腫瘍を通じて」磯西成治教授（産婦人科学講座）
- ・「放射線治療による局所制御に“Total Cell Kill”が必要か」關根 広教授（放射線医学講座）

#### 3) 視聴覚資料の管理、貸出に関すること

学内からの推薦に基づき、標本館委員会で購入選定をした。

#### 4) 学会用備品の貸出に関すること

成医会購入の学会備品の貸出業務を担当した。標本館は高木会館4階に位置するため、高木会館の減築・耐震補強工事によりエレベータが使用できない期間（2019年2～4月）は、学会用備品のうち、机、いすはF棟会議室で、マイクアンプは図書館カウンターで保管した。

### 「点検・評価」

標本館見学者は905名であった（学内255名、学外650名）。見学者の要望に対応できるよう、標本のメンテナンスに努める必要がある。

視聴覚資料は、標本館委員会にて選定し、標本館にて保管、利用提供しているが、図書とセットになっている資料もあるため、標本館委員会では、次年度以降は、図書館にて保管、利用提供することが適切であるとの意見でまとまった。

学会用備品の中には、映写機や照明スタンドなど、ほとんど利用がないものがあるため、次年度以降は必要備品のための保管にとどめることを考えたい。

標本館担当者2名のうちパートタイム職員（週3日）1名が2018年6月末で退職のため、2018年7月以降は1名のフルタイム職員で業務を担当した。



# 写 真 室 史 料 室

## 1. 年間実績

- 1) 撮影・スライド作成 125 件 (5,380 枚)
- 2) ビデオ編集機の利用 61 件 (255.5 時間)
- 3) コンピュータによるカラープリント作成 593 件 (11,394 枚)
- 4) 35mm スライド画像入力サービス 8 件 (2,331 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, カラープリントのサービス

患者病変部, 顕微鏡標本, 摘出標本, 電気泳動の写真撮影, 臨床実技トレーニングのビデオ撮影, スキャナからの画像入力とスライドや写真への画像出力, 大判カラープリンタによるポスタープリントを実施した。標本館は高木会館 4 階に位置するため, 高木会館の減築・耐震補強工事によりエレベータが使用できない期間 (2019 年 2～4 月) は, 大判カラープリンタによるポスタープリントは図書館 2 階事務室にて対応した。

- 2) 本学の広報活動の支援

本学の研究・病院施設や各種行事の記録のための写真の撮影・編集・管理, 各講座のホームページや学会プログラムに掲載する写真の撮影などにより, 本学の広報活動を支援した。

### 「点検・評価」

ポスター作成, ビデオ編集などにおいては, ソフトウェアの使用法に関する問合せに対応し, 作成物が利用者の希望する内容となるよう支援している。ビデオ編集に関しては, オーサリングソフトウェアが更新されたため, 新機能を活用できるよう操作法の習得に努めた。

## 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	15
	学外	75
資料提供・貸出	学内	20
	学外	46
調査	学内	40
	学外	46

## 2. 主な事項

本学の歴史及び学祖高木兼寛先生に関する資料の収集業務のほか, 卒業アルバムや寄贈資料のデジタル化も進めた(デジタル化委託業者: 紀伊國屋書店)。調査関連では, 学内外からの問合せに対応し, 必要に応じて資料の貸出・提供をした。

### 「点検・評価」

史料室業務は, 2018 年 6 月までは専任のパートタイム職員 (週 3 日) が担当し, 2018 年 7 月以降は図書館職員が兼務で担当した。史料室見学, 本学歴史に関する問合せ, 史料のデジタル化への対応などの通常業務は, ほぼ滞りなく遂行できた。

## 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, 医学英語に関する教育・研究活動, 本学教職員・学生への医学英語に関する相談を担当している。

#### II. 教育

2018 年度の担当は, 以下のとおりである。

1. 医学科 2 年生: コース外国語Ⅱのユニット「一般英語Ⅱ」
2. 医学科 3 年生: コース外国語Ⅲのユニット「医学実用英語Ⅰ」
3. 医学科 4 学年: コース外国語Ⅳのユニット「医学実用英語Ⅱ」

## 〔点検・評価〕

学生教育及び学内発行英文誌「Jikeikai Medical Journal」, 「Research Activities」の英文校閲を担当した。国際交流センター主催のInternational Caféや海外からの選択実習生のガイダンスにも関わり、本学学生と海外からの学生の交流をサポートした。

## 国際交流センター

センター長 芦田 ルリ

### 教育・研究概要

#### I. 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、2018年4月～2019年3月の期間で138名(男子学生69名, 女子学生69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。

#### II. 海外選択実習生

応募者を面接して審議した結果、以下のとおり教授会議にて2018～2019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
- ・ University of California, Los Angeles (UCLA) David Geffen School of Medicine 3名
- ・ Ludwig-Maximilians-Universität München 2名
- ・ Stanford University 2名
- ・ National University of Singapore 2名
- ・ Chulalongkorn University 2名
- ・ Seoul National University 2名
- ・ University of Leeds 1名
- ・ University of Hawaii John A. Burns School of Medicine 1名

#### III. 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  
2018年8月13日(1年生5名参加), 2018年8月14日(1年生5名参加)
- ・ 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  
2018年10月20日(5年生17名参加)※講義・練習:2018年10月6日

2018年10月27日(5年生16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

2018年12月1日(5年生15名参加)※講義・練習:2018年11月17日

2018年12月8日(5年生16名参加)

#### IV. 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  
2019年2月5日(3年生11名, 2年生2名参加), 2019年2月25日(3年生11名参加)

#### V. 海外実習・留学支援セミナーの開催

2018年10月3日に第4回海外実習・留学支援セミナーを開催した。41名の参加があった(学生14名, 教職員27名)。

#### VI. 選択実習(国外)報告会, 医学科海外選択実習報告会の開催

2018年9月30日に岡崎真雄教授による学術発表(海外選択実習成果報告会)の方法に関する講習会を開催した。また、2018年9月29日に2018年度後輩向け海外課外実習体験発表会を開催した。2018年12月8日に2018年度海外選択実習成果報告会を行った。2018年度海外選択実習生19名の報告の審査結果を教学委員会に報告の後、学長から優秀賞が3名に授与された。

#### VII. 危機管理セミナーの開催

2018年12月25日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。

#### VIII. 第2回慈恵－Mayo Clinic ジョイントシンポジウムの開催

2018年9月22日に第2回慈恵－Mayo Clinic ジョイントシンポジウムを開催した。以下6名の演者による講演があった。

- ・ Dr. Eddie L. Greene (Mayo Clinic)
- ・ 横尾 隆教授(内科学講座)
- ・ Dr. Craig E. Daniels (Mayo Clinic)
- ・ 反田篤志先生(McKinsey & Company)
- ・ Dr. Andrew D. Badley (Mayo Clinic)
- ・ 大木隆生教授(外科学講座)

## K. Mayo Clinic Dr. Newman のシミュレーション実習の開催

2018年9月25～26日に開催し、初日に医学科6年生6名と教員1名、2日目は1年目の研修医2名と教員4名の参加があった。Dr. NewmanとDr. Laackの指導を受けた。

2019年3月18～19日に開催し、延べ11名の参加があった(2019年3月18日:学生4名,研修医2名,2019年3月19日:学生3名,研修医2名)。

## X. 「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12月17日にIELTSセミナーを開催した。また、2018年12月10日にTOEFL iBTテストスキルアップセミナーを開催した。

## XI. 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。

1. 宮本幸夫を応援する会による海外派遣助成: 前期6名60万円, 後期12名130万円

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。

2. 学外研究員: 2016年度選考者1名153万円(3年目), 2017年度選考者1名365万円(2年目), 2018年度選考者1名4万円(1年目)

2019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にて選考した候補者と選考過程を学長に報告し, 学長により決定された。

3. 慈恵医師会海外選択実習奨学金: 20名234万円

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。

4. 独立行政法人日本学生支援機構2018年度海外留学支援制度(協定派遣・協定受入): 8名70万円(派遣), 11名88万円(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)。

## 「点検・評価」

海外からの選択実習生の受入れは138名で, 前年度よりも12名増加した。海外で選択実習を行う学

生は18名で前年度よりも減少した。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。前年度に引き続き, 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Faculty Development・実習を臨床医・学生ともに続けて行くことが重要である。

## 研究業績

### III. 学会発表

- 1) Ashida R, Fukuda K, Minamisawa S, Oishi K. Medical electives abroad: Do they contribute to the “globalization” of physicians? 21st JASMEE (Japan Society for Medical English Education) Academic Meeting. Tokyo, June. [J Med Eng Educ 2018; 17(2): 40]
- 2) 及川沙耶佳(京都大), 芦田ルリ, 武田 聡. Cultural competencyの涵養を目的としたシミュレーション教育の開発. 第50回日本医学教育学会大会. 東京, 8月. [医教育 2018; 49(Suppl.): 164]
- 3) 及川沙耶佳(京都大), 芦田ルリ, 武田 聡. 救急外来における外国人患者の受け入れ状況とその問題点について. 第46回日本救急医学会学術総会・学術集会. 横浜, 11月. [日救急医学会誌 2018; 29(10): 519]
- 4) Ashida R, Takeda S, Oikawa S(Kyoto Univ). A survey of cases in emergency rooms to create educational scenarios for developing cultural humility. 16th Asia Pacific Medical Education Conference (APMEC 2019). Singapore, Jan.

# 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・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

1) 2019年3月末現在登録者は173名、(うち港区医師会31名、中央区医師会6名)である。この1年の新規登録者数はなし、物故者は7名である。年間の利用者は290名、延利用者数8,066名である。

## 2. 活動

1) 2018年8月4日(土)午後5時より大学1号館講堂および2号館講堂において第39回東京慈恵会医科大学附属病院医療連携フォーラムが開催され、参加者は204名であった。

演者と演題は次のとおりである。

- (1) 認知症早期発見時代のメモリークリニックの活用法  
繁田雅弘 (精神医学講座)
- (2) うつ病の最新治療：反復経頭蓋磁気刺激療法  
鬼頭伸輔 (精神医学講座)

2) 月例セミナーは2018年4・6・11月、2019年2月の計4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。

(2018年4月)

- ・フレイルになると何が悪い?  
佐々木信幸 (リハビリテーション科)
- ・フレイルになるのは栄養が悪い!  
福士朝子 (栄養部)

(2018年6月)

- ・皮膚悪性腫瘍の診断と治療  
延山嘉真 (皮膚科)
- ・痛みの疾患 (骨粗鬆症・関節症)の同時治療のロジックとはー生活習慣病は要注意ー  
斎藤 充 (整形外科)

(2018年11月)

- ・機能的胃腸症の診断と治療  
猿田雅之 (消化器・肝臓内科)
- ・腸内フローラと消化器疾患  
櫻井俊之 (消化器・肝臓内科)

(2019年2月)

- ・COPDの新しいガイドライン  
荒屋 潤 (呼吸器内科)
- ・肺癌の画像診断  
三角茂樹 (画像診断部)

3) 「生涯学習センターニュース」を発行し、利用会員各位・月例セミナー出席者(非会員)に発送している。2019年3月で308号となっている。

4) 「生涯学習シリーズ」を作成し、慈大新聞2018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  
准教授：石橋 由朗 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：高橋則子）、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）が活動している。

### 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」、「Early clinical exposureⅡ」、「医学総論Ⅲ演習」のユニット責任者、尾上教授は「基本的臨床時能実習」、「臨床医学演習」（チュートリアル）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、尾上教授、中村教授は共通カリキュラムの医学教育学を担当した。

看護キャリアサポートセンターは、高橋則子部門長を責任者として、1) エデュケーションナース研修、2) 基礎教育と臨床の交流研修、3) 慈恵医大ELNEC-J コアカリキュラム看護師教育プログラム研修などの看護学教育プログラムを実施した。

2. 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。

3. 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。

4. 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、「明日の医学医療を支える人を選ぶ：入学者選抜」を主題とし、英国での面接試験（Multiple Mini-Interview: MMI）の原理と方法について、医師になる者の多様性を広げるためのWidening participationという入学者選抜の考え方とその入試の実際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、「卒前・卒後の一貫した医師・歯科医師養成について」、医学教育モデル・コア・カリキュラム（2016年）と臨床研修到達目標（2020年案）の2つのアウトカムの関係を、診療参加型臨床実習Ⅰ（卒後臨床研修を見据えた教育の方略）、診療参加型臨床実習Ⅱ（地域包括ケアシステムの実践的教育）、診療参加型臨床実習Ⅲ（指導者の育成・確保）、卒後臨床研修を見据えた卒前教育における臨床能力評価の在り方の4つの視点から討議を行った。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。中村教授は文部科学省ワークショップのモデレーターとして参加した。

5. 福島教授は、文部科学省関係では、2018年度「職業実践専門課程における第三者評価の実用化に関する調査研究分」に第三者評価の仕組み構築委員として参加し、2018年度文部科学省受託事業「職業実践専門課程に棟を通じた専修学校の質保証・向上の推進」、「職業実践専門課程における第三者評価の実用化に向けた調査研究」、「柔道整復師養成分野における第三者評価の取組」事業成果報告を作成した。厚生労働省関係では、あん摩マッサージ指圧師、

はり師、きゅう師及び柔道整復師等の広告に関する検討会座長、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。

6. 日本医学教育評価機構（JACME）の他医学部外部評価の活動で、福島教授は福岡大学医学部、愛媛大学医学部での評価員主査、徳島大学医学部の評価員、中村教授は宮崎大学医学部での評価員主査、金沢医科大学での評価員副査を務め、また評価者養成ワークショップの講師を務めた。

7. 医療系大学間共用試験機構の活動では、中村教授は医学系 CBT 実施小委員会病態解析 EMI 問題作成専門部会委員 CBT モニターとして山形大学医学部、神戸大学医学部、福井大学医学部に派遣された。石橋准教授は医学系 CBT 実施小委員会症候 EMI 問題作成専門部会委員 CBT モニターとして帝京大学医学部に派遣された。岡崎講師は診療参加型臨床実習後客観的臨床能力試験（Post-CC OSCE）委員会の委員、同トライアル実施小委員会委員、同臨床実習後コンピテンス検討・課題調整部会会長、同外部評価者養成検討部会委員、同模擬患者標準化部会委員を務め、Post-CC OSCE の視察委員として大阪医科大学、関西医科大学、自治医科大学、新潟大学に派遣された。また、Post-CC OSCE 大学独自課題作成支援ワークショップや臨床実習後 OSCE 認定評価者講習会（東京慈恵会医科大学、国際医療福祉大学、兵庫医科大学、御茶ノ水ソラシティ、京都キャンパスプラザ）での講師を務めた。

8. 学外での医学教育関係講演

- 1) 社会医学技術学院
- 2) 防衛医科大学校
- 3) 岐阜大学
- 4) 公社全国柔道整復学校協会
- 5) 厚生労働大臣指定柔道整復師専科教員講習会
- 6) 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
- 7) IMS 医療安全管理者講習会
- 8) 目白大学大学院
- 9) 兵庫医科大学
- 10) 福島県立医科大学
- 11) 私立医科大学協会
- 12) 医学教育学会主催「一般教養・基礎社会医学系教員のためのカリキュラムプランニングワークショップ」

9. 学内の FD や講習会にファシリテータあるいはチーフタスクフォースとして、石橋准教授は診療参加型臨床実習指導医養成 FD、臨床研修指導医講

習会、屋根瓦方式教育スキルアップのための後期研修医 FD、4 年次 OSCE 評価者トレーニング、Post-CC OSCE 評価者トレーニングに参加した。岡崎講師は慈恵医大地域医療教育者のための研修・交流会、アクティブラーニング導入 FD、診療参加型臨床実習指導医養成 FD、臨床研修指導医講習会、屋根瓦方式教育スキルアップのための後期研修医 FD、4 年次 OSCE 評価者トレーニング、Post-CC OSCE 評価者トレーニングに参加した。

10. 卒後臨床研修評価機構の活動では、石橋准教授がサーベイヤーとして NTT 東日本関東病院、東京労災病院の訪問調査に派遣された。

11. 学内卒後臨床教育

附属病院の内視鏡外科手術に対する教育活動として、石橋准教授は鏡視下手術学内技術認定制度の責任者を務めた。

## 「点検・評価」

1. 教育センターでは、1) 卒前医学教育支援、2) 卒後生涯学習支援、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。高等教育の政策変化に応じた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下で行われている。今年度は臨床実習改善と PostCC-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、東京都など行政に関連するものと、全国医学部長病院長会議、医学教育振興財団、JACME、日本医学教育学会、医療系大学間共用試験実施評価機構などの学協会関連のものがある。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. 巻頭言：医師と倫理教育について. 医学振興 2018；86：2-5.
- 2) 福島 統. 【これからの社会医学】「行動科学」をどのように医学教育に取り入れるか. 保健の科学 2018；60(7)：460-4.
- 3) 福島 統. 【日本医学教育学会 50 周年記念】「医学教育：過去、現在、そして未来へ」医学教育の歴史. 医教育 2018；49(5)：421-8.
- 4) 石橋由朗, 矢永勝彦. 【癌手術エキスパートになるための道】エキスパートへの道 (Step 1) 研修医からの内視鏡外科手術教育 本学の学内技術認定制度. 臨外 2018；73(9)：1054-9.

### III. 学会発表

- 1) 福島 統. (日本医学教育学会 50 周年記念公開シンポジウム：記念シンポジウム「医学教育：過去、現在そして未来」) 医学教育の歴史. 第 50 回日本医学教育学会大会. 東京, 8 月.
- 2) 福島 統. (特別講演) 医療者養成における倫理教育・職業教育の側面から. 日本解剖学会第 106 回関東支部学術集会. 東京, 10 月.
- 3) 福島 統. (教育セミナー) 医療者教育における倫理教育 - 職業教育の側面から -. 第 33 回日本生殖免疫学会総会・学術集会. 東京, 11 月.
- 4) 恒川幸司 (岐阜大), 荒井貞夫 (東京医科大), 中村真理子, 岡田聡志 (千葉大), 浅田義和 (自治医科大), 椎橋実智男 (埼玉医科大). (プレコンgres ワークショップ 2) 医学教育と IR ～シームレスな医学教育のための IR 組織を目指して～. 第 50 回日本医学教育学会大会. 東京, 8 月.
- 5) 石橋由朗, 岡崎史子, 中村真理子. 実践的な内視鏡下縫合・結紮トレーニングモデルの作成. 第 50 回日本医学教育学会大会. 東京, 8 月.
- 6) 岡崎史子, 石橋由朗, 川村哲也. SHARE を使ったがん告知演習で, 医学生は何を学ぶか. 第 50 回日本医学教育学会大会. 東京, 8 月.

### IV. 著書

- 1) 福島 統編. 臨床病態生理学：看護師特定行為研修共通科目テキストブック. 大阪：メディカルレビュー社, 2018.
- 2) 福島 統. 第 2 部：新たな展開 9. プログラム評価. 日本医学教育学会監修. 医学教育白書：2018 年版 (15～18). 東京：篠原出版新社, 2018. p.225-9.
- 3) 福島 統. I. 医療面接 8. フィードバック. 大村和弘, 川村哲也, 武田 聡編. 専門医が教える研修医のための診療基本手技. 東京：医学書院, 2018. p.38-40.

- 4) 中村真理子. 第 2 部：新たな展開 12. Institutional Research. 日本医学教育学会監修. 医学教育白書：2018 年版 (15～18). 東京：篠原出版新社, 2018. p.243-8.
- 5) 岡崎史子. I. 医療面接 2. Medical Interview. 大村和弘, 川村哲也, 武田 聡編. 専門医が教える研修医のための診療基本手技. 東京：医学書院, 2018. p.8-13.

### V. その他

- 1) 中村真理子, 椎橋実智男 (埼玉医科大), 伊藤彰一 (千葉大), 浅田義和 (自治医科大). 座談会：医学教育における IR の機能と使命. 週間医学界新聞 2018；3288：1-3.

# 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：金城 雄樹 (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 (環境保健医学講座教授)

鈴木 正彦 (内科学講座准教授)

横尾 隆 (内科学講座教授)

矢野 真吾 (内科学講座教授)

大木 隆生 (外科学講座教授)

武山 浩 (外科学講座教授)

宮脇 剛司 (形成外科学講座教授)

松浦 知和 (臨床検査医学講座教授)

細坂 泰子 (看護学科教授)

福田美和子 (看護学科准教授)

(2019年3月31日現在)

## 2. 編集および発行状況

第132巻5号と6号, 133巻1号から6号, 134巻1号から4号の編集を行い, 133巻6号まで印刷・刊行した。各号発行部数は800部。

## 3. 投稿と出版の状況

成医会関係では, 第134回と第135回の総会一般演題要旨を掲載した。「特別講演」は受付・掲載ともなかった。「宿題報告」は第133回から1編を掲載, 第134回から1編を受け付け, 掲載した。「葛飾支部例会」は第117回から第120回までの抄録を受け付け, 第118回まで掲載した。「第三支部例会」「柏支部例会」は受付・掲載ともなかった。そのほか, 記事区分ごとの内訳は以下の通りである。「退

任記念講義」は1編を受け付け, 出版した。「総説」は1編を受け付け, 出版した。「原著」は3編を新規に受け付け, 5編出版した。「症例報告」は2編を新規に受け付け, 6編出版した。「C.P.C.」は受付・掲載ともなかった。「資料」は2編出版した。「記事」は, 「筋生理の集い」の2017年度と2018年度の報告を受け付け, 2017年度を出版した。「愛宕臨床栄養研究会」は第87回の抄録を受け付け, 出版した。

出版された論文の分野別内訳は以下の通りである。「原著」はリハビリテーション医学4編, 歯科1編, 「総説」は外科学1編であった。「症例報告」は外科学4編, リハビリテーション医学1編であった。「資料」は救急医学1編, 本学の歴史に関するもの1編であった。

## 4. 編集委員の交代

2018年7月1日より金城雄樹教授(細菌学講座)を編集幹事に迎えた。

2018年7月1日より松浦知和教授(臨床検査医学講座)がJMJ編集委員も兼任することになった。

木村直史教授(薬理学講座, JMJ編集委員長と兼任)が定年のため2019年3月31日をもって編集委員を退任となった。

池上雅博教授(病理学講座)が定年のため2019年3月31日をもって編集委員を退任となった。

細坂泰子教授(看護学科)が2019年3月31日をもって編集委員を退任となった。

## 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）  
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）  
松浦 知和（臨床検査医学講座教授）  
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）  
(2019年3月31日現在)

## 2. 編集および発行状況

第64巻3号と4号、65巻1号から4号、66巻1号から3号までを編集し、65巻4号まで印刷・刊行した。65巻2号と3号は合併して発行した。各号発行部数は500部。また英文研究年報（Research Activities 2017）も編集・刊行、発行部数は400部であった。

## 3. 投稿と出版の状況

総説は新規に1編を受け付けた。原著は新規に2

編を受け付け、5編を出版した。症例報告は新規に3編を受け付け、4編を出版した。

出版された論文の分野別内訳は以下の通りである。原著は放射線医学1編、形成外科学1編、法医学1編、内科学1編、外科学1編であった。症例報告は外科学が4編であった。

## 4. 国内・外への送付状況

大学・研究所等の医療機関への送付数は、国内127通、海外11通で、合計138通であった。

## 5. 編集委員の交代

東京慈恵会医科大学雑誌の編集委員である松浦知和教授（臨床検査医学講座）にJikeikai Medical Journalの編集委員も兼任することになった。

## 6. 編集委員会規程の制定

編集委員会運営規程を2018年11月1日付で制定した。

## 7. 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	〈論文が書ける〉研究者になるために実践すべき日々の戦略	加藤総夫教授（神経科学研究部）	5月10日（木） 18：00～19：30	大学1号館 6階講堂	86名
第2回	魅力的な研究と論文発表の要点	吉田 博教授（臨床検査医学講座）	5月17日（木） 18：00～19：30	大学1号館 6階講堂	67名
第3回	How to Write Case Reports	岡崎真雄教授（学術情報センター医学英語研究室）	5月24日（木） 18：00～19：30	大学1号館 6階講堂	63名
第4回	Key Aspects of Formal Academic Writing in Science and Key Language Points in Research Paper Writing	小原 平教授、ジョン・スーリア講師（英語研究室）	5月31日（木） 18：00～19：30	大学1号館 6階講堂	59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

講座担当教授：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，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室の他、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

### I. 原著論文

1) Kawai Y. Spatiotemporal structure and dynamics

of spontaneous oscillatory synchrony in the vagal complex. Front Neurosci 2018; 12: 978.

- 2) Kawai Y. Differential ascending projections from the male rat caudal nucleus of the tractus solitarius: an interface between local microcircuits and global macrocircuits. Front Neuroanat 2018; 12: 63.

### III. 学会発表

- 1) Negishi Y, Kawai Y. Organization of projections from the central nervous system to the visceral sensory nucleus of the rat. 第41回日本神経科学大会. 神戸, 7月.
- 2) 根岸義勝, 河合良訓. ラット尾側孤束核に投射する中枢性軸索の背腹軸に沿った層状分布. 第135回成医学会総会. 東京, 10月.

## 解剖学講座 組織・発生

講座担当教授:	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:	師: 重谷 安代	神経発生学, 進化発生学

### 教育・研究概要

#### I. 緩衝液組成が免疫染色性に及ぼす影響

新たな抗体を入手し、ポジティブコントロールの組織を染めようとしても陽性反応が得られないことがある。通常は4%パラフォルムアルデハイド(PFA)の0.1Mリン酸緩衝液で固定した組織を用いるが、陽性反応が出ない場合には前処理による抗体浸透性の改善や抗原賦活化を試みる。それでも反応が得られない場合には、PFAの濃度を下げたり、PFAを用いない固定液に変更したりする。今回、固定液の主成分である4% PFAと0.1% GAをそのままに、緩衝液をHEPESに変更して固定し、免疫染色時の緩衝液をリン酸緩衝液からトリス-塩酸緩衝液に変更したところ、これまで陽性反応を得られなかった抗体で明瞭な染色性を得ることができた。

HEPES緩衝の固定液で得られた画像は、リン酸緩衝液に比べて、やや硬質で鮮明であり、若干の自家蛍光の増加が認められた。緩衝液の変更によって免疫染色性が得られた抗原は、神経系のCa結合タンパクや膜タンパクである。HEPES緩衝液は微細形態の観察に、カコジル酸緩衝液に代わるものとして利用され始めたものである。リン酸緩衝液は組織内のCaとリン酸が結合して沈着したり、あるいはタンパク質に結合しているCaを奪ってしまってタンパク質の構造変化を起こさせてしまう可能性が指摘されている。この沈着したリン酸Caが抗体の浸透を阻害したり、タンパク質の構造変化が抗体との反応性を低下させてしまったりしていたと推測される。HEPES緩衝液はどのような抗体にも有効というわけではないが、リン酸緩衝液で反応が得られない場合は試みる価値はあるものと思われる。

#### II. ポリプテルスの側線後方移動時における基底膜の変化と感丘形成

分岐系統樹上で条鰭類の最も根幹から分岐したポリプテルス属は、鱗の形態的分類ではエナメル質や

象牙質を持つことから総鰭類シーラカンスを彷彿とさせる。原始的硬骨魚に近いと考えられるポリプテルスにおいて、鱗形成にもっとも関連の深い体躯側線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。

側線感丘を構成する最初の細胞はブラコードとして神経胚頭部外胚葉に現れ、これら細胞集団は幼生期に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、表皮下層に一つ分の感丘を構成する細胞群を残しロゼット様構造を形成しつつ後方へ移動し、これを何度か繰り返しながら尾鰭まで達する。このとき感丘直下にはPAM染色陽性かつSEM電子顕微鏡像として認められるような基底膜は存在せず、そして抗神経細胞間タンパク質抗体や抗GFAP抗体陽性な神経束から伸びる神経突起が感丘内部の細胞に接する様子が観察された。また感丘から離れたところではその神経束は基底膜の下側に位置しており、かつ頭部神経節に接する様子が観察されたことから、側線神経束であることが確実となった。従って側線後方移動時には、頭部神経から伸びる側線神経束は基底膜よりも外側で感丘細胞へと接し、感丘直下以外では神経束の外側に基底膜を再編成することが示唆された。

### Ⅲ. マウス *Glial cell missing* (*Gcm*) ファミリー遺伝子の機能解析

転写因子 *Gcm1* は哺乳類では *Gcm1* と *Gcm2* の2種類が報告されており、それぞれ異なった領域で発現し、その発生領域で重要な働きを担うことが知られている。マウスの *Gcm1* は胎盤発生期で発現し、欠損マウスは胎盤形成不全を引き起こし胎生致死となる。*Gcm2* は副甲状腺発生領域で発現し、欠損マウスは生体内のCa調節不全で生後すぐに致死となる。*Gcm* ファミリーの欠損はいずれも致死となるため、生後の *Gcm* ファミリーの機能を明らかにするには領域、時期特異的な遺伝子欠損解析が必須となる。我々は *Gcm1* と *Gcm2* における機能解析のためにそれらのDNA結合領域をLoxP配列で挟んだマウスを作成し、領域や時期特異的Creマウスと掛け合わせ解析を行った。

1. マウス *Gcm1* は胎盤以外に腎臓での発現が指摘されており、in situ hybridizationで確認した結果、腎臓の尿管管域に発現が認められた。そこで、我々は腎臓での *Gcm1* の機能を明らかにするために尿管管の由来元である後腎間葉で特異的に *Gcm1* を欠損したマウス (*Wt1-Cre* × *Gcm1*<sup>Flox/Flox</sup>) を用いて解析を行った。その結果、*Gcm1* を欠損した腎

臓は大きな形態、機能には特に変化が認められなかったが、虚血障害を与えると *Gcm1* を欠損した腎臓において障害回復期の細胞増殖の低下及び線維化マーカー遺伝子の発現低下が認められた。このことから、腎臓における *Gcm1* の機能は虚血障害時の回復に関与している可能性が明らかとなった。

2. *Gcm2* は生涯を通じて副甲状腺で発現し、発生期は副甲状腺の発生に関与することが明らかであるが、生後の機能は不明である。そこで、成獣のマウスを用いて *Gcm2* の副甲状腺での機能を明らかにするためにタモキシフェン誘導による時期特異的な *Gcm2* 欠損解析を行った。生後8週のマウス (*ERT-2Cre* × *Gcm2*<sup>Flox/Flox</sup>) にタモキシフェンを投与し、*Gcm2* を欠損したところ、欠損1ヶ月目では副甲状腺の大きさ、関連遺伝子の発現や血中のカルシウム濃度などに変化は見られなかったが、副甲状腺に胞状の構造が観察された。*Gcm2* を欠損してから7ヶ月経過すると副甲状腺は縮小し、関連遺伝子の発現低下、カルシウム濃度の低下などが起こり、副甲状腺の機能低下障害が起きた。欠損1ヶ月目で見られた胞状の構造はさらに顕著に観察され、形態も著しく変化していた。細胞増殖、細胞死を観察すると欠損1ヶ月目より細胞増殖に低下が認められ、7ヶ月目では細胞増殖の低下、細胞死の増加が認められた。これらのことから、生涯を通じて副甲状腺で発現している *Gcm2* は生後も副甲状腺細胞の数、形態、機能のすべての維持に関与していることが明らかとなった。

### Ⅳ. 鰾の起源についての解析

条鰭類がどのように鰾を獲得したのかを明らかにするために、系統的に分岐の早いチョウザメ、ガー、一般的な実験動物として使われるゼブラフィッシュらの鰾と、肺を持つ原始的な条鰭類のポリプテルスを比較解剖した結果、鰾が分岐する領域がそれぞれの魚で異なっていることが明らかとなった。ガーの鰾はポリプテルスの肺と同様に食道の入り口(哺乳類における喉頭)から分岐していた。ゼブラフィッシュの鰾は食道の中央部で分岐しており、チョウザメの鰾はそれよりも更に後方の胃の入り口から分岐していた。肺発生に関連したエンハンサーの解析では、ポリプテルスはこの領域が保存されているのに対し、ガーは一部で塩基の挿入欠損が認められ、ゼブラフィッシュではほとんど保存されておらず、チョウザメでは完全に欠損していた。これらの結果は鰾の獲得は肺から発生パターンを引き継いだガーのような鰾と肺発生パターンを失って発生領域が後

方化したゼブラフィッシュやチョウザメの鰾が存在している可能性を示唆した。これは鰾獲得に関して肺と鰾の関係をj知る上で重要な知見となった。

## V. DSS 誘発マウス大腸炎モデルにおける miR-155 の機能解析

難治性疾患の潰瘍性大腸炎 (UC) は、長期間の寛解維持が QOL を向上させる。しかし、現行の治療法で長期間寛解を維持できている症例は少なく、新たな治療法が切望されている。今回、腸炎発症・再燃阻止の鍵となる分子機構を解明するために、UC のモデルマウスとして頻用される Dextran sulfate sodium (DSS) 誘発腸炎マウスを DSS に対して感受性の高い C57BL (WT) マウスと感受性の低い miR-155 ノックアウト (KO) マウスで作成し、解析を行った。その結果、DSS の投与による大腸粘膜の病理学的変化として、WT では上皮細胞の脱落、陰窩の消失、粘膜固有内に著明な炎症細胞浸潤を認めたが、miR-155 KO では、組織障害が観察されなかった。次に、WT での腸炎誘発前後における miR-155 の発現量を real time PCR 法で測定したところ、DSS 投与後に miR-155 の発現量の増加が認められた。以上より、腸炎発症・増悪に miR-155 が関与していることが示唆された。現在、WT において miR-155 の腸炎発症前後における発現部位を *in situ hybridization* 法で検証している。これらの実験から得られたデータを元に、大腸粘膜の恒常性維持機構を明確にし、miR-155 の阻害が UC における寛解維持の新規治療法となるかを検証する。

## VI. ゼブラフィッシュの骨連結形態と形成機構

骨と骨の連結様式は、関節包・滑液を有した可動関節と、線維性結合組織や骨・軟骨によって結び付けられた不動関節に大別される。脊椎動物のモデル生物として用いられる熱帯産の小型魚類・ゼブラフィッシュの鰭の骨は、膜内 (膜性) 骨化によって形成される竹筒状の小骨が十数個直列に連結した構造をしており、小骨同士の連結部分は節間靭帯と呼ばれる線維性結合組織によって構成されていることが古くから知られていた。

我々は昨年度までに、この節間靭帯の領域に関節腔に似た領域が存在することを、電子顕微鏡を用いた組織学的解析により見出した。そこで本年度は鰭の骨連結部において組織染色を施し、詳細な解析を行った。

関節腔とおぼしき空所に接した骨面は、ヘマトキシリン陽性ならびにアルシアンブルー陽性であっ

た。PAS 染色では骨面のみならず骨全体が陽性となった。したがって骨連結部には中性ムチンのような細胞外マトリックスが存在する可能性が示唆された。そこで四肢動物における滑液マーカー (CD44 ならびに LUBRICIN/PRG4) に着目し、*in situ hybridization* 法を用いて遺伝子発現解析を行ったところ、*prg4a* 遺伝子の発現が観察された。鰭切断後の再生組織においてはこのシグナルは観察できないことから、骨連結形成の最終分化段階において滑液の産生がおこる可能性が示唆された。鰭の骨連結部には関節軟骨が存在しないため、四肢動物における可動関節と同一の構造では無いが、今後はこのユニークな関節構造を用いた基礎医学研究を展開する。

## 「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 I 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 7 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 2 年生 1 名、3 年生 1 名、4 年生 3 名、5 年生 3 名、6 年生 1 名であったが、このうち、4 年生の姫岩翔子、藤田由見、5 年生の久保優芽佳、6 年生の李 鹿璐が国内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 5 報を発表した。今後も、原著論文および国内外の学会で研究成果を発表し、学内外から当教室における研究に参加する研究者・大学院生を募り、研究を活性化していきたい。

### 3. その他

今年も Tokyo Vertebrate Morphology Meeting が 2018 年 8 月 4 日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8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、今年では77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) Tsukiji N, Inoue O, Morimoto M, Tatsumi N, Nagatomo H, Ueta K, Shirai T, Sasaki T, Otake S, Tamura S, Tachibana T, Okabe M, Hirashima M, Ozaki Y, Suzuki-Inoue K. Platelets play an essential role in murine lung development through Clec-2/podoplanin interaction. *Blood* 2018; 132(11): 1167-79.
- 2) Hirasaki Y, Tomita T, Yanagisawa M, Ueda K, Sato K, Okabe M. Heart anatomy of *Rhinocodon typos*: three-dimensional X-ray computed tomography of plastinated specimens. *Anat Rec (Hoboken)* 2018; 301(11): 1801-8.
- 3) Suzuki H, Nishida H, Kondo H, Yoda R, Iwata T, Nakayama K, Enomoto T, Wu J, Moriya-Ito K, Miyazaki M, Wakabayashi Y, Kishida T, Okabe M, Suzuki Y, Ito T, Hirota J, Nikaido M. A single pheromone receptor gene conserved across 400 My of vertebrate evolution. *Mol Biol Evol* 2018; 35(12): 2928-39.
- 4) Yamada T, Tatsumi N, Anraku A, Suzuki H, Kamejima S, Uchiyama T, Ohkido I, Yokoo T, Okabe M. *Gcm2* regulates the maintenance of parathyroid cells in adult mice. *PLoS One* 2019; 14(1): e0210662.
- 5) Nagasawa T, Kawaguchi M, Yano T, Isoyama S, Yasumasu S, Okabe M. Translocation of promoter-conserved hatching enzyme genes with intron-loss provides a new insight in the role of retrocopy during teleostean evolution. *Sci Rep* 2019; 9(1): 2448.

### III. 学会発表

- 1) Yano T, Li L, Saitoh S, Kawakami K, Sano H, Tamura K, Ohno N, Okabe M. Morphological and functional joint formation in zebrafish fins. *Interdisciplinary Approaches in Fish Skeletal Biology (IAFSB) 5th Conference*. Tavira, Apr.
- 2) Yamamoto-Fukuda T, Tatsumi N, Akiyama N, Takahashi M, Okabe M, Kojima H. Neural crest cell lineages were observed in middle ear cholesteatoma in animal model. *6th East Asian Symposium on Otolaryngology (EASO 2018)*. Seoul, May.
- 3) 岡部正隆. (シンポジウム3: 耳鼻咽喉科疾患と睡眠)

脊椎動物の呼吸器官の発生と進化. 日本睡眠学会第43回定期学術集会. 札幌, 7月.

- 4) Yano T, Li L, Saitoh S, Kawakami K, Sano H, Tamura K, Ohno N, Okabe M. Histological and molecular analyses of the joint architecture in zebrafish fins. 第24回小型魚類研究会. 名古屋, 8月.
- 5) 重谷安代, 井上龍太郎, 岡部正隆. ポリプレルス側線感丘後方移動時の基底膜の変化. 日本動物学会第89回札幌大会. 札幌, 9月.
- 6) 西條広起, 岡部正隆, 橋本尚詞. Dextran sulfate sodium 大腸炎における vascular endothelial growth factor の影響と粘膜障害との関連性. 日本解剖学会第106回関東支部学術集会. 東京, 10月.
- 7) 藤田由見, 矢野十織, 川上浩一, 岡部正隆. ゼブラフィッシュ頭蓋縫合の形成における *even-skipped homeobox 1* 遺伝子の関与 (成医学会優秀発表ポスター賞). 第135会成医学会総会. 東京, 10月.
- 8) 辰巳徳史, 久保優芽佳, 鈴木英明, 岡部正隆. 発生期横隔膜の初代培養を用いた左右差の解析. 第41回日本分子生物学会年会. 横浜, 11月.
- 9) 李 鹿璐, 藤田由見, 矢野十織, 川上浩一, 岡部正隆. ゼブラフィッシュの骨連結部 (joint) に局在する *even-skipped homeobox 1* 遺伝子発現細胞の挙動解析. 第41回日本分子生物学会年会. 横浜, 11月.
- 10) 重谷安代, Hukom FD, Iwata M, 岡部正隆. 硬骨魚の側線鱗とそれに付随する感丘の比較形態からみるプロトタイプ. 第41回日本分子生物学会. 横浜, 11月.
- 11) Yamamoto-Fukuda T, Tatsumi N, Akiyama N, Okabe M, Kojima H. Regulator of middle ear cholesteatoma formation: neural crest derived cell under KGF initiation. Association for Research in Otolaryngology (ARO) 42nd Annual MidWinter Meeting. Baltimore, Feb.
- 12) 古賀夢乃, 矢野十織, 岡部正隆. ゼブラフィッシュ尾鱗の骨長計測による成長変化の評価. 日本動物学会関東支部第71回大会. 東京, 3月.
- 13) 矢野十織, 岡部正隆. 条鰭類の鰭条骨関節の組織学的形態と分子特性. 日本動物学会関東支部第71回大会. 東京, 3月.
- 14) 藤田由見, 矢野十織, 川上浩一, 岡部正隆. ゼブラフィッシュの頭蓋縫合において *even-skipped homeobox 1* 遺伝子は骨成長制御に関与する. 第124回日本解剖学会総会・全国学術集会. 新潟, 3月.
- 15) 矢野十織, 李 鹿璐, 齊藤 成, 川上浩一, 佐野 瞳, 田村宏治, 大野伸彦, 岡部正隆. ゼブラフィッシュの鰭における骨連結部の組織学的形態と形成機構. 第124回日本解剖学会総会・全国学術集会. 新潟, 3月.
- 16) 古賀夢乃, 矢野十織, 岡部正隆. ゼブラフィッシュ尾鱗をモデルとした形態成長におけるプロポーシオン

制御機構の解析. 第124回日本解剖学会総会・全国学術集会. 新潟, 3月.

- 17) 久保芽佳, 辰巳徳史, 鈴木英明, 岡部正隆. トランスクリプトーム解析による横隔膜の発生で発現する新たな遺伝子の探索. 第124回日本解剖学会総会・全国学術集会. 新潟, 3月.
- 18) 姫岩翔子, 辰巳徳史, 長澤竜樹, 矢野十織, 岡部正隆. 条鰭類の鰓の起源の検討. 第124回日本解剖学会総会・全国学術集会. 新潟, 3月.
- 19) 辰巳徳史, 岡部正隆. 発生期横隔膜の初代培養法の確立と部位別レチノイン酸応答能の比較解析. 第124回日本解剖学会総会・全国学術集会. 新潟, 3月.
- 20) 重谷安代, 立花利公, 岡部正隆. ポリプテルスの側線感丘後方移動時の基底膜の変化. 第124回日本解剖学会総会・全国学術集会. 新潟, 3月.

#### IV. 著 書

- 1) 矢野十織, 阿部玄武, 岡部正隆, 田村宏治. 3. 動物の進化 脊椎動物の上陸-水面の下でつくり込まれた陸生装備. 日本動物学会編. 動物学の百科事典. 東京:丸善出版, 2018. p.162-3.
- 2) 重谷安代. I. 基礎編 6. 生物の進化. 早稲田大学先進理工学部生命医科学科編. 生命科学概論:環境・エネルギーから医療まで. 第2版. 東京:朝倉書店, 2019. p.53-61.

## 分子生理学講座

講座担当教授: 竹森 重 筋生理学, 体力医学  
准 教 授: 山口 真紀 筋生理学, 体力医学  
准 教 授: 山澤徳志子 筋生理学, 薬理学,  
体力医学  
講 師: 大野 哲生 筋生理学, 体力医学

### 教育・研究概要

#### I. 示唆走査熱量測定 (DSC) 法による骨格筋細胞内水の相転移の観察

骨格筋細胞内には状態の異なる少なくとも5種類の水があることが核磁気共鳴 (NMR) 法, 核磁気共鳴画像 (MRI) 法を用いた研究で明らかになっている。この違いは水分子と周囲の相互作用で形成されることを解明したが, この水分子と周りの分子との相互作用の解釈には複数あり, 一義的にはわかっていない。

NMR も MRI もどちらも水分子プロトンのスピンをみる方法であるが, これらの方法とは異なる観点で水分子の状態をみるのが DSC 法である。この方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/崩壊する水分子や周りの分子との分子間相互作用変化を熱エネルギーとして検出できる。

DSC 法によるこれまでの研究により, ウシガエルの除膜筋線維 (スキンドファイバー) 内には $-10^{\circ}\text{C}$ 以下に融解ピークを持つ水が少なくとも2種類あることを解明した。これらの融解ピークは Dergers らの研究によりわかっているミオシンやアクチンの変性温度まで加熱すると, それぞれの融解ピークの大きさが特異的に変化することも明らかになった。さらにミオシンフィラメントやアクチンフィラメントを選択的に除去したスキンドファイバーでも融解ピークの大きさが変化することが分かった。

今年度は, これまで行っていた ATP のない硬直状態のスキンドファイバーの計測結果が ATP の有無に影響されるかを確かめるため, 収縮力を評価項目として ATP のある弛緩状態と ATP のない硬直状態でのスキンドファイバーの熱安定性に大きな違いがあるかを検討した。硬直, 弛緩のそれぞれの状態で  $30^{\circ}\text{C}$ , 60 分間の熱負荷を与えた場合に熱負荷の前後での収縮力低下に違いがあるかを検討すると, どちらも熱負荷前の 80% 程度まで収縮力は低下したが, 硬直状態と弛緩状態での違いは認められなかった。これより, 今まで計測してきた硬直状態の



標本は弛緩状態に比べて特別なものでなく、弛緩状態のDSC測定でも硬直状態の結果と同様の傾向が得られる可能性が示唆された。

## II. 悪性高熱症関連疾患をもたらしている骨格筋型リアノジン受容体の解析

骨格筋のCa<sup>2+</sup>放出チャネルであるリアノジン受容体(RyR)の突然変異は種々の筋疾患を引き起こす。中でも悪性高熱症(malignant hyperthermia: MH)はRyRのCa<sup>2+</sup>誘発性Ca<sup>2+</sup>放出(Ca<sup>2+</sup>-induced Ca<sup>2+</sup> 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おり、MHや関連疾患患者の遺伝子解析から300以上のRyR点突然変異が報告されている。これらの変異多発領域は3箇所(領域1:35~614番, 領域2:2,163~2,458番, 領域3:3,916~4,943番)があるが、いずれの領域についても実際の病態との相関は不明な点が多い。そこで本講座では、RyRのN末端領域変異にまず焦点を絞り、その構造的特徴についての知識を得るために、in silicoで突然変異体の分子構造を構築し、これまでに機能解析をしたMH変異体および野生型(WT)の分子動力学(MD)シミュレーションを行った。50ナノ秒のシミュレーションにより、変異体のうちサブドメインの境界に位置している変異体(R402CとR402H)の細胞質側の中心部構造がWTに比べて変化することが明らかになった。この理由としてD61とR402の水素結合相互作用の消失により、サブドメインが旋回して、これがCICR活性を亢進する可能性が明らかになった。本手法により機能解析とMDシミュレーションを併用することで、点突然変異が機能的変異を起こす分子内機構が同定されていけば、悪性高熱発症を予測する低侵襲な検査/治療の開発に繋がることが期待される。

## III. 外眼筋ミオシンに対する2,3-ブタンジオンモノオキシムの効果

外眼筋は四肢体幹筋に発現するあらゆるミオシン重鎖アイソフォームを有するとともに外眼筋特有のミオシンアイソフォームをもち、骨格筋の中で最高の短縮速度を実現している。この機能を裏打ちする構造的特徴を探るためにX線回折法による微細構造解析を行ったところ、外眼筋線維の筋フィラメントは四肢体幹筋の速筋ミオシンと同様の基本構造を有するがミオシン頭部の構造的ゆらぎが速筋に比べて大きい可能性がこれまでに示された。

外眼筋ミオシン頭部の構造的ゆらぎについて更な

る情報を得るために、ミオシン頭部のATP加水分解中間体の分布をより安定なものにシフトさせる2,3-ブタンジオンモノオキシム(BDM)を加えたときのX線回折像を取得した。BDMの添加により、外眼筋のミオシンでは構造ゆらぎは大きいままだった。高速運動を実現する外眼筋筋線維のミオシン頭部にみられる大きな構造ゆらぎは、ATP加水分解中間体の分布の違い以外の要因によることが示唆された。

## IV. プトレシン経口摂取がラット心筋の機能と構造に与える影響

これまでに、運動負荷を与えた群と与えない群のそれぞれに二価のポリアミンであるプトレシンを経口投与し心肥大経過を比較したところ、プトレシンの経口投与は運動負荷なしでは心筋中のプトレシン濃度を大きく上昇させるが明らかな心肥大は起こさないこと、運動負荷とともにプトレシンを投与すると心筋中のプトレシン濃度の上昇が抑制され、心肥大経過や心興奮性には大きな影響を及ぼさないことを明らかにした。そこで運動負荷とともにプトレシンを投与した際に心筋中のポリアミン濃度上昇が抑えられるのは、ポリアミンが運動負荷でどこかの臓器に蓄積されたか排泄された可能性を考え、ラットに運動負荷を与えた群と与えない群のそれぞれにプトレシンを経口投与した際の、主要臓器中のポリアミン濃度および尿中ポリアミン代謝物をHPCL法により測定した。

骨格筋、肝臓、脾臓、腎臓、肺、脂肪でのポリアミン濃度は概ね心筋や血清と同様の振る舞いを示し、摂取したプトレシンは運動負荷により体内の他の臓器に蓄積されたのではなく体外に排泄されたか代謝された可能性が示唆された。そこで尿中ポリアミン濃度を調べたところ、臓器中および血清濃度とは異なり、安静群でも運動負荷群でもプトレシン摂取によりスペルミジンの尿中排泄量は増加している兆候が見られた。

摂取されたプトレシンは運動負荷により体外に排泄されてしまっただけではなく、しかるべき量がスペルミジンへ転換されているのではないかと考えられた。

## V. マウス骨格筋サテライト細胞から分化誘導した骨格筋管細胞が発現するミオシン重鎖アイソフォーム

骨格筋肥大の鍵を握るのは、筋細胞間ニッチェに存在する骨格筋前駆細胞であるサテライト細胞であ

る。また収縮機能の主役をなす骨格筋ミオシンには多彩なアイソフォームがあり、精緻な身体運動を実現している。サテライト細胞が将来発現するミオシンのアイソフォームがいつ決定されるかは効率的なトレーニングを行う上で重要なポイントだが、未だわかっていない。

そこで骨格筋からサテライト細胞を単離し、in vitro で多核細胞（筋管）に分化させ、外的要因の影響をいまだ受けない分化直後のミオシンアイソフォームを解析することを目的とし、マウス外眼筋、横隔膜、下肢筋よりサテライト細胞を単離、培養して分化させ、電気泳動でミオシンアイソフォームを分離した。

単離サテライト細胞から分化したばかりの筋管細胞が発現する主たるミオシンの移動度は細胞の由来によらず新生仔マウス腓腹筋ホモジネートのものとほぼ同等であった。

これより、刺激を受けて活性化したサテライト細胞は、一度共通の幼若ミオシンアイソフォームを発現し、おそらくその後には受ける機械的・化学的シグナルに応じて個別のアイソフォームを発現していくものと考えられた。

## 「点検・評価」

### 1. 研究

悪性高熱症関連変異体のリアノジン受容体の解析においては、本年度は計算時間を50ナノ秒まで延長して解析し、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した。このようにして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。これに加えて、個体レベルでの解析を行うため、ヒトMH変異をRyR1遺伝子に導入したノックインマウスを作出した（順天堂大学 村山 尚氏らとの共同研究）。RyR1遺伝子点変異ホモマウスは胎生死を引き起こし、ヘテロマウスはイソフルラン麻酔により体温が急上昇して死亡するMH様症状を示した。また、RyR1阻害薬であるダントロレンは、事前投与で体温上昇を阻害したとともに、イソフルラン麻酔により体温上昇中のマウスに投与することで体温低下を引き起こした。これより、RyR1遺伝子点変異ヘテロマウスは悪性高熱症モデル動物として有用であることが示された。

ポリアミン投与が心臓の構造・機能に与える影響に関する実験は本年度も分子生物学講座 大城戸真喜子氏と共同で推進した。運動負荷と同時にプトレ

シンを投与した際の尿中ポリアミン代謝物動態に関して興味深い知見が得られた。来年度はメタボローム解析も併用することによりポリアミンと運動負荷を結ぶ鍵となる生化学的過程を抽出したい。

### 2. 教育

教育面では、医学科2年コース基礎医科学Ⅰのユニット「自然と生命の理」およびコース基礎医科学Ⅱのユニット「感覚器系」を主に担当した。ユニット「自然と生命の理」講義では、続くコース基礎医科学Ⅱで学ぶ各論的な器官系の働きを理解する土台となるような生理学の総論的な部分を、物理化学の立場から理解することを目的に内容を編成した。講義では講義中に学生が自らの理解を確認する時間を設けるとともに、講義終了時にその日の要点を用紙にまとめ提出することで、後日教員からのフィードバックを受ける機会とするよう工夫した。演習では、講義内容の能動的な理解のために、達成度別小グループを編成し、講義内容を咀嚼するための演習課題を与え、それらをグループ内で教えあいながら解くという方式を引き続き採用した。この演習中には教員と学生との質疑応答も活発に行われるため、学生自身が受動的に講義を受けるだけでは気づかなかった問題点を抽出できるとともに、教員にとっても学生の理解の妨げとなっている箇所がどこであるかを知る助けにもなった。

実習では動物や人体を用いた生命現象にかかわる実験を、グループ構成員同士が方法を相談しながら進める選択実験を継続した。また、パソコンを用いて生命現象に関する時間変化をシミュレーションするパソコン実習も継続して行い、ばらばらになりがちな医学知識を頭の中で時々刻々の変化として再構築するためのトレーニングを行った。

コース基礎医科学Ⅱではユニット「感覚器系」を担当した。本年度は昨年度よりも更にユニット内での内容連携を強化し、スライドの共有や講義内容の相互引用を増やすことにより感覚器系全体、ならびにユニット「神経系」との関わりが理解できるような構成を工夫した。また講義中に動画やデモンストレーションを数多く盛り込むことで学生が関心を持ちやすくするような工夫も行った。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Sato C<sup>1)</sup>, Yamazawa T, Ohtani A<sup>2)</sup>, Maruyama Y<sup>1)</sup>, Memtily N (Xinjiang med Univ), Sato M<sup>1)</sup>, Hatano Y<sup>1)</sup>, Shiga T<sup>2)</sup> (2 Univ Tsukuba), Ebihara T<sup>1)</sup> (1 AIST). Primary cultured neuronal networks and

type 2 diabetes model mouse fatty liver tissues in aqueous liquid observed by atmospheric SEM (ASEM) : staining preferences of metal solutions. *Micron* 2019; 118: 9-21.

### III. 学会発表

- 1) Yamazawa T, Nakamura N(Kyoto Univ), Sato M<sup>1)</sup>, Sato C<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> AIST). (Poster) Observation of tissues in open aqueous solution by atmospheric scanning electron microscopy (ASEM). WCP2018 KYOTO (18th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology). Kyoto, July.
- 2) 山澤徳志子, 山口眞紀, 小川治夫(東京大), 村山尚<sup>1)</sup>, 小山田英人(昭和大), 呉林なごみ<sup>1)</sup>, 鈴木純二(カリフォルニア大), 金丸和典<sup>2)</sup>, 桜井隆<sup>1)</sup>(<sup>1</sup> 順天堂大), 飯野正光<sup>2)</sup>(<sup>2</sup> 日本大). (ポスター) 悪性高熱症関連変異を有する骨格筋型リアノジン受容体の構造と機能変化. 日本筋学会第4回学術集会. 倉敷, 8月.
- 3) 渡辺賢<sup>1)</sup>, 中原直哉, 石田行知<sup>1)2)</sup>(<sup>1</sup> 首都大学東京, <sup>2</sup> 文京学院大). (ポスター)  $\beta$ エスシンスキンド処理は盲腸収縮フィラメント格子間隔を拡大する. 第60回平滑筋学会総会. 東京, 8月.
- 4) Morimoto S, Yamaguchi M, Ohno T, Takemori S. (Oral) Recovery process of potentiated mechanical signal of motor unit after prolonged contraction. 第73回日本体力医学会大会. 福井, 9月. [J Phys Fit Sports Med 2018; 7(6) : 340]
- 5) Yamazawa T, Yamaguchi M, Ogawa H(Univ Tokyo), Murayama T<sup>1)</sup>, Oyamada H(Showa Univ), Kurebayashi N<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> Juntendo Univ), Iino M (Nihon Univ). (Oral) Study of mutant ryanodine receptor channel using functional analysis and molecular dynamics. 第73回日本体力医学会大会. 福井, 9月. [J Phys Fit Sports Med 2018; 7(6) : 347]
- 6) Hirano K, Yamauchi H, Nakahara N, Hiratsuka R, Yamaguchi M, Takemori S. (Poster) Increased muscle stiffness after eccentric contraction. 第73回日本体力医学会大会. 福井, 9月. [J Phys Fit Sports Med 2018; 7(6) : 351]
- 7) Nakahara N, Yamauchi H, Yamaguchi M, Takemori S. (Poster) An x-ray diffraction study on in vivo skeletal muscle with maintained blood supply. 第73回日本体力医学会大会. 福井, 9月. [J Phys Fit Sports Med 2018; 7(6) : 353]
- 8) Yamaguchi M, Ohkido M, Yamauchi H, Yamazawa T, Ikeda M, Morimoto S, Takemori S. (Oral) Effect of exercise on accumulation of ingested polyamine in various tissues of rats. 第73回日本体力医学会大会. 福井, 9月. [J Phys Fit Sports Med 2018; 7(6) : 364]
- 9) Ikeda M, Ohno T, Nakahara N, Yamazawa T, Yamaguchi M, Morimoto S, Takemori S. (Oral) Seasonal variation in the growth rate of nail. 第73回日本体力医学会大会. 福井, 9月. [J Phys Fit Sports Med 2018; 7(6) : 438]
- 10) Tamagawa N, Nakahara N, Taguchi M, Takemori S. (Oral) Accelerometric evaluation of ordinary walking and posture walking. 第73回日本体力医学会大会. 福井, 9月. [J Phys Fit Sports Med 2018; 7(6) : 473]
- 11) Yamazawa T, Yamaguchi M, Ogawa H<sup>1)</sup>, Murayama T<sup>2)</sup>, Oyamada H (Showa Univ), Kurebayashi N<sup>2)</sup>, Suzuki J<sup>3)</sup>, Kanemaru K<sup>1)3)</sup>, Sakurai T<sup>2)</sup>(<sup>2</sup> Juntendo Univ), Iino M<sup>1)3)</sup>(<sup>1</sup> Univ Tokyo, <sup>3</sup> Nihon Univ). (Poster) Structure and function change of skeletal muscle-type ryanodine receptor. 日本生物物理学会第56回年会. 岡山, 9月. [生物物理 2018; 58(Suppl.1-2) : S400]
- 12) 河原巧紘, 山口眞紀, 山澤徳志子, 秋山暢丈, 竹森重. (口頭) マウス骨格筋サテライト細胞から分化誘導した骨格筋のミオシン重鎖発現パターン. 第135回成医会総会. 東京, 10月.
- 13) 山澤徳志子, 小川治夫<sup>1)</sup>, 山口眞紀, 村山尚<sup>2)</sup>, 小山田英人(昭和大), 鈴木純二(カリフォルニア大), 呉林なごみ<sup>2)</sup>, 金丸和典<sup>3)</sup>, 小口勝二<sup>1)</sup>(<sup>1</sup> 東京大), 桜井隆<sup>2)</sup>(<sup>2</sup> 順天堂大), 飯野正光<sup>3)</sup>(<sup>3</sup> 日本大). (口頭) リアノジン受容体N末端領域変異による構造と機能変化. 第248回生理学東京談話会. さいたま, 12月.
- 14) 中原直哉, 田口美香, 竹森重, 木村澄子. (口頭) カエル舌筋の粘弾性構築とコネクチン. 筋生理の集い. 東京, 12月.
- 15) Yamazawa T, Yamaguchi M, Ogawa H<sup>1)</sup>, Murayama T<sup>2)</sup>, Oyamada H (Showa Univ), Kurebayashi N<sup>2)</sup>, Suzuki J<sup>3)</sup>, Kanemaru K<sup>1)3)</sup>, Sakurai T<sup>2)</sup>(<sup>2</sup> Juntendo Univ), Iino M<sup>1)3)</sup>(<sup>1</sup> Univ Tokyo, <sup>3</sup> Nihon Univ). (Poster) Investigation of mutant ryanodine receptor channel activity using functional analysis and molecular dynamics. BPS19 (63rd Annual Meeting of The Biophysical Society). Baltimore, Mar.
- 16) 山澤徳志子. (口頭) 骨格筋の恒常性維持に対する機能性食品素材の役割. 第92回日本薬理学会年会. 大阪, 3月.
- 17) Watanabe M (Tokyo Metropolitan Univ), Nakahara N, Ishida Y (Bunkyo Gakuin Univ). (Oral) Regulation of thick and thin filaments organization during smooth muscle contraction. FAOPS2019 (The 9th Federation of the Asian and Oceanian Physiological Societies Congress). Kobe, Mar. [J Physiol Sci 2019; 69(Suppl.1) : S33]

- 18) Yamazawa T.(Oral) Analysis of disease mutants of type 1 ryanodine receptor using molecular dynamics and  $Ca^{2+}$  imaging. FAOPS2019 (The 9th Federation of the Asian and Oceanian Physiological Societies Congress). Kobe, Mar. [J Physiol Sci 2019; 69(Suppl.1) : S44]
- 19) Nakahara N, Ohno T, Kimura M (Kagawa Nutrition Univ), Kimura S, Takemori S. (Poster) Differential Scanning Calorimeter reveals interaction between water and myoproteins. FAOPS2019 (The 9th Federation of the Asian and Oceanian Physiological Societies Congress). Kobe, Mar. [J Physiol Sci 2019; 69(Suppl.1) : S191]
- 20) Ohno T. (Poster) Structure of bound water in myofibril suspension: a role of ATP. FAOPS2019 (The 9th Federation of the Asian and Oceanian Physiological Societies Congress). Kobe, Mar. [J Physiol Sci 2019; 69(Suppl.1) : S266]

## 細胞生理学講座

講座担当教授：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

2018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・左心房に特異的に発現するとされる転写因子 Pitx2 の両心房への過剰発現マウス及び欠損マウスを作成した。現在、その表現型を解析中である。また、手術的に左房狭窄を作成し、肺静脈血流うっ滞による肺高血圧症モデルラットを確立し、肺静脈系の構造異常と機能解析を行った。

###### 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。2018年度はプロスタグランジン  $E_1$  刺激による動脈管平滑筋細胞から分泌されるタンパク質の解析を行い、論文化した。また、胎盤のないニワト

り胚での動脈管の特徴を網羅的遺伝子解析によって調べ、論文化した。

## 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。心不全時には正常な高次構造が形成されないタンパク質が小胞体に蓄積し、小胞体ストレスが生じることが知られている。IRE1  $\alpha$  は小胞体ストレスにおける鍵となる分子であるが、心不全時の役割については明確でなかった。そこで、遺伝子改変マウスを使い、心不全時における IRE1  $\alpha$  の役割を検討し、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、糖代謝が亢進する。肺高血圧症モデルラットの心室筋において早期に変化を起こす代謝要因をメタボローム解析で網羅的に解析し、その結果を報告した。

## 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、張力低下をきたす。その原因は、筋原線維に起因すると考えられていたが、乳頭筋過伸展実験で、ミトコンドリア内膜が急激に崩壊することを電子顕微鏡観察によって突き止めた。現在、その原因を分子生物学的に検討している。

## 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 (10nm) 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 年以降の方針を踏襲した。双方向性アクティブラーニングのため、クリッカーや SNS 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。2018 年度も e-learning を利用して、練習問題を配信し、学生の自己学習を促した。

コース基礎医科学Ⅱ (ユニット「機能系実習 (生理学系)」) では、心電図実習において、演習問題をグループ事で検討するチーム基盤型学習を取り入れ、学生に好評であった。

コース研究室配属の開始時期が変更になり、学生指導がしやすくなった。宇宙航空医学研究室への配属 2 名、本講座配属 2 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、4 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、プレゼンテーションへの教員及び学生同士での評価を行った。

### 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。2018 年は 2 名の大学院生とカナダ・Queen's 大学から研究留学生 (3 ヶ月間) が加わり、留学生が滞在中は英語が公用語化して、教室が活性化した。

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」を継続しているが、2018 年度には 2 回の開催しか果たすことが出来なかった。

2018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、科研費の総額は減少傾向が認められるため、さらなる研究発展のため、科研費の新規採択を確実にできるよう、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、2018年は原著英文論文8編、総説1編とほぼ2017年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、2014年から続けている文部科学省事業「ひらめき☆ときめきサイエンス」を、「働き者の心臓を見て、触って、聴いて、知りつくそう」というテーマで開催した。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Lü P<sup>1)</sup>, Jiao Q (Huazhong Normal Univ), Shimura D, Kusakari Y, Liu F<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> Huazhong Univ Sci Tech), Minamisawa S. Distinct vascular remodeling pattern of adult rats with carotid-jugular shunt. *Ann Vasc Surg* 2018; 49: 168-78.
- 2) Iwai K<sup>1)</sup>, Nagasawa K<sup>1)</sup>, Akaike T, Oshima T<sup>1)</sup>, Kato T<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> Waseda Univ), Minamisawa S. CCN3 Secreted by prostaglandin E<sub>2</sub> inhibits intimal cushion formation in the rat ductus arteriosus. *Biochem Biophys Res Commun* 2018; 503(4): 3242-7.
- 3) Steiger D<sup>1)</sup>, Yokota T<sup>1)</sup>, Li J<sup>1)</sup>, Ren S<sup>1)</sup>, Minamisawa S, Wang Y<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> UCLA). The serine/threonine-protein kinase/endoribonuclease IRE1 $\alpha$  protects the heart against pressure overload-induced heart failure. *J Biol Chem* 2018; 293(25): 9652-61.
- 4) Kobirumaki-Shimozawa F, Shimozawa T (Univ Tokyo), Oyama K, Kushida Y, Terui T, Ishiwata S(Waseda Univ), Fukuda N. Optimization of fluorescent labeling for in vivo nano-imaging of sarcomere in the mouse heart. *Biomed Res Int* 2018; 2018: 4349170.
- 5) Kagemoto T<sup>1)</sup>, Oyama K, Yamane M<sup>1)</sup>, Tsukamoto S, Kobirumaki-Shimozawa F, Li A<sup>2)</sup>, Dos Remedios C<sup>2)</sup> (<sup>2</sup> Univ Sydney), Fukuda N, Ishiwata S<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> Wseda Univ). Sarcomeric auto-oscillations in single myofibrils from the heart of patients with dilated cardiomyopathy. *Circ Heart Fail* 2018; 11(7): e004333.
- 6) Ito K, Hongo K, Date T, Morimoto S, Yoshii A, Kimura H, Tanaka Y, Nagoshi T, Kusakari Y, Akaike T, Minamisawa S, Ogawa K, Minai K, Kawai M, Matsuo S, Yamane T, Yoshimura M. Mice with the heart-specific overexpression of prothrombin- do not show cardiac insufficiency. *Transl Biomed* 2018; 9(2): 148.
- 7) Xiong PY<sup>1)</sup>, Baba S, Nishioka N, Fujimoto Y, Archer SL<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> Queen's Univ), Minamisawa S. Left atrial stenosis induced pulmonary venous arterialization and group 2 pulmonary hypertension in rat. *J Vis Exp* 2018; 141: e58787.

### II. 総説

- 1) 平崎裕二, 南沢 享, 岡部正隆. 生命科学を拓く新しい実験動物モデル軟骨魚類 ヒト心臓発生および先天性心疾患発生機構解明のモデル動物としての可能性. *生体の科学* 2018; 69(2): 182-6.

### III. 学会発表

- 1) 草刈洋一郎, 碓井文雄, 南沢 享. (口頭) 心筋過伸張により線維化関連因子発現は増加する. 第95回日本生理学会大会. 高松, 2018年3月.
- 2) 新莊聡子, 八神淑英<sup>1)</sup>, 行田正晃<sup>1)</sup>(<sup>1</sup> 新潟大), 南沢 享, 合田巨人(早稲田大). (口頭) 小胞体・ミトコンドリア接触のバルミチン酸誘導性インスリン抵抗性における役割. 第95回日本生理学会大会. 高松, 2018年3月.
- 3) 赤池 徹, 南沢 享. (ポスター) 鳥類の動脈管閉鎖におけるインドメタシンの作用. 第95回日本生理学会大会. 高松, 2018年3月.
- 4) 大山廣太郎, Zeeb V (ロシア科学アカデミー), 新井智実, 伊藤秀城<sup>1)</sup>, 新谷正嶺(東京大), 鈴木 団(大阪大), 福田紀男, 石渡信一<sup>1)</sup>(<sup>1</sup> 早稲田大). (企画シンポジウム17: 日本生物物理学会連携シンポジウム 生物物理学的手法による熱産生・応答の生理学研究の新展開) 光熱変換顕微鏡を用いた温度センシングの一細胞解析. 第95回日本生理学会大会. 高松, 2018年3月.
- 5) 福田紀男. (企画シンポジウム17: 日本生物物理学会連携シンポジウム 生物物理学的手法による熱産生・応答の生理学研究の新展開) オーガナイザー. 第95回日本生理学会大会. 高松, 2018年3月.
- 6) 小比類巻生, 大山廣太郎, 下澤東吾(東京大), 石渡信一(早稲田大), 福田紀男. (ポスター) マウス心筋単一サルコメア動態のin vivo ナノ解析. 第95回日本生理学会大会. 高松, 2018年3月.
- 7) 福田紀男, 影本達也<sup>1)</sup>, 大山廣太郎, 石渡信一<sup>1)</sup>(<sup>1</sup> 早稲田大). (ポスター) ヒト心筋単一筋原線維におけるサルコメア自励振動: 拡張型心筋症の病態解析. 第95回日本生理学会大会. 高松, 2018年3月.

- 8) Minamisawa S, Nishioka N, Usui F, Kusakari Y. (Poster) Diastolic overstretch causes inner mitochondrial collapsing and impaired force generation in isolated rat papillary muscle. *Experimental Biology* 2018. San Diego, Apr.
- 9) 西岡成知, 南沢 享, 谷端 淳, 井上天宏, 坂東 興. (口頭) 心筋傷害検出における尿中タイチン測定の意味 - 新たな Biomarker の可能性. JSPPPEC (Jikei Seminar of Pediatrics, Physiology, Pharmacology, Endocrinology and Cardiology). 東京, 4月.
- 10) 伊藤怜司, 浦島 崇, 糸久美紀, 馬場俊輔, 森 琢磨, 飯島正紀, 安藤達也, 藤原優子, 南沢 享, 小川 潔. (口頭) APAPCA 発現モデルラットを用いた新生血管発現量定量化およびその時間的推移の検討. 第54回日本小児循環器学会・学術集会. 横浜, 7月.
- 11) 河内文江, 浦島 崇, 藤本義隆, 河内貞貴, 南沢 享. (ポスター) 右室圧負荷ラットモデルでの2D-Speckle Tracking (2DSTE) と Diffusion Tensor Imaging (DTI) の右室心筋線維化評価. 第54回日本小児循環器学会・学術集会. 横浜, 7月.
- 12) 浦島 崇, 河内文江, 伊藤怜司, 南沢 享, 藤原優子, 小川 潔. (ポスター) ウエアラブルデバイスを用いた不登校に対する運動指導に関する検討. 第54回日本小児循環器学会・学術集会. 横浜, 7月.
- 13) 小比類巻生, 下澤東吾 (東京大), 大山廣太郎, 石渡信一 (早稲田大), 福田紀男. (口頭) Nano-imaging of individual sarcomere dynamics in the beating mouse heart in vivo. 第56回日本生物物理学会. 岡山, 9月.
- 14) Shinjo S, Jiang S, Nameta M, Minamisawa S, Goda N. (Poster) Disruption of mitochondria-ER contact sites induces insulin resistance upon palmitic acid treatment. *EMBO Workshop: Membrane Contact Sites in Health and Disease*. Arosa, Sept.
- 15) 西岡成知, 南沢 享, 谷端 淳, 井上天宏, 雨谷 優, 木南寛造, 中尾充貴, 篠原 玄, 山城理仁, 松村洋高, 宇野吉雅, 儀武路雄, 坂東 興, 森田紀代造, 橋本和弘. (ポスター) 開心術後, 尿中タイチンは上昇する - 新たな心筋障害マーカーの可能性 -. 第71回日本胸部外科学会定期学術集会. 東京, 10月.
- 16) 草刈洋一郎, 西岡成知, 谷端 淳, 南沢 享. (口頭) 心筋ストレスが誘導する心組織の形態機能変化. 生理学研究所研究会: 心臓・血管系の頑健性と精緻な制御を支える分子基盤の統合的解明. 岡崎, 11月.
- 17) Nishioka N, Kusakari Y, Tanihata J, Minamisawa S. (Poster) Acute diastolic overstretch causes abrupt inner mitochondrial collapsing of isolated rat papillary muscle. *AHA 2018 (American Heart Association Scientific Sessions 2018)*. Chicago, Nov. [Circulation 2018; 138(Suppl.1): A11124]
- 18) Baba S, Shinjo S, Okada M, Fujimoto Y, Akaike T, Kusakari Y, Minamisawa S. (Poster) Downregulation of endoplasmic reticulum-mitochondria tethering proteins in monocrotaline-induced pulmonary arterial hypertension. *AHA 2018 (American Heart Association Scientific Sessions 2018)*. Chicago, Nov. [Circulation 2018; 138(Suppl.1): A12265]
- 19) 西岡成知, 草刈洋一郎, 谷端 淳, 南沢 享. (Oral) Acute diastolic overstretch causes abrupt inner mitochondrial collapsing of isolated rat papillary muscle. *筋生理の集い*. 東京, 12月.

#### IV. 著 書

- 1) 草刈洋一郎. 生理学のポイント. 福島 統編著. 臨床病態生理学: 看護師特定行為研修共通テキストブック. 大阪: メディカルレビュー社, 2018. p.10-1, 22-6, 32-5, 40-3, 49-51, 56-8, 63-4, 70-1, 102-3, 108-9.

## 生 化 学 講 座

講座担当教授：吉田 清嗣 分子腫瘍学

### 教育・研究概要

#### I. DYRK2 過剰発現アデノウイルスベクターを用いた肝癌細胞に対する抗腫瘍効果

我々は、これまでリン酸化酵素 DYRK2 の機能同定を行ってきた。これまでの解析から、乳癌細胞において DYRK2 発現低下は、1) 細胞周期の主要転写因子 c-Jun や c-Myc の発現亢進による、細胞周期進行、発癌の亢進、2) 上皮間葉転換 (EMT) の主要転写因子 Snail 発現亢進による EMT の亢進、浸潤・転移の促進を認めた。また、DYRK2 発現低下は、大腸癌、肝癌、肺癌、膀胱癌、リンパ腫、膀胱癌、卵巣漿液性腺癌など多数の癌で患者の予後不良と相関していることが見出されている。従って、DYRK2 は、乳癌細胞の増殖、進展・転移抑制を担う重要な分子であることが示唆されるが、肝癌細胞における知見については未だ不明である。そこで、肝癌細胞において DYRK2 を発現低下させると、c-Myc 発現が亢進し、細胞周期進行が認められ、Xenograft モデルにおける肝癌細胞の腫瘍形成能も亢進した。このことから、DYRK2 は、肝癌細胞の増殖、腫瘍形成能の抑制に機能することが示唆された。次に、アデノウイルスベクターを用いて、肝癌細胞に DYRK2 を過剰発現させ、抗腫瘍効果を検討した。その結果、DYRK2 を過剰発現させた肝癌細胞では、細胞増殖、細胞周期の遅延が認められ、p53 リン酸化を介したアポトーシスも亢進した。また、アデノウイルスベクターを用いて DYRK2 を過剰発現させると、Xenograft モデルにおける肝癌細胞の腫瘍形成能を顕著に減少させ、抗腫瘍効果を発揮することが明らかとなった。さらに、DYRK2 発現は、肝癌患者の予後不良と逆相関しており、DYRK2 が肝癌の予後予測因子となりうることも明らかとなった。以上のことより、DYRK2 は、今後、肝癌に対する新たな遺伝子治療法開発に向けた有用なターゲットとなり得ることが示された。

#### 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、リン酸化酵素である 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、免疫染色解析の結果から、複数のがん患者検体のがん部では DYRK2 タンパク質の発現量が低下していた。したがって、DYRK2 の発現を

回復させることができるならば、それはがん治療法の開発に結びつく可能性があるが、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いない。

DYRK2 遺伝子のプロモーター領域は GC 含量が高いため、DNA のメチル化による mRNA の発現制御機構の存在が示唆される。その一方で、DYRK2 mRNA 中の開始コドン上流には 300 塩基以上にわたって GC 含量が高い 5' 非翻訳領域が存在し、その内部には uORF が存在している。これらは mRNA の 5' 非翻訳領域を介する翻訳調節機構の存在を示唆するものである。そこで、この 5' 非翻訳領域がルシフェラーゼの発現に及ぼす影響をレポーターアッセイ系を用いて解析した。DYRK2 遺伝子の転写開始点から始まる 5' 非翻訳領域を PCR で増幅し、その配列を SV40 プロモーターとルシフェラーゼ遺伝子との間に挿入したところ、ルシフェラーゼの活性は 5 分の 1 まで低下した。また、レポーターベクターに挿入した配列から uORF 領域を欠損させたところ、ルシフェラーゼの活性は元の 2 分の 1 まで回復した。以上の結果から、DYRK2 の発現調節機構の一つとして 5' 非翻訳領域を介する翻訳調節が存在する可能性が示唆された。

細胞内での DYRK2 の発現量はタンパク質分解系によっても制御されている。ショウジョウバエの DYRK2 については、そのドメイン構造と細胞内安定性との関連が Kinstrie らによって調べられているが、ヒトの DYRK2 における知見はない。一方、ヒト DYRK2 のキナーゼドメインについては立体構造が解かれており、そのアミノ酸配列は Kinstrie らによる安定性評価に用いられた領域と一致している。そこで、ヒト由来の培養細胞にヒト DYRK2 のキナーゼドメインを強制発現させ、その発現量をイムノブロットングで評価した。その結果、細胞内におけるヒト DYRK2 のキナーゼドメインの発現量は、全長の DYRK2 と比べて、極めて低かった。いくつかの欠失変異体を作成し、それらの発現量を比較したところ、細胞内安定性における N 末端の寄与は大きく、その領域はヒトからゼブラフィッシュまで保存されていることが明らかになった。尚、キナーゼドメイン以降の C 末端領域は DYRK2 の安定性への寄与は小さかった。

#### III. 組織発生における DYRK2 の機能解析

正常な組織発生は、シグナリングの時空間的発現パターンにより決定付けられる。これらシグナリングは、構成分子の遺伝子発現だけでなく、リン酸化



を始めとする翻訳後修飾により厳密に制御されている。これまでに我々は、DNA 損傷時にアポトーシスを誘導する p53 の Ser46 リン酸化酵素として Dual specific tyrosine phosphorylation-regulated kinase 2 (DYRK2) を同定してきた。しかしながら、組織発生における DYRK2 の機能は不明である。そこで、本研究では、組織発生における DYRK2 の機能解明を目的とした。現在までに、解析に必要な免疫組織化学的手法、in situ hybridization 法ならびに in vitro 解析を立ち上げた。今後、これらの手法を用いて、組織発生における DYRK2 の標的シグナルの同定を試みる。

#### IV. 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。

我々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。さらに本学内科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。

#### V. 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。2018 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、アデノウイルスベクターを用いて、肝癌細胞に DYRK2 を発現させ、抗腫瘍効果を検討したところ、DYRK2 を過剰発現させた肝癌細胞では、細胞増殖、細胞周期の遅延が認められ、アポトーシスも亢進した。また、アデノウイルスベクターを用いて DYRK2 を過剰発現させると、Xenograft モデルにおける肝癌細胞の腫瘍形成能を顕著に減少させ、抗腫瘍効果を発揮することが明らかとなった。この効果は DYRK2 のリン酸化酵素活性依存的に発揮されることから、何らかの基質リン酸化を介した現象であることが推察される。

##### 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到な準備のもと実施しており、多大な教員の負担はあるものの、充分それに見合う教育効果が得られていると考えている。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) 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.
- 2) Imawari Y, Mimoto R, Hirooka S, Morikawa T, Takeyama H, Yoshida K. Downregulation of DYRK2 promotes tumor cell proliferation and invasion by enhancing CDK14 expression in breast cancer. *Cancer Sci* 2018; 109(2): 363-72.
- 3) Chen M, Cai LY, Yoshida S, Takekoshi S, Kajiwara H, Nishimura N, Wang H, Kato T, Izumi SI, Kato Y. Presence of human herpes virus 1-thymidine kinase in testis of azoospermic infertile herpes-infected patients. *Reprod Toxicol* 2018; 82: 57-62.
- 4) Yoshida S, Fujiwara K, Inoue T, Sasaki E, Kametani Y, Takekoshi S, Inoshita N, Kato T, Kato Y. "Localization of SOX2-positive stem/progenitor cells in the anterior lobe of the common marmoset (*Callithrix jacchus*) pituitary. *J Reprod Dev* 2018; 64(5): 417-22.

### II. 総説

- 1) Yogosawa S, Yoshida K. Tumor suppressive role for kinases phosphorylating p53 in the DNA damage-induced apoptosis. *Cancer Sci* 2018; 109(11): 3376-82.
- 2) 山田幸司, 米田悦啓. 第1章: 細胞はどのようにして生きているか 1.3. 遺伝情報の発現と継承. 坂井建雄(順天堂大), 石崎泰樹(群馬大)編. 人体の細胞生物学: カラー図解. 東京: 日本医事新報社, 2018. p.50-69.
- 3) 山田幸司, 米田悦啓, 岡 正啓. 核輸送因子インポータイン $\alpha 1$ の細胞外放出とがん機能. *細胞* 2018; 50(5): 263-6.
- 4) 吉田彩舟. 下垂体の機能維持と幹・前駆細胞. *アグリバイオ* 2018; 2(11): 84-7.
- 5) 吉田彩舟. 下垂体組織幹・前駆細胞の特性とその起源の多様. *細胞* 2018; 50(7): 403-6.

### III. 学会発表

- 1) 本田真理子, 與五沢里美, 鎌田美乃里, 鎌田裕子, 木村高弘, 小池祐介, 原田 徹, 鷹橋浩幸, 穎川 晋, 吉田清嗣. 新規近赤外線蛍光蛋白 iRFP720 は, マウス前立腺癌骨転移モデルを用いた遺伝子発現解析に有用である. 第106回日本泌尿器科学会総会. 京都, 4月.
- 2) 野本秀材, 松浦知和, 前橋はるか, 白井美佐子, 大川 清, 吉田清嗣. ラジアルフロー型バイオリアクター

を用いたバイオ人工骨の開発-マウス MC3T3-E1 細胞とヒト hFOB1.19 細胞を用いて-. 第36回ヒト細胞学会学術集会. 東京, 8月.

- 3) 井廻良美, 三本 麗, 山口乃里子, 武山 浩, 吉田清嗣. 乳癌細胞株においてDYRK2はCDK14を介して腫瘍増殖を制御する. 第77回日本癌学会学術総会. 大阪, 9月.
- 4) 三本 麗, 與五沢里美, 伏見 淳, 野木裕子, 武山浩, 吉田清嗣, 大木隆生. CR細胞を用いたルミナルB乳癌に対する新たな薬剤感受性試験法の確立. 第77回日本癌学会学術総会. 大阪, 9月.
- 5) 隈本智卓, 山田幸司, 青木勝彦, 矢永勝彦, 吉田清嗣. DYRK2のプロモーター領域のメチル化は人の結腸直腸癌の進行を制御する. 第77回日本癌学会学術総会. 大阪, 9月.
- 6) 木澤隆介, 山田幸司, 及川恒一, 隈本智卓, 及川祐希, 多胡直子, 尾野雅哉, 立花利公, 吉田清嗣. 細胞内キナーゼの細胞外分泌はがん細胞増殖を促進する. 第135回成医会総会. 東京, 10月.
- 7) 吉田彩舟, 藤原 研, 西原大翔, 堀口幸太郎, 加藤たか子, 屋代 隆, 加藤幸雄. レチノイン酸シグナルは下垂体特異的転写因子 *Prop1* の発現を制御している. 第45回日本神経内分泌学会学術集会. 東京, 10月.
- 8) 吉田彩舟, 藤原 研, 西原大翔, 堀口幸太郎, 加藤たか子, 屋代 隆, 加藤幸雄. 下垂体発生過程における転写因子 *Prop1* のレチノイン酸シグナルによる発現制御解析. 第111回日本繁殖生物学会大会. 上田, 8月.
- 9) 吉田彩舟, 藤原 研, 西原大翔, 堀口幸太郎, 加藤たか子, 屋代 隆, 加藤幸雄. 下垂体特異的転写因子 *Prop1* の発現はレチノイン酸による制御を受ける. 第33回日本下垂体研究会学術集会. 高知, 8月.

### IV. 著書

- 1) Yoshida K. Chapter3: Tumor suppressive functions of protein kinase C  $\delta$  in the DNA damage response. In: Pierce DJ, ed. Protein Kinase C: Emerging Roles and Therapeutic Potential. New York: Nova Science Publishers, 2018. p.49-64.

## 分子生物学講座

講座担当教授：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：小黑 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。

- ・コース基礎医学医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）
- ・コース基礎医学医Ⅰのユニット「分子から生命へ演習」（タンパク質の一生，バイオフィーマティクス，バイオハザードとケミカルハザード，生体分子の探査法）
- ・コース基礎医学医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、ポリアミン調節タンパク質AZとがんの増殖や脂質代謝に

関わるタンパク質との相互作用の意義、AZINの細胞内機能解析やポリアミン依存的フレームシフト機構について研究を行った。

#### 1. 神経芽細胞腫におけるMYCNとAZ2の相互作用の意義

我々はこれまでに、AZ2が神経芽細胞腫細胞株で高発現しているMYCNと相互作用しその分解をユビキチン非依存的に促進することを見いだした。昨年度は、MYCNとAZ2の相互作用と神経芽細胞腫細胞株の増殖と関連を軟寒天コロニーアッセイにより解析し、AZ2をノックダウンした神経芽細胞腫細胞株におけるコロニー量を形成の増大を確認した。今年度は、このAZ2ノックダウン細胞とコントロール細胞をヌードマウスに移植するゼノグラフトマウスモデル実験を行い、個体における腫瘍形成を比較解析した。マウス左右腹部皮下に対比させるようにAZ2ノックダウン細胞とコントロール細胞を接種した。接種後24日目には、AZ2ノックダウン細胞を接種した方の腫瘍体積がコントロールの7倍を超えていた。またその時点で摘出した腫瘍の重量もコントロールに比べ4倍増加していた。このことは個体においてもAZ2の発現が抑制された神経芽細胞腫では、腫瘍増殖能が高くなることを意味し「AZ2のmRNAの発現が高いほど患者の予後が良好」という正の相関の一端を説明できると考えている。今後さらに詳細なメカニズムの解析を行うと同時に創薬に向けた構造レベルの解析も行っていきたい。

#### 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は細胞質のクエン酸からアセチルCoAの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。AZは細胞内ポリアミンを負に制御するタンパク質であるが、AZがACLYを活性化するという機能を持つことは興味深い。この意義として我々は、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、クエン酸からACLYによって作られるアセチルCoAを基質として行われているという可能性を考えた。その仮説を検証するために、ポリアミン過剰発現株であるEXOD-1細胞を用いてACLYの強制発現またはsiRNAによるノックダウンが細胞内外のアセチル化ポリアミン量に影響を与えるか解析を試みた。EXOD-1細胞にACLYを過剰発現させると、細胞内外のアセチルポリアミン量

が有意に上昇した。引き続き ACLY のノックダウンによる効果など検討中である。

### 3. AZIN1 の生理機能

AZIN1 は、AZ (Oaz) に結合する ODC ホモログで、Oaz の機能を阻害することで、ポリアミン濃度を正に調節するタンパク質である。我々はこれまでに、AZIN1 変異型マウスより確立した胎児由来線維芽細胞 (M-MEFs) は野生型胎児由来線維芽細胞 (W-MEF) と比較して、細胞増殖の遅延、多核、巨核、や微小核を有する細胞が増加していることを見出してきた。今年度はその原因を探るため、微小核や多核を生じていない M-MEFs (intact M-MEFs; iM-MEFs) に着目して解析を進めた。中心体の数を計測するため、中心体マーカーとして知られる  $\gamma$  チューブリンを染色したところ、W-MEF に対し iM-MEFs で中心体数の有意な減少を見出した。細胞分裂のある時期に AZIN1 が中心体局在しているという我々を含めたこれまでの知見から推測すると、これらの結果は、AZIN1 の欠損が中心体の不安定性を引き起すことにより染色体不分配をもたらし、多核や巨核細胞の形成を増加させた可能性を示唆する。このことは、AZIN1 はポリアミン濃度調節以外に、適切な細胞分裂の進行に関わる重要なファクターであることを意味するのかもしれない。

### 4. ポリアミンで誘導される配列非依存的 + 1 フレームシフトと翻訳効率の関係性

昨年度までに、ヒト無細胞翻訳系において、ポリアミン依存的に様々な配列で翻訳フレームが + 1 方向にずれること (配列非依存的 + 1 フレームシフト) を報告した。今年度はこの配列非依存的 + 1 フレームシフトと翻訳効率との関連性について解析を行った。翻訳効率は Codon Adaptation Index (CAI) を用いて塩基配列から予測した。CAI はコドンの出現頻度を基に算出される指標で、0 から 1 の間の数値で表され、0.8 から 1 の範囲で高い翻訳効率とされる。CAI が 0.50 である AZ 遺伝子のリードスルー領域の部分配列 TF + 36nt (TCCTTCTGCTC TTTCAGCCAACTTATTCTACTCCGACGAT CGGCT) と、この配列に、コードするアミノ酸配列は同じであるが塩基配列が異なるような変異 (同義コドン) を導入した CAI 0.86 の配列 (TCCTTCTGCTCTTTCAGCCAgCTcATTCTgCTgCGgCGgTCcGCT, 小文字が変異させた塩基) をレポーターとしてポリアミン依存的 + 1 フレームシフトの誘導効率を比較すると、変異配列で低下した。逆に CAI は 0.86 であるクロラムフェニコール耐性遺伝

子 (CAT) 由来配列 (AACGTGGCCAATATGGCAACTTCTTCGCCCCCGTTTTTCACGATG) を同様に同義コドンで変異導入し CAI を 0.62 へと減少させると (AAATGTtGCgAATATGGACAAATTC TTCGCGcCCgGTTTTTCACGATG, 小文字が変異させた塩基), + 1 フレームシフト効率は増加した。以上の結果よりポリアミンで誘導される配列非依存的 + 1 フレームシフトの効率は mRNA の翻訳効率と逆相関関係にあることが示唆された。

## 「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」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も関連づけながら講義した。そしてこれらの代謝を司る酵素が欠損した場合にどのような疾患につながるのかを解説し臨床との関連性を学生に意識させた。また講義の中で演習問題を行うなどし、学生の理解を深めるように工夫した。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。演習では、自己学習および発表課題を提示し、学生の論理的思考とプレゼンテーション能力向上を目指した。具体的には、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・輸送され機能しそして分解されていくのか、またそれらの破綻がどのような生命現象や疾患と関係しているのかを PBL 形式で学習させた。本年度の実習は昨年同様、「食欲・体重調節機構：レプチンとレプチン受容体」を行った。実習内容の理解を深める目的で、演習と連携させ「ゲノム医科学とバイオインフォマティクス」および「生体分子の探査法」と題して、実習時に必要な遺伝子情報の収集や解析をデータベース上で行う方法や生命科学の実験法を、コンピュータールームを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われるアンケートや実習独自のカリキュラム評価では、高評価を得ており学生の満足度は高かった。引き続きこのレベルを持続できるよう努力していきたい。

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できなかったが、共同研究など論文を複数発表できた。学会発表も国際学会で口頭発表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。講座主体の投稿準備中の論文があるので来年度は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) Ohta R<sup>1</sup>, Oguro A, Nishimura K (Chiba Univ), Murai K<sup>1</sup>, Fujioka H<sup>1</sup>, Arisawa M<sup>1</sup> (<sup>1</sup> Osaka Univ). Design and synthesis of *N*<sup>1</sup>,*N*<sup>8</sup>-diacetylspermidine analogues having a linker with desired functional groups. *Org Biomol Chem* 2019; 17(4) : 867-75.
- 2) Tamari K<sup>1</sup>, Konno M<sup>1</sup>, Asai A<sup>1</sup>, Koseki J<sup>1</sup>, Hayashi K<sup>1,2</sup>, Kawamoto K<sup>1</sup>, Murai N, Matsufuji S, Isohashi F<sup>1</sup>, Satoh T<sup>1</sup>, Goto N (Kanazawa Univ), Tanaka S (Tokyo Med Dent Univ), Doki Y<sup>2</sup>, Mori M<sup>2</sup> (<sup>2</sup> Natl Inst Radiological Sci), Ogawa K<sup>1</sup>, Ishii H<sup>1</sup> (<sup>1</sup> Osaka Univ). Polyamine flux suppresses histone lysine demethylases and enhances *IDI* expression in cancer stem cells. *Cell Death Discov* 2018; 4 : 104.
- 3) Katagiri S, Hayashi T, Yoshitake K<sup>1</sup>, Murai N, Matsui Z<sup>2</sup>, Kubo H, Satoh H<sup>2</sup> (<sup>2</sup> Tokyo Metropolitan Children's Med Ctr), Matsufuji S, Takamura T, Yokoo T, Omori Y<sup>3</sup>, Furukawa T<sup>3</sup> (<sup>3</sup> Osaka Univ), Iwata T<sup>1</sup> (<sup>1</sup> Natl Inst Sensory Organs), Nakano T. Compound heterozygous splice site variants in the *SCLT1* gene highlight an additional candidate locus for Senior-Løken syndrome. *Sci Rep* 2018; 8(1) : 16733.
- 4) Ohta R<sup>1</sup>, Oguro A, Nishimura K (Chiba Univ), Murai K<sup>1</sup>, Fujioka H<sup>1</sup>, Arisawa M<sup>1</sup> (<sup>1</sup> Osaka Univ). (Poster) Design and synthesis of polyamine analogues to obtain their aptamers. 22nd International Conference on Organic Synthesis (22-ICOS). Florence, Sept.
- 5) 太田礼伊也<sup>1</sup>, 小黑明広, 西村和洋 (千葉大), 村井健一<sup>1</sup>, 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ポリアミン誘導体の設計と合成. 第44回反応と合成の進歩シンポジウム. 熊本, 11月.
- 6) 大城戸真喜子, 豊島裕子 (千葉保医療大). (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その2. 第65回日本栄養改善学会学術総会. 新潟, 9月. [栄養誌 2018; 76(5 Suppl.) : 223]
- 7) 秋山政晴, 大城戸真喜子, 松藤千弥. (口頭) 網膜芽細胞腫の長期フォローにおける尿中ポリアミンの有用性の検討. 第10回日本ポリアミン学会. 加賀, 12月.

### III. 学会発表

- 1) Tajima A. (Oral) Antizyme and ATP citrate lyase suppresses the cell death of ornithine decarboxylase-overproducing cell line 5th International Conference on Polyamines: Biochemical, Physiological and Clinical Perspectives. Taipei, Sept.
- 2) Oguro A, Shigeta T<sup>1</sup>, Machida K<sup>1</sup>, Imataka H<sup>1</sup> (<sup>1</sup> Univ Hyogo), Matsufuji S. (Oral, Poster) Polyamines promiscuously induce +1 ribosomal frameshifting in a human cell-free translation system.

## 薬理学講座

講座担当教授：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枢として，パーキンソン病等大脳基底核関連疾患と関連している。前脳基底核抑制性シナプス伝達機構および修飾機構に関する電気生理学的解析によって，抑制性シナプス伝達修飾におけるセロトニン受容体の機能を明らかにした。興奮性シナプス伝達に対する修飾作用に関して，関与する受容体，作用部位およびイオン機構を明らかにしつつある。また，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，フェロモン受容体に関与する新規チャネル結合型受容体の機能を明らかにしつつある，さらに，線条体の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伝達制御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（ $0.1\mu\text{M}$ ）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， $1\text{--}5\mu\text{M}$ 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. マスト細胞のプリン受容体と連関するメラトニン合成関連酵素の発現上昇に関する研究（西晴久）

近年のヒトの免疫機構に関連する細胞の研究から，マスト細胞が生体恒常性維持に重要な役割を果たすことが示唆されている。あまり知られていないが，マスト細胞はメラトニンを放出するユニークな細胞であり，またメラトニンは人体に有益な抗酸化作用を有す。しかしながら，同細胞におけるメラトニン産生の詳細は未だ明らかではない。

本研究は，その有益性ゆえにマスト細胞のメラトニン産生能に焦点を当てた。実験ではヒト由来肥満細胞株であるLAD2細胞を用いて，セロトニンからメラトニンを合成する2つの責任酵素であるAANATおよびHIOMTのmRNA発現およびタンパク発現を解析した。

その結果，同細胞に発現するGタンパク共役型のP2Y<sub>11</sub>型プリン受容体への刺激がこれらの酵素群の発現を促進し，一方で脱顆粒反応を惹起するP2X<sub>7</sub>型受容体への刺激では当該酵素群の発現を促進しなかった。

本研究により，マスト細胞からのメラトニンを放出はアレルギー反応を起こさずに生体恒常性の維持に貢献することが示唆された。

#### 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、小脳顆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、大脳一次体性感覚野が、小脳皮質に投射する登上線維と苔状線維の両方に連関していることを明らかにした。

#### 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℃のマイルドな低体温条件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℃)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. 中枢神経シナプス前末端におけるシナプス小胞の微小空間分布 (中村行宏)

シナプス前末端における電位依存性カルシウムチャネルとシナプス小胞の結合距離は、神経伝達物質の放出確率や放出のタイミングを決定する重要な要因である。即時放出可能シナプス小胞の分布を明らかにするために、マウス脳幹のHeld 蓐状シナプス前末端と台形体核神経細胞から同時パッチクランプ記録を行った。強い脱分極刺激によって誘発したシナプス後電流をdeconvolution解析し、小胞の開口放出シミュレーションと比較したところ、開口放出部位において、シナプス小胞はカルシウムチャネルから10~250nmの距離に渡って分布し、50nm付近に最も集積していることが示された。

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

アセチルコリンは中枢神経系において興奮性・抑制性シナプス伝達を修飾する。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、中型有棘細胞からアセチル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抑制されることが示された。この抑制作用は細胞内M1受容体を介しシナプス前性に生じ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「呼吸器系」、コース基礎医科学Ⅰの「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」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)口頭試験委員、コース基礎医科学Ⅱ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口頭試験委員をつとめ、川村はコース基礎医科学Ⅱ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」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) Mine Y<sup>1)</sup>, Momiyama T, Hayashi T<sup>1)</sup>, Kawase T<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> Keio Univ). Grafted miniature-swine neural stem cells of early embryonic mesencephalic neuroepithelial origin can repair the damaged neural circuitry of Parkinson's disease model rats. *Neuroscience* 2018; 386: 51-67.
- 2) Miki T (Doshisha Univ), Nakamura Y, Malagon G<sup>1)</sup>, Neher E (Max-Planck-Institut), Marty A<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> Paris Descartes Univ). Two-component latency distributions indicate two-step vesicular release at simple glutamatergic synapses. *Nat Commun* 2018; 9(1): 3943.
- 3) Hamada N<sup>1)</sup>, Ogaya S<sup>1)</sup>, Nakashima M<sup>2)</sup>, Nishijo T, Sugawara Y (Soka Municipal Hosp), Iwamoto I<sup>1)</sup>, Ito H<sup>1)</sup>, Maki Y<sup>1)</sup>, Shirai K (Tsuchiura Kyodo General Hosp), Baba S (Seirei Hamamatsu General Hosp), Maruyama K<sup>1)</sup>, Saitsu H (Hamamatsu Univ Sch Med), Kato M (Showa Univ), Matsumoto N<sup>2)</sup> (<sup>2</sup> Yokohama City Univ), Momiyama T, Nagata KI<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> Aichi Human Service Ctr). De novo PHACTR1 mutations in West syndrome and their pathophysiological effects. *Brain* 2018; 141(11): 3098-114.
- 4) Fekete A<sup>1)</sup>, Nakamura Y, Yang YM<sup>1)</sup>, Herlitze S<sup>2)</sup> (<sup>2</sup> Ruhr-Univ Bochum), Mark MD<sup>2)</sup>, DiGregorio DA (Institut Pasteur), Wang LY (<sup>1</sup> Univ Toronto). Underpinning heterogeneity in synaptic transmission by presynaptic ensembles of distinct morphological modules. *Nat Commun* 2019; 10(1): 826.

### III. 学会発表

- 1) Suzuki E, Momiyama T. (Poster) M1 muscarinic receptors presynaptically inhibit GABAergic transmission from striatal medium spiny neurons onto cholinergic interneurons. 第41回日本神経科学学会. 神戸, 7月.
- 2) Nishijo T, Momiyama T. (Poster) Both 5-HT1A and 5-HT1B receptor-mediated inhibition of glutamatergic transmission onto cholinergic neuron in basal forebrain. WCP2018 Kyoto (18th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology). Kyoto, July.
- 3) Suzuki E, Momiyama T. (Poster) Presynaptic modulation of GABAergic transmission onto striatal cholinergic interneuron by M1 acetylcholine receptor activation. WCP2018 Kyoto (18th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology). Kyoto, July.
- 4) Nishi H, Niyonsaba F (Juntendo Univ). (Poster) Study of the function of metabotropic P2Y receptors in mast cells. WCP2018 Kyoto (18th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology). Kyoto, July.
- 5) Suzuki E, Momiyama T. (Poster) Presynaptic modulation of GABAergic transmission onto striatal cholinergic interneurons by M1 muscarinic receptor activation. 11th FENS (Federation of European Neuroscience Societies) Forum of Neuroscience. Berlin, July.
- 6) Nishijo T, Momiyama T. (Poster) Serotonin-induced bP/Q-type calcium channel-dependent inhibition of excitatory transmission onto basal forebrain cholinergic neurons. 11th FENS (Federation of European Neuroscience Societies) Forum of Neuroscience. Berlin, July.
- 7) Suzuki E, Momiyama T. (Poster) M1 muscarinic receptors presynaptically inhibit GABAergic transmission from striatal medium spiny neurons onto cholinergic interneurons. 第41回日本神経科学大会. 神戸, 7月.
- 8) Nishijo T, Momiyama T. (Poster) Modulation of glutamatergic transmission onto basal forebrain cholinergic neurons by serotonin. 第41回日本神経科学大会. 神戸, 7月.
- 9) 中村行宏, DiGregorio DA (Institut Pasteur). (ポスター) Linearized buffer approximation と reaction-diffusion simulation による Ca 濃度勾配の推定の比較. 第41回日本神経科学大会. 神戸, 7月.
- 10) Miki T (Doshisha Univ), Nakamura Y, Malagon G<sup>1)</sup>, Llano I<sup>1)</sup>, Marty A<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> Paris Descartes). (Poster) Two-component release latency distributions during presynaptic action potential trains at simple synapses. 第41回日本神経科学大会. 神戸, 7月.
- 11) Ishikawa T. (Oral) Processing of sensory-evoked signals in the cerebro-cerebellar communication. 河北医科大学病理生理学先端学術論壇. 石家荘, 12月.
- 12) 西條琢真, 靱山俊彦. (ポスター) 5-HT による前脳基底核コリン作動性ニューロンへの興奮性伝達に対する Cav2.1 依存的な抑制. 第92回日本薬理学会年会. 大阪, 3月.
- 13) 川村将仁. (ポスター) マイルドな低体温によるアデノシン受容体を介した虚血耐性応答. 第92回日本薬理学会年会. 大阪, 3月.
- 14) Nishi H, Niyonsaba F (Juntendo Univ). (Poster) Purinergic receptor-linked up-regulation of melatonin synthesis-related enzymes in human mast cell-derived LAD2 cells. 第92回日本薬理学会年会. 大阪, 3月.
- 15) Momiyama T, Nishijo T. (Poster) M1 receptor-mediated presynaptic inhibition of IPSCs in basal forebrain cholinergic neurons. 9th FAOPS (Federa-



tion of the Asian and Oceanian Physiological Societies) Congress. Kobe, Mar.

16) Nishijo T, Momiyama T. (Poster) 5-HT-induced inhibition of excitatory transmission onto basal forebrain cholinergic neurons. 9th FAOPS (Federation of the Asian and Oceanian Physiological Societies) Congress. Kobe, Mar.

17) Shimuta M, Sugihara I (Tokyo Med Dental Univ), Ishikawa T. (Poster) Cerebellar integration of neocortical somatosensory signals. 9th FAOPS (Federation of the Asian and Oceanian Physiological Societies) Congress. Kobe, Mar.

## 病 理 学 講 座

講座担当教授：	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、骨髓、循環、脾、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：	鹿 智恵	分子病理学
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

当病理学講座における研究の目的は、形態学を基盤として病気の原因、形態学的変化を追及することにある。使用する材料は、剖検および外科的に切除あるいは生検された人体材料である。これらを、光学顕微鏡、電子顕微鏡、形態計測、免疫組織化学、分子病理学等の手段を用い検索した。

#### I. 消化管に関する研究

1. 胃の粘膜下層浸潤癌 (SM 癌) のリンパ節、肝転移予測因子の検索のため、当院で 2004~2015 年までの間に、内視鏡的および外科的に切除された胃の粘膜内癌 (M 癌) および SM 癌 578 病変を検討した。これらの内 SM 癌は 230 病変 39.8%であった。SM 癌に関しては、代表切片に対して、特殊染色 elastica van Gieson (EVG) 染色および免疫組織化学的染色 CD31, D2-40, MIB-1 抗体を行った。潰瘍の有無、隆起・陥凹の有無、大きさ (20mm 以下, 以上) 浸潤実測値 (500 $\mu$ m 未満, 500 $\mu$ m 以上),

浸潤部組織型, 浸潤様式, 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, 脈管内での癌腫の形態 (個細胞性/胞巣形成性) 等の項目を転移危険因子として設定し, データを抽出し, 今後多変量解析を行う予定である。

2. 大腸 SM 癌のリンパ節転移予測因子の検索のため, 2009~2015 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 (個細胞性/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。

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. 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。

## II. 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. 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。

## III. 女性生殖器に関する研究

1. 新たな子宮頸部腺癌組織分類の構築を目的とした国際共同研究に参加し, 以下の結果を得た。

1) 組織亜型診断時の免疫組織学的検索のアルゴリズムを完成し, 論文は以下に投稿した (Am J Surg Pathol 2018; 42(8): 989-1000)。

2) 浸潤形式は, HPV 関連子宮頸部腺癌ではリンパ節転移リスクの予測因子であるが, HPV 非関連子宮頸部腺癌では予測因子とはなりえないことを明らかにし, 論文は以下に投稿した (Gynecol Oncol 2018; 150(1): 56-60)。

3) HPV 関連子宮頸部腺癌と非関連子宮頸部腺癌の臨床像をあきらかにし, 論文は以下に投稿した (Am J Surg Pathol 2019; 43(4): 466-74)。

4) 比較的稀な組織型である子宮頸部腺扁平上皮癌の組織学的, 免疫組織学的, 臨床的特徴について検討し, 論文を以下に投稿した (Mod Pathol 2019; 32(2): 269-79)。

2. 子宮体部腫瘍のうち極めてまれな組織型である PEComa の国際共同研究に参加し, 組織像と予後の関係を明らかにし, 論文を以下に投稿した (Am J Surg Pathol 2018; 42(10): 1370-83)。

3. 昨年に引き続き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った。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した, 現在論文を作成中である。

## IV. 呼吸器に関する研究

肺扁平上皮癌の発生過程における 3p22 領域の欠損と意義: 肺扁平上皮癌の発生過程において, 3 番染色体短腕領域 (3p) の欠損は最も早期かつ高頻度に発生する染色体領域であることから, 3p には

腫瘍抑制遺伝子の存在が推測されていた。しかし、この3p領域には既知の遺伝子として少なくとも500種類以上が存在している中、発がんに関連する候補腫瘍抑制遺伝子の局在領域すら未だに明らかにされていない。一方、マイクロサテライト不安定性(MSI)解析法は、染色体上にある遺伝子の近傍に存在するマイクロサテライトマーカーを用いて標的遺伝子の局在を突き止める最有力な検索方法として知られている。我々は肺扁平上皮癌の発生と最も関連する3p領域を突き止める目的で、外科手術より得られた81例の肺扁平上皮癌の未染色FFPE(ホルマリン固定後パラフィン包埋)切片から癌部と非癌部組織をマイクロダイセクション法により採取した。それらの組織からDNA抽出を行い、3pにある18のマーカーを用いて網羅的にMSI解析を行った。その結果、非癌部組織と比べ癌部組織において、18のマーカーのMSI頻度は6~39%であったことを明らかにした。そして、18のマーカーのうち、MSI頻度が最も高いのは3p22(39%)領域であったことから、肺扁平上皮癌の発生と関連する腫瘍抑制遺伝子が3p22領域に存在している可能性が高いと考えられる。

## V. 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、病院病理部では診断業務が遂行された。講座教員は、3年生、4年生の講義と病理学実習、3年生のコース研究室配属、その他を担当し、きめ細かな教育・指導を行った。病院病理部出向教員は、16,902例の病理組織診断、14,310例の細胞診断、37例の剖検診断などをはじめとする病理診断を主軸とする業務に携わり、これを遂行した。さらに講座・

病理部出向教員が協同して、臨床各科との症例検討会、個々の症例に関する臨床医とのディスカッションを通して、医療に貢献した。

ここ数年、人員増が続いている。次世代に向け、良質の病理医を育成することは講座・病院病理部共通の一大目標であり、この目標に従って行動計画を練り、教育・研究・診療のバランスがとれた病理医を育てることに對して教授以下スタッフ一同で努力した。また人員の増加に伴って、病院病理部で勤務していた若手医師を3分院や講座勤務へと異動することができ、更に外部施設に留学してもらうことができた。分院に出向した若手医師に対しては、週1回の本院病理部勤務日を設けることにより、本院でやり残した業務を継続することができるとともに、指導医との良好なコミュニケーションを図ることもできた。次年度も2名の入局者が予定されており、数的な充実ともなっており、より一層の教育・指導体制の強化が望まれる。

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

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

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Stolnicu S, Barsan I, Hoang L, Patel P, Chiriboga L, Terinte C, Pesci A, Aviel-Ronen S, Kiyokawa T, Alvarado-Cabrero I, Pike MC, Oliva E, Park KJ, Soslow RA. Diagnostic algorithmic proposal based on comprehensive immunohistochemical evaluation of 297 invasive endocervical adenocarcinomas. *Am J Surg Pathol* 2018; 42(8) : 989-1000.
- 2) Bennett JA, Braga AC, Pinto A, Van de Vijver K, Cornejo K, Pesci A, Zhang L, Morales-Oyarvide V, Kiyokawa T, Franco Zannoni G, Carlson J, Slavik T, Tornos C, Antonescu CR, Oliva E. Uterine PECOmas : a morphologic, immunohistochemical, and molecular analysis of 32 tumors. *Am J Surg Pathol* 2018; 42(10) : 1370-83.
- 3) Atsumi N, Nakahira Y, Tanaka E, Iwamoto M. Human brain modeling with its anatomical structure and realistic material properties for brain injury prediction. *Ann Biomed Eng* 2018; 46(5) : 736-48.
- 4) Fukami Y, Kudo SE, Miyachi H, Misawa M, Wakamura K, Suzuki K, Igarashi K, Yamauchi A, Mori Y, Kudo T, Hayashi T, Katagiri A, Hamatani S, Sugai T. Diminutive intramucosal invasive (Tis) sigmoid colon carcinoma. *Clin J Gastroenterol* 2018; 11(5) : 359-63.
- 5) Akiyama M, Yamaoka M, Ohyama W, Yokoi K, Ashizuka S, Aizawa D, Ikegami M, Suzuki H, Ozaki K, Ida H, Yuza Y. Genetic profile and microsatellite instability in a case of secondary esophageal squamous cell carcinoma 12 years after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for aplastic anemia. *J Pediatr Hematol Oncol* 2018 Nov 28. [Epub ahead of print]
- 6) Kouyama Y, Kudo SE, Miyachi H, Ichimasa K, Matsudaira S, Misawa M, Mori Y, Kudo T, Hayashi T, Wakamura K, Ishida F, Hamatani S. Risk factors of recurrence in T1 colorectal cancers treated by endoscopic resection alone or surgical resection with lymph node dissection. *Int J Colorectal Dis* 2018; 33(8) : 1029-38.
- 7) Dobashi A, Goda K, Furuhashi H, Matsui H, Hara Y, Kamba S, Kobayashi M, Sumiyama K, Hirooka S, Hamatani S, Rajan E, Ikegami M, Tajiri H. Diagnostic efficacy of dual-focus endoscopy with narrow-band imaging using simplified dyad criteria for superficial esophageal squamous cell carcinoma. *J Gastroenterol* 2019; 54(6) : 501-10. Epub 2018 Nov 8.
- 8) Kobayashi H, Ariga M, Sato Y, Fujiwara M, Fukasawa N, Fukuda T, Takahashi H, Ikegami M, Kosuga M, Okuyama T, Eto Y, Ida H. P-Tau and subunit c mitochondrial ATP synthase accumulation in the central nervous system of a woman with Hurler-Scheie syndrome treated with enzyme replacement therapy for 12 years. *JIMD Rep* 2018; 41 : 101-7.
- 9) Takahashi H, Ogawa A, Inoue S, Yasaka R, Ohshima K, Ugaki M, Suzuki M. Complete genome sequences of seven peanut stunt virus strains from Japan. *Microbiol Resour Announc* 2018; 7(12) : e00952-18.
- 10) Stolnicu S, Hoang L, Hanko-Bauer O, Barsan I, Terinte C, Pesci A, Aviel-Ronen S, Kiyokawa T, Alvarado-Cabrero I, Oliva E, Park KJ, Soslow RA. Cervical adenosquamous carcinoma : detailed analysis of morphology, immunohistochemical profile, and clinical outcomes in 59 cases. *Mod Pathol* 2019; 32(2) : 269-79.
- 11) Fukasawa N, Fukuda T, Nagaoka M, Harada T, Takahashi H, Ikegami M. Aggregation and phosphorylation of  $\alpha$ -synuclein with proteinase K resistance in focal  $\alpha$ -synucleinopathy predominantly localized to the cardiac sympathetic nervous system. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2018; 44(3) : 341-4.
- 12) Sato Y, Kudo SE, Ichimasa K, Matsudaira S, Kouyama Y, Kato K, Baba T, Wakamura K, Hayashi T, Kudo T, Ogata N, Mori Y, Misawa M, Toyoshima N, Ishigaki T, Yagawa Y, Nakamura H, Sakurai T, Shakuo Y, Suzuki K, Kudo Y, Hamatani S, Ishida F, Miyachi H. Clinicopathological features of T1 colorectal carcinomas with skip lymphovascular invasion. *Oncol Lett* 2018; 16(6) : 7264-70.
- 13) Okabayashi Y, Kanzaki G, Tsuboi N, Haruhara K, Koike K, Ikegami M, Shimizu A, Yokoo T. Heterogeneous distribution of glomerular size in adult kidneys with normal renal function. *Pathol Int* 2018 May 10. [Epub ahead of print]
- 14) Koide H, Kimura T, Inaba H, Sato S, Iwatani K, Yorozu T, Furusato B, Kamata Y, Miki J, Kiyota H, Takahashi H, Egawa S. Comparison of ERG and SPINK1 expression among incidental and metastatic prostate cancer in Japanese men. *Prostate* 2019; 79(1) : 3-8.
- 15) Miki J, Yanagisawa T, Tsuzuki S, Mori K, Urabe F, Kayano S, Yorozu T, Sato S, Kimura T, Takahashi H, Kishimoto K, Egawa S. Anatomical localization and clinical impact of sentinel lymph nodes based on patterns of pelvic lymphatic drainage in clinically localized prostate cancer. *Prostate* 2018; 78(6) : 419-25.
- 16) Hirabayashi S, Iwamoto M. Finite element analysis

of biological soft tissue surrounded by a deformable membrane that controls transmembrane flow. *Theor Biol Med Model* 2018; 15(1) : 21.

- 17) Stolnicu S, Barsan I, Hoang L, Patel P, Terinte C, Pesci A, Aviel-Ronen S, Kiyokawa T, Alvarado-Cabrero I, Oliva E, Park KJ, Abu-Rustum NR, Pike MC, Soslow RA. Stromal invasion pattern identifies patients at lowest risk of lymph node metastasis in HPV-associated endocervical adenocarcinomas, but is irrelevant in adenocarcinomas unassociated with HPV. *Gynecol Oncol* 2018; 150(1) : 56-60.
- 18) Okonogi H, Kawamura T, Joh K, Koike K, Miyazaki Y, Ogura M, Tsuboi N, Hirano K, Matsushima M, Yokoo T, Horikoshi S, Suzuki Y, Yasuda T, Shirai S, Shibata T, Hattori M, Akioka Y, Katafuchi R, Hashiguchi A, Hisano S, Shimizu A, Kimura K, Maruyama S, Matsuo S, Tomino Y; Special IgA Nephropathy Study Group. A grading system that predicts the risk of dialysis induction in IgA nephropathy patients based on the combination of the clinical and histological severity. *Clin Exp Nephrol* 2019; 23(1) : 16-25.
- 19) Nakamura Y, Ise K, McNamara KM, Azmahani A, Sato S, Fujishima F, Joh K, Suzuki H, Mitsuzuka K, Arai Y, Takahashi H, Sasano H. The expression of sex steroid receptors and sex steroid-synthesizing/metabolizing enzymes in metastasized lymph nodes of prostate cancer. *Hum Pathol* 2019; 84 : 124-32.
- 20) Kamata Y, Sato H, Joh K, Tsuchiya Y, Kunugi S, Shimizu A, Konta T, Baughman RP, Azuma A. Clinical characteristics of biopsy-proven renal sarcoidosis in Japan. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2018; 35(3) : 252-60.
- 21) Liu Q, Imaizumi T, Kawaguchi S, Aizawa T, Matsumiya T, Watanabe S, Tsugawa K, Yoshida H, Tsuruga K, Joh K, Kijima H, Tanaka H. Toll-like receptor 3 signaling contributes to regional neutrophil recruitment in cultured human glomerular endothelial cells. *Nephron* 2018; 139(4) : 349-58.
- 22) 柳澤孝文, 三木 淳, 安江圭史, 田中晴郎, 萬 昂士, 鷹橋浩幸, 木村高弘, 岸本幸一, 穎川 晋. 経尿道的膀胱腫瘍一塊切除術の臨床病理学的検討. *Jpn J Endourol* 2018; 31(1) : 100-7.
- 23) Takaki T, Ohno N, Saitoh S, Nagai M, Joh K. Podocyte contacts on mesangial cells at mesangial interposition of lupus nephritis: a three-dimensional analysis by serial block-face scanning electron microscopy. *Clin Exp Nephrol* 2019; 23(6) : 773-81. *Epub* 2019 Feb 8.

## II. 総 説

- 1) 清川貴子, 岩本雅美. 【婦人科がん-研究・臨床の新展開】 卵巣癌・卵管癌・腹膜癌 上皮性卵巣悪性腫瘍(卵巣癌)の組織分類をめぐるあらたな展開「卵巣癌」の多くは卵管由来か. *医のあゆみ* 2018; 266(1) : 97-101.
- 2) 梅澤 敬, 梅森宮加, 堀口絢奈, 土屋幸子, 春間節子, 沢辺元司, 九十九葉子, 池上雅博. BD サイトリッチ法による唾液腺腫瘍穿刺吸引細胞診の標準化と診断精度向上の試み. *医学検査* 2018; 67(4) : 421-9.
- 3) 清川貴子. 子宮体癌の病理 これだけは知っておきたい子宮内膜癌と前駆病変. *埼玉臨細胞会誌* 2018; 36 : 5-11.
- 4) 岩本雅美, 清川貴子. 【子宮腫瘍のトピックス】 子宮腫瘍の診断における免疫組織化学. *病理と臨* 2018; 36(8) : 794-801.
- 5) 清川貴子. 子宮頸部腺癌の病理をめぐる最近の話題. *病理と臨* 2018; 36(8) : 820-2.
- 6) 小林雅邦, 三石雄大, 炭山和毅. 【症例から学ぶ統一IEE分類】胃編 典型例 MESDA-G 診断基準を満たす胃癌 早期胃癌 0-IIc 未分化型腺癌 absent MSP/irregular MVP (corkscrew pattern). *消内視鏡* 2018; 30(12) : 1752-3.
- 7) 清川貴子. Robert Scully's Memorial Lecture 卵巣癌に関する注目の話題 小細胞癌, 高カルシウム型, Krukenberg 腫瘍, 機能性間質を伴う腫瘍. *日婦腫瘍会誌* 2018; 36(2) : 110-7.
- 8) Pirog EC, Park KJ, Kiyokawa T, Zhang X, Chen W, Jenkins D, Quint W. Gastric-type adenocarcinoma of the cervix: tumor with wide range of histologic appearances. *Adv Anat Pathol* 2019; 26(1) : 1-12.
- 9) 岩本雅美, 清川貴子. 【婦人科がん(第2版)-最新の研究動向-】 子宮体がん 子宮体癌の診断 子宮内膜上皮内腫瘍(EIN)の概念と診断. *日臨* 2018; 76(増刊2 婦人科がん) : 402-5.

## III. 学会発表

- 1) Lu T, Ikegami M. Identification of informative microsatellite markers on chromosome 3p in Japanese patients. 第77回日本癌学会学術総会. 大阪, 9月. [日癌会総会誌 2018; 77回 : 121]
- 2) 佐藤 峻, 木村高弘, 萬 昂士, 岩谷洗介, 池上雅博, 鷹橋浩幸. 生検グリソンスコア 3 + 4 = 7 の症例におけるグリソンパターン 4 の割合と, 前立腺全摘検体における悪性病理所見の検討. 第106回日本泌尿器化学会総会. 東京, 4月. [日泌会総会 2018; 106回 : OP-299]
- 3) 千葉 諭, 三石雄大, 中村麻予, 遠藤泰彦, 濱谷茂治, 鈴木正章, 池上雅博. 劇症型 A 群溶連菌感染症

- の一剖検例. 第107回日本病理学会総会. 札幌, 6月. [日病理会誌 2018; 107(1): 510]
- 4) 深澤 寧, 中村麻子, 福田隆浩, 鷹橋浩幸, 池上雅博. 第3脳室脊索腫様膠腫の一例. 第107回日本病理学会総会. 札幌, 6月. [日病理会誌 2018; 107(1): 450-1]
- 5) 土井紀輝, 廣岡信一, 鷹橋浩幸, 池上雅博. 空腸原発グロームス腫瘍と考えられた一例. 第107回日本病理学会総会. 札幌, 6月. [日病理会誌 2018; 107(1): 486]
- 6) 三宅美佐代, 土井紀輝, 池上雅博, 鷹橋浩幸. Hybrid oncocytic/chromophobe tumor (HOCT) の2症例. 第107回日本病理学会総会. 札幌, 6月. [日病理会誌 2018; 107(1): 447]
- 7) 菊地 亮, 廣岡信一, 永吉陽子, 山田恭輔, 清川貴子. 若年女性に発生した子宮内膜癌肉腫 (ECS) の一例. 第107回日本病理学会総会. 札幌, 6月. [日病理会誌 2018; 107(1): 443-4]
- 8) 中村麻子, 濱谷茂治, 鹿 智恵, 千葉 諭, 羽村凌雅, 池上雅博. 稀な胃石灰化線維性腫瘍の一例. 第107回日本病理学会総会. 札幌, 6月. [日病理会誌 2018; 107(1): 437]
- 9) 廣岡信一, 原 裕子, 郷田憲一, 濱谷茂治, 池上雅博. NET G2を伴う Barrett 腺癌の一例. 第107回日本病理学会総会. 札幌, 6月. [日病理会誌 2018; 107(1): 434]
- 10) 萬 昂士, 佐藤 峻, 岩谷洸介, 池上雅博, 鷹橋浩幸. 上部尿路上皮癌における HER2 過剰発現と免疫組織化学的亜型分類についての臨床病理学的検討. 第107回日本病理学会総会. 札幌, 6月. [日病理会誌 2018; 107(1): 317]
- 11) 佐藤 峻, 萬 昂士, 木村高弘, 池上雅博, 鷹橋浩幸. 前立腺癌における生検グリソンパターン4の割合と, 術後悪性病理所見の比較検討. 第107回日本病理学会総会. 札幌, 6月. [日病理会誌 2018; 107(1): 317]
- 12) 岩本雅美. 間葉性異形成胎盤 (PMD) の診断と鑑別. 第107回日本病理学会総会. 札幌, 6月. [日病理会誌 2018; 107(1): 280]
- 13) 本澤恵璃, 稲山美智, 齋藤 歩, 戸田敏久, 春間節子, 中野雅貴, 鷹橋浩幸, 鈴木正章. 腹水中に肉腫細胞が出現した精索原発脱分化型脂肪肉腫の1例. 第59回日本臨床細胞学会総会 (春季大会). 札幌, 6月. [日臨細胞会誌 2018; 57(Suppl.1): 247]
- 14) 梅澤 敬, 原田 徹, 鷹橋浩幸, 清川貴子, 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於ける hyperchromatic crowded cell groups の観察法. 第59回日本臨床細胞学会総会 (春季大会). 札幌, 6月. [日臨細胞会誌 2018; 57(Suppl.1): 117]
- 15) Kiyokawa T. (Pathology Session: Recent Advances in Gynecologic Pathology: How We Got Here and Where to Go Next) Metastatic carcinoma to the ovary. 17th Biennial Meeting of the International Gynecologic Cancer Society (IGCS 2018). Kyoto, Sept.
- 16) Kiyokawa T. New issues in pathology of ovarian clear cell carcinoma interactive tumor board. 17th Biennial Meeting of the International Gynecologic Cancer Society (IGCS 2018). Kyoto, Sept.
- 17) 清川貴子. (教育講演 5) 「子宮頸癌取扱ひ規約第4版」で何が変わったのか. 第57回日本臨床細胞学会総会 (秋季大会). 横浜, 11月. [日臨細胞会誌 2018; 57(Suppl.2): 501]
- 18) 野木裕子, 風間高志, 三本 麗, 井廻良美, 神尾麻紀子, 塩谷尚志, 永崎栄次郎, 小林 直, 鈴木正章, 鳥海弥寿雄, 木下智樹, 内田 賢, 武山 浩. 40歳未満は術前化学療法後に慎重な経過観察と支援が必要である. 第26回日本乳癌学会学術総会. 京都, 5月. [日乳癌会プログラム抄集 2018; 26回: 457]
- 19) 城 謙輔. (教育講演 3) C3腎症からみた一次性膜性増殖性糸球体腎炎の再検討. 第53回日本小児腎臓病学会学術集會. 福島, 6月. [日小児腎臓病会誌 2018; 31(Suppl.1): 60]
- 20) 城 謙輔, 小川弥生, 小林高久. ANCA 関連腎炎に関する治療選択を考慮した新組織分類の提案. 第107回日本病理学会総会. 札幌, 6月. [日病理会誌 2018; 107(1): 318]

#### IV. 著 書

- 1) 清川貴子, 岡 輝明 (関東中央病院), 栗林康造 (兵庫医科大学), 藤本伸一 (岡山労災病院). 9. 腹膜中皮腫レビュー. 石綿・中皮種研究会, 日本中皮種研究機構, 日本肺癌学会編. 中皮腫瘍取り扱ひ規約. 東京: 金原出版, 2018. p.118-20.
- 2) 城 謙輔. 第3章: IgA 腎症の病理. IgA 腎症の Oxford 分類と我が国の組織学的重症度分類, IgA 腎症の電子顕微鏡的特徴. 湯村和子 (国際医療福祉大) 編. IgA 腎症の臨床. 東京: 東京医学社, 2018. p.63-77.
- 3) Kiyokawa T, Iwamoto M. Current concept of precancerous and early stage of serous ovarian carcinoma in pathology of female cancers. Moriya T (Kawasaki Med Sch) ed. Pathology of Female Cancers: Precursor and Early-Stage Breast, Ovarian and Uterine Carcinomas. Singapore: Springer Singapore, 2018. p.37-46.

#### V. その他

- 1) 村上雅哉, 木村高弘, 岩本雅美, 本田真理子, 石井

元, 小池祐介, 佐々木裕, 古田 昭, 三木健太, 池上雅博, 颯川 晋. 異時性5臓器5重複癌の1例. 泌紀 2018; 64(5): 231-4.

- 2) Morikawa K, Takenaga S, Masuda K, Kano A, Igarashi T, Ojiri H, Ueda K, Ishiyama M, Fukasawa N. A rare solitary fibrous tumor in the ischioanal fossa: a case report. Surg Case Rep 2018; 4(1): 126.
- 3) Hashimoto M, Kuriwa S, Kojima A, Minagawa S, Numata T, Hara H, Araya J, Kaneko Y, Nakayama K, Owada M, Aizawa D, Yorozu T, Suzuki M, Kuwano K. Aortic rupture involving matrix metalloproteinases 8 and 9 during *Staphylococcus aureus* pneumonia. Thorax 2018; 73(4): 397-8.
- 4) 大津将路, 大熊誠尚, 衛藤 謙, 諏訪勝仁, 池上雅博, 矢永勝彦. 潰瘍性大腸炎に発生した虫垂原発腺扁平上皮癌の1例. 日本大腸肛門病学会誌 2018; 71(5): 216-21.

## ウイルス学講座

講座担当教授: 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。ウイルス学講座では、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、宿主との相互作用が強く、ウイルスの研究は、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。我々は、特にヒトとの関係が深い、潜伏感染中のヘルペスウイルスとヒトとの関係を探求することで、疲労や精神疾患の分子機構の解明を目的とした研究を行っている。

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。

本学の目指す全人的医療や体力医学において、疲労の問題は重要な課題となる。本学では、文部科学省の平成 29 年度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」が進められており、ウイルス学講座もこのプロジェクトに参加し、さらなる研究の進展を図っている。

### 1. 運動負荷及びうつ病患者における疲労の分子機構：真核生物翻訳開始因子 (eIF) 2 $\alpha$ リン酸化関連シグナルの検討

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、ストレス応答機構として知られる eIF2 $\alpha$  のリン酸化が疲労によって生じることを動物モデルで示した。しかし、ヒトの疲労において eIF2 $\alpha$  リン酸化関連シグナルの関与は明らかでない。そこで、本研究では、運動負荷による急性の疲労負荷及び、易疲労感を感じるうつ病患者において、eIF2 $\alpha$  リン酸化関連シグナルの変化を検討した。

基礎疾患のない健康な者にエルゴメーターを用いて、無酸素性代謝閾値 (AT) 80% の強度で 4 時間運動負荷を与えた。さらに、うつ病患者、運動負荷前の健常人を対象とした。

全血から RNA を精製し、real-time RT-PCR 法で、eIF2 $\alpha$  のリン酸化によって上昇することが知られる ATF3 及び eIF2 $\alpha$  脱リン酸化酵素である GADD34 の mRNA 変化を定量した。この結果、急性の運動負荷にて、ATF3 及び GADD34 mRNA は負荷前と比較し有意に上昇した。それに対して、うつ病患者では健常人と比較し、ATF3 mRNA の有意な変化を認めなかったが、GADD34 mRNA の低下を認めた。

ATF3、GADD34 の上昇は eIF2 $\alpha$  のリン酸化が生じていることを示し、eIF2 $\alpha$  リン酸化関連シグナルはヒトの疲労においても関与することが示された。また、ATF3 の測定は、急性疲労の客観的評価としても有用となることが示唆された。さらに、うつ病患者では GADD34 が低下していることから、eIF2 $\alpha$  脱リン酸化能が低下し、eIF2 $\alpha$  のリン酸化が生じやすい状態であることが示唆された。eIF2 $\alpha$  リン酸化関連シグナルが急性の疲労のみならず、病的疲労を

生じるうつ病患者においても関連することが示唆された。

### 2. 乳酸が疲労メカニズムに与える影響の解析

乳酸は 1808 年に運動に伴って筋肉から生成されることが報告されて以来、長年疲労との関連が指摘されている物質である。以前は運動の強度依存的に増加する乳酸が筋肉のアシドーシスを引き起こし、疲労を誘導すると考えられていた。しかし近年、乳酸は pH やエネルギーのバランスとして寄与し、「シグナル伝達分子」として運動への適応力 (疲労回復) に関与していると考えられるようになった。しかしながら、疲労のメカニズムがこれまで不明であったため、乳酸と疲労の関連性を明確に示す証拠は得られていない。我々は、疲労および疲労回復のマーカーとなる因子の特定に成功したので、乳酸がどの様に疲労のメカニズムに関与しているのかを明らかにすることを目的とした。

血液中の乳酸が疲労に寄与するかどうかを検討するため、マウスに乳酸を静脈投与し、疲労因子の発現を解析した。この結果、血液中への乳酸の投与が肝臓で酸化ストレスを誘導し、疲労シグナル伝達が誘導されることが分かった。

### 3. アルツハイマー病 (AD) における DNA メチル化変化の意義

DNA がメチル化されることによって、遺伝子発現に変化が生じることが知られている。これは、塩基配列の変化を伴わない現象であり、エピジェネティクスとして注目されている。DNA メチル化量は加齢、感染、ストレスといった様々な環境因子の影響を受けて変化すると考えられている。このことは DNA の塩基配列すなわち生まれながらの遺伝情報で全ての疾患の発症が予測できるわけではなく、環境因子もまた重要であることを示している。実際、精神疾患発症の要因として、実証的にも経験的にも環境因子の影響は明らかである。

AD においては、アポリポ蛋白 E (APOE) 遺伝子  $\epsilon 4$  という強力な遺伝負因が知られているが、この遺伝子型を持っていても AD を発症しない場合もある。AD 発症の最も強力な危険因子は加齢であり、加齢性変化の影響を生物学的に明らかにすることが今後 AD の顕在発症の解明や予防に繋がるものと考えられる。

我々は DNA メチル化量の変化が AD 発症に及ぼす影響を検討するために、AD、健忘型軽度認知機能障害 (aMCI)、健常高齢者 (NC) の血液 DNA を用いて、網羅的に DNA メチル化解析を行った。その結果、AD および aMCI では様々な部位で



DNA メチル化量が変化していることを明らかにした。このことは、DNA メチル化量の変化がADの顕在発症前から生じており、神経変性に関与することを示唆している。さらに、その中でも、NCAPH2/LMF2, COASY, SPINT1 遺伝子プロモーター領域のDNA メチル化量はADおよびaMCIで大きく変化しており、診断バイオマーカーとして有用となる可能性が示唆された。

#### 4. サイトメガロウイルス潜伏感染タンパク質

ORF152による先天性CMV感染症発症機序  
妊婦がヒトサイトメガロウイルス（HCMV）に初感染すると、胎盤を経由して胎児にウイルスが移行し、胎児は子宮内発育遅延、小頭症、脳内石灰化、難聴などの神経学的異常を呈する重篤な先天性CMV感染症を発症する。先天性CMV感染症の発症機序は不明な点が多い。最近、デンマークにおけるゲノムワイド関連解析（GWAS）の結果から、HCMVの胎内感染が統合失調症の発症と関連することが報告されている。

我々は、HCMVの潜伏感染タンパク質ORF152が宿主因子であるcalcium modulating cyclophilin ligand（CAML）と相互作用し、細胞内カルシウム濃度を上昇させることを見出した。ORF152安定発現神経系細胞株では、細胞内カルシウム濃度の上昇が観察されるとともに、EGF受容体の発現低下が観察された。このことは、大脳皮質の神経新生が低下することを示唆している。また、ORF152を発現するアデノウイルスを仔マウス脳に接種し、統合失調症の指標の一つである音驚愕プレパルス抑制試験（PPI）を行ったところ、ORF152脳内接種仔マウスにおいて、PPIの低下が観察された。これらのことから、先天性CMV感染症における神経学的異常は、ORF152が多大な影響を及ぼしている可能性がある。

### 「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う、講義重視の方法をとることで、学生の学習意欲が向上したと考えられる。科目の特性を考慮したテュートリアルの工夫は、継続的に行なう必要があると考えられた。

#### 2. 研究など

当講座では、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。疲労研究は、疲労のメカニズムの解明など具体的な臨床利用も十分可能である水準まで進みつつある。疲労を含めた、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) Kobayashi N, Nishiyama T, Yamauchi T, Shimada K, Suka M, Kondo K, Yanagisawa H. Attenuation of human herpesvirus 6B reactivation by aging. *J Med Virol* 2019; 91(7): 1335-41. Epub 2019 Feb 27.
- 2) Suzuki K, Kobayashi N, Ogasawara Y, Shimada T, Yahagi Y, Sugiyama K, Takahara S, Saito T, Minami J, Yokoyama H, Kamiyama Y, Katsube A, Kondo K, Yanagisawa H, Aiba K, Yano S. Clinical significance of cancer-related fatigue in multiple myeloma patients. *Int J Hematol* 2018; 108(6): 580-7.

#### III. 学会発表

- 1) 小林伸行, 岡直美, 高橋麻弓, 嶋田和也, 近藤一博. 運動負荷及びうつ病患者における疲労の分子機構 eIF2 $\alpha$ リン酸化関連シグナルの検討. 第14回日本疲労学会総会・学術集会. 福岡, 5月.
- 2) 岡直美, 小林伸行, 高橋麻弓, 嶋田和也, 近藤一博. 乳酸が疲労メカニズムに与える影響の解析. 第14回日本疲労学会総会・学術集会. 福岡, 5月.
- 3) 小林伸行. (シンポジウム 21: 精神神経疾患における加齢性変化の生理と病理) アルツハイマー病におけるDNAメチル化変化の意義. 第114回日本精神神経学会学術総会. 神戸, 6月.
- 4) 嶋田和也, 小林伸行, 岡直美, 高橋麻弓, 近藤一博. CMV潜伏感染タンパク質ORF152による先天性CMV感染症発症機序の解明. 第32回ヘルペスウイ

ルス研究会. 福岡, 6月.

- 5) 岡 直美, 小林伸行, 高橋麻弓, 嶋田和也, 近藤一博. 脳に潜伏するHHV-6はストレスを増幅してうつ病のリスクを上昇させる. 第135回成医学会総会. 東京, 10月.
- 6) 小林伸行, 品川俊一郎, 永田智行, 繁田雅弘, 近藤一博. DNAメチル化量を指標としたアルツハイマー病患者の行動・心理症状出現機序の検討. 第37回日本認知症学会学術集会. 札幌, 10月.
- 7) Kobayashi N, Nishiyama T, Shimada K, Suka M, Yanagisawa H, Kondo K. Association between overtime of ordinary workers and human herpesvirus (HHV-) 6 and HHV-7 in saliva. 第66回日本ウイルス学会学術集会. 京都, 10月.
- 8) Shimada K, Kobayashi N, Oka N, Takahashi M, Kondo K. Human cytomegalovirus (HCMV) latency-associated protein ORF152 induces neuropathogenesis of congenital CMV Infection. 第66回日本ウイルス学会学術集会. 京都, 10月.

## 細菌学講座

講座担当教授：金城 雄樹	感染免疫学, 細菌学, 真菌学
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, 応用微生物学

### 教育・研究概要

#### I. 新規肺炎球菌ワクチンの開発

肺炎球菌は中耳炎, 肺炎や髄膜炎の主な起炎菌で, 菌体表層にある莢膜ポリサッカライドの構造の違いにより100種類近くの血清型に分類される。現在, 小児及び65歳以上成人に対し, それぞれ13価結合型ワクチン及び23価ポリサッカライドワクチンが定期接種に用いられている。小児ではワクチンの導入により侵襲性肺炎球菌感染症の罹患率の一定の減少を認めた。しかし, 13価ワクチンに含まれない血清型が顕著に増加していることから, 幅広い感染防御効果をもたらすワクチンが求められている。現在, 血清型に依存しない感染防御効果が期待される新規肺炎球菌ワクチンの開発に産学連携で取り組んでいる。

#### II. カンジダ眼内炎の解析

カンジダ属は粘膜や皮膚の常在真菌で, 院内での菌血症の主な原因となる(カンジダ血症)。カンジダ血症の合併症の1つにカンジダ眼内炎があり, 適切な治療が行われないと失明に至る可能性がある。カンジダ血症に合併するカンジダ眼内炎の発症及び病態は十分に解明されておらず, その病態を反映したマウスモデルも構築されていなかった。国立感染症研究所の阿部雅広研究員及び宮崎義継部長との共同研究にて, *Candida albicans* 及び non-*albicans Candida* (*Candida glabrata* と *Candida parapsilosis*) を用いて, マウス眼内炎モデルを構築した。本モデルを用いた解析にて, *C. albicans* が non-*albicans Candida* と比較して, 眼内への侵襲性が高いことを見出した。また, *C. albicans* は眼内にて増殖して炎症性サイトカインやケモカインの産生を誘導し, 好中球や炎症性単球の眼内への集積をもたらすことで眼内炎をひきおこす可能性が示唆された。

### III. 抑制性受容体 leukocyte mono-immunoglobulin-like receptor 3 (LMIR3) の感染防御における役割

好中球やマクロファージなどに発現する抑制性受容体 LMIR3 の細菌や真菌感染における役割について、国立感染症研究所の上野圭吾主任研及び宮崎義継部長、順天堂大学の北浦次郎先任准教授と共同で解析を行った。LMIR3 欠損マウスの好中球は野生型マウスの好中球と比べて殺菌能が高いことを見出した。また、LMIR3 欠損マウスでは野生型マウスと比べて緑膿菌やカンジダの感染に対する抵抗性が高かった。抑制性受容体 LMIR3 は緑膿菌やカンジダの感染に対する好中球の機能を抑制的に制御することが示唆された。

### IV. 休眠細菌の解析

病原細菌を含む多くの細菌が、低温や栄養飢餓、抗菌剤等のストレス暴露により、休眠状態になることが知られている。休眠状態の細菌は、通常の培養法では培養できないため、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、休眠状態への移行は一遺伝子の変異に起因し、ペリプラズム領域での鉄依存性 oxidative burst によることが判明した。また本メカニズムを基に開発した休眠細菌用の培地を用いることで、休眠状態の腸管出血性大腸菌（食中毒細菌）を分離培養することが可能になった。

### V. プロファージ由来遺伝子 *pmoAB* による宿主細菌の遺伝子発現と病原性のコントロール

これまでの検討により、腸管出血性大腸菌（血清型：O157）のゲノムに組込まれているバクテリオファージ（プロファージ）に由来する遺伝子モジュール *pmoAB* が、宿主細菌の遺伝子発現システムを制御することで、宿主細菌の病原性をコントロールしていることを見出した。O157 は、多数のファージによる感染を受ける中で、病原性の弱い大腸菌 O55 から進化したとされているが、O157 で見いだされるこの遺伝子モジュール *x* は、O55 のゲノムには認められない。それゆえ、O55 から O157 に分かれる際に獲得/喪失したものと考えられ、本知見は、細菌の病原性を含む生態・進化に加え、細菌—ファージ間における相互作用を解析するうえで、新たな洞察となりうるものと考えられる。

### VI. 哺乳類腸内における窒素固定

これまでの検討によってヒトならびにウマの腸内

から分離した窒素固定能を有する細菌を用いて、これらの細菌が哺乳類の腸内において窒素固定を行うかどうかを検討した。第一に、窒素固定遺伝子変異株とその親株をそれぞれ無菌マウスに投与し、マウスの腸内において窒素固定遺伝子が発現しているかどうかを検討した。また腸内容物をタンパク質合成阻害剤であるクロラムフェニコール含有培地に接種したのち、重窒素ガス ( $^{15}\text{N}_2$ ) を満たしたパウチ内でインキュベートし、元素分析/同位体比質量分析計を用いて  $^{15}\text{N}_2$  がアミノ酸へと窒素固定されているかどうかを検討した。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変異株/親株を有するマウスを  $^{15}\text{N}_2$  含有空気環境下で飼育し、その体組織に  $^{15}\text{N}$  が取り込まれるかどうかについても検討を行った。現在、共同研究を行っている東京大学のグループとともに更なる解析を行っている。

### VII. 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がんに対する光免疫療法が、微生物感染症に適用可能かどうかを検討した。多剤耐性黄色ブドウ球菌を感染させた実験動物を用いて検討したところ、効果的に標的病原体を除去できることが明らかとなった。また、抗体と反応しない非標的である実験動物の常在細菌や組織にはあきらかな障害を認めなかった。今後さらなる検討を行い、本法の可能性を検討する予定である。

### VIII. 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。本学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なかった細菌種が分離同定することが可能となった。

### IX. メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) のバイオフィーム形成と薬剤耐性におけるトランスグリコシラーゼの関与

細菌の Lytic transglycosylase (LT) はペプチドグリカンの糖鎖を切断することで細胞分裂や細胞壁の恒常性維持に関わる酵素であり、黄色ブドウ球菌は *IsaA* と *SceD* の2つの LT を細胞外に産生する

ことが知られる。MRSA のバイオフィーム形成と $\beta$ -ラクタム系抗菌薬耐性における IsaA と SceD の関与について明らかにするために検討を行った結果、IsaA は MRSA のバイオフィーム形成と $\beta$ -ラクタム系抗菌薬耐性に関与することが明らかになった。IsaA は MRSA 感染症を難治化させる要因であるバイオフィーム形成と薬剤耐性を制御する上での標的分子となり得ると考えられる。

## X. バイオフィームライフサイクルと病原性

バイオフィームライフサイクルの最終段階である菌の離脱は、生体内において新たな部位への感染を引き起こす。黄色ブドウ球菌バイオフィームから離脱した菌の病原性について *in vitro*, *in vivo* で解析した。浮遊細菌と比べ離脱細菌は、好中球による貪食に抵抗性を示した。離脱細菌では、貪食抵抗因子 poly-N-acetylglucosamine (PNAG) の発現量が多く、PNAG 分解酵素処理により好中球による貪食は増加した。マウス感染実験において、離脱細菌投与群では血中菌数、臓器内菌数が高い傾向にあり、マウス生存率も優位に低かった。以上よりバイオフィームから遊離した細菌は、好中球による貪食を回避し、感染を悪化させる可能性が示唆された。

## XI. 黄色ブドウ球菌のバイオフィーム形成機序と制御法の開発

黄色ブドウ球菌による感染症の制圧に向けた基盤的研究を行い、いくつかの知見を得た。第一に RNA がバイオフィーム内の新たな成分であることを見出した。この細胞外の RNA は多糖と結合することでバイオフィーム内に局在していた。また、バイオフィーム形成を促進する RNA は、二次構造の形成などが必要であった。第二に、細胞壁結合タンパク質である SasG は、分泌タンパク質 Eap とバイオフィームの形成量を相補する一方で、その立体構造の形成には異なる役割を担っていた。第三に、納豆菌が黄色ブドウ球菌に対し発育阻止効果があり、次世代シーケンサーの解析によりその効果の発現には芽胞形成が重要である可能性を見出した。

### 「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。ユニット「細菌学実習」は本プログラム内容の理解促進のため、109 名を数班に分け、8 名のスタッフが学生に密着した指導を行った。ユニット「免

疫学実習」においても当講座の教員がスタッフとして参加し、学生の指導を行った。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、ユニット「症候学演習」においてもチューターとして学生の指導を行った。

3 年次医学科生のコース研究室配属では 7 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い、うち 1 名は MD-PhD コースの単位を取得した。

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

大学院教育では、医学研究科医学系専攻博士課程の大学院生 1 名の研究指導を行い、その研究成果が米国微生物学会誌に掲載された。

#### 2. 研究について

2018 年度は、これまでの基礎細菌学的研究に加え、新たに感染免疫学的研究やワクチン開発の研究を開始した。学内の研究室（総合医科学研究センター、感染制御科、消化器・肝臓内科、泌尿器科等）及び学外の研究機関（国立感染症研究所、大阪大学、順天堂大学、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、研究を進展させた。特に、黄色ブドウ球菌や大腸菌のバイオフィーム形成機序と制御法の開発に関する研究、侵襲性肺炎球菌感染症の研究、及び、真菌感染症の病態及び感染防御機構の解明に関する研究に関して、合計 10 報以上の英文原著論文を発表した。そのなかには、編集者が選ぶ注目論文に選出されたものや雑誌の表紙に掲載されたものもある。また、これらの研究成果について、種々の関連学会にて教育講演、シンポジウムや一般演題で発表した。さらに、競争的研究資金の申請を積極的に行い、文部科学省科学研究費補助金、AMED、JST ERATO、厚生労働科学研究費、及び各種財団助成金の獲得に繋がっている。今後も、学内外の研究室との共同研究を推進し、最新の研究成果を発表していくとともに、若手研究者の育成にも努めたい。

### 研究業績

#### I. 原著論文

- 1) Ikeda-Dantsuji Y<sup>1)</sup>, Nakamura S<sup>1)</sup>, Ohno H (Saitama Med Univ), Inukai T<sup>1)</sup>, Nagi M<sup>1)</sup>, Ueno K<sup>1)</sup>, Ume-yama T<sup>1)</sup>, Kinjo Y, Yamagoe S<sup>1)</sup>, Shibuya K (Toho Univ), Miyazaki Y<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> NIID) Intraspecies variation in the efficacy of adjunctive recombinant interferon- $\gamma$

- therapy against cryptococcal meningoencephalitis in mice. *Med Mycol* 2018; 56(3) : 382-6.
- 2) Sugimoto S, Arita-Morioka K<sup>1)2)</sup> (1 Fukuoka Dent Coll), Terao A, Yamanaka K<sup>2)</sup>, Ogura T<sup>2)</sup> (2 Kumamoto Univ), Mizunoe Y. Multitasking of Hsp70 chaperone in the biogenesis of bacterial functional amyloids. *Commun Biol* 2018; 1 : 52.
  - 3) Arita-Morioka K<sup>1)2)</sup>, Yamanaka K<sup>2)</sup>, Mizunoe Y, Tanaka Y<sup>1)</sup> (1 Fukuoka Dent Coll), Ogura T<sup>2)</sup> (2 Kumamoto Univ), Sugimoto S. Inhibitory effects of Myricetin derivatives on curli-dependent biofilm formation in *Escherichia coli*. *Sci Rep* 2018; 8(1) : 8452.
  - 4) Abe M<sup>1)2)3)</sup>, Kinjo Y, Ueno K<sup>1)</sup>, Takatsuka S<sup>1)</sup>, Nakamura S<sup>1)</sup>, Ogura S<sup>3)</sup>, Kimura M<sup>3)</sup>, Araoka H<sup>3)4)</sup>, Sadamoto S<sup>5)</sup>, Shinozaki M<sup>5)</sup>, Shibuya K<sup>5)</sup> (5 Toho Univ), Yoneyama A<sup>3)4)</sup> (3 Toranomon Hosp, 4 Okinaka Memorial Inst Med Res), Kaku M<sup>2)</sup> (2 Tohoku Univ), Miyazaki Y<sup>1)</sup> (1 NIID). Differences in ocular complications between *Candida albicans* and non-*albicans* *Candida* infection analyzed by epidemiology and a mouse ocular candidiasis model. *Front Microbiol* 2018; 9 : 2477.
  - 5) Ueno K<sup>1)</sup>, Urai M<sup>1)2)</sup> (2 Tokyo Univ Agriculture), Izawa K<sup>3)</sup>, Otani Y<sup>1)4)</sup>, Yanagihara N<sup>1)4)</sup>, Kataoka M<sup>1)</sup>, Takatsuka S<sup>1)</sup>, Abe M<sup>1)</sup>, Hasegawa H<sup>1)</sup>, Shimizu K<sup>4)</sup> (4 Tokyo Univ Sci), Kitamura T (Univ Tokyo), Kitaura J<sup>3)</sup> (3 Juntendo Univ), Miyazaki Y<sup>1)</sup> (1 NIID), Kinjo Y. Mouse LIMR3/CD300f is a negative regulator of the antimicrobial activity of neutrophils. *Sci Rep* 2018; 8(1) : 17406.
  - 6) Okuda K, Yoshii Y, Yamada S, Chiba A, Hironaka I, Hori S, Yanaga K, Mizunoe Y. Detection of bacterial DNA from central venous catheter removed from patients by next generation sequencing : a preliminary clinical study. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2018; 17(1) : 44.
  - 7) Takatsuka S<sup>1)</sup>, Inukai T<sup>1)</sup>, Kawakubo S<sup>1)2)</sup> (2 Waseda Univ), Umeyama T<sup>1)</sup>, Abe M<sup>1)</sup>, Ueno K<sup>1)</sup>, Hoshino Y<sup>1)</sup>, Kinjo Y, Miyazaki Y<sup>1)</sup>, Yamagoe S<sup>1)</sup> (1 NIID). Identification of a novel variant form of *Aspergillus fumigatus* CalC and generation of anti-CalC monoclonal antibodies. *Med Mycol J* 2019; 60(1) : 11-6.
  - 8) Ueno K<sup>1)</sup>, Urai M<sup>1)2)</sup> (2 Tokyo Univ Agriculture), Sadamoto S<sup>3)</sup>, Shinozaki M<sup>3)</sup>, Takatsuka S<sup>1)</sup>, Abe M<sup>1)</sup>, Otani Y<sup>1)4)</sup>, Yanagihara N<sup>1)4)</sup>, Shimizu K<sup>4)</sup>, Iwakura Y<sup>4)</sup> (4 Tokyo Univ Sci), Shibuya K<sup>3)</sup> (3 Toho Univ), Miyazaki Y<sup>1)</sup> (1 NIID), Kinjo Y. A dendritic cell-based systemic vaccine induces long-lived lung-resident memory Th17 cells and ameliorates pulmonary mycosis. *Mucosal Immunol* 2019; 12(1) : 265-76.
  - 9) Takahashi M<sup>1)</sup>, Izawa K<sup>1)2)</sup>, Urai M (NIID), Yamaniishi Y<sup>1)3)</sup> (3 Tokyo Med Dent Univ), Maehara A<sup>1)2)</sup>, Isobe M<sup>1)2)</sup>, Matsukawa T<sup>1)4)</sup> (4 Hokkaido Univ), Kaitani A<sup>1)2)</sup>, Takamori A<sup>2)</sup>, Uchida S<sup>2)</sup>, Yamada H<sup>2)</sup>, Nagamine M<sup>2)</sup>, Ando T<sup>2)</sup>, Shimizu T<sup>2)</sup>, Ogawa H<sup>2)</sup>, Okumura K<sup>2)</sup>, Kinjo Y, Kitamura T<sup>1)</sup>, Kitaura J<sup>1)2)</sup> (1 Univ Tokyo, 2 Juntendo Univ). The phytosphingosine-CD300b interaction promotes zymosan-induced, nitric oxide-dependent neutrophil recruitment. *Sci Signal* 2019; 12(564) : eaar5514.
  - 10) Ueno K<sup>1)</sup>, Yanagihara N<sup>1)2)</sup>, Otani Y<sup>1)2)</sup>, Shimizu K<sup>2)</sup> (2 Tokyo Univ Sci), Kinjo Y, Miyazaki Y<sup>1)</sup> (1 NIID). Neutrophil-mediated antifungal activity against highly virulent *Cryptococcus gattii* strain R265. *Med Mycol* 2019 Jan 18. [Epub ahead of print]
  - 11) Abe M<sup>1)2)</sup>, Nakamura S<sup>1)</sup>, Kinjo Y, Masuyama Y (FUJIFILM), Mitsuyama J (Toyama Chemical), Kaku M<sup>2)</sup> (2 Tohoku Univ), Miyazaki Y<sup>1)</sup> (1 NIID). Efficacy of T-2307, a novel arylamidine, against ocular complications of disseminated candidiasis in mice. *J Antimicrob Chemother.* 2019 Feb 7. [Epub ahead of print]
  - 12) Shimbashi R<sup>1)2)</sup>, Chang B<sup>1)</sup>, Tanabe Y (Niigata Pref Shibata Hosp), Takeda H (Yamagata Saisei Hosp), Watanabe H (Kurume Univ), Kubota T (kochi Univ), Kasahara K (Nara Med Univ), Oshima K<sup>2)</sup> (2 Tohoku Univ), Nishi J (Kagoshima Univ), Maruyama T (Mie Hosp), Kuronuma K (Sapporo Med Univ), Fujita J (Univ Ryukyus), Ikuse T (Niigata Univ), Kinjo Y, Suzuki M (Nagasaki Univ), Kerdsin A (Kasetsart Univ), Shimada T<sup>1)</sup>, Fukusumi M<sup>1)</sup>, Tanaka-Taya K<sup>1)</sup>, Matsui T<sup>1)</sup>, Sunagawa T<sup>1)</sup>, Ohnishi M<sup>1)</sup>, Oishi K<sup>1)</sup> (1 NIID); and the Adult IPD Study Group. Epidemiological and clinical features of invasive pneumococcal disease caused by serotype 12F in adults, Japan. *PLoS One* 2019; 14(2) : e0212418.
  - 13) Takatsuka S<sup>1)</sup>, Inukai T<sup>1)</sup>, Kawakubo S<sup>1)2)</sup> (2 Waseda Univ), Umeyama T<sup>1)</sup>, Abe M<sup>1)</sup>, Ueno K<sup>1)</sup>, Hoshino Y<sup>1)</sup>, Kinjo Y, Miyazaki Y<sup>1)</sup>, Yamagoe S<sup>1)</sup> (1 NIID). Identification of a novel variant form of *Aspergillus fumigatus* CalC and generation of anti-CalC monoclonal antibodies. *Med Mycol J* 2019; 60(1) : 11-6.
  - 14) Yonemoto K, Chiba A, Sugimoto S, Sato C (AIST), Saito M, Kinjo Y, Marumo K, Mizunoe Y. Redundant and distinct roles of secreted protein Eap and cell

wall-anchored protein SasG in biofilm formation and pathogenicity of *Staphylococcus aureus*. Infect Immun 2019; 87(4): e00894-18.

## II. 総 説

- 1) Kinjo Y, Takatsuka S<sup>1</sup>, Kitano N<sup>1</sup>, Kawakubo S<sup>1</sup>, Abe M<sup>1</sup>, Ueno K<sup>1</sup>, Miyazaki Y<sup>1</sup> ( <sup>1</sup> NIID). Functions of CD1d-restricted invariant natural killer T cells in antimicrobial immunity and potential applications for infection control. Front Immunol 2018; 9: 1266.
- 2) 杉本真也. News & Hot Paper Digest 細菌から発見されたセルロースの新規な修飾. 実験医 2018; 36(11): 1880-1.
- 3) 杉本真也. Opinion こんなところにも!? バイオフィルム研究の魅力. 実験医 2018; 36(16): 2823.

## III. 学会発表

- 1) 杉本真也, 山中邦俊<sup>1</sup>, 小椋 光<sup>1</sup>(<sup>1</sup> 熊本大), 水之江義充. 8型分泌装置に依存する Curli 形成の制御機構の解明. 第15回21世紀大腸菌研究会. 南陽, 5月.
- 2) 奥田賢一, 長堀隆一, 山田聡美, 杉本真也, 佐藤主税<sup>1</sup>, 佐藤真理<sup>1</sup>(<sup>1</sup> 産業技術総合研究所), 岩瀬忠行, 橋本和弘, 金城雄樹, 水之江義充. ペースメーカーより分離された *Propionibacterium acnes* が形成するバイオフィルムの生化学的性質と構造. 第32回日本バイオフィルム学会学術集会. 宇都宮, 7月.
- 3) Sugimoto S, Arita-Morioka K (Fukuoka Dent Coll), Terao A, Yamanaka K<sup>1</sup>, Ogura T<sup>1</sup> ( <sup>1</sup> Kumamoto Univ), Mizunoe Y, Kinjo Y. Regulation of bacterial amyloid biogenesis by molecular chaperones and proteases. International Symposium on "Proteins; from the Cradle to the Grave". Otsu, Aug.
- 4) 金城雄樹. (大会企画シンポジウム: アゲラスフィンから始まったNKT細胞研究と, その最前線) iNKT細胞を介する生体防御. 第62回日本薬学会関東支部大会. 東京, 9月.
- 5) 上野圭吾<sup>1</sup>, 大谷淑子<sup>1)2)</sup>, 柳原 尚<sup>1)2)</sup>, 清水公德<sup>2)</sup>(<sup>2</sup> 東京理科大), 定本聡太<sup>3)</sup>, 篠崎 稔<sup>3)</sup>, 澁谷和俊<sup>3)</sup>(<sup>3</sup> 東邦大), 金城雄樹, 宮崎義継<sup>1)</sup>(<sup>1</sup> 国立感染症研究所). (シンポジウム2: 菌種別の最近のトピックスと問題点) *Cryptococcus gattii* によるクリプトコックス症~基礎研究における最新の話題~. 第62回日本医真菌学会総会・学術集会. 東京, 9月.
- 6) 阿部雅広<sup>1)2)</sup>, 中村茂樹<sup>1)2)</sup>, 満山順一<sup>3)</sup>, 金城雄樹, 犬飼達也<sup>1)</sup>, 名木 稔<sup>1)</sup>, 梅山 隆<sup>1)</sup>, 山越 智<sup>1)</sup>, 賀来満夫<sup>3)</sup>(<sup>3</sup> 富山化学工業), 宮崎義継<sup>1)2)</sup>(<sup>1</sup> 国立感染症研究所, <sup>2</sup> 東北大). カンジダ眼内炎マウスモデ

ルでの *Candida albicans* 播種性感染・眼内炎に対する抗真菌薬 T-2307 有効性の検討. 第62回日本医真菌学会総会・学術集会. 東京, 9月.

- 7) 金城雄樹, 上野圭吾<sup>1</sup>, 定本聡太<sup>2)</sup>, 篠崎 稔<sup>2)</sup>, 大谷淑子<sup>1)3)</sup>, 柳原 尚<sup>1)3)</sup>, 清水公德<sup>3)</sup>(<sup>3</sup> 東京理科大), 澁谷和俊<sup>2)</sup>(<sup>2</sup> 東邦大), 宮崎義継<sup>1)</sup>(<sup>1</sup> 国立感染症研究所). (シンポジウム3: 真菌と宿主攻防の最前線) クリプトコックス・ガッティの莢膜多糖による免疫回避機構及び樹状細胞ワクチンを用いた感染防御機構の解析. 第62回日本医真菌学会総会・学術集会. 東京, 9月.
- 8) 柳原 尚<sup>1)2)</sup>, 上野圭吾<sup>1)</sup>, 大谷淑子<sup>1)2)</sup>, 清水公德<sup>2)</sup>(<sup>2</sup> 東京理科大), 宮崎義継<sup>1)</sup>(<sup>1</sup> 国立感染症研究所), 金城雄樹. 好中球による高病原性真菌 *Cryptococcus gattii* に対する殺菌機構. 第62回日本医真菌学会総会・学術集会. 東京, 9月.
- 9) 上野圭吾<sup>1)</sup>, 定本聡太<sup>2)</sup>, 篠崎 稔<sup>2)</sup>, 大谷淑子<sup>1)3)</sup>, 柳原 尚<sup>1)3)</sup>, 阿部雅広<sup>1)</sup>, 清水公德<sup>3)</sup>(<sup>3</sup> 東京理科大), 澁谷和俊<sup>2)</sup>(<sup>2</sup> 東邦大), 宮崎義継<sup>1)</sup>(<sup>1</sup> 国立感染症研究所), 金城雄樹. 高病原性クリプトコックス症に対するワクチンとその感染制御作用. 第62回日本医真菌学会総会・学術集会. 東京, 9月.
- 10) 大谷淑子<sup>1)</sup>, 上野圭吾<sup>1)</sup>, 柳原 尚<sup>1)2)</sup>, 清水公德<sup>2)</sup>(<sup>2</sup> 東京理科大), 宮崎義継<sup>1)</sup>(<sup>1</sup> 国立感染症研究所), 金城雄樹. 病原性真菌 *Cryptococcus gattii* の莢膜多糖による抗原被覆作用. 第62回日本医真菌学会総会・学術集会. 東京, 9月.
- 11) Chiba A, Mizunoe Y, Kinjo Y, Sugimoto S. Extracellular RNA contributes to robust biofilm organization. 8th ASM (American Society for Microbiology) Conference on Biofilms. Washington, D.C., Oct.
- 12) Sugimoto S, Arita-Morioka K<sup>1</sup>, Terao A, Yamanaka K<sup>2)</sup>, Ogura T<sup>2)</sup>(<sup>2</sup> Kumamoto Univ), Tanaka Y<sup>1)</sup>(<sup>1</sup> Fukuoka Dent Coll), Kinjo Y, Mizunoe Y. Regulation of bacterial amyloid biogenesis by multitasking molecular chaperon DnaK. 8th ASM (American Society for Microbiology) Conference on Biofilms. Washington, D.C., Oct.
- 13) 岩瀬忠行, 金城雄樹. バクテリオファージ由来遺伝子 pmoAB による宿主細菌の遺伝子発現と病原性のコントロール. 第135回成医会総会. 東京, 10月.
- 14) 金城雄樹. (教育講演8) 肺炎球菌感染症: ワクチンの研究. 第67回日本感染症学会東日本地方学術集会・第65回日本化学療法学会東日本支部総会合同学会. 東京, 10月.
- 15) 杉本真也, 山中邦俊<sup>1)</sup>, 小椋 光<sup>1)</sup>(<sup>1</sup> 熊本大), 水之江義充, 金城雄樹. バイオフィルム形成に重要なバクテリア細胞外アミロイド形成の制御機構. 第41回日本分子生物学会年会. 横浜, 11月.

- 16) 米本圭吾, 千葉明生, 杉本真也, 斎藤 充, 金城雄樹, 丸毛啓史, 水之江義充. 黄色ブドウ球菌のバイオフィルム・病原性における分泌タンパク質 Eap と細胞壁アンカータンパク質 SasG の多様な機能の解明. 第 41 回日本分子生物学会年会. 横浜, 11 月.
- 17) 金城雄樹. NKT 細胞の  $\alpha$  ガラクトシルセラミド類似細菌糖脂質の認識および感染免疫における役割. 第 24 回日本エンドトキシン・自然免疫研究会. 横浜, 12 月.
- 18) Takatsuka S<sup>1)</sup>, Hayashizaki K, Ueno K<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> NIID), Kubo M (Tokyo Univ Sci), Kinjo Y. The critical role of IL-21+ NKT cells in the formation of germinal center B cells by a protein-based pneumococcal vaccine. 第 47 回日本免疫学会学術集会. 福岡, 12 月.
- 19) 金城雄樹. (特別講演 1) 高病原クリプトコックスに対する感染防御機構. 第 2 回東北医真菌研究会. 仙台, 12 月.
- 20) 金城雄樹, 高塚翔吾<sup>1)</sup>, 川久保俊<sup>1)</sup>, 林崎浩史, 宮崎義継<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> 国立感染症研究所). 糖脂質に着目した肺炎球菌感染防御. 第 5 回糖鎖免疫研究会. 東京, 2 月.

## 熱帯医学講座

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

### 教育・研究概要

#### I. マウスに慢性感染する消化管寄生線虫に対する新しい再感染防御

ヒトの消化管寄生線虫感染モデルとしてマウスの小腸に慢性感染する *Heligmosomoides polygyrus* が利用されている。本線虫は、宿主に飲み込まれた感染幼虫が小腸組織に侵入し筋層で発育後、8日頃に成熟して管腔へ戻り2ヶ月以上寄生する。この感染を駆虫薬投与で終息して4週後に再感染させると、二度目に感染させた *H. polygyrus* は管腔に戻って1週間も経たないうちに宿主免疫によって排除されることから、とくに再感染防御モデルとしてしばしば用いられている。しかしながら、筋層で発育している感染後6日の *H. polygyrus* を初感染と再感染で比較すると、後者で少ないことがわかった。これは、再感染させた感染幼虫が粘膜組織に侵入できない可能性を示している。このことを確認する目的で感染後1日から6日までの感染動態を調べた。その結果、予想外に感染後1日にはほとんどが胃粘膜組織から回収され、2日からは小腸組織を6等分したうちの上部1/6に最も多く存在していた。感染後1日の回収される総数に初感染と再感染で差を認めないが、2日の小腸上部1/6からの回収数に両方で差を認め、6日には有意に再感染で少なかった。これは、再感染時の胃粘膜への侵入によって免疫記憶が刺激され、1日から2日にかけて *H. polygyrus* が胃から小腸上部1/6に移動する際に、粘膜侵入を阻止するという形で再感染防御が起きていると考えられる。この新しい再感染防御に特異性があるのか明らかにできていないが、この機序を明らかにすることによって新しい粘膜防御相を提示できる可能性がある。

#### 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 は長い歴史を持つが、ヒトの創傷治療に適したマゴットの選抜や解析はこれまでおこなわれていない。そこで本研究ではヒト創傷治療に短期間で高い治療効果を上げる MDT の開発に向け、ヒト壊死組織に適応性の高いマゴット系統の樹立と解析を進めている。これまでに、ヒト遺体から採取した野生由来の新規ヒロズキンバエ系統を複数系統樹立し、治療用標準系統を対照としてデブリードマン能力および創傷再生能力の比較をおこない、系統の評価を実施した。この結果、新規ヒロズキンバエ系統は、治療用標準系統と比較しヒト組織をより多く摂食することから、高いデブリードマン能力をもつと考えられた。また、これら新規系統マゴット外分泌液を培養細胞に添加した群では、標準系統の外分泌液添加群と比較して、細胞増殖がより促進されることも明らかにした。つまり、新規系統は外分泌液による創傷治癒能力がより高い可能性が示唆された。そこで、このような新規系統がもつ高いデブリードマン能力と肉芽形成能を支える分子基盤を明らかにするため、新規系統と治療用標準系統を対象に、RNA シーケンス解析による網羅的遺伝子発現比較解析をおこなった。その結果、新規系統では 1,623 個の遺伝子が高く発現しており、1,370 個の遺伝子発現量は低いことが示された。従って、新規系統は現在の治療用標準系統と異なる遺伝子発現パターンを有することが明らかとなった。今後、本研究で見出された野生由来系統等の解析を進め、効果的な MDT に関与する遺伝的背景とその候補遺伝子が同定できれば、遺伝子改変技術により機能を増強したヒロズキンバエ系統の作出が可能になると期待される。

### Ⅲ. 昆虫病原性糸状菌による蚊行動制御メカニズム

デング熱などの感染症は蚊の吸血行動によって媒介される。このため、アフリカなどは蚊の防除を目的として DDT などの合成化学殺虫剤の屋内壁への残留噴霧、および殺虫剤練り込み蚊帳法が势力的に実施されている。しかし、これら合成化学殺虫剤に対する蚊の感受性低下や著しい抵抗性の発達を確認されており、従来の化学農薬中心の防除では十分な効果が得られず、薬効の喪失が懸念されている。そこで、生物防除資材であり農業害虫防除の場面で広く利用されてきた真菌などの昆虫寄生菌に注目した。真菌の中には蚊類に寄生し死に至らしめる昆虫寄生菌が存在する。本研究では、昆虫寄生性真菌の一種である *Beauveria bassiana* について、蚊操作性（病原性・行動）について分子生物学的・生化学的解析

を試みた。日本国内および西アフリカのブルキナファソで採集した蚊から分離した昆虫寄生菌をネッタイシマカに感染させ、感染後からの生存率を精査した。その結果、B60-2 感染蚊は他の菌株感染蚊と比較して高い致死率を示した。さらに B60-2 株の高い病原性因子を明らかにするため、B60-2 株と B9-3-1 株（病原性の低い菌株）を用いて培養上清中に分泌されるタンパクの比較成分分析を実施することで、B60-2 株において特異的に分泌される候補分子を見出した。さらなる解析により、*B. bassiana* 側の病原性因子とその機能の解明により、新規ベクターコントロール法の確立に貢献することが期待される。

### Ⅳ. ヤブカにおける吸血行動制御機構

蚊の吸血行動は、感染症の病原体である寄生虫やウイルスがヒトや動物へと伝播する根源の行動である。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。吸血前に蚊が吸血標的へと誘引される機構の研究は盛んであり、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が解明されている。しかし、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から、これらの要素の相乗効果が示唆されている。このため、現段階では吸血標的に寄らない蚊を人為的に作出することは困難である。そこで本研究では吸血を制御する分子機序の解明を目指すことにより、従来とは異なった作用点で蚊の行動を操作するための基盤を築く。蚊は数分の吸血前後で同じ標的に対して誘因と逃避という真逆の行動を示すため、吸血開始と停止は、標的認識の下層にある誘引と回避のスイッチングと関連していると考えられる。

吸血前後の行動シフトを制御している分子を探索するために、吸血前後で発現が変動している分子を RNAseq 解析によって明らかにした。ネッタイシマカの頭部を用いて解析を行ったところ、吸血後に発現変動する分子として、シャペロンタンパク質や自然免疫に関わる分子群が多数得られた。加えて興味深い分子として、味覚制御を行う可能性のある transient receptor potential like (TRPL) と嗅覚制御を行う可能性のある dual specificity tyrosine phosphorylation regulated kinase 2 (DYRK2) が得られた。現在これら 2 種の遺伝子に関して、CRISPR/Cas9 を用いてネッタイシマカの変異体作製を完了したところである。今後これらの変異体の吸血行動を観察することにより、吸血に与える影響を検証する。また、TRPL は、ショウジョウバエに



において、クスノキ精油であるカンファーによって直接的に活性化されることが報告されていたため、ネッタイシマカ TRPL もカンファーによって活性化されるかを検討した。ネッタイシマカ TRPL を一過的に発現したショウジョウバエ S2 細胞にカンファーを添加してカルシウムイメージングを行ったところ、カンファー添加 5～30 秒後に蛍光の上昇が観察され、ネッタイシマカ TRPL がカンファーに反応していることが判明した。また、吸血促進剤である ATP 緩衝液にカンファーを添加したものをネッタイシマカに擬似的に吸血させたところ、ATP 緩衝液のみを吸血させた際に比べて吸血率が減少した。この際に、溶液に針を刺して味見する過程には異常が観察されなかったため、ネッタイシマカは味覚的にカンファーを忌避していること、さらにその受容には TRPL が関与していることが示唆された。上述の TRPL 変異体にカンファーを疑似吸血させることにより、今後カンファー認識に関わる TRPL の機能も解明する予定である。

## 「点検・評価」

### 1. 研究について

講座が対象とする研究領域は、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細菌、原虫、蠕虫まで多岐に渡り、中間宿主等も取り揃えていること、感染実験に特化した各種実験室を有してい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。4 年目を迎えた AMED のプロジェクト研究費により、本年度から昆虫生態学のキャリアを有するポスドク研究者 1 名が参画し、衛生動物学の研究遂行体制が強化された。また、新たに 1 名の本学大学院博士課程学生が加入し、若手感染症研究者のリソースとして研鑽を積んでいる。新規研究課題の立ち上げや既存課題の進展に際し、研究材料の導入や技術の習得、共同研究の受入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、媒介蚊種における CRISPR/Cas9 によるゲノム編集技術が実質化され、病原体・宿主間相互作用や、蚊の神経科学・生理学的特徴などの解析を目指した関連実験の幅が飛躍的に広がったことである。また、十年来共同研究を実施している西アフリカ・ブルキ

ナファソ国において、国立ワガ第一大学に設置した本学サテライトラボを積極的に活用している。これにより、デングウイルス媒介ヤブカを対象にしたゼノモニタリングを実施し、媒介蚊側から流行状況を推測する方法の確立に成功する等、国際共同研究がさらに進展した。また、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。同シンポジウムは本学の支援を受け 5 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プラットフォームとして大いに機能している。熱帯医学は寄生虫学・医動物学・感染症学などを内包し、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需要に応え、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（特にトリパノソーマ症・リーシュマニア症などグローバルな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適宜改良を加えて実施した。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。また、医学科学生のキャリアパスの多様化に伴い、将来の海外での活動を指向する学生に向けた、講座独自の海外渡航支援を本年度も実施した。コース研究室配属の枠組みを利用し、大学間協定を結んでいる国立ワガ第一大学において、医学科 3 年生 2 名が教員同伴のもと医学研究を約 2 週間実施した。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Kametani Y<sup>1)</sup>, Yamada Y<sup>1)2)</sup> (<sup>1</sup> Tokai Univ), Takabayashi S<sup>3)</sup>, Kato H<sup>3)</sup> (<sup>3</sup> Hamamatsu Univ Sch Med), Ishiwata K, Watanabe N, Sasaki E<sup>2)</sup> (<sup>2</sup> Central Inst Experimental Animals), Habu S (Juntendo Univ). The response of common marmoset immunity against cedar pollen extract. *BioSci Trends* 2018; 12(1): 94-101.
- 2) Kouguchi H<sup>1)</sup>, Irie T<sup>1)</sup>, Matsumoto J (Nihon Univ), Furuoka H (Obihiro Univ Agriculture Veterinary Med), Ishiwata K, Nakao R (Hokkaido Univ), Yagi K<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> Hokkaido Inst Public Health). Gene expression profiles of the small intestinal mucosa of dogs repeatedly infected with the cestode *Echinococcus multilocularis*. *Data Brief* 2018; 17: 180-3.
- 3) Nagashima K<sup>1)</sup>, Yamano Y<sup>1)</sup>, Sugimoto S<sup>1)</sup>, Ishiwata K, Kanuka H, Otsuka H (Yasuda Women's Univ), Matsunami K<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> Hiroshima Univ). Nematocidal compounds of *Peperomia japonica*. *Phytochemistry Lett* 2018; 27: 30-5.
- 4) Tabakawa Y<sup>1)</sup>, Ohta T<sup>1)</sup>, Yoshikawa S<sup>1)</sup>, Robinson EJ (Imperial Coll London), Yamaji K, Ishiwata K, Kawano Y<sup>1)</sup>, Miyake K<sup>1)</sup>, Yamanishi Y<sup>1)</sup>, Ohtsu H (Tekiju Rehabilitation Hosp), Adachi T<sup>1)</sup>, Watanabe N, Kanuka H, Karasuyama H<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> Tokyo Med Dent Univ). Histamine released from skin-infiltrating basophils but not mast cells is crucial for acquired tick resistance in mice. *Front Immunol* 2018; 9: 1540.
- 5) Obata-Ninomiya K<sup>1)</sup>, Ishiwata K, Nakao H<sup>1)</sup>, Endo Y<sup>1)</sup>, Ichikawa T<sup>1)</sup>, Onodera A<sup>1)</sup>, Hirahara K<sup>1)</sup>, Okamoto Y<sup>1)</sup>, Kanuka H, Nakayama T<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> Chiba Univ). CXCR6<sup>+</sup>ST2<sup>+</sup> memory T helper 2 cells induces the expression of major basic protein in eosinophils to reduce the fecundity of helminth. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2018; 115(42): E9849-58.
- 6) Kido T, Ishiwata K, Suka M, Yanagisawa H. Inflammatory response under zinc deficiency is exacerbated by dysfunction of the T helper type 2 lymphocyte-M2 macrophage pathway. *Immunology* 2019; 156(4): 356-72. Epub 2019 Jan 21.
- 7) Ote M, Kanuka H. A highly secure method for rearing *Aedes aegypti* mosquitoes. *Trop Med Health* 2018; 46: 16.

### II. 総説

- 1) Yamaji K, Aonuma H, Kanuka H. Distribution of tick-borne diseases in Japan: past patterns and implications for the future. *J Infect Chemother* 2018;

24(7): 499-504.

### III. 学会発表

- 1) 橋本晃生, 吉田拓磨, 大塚沙緒里, 青沼宏佳, 嘉糠洋陸. ヒロズキンバエ系統改良による新規マゴツセラピー法の開発. 日本昆虫学会第78回大会. 名古屋, 9月.
- 2) Hashimoto K, Aonuma H, Kanuka H. Fly for medicine: a new *Lucilia sericata* strain for maggot debridement therapy. 13th Japanese Drosophila Research Conference (JDRC13). Kyoto, Sept.
- 3) 橋本晃生, 吉田拓磨, 青沼宏佳, 西郷暁生, 杉本紗里, 大塚沙緒里, 岩橋公晴, 宮脇剛司, 嘉糠洋陸. 東京都下のヒロズキンバエ地域個体群におけるヒト組織摂食量変異と大型化. 第6回日本マゴツセラピー症例検討会. 京都, 12月.
- 4) 石渡賢治. (教育講演) 宿主-寄生体相互作用の魅力. 第78回日本寄生虫学会東日本支部大会. 下野, 10月.
- 5) 大手 学, 嘉糠洋陸. ボルバキアによる宿主母性RNAとRNAウイルスの制御. 第63回日本応用動物昆虫学会大会. つくば, 3月.
- 6) Ote M, Kanuka H. Vector control strategies utilizing symbiotic bacteria *Wolbachia*. The 3rd International Joint Symposium Promotion of Infectious Disease Research Cooperation between Africa and Japan toward Science, Technology and Innovation. Accra, Nov.
- 7) Ote M, Minakuchi M, Kanuka H. RNAs as potential targets for *Wolbachia*-mediated phenomena. *Wolbachia* Conference 2018. Salem, June.
- 8) 大手 学, 水口萌子, 嘉糠洋陸. 共生細菌ボルバキアによるヤブカでのRNAウイルス抑制機構. 第53回日本脳炎ウイルス生態学研究会. 下都賀郡, 6月.
- 9) 高柳咲乃, 岡本直樹<sup>1)</sup>, 山中直岐<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> カリフォルニア大リバーサイド校), 嘉糠洋陸. Dissecting overwintering mechanism of Asian tiger mosquito, *Aedes albopictus*. 第30回高遠シンポジウム. 伊那, 8月.
- 10) 高柳咲乃, 岡本直樹<sup>1)</sup>, 山中直岐<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> カリフォルニア大リバーサイド校), 嘉糠洋陸. ヒトスジシマカ卵の越冬メカニズムにおける遺伝的基盤の解明. 第6回生態進化発生コロキウム. 東京, 12月.

## 環境保健医学講座

講座担当教授：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
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. CHL/IU 細胞を用いた金属酸化物ナノ粒子の変異原性に関する検討

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，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ナノ粒子（CeO<sub>2</sub>）について変異原性試験を行ってきたが，今回我々は generation が多く存在する PAMAM デンドリマーの Generation 0 について，CHL/IU 細胞を用いた *in vitro* 小核試験を行った。その結果，短時間処理法の代謝活性化系において溶媒対照群と比較して小核誘発頻度の増加が見られた。今後更に，世代の上がった PAMAM デンドリマーについても安全性の評価を継続する必要がある。

また，これら金属酸化物ナノ粒子が細胞の構造に影響を与えるかどうかを観察するために，透過型電子顕微鏡（TEM）を用いて検討を行った。その結果，小核試験で小核の誘発が認められた ZeO<sub>2</sub> nano については，ミトコンドリア傷害（マトリックスの濃縮とクリステ密度の増加を伴うミトコンドリアの萎縮）が見られた。しかし，小核の誘発が認められなかった CeO<sub>2</sub> nano および Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> nano については，ミトコンドリア傷害は見られなかった。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。

##### 2. ダイオキシン毒性の発現機序解明

外来異物に対しセンサーとして働くタンパク質 AhR は，リガンドに結合して活性化することによって，授乳期のマウスに PGE<sub>2</sub> 合成系亢進を伴う水腎症が発症する。この現象について，AhR のどのよ

うな働きが腎異常を引き起こすのか不明であった。そこで，AhR の核移行シグナル欠損体を用いた実験研究を実施し，この AhR 変異体を発現する細胞において cPLA<sub>2</sub>α 活性化が生じないこと，同マウスにおいて PGE<sub>2</sub> 合成系亢進と水腎症が生じないことを明らかにした。このことから，AhR の転写因子機能のみならず細胞質における cPLA<sub>2</sub>α 活性化が核移行と共役して生じる可能性が示された。

##### 3. 高気圧作業における減圧ストレス

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。

##### 4. 亜鉛欠乏症における胸腺萎縮に対するマクロファージの関与とインターロイキン（IL）-4 投与の効果

日本人の食生活の変化・偏りにより必須微量元素「亜鉛」の欠乏が問題となっている。先行研究において，亜鉛欠乏ラットで観察される炎症反応に対して IL-4 の投与または亜鉛補充を行うことで，Th2 リンパ球-M2 マクロファージ経路の機能が回復し炎症反応が抑制されることを報告した。この際に，従来から指摘されている亜鉛欠乏の胸腺の相対重量の減少が緩和されることを発見した。そこで本研究では，IL-4 投与と亜鉛補充を実施した亜鉛欠乏ラットの胸腺萎縮緩和の機序をマクロファージサブタイプの視点から検討した。結果として，CD4<sup>+</sup>；CD8<sup>+</sup> 細胞数は亜鉛欠乏食群のみ減少した。CD4<sup>-</sup>；CD8<sup>-</sup> 細胞数，アポトーシス，M0，M1，M2 マクロファージの細胞数は，亜鉛欠乏食群で有意に増加し，IL-4 投与群及び亜鉛補充群は有意な変化は示さなかった。これらの結果から，亜鉛欠乏ラットに IL-4 投与あるいは亜鉛補充を施すことで胸腺の相対重量の減少の緩和だけでなく，胸腺の成熟 T リンパ球数に関しても回復することが示唆された。また，IL-4 投与または亜鉛補充を施すことで M1 マクロファージ数が著しく減少した。従って，M1 マクロファージによる炎症反応が抑制されたことで胸腺の萎縮が緩和されている可能性がある。

##### 5. 金属酸化物ナノ粒子の解析

ZnO<sub>2</sub> ナノ粒子をヒトケラチノサイトにばく露させ，放出される細胞外小胞について解析した。DLS

法で粒径を測定すると ZnONPs 曝露時の EV 粒径は非曝露時に比べて小さくなっていた。SDS-PAGE によりタンパク質成分を解析したところ、分子量 80-90kD 付近に ZnONPs 曝露細胞由来 EV 特異的なバンドが観察された。これをピックアップし、質量分析計で分析すると、セラチン 1/2/5/6B/9/10 などがヒットした。

#### 6. 食品成分によるがん細胞の増殖抑制効果

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。本年度はヒト大腸がん細胞由来 HT-29 細胞に instant coffee powder (ICP) をばく露させた際の増殖抑制効果について、細胞周期停止とがん抑制遺伝子 p21 の発現誘導が少なくとも部分的には関与していることを報告した。

#### 7. 亜鉛欠乏食による病態発症における Sirt1 の役割

近年、日本人の食生活の変化などに伴う亜鉛不足が問題となっている。そこで、我々は亜鉛欠乏が様々な転写を制御する Sirt1 に及ぼす影響について、亜鉛欠乏ラットの肝臓を解析した。その結果、亜鉛欠乏時に Sirt1 の遺伝子発現抑制が認められると同時に、Sirt1 の発現が糖代謝に関与する遺伝子と高い相関性を示すことが明らかとなった。今後、Sirt1 が亜鉛欠乏時にこれらの遺伝子発現を実際に制御するか否か検討を行う。

## 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について、フレームとデザインを変えた複数種類メッセージの比較評価を実施した。受診意図を高める効果は、治療の必要を直接的に表現した損失フレーム loss-framed のメッセージが最も大きく、イラストやカラーなどのデザインが効果を増強する可能性があることが明らかになった。

### 2. 業務に起因する脳・心臓疾患、精神障害・自殺、及び事故の実態分析

労働時間以外の職務要因や生活要因の影響を調整したうえで、長時間労働および睡眠関連問題とヒヤリハット・事故との関連を検討した。運輸・郵便業を中心に、長時間労働や睡眠問題がある労働者で事故・ヒヤリハット経験が有意に多くなっていた。長時間労働を中心とする業務の過重性を軽減することで、業務中のヒヤリハット・事故の減少につながる

可能性が示唆された。

### 3. 臨床調査個人票を用いた難病の疫学研究

指定難病の医療費助成申請時に提出される診断書（臨床調査個人票）情報を用い、2008年度の神経線維腫症1型（NF1）の新規申請患者について、5年度分のフォローアップデータセットを作成・分析した。新規申請時点で0～19歳の事例において悪化事例の割合及び発生率が高く、その多くは神経症状および骨病変の高度の異常によるものであった。

### 4. 異食症に対するボラブレジンの効果

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。ボラブレジンは亜鉛と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、異食症に対するボラブレジンの有効性を検証する臨床試験を実施した。

### 5. 過食症に対するボラブレジンの効果

ボラブ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ことから、過食性障害または神経性過食症を有する患者を対象に、ボラブレジンの有効性を検証する臨床試験を実施した。

### 6. 2型糖尿病患者における受診時の食後高血糖と総死亡・癌死亡との関連

実臨床において、総死亡・癌死亡に対する受診時の食後高血糖の影響を評価した。朝食後2時間±30分の血糖値（2h-PBBG）を指標とし、初診から1年間に測定した初回の2h-PBBGと初診から3年間の平均2h-PBBGを用いて総死亡・癌死亡との関連を調べた。来院時の食後高血糖は、HbA1c値とは独立して2型糖尿病患者における総死亡および癌死亡と関連している可能性がある。

## 「点検・評価」

### 1. 教育

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

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、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) Kanai T, Ito Z, Oji Y<sup>1)</sup>, Suka M, Nishida S, Takakura K, Kajihara M, Saruta M, Fujioka S, Misawa T, Akiba T, Yanagisawa H, Shimodaira S (Kanazawa Med Univ), Okamoto M<sup>1)</sup>, Sugiyama H<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> Osaka Univ), Koido S. Prognostic significance of Wilms' tumor 1 expression in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma. *Oncol Lett* 2018; 16(2) : 2682-92.
- 2) 須賀万智, 山内貴史, 柳澤裕之, 石川智之, 丸毛啓史. 「治療と職業生活の両立支援」制度を運用していくうえで取り組むべき課題 臨床医と企業への聞き取り調査から. *日医師会誌* 2018; 147(7) : 781-6.
- 3) 須賀万智, 山内貴史, 和田耕治 (国際医療福祉大), 柳澤裕之. 治療と仕事の両立支援の現状と課題～労働者と経営者に対するアンケート調査. *産業衛誌* 2019; 61(2) : 59-68.
- 4) Suka M, Yamauchi T, Yanagisawa H. Age differences in health behavior and weight changes in Japanese workers: 1-year follow-up study. *J Occup Environ Med* 2018; 60(9) : 839-46.
- 5) Suka M, Yamauchi T, Yanagisawa H. Comparing responses to differently framed and formatted persuasive messages to encourage help-seeking for depression in Japanese adults: a cross-sectional study with 2-month follow-up. *BMJ Open* 2018; 8(11) : e020823.
- 6) Taniuchi A<sup>1)</sup>, Igarashi S<sup>1)</sup>, Suka M, Kudo Y (Int Univ Health Welfare), Ishizuka B<sup>1)</sup>, Suzuki N<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> St. Marianna Univ Sch Med). Psychogenetic factors most correlated with menopausal symptoms among Japanese women: results of two cross-sectional community surveys ten years apart. *日女性医会誌* 2018; 26(1) : 34-44.
- 7) Yamauchi T, Sasaki T<sup>1)</sup>, Yoshikawa T<sup>1)</sup>, Matsumoto S<sup>1)</sup>, Takahashi M<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> Natl Inst Occupational Safety Health). Incidence of overwork-related mental disorders and suicide in Japan since 2010. *Occup Med (Lond)* 2018; 68(6) : 370-7.
- 8) Yamauchi T, Sasaki T<sup>1)</sup>, Yoshikawa 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. Differences in work-related adverse events by sex and industry in cases involving compensation for mental disorders and suicide in Japan from 2010 to 2014. *J Occup Environ Med* 2018; 60(4) : e178-82.
- 9) Ikeda H<sup>1)</sup>, Kubo T<sup>1)</sup>, Sasaki T<sup>1)</sup>, Liu X<sup>1)</sup>, Matsuo T<sup>1)</sup>, So R<sup>1)</sup>, Matsumoto S<sup>1)</sup>, Yamauchi T, Takahashi M<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> Natl Inst Occupational Safety Health). Cross-sectional Internet-based survey of Japanese permanent daytime workers' sleep and daily rest periods. *J Occup Health* 2018; 60(3) : 229-35.
- 10) 高井美智子 (埼玉医科大), 川本静香 (山梨大), 山内貴史, 川野健治 (立命館大), 小高真美 (上智大), 福永龍繁 (東京都監察医務院), 松本俊彦 (国立精神・神経医療研究センター), 竹島 正 (川崎市精神保健福祉センター). 自殺発生から間もない遺族に求められる支援の探索的検討 心理学的剖検研究における自死遺族の語りから. *自殺予防と危機介入* 2019; 39(1) : 124-31.
- 11) Takao T<sup>1)</sup>, Inoue K (Tama-Hokubu Med Ctr), Suka M, Yanagisawa H, Iwamoto Y<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> Inst Adult Diseases Asahi Life Foundation). Optimal cutoff values of fasting plasma glucose (FPG) variability for detecting retinopathy and the threshold of FPG levels for predicting the risk of retinopathy in type 2 diabetes: a longitudinal study over 27 years. *Diabetes Res Clin Pract* 2018; 140 : 228-35.
- 12) Takao T<sup>1)</sup>, Takahashi K<sup>1)</sup>, Suka M, Suzuki N<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> Inst Adult Diseases Asahi Life Foundation), Yanagisawa H. Association between postprandial hyperglycemia at clinic visits and all-cause and cancer mortality in patients with type 2 diabetes: a long-term historical cohort study in Japan. *Diabetes Res Clin Pract* 2019; 148 : 152-9.
- 13) Li L<sup>1)</sup>, Hasegawa H<sup>2)</sup>, Inaba N<sup>2)</sup>, Yoshioka W, Chang D<sup>1)</sup>, Liu JX<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> China Academy Chinese Med Sci), Ichida K (Tokyo Univ Pharm Life Sci). Diet-induced hyperhomocysteinemia impairs vasodilation in 5/6-nephrectomized rats. *Amino Acids* 2018; 50(10) : 1485-94.
- 14) Fujisawa N<sup>1)</sup>, Yoshioka W, Yanagisawa H, Tohyama C<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> Univ Tokyo). Significance of AHR nuclear translocation sequence in 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin-induced cPLA<sub>2</sub> activation and hydroneph-

rosis. Arch Toxicol 2019; 93(5) : 1255-64. Epub 2019 Feb 21.

- 15) Yanagisawa H, Seki Y, Yogosawa S, Takumi S, Shimizu H, Suka M. Potential role of mitochondrial damage and S9 mixture including metabolic enzymes in ZnO nanoparticles-induced oxidative stress and genotoxicity in Chinese hamster lung (CHL/IU) cells. Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen 2018; 834 : 25-34.
- 16) Suzuki T, Inokuchi R, Hanaoka K, Suka M, Yanagisawa H. Dexmedetomidine use during epiduroscopy reduces fentanyl use and postoperative nausea and vomiting: a single-center retrospective study. SAGE Open Med 2018; 6 : 1-8.
- 17) Suzuki K, Kobayashi N, Ogasawara Y, Shimada T, Yahagi Y, Sugiyama K, Takahara S, Saito T, Minami J, Yokoyama H, Kamiyama Y, Katsube A, Kondo K, Yanagisawa H, Aiba K, Yano S. Clinical significance of cancer-related fatigue in multiple myeloma patients. Int J Hematol 2018; 108(6) : 580-7.
- 18) Kido T, Ishiwata K, Suka M, Yanagisawa H. Inflammatory response to zinc deficiency may be related to the number of white blood cells and platelets. 微量栄養素研究 2018 ; 35 : 6-10.
- 19) Kido T, Ishiwata K, Suka M, Yanagisawa H. Inflammatory response under zinc deficiency is exacerbated by dysfunction of the T helper type 2 lymphocyte-M2 macrophage pathway. Immunology 2019 ; 156(4) : 356-72. Epub 2019 Jan 21.
- 20) Kobayashi N, Nishiyama T (Otemachi Sakura Clin), Yamauchi T, Shimada K, Suka M, Kondo K, Yanagisawa H. Attenuation of human herpesvirus 6B reactivation by aging. J Med Virol 2019; 91(7) : 1335-41. Epub 2019 Feb 27.
- 21) Nomura K, Karita K, Araki A, Nishioka E, Muto G, Iwai-Shimada M, Nishikitani M, Inoue M, Tsurugano S, Kitano N, Tsuji M, Iijima S, Ueda K, Kamijima M, Yamagata Z, Sakata K, Iki M, Yanagisawa H, Kato M, Inadera H, Kokubo Y, Yokoyama K, Koizumi A, Otsuki T. For making a declaration of countermeasures against the falling birth rate from the Japanese Society for Hygiene: summary of discussion in the working group on academic research strategy against an aging society with low birth rate. Environ Health Prev Med 2019; 24(1) : 14.

## II. 総 説

- 1) 山内貴史, 高橋正也<sup>1)</sup>, 梅崎重夫<sup>1)</sup>, 吉川 徹<sup>1)</sup> ( <sup>1)</sup> 労働者健康安全機構), 須賀万智, 柳澤裕之. 過重

労働と健康・安全に関する知見から 東京 2020 オリンピック・パラリンピックを支える人々の健康安全対策. DIO: data information opinions 2018 ; 340 : 4-9.

- 2) 山内貴史, 梅崎重夫<sup>1)</sup>, 平岡伸隆<sup>1)</sup> ( <sup>1)</sup> 労働者健康安全機構), 高橋邦彦 (名古屋大), 須賀万智, 柳澤裕之. 過重労働・疲労と業務上の事故. 産業医学ジャーナル 2018 ; 41(5) : 124-7.
- 3) 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. 【過労死防止学会が現代日本に提起するもの】自殺対策全体からみた過労自殺の防止. Prog Med 2018 ; 38(4) : 379-85.
- 4) 柳澤裕之, 須賀万智. 【老年医学 (下) - 基礎・臨床研究の最新動向 -】高齢者の救急医療 低体温症, 凍瘡・凍傷. 日臨 2018 ; 76(増刊 7 老年医学 (下)) : 663-7.

## III. 学会発表

- 1) Suka M, Yanagisawa H. (Oral) Age trends in prevalence of cardiovascular risk factors and stages of health behavior change in Japanese adult women. 16th World Congress of Menopause. Vancouver, June.
- 2) 須賀万智. (奨励賞受賞講演) 日本人のヘルスリテラシーの評価とヘルスコミュニケーションの推進に関する研究. 第 77 回日本公衆衛生学会総会. 郡山, 10 月.
- 3) 須賀万智, 山内貴史, 柳澤裕之. (口頭) 治療と仕事の両立に関するアンケート調査: 一般企業の労働者の意識と現状. 第 89 回日本衛生学会総会. 名古屋, 2 月.
- 4) 関 良子, 須賀万智, 柳澤裕之. (ポスター) チャイニーズハムスター雌肺線維芽細胞を用いた酸化アルミニウムナノ粒子と酸化セリウムナノ粒子の小核試験および染色体異常試験. 第 91 回日本産業衛生学会. 熊本, 5 月.
- 5) 関 良子, 須賀万智, 柳澤裕之. (ポスター) ポリアミドアミン (PAMAM) デンドリマーの変異原性評価. 第 89 回日本衛生学会総会. 名古屋, 2 月.
- 6) Yamauchi T, Yoshikawa T<sup>1)</sup>, Sasaki T<sup>1)</sup>, Matsumoto S<sup>1)</sup>, Takahashi M<sup>1)</sup>, Kan C<sup>1)</sup> ( <sup>1)</sup> Natl Inst Occupational Safety Health), Suka M, Yanagisawa H. (Oral) Overwork-related mental disorders and suicide among local public employees in Japan, 2010-2014. The 28th Korea China Japan Conference on Occupational Health. Incheon, June.
- 7) 山内貴史, 佐々木毅<sup>1)</sup>, 吉川 徹<sup>1)</sup>, 高橋正也<sup>1)</sup>, 菅絵美<sup>1)</sup> ( <sup>1)</sup> 労働者健康安全機構), 須賀万智, 柳澤裕之. (ポスター) 2010 年以降のわが国における過労自殺の労災認定事案の分析. 第 29 回日本疫学会学術総会. 東京, 1 月.
- 8) 山内貴史, 吉川 徹<sup>1)</sup>, 佐々木毅<sup>1)</sup>, 松元 俊<sup>1)</sup>,

- 高橋正也<sup>1)</sup>, 菅知絵美<sup>1)</sup>(<sup>1</sup> 労働者健康安全機構), 須賀万智, 柳澤裕之。(口頭) 2010年~2014年のわが国における過労自殺を含む精神疾患等の公務災害認定事案の実態. 第91回日本産業衛生学会. 熊本, 5月.
- 9) 榮 兼作, 須賀万智, 柳澤裕之。(ポスター) 過食性障害と神経性過食症に対するポラブレジンクの効果. 第29回日本微量元素学会学術集会. 名古屋, 7月.
- 10) Takao T<sup>1)</sup>, Takahashi K<sup>1)</sup>, Suka M, Suzuki N<sup>1)</sup>, Kimura K<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> Inst Adult Diseases Asahi Life Foundation), Yanagisawa H. (Poster) Association between postprandial hyperglycemia at clinic visits and cancer mortality in patients with type 2 diabetes. 54th Annual Meeting of the European Association for the Study of Disease. Berlin, Oct.
- 11) 吉岡 亘, 木戸尊將, 池上雅博, 柳澤裕之。(ポスター) 炭酸リチウムによる尿濃縮障害を伴う水腎症. 第91回日本産業衛生学会. 熊本, 5月.
- 12) 望月 徹, 池田知純, 柳澤裕之。(口頭) 水上減圧法の運用管理. 第53回日本高気圧環境・潜水医学会学術総会. 旭川, 12月.
- 13) 与五沢真吾, 柳澤裕之。(口頭) インスタントコーヒーのヒト大腸がん培養細胞増殖抑制効果. 第91回日本産業衛生学会. 熊本, 5月.
- 14) 木戸尊將, 笠井辰也, 梅田ゆみ, 妹尾英樹, 齋藤美佐江, 相磯成敏, 福島昭治, 柳澤裕之。(口頭) 多層カーボンナノチューブ全身吸入曝露の肺と脾臓のM1/M2マクロファージの関与. 第91回日本産業衛生学会. 熊本, 5月.
- 15) 松原龍輔, 西ヶ谷温希, 丸山恭平, 花輪 和, 太田眞, 佐藤芳孝, 藤枝 隆, 清水英佑, 柳澤裕之。(ポスター) 慈恵医大疫学研究会による茨城県常陸太田市に於ける健康調査と生活習慣改善の取り組み (第十一報). 第9回日本プライマリ・ケア連合学会学術大会. 津, 6月.
- 16) 木戸尊將, 石渡 賢, 与五沢真吾, 吉岡 亘, 須賀万智, 柳澤裕之。(口頭) 亜鉛欠乏症における胸腺委縮に対するマクロファージの関与とIL-4投与の効果. 第25回日本免疫毒性学会. つくば, 9月.
- 17) 木戸尊將, 柳澤裕之。(口頭) 亜鉛過剰摂取による尿管閉塞性腎症進展に機序に対するPDGFR阻害剤の効果. 第89回日本衛生学会学術総会. 名古屋, 2月.
- 18) 吉岡 亘, 川口達也, 藤澤希望, 遠山千春, 柳澤裕之。(ポスター) ダイオキシン曝露による水腎症に胎児期と授乳期の病態と原因遺伝子の違い. 第89回日本衛生学会学術総会. 名古屋, 2月.
- 19) 柳澤裕之。(日本糖尿病学会共同シンポジウム: あなたの職場に忍び寄るサイレントキラー糖尿病-発症予防と重症化阻止-) 糖尿病の予防戦略. 第91回日本産業衛生学会. 日本糖尿病学会合同シンポジウム, 熊本, 5月.
- 20) 柳澤裕之。(公募企画1: 治療と仕事の両立支援を実現するために何が必要か?) 治療と仕事の両立支援を実現するために何が必要か? ~企業の取組, 医療機関の取組, そして両者の連携体制の構築~. 第28回日本産業衛生学会全国協議会. 東京, 9月.

## V. その他

- 1) 榮 兼作, 柳澤裕之. L-カルノシンとその亜鉛錯体ポラブレジンクの褥瘡における効果. 褥瘡会誌 2018; 20(2): 101-9.
- 2) 高尾淑子 (朝日生命成人病研究所). トピックスー最新の知見ー 2型糖尿病における食後高血糖と心血管疾患, 総死亡との関連. Calm 2018; 5(1): 15-9.

## 法 医 学 講 座

講座担当教授：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、南方地域等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. Forensic DNA Phenotyping (FDP) による身長予測

DNA から外部的に見える身体的特徴を予測する FDP を用いて、ヒトの身長が予測できるかの検討

を行った。アジア人の身長と関連する 16 の SNP を解析した結果、弱いながらも正の相関関係が見られた。FDP による予測には、解析する SNP 数を最小にすると共に、可能な限り正確な予測を行う事が必要とされる。身長に関連する領域は膨大にあり、更に多くの領域の解析を行い、因子寄与率や連鎖関係を考慮した選択が必要である。

#### 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 280 種類である。現在, 対象薬物の追加を検討中である。

3. フッ化水素酸の飲用が疑われた法医解剖例について GC-MS を用いてフッ化物を分析した。その結果, 大腿静脈血液からフッ化物が検出された。したがって, 死亡者のフッ化水素酸の飲用が明らかとなった。

#### 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 ( $^{14}\text{C}$ ) 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 4 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) 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. DNA多型 2018; 26(1): 171-3.
- 2) 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の発見と精神疾患の関連. 心身健科 2018; 14(2): 90-7.
- 3) Takasu S, Matsumoto S, Kanto Y, Iwadata K. Utility of soluble lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 (sLOX-1) in the postmortem diagnosis of ischemic heart disease. J Forensic Leg Med 2018; 55: 45-51.

### III. 学会発表

- 1) Fukui K, Mats'ura S, Kondo M, Iwadata K. Can carious dentin be used in radiocarbon analysis of dentin to determine an individual's date of birth? 24th Congress of the International Academy of Legal Medicine (IALM). Fukuoka, June. [日法医誌 2018; 72(1): 85]
- 2) Nishi T, Fukui K, Kanto Y, Iwadata K. Application of a novel multiplex PCR system for seven X-STR linkage groups at Xp22. 24th Congress of the International Academy of Legal Medicine (IALM). Fukuoka, June. [日法医誌 2018; 72(1): 113]
- 3) Takasu S, Matsumoto S, Kanto Y, Kodama S, Iwadata K. Sudden death of an infant with heterotaxy syndrome: a case report. 24th Congress of the International Academy of Legal Medicine (IALM). Fukuoka, June. [日法医誌 2018; 72(1): 139]
- 4) Maebashi K, Sakamoto K, Iwadata K. Report of drug screening in forensic autopsy cases performed by The Jikei University School of Medicine. 24th Congress of the International Academy of Legal Medicine (IALM). Fukuoka, June. [日法医誌 2018; 72(1): 179]
- 5) 西 健喜, 福井謙二, 菅藤裕子, 松本紗里, 高須翔志郎, 岩橋公晴. DNA分析によるヒトの身長予測モデルの開発(第1報). 日本DNA多型学会第27回学術集会. 松江, 12月. [日本DNA多型学会第27回学術集会抄録集 2018; 119]

- 6) 前橋恭子, 安部寛子<sup>1)</sup>, 坂本圭菜, 三浦みゆき<sup>1)</sup>, 岡馬恵介<sup>1)</sup>, 小椋康光<sup>1)</sup>, 岩瀬博太郎<sup>1)</sup>(<sup>1)</sup>千葉大), 岩橋公晴. 法医薬物スクリーニング分析結果集計の比較: 千葉大学および東京慈恵会医科大学の法医解剖事例について. 第40回日本中毒学会総会・学術集会. 大阪, 7月. [中毒研究 2018; 31(2): 250]
- 7) 前橋恭子, 坂本圭菜, 岩橋公晴. DSMS プロジェクト-集計-: 東京慈恵会医科大学法医薬物スクリーニング分析結果の集計報告. 第43回日本医用マスマスベクトル学会年会. 札幌, 9月. [JSBMS Letters 2018; 43(Suppl.): 122]
- 8) 奥田勝博<sup>1)</sup>, 高倉彩華, 田中直子(香川大), 佐々木千寿子(北里大), 矢島大介(国際医療福祉大), 林徳多郎<sup>2)</sup>, 小林寛也<sup>2)</sup>(<sup>2)</sup>信州大), 安部寛子(千葉大), 船越丈司<sup>3)</sup>, 則竹香葉子<sup>3)</sup>(<sup>3)</sup>東京医科歯科大), 前橋恭子, 那須亜矢子(横浜市立大), 清水恵子<sup>1)</sup>(<sup>1)</sup>旭川医科大). DSMS プロジェクトにおける薬物分析の品質管理に向けたブラインドテスト実施報告(2018). 日本法科学技術学会第24回学術集会. 東京, 11月. [日本法科学技術学会誌 2018; 23(Suppl.): 51]
- 9) 西 健喜, 福井謙二, 菅藤裕子, 岩橋公晴. X染色体p11.4における新規STR (Short Tandem Repeat) 多型の解析. 第87回日本法医学会学術関東地方集会. 東京, 10月. [第87回日本法医学会学術関東地方集会講演要旨集 2018; 15]
- 10) 入井俊昭, 前橋恭子, 福井謙二, 松本紗里, 高須翔志郎, 岩橋公晴. 覚せい剤含有微量血液におけるシモン試薬を用いた覚せい剤スクリーニング法の検討. 第87回日本法医学会学術関東地方集会. 東京, 10月. [第87回日本法医学会学術関東地方集会講演要旨集 2018; 26]
- 11) 高須翔志郎, 松本紗里, 菅藤裕子, 中川裕士, 児玉早, 岩橋公晴. 前立腺癌による重篤な貧血で死亡した1症例. 第87回日本法医学会学術関東地方集会. 東京, 10月. [第87回日本法医学会学術関東地方集会講演要旨集 2018; 40]
- 12) 児玉 早, 金浦佳雅(日本医科大), 岩橋桜子, 景山則正, 齊木選射, 岩橋公晴. 未治療で経過した脊髄性筋委縮症の脊髄病理形態観察に小動物用MRI撮像装置を応用した試み. 第87回日本法医学会学術関東地方集会. 東京, 10月. [第87回日本法医学会学術関東地方集会講演要旨集 2018; 47]
- 13) 前橋恭子. 興味深い事例-ガス体・揮発性化合物などによる中毒-. 第6回法医中毒研究会総会・勉強会. 福岡, 6月.

### V. その他

- 1) Matsumoto S, Iwadata K, Kanto Y, Otsuka S. Sudden death of two infants with dilated cardiomyopa-

thy : a case report. Romanian Journal of Legal Medicine 2018 ; 26(3) : 241-5.

# 臨床医学

## 内科学講座

### 消化器・肝臓内科

講座担当教授	：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・ 脾)
准 教授	：穂苅 厚史	消化器病学(肝臓・ 胆・脾)
准 教授	：石川 智久	消化器病学(肝臓・ 胆・脾)
講 師	：小池 和彦	消化器病学(肝臓・ 胆・脾)
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・脾)
講 師	：鳥巢 勇一	消化器病学(肝臓・ 胆・脾)
講 師	：木下 晃吉	消化器病学(肝臓・ 胆・脾)
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・脾)

### 教育・研究概要

#### I. 消化管に関する研究

1. 炎症性腸疾患 (IBD) 活動性評価のための新規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 E<sub>2</sub> 主要代謝物 (PGE-MUM) の有用性の検討

我々は PGE-MUM は、臨床活動度、内視鏡活動度、病理組織学的活動度のすべてで CRP より高い AUC を示し、組織学的寛解の予測にも有用であることを示した。現在、UC の内視鏡的寛解を最も鋭敏に示すバイオマーカーの検証として、便潜血検査、便中カルプロテクチンとの比較試験を行っている。

2) IBD の活動度評価における血液中・組織中 IL-6 の有用性の検討

血中 IL-6 濃度は、UC やクローン病 (CD) の活動性に関連するため、抗 TNF- $\alpha$ 抗体使用前後の IL-6 濃度を評価し、効果判定予測マーカーとなりうるか検討している。

2. 腸管パーचेット病 (BD) に対する抗 TNF- $\alpha$ 抗体の有効性の検討

抗 TNF- $\alpha$ 抗体で加療した腸管 BD の臨床背景と治療効果や転帰を後ろ向きに検討し、全例に回盲部潰瘍を認め、いずれも PSL の先行治療が無効で、二次治療として IFX を用いた7例中6例が奏効した。IFX の5例は最終的に二次無効となったが、ADA 2例は奏効し寛解維持が可能であった。

3. 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近赤外光線治療法の開発を行っている。

4. 消化管原発悪性リンパ腫の特性の検討

2007~2017年に組織学的に消化管原発悪性リンパ腫と診断した166例の臨床的特徴(組織型、局在、病期)を後方視的に検討した。

5. 消化管神経内分泌腫瘍 (NET) と神経内分泌癌 (NEC) 切除例の脈管侵襲陽性率から解析した生物学的悪性度の検討

NET か NEC と診断され、内視鏡的または外科的切除した144人(156病変)の臨床背景、腫瘍径による脈管侵襲の有無を解析した。病変は直腸が65.4%と最多で、ついで十二指腸、胃、虫垂、結腸、空腸・回腸であった。内視鏡切除71.8%、外科切除18.6%で、10mm以下 NET G1 で15.6%が静脈浸潤陽性、7.8%がリンパ管浸潤陽性と高率に脈管侵襲を認めた。

6. 大腸憩室出血に対する内視鏡的止血術と経皮的動脈塞栓術の再出血率の比較と危険因子の後方視的検討

2012~2017年に大腸憩室出血で入院した207例の緊急内視鏡と Interventional Radiology (IVR) による経皮的動脈塞栓術の成績を比較し、再出血の危険因子を検討した。207例のうち大量出血を認めた93例がdynamic造影CT検査を施行し、活動性血管外漏出像を認めた34例のうち14例がIVRを先行した。内視鏡検査は93例に行われ、12例は止血困難でIVRを追加した。再出血はIVR26例中1例(3.8%)で、内視鏡検査181例中27例(14.8%)より低く、再出血の危険因子は多変量解析で高血圧(p=0.042)と喫煙者(p=0.049)が独立因子と示された。

## 7. ピロリ菌除菌後新たに生じる胃粘膜の凹凸不整変化の検討

ピロリ菌除菌により胃癌発生抑制が期待されるが、一部で凹凸不整変化が新たに生じ内視鏡診断が困難となる。2005～2017年の352例を週及的に検討し、除菌後胃粘膜の経時的変化を観察の容易さから3群に分類した。平易群49.7%、不変群24.7%、困難群25.6%となり、各群の年齢・性・除菌前の背景胃粘膜萎縮に有意差は認めなかった。除菌後に炎症が消失し、修復・再生機序で腺窩上皮の増高することが困難群の主要因で51.9%であった。

## 8. IBD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は、IBD寛解維持を可能とした。

## 9. CDにおける脂肪酸の検討

CD患者の血清中および赤血球膜の脂肪酸組成には特徴があり、これらの脂肪酸を用いるとCD診断の一助となる可能性を示した。

## 10. IBD患者におけるNUDT15とITPAの遺伝子変異の検討

NUDT15とITPAの遺伝子変異は、AZAの骨髄抑制と強く関連するが、代謝産物濃度に変化はないことが判明した。

## 11. IBD患者における喫煙習慣と腸内細菌叢の検討

喫煙習慣のIBDへの影響を検討し、腸内細菌叢を変化させることを示した。

## 12. UCにおけるIndigo Naturalis (青黛)の有効性の検討

青黛の2週間短期投与は、UCの活動性を有意に改善させた。

## 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

根治困難な原発性肝癌には、化学療法や放射線治療に抵抗性の癌幹細胞のみを選択的に傷害することが必要で、治療標的分子の同定が求められる。幹細胞マーカーSALL4は正常肝幹細胞で肝発生の分化制御を担い、肝癌幹細胞では増殖および未分化性の維持を制御し、高SALL4肝細胞癌は予後不良であることを示した。さらにSALL4機能の阻害は肝癌幹細胞を非癌幹細胞へ分化誘導し、新規治療となり得る可能性を報告した。

### 2. PBC, AIHの発症・病態に関連するmiRNAおよび遺伝子発現の解析

PBCの病態解明と治療法開発を目指し、14例のPBC患者由来CD4<sup>+</sup>T細胞を用いmicroarray解析

によりmiRNAとその発現を解析した。その結果、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)に発現低下を認め、特にmiR-425はTCRシグナルにおけるN-Ras発現増強を介し炎症性サイトカインを誘導し、病態形成に関与する可能性を示した。miR-425発現誘導やRas阻害剤は、新規治療として有望である。

### 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の精神神経機能検査(NPT)と栄養学的評価をしたところ、17%でデジットシンボルテスト(DST)異常を認め、DST異常例で有意に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・異常両群において過多で、栄養学的背景とMHEの病態の関連性が示唆された。

### 4. 超高齢化社会における肝胆膵疾患患者の傾向と治療

75歳以上の消化器病患者が増加しているため、慢性C型肝炎、急性胆嚢炎・急性胆管炎、膵臓癌の臨床的特徴と転帰を検討した。まず80歳以上の急性胆嚢炎の臨床的特徴と短期予後に関し論文化し、さらにnab-Paclitaxel Gemcitabine併用化学療法を施行した75歳以上の進行膵癌の治療安全性と有効性を検討している。

### 5. HCV Genotype2に対するSofosbuvir+Ribavirin治療前後の血中コレステロール値の検討

HCV感染ではTotal Cholesterol(TC)が低下するが、HCV排除により改善し、その程度はGenotypeにより異なる。HCV G2に対するSofosbuvir+Ribavirin治療前後の血中脂質動態を検討し、TC/LDL-C値は治療中変化ないが終了後4週以降に有意に上昇し、HDL-C値は治療開後4週で上昇し24週まで維持することを示した。

### 6. 小葉中心帯・帯状壊死(CZN)を呈する急性発症自己免疫性肝炎(AIH)の特徴とその細分類に関する研究

急性発症型AIHは急性肝不全に至る場合もあり、早急に診断し治療を開始することが必要である。中心静脈領域にCZNをきたすAIHは、通常AIHとは臨床検査所見及び免疫遺伝学的因子が異なるため、臨床的特徴を検討した。その結果、高齢発症に多く、ALPやγGTPが低値で、さらにIgGとIgMも低値、T-Bilも低い傾向を認めた。また、HLA-DR9頻度が非CZN症例に比べ高く、さらに純型では混在に比べHLA-DR13頻度が高い傾向を認めた。

### 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

喫煙は様々な癌の危険因子であり、膵癌患者における喫煙が及ぼすオートファジー機構への影響を検討している。

#### 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超音波内視鏡検査 (EUS) を用いたサーベイランスストラテジーの構築

IPMN 患者は、IPMN の癌化 (IPMC) のみならず、通常型膵管癌の併存発生が多い。IPMN 患者の 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を検証し、サーベイランスストラテジー構築に取り組んでいる。

#### 3. 自己免疫性膵炎 (AIP) のステロイド (PSL) 治療による糖尿病 (DM) 管理への影響の検討

AIP は PSL が有効だが高頻度に DM を合併するため、PSL の DM への中長期的影響を検討した。AIP28 例の 18 例が DM を合併し、DM 発症時期を PSL 導入前、AIP 診断時、PSL 導入後の 3 群に分類し後方視的に解析した。14 例 (77.8%) で PSL が使用され全例で画像的・血液生化学的奏効が得られた。PSL 投与 1 ヶ月後の HbA1c は 2 例 (14.3%) で改善し、12 ヶ月後に 7 例 (50.0%) となった。PSL 導入前群 (n = 7) は 24 ヶ月後も DM が改善せず食事療法単独では困難で、AIP 診断時群と PSL 導入後群は食事療法単独が有効で、インスリン使用例の投与量減量が可能となった。

#### 4. AIP の長期管理における臨床的検討

AIP 寛解維持目的の少量 PSL 継続投与の適否は議論中で、必要最小限量の同定や、PSL 中止による再発予測因子の解明が求められている。当院の AIP 臨床データを解析し、長期管理の治療ストラテジー構築を検討している。

#### 5. 膵癌における腸内細菌叢および酸化ストレスの関連性についての検討

腸内細菌叢は悪性腫瘍を含む様々な疾患との関連性があり、さらに短鎖脂肪酸や老化に関係する酸化ストレスの癌への影響も注目されている。膵癌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、予後予測マーカーへの臨床応用について検討している。

#### 6. 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

進行膵臓癌の WT1 ワクチン療法の有効性を検討し一定の有効性を確認した。

### Ⅳ. 化学療法に関する研究

#### 1. 高齢者における全身化学療法

新しい化学療法薬の登場により進行癌・再発癌患者の予後は劇的に改善しているが、高齢者では腎機能・肝機能・呼吸機能・心機能の低下や認知機能の低下もみられ、化学療法レジメン選択で配慮が必要であるので、高齢癌患者の予後やレジメン、副作用発生率等を解析している。

2. 癌患者における血栓症の管理と全身化学療法  
癌患者では高率に深部静脈血栓症を合併し、特に肺塞栓はしばしば致命的である。抗凝固薬で治療するが、ときに原発癌から出血し治療が難化する。癌患者の血栓症合併率や危険因子、治療と予後を解析し、最適な化学療法の確立を検討している。

#### 3. 標準治療に不応不耐進行胃癌患者に対するニボルマブ単剤療法におけるバイオマーカー研究 (他施設との共同研究)

2017 年に適応が追加されたニボルマブ等の免疫チェックポイント阻害薬は、免疫関連の特有の副作用が生じるため、投与前に有効性・安全性を予測するバイオマーカーについて他施設と共同研究を行っている。

#### 「点検・評価」

質の高い臨床力を支えるためには、日々の研究の活性化が欠かせないもので、2018 年度は、英文原著論文計 15 編、総説 17 編、著書 5 冊、症例報告 4 編、学会発表は国際学会 15 件、国内学会 29 件と研究業績は昨年と同じく堅調であり、消化器・肝臓内科の各領域の臨床研究の成果が論文として刊行されている。

当科は、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おり、消化器・肝臓内科の外来・病棟における診療実績数は病院内で常に上位であり、日常診療がきわめて多忙ななか、スタッフ全員が教育および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、診療、教育、研究のバランスをとることは重要な課題であり、個々のモチベーションの向上にも直結する。さらに 2016 年 4 月より、当科はかつてのナンバリング研究室を廃止し、実臨床に即した「消化管班」、「肝臓班」、「胆膵班」、「腫瘍班」の 4 つの班に再編成している。そのため、毎週火曜日に行う医局会における症例検討会、画像カンファレンス、診療部長の総回診のほか、毎週診療班別に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」などを毎週開催し, その他にも研究グループごとの研究発表会, 抄読会を定期的を実施するとともに, 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。以前より当科は専門性の決定, 研究班の決定を各自の判断に任せており, こうしたカンファレンスや発表の場が, 若手医師にとって将来の専門性の選択や決定をする良い機会となっている。また, 10年以上前より実施している内視鏡医学講座との人事の相互交流は定着し, 若手医師にとって知識と技術の修得目標が明確化し, 良い修練の場となっている。さらに, 当科では常に卒前教育と卒後教育の充実にも力を入れており, 臨場感のある臨床実習を実践することから, 学生ならびに研修医からの評価はきわめて高い。その結果, 2014年に10名, 2015年に10名, 2016年に9名, 2017年に5名, 2018年に11名と着実に新入医局員が仲間に加わり, 医局全体は順調に活性化している。その他, 関連病院を含めた人事も円滑に推移し, 大学院を卒業した希望者には国内外への留学も積極的に推進し更なる向上に努めている。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Akasu T, Kinoshita A, Imai N, Hirose Y, Yamaguchi R, Yokota T, Iwaku A, Koike K, Saruta M. Clinical characteristics and short-term outcomes in patients with acute cholecystitis over aged >80 years. *Geriatr Gerontol Int* 2019; 19(3): 208-12.
- 2) Saito K, Koido S, Odamaki T<sup>1)</sup>, Kajihara M, Kato K<sup>1)</sup>, Horiuchi S, Adachi S, Arakawa H, Yoshida S, Akasu T, Ito Z, Uchiyama K, Saruta M, Xiao JZ<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> Morinaga Milk Industry), Sato N (Juntendo Univ), Ohkusa T. Metagenomic analyses of the gut microbiota associated with colorectal adenoma. *PLoS One* 2019; 14(2): e0212406.
- 3) Yokoyama H, Masaki T, Inoue I<sup>1)</sup>, Nakamura M, Mezaki Y, Saeki C, Oikawa T, Saruta M, Takahashi H, Ikegami M, Hano H, Ikejima K (Juntendo Univ), Kojima S<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> RIKEN), Matsuura T. Histological and biochemical evaluation of transforming growth factor- $\beta$  activation and its clinical significance in patients with chronic liver disease. *Heliyon* 2019; 5(2): e01231.
- 4) Yokoyama-Mashima S, Yogosawa S, Kanegae Y, Hirooka S, Yoshida S, Horiuchi T, Ohashi T, Yanaga K, Saruta M, Oikawa T, Yoshida K. Forced expression of DYRK2 exerts anti-tumor effects via apoptot-

ic induction in liver cancer. *Cancer Lett* 2019; 451: 100-9. Epub 2019 Mar 6.

- 5) Yasue CI, Chino A<sup>1)</sup>, Takamatsu M<sup>1)</sup>, Namikawa K<sup>1)</sup>, Ide D, Saito S<sup>1)</sup>, Igarashi M<sup>1)</sup>, Fujisaki J<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> The Cancer Inst Hosp). Pathological risk factors and predictive endoscopic factors for lymph node metastasis of T1 colorectal cancer: a single-center study of 846 lesions. *J Gastroenterol* 2019; 54(8): 708-17. Epub 2019 Feb 27.
- 6) Hanada S<sup>1)</sup>, Tsuruta T<sup>2)</sup>, Haraguchi K<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> Natl Hosp Org Kagoshima Med Ctr), Okamoto M (Osaka Univ), Sugiyama H, Koido S. Long-term survival of pancreatic cancer patients treated with multimodal therapy combined with WT1-targeted dendritic cell vaccines. *Hum Vaccin Immunother* 2019; 15(2): 397-406.
- 7) Nakagawa R<sup>1)2)</sup>, Muroyama R<sup>1)</sup>, Saeki C, Oikawa T, Kaise Y<sup>1)</sup>, Koike K, Arai J<sup>1)</sup>, Nakano M, Matsubara Y<sup>1)</sup>, Takano K, Hirata Y<sup>1)</sup>, Saruta M, Zeniya M (Int Univ Health Welfare), Kato N<sup>1)2)</sup> (<sup>1</sup> Univ Tokyo, <sup>2</sup> Chiba Univ). CD4<sup>+</sup> T cells from patients with primary biliary cholangitis show T cell activation and differentially expressed T-cell receptor repertoires. *Hepatol Res* 2019; 49(6): 653-62. Epub 2019 Feb 26.
- 8) Isshi K, Matsuhashi N (NTT Med Ctr Tokyo), Joh T (Gamagori City Hosp), Higuchi K (Osaka Med Coll), Iwakiri K (Nippon Med Sch), Kamiya T (Nagoya City Univ), Manabe N<sup>1)</sup>, Ogawa M, Arihiro S, Haruma K<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> Kawasaki Med Sch), Nakada K. Proton pump inhibitor monotherapy is effective to attenuate dyspepsia symptoms associated with gastroesophageal reflux disease: a multicenter prospective observational study. *J Gastroenterol* 2019; 54(6): 492-500. Epub 2019 Jan 23.
- 9) Arihiro S, Nakashima A, Matsuoka M, Suto S, Uchiyama K, Kato T, Mitobe J, Komoike N, Itagaki M, Miyakawa Y, Koido S, Hokari A, Saruta M, Tajiri H, Matsuura T, Urashima M. Randomized trial of vitamin D supplementation to prevent seasonal influenza and upper respiratory infection in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2019; 25(6): 1088-95. Epub 2019 Jan 2.
- 10) Atsukawa M<sup>1)</sup>, Tsubota A, Okubo T<sup>1)</sup>, Arai T<sup>1)</sup>, Nakagawa A<sup>1)</sup>, Itokawa N<sup>1)</sup>, Kondo C<sup>1)</sup>, Kato K (Shinmatsudo Central General Hosp), Hatori T<sup>1)</sup>, Hano H, Oikawa T, Emoto N<sup>1)</sup>, Abe M (Ehime Univ), Kage M (Kurume Univ), Iwakiri K<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> Nippon Med Sch). Serum *Wisteria floribunda* agglutinin-positive Mac-2 binding protein more reliably distin-

guishes liver fibrosis stages in non-alcoholic fatty liver disease than serum Mac-2 binding protein. *Hepatol Res* 2018; 48(6) : 424-32.

- 11) Shinzaki S (Osaka Univ), Fujii T (Tokyo Med Dent Univ), Bamba S (Shiga Univ), Ogawa M, Kobayashi T<sup>1)</sup>, Oshita M (Osaka Police Hosp), Tanaka H (Sapporo Kosei General Hosp), Ozeki K (Nagoya City Univ), Takahashi S (Kagawa Pref Central Hosp), Kitamoto H (Kobe City Med Ctr General Hosp), Kanai K (Saitama Med Univ), Nanjo S (Univ Toyama), Sugaya T (Dokkyo Med Univ), Sakakibara Y (Natl Hosp Org Osaka Natl Hosp), Inokuchi T (Okayama Univ), Kakimoto K (Osaka Med Coll), Yamada A (Toho Univ), Yasuhara H (Mitoyo General Hosp), Yokoyama Y (Hyogo Coll Med), Yoshino T (Kitano Hosp), Matsui A (Toranomon Hosp), Nakamura M (Mie Univ), Tomizawa T (Gunma Univ), Sakemi R (Tobata Kyoritsu Hosp), Kamata N (Osaka City Univ), Hibi T<sup>1)</sup>(<sup>1</sup> Kitasato Univ). Seven days triple therapy for eradication of *Helicobacter pylori* does not alter the disease activity of patients with inflammatory bowel disease. *Intest Res* 2018; 16(4) : 609-18.
- 12) Nagata N<sup>1)</sup>, Ishii N (St. Luke Int Hosp), Kaise M (Nippon Med Sch), Shimno T (Ohta Nishinouchi Hosp), Sakurai T, Akiyama J<sup>1)</sup>, Uemura N<sup>1)</sup>(<sup>1</sup> Natl Ctr Global Health Med). Long-term recurrent bleeding risk after endoscopic therapy for definitive colonic diverticular bleeding: band ligation versus clipping. *Gastrointest Endosc* 2018; 88(5) : 841-53.
- 13) Kanai T, Ito Z, Oji Y<sup>1)</sup>, Suka M, Nishida S<sup>1)</sup>, Takakura K, Kajihara M, Saruta M, Fujioka S, Misawa T, Akita T, Yanagisawa H, Shimodaira S (Kanazawa Med Univ), Okamoto M<sup>1)</sup>, Sugiyama H<sup>1)</sup>(<sup>1</sup> Osaka Univ), Koido S. Prognostic significance of Wilms' tumor 1 expression in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma. *Oncol Lett* 2018; 16(2) : 2682-92.
- 14) 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.
- 15) Hirabayashi K<sup>1)</sup>, Yanagisawa R<sup>1)</sup>, Saito S<sup>1)</sup>, Higuchi Y<sup>1)</sup>, Koya T<sup>2)</sup>, Sano K<sup>1)</sup>, Koido S, Okamoto M<sup>3)</sup>, Sugiyama H<sup>3)</sup>(<sup>3</sup> Osaka Univ), Nakazawa Y<sup>1)</sup>(<sup>1</sup> Shinshu Univ), Shimodaira S<sup>2)</sup>(<sup>2</sup> Kanazawa Med Univ). Easibility and Immune Response of WT1 Peptide Vaccination in Combination with OK-432 for Paediatric Solid Tumors. *Anticancer Res* 2018;

38(4) : 2227-34.

## II. 総 説

- 1) Torisu Y, Takakura K, Kinoshita Y, Tomita Y, Nakano M, Saruta M. Pancreatic cancer screening in patients with presumed branch-duct intraductal papillary mucinous neoplasms. *World J Clin Oncol* 2019; 10(2) : 67-74.
- 2) Ohkusa T<sup>1)</sup>, Koido S, Nishikawa Y<sup>1)</sup>, Sato N<sup>1)</sup>(<sup>1</sup> Juntendo Univ). Gut microbiota and chronic constipation: a review and update. *Front Med (Lausanne)* 2019; 6 : 19.
- 3) Arihiro S, Arai Y, Matsuura T, Okayasu I, Ito S, Fujiwara M. New surrogate marker for ulcerative colitis (UC) : PGE major urinary metabolite (PGE-MUM). *J Transl Sci* 2018; 5 : 1-2.
- 4) Takakura K, Torisu Y, Kinoshita Y, Tomita Y, Nakano M, Oikawa T, Tsukinaga S, Sumiyama K, Eibl G, Saruta M. An appraisal of current guidelines for managing malignancy in pancreatic intraductal papillary mucinous neoplasm. *JOP* 2018; 19(4) : 178-82.
- 5) Takakura K, Oikawa T, Tomita Y, Mizuno Y, Nakano M, Saeki C, Torisu Y, Saruta M. Mouse model for investigating the underlying mechanism of oncolytic steatohepatitis-derived hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2018; 24(18) : 1989-94.
- 6) 丸山友希, 猿田雅之. 【炎症性腸疾患 (第2版) - 病因解明と診断・治療の最新知見 -】炎症性腸疾患の内科的治療 炎症性腸疾患の新規治療薬の開発状況. *日臨* 2018; 76(増刊3 炎症性腸疾患) : 386-91.
- 7) 宮崎亮佑, 猿田雅之. 【炎症性腸疾患 (第2版) - 病因解明と診断・治療の最新知見 -】炎症性腸疾患の内科的治療 炎症性腸疾患の内科的治療戦略 潰瘍性大腸炎の内科的治療戦略. *日臨* 2018; 76(増刊3 炎症性腸疾患) : 279-285.
- 8) 猿田雅之. 【血流障害と消化管疾患】その他 IBDと血流障害. *臨消内科* 2018; 34(1) : 95-100.
- 9) 宮下春菜, 猿田雅之. 【アレルギー消化器疾患】食物アレルギー性消化管疾患の診断と治療. *消化器・肝臓内科* 2018; 3(5) : 475-82.
- 10) 秋田義博, 猿田雅之. 【病態から考え出されたIBD治療の進歩】各種 JAK 阻害薬. *Intestine* 2018; 22(3) : 255-9.

## III. 学会発表

- 1) Saruta M. (Education Forum) Enroll the decision making with patients. The 6th Annual Meeting of Asian Organization for Crohn's and Colitis (AOCC2018). Shanghai, June.

- 2) Miyashita H, Yamasaki T, Akita Y, Hachiya M, Maruyama Y, Miyazaki R, Nagata Y, Noguchi M, Sawada R, Mitobe J, Sakurai T, Mitsunaga M, Kato T, Saruta M, Sumiyama K. (Poster) Even if small size (less than 10mm) net G1 showed high rats (more than 10%) of lymphovascular invasion on microscopic findings; analysis of 156 net lesions in Japan. DDW (Digestive Disease Week) 2018. Washington, D.C., June.
- 3) Yamasaki T, Chibai M (Heiwadai Clin), Saruta M. (Poster) High dose cam is better on vonoprazan (P-CAB) plus amx with cam based h.pylori eradication triple therapy regimen even if cam resistance: Multicenter prospective case study. DDW (Digestive Disease Week) 2018. Washington, D.C., June.
- 4) Takakura K, Speakman S<sup>1</sup>, Chang H<sup>1</sup>, Gretler S<sup>1</sup>, Mareninova O<sup>1</sup>, Dawson D<sup>1</sup>, Eibl G<sup>1</sup>, Torisu Y, Saruta M, Grippo P (Univ Illinois-Chicago), Gukovskaya A<sup>1</sup>(<sup>1</sup> Univ California). (Poster) TP53 determines the effects of beclin1 haploinsufficiency on autophagy and tumorigenesis in a krasgl2d mouse model of pancreatic cancer. DDW (Digestive Disease Week) 2018. Washington, D.C., June.
- 5) Nishimura T, Ito K, Mitsunaga M. (Poster) Vascular endothelial growth factor receptor 2 targeted near-infrared photoimmunotherapy (NIR-PIT); different mechanism of phototoxicity compared to cell membrane targeted NIR-PIT. AACR (American Association for Cancer Research) Annual Meeting 2018. Chicago, Apr.
- 6) Yamasaki T, Chibai M (Heiwadai Clin), Sakurai T, Mitobe J, Saruta M, Sumiyama K. (Poster) Surface irregularities occurring in the gastric mucosa after h. pylori eradication makes it difficult for endoscopic diagnosis of gastric cancer detecting. 26th UEG (United European Gastroenterology) Week. Vienna, Oct.
- 7) Yamasaki T, Chibai M (Heiwadai Clin), Arai Y, Nishio E, Aizawa M, Nakamura Y, Saruta M. (Poster) High dose clarithromycin with p-cab plus amoxicillin triple therapy regimen is most recommended on 1st h.pylori eradication regimen; a multicenter prospective case study. 26th UEG (United European Gastroenterology) Week. Vienna, Oct.
- 8) Yamasaki T, Kamioka H, Noguchi M, Saruta M, Sumiyama K. (Poster) A case of giant pedunculated leiomyoma of the sigmoid colon come out from anal verge. 26th UEG (United European Gastroenterology) Week. Vienna, Oct.
- 9) Ando Y, Sakurai T, Miyashita H, Akita Y, Hachiya M, Maruyama Y, Miyazaki R, Nagata Y, Sawada R, Mitobe J, Mitsunaga M, Yamasaki T, Kato T, Saruta M. (Poster) Clinical assessment of cases of intestinal Behcet disease treated with anti-TNF- $\alpha$  antibody at our hospital. Falk Symposium 212: IBD and Liver: East Meets West. Kyoto, Sept.
- 10) Miyazaki R, Sakurai T, Miyashita H, Akita Y, Ando Y, Maruyama Y, Nagata Y, Sawada R, Mitobe J, Mitsunaga M, Yamasaki T, Kato T, Saruta M. (Poster) Comparison of the cases with or without intestinal perforation in the administration by ustekinumab for Crohn's disease. The 6th Annual Meeting of Asian Organization for Crohn's and Colitis (AOCC2018). Shanghai, June.
- 11) Watanabe K<sup>1</sup>, Nishishita M (Nishishita Gastrointestinal Hosp), Shimamoto F (Pref Univ Hiroshima), Fukuchi T (Isekai Hosp), Esaki M<sup>1</sup>, Okamoto Y<sup>2</sup>, Maehata Y<sup>2</sup>, Oka S<sup>3</sup>, Fujii S (Kyoto Katsura Hosp), Hirai F<sup>4</sup>, Matsui T<sup>4</sup>(<sup>4</sup> Fukuoka Univ), Kakimoto K<sup>5</sup>, Okada T<sup>5</sup>(<sup>5</sup> Osaka Med Coll), Inoue T (Inoue Gastroenterology Endoscopy Clin), Hida N<sup>1</sup>(<sup>1</sup> Hyogo Coll Med), Nozaki R (Takano Hosp), Sakurai T<sup>2</sup>, Kashida H<sup>2</sup>(<sup>2</sup> Kyushu Univ), Takeuchi K<sup>6</sup>, Ohmiya N (Fujita Health Univ), Saruta M, Saito S (The Cancer Inst Hosp), Saito Y (Natl Cancer Ctr Hosp), Nakamura S<sup>1</sup>(<sup>1</sup> Hyogo Coll Med), Tanaka S<sup>3</sup>(<sup>3</sup> Hiroshima Univ), Suzuki Y<sup>6</sup>(<sup>6</sup> Toho Univ), Ajioka Y (Niigata Univ), Tajiri H. (Oral) Relevant factors and significant endoscopic findings for detecting colitis-associated neoplasms using pancolonoscopic narrow band imaging surveillance colonoscopy in patients with ulcerative colitis: a sub-analysis of the navigator study. DDW (Digestive Disease Week) 2018. Washington, D.C., June.
- 12) Shirakabe K, Higashiyama M<sup>1</sup>, Inaba K<sup>1</sup>, Sugi-hara N<sup>1</sup>, Wada A<sup>1</sup>, Hanawa Y<sup>1</sup>, Horiuchi K<sup>1</sup>, Furuhashi H<sup>1</sup>, Takajo T<sup>1</sup>, Kurihara C<sup>1</sup>, Okada Y<sup>1</sup>, Watanabe C<sup>1</sup>, Komoto S<sup>1</sup>, Tomita K<sup>1</sup>, Saruta M, Hokari R<sup>1</sup>(<sup>1</sup> Natl Defense Med Coll). (Poster) Blockade of lymphocyte entrance to peyer's patches by inhibition of sphingosine-1-phosphate lyase ameliorates dss-induced colitis. DDW (Digestive Disease Week) 2018. Washington, D.C., June.
- 13) Miyauchi E<sup>1</sup>, Sato Y<sup>1</sup>, Uchiyama K, Koido S, Arakawa H, Kawasumi M<sup>1</sup>, Ito A<sup>1</sup>, Ohkusa T (Juntendo Univ), Ohno H<sup>1,3</sup>(<sup>1</sup> RIKEN, <sup>3</sup> Kanagawa Inst Industrial Sci Tech). (Poster) The effects of smoking on gut ecosystem of patients with IBD. Falk Symposium 212: IBD and Liver: East Meets West. Kyoto,



Sept.

- 14) Tanida S (Nagoya Citu Univ), Matsuoka K<sup>1)</sup>, Naganuma M<sup>2)</sup>, Kitamura K (Kanazawa Univ), Matsui T (Fukuoka UNiv), Arai M (Chiba Univ), Fujiya M (Asahikawa Med Univ), Horiki N (Mie Univ), Nebiki H (Osaka City General Hosp), Kinjo F (Urasoe General Hosp), Miyazaki T (Hyogo Coll Med), Matsumoto TI<sup>1)</sup>(<sup>1</sup> Tokyo Med Dent Univ), Esaki M (Kyushu Univ), Mitsuyama K (Kurume Univ), Saruta M, Ido A (Kagoshima Univ), Hojo S<sup>3)</sup>, Takenaka O<sup>3)</sup>(<sup>3</sup> Eisai), Oketani K (EA Pharma), Imai T (KAN Res Inst), Tsubouchi H (Kagoshima City Hosp), Hibi T (Kitasato Univ), Kanai T<sup>2)</sup>(<sup>2</sup> Keio Univ). (Poster) Multiple ascending dose, open-label, phase 1/2 study of E6011, an anti-fractalkine monoclonal antibody, to investigate the safety and clinical response in patients with crohn's disease. DDW (Digestive Disease Week) 2018. Washington, D.C., June.
- 15) 光永真人. (特別講演) 光免疫療法, 研究開発から実用化まで. 第7回日本免疫・細胞治療学会学術総会. 東京, 12月.
- 16) 光永真人, 伊藤公博, 西村 尚. (総合プログラム3: 最新の消化器イメージング) 蛍光プローブを用いた消化器がん分子イメージングと分子標的特定のがん近赤外光線治療. JDDW 2018 (第26回日本消化器関連学会週間). 神戸, 11月.
- 17) 山崎琢士, 渡海義隆 (早期胃癌検診協会), 猿田雅之. (パネルディスカッション7: 除菌後時代を迎えた胃癌診療とA型胃炎における諸問題) 除菌後新たに生じる胃粘膜の凹凸不整変化が除菌後胃の胃癌発見を困難にする. JDDW 2018 (第26回日本消化器関連学会週間). 神戸, 11月.
- 18) 山崎琢士, 千葉井基泰 (平和台クリニック), 猿田雅之. (パネルディスカッション3: ピロリ菌除菌の長期成績をめぐる諸問題) 除菌後出現する胃粘膜の凹凸不整が, 胃癌診断を困難にする. 第104回日本消化器病学会総会. 東京, 4月.
- 19) 小井戸薫雄. (シンポジウム2: 膀胱における免疫療法-基礎と臨床-) 膀胱におけるWT1蛋白の発現に関する臨床的意義. 第49回日本膀胱学会大会. 和歌山, 6月.

#### IV. 著 書

- 1) 秋田義博, 猿田雅之. 巻頭トピックス 4. 炎症性腸疾患薬物療法の新展開. 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). 消化器疾患の最新の治療 2019-2020. 東京: 南江堂, 2019; p.12-5.
- 2) 石川将史, 加藤 健<sup>1)</sup>, 朴 成和<sup>1)</sup>(<sup>1</sup> 国立がん研究センター中央病院). 消化管疾患 胃癌. 門脇 孝<sup>2)</sup>,

小室一成<sup>2)</sup>(<sup>2</sup> 東京大), 宮地良樹 (滋賀県立成人病センター, 京都市) 監修. 診療ガイドライン UP-TO-DATE 2018-2019: 日常診療に活かす. 改訂版. 大阪: メディカルレビュー社, 2019. 電子版.

- 3) 小池和彦. 施設資料編 関東 東京慈恵会医科大学附属第三病院 消化器・肝臓内科. 井廻道夫 (新百合ヶ丘総合病院), 幕内雅敏 (大坪会東和病院), 下瀬川徹 (みやぎ県南中核病院), 荒川哲男 (大阪市立大) 編集主幹. 消化器疾患の最新医療: 先端医療シリーズ 49. 東京: 寺田国際事務所/先端医療技術研究所, 2018. p.327-8.

#### V. その他

- 1) Shoji R<sup>1)</sup>, Kono Y<sup>1)</sup>, Furuhashi H<sup>1)</sup>(<sup>1</sup> Fuji City General Hosp), Nakano M, Torisu Y. Foix-Chavany-Marie syndrome induced by a unilateral brain abscess. Intern Med 2019; 58(4): 581-3.
- 2) Ide D, Saito S<sup>1)</sup>, Chino A<sup>1)</sup>(<sup>1</sup> The Cancer Inst Hosp), Ohya TR. Submucosal pocket creation using a traction device in colorectal endoscopic submucosal dissection. Ann Gastroenterol 2018; 31(3): 380.
- 3) 廣瀬雄紀, 木下晃吉, 木下勇次, 石本詩子, 柴田恵子, 山口るり, 赤須貴文, 三浦由紀子, 横田健晴, 今井那美, 岩久 章, 木島洋征, 小池和彦, 猿田雅之. 十全大補湯により抗腫瘍効果を認めた肝細胞癌・多発肺転移の1例. 肝臓 2018; 59(7): 355-62.
- 4) 佐藤雅子, 木下晃吉, 今井那美, 木下勇次, 廣瀬雄紀, 柴田恵子, 山口るり, 柴田恵子, 赤須貴文, 横田健晴, 岩久 章, 木島洋征, 小池和彦, 猿田雅之. テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム, シスプラチン, トラスツズマブ併用化学療法で縮小効果が得られている胃印環細胞癌膀胱転移の1例. 癌と化療 2018; 45(9): 1361-3.

## 神 経 内 科

講座担当教授：井口 保之	脳血管障害
教 授：岡 尚省	自律神経
客員教授：長谷川 節	神経・筋疾患，嚥下障害のリハビリテーション
(原本市立病院に出向中)	
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：三村 秀毅	脳血管障害
准 教 授：村上 秀友	変性疾患
講 師：松井 和隆	末梢神経病理
(全日本空輸に出向中)	
講 師：河野 優	変性疾患
(富士市立中央病院に出向中)	
講 師：仙石 鍊平	神経病理
(東京都健康長寿医療センターに出向中)	
講 師：大本 周作	変性疾患
講 師：梅原 淳	変性疾患

### 教育・研究概要

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パーキンソン病 (Parkinson's disease: 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。

#### I. 脳血管障害に関する臨床研究

1. 若年性脳梗塞の発症に関する関連因子の検討  
若年性脳梗塞は全脳梗塞症例の10%に認められる。本邦における若年性脳梗塞の臨床病型および発症機序を明らかにするため2016年2月から全国多施設に入院した16歳以上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検討した。

2. 脳梗塞発症早期の下肢静脈エコーの有用性の検討

下肢静脈エコーにて深部静脈血栓症 (DVT) 検査を行った発症7日以内の急性期脳梗塞・一過性脳虚血発作 (TIA) 患者を対象とし、急性期脳梗塞患者の下肢静脈エコーを用いたDVT診断の実態を後方視的に検討した。

3. 頸部貼付型超音波による右左シャント検索

急性期脳梗塞患者を対象に、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を用いて経頭蓋超音波と同時の右左シャント検索と塞栓性機序の病態評価として微小栓子モニタリングを行った。

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

医療用ICTアプリケーション「JOIN<sup>®</sup>」は医療情報を第三者に秘匿しながら、診療チーム間で迅速に共有可能である。超急性期脳梗塞治療において、来院から再灌流療法開始までの時間短縮に「JOIN<sup>®</sup>」が有用かを検討した。

5. Cerebral microbleeds (CMBs) を有する非心原性一過性脳虚血発作もしくは軽症脳梗塞の転帰の検討

脳小血管病のマーカーであるCMBsを有する脳梗塞患者は、脳卒中の再発が稀ではない。CMBsが脳梗塞発症後の転帰にどのように関連するか検討した。

6. 退院時に良好な転帰であっても90日後の転帰が不良となる急性期脳梗塞例の検討

脳梗塞後自宅に退院しても、90日後に転帰不良例を経験することがあり、どのような臨床因子が関連しているか検討した。

7. 右左シャントを有する潜性性脳梗塞における発症後早期のDVT/PE検索の有用性

右左シャントを有する潜性性脳梗塞患者のうち、末梢静脈のみに血栓を認める遠位型DVT合併群と、近位型DVTや肺塞栓症合併群では脳梗塞の臨床的特徴に差異があるか検討した。

#### II. 変性疾患に関する臨床研究

変性疾患に関する研究は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. PDの認知機能障害と心血管調節障害の関連性に関する検討

PDにおける認知機能障害と心血管調節障害について研究をおこなった。心血管調節障害は心臓交感神経機能を反映する<sup>123</sup>I-MIBG心筋シンチ、血行力学的検査である起立性低血圧、食事性低血圧、24時間血圧測定を用いて評価した。

2. PDの心血管調節障害に対するdopamine agonistの有用性の検討

PD治療薬ではロチゴチンは、運動障害の改善のみならず様々な非運動障害に対する有用性が報告されている。そこで夜間睡眠時の血圧変動に対するロチゴチンの有用性について24時間血圧変動を用いて検討した。

3. 抗PD薬の処方実態に関する縦断的調査

PD治療は、その症状が複雑で投薬パターンも多岐にわたっており、PDの薬物治療が実臨床でどのように行われているかは十分に明らかになっていな

い。本研究では、抗PD薬の処方実態を検討することを目的とした。

#### 4. PD患者におけるアンヘドニア・うつ症状と心血管系交感神経機能との関連性についての検討

アンヘドニアはうつの一要素であるが、両者は独立してPD患者に発症することがあり、異なる病態を有する可能性がある。未投薬のPD患者23例を対象にアンヘドニアの重症度やうつの重症度が、心臓交感神経障害や起立性低血圧の重症度と関連するか検討した。

#### 5. PD患者における赤血球数や白血球分画と運動・非運動症状との関連性についての検討

貧血や慢性炎症の存在はPDの発症リスクを高めることが知られる。今回未治療PD患者を対象に赤血球数、白血球分画、白血球分画から得られる炎症性マーカーと運動・非運動症状との関連性を検討した。

#### 6. PD患者の嗅覚機能障害評価のための新たな検査法「簡易嗅覚識別試験 (Simple Smell Identification Test: SSIT)」の検討

SSITを開発し、既存の嗅覚検査と比較してSSITが、PD患者の嗅覚機能障害の有用なスクリーニング試験となりうるか検討した。

#### 7. 多系統萎縮症における声帯外転障害と嚥下障害の発症時期に関する検討

多系統萎縮症は進行すると声帯外転障害と嚥下障害を呈する。声帯外転障害が存在すると、胃瘻造設時に呼吸不全や窒息のリスクが上昇する。安全に胃瘻を作成するために、嚥下障害と声帯外転障害の発症時期を喉頭内視鏡で検討した。

#### 8. 特発性正常圧水頭症の認知機能障害に対するシャント手術効果は、髄液排出試験で予測が可能かどうかの検討

特発性正常圧水頭症症例において、髄液排出試験翌日の認知機能の改善程度と、シャント術1ヶ月後の認知機能の改善程度が相関しているか後方視的に解析した。

### Ⅲ. 基礎研究

1. 新規脳梗塞霊長類マーマセットモデルの開発  
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進展させ、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。

#### 2. 神経変性疾患に関する基礎研究

##### 1) 疾患iPS細胞を用いたVPS35遺伝子変異パーキンソン病の病態解析

レトロマーを構成するVPS35遺伝子変異をもつ家族性PD (PARK17)患者の疾患iPS細胞を用いて、early endosomeからゴルジ体への逆行性輸送を制御する細胞内小器官レトロマーの機能について検討した。

##### 2) 筋萎縮性側索硬化症の病態と survival motor neuron (SMN) 遺伝子の関連性についての検討

脊髄性筋萎縮症 (spinal muscular atrophy: SMA) は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が同じ運動ニューロン病であるALSの病態に及ぼす影響を検討中である。

##### 3) iPS細胞を用いたALSの病態研究

TAR DNA-binding protein (TDP-43)の機能異常は運動ニューロン死を引き起こす。本研究では、TDP-43変異iPS細胞を作成し運動ニューロンに分化させ、ストレス負荷により進行を促進したモデルを作成し、筋萎縮性側索硬化症の創薬につなげることを目標に研究中である。

#### 3. その他の基礎研究

##### 1) 成人発症甲状腺機能低下症モデルマウスにおける機械的刺激過敏の病態の解析

甲状腺機能低下症はpainful neuropathyの原疾患として知られている。成人発症甲状腺機能低下症モデルマウスを作成し、機械的刺激に対する逃避閾値の低下や坐骨神経の電気生理学的変化を検討中である。

### 「点検・評価」

#### 1. 脳血管障害に関する臨床研究

##### 1) 若年性脳梗塞の発症に関する関連因子の検討

登録症例数は525名であった。若年性脳梗塞の臨床病型は半数がOthersであり、関連因子では喫煙歴、高血圧、高脂血症例が比較的多く、糖尿病症例は少なく、心房細動症例は希であった。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。

##### 2) 脳梗塞発症早期の下肢静脈エコーの有用性の検討

発症早期の下肢静脈エコーは合併するDVT診断に有用であった。

##### 3) 頸部貼付型超音波による右左シャント検索

コントラスト剤由来の微小栓子数は貼付け型ブ

ロープの方が経頭蓋超音波より有意に多いが、症例数を蓄積するため昨年度から引き続き該当症例の登録を継続している。感染性心内膜炎や大動脈原性脳塞栓症の微小栓子評価も行い、病態と治療効果判定に有用であった。

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

来院時からtPA静注療法開始までの時間と、来院から血管内治療開始までの時間はどちらも「JOIN<sup>®</sup>」を利用した群で短かった。

#### 5) CMBsを有する非心原性一過性脳虚血発作も しくは軽症脳梗塞の転帰の検討

CMBs陽性は脳梗塞発症3ヶ月後の転帰不良に関連する独立した因子であった。

#### 6) 退院時に良好な転帰であっても90日後の転 帰が不良となる急性期脳梗塞例の検討

低アルブミン血症( $\leq 3.75\text{g/dL}$ )と悪性疾患を伴う脳梗塞例は退院時に良好な転帰であっても90日後の転帰が不良であった。

#### 7) 右左シャントを有する潜因性脳梗塞における 発症後早期のDVT/PE検索の有用性

右左シャント陽性の潜因性脳梗塞のうち、近位型DVTや肺塞栓症合併群では複数血管支配領域にまたがる多発脳梗塞の割合が(遠位型DVT合併群と比べ)有意に高かった。

#### 8) 多施設共同研究

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、2019年3月末日までで当科より74例を登録した。他にも脳梗塞の既往を有する非弁膜症性心房細動患者に対し、エドキサバンによる抗凝固療法を基礎治療にカテーテルアブレーションの有用性を検証する多施設共同ランダム化比較研究(STABLED研究)に参加しており、2019年3月末日までで3例を登録した。

### 2. 変性疾患に関する臨床研究

#### 1) PDの認知機能障害と心血管調節障害の関連 性に関する検討

24時間血圧変動異常における夜間血圧低下度が認知機能障害と関連していた。

#### 2) PDの心血管調節障害に対するdopamine ag- onistの有用性の検討

dopamine agonistであるrotigotine投与例では投与後の24時間血圧変動における夜間血圧低下が改善し心血管系自律神経機能の改善に効果が示された。

#### 3) 抗PD薬の処方実態に関する縦断的調査

包括医療費支払い制度(DPC)を導入している

医療機関から収集した診療データを用いて治療実態を縦断的に解析した。特定された新規PD患者は20,936人で、49.6%がL-Dopa単独で、8.3%が非麦角Dパミンアゴニスト単独で治療を受けていた。初診後3ヶ月間で25%の集団に2剤目の薬剤が追加されていた。

#### 4) PD患者におけるアンヘドニア・うつ症状と 心血管系交感神経機能との関連性についての 検討

PD患者のうつの重症度は心臓交感神経障害や起立性低血圧の重症度と関連していたが、アンヘドニアの重症度はこれらの心血管障害と関連を認めず、うつとアンヘドニアは異なる病態の可能性が示唆された。

#### 5) PD患者における赤血球数や白血球分画と運 動・非運動症状との関連性についての検討

PDの赤血球数は運動重症度と負の相関を認めた。また白血球分画上の炎症性マーカーは嗅覚障害が軽度な患者群、体重減少を認めない患者群、振戦優位型の患者群で低値であった。

#### 6) PD患者の嗅覚機能障害評価のための新たな 検査法SSITの検討

SSITは感度81%、特異性71%を示しPD患者の嗅覚機能障害の有用なスクリーニング試験として有用であった。

#### 7) 多系統萎縮症における声帯外転障害と嚥下障 害の発症時期に関する検討

嚥下障害から胃瘻を作成時する際、既に声帯外転障害を呈している例が多かった。

#### 8) 特発性正常圧水頭症の認知機能障害に対する シャント手術効果は髄液排出試験で予測が可 能かどうかの検討

特発性正常圧水頭症症例において、髄液排出試験翌日の認知機能の改善程度と、シャント術1ヶ月後の認知機能の改善程度は相関していたが、相関係数は0.396と小さく、認知機能障害の下位項目の追加解析が望ましいと考えられた。

## 研究業績

### I. 原著論文

1) Oka H, Nakahara A, Umehara T. Rotigotine improves abnormal circadian rhythm of blood pressure in Parkinson's disease. *Eur Neurol* 2018; 79(5-6): 281-6.

2) Kono Y, Nishioka K, Li Y, Komatuzaki Y, Ito Y, Yoshino H, Tanaka R, Iguchi Y, Hattori N. Heterozygous *HTRAI* mutations with mimicking symptoms

- of CARASIL in two families. *Clin Neurol Neurosurg* 2018; 172: 174-6.
- 3) Mitsumura H, Arai A, Sato T, Komatsu T, Sakuta K, Sakai K, Terasawa Y, Kubota J, Iguchi Y. A novel probe attached to the neck can accurately detect a large patent foramen ovale. *J Neurol Sci* 2018; 392: 122-5.
  - 4) Murakami H, Yamamoto K, Yasumoto T, Kimura A, Sakae Y, Nomoto S, Kubota S, Watanabe D, Watanabe K, Saito Y, Yano S, and Ono K. Cerebrospinal fluid 5-HIAA concentrations correlate with cardiac uptake of <sup>123</sup>I-MIBG during myocardial scintigraphy in drug naïve Parkinson's Disease. *J Neural Transm (Vienna)* 2018; 125(10): 1511-4.
  - 5) Murakami H, Kimura A, Yasumoto T, Miki A, Yamamoto K, Ito N, Momma Y, Owan Y, Yano S, and Ono K. Usefulness differs between the visual assessment and specific binding ratio of <sup>123</sup>I-ioflupane SPECT in assessing clinical symptoms of drug-naïve Parkinson's disease patients. *Front Aging Neurosci* 2018; 10: 412.
  - 6) Omoto S, Hayashi T, Matsuno H, Higa H, Kameya S, Sengoku R, Takahashi-Fujigasaki J, Murayama S, Iguchi Y. Neuronal intranuclear hyaline inclusion disease presenting with childhood-onset night blindness associated with progressive retinal dystrophy. *J Neurol Sci* 2018; 388: 84-4.
  - 7) Terasawa Y, Arai A, Sakai K, Mitsumura H, Iguchi Y. Transcranial color-coded sonography findings of patients with reversible cerebral vasoconstriction syndrome. *J Clin Neurosci* 2019; 61: 290-2.
  - 8) Umehara T, Oka H, Nakahara A, Matsuno H, Toyoda C. High norepinephrinergic orthostatic hypotension in early Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2018; 55: 97-102
  - 9) Sakuta K, Sato T, Sakai K, Komatsu T, Sakai K, Terasawa Y, Mitsumura H, Iguchi Y. The NAG scale : noble predictive scale for hematoma expansion in intracerebral hemorrhage. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2018; 27(10) : 2606-12.
  - 10) Komatsu T, Matsushima S, Kaneko K, Fukuda T. Perivascular enhancement in anti-MOG antibody demyelinating disease of the CNS. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2019; 90(1) : 111-2.
  - 11) Komatsu T, Iguchi Y, Arai A, Sakuta K, Sakai K, Terasawa Y, Mitsumura H, Matsushima M. Large but nonstenotic carotid artery plaque in patients with a history of embolic stroke of undetermined source. *Stroke* 2018; 49(12) : 3054-6.
  - 12) Onda A, Miyagawa S, Takahashi N, Gochi M, Takagi M, Nishino I, Suzuki S, Oishi C, Yaguchi H. Pembrolizumab-induced ocular myasthenia gravis with anti-titin antibody and necrotizing myopathy. *Intern Med* 2019; 58(11) : 1635-8. Epub 2019 Feb 1.
  - 13) Sato T, Terasawa Y, Higa H, Matsuno H, Arai A, Omoto S, Mitsumura H, Toyoda C, Koike H, Iguchi Y. Nerve ultrasound, electrophysiological, and clinical changes in treatment-naïve chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy : a case report. *J Clin Neurophysiol* 2019; 36(1) : 82-4.
  - 14) Koga M, Iguchi Y, Ohara T, Tahara Y, Fukuda T, Noguchi T, Matsuda H, Minatoya K, Nagatsuka K, Toyoda K. Acute ischemic stroke as a complication of Stanford type A acute aortic dissection : a review and proposed clinical recommendations for urgent diagnosis. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2018; 66(8) : 439-45.
  - 15) Tokuda N, Koga M, Ohara T, Minatoya K, Tahara Y, Higashi M, Miyazaki Y, Kajimoto K, Matsubara S, Makita N, Sakamoto Y, Iguchi Y, Mizuno T, Nagatsuka K, Toyoda K. Urgent detection of acute type A aortic dissection in hyperacute ischemic stroke or transient ischemic attack. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2018; 27(8) : 2112-7.
  - 16) Matsubara S, Koga M, Ohara T, Iguchi Y, Minatoya K, Tahara Y, Fukuda T, Miyazaki Y, Kajimoto K, Sakamoto Y, Makita N, Tokuda N, Nagatsuka K, Ando Y, Toyoda K. Cerebrovascular imaging of cerebral ischemia in acute type A aortic dissection. *J Neurol Sci* 2018; 388: 23-7.
  - 17) Takagi D, Moriwaki M, Katayama N, Katagiri N, Yaguchi H, Fujishima I. A case of severe dysphagia caused by glossopharyngeal and vagus nerve palsy due to ANCA-associated vasculitis. *嚙下医学* 2019; 8(1) : 91-8.
  - 18) Seki M, Uruha A, Ohnuki Y, Kamada S, Noda T, Onda A, Ohira M, Isami A, Hiramatsu S, Hibino M, Nakane S, Noda S, Yutani S, Hanazono A, Yaguchi H, Takao M, Shiina T, Katsuno M, Nakahara J, Matsubara S, Nishino I, Suzuki S. Inflammatory myopathy associated with PD-1 inhibitors. *J Autoimmun* 2019; 100: 105-13. Epub 2019 Mar 10.
  - 19) Shoji R, Kono Y, Furuhashi H, Nakano M, Torisu Y. Foix-Chavany-Marie syndrome caused by a unilateral brain abscess. *Intern Med* 2019; 58(4) : 581-3.
  - 20) 坂井健一郎, 井口保之, 村山雄一, 武田 聡, 川上 恵美. ストロークコーディネートナースの重要性 静注血栓溶解療法における door to needle time の短縮

に向けて. 脳卒中 2019; 41(2): 100-5.

- 21) 宮川晋治, 向井泰司, 谷口 洋. 難聴を呈し, 経過中に中枢性低換気を認めた E200K 変異による家族性 Creutzfeldt-Jakob 病の 43 歳女性例. 臨神経 2018; 58(11): 673-6.
- 22) 恩田亜沙子, 宮川晋治, 五味 拓, 堀野哲也, 亀井克彦, 谷口 洋. 比較的早期に診断し得たヒストプラズマによる慢性脳底部髄膜炎の 1 例. 臨神経 2018; 58(4): 241-4.

## II. 総 説

- 1) 岡 尚省. 【自律神経機能のみかた】心血管系のみかた. 神経内科 2018; 89(4): 333-41.
- 2) 岡 尚省. 【パーキンソン病 (第 2 版) - 基礎・臨床研究のアップデート -】検査・診断 自律神経障害とその機能検査法 心血管系自律神経障害. 日臨 2018; 76 (増刊 4 パーキンソン病): 265-71.
- 3) 谷口 洋. 【脳の画像による予後予測】嚥下障害の予後予測. 総合リハ 2018; 46(7): 627-33.
- 4) 三村秀毅, 井口保之. 【血栓・塞栓症 - 診断・治療・予防の最新動向 -】検査診断学の進歩 血栓塞栓症の超音波モニタリング. 日臨 2018; 76(9): 1543-6.
- 5) 村上秀友, 小野賢二郎. 【パーキンソン病の認知機能障害 - PD の非運動症状としての認知機能障害を見逃さないために】PD の認知機能障害と関連する運動症状. 認知症の最新医療 2018; 8(1): 14-7.
- 6) 寺澤由佳, 井口保之. 画像診断の進歩 経食道心臓超音波画像 心房内血栓, 粘液腫等. J Clin Rehabil 2019; 28(2): 108-12.
- 7) 浅原有揮, 余郷麻希子, 鈴木正彦. 【研修医が知っておきたい神経疾患の診断と治療】Movement disorders (パーキンソン病, PSP, MSA, SDS, CBD など). 月刊レジデント 2018; 11(10): 68-73.
- 8) 佐藤健朗, 井口保之. 【もっとうまくいく! 病診連携の「伝え方」 - わかりやすく伝えるための診療情報提供書作成のコツ】(第 III 章) 医療連携 Q&A B. 診療上のギモン脳卒中疑いの患者さんがクリニックに突然来院しました. どうしたらよいですか? 内科 2018; 122(3): 689-90.

## III. 学会発表

- 1) Iguchi Y. Inter-and intra-hospital network in acute stroke. 2nd Taipei Medical University International Stroke Summit. Taipei, May.
- 2) Mitsumura H, Arai A, Komatsu T, Sakai K, Terasawa Y, Kubota J, Iguchi Y. Usefulness of simultaneous examination using novel probe attached to the neck and transcranial Doppler for detecting microembolic signals—a case report. 23rd Meeting of the

European Society of Neurosonology and Cerebral Hemodynamics (ESNCH 2018). Prague, Apr.

- 3) Murakami H, Owan Y, Futamura A, Saito Y, Kuroda T, Ono K. <sup>123</sup>I-MIBG myocardial scintigraphy can be a marker of language function in de novo Parkinson's disease. Alzheimer's Association International Conference 2018. Chicago, July.
- 4) Yogo M, Morita M, Suzuki M. Striatal FP-CIT SPECT findings of subtypes of progressive supra nuclear palsy. 22nd International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders. Hong Kong, Oct.
- 5) Sakai S, Komatsu T, Iguchi Y, Takao H, T Ishibashi, Murayama Y. Smartphone App can contribute to shortening time for thrombolysis and mechanical thrombectomy. International Stroke conference 2019. Honolulu, Feb.
- 6) Sakuta K, Yuki I, Ishibashi T, Kaku S, Nishimura K, Sasaki Y, Murayama Y. Peri-operative dual antiplatelet therapy for the coil embolization of unruptured brain aneurysms: the efficacy and the side effect. 4th European Stroke Organization Conference 2018. Gothenburg, May.
- 7) Sakuta K, Sato T, Sakai K, Komatsu T, Sakai K, Mitsumura H, Matsushima S, Yaguchi H, Iguchi Y. The impact of cerebral microbleeds on outcomes of non-cardiogenic TIA and minor ischemic stroke patients. International Stroke Conference 2019. Honolulu, Feb.
- 8) Sato T, Komatsu T, Sakai K, Sakuta K, Terasawa Y, Omoto S, Mitsumura H, Iguchi Y. Nontraumatic convexal subarachnoid hemorrhage concomitants with hyperacute ischemic stroke. International Stroke Conference 2019. Honolulu, Feb.
- 9) Sato T, Komatsu T, Sakai K, Sakuta K, Terasawa Y, Omoto S, Mitsumura H, Iguchi Y. Risk factors for infarct expansion are different between lacunar and giant lacunar infarction. International Stroke Conference 2019. Honolulu, Feb.
- 10) 岡 尚省. Parkinson 病の自律神経障害と認知機能障害. 第 71 回日本自律神経学会総会. さいたま, 11 月.
- 11) 鈴木正彦: レビー小体病関連ガイドラインからみる画像診断の役割 - レビー小体病の画像診断を考える -. 第 59 回日本神経学会学術大会. 札幌, 5 月.
- 12) 谷口 洋. (ポストコングレスセミナー: 神経筋疾患患者に対する摂食嚥下療法) パーキンソン病における摂食嚥下障害の理解と対応. 第 24 回日本摂食嚥下リハビリテーション学会学術大会. 仙台, 9 月.
- 13) 河野 優, 森田昌代. 非免疫不全者に発症したクリプトコッカス髄膜炎の検討. 第 59 回日本神経学会

総会. 札幌, 5月.

- 14) 三村秀毅, 小松鉄平, 坂井健一郎, 寺澤由佳, 大本周作, 井口保之. 急性期脳梗塞に静脈血栓塞栓症を合併した患者の至適な抗凝固療法時期とは? 第59回日本神経学会学術大会. 札幌, 5月.
- 15) Murakami H, Owan Y, Futamura A, Saito Y, Kuroda T, Ono K. <sup>123</sup>I-MIBG myocardial scintigraphy predicts language function in de novo Parkinson's disease. 第59回日本神経学会学術大会. 札幌, 5月.
- 16) 大本周作, 坂井健一郎, 池田雅子, 小松鉄平, 三村秀毅, 豊田千純子, 山本 泉, 大城戸一郎, 敷島敬吾, 井口保之. 視神経脊髄炎関連疾患に対する選択的血漿交換療法の有用性の検討. 第59回日本神経学会学術大会. 札幌, 5月.
- 17) 寺澤由佳, 小松鉄平, 坂井健一郎, 大本周作, 三村秀毅, 井口保之. 脳血管障害患者の cerebral microbleeds 増加率の検討. 第59回日本神経学会学術大会. 札幌, 5月.
- 18) 余郷麻希子, 森田昌代, 鈴木正彦. 進行性核上性麻痺各病型の線条体 FP-CIT SPECT 所見の検討 第2報. 第59回日本神経学会学術大会. 札幌, 5月.
- 19) 梅原 淳, 岡 尚省. (ホットトピックス08: パーキンソン病の自律神経機能障害) 血圧循環障害. 第59回日本神経学会学術大会 (シンポジウム), 札幌, 5月.

#### IV. 著 書

- 1) Suzuki M, Yogo M, Morita M, Terashi H, Iijima M, Yoneyama M, Takada M, Utsumi H, Okuma Y, Hayashi A, Orimo S, Mitoma H. Chapter 2: A proposal for new algorithm that defines gait-induced acceleration and gait cycle in daily parkinsonian gait disorders In: Oritz JH, ed. Wearable Technologies. London: IntechOpen, 2018. p.25-48.
- 2) 岡 尚省. II. 各論 2. 脊髄疾患 4. HTLV-1 関連脊髄症 (HAM). 榊原隆次 (東邦大), 福士 審 (東北大) 編著. 神経・精神疾患による消化管障害ベッドサイドマニュアル. 東京: 中外医学社, 2019. p.304-6.
- 3) 谷口 洋. 神経筋疾患と摂食嚥下障害. 聖隷嚥下チーム著. 嚥下障害ポケットマニュアル. 第4版. 東京: 医歯薬出版, 2018. p.241-9.

#### V. その他

- 1) 谷口 洋. メディカルスタッフのための疾患講座 炎症性筋疾患. 嚥下医学 2018; 7(2): 165-70.
- 2) 谷口 洋, 向井泰司. 【外来における嚥下のみかた】身体機能の評価. JOHNS 2019; 35(3): 295-8.
- 3) 三村秀毅, 井口保之. 【脳梗塞 最新の薬物治療戦略と実践ポイント総まとめ】脳梗塞合併症に対応する

“ワザ”と“知恵” 静脈血栓塞栓症. 薬局 2019; 70(3): 469-74.

- 4) 村上秀友, 小野賢二郎. 【パーキンソン病 (第2版) - 基礎・臨床研究のアップデート -】検査・診断関連疾患 純粋自律神経不全症. 2018; 76(増刊4 パーキンソン病): 361-5.

## 腎臓・高血圧内科

講座担当教授	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
教授	川村 哲也	腎臓病学一般, 糸球体腎炎 (総合診療部に出向中)
教授	五味 秀穂	腎臓病学一般 (臨床研修センターに出向中)
教授	横山啓太郎	腎臓病学一般, 透析療法, 副甲状腺疾患 (航空医学研究センターに出向中)
教授	宮崎 陽一	腎臓病学一般, 腎発生学, ネフローゼ
教授	池田 雅人	腎臓病学一般, 透析療法
特任教授	加地 正伸	腎臓病学一般
客員教授	徳留 悟朗	腎臓病学一般, 高血圧 (東急病院に出向中)
客員教授	市田 公美	腎臓病学一般 (東京薬科大学に出向中)
客員教授	中山 昌明	腎臓病学一般, 腎不全 (聖路加国際病院に出向中)
客員教授	山本 裕康	腎臓病学一般, 腎不全, 腎移植
准教授	三枝 昭裕	腎臓病学一般 (新宿健診プラザに出向中)
准教授	笠井 健司	腎臓病学一般 (富士市立中央病院に出向中)
准教授	高添 一典	腎臓病学一般 (航空医学研究センターに出向中)
准教授	小倉 誠	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 (総合診療部に出向中)
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 (全日本空輸に出向中)
講師	中野 広文	腎臓病学一般 (かしま病院に出向中)
講師	雨宮 守正	腎臓病学一般 (さいたま赤十字病院に出向中)
講師	石川 匡洋	腎臓病学一般, 高血圧 (川口市立医療センターに出向中)
講師	大塚 泰史	腎臓病学一般 (日本航空に出向中)
講師	平野 景太	腎臓病学一般 (足利赤十字病院に出向中)

講師	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を検証している。また, 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, その有効性を示唆する結果が得られている。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。

#### 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示されている。また, 他人種と同様にネフロン数には大きな個体差が存在することを示した。CT画像検査と腎生検組織から総ネフロン数を臨床的に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進めている。

#### III. 腎移植に関する研究

東京女子医科大学, 九州大学との共同研究: Japan Academic Consortium of Kidney Transplantation (JACK)に参加し, 腎移植患者を対象とする多施設共同研究を行っている。本年度は, Alport症候群および新規膜性腎症について報告し, 現在, 高尿酸血症, 糖尿病の解析を実施している。また, GLCCI1遺伝子一塩基多型およびPlasma cell rich rejectionについて報告し, 移植後貧血, 徐神経後の変化, IgA腎症における扁桃摘出術の効果, 小胞体ストレスの解析を行っている。基礎研究では, ラット腎移植モデルを確立し, 内皮細胞の形質変化と腎線維化におけるpericyteの役割を解析している。



#### 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を解析している。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。また近年、糖代謝が注目を集めており、その中でも我々はインスリン抵抗性に着目し、保存期腎不全患者を対象としてインスリン抵抗性と FGF23 との関連性を明らかにした。血液透析患者を対象にインスリン抵抗性と CKD-MBD 及び生命予後、心血管イベント発症との関連性を調査している。

#### 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かかわらないこと、Patient survival や Technical survival がかわらないことを英文誌に報告した。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も報告している。また、重炭酸含有腹膜透析液の臨床効果、インクレメンタル PD の有用性、腹膜病理の検討を行っている。腹腔鏡検査を用いて腹膜透析液の中性化による腹膜傷害を評価し、東北大学との共同研究の研究で極細内視鏡の開発を行っている。

#### VI. 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

アデニン誘発腎不全モデルラットにおいて、Azi 治療群は無治療群に比し腎保護効果、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たが、ACE1, ACE2 及び ACE1/ACE2 ratio に影響を及ぼさなかった。治療群で 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た。本研究は Hypertension Research に掲載予定である。

#### VII. 原発性アルドステロン症 (PA) における各種負荷試験および副腎静脈サンプリング (AVS) との臨床的特徴の関係

PA は、本態性高血圧症に比し心血管イベントのリスクが数倍高い疾患であるとされ、二次性高血圧症の中でも鑑別が重要な疾患である。診断は、各種負荷試験によって確定診断を行い、AVS にてアルドステロンの過剰分泌の局在診断を行うが、負荷試験の基準に一定の見解がないこと、偽陰性も少なくないこと、AVS は侵襲を伴う検査法であるが時にエラーを起こすことが散見され治療方針の決定に影響が出る可能性があることより、より簡便な診断法が望まれる。そのため、PA の各病型の臨床像の違いが負荷試験の結果とどう関連するか、また AVS に代わる新たな診断法の開発のためにも、片側または両側過剰分泌の臨床像の違いと AVS の結果、ホルモン動態との関連につき検討中である。

#### VIII. 腹膜透析患者における透析排液の (P) レニン受容体 (s(P)RR) 濃度と腹膜機能との関連 (東京女子医科大学との共同研究)

s(P)RR の発現は、臓器の線維化と関連があるとされている。腹膜透析患者の排液中の s(P)RR の発現を測定し、腹膜機能との関連を検討し、腹膜透析の重大な合併症である被嚢性腹膜硬化症の予測が可能かなどを検討中である。PD 排液中 s(P)RR 濃度は年齢や PD 歴とは相関しなかったが、腹膜機能を示す D/P Cr と正の相関を認めた。また排液中の  $\beta 2$  ミクログロブリンとの相関を認めたものの、血液中の  $\beta 2$  ミクログロブリンとの相関は認めなかった。別検体でも同様の現象が再現され、また血中の s(P)RR を測定しと PD 排液中の s(P)RR が相関しなかったことより、PD 排液中の s(P)RR は腹膜由来である可能性が高いと考えられた。つまり腹膜機能と PD 排液中の s(P)RR は関連があると考えられた。今後腹膜所見との対比を見る予定である。

#### IX. 腎臓の再生医療に関する基礎的検討：血液透析患者由来 iPS 細胞の再生能の検討

糖尿病性腎症および糸球体腎炎による血液透析を受けている患者から iPS 細胞を作成し (HD-iPSCs)、また健康な対照からも iPS 細胞 (HC-iPSCs) を作成した。

HD-iPSCs は、HC-iPSCs と同様の効率でネフロン前駆細胞 (NPCs) に分化した。さらにそれぞれの iPS 細胞から分化させた NPCs は同等に匹敵するレベルの NPC マーカーを発現しており、マウスへ

の移植の際に血管を引き込み糸球体に分化することも可能であった。腎臓再生のための細胞源として腎不全患者由来の HD-iPSCs の可能性を示した。

## 「点検・評価」

### 1. 腎病理班

#### 1) IgA 腎症の臨床研究

厚生労働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。

#### 2) 剖検腎を用いた日本人における総ネフロン数の推算

黄色人種で初めての知見として国際的にも高く評価されており、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上で極めて意義深い。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。

#### 3) 腎臓の再生医療に関する基礎的検討

腎臓再生医療開発では、腎不全患者由来 iPSC 細胞が再生医療の幹細胞ソースに用いることが可能である事を確認し、今後の研究開発の大きな礎となった。

### 2. 腎生理・代謝班

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

高血圧症に伴う臓器障害において RAS が重要な役割を持つといわれる中で、高血圧症の原因の 1 割を占めると言われる PA の病態を深く知ることは、高血圧症における RAS の詳細なメカニズムの理解、および高血圧に伴う臓器障害において RAS がどう関わるかを理解する上で重要な手掛かりとなる。

RAS をターゲットとする薬剤の臓器保護効果が言われているが、必ずしも RAS の抑制が臓器保護に関わっているわけではなく、交感神経抑制やナトリウムトランスポーターを介した塩分の出納が関連していることが示唆された。一方で、(プロ)レニ

ンとその関連物質のように RAS に関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ものもあり、今回は腹膜の劣化との関連が示唆され、腹膜透析関連の合併症の治療の新たなアプローチの一助になる可能性がある。

食塩と血圧は深い関係にあるが、食塩摂取の過剰による弊害は、血圧からのみならず様々なメカニズムを介して引き起こされる可能性が証明されつつあり、引き続き検討を行っていく。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Tajiri S, Yamanaka S, Fujimoto T, Matsumoto K, Taguchi A<sup>1)</sup> (Max Planck Inst), Nishinakamura R<sup>1)</sup> (Kumamoto Univ), Okano HJ, Yokoo T. Regenerative potential of induced pluripotent stem cells derived from patients undergoing haemodialysis in kidney regeneration. *Sci Rep* 2018; 8(1): 14919.
- 2) Amano H, Fukuda Y<sup>1)</sup>, Yokoo T, Yamaoka K<sup>1)</sup> (Teikyo Univ). Interleukin-6 level among shift and night workers in Japan: cross-sectional analysis of the J-HOPE study. *J Atheroscler Thromb* 2018; 25(12): 1206-14.
- 3) Okabayashi Y, Tsuboi N, Amano H, Miyazaki Y, Kawamura T, Ogura M, Narita I<sup>1)</sup>, Ninomiya T<sup>1)</sup> (Niigata Univ), Yokoyama H (Kanazawa Med Univ), Yokoo T. Distribution of nephrologists and regional variation in the clinical severity of IgA nephropathy at biopsy diagnosis in Japan: a cross-sectional study. *BMJ Open* 2018; 8(10): e024317.
- 4) Katsuma A, Nakada Y, Yamamoto I, Horita S<sup>1)</sup>, Furusawa M<sup>1)</sup>, Unagami K<sup>1)</sup>, Katsumata H, Okumi M<sup>1)</sup>, Ishida H<sup>1)</sup>, Yokoo T, Tanabe K<sup>1)</sup> (Tokyo Women's Med Univ); Japan Academic Consortium of Kidney Transplantation (JACK). Long-term survival in Japanese renal transplant recipients with Alport syndrome: a retrospective study. *BMC Nephrol* 2018; 19(1): 249.
- 5) Amano H, Kobayashi S, Terawaki H, Ogura M, Kawaguchi Y, Yokoo T. Measurement of daily sodium excretion in patients with chronic kidney disease; special reference to the difference between the amount measured from 24 h collected urine sample and the estimated amount from a spot urine. *Ren Fail* 2018; 40(1): 238-42.
- 6) Okabe M, Takamura T, Tajiri A, Tsuboi N, Ishikawa M, Ogura M, Ohashi R (Nippon Med Sch), Oda T (Tokyo Med Univ), Yokoo T. A case of infection-re-

- lated glomerulonephritis with massive eosinophilic infiltration. *Clin Nephrol* 2018; 90(2) : 142-7.
- 7) Honda K, Kobayashi A, Niikura T, Hasegawa T<sup>1)</sup>, Saito Z<sup>1)</sup>, Ito S<sup>1)</sup>, Sasaki T<sup>1)</sup>, Komine K<sup>1)</sup>(<sup>1</sup> Atsugi City Hosp), Ishizuka S<sup>2)</sup>, Motoi Y<sup>2)</sup>, Kubota T<sup>2)</sup>(<sup>2</sup> Niigata Univ), Yamamoto H, Yokoo T. Neutropenia related to an azathioprine metabolic disorder induced by an inosine triphosphate pyrophosphohydrolase (ITPA) gene mutation in a patient with PR3-ANCA-positive microscopic polyangiitis. *Clin Nephrol* 2018; 90(5) : 363-9.
- 8) Ueda H, Miyazaki Y, Tsuboi N, Hirano K, Yokote S, Kobayashi E<sup>1)</sup>, Ogura M, Kawamura T, Ryuzaki M<sup>1)</sup>(<sup>1</sup> Tokyo Saiseikai Central Hosp), Yokoo T. Clinical and pathological characteristics of elderly Japanese patients with IgA vasculitis with nephritis: a case series. *Intern Med* 2018; 58(1) : 31-8.
- 9) Sasaki T, Tsuboi N, Haruhara K, Okabayashi Y, Kanzaki G, Koike K, Kobayashi A, Yamamoto I, Ogura M, Yokoo T. Bowman capsule volume and related factors in adults with normal renal function. *Kidney Int Rep* 2018; 3(2) : 314-20.
- 10) Okabe M, Motojima M<sup>1)</sup>, Miyazaki Y, Pastan I (Natl Inst Health), Yokoo T, Matsusaka T<sup>1)</sup>(<sup>1</sup> Tokai Univ). Global polysome analysis of normal and injured podocytes. *Am J Physiol Renal Physiol* 2019; 316(2) : F241-52.
- 11) Haruhara K, Tsuboi N, Sasaki T, Amano H, Tanaka M, Koike K, Kanzaki G, Okabayashi Y, Miyazaki Y, Ogura M, Yokoo T. Volume ratio of glomerular tufts to bowman capsules and renal outcomes in nephrosclerosis. *Am J Hypertens* 2019; 32(1) : 45-53.
- 12) Yamada T, Tatsumi N, Anraku A, Suzuki H, Kamejima S, Uchiyama T, Ohkido I, Yokoo T, Okabe M. Gcm2 regulates the maintenance of parathyroid cells in adult mice. *PLoS One* 2019; 24(1) : e0210662.
- 13) Katsumata H, Ikemiyagi M<sup>1)</sup>, Hirai T<sup>1)</sup>, Kanzawa T<sup>1)</sup>, Ishii R<sup>1)</sup>, Miyairi S<sup>1)</sup>, Fukuda H<sup>1)</sup>, Saiga K<sup>1)</sup>, Okumi M<sup>1)</sup>, Ishii Y (RIKEN), Yokoo T, Tanabe K<sup>1)</sup>(<sup>1</sup> Tokyo Women's Med Univ). Impact of activated invariant natural killer T cells on the expansion of regulatory T cell precursors in murine thymocytes in vitro. *Immunol Lett* 2019; 206 : 41-8.
- 14) Okonogi H, Kawamura T, Joh K (Tohoku Univ), Koike K, Miyazaki Y, Ogura M, Tsuboi N, Hirano K, Matsushima M, Yokoo T, Horikoshi S<sup>1)</sup>, Suzuki Y<sup>1)</sup>, Yasuda T (Kichijoji Asahi Hosp), Shirai S<sup>2)</sup>, Shibata T (Showa Univ), Hattori M<sup>3)</sup>, Akioka Y<sup>3)</sup>(<sup>3</sup> Tokyo Women's Med Univ), Katafuchi R (Natl Fukuoka-Higashi Med Ctr), Hashiguchi A (Keio Univ), Hisano S (Fukuoka Univ), Shimizu A (Nippon Med Sch), Kimura K<sup>2)</sup>(<sup>2</sup> St. Marianna Univ Sch Med), Maruyama S<sup>4)</sup>, Matsuo S<sup>4)</sup>(<sup>4</sup> Univ Nagoya), Tomino Y<sup>1)</sup>(<sup>1</sup> Juntendo Univ); Special IgA Nephropathy Study Group. A grading system that predicts the risk of dialysis induction in IgA nephropathy patients based on the combination of the clinical and histological severity. *Clin Exp Nephrol* 2019; 23(1) : 16-25.
- 15) Kishida K, Maruyama Y, Asari K, Nakao M, Matsuo N, Tanno Y, Ohkido I, Ikeda M, Yokoyama K, Yokoo T. Clinical outcome of incident peritoneal dialysis patients with diabetic kidney disease. *Clin Exp Nephrol* 2019; 23(3) : 409-14.
- 16) Ogawa K, Hirano K. Warning from constricted and wrinkled internal jugular vein. *Clin Exp Nephrol* 2019; 23(2) : 285-6.

## II. 総 説

- 1) Kanzaki G, Okabayashi Y, Nagahama K (Kyorin Univ), Ohashi R<sup>1)</sup>, Tsuboi N, Yokoo T, Shimizu A<sup>1)</sup>(<sup>1</sup> Nippon Med Sch). Monoclonal Immunoglobulin Deposition Disease and Related Diseases. *J Nippon Med Sch* 2019; 86(1) : 2-9.
- 2) 丸山之雄. 早期離脱早期離脱を防ぐには 体液管理. 腎と透析 2018; 85(別冊腹膜透析) : 17-8.
- 3) 小池健太郎. 【腎移植 - 最新の知見】原因疾患に応じた治療戦略 IgA腎症と扁桃摘出. 腎と透析 2018; 85(4) : 578-81.
- 4) 清水昭博. 臨床各科 難渋症例から学ぶ診療のエッセンス (File 21) 健診で発見された腎石灰化を伴うシェーグレン症候群. 医事新報 2018; 4922 : 10-1.
- 5) 中田泰之, 新倉崇仁, 本田康介, 山本裕康. 【透析医療と合併症 キュア&ケアガイドブック】貧血治療 (CQ 37) 貧血を認める透析患者への対応・対策はどのように行いますか? 臨透析 2018; 34(7) : 833-7.
- 6) 山中修一郎. 【先端医療の現状と腎疾患への応用】腎臓前駆細胞から腎臓を作る 腎発生ニッチを利用した機能腎再生. 腎と透析 2018; 85(1) : 89-95.
- 7) 岸田杏子. 【腹膜透析患者のキュア&ケアのレベルアップ】PDファースト・PDラスト. 臨透析 2018; 34(13) : 1521-8.
- 8) 畑中彩恵子, 山本 泉, 横尾 隆. 【心房細動患者の透析と抗凝固療法】透析担当医の立場から. 脳梗塞と心房細動 2018; 5(3) : 69-73.
- 9) 石川直美, 菅野直希, 横尾 隆. 【慢性腎臓病における心血管障害】CKDにおけるCVDの発症予防 尿酸管理. 腎と透析 2019; 86(1) : 47-51.
- 10) 高村 毅, 横尾 隆. 再生医学 多能性幹細胞を用

### Ⅲ. 学会発表

- 1) Fukunaga S, Yamanaka S, Fujimoto T, Tajiri S, Uchiyama T, Matsumoto K, Yokoo T. Optimal route of diphtheria toxin administration to eliminate native nephron progenitor cells in vivo for kidney regeneration. 55th ERA-EDTA (European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association) Congress. Copenhagen, May.
- 2) Fujimoto T, Yamanaka S, Tajiri S, Matsumoto K, Fukunaga S, Okano JH, Yokoo T. Regeneration of rat nephrons in the mouse metanephros: in vivo regeneration of nephrons between different species using the drug-induced cell elimination system. 55th ERA-EDTA (European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association) Congress. Copenhagen, May.
- 3) Sasaki T, Tsuboi N, Kanzaki G, Haruhara K, Okabayashi Y, Koike K, Kobayashi A, Yamamoto I, Ogura M, Yokoo T. Biopsy-based estimation of the total nephron number in Japanese healthy subjects. 55th ERA-EDTA (European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association) Congress. Copenhagen, May.
- 4) Matsuo N, Honda Y, Furuya M, Nakao M, Maruyama Y, Tanno Y, Ohkido I, Yokoyama K, Yokoo T. Cardio Ankle Vascular Index in peritoneal dialysis patient. 17th Congress of the International Society for Peritoneal Dialysis (ISPD). Vancouver, May.
- 5) Honda Y, Matsuo N, Maruyama Y, Nakao M, Tanno Y, Ohkido I, Ishikawa M, Yokoyama K, Yokoo T. Association between laxative use and technical survival in incident peritoneal dialysis patients. 17th Congress of the International Society for Peritoneal Dialysis (ISPD). Vancouver, May.
- 6) Oba R, Matsuo N, Furuya M, Fukunaga S, Maruyama Y, Okido I, Yokoyama K, Yokoo T. 27 yers of peritoneal dialysis; assessing for peritoneal damage on autopsy. 17th Congress of the International Society for Peritoneal Dialysis (IPSD). Vancouver, May.
- 7) Tajiri S, Yamanaka S, Fujimoto T, Matsumoto K, Yokoo T. Regenerative potential of induced pluripotent stem cells derived from patients undergoing hemodialysis. ISSCR (International Society for Stem Cell Research) 2018 Annual Meeting. Melbourne, June.
- 8) Uchiyama T, Ohkido I, Kamejima S, Nakashima A, Yokoo T. Severe CKD, even without a high-phosphorus diets, affects the expression of only CaSR, VDR, and Gcm2 in the parathyroid glands in rats but not of other key genes involved in parathyroid function. ASN (American Society of Nephrology) Kidney Week 2018. San Diego, Oct.
- 9) Okabe M, Miyazaki Y, Yokoo T, Matsusaka T (Tokai Univ). Transcription factor Dach1 in podocytes. ASN (American Society of Nephrology) Kidney Week 2018. San Diego, Oct.
- 10) Nakashima A, Ohkido I, Yokoyama K, Yokoo T. Soluble klotho is associated with cardiovascular disease events in patients with hemodialysis: Prospective cohort study. ASN (American Society of Nephrology) Kidney Week 2018. San Diego, Oct.
- 11) Yamanaka S, Saito Y, Takamura T, Fujimoto T, Tajiri S, Matsumoto K, Yokoo T. Exo utero method to regenerate nephrons from nephron progenitor cells in the living fetus. ASN (American Society of Nephrology) Kidney Week 2018. San Diego, Oct.
- 12) Yamamoto K, Okabe M, Matsusaka T (Tokai Univ), Yokoo T. P2X7-ATP may mediate propagation of podocyte damage. ASN (American Society of Nephrology) Kidney Week 2018. San Diego, Oct.
- 13) Okabayashi Y, Tsuboi N, Sasaki T, Haruhara K, Kanzaki G, Koike K, Shimizu A (Nippon Med Sch), Yokoo T. Single nephron dynamics in patients with obesity-related glomerulopathy. ASN (American Society of Nephrology) Kidney Week 2018. San Diego, Oct.
- 14) Sasaki T, Tsuboi N, Okabayashi Y, Haruhara K, Kanzaki G, Koike K, Kobayashi A, Yamamoto I, Yokoo T. A combined unenhanced computed tomography and biopsy-based method for estimating the total nephron number in humans. ASN (American Society of Nephrology) Kidney Week 2018. San Diego, Oct.
- 15) Sasaki T, Tsuboi N, Okabayashi Y, Haruhara K, Kanzaki G, Koike K, Yokoo T. The total nephron number and responses to corticosteroid therapy in patients with minimal change nephrotic syndrome. ASN (American Society of Nephrology) Kidney Week 2018. San Diego, Oct.
- 16) Sasaki T, Tsuboi N, Okabayashi Y, Kanzaki G, Haruhara K, Koike K, Kobayashi A, Yamamoto I, Ogura M, Yokoo T. Estimation of the total nephron number in Japanese living kidney donors using combined CT angiography and biopsy approach. ASN (American Society of Nephrology) Kidney Week 2018. San Diego, Oct.

- 17) Terashima R, Tanno Y, Matsuo N, Maruyama Y, Ohkido I, Yokoyama K, Yokoo T. Time-course changes in the levels of biomarkers in peritoneal dialysis effluent among patients using new neutral fluids. ASN (American Society of Nephrology) Kidney Week 2018. San Diego, Oct.
- 18) Oba R, Koike K, Nakaosa N, Okabe M, Matsumoto K, Kawamura T, Tsuboi N, Yokoo T. A case of intravascular large B-cell lymphoma diagnosed by renal biopsy. ASN (American Society of Nephrology) Kidney Week 2018. San Diego, Oct.
- 19) Oba R, Sasaki T, Kanzaki G, Haruhara K, Okabayashi Y, Koike K, Kobayashi A, Yamamoto I, Tsuboi N, Yokoo T. Association between estimated protein intake and single-nephron glomerular filtration rate in healthy adults. ASN (American Society of Nephrology) Kidney Week 2018. San Diego, Oct.
- 20) Shimada K, Sasaki T, Koike K, Honda Y, Ishikawa M, Tsuboi N, Yokoo T. Prominent swelling of glomerular endocapillary cells in two cases of TAFRO syndrome. ASN (American Society of Nephrology) Kidney Week 2018. San Diego, Oct.

#### IV. 著 書

- 1) 松尾七重. I 章：腹膜透析 I-4. 残存腎機能とPDファースト・インクリメンタルPD, PD処方. 石橋 孝 (日本赤十字社医療センター) 編著, 衣笠哲史 (東北医科薬科大) 編集協力. 腹膜透析・腎移植ハンドブック. 東京：中外医学社, 2018. p.14-29.
- 2) 山中修一郎. 各論08：これからの透析医療 再生医療最前線. 中元秀友<sup>1</sup>監修, 小川智也<sup>1</sup>, 小林威仁<sup>1</sup>, 塚本 功<sup>1</sup>, 友利浩司<sup>1</sup>(<sup>1</sup> 埼玉医科大), 竜崎崇和 (東京都済生会中央病院) 編. これまでがわかる。これからがわかる。透析療法最前線. 東京：東京医学社, 2018. p.363-8.
- 3) 仲長奈央子, 横尾 隆. 第6章：腎臓・泌尿器疾患 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. 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.223-41.
- 4) 小松寄陽, 丸山之雄, 横山啓太郎. 第7章：画像診断・腫瘍マーカー・感染症, その他 異所性石灰化(血管石灰化を除く). 深川雅史<sup>1</sup>監修, 花房規男 (東京女子医科大), 鶴屋和彦 (奈良県立医科大), 駒場大峰<sup>1</sup> (<sup>1</sup> 東海大) 編. 透析患者の検査値の読み方. 第4版. 東京：日本メディカルセンター, 2019. p.332-4.

#### V. その他

- 1) Okabayashi Y, Tsuboi N, Nakaosa N, Haruhara K, Kanzaki G, Koike K, Shimizu A, Fukui A, Okonogi H, Miyazaki Y, Kawamura T, Ogura M, Shimizu A (Nippon Med Sch), Yokoo T. A case of hepatic glomerulosclerosis with monoclonal IgA1- $\kappa$  deposits. Case Rep Nephrol 2018; 2018: 4748357.
- 2) Sasaki T, Okabe M, Tosaki T (Kawaguchi Municipal Med Ctr), Honda Y, Ishikawa M, Tsuboi N, Yokoo T. Proteinuric glomerulopathy in an adolescent with a distal partial trisomy chromosome 1. CEN Case Rep 2018; 7(2) : 253-9.

## リウマチ・膠原病内科

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

### 教育・研究概要

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

#### I. 関節リウマチ (rheumatoid arthritis: RA)

##### における Bombina variegata peptide 8 (Bv8)

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

我々は，コラーゲン誘導性関節炎 (collagen-induced arthritis: CIA) マウスにおいて，血管新生関連物質である Bv8/prokineticin 2 が関節炎部において高発現していることを報告した。Bv8 は心臓，精巣，骨髄に高発現しており，血管新生作用の他，ケモカイン，サーカディアンリズム，痛みの閾値低下などとも関連している。Bv8 のレセプターは PKR1, PKR2 の 2 種類が存在し，特に PKR2 の発現が CIA マウスの関節炎において亢進していた。そこで，Bv8 のレセプターアンタゴニストである PKRA7 を CIA マウスに投与し関節炎にどのように関与しているか検討した。その結果，PKRA7 は CIA マウスにおける関節炎を有意に抑制した。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おり，現時点で PKR2 flox マウスの樹立に成功した。

#### II. RA における蛋白のシトルリン化とその機能に関する研究

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

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

本研究では，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。今後，RA 患者においてシトルリン化 PAD を検出するための測定系を作製予定である。

### Ⅲ. リウマチ性疾患における疼痛の研究

RAは滑膜を炎症の首座とする慢性炎症性疾患であり、滑膜の炎症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、われわれは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を低下に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。われわれ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。また、関節炎マウスモデルにおける中枢神経系の変化についても解析を行っている。

### Ⅳ. 炎症性筋疾患の筋膜炎に関する研究

我々は、皮膚筋炎(DM)の病変として筋膜炎が存在することをMRIとen bloc biopsyにより明らかにした。そして、この筋膜炎はほとんどすべてのDMに認められ頻度の高い病変であることを示し、筋症状出現早期より認められることを報告した(Arthritis Rheum 2010; 62(12): 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こと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(Arthritis Rheumatol 2016; 68(12): 2986-91)。さらに、DMの筋膜において、血管新生関連因子や炎症性サイトカインの発現と血管新生が多発性筋炎の筋膜と比較して有意に亢進していることも報告した(Arthritis Res Ther 2017; 19(1): 272)。今後、DMの筋膜と筋組織においてどのような遺伝子群が発現し、どのような経路が活性化しているかトランスクリプトーム解析を用いて検討する予定である。

#### 「点検・評価」

当内科は、臨床のみならず研究・教育分野へも力を注いでおり、バランスのとれた体制作りを目指している。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, Ito H, Ukichi T, Matsushita T, Furuya K, Noda K, Kurosaka D. Fasciitis as a disease manifestation in immune-mediated necrotizing myopathy with anti-signal recognition particle antibodies: a case report of two cases. Rheumatol Adv Pract 2018; 2(1): rky015.
- 2) Sato S, Masui K, Nishina N, Kawaguchi Y, Kawakami A, Tamura M, Ikeda K, Nunokawa T, Tanino Y, Asakawa K, Kaneko Y, Gono T, Ukichi T, Kaieda S, Naniwa T, Kuwana M; JAMI investigators. Initial predictors of poor survival in myositis-associated interstitial lung disease: a multicentre cohort of 497 patients. Rheumatology (Oxford) 2018; 57(7): 1212-21.
- 3) Ukichi T, Yoshida K, Matsushima S, Kawakami G, Noda K, Furuya K, Kurosaka D. MRI of skeletal muscles in patients with idiopathic inflammatory myopathies: characteristic findings and diagnostic performance in dermatomyositis. RMD Open 2019; 5(1): e000850.

#### II. 総説

- 1) 吉田 健. 【ミオパシー—最近の話題—】特発性炎症性筋疾患に対する治療戦略. 神経内科 2018;

89(5) : 494-505.

- 2) 吉田 健. 【自己免疫疾患の個別化医療】特発性炎症性筋疾患の個別化医療. *Precis Med* 2018 ; 2(1) : 26-9.

### III. 学会発表

- 1) 吉田 健, 室 慶直, 伊藤晴康, 松下高之, 平野雅史, 古谷和裕, 浮地太郎, 野田健太郎, 黒坂大太郎. (口頭) 抗SRP抗体陽性患者3例における筋膜炎 免疫介在性壊死性筋症における筋膜病変. 第62回日本リウマチ学会総会・学術集会. 東京, 4月. [日リウマチ会抄集 2018 ; 62回 : 552]
- 2) 吉田 健. (教育講演) 皮膚筋炎・多発性筋炎におけるパワードプラー超音波の有用性. JCOM2018 (第10回筋炎ワークショップ). 東京, 10月.
- 3) 吉田 健. (口頭) 特発性炎症性疾患の分類と治療. 港区リウマチセミナー. 東京, 10月.
- 4) 野田健太郎, 伊藤晴康, 齊藤 萌, 古谷和裕, 浮地太郎, 吉田 健, 黒坂大太郎. (口頭) 筋痛, 発熱で発症した抗PL-12抗体陽性筋膜炎の一例. 第62回日本リウマチ学会総会・学術集会. 東京, 4月. [日リウマチ会抄集 2018 ; 62回 : 752]
- 5) 野田健太郎. (口頭) 筋症状を呈した全身性エリテマトーデスの臨床的検討. Lupus Erythematosus Expert Meeting in Minato. 東京, 5月.
- 6) 齊藤 萌. (口頭) 多発静脈炎を生じた潰瘍性大腸炎の一例. 第59回関東リウマチ研究会. 東京, 6月.
- 7) 松野博優, 寺澤由佳, 荒井あゆみ, 伊藤晴康, 古谷和裕, 西野一三. (口頭) 両側手根管症候群で発症し, 超音波で多発腱鞘炎を認めたステロイド反応性筋膜炎の一例. 第48回日本臨床神経生理学会学術大会. 東京, 10月.
- 8) 松下高之, 吉賀真之, 古谷和裕, 吉田 健, 黒坂大太郎. (口頭) 血球貪食症候群を続発した抗MDA5抗体陽性皮膚筋炎. 第29回日本リウマチ学会関東支部学術集会. 東京, 12月.
- 9) 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. (口頭) 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, 2017年11月.

### V. その他

- 1) 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発症 Still 病の1例. *皮膚臨床* 2018 ; 60(9) : 1438-9.

## 循環器内科

講座担当教授	吉村 道博	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	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
講師	森本 智	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が続いている。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

検査・治療を通じて, あらゆる患者データをデータベース化し, 虚血性心疾患の病態, 危険因子との関連, 治療内容, 長期予後など, あらゆる解析が可能な状況を構築し発表・論文作成につなげている。また2015年からは経カテーテル的大動脈弁置換術(TAVI)も開始しており, こちらに関してもデータの蓄積のうえ, 当院独自の検討を模索している



ころである。学会発表では日本心血管インターベンション治療学会（CVIT）を中心に、海外発表を含め各学会において積極的に発表を行っている。

心筋虚血の評価として、冠動脈造影に加え Physiological な評価・検討にも力を注いでいる。特に、圧ワイヤーを使用した FFR (Fractional Flow Reserve), iFR (Instantaneous Wave-Free Ratio), RFR (Resting Full-Cycle Ratio) の計測による機能的な虚血評価を積極的に行っており、FFR・iFR・RFR に基づいた中等度狭窄病変に対する治療戦略や長期的な予後評価について、その他の各種因子との関連など、多方面にわたる検討を行っている。虚血性心疾患の治療法においては、現在では Drug eluting stent (DES) を用いた PCI が主流であることはいうまでもなく、DES の長期成績に加え、各種 DES 各々の利点・欠点を評価し適切なステント選択を検討している。また造影のみでなく血管内超音波 (IVUS)・光干渉断層法 (OCT・OFDI) などのイメージングデバイスを活用し、治療成績の向上、冠動脈疾患の病態解明に取り組んでいる。本年からは OCT と angio 同期が可能となった。これらを用いた臨床研究を現在、複数草案している。さらに全国規模の臨床研究に参加することで新たなエビデンス構築に寄与している。

## 2. 不整脈研究班

全ての上室性及び心室性不整脈に対して電気生理学的検査を基本とした臨床研究を行っている。実臨床においては心房細動患者が不整脈の大部分を占めるため心房細動に対する研究が中心となっている。心房細動は Common disease として知られ現在カテーテルアブレーションにより根治が可能な時代となったが、その安全性や成功率にはいまだ改善の余地があり当院では日々安全かつ高い成功率を追及した臨床研究を行うことで新知見を国内外に発信している。

発作性心房細動に関しては現在バルーン技術が向上し冷凍バルーン、ホットバルーンその他レーザーバルーンが使用可能であり、より短時間で高周波アブレーションと同等の高い成功率が報告されている。その一方で安全性や長期成績は明らかでなく手技に伴う合併症（肺静脈狭窄、横隔神経障害、食道損傷、無症候性脳梗塞など）の頻度やそのリスク因子、及び各バルーンの特徴並びに長期的治療効果を比較検討することで患者毎の最適な治療法を明らかにすることに努めている。一方、持続性及び慢性心房細動に対するアブレーション方法は未だ確立されていないため、様々なマッピングシステムを用いて心房細

動メカニズムの解明に取り組んでいる。心房細動基質の同定とその修飾法並びに治療効果を検討することで成功率の向上に努めている。

主に不整脈に対するカテーテル治療が研究のテーマとなっているが、最新の治療法を取り入れ、かつ同時に多岐にわたる臨床データを集積解析することで患者によりよい治療を提供することを主な目的としている。

## 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。引き続き、慢性心不全病態に関する詳細なデータ解析を行い、貧血と心不全や尿酸値と心機能の関係性など、多岐に渡る解析結果を論文発表した。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。現在、in vivoモデルを作成し、NPがsystemicに与える影響について検討を続けている。

正常心筋では主に脂肪酸をエネルギー源として利用しているが、虚血再灌流障害といった重症心疾患の特に急性期においては糖代謝へと基質の転換が起こることが知られている。我々は心臓に発現しているSGLT1が糖取り込みに寄与し、心筋保護的に働くことをマウスのランゲンドルフ摘出心灌流装置を用いて報告した。現在我々はインスリン抵抗状態における心臓SGLTの機能を研究している。

#### 6. 心筋生理研究班

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ピ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た。一方、拡張型心筋症患者の血液では血液中のトロンピ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ピ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 tm2Mmto)) 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、組織のトロンピンは拡張型心筋症病態に関与し、マウスにおいては、トロンピン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。Real-time PCRにてプロトロンピン mRNA が心筋組織で検出されなかったことを考えると、組織トロン

ピンは血液経路であることが推察された。

## II. 教育

### 1. 講義

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、コース医学総論のユニット「Early clinical exposure I・II」(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ーズを毎週実施し、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している。特筆すべきは、データの大きさのみならずその精度の高さである。入力作業には医局の多くのスタッフが協体制を構築しており、献身的な努力の賜物と言える。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。さらに最近ではベイズ推定も用いて様々な角度から統計解析を行う努力をしている。

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。特に日本循環器学会での演題数は日本トップクラスであることは当科の積極性を表す一つの指標となっている。

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出来るであろう。

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) Tokutake K, Tokuda M, Matsuo S, Isogai R, Yokoyama K, Kato M, Narui R, Tanigawa S, Yamashita S, Miyanaga S, Yoshimura M, Yamane T. Dissociated pulmonary vein activity after cryoballoon ablation and radiofrequency ablation for atrial fibrillation: a propensity score-matched analysis. *Heart Vessels* 2018; 33(5): 529-36.
- 2) Ito K, Hongo K, Date T, Morimoto S, Yoshii A, Kimura H, Tanaka Y, Nagoshi T, Kusakari Y, Akaike T, Minamisawa S, Ogawa K, Minai K, Kawai M, Matsuo S, Yamane T, Yoshimura M. Mice with the heart-specific overexpression of prothrombin- do not show cardiac insufficiency. *Transl Biomed* 2018; 9(2): 148.
- 3) Matsutani D, Sakamoto M, Kayama Y, Takeda N (Univ Tokyo), Horiuchi R (Tsuruoka Kyoritsu Hosp), Utsunomiya K. Effect of canagliflozin on left ventricular diastolic function in patients with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol* 2018; 17(1): 73.
- 4) Hongo K, Ito K, Date T, Anan I, Inoue Y, Morimoto S, Ogawa K, Kawai M, Kobayashi H, Kobayashi M, Ida H, Ohashi T, Taniguchi I, Yoshimura M, Eto Y (Advanced Clin Res Ctr). The beneficial effects of long-term enzyme replacement therapy on cardiac involvement in Japanese Fabry patients. *Mol Genet Metab* 2018; 124(2): 143-51.
- 5) Itoh H (Keio Univ), Komuro I<sup>1)</sup>, Takeuchi M (Kitasato Univ), Akasaka T (Wakayama Med Univ), Daida H<sup>2)</sup>, Egashira Y (Sakura Hosp), Fujita H<sup>3)</sup>, Higgaki J (Ehime Univ), Hirata KI (Kobe Univ), Ishibashi S<sup>3)</sup>, Isshiki T (Ageo Central General Hosp), Ito S<sup>4)</sup>, Kashiwagi A (Kusatsu General Hosp), Kato S<sup>1)</sup>, Kitagawa K (Tokyo Women's Med Univ), Kitakaze M (Natl Cerebral Cardiovasc Ctr), Kitazono T<sup>5)</sup>, Kurabayashi M (Gunma Univ), Miyauchi K<sup>2)</sup> (2) Juntendo Univ), Murakami T<sup>6)</sup>, Murohara T (Nagoya Univ), Node K (Saga Univ), Ogawa S<sup>4)</sup> (4) Tohoku Univ), Saito Y (Nara Med Univ), Seino Y (Nippon Med Sch), Shigeeda T (Ideta Eye Clinic), Shindo S (Tokyo Med Univ), Sugawara M (Sugawara Med Clin), Sugiyama S (Jinnouchi Hosp), Terauchi Y (Yokohama City Univ), Tsutsui H<sup>5)</sup> (5) Kyushu Univ), Ueshima K<sup>6)</sup>, Utsunomiya K, Yamagishi M (Kanazawa Univ), Yamazaki T<sup>1)</sup> (1) Univ Tokyo), Yo S (Yo Clin), Yokote K (Chiba Univ), Yoshida K (Sakakibara Heart Inst Okayama), Yoshimura M, Yoshimura N (Kitano Hosp), Nakao K<sup>6)</sup> (6) Kyoto Univ), Nagai R<sup>3)</sup> (3) Jichi Med Univ); EMPATHY Investigators. Intensive treat-to-target statin therapy in high-risk Japanese patients with hypercholesterolemia and diabetic retinopathy: report of a randomized study. *Diabetes Care* 2018; 41(6): 1275-84.
- 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.
- 7) Yokoyama K, Tokuda M, Matsuo S, Isogai R, Tokutake K, Kato M, Narui R, Tanigawa S, Yamashita S,

- Inada K, Yoshimura M, Yamane T. Pulmonary vein re-mapping after cryoballoon ablation for atrial fibrillation. *Eurpace* 2018; 20(6) : 943-8.
- 8) Yoshida R, Seki S, Hasegawa J, Koyama T, Yamazaki K, Takagi A<sup>1)</sup>, Kojima T<sup>1)</sup>(<sup>1</sup> Nagoya Univ), Yoshimura M. Familial pulmonary thromboembolism with a prothrombin mutation and antithrombin resistance. *J Cardiol Cases* 2018; 17(6) : 197-9.
- 9) Murakawa Y (Teikyo Univ), Yamane T, Goya M<sup>1)</sup>, Inoue K (Sakurabashi Watanabe Hosp), Naito S (Gunma Pref Cardiovasc Ctr), Kumagai K (Heart Rhythm Ctr Fukuoka Sanno Hosp), Miyauchi Y (Nippon Med Sch), Morita N (Tokai Univ), Nogami A (Univ Tsukuba), Shoda M (Tokyo Women's Med Univ), Okumura K (Saiseikai Kumamoto Hosp), Hirao K<sup>1)</sup>(<sup>1</sup> Tokyo Med Dental Univ); Japanese Heart Rhythm Society Members. Influence of substrate modification in catheter ablation of atrial fibrillation on the incidence of acute complications: analysis of 10795 procedures in J-CARAF Study 2011-2016. *J Arrhythm* 2018; 34(4) : 435-40.
- 10) Suzuki K, Ishikawa T, Mutoh M, Sakamoto H, Kubota T, Ogawa T, Mori C, Hashimoto K, Komukai K, Yoshimura M; a Multicenter Registry in The Jikei Univ. Midterm angiographic outcomes with sirolimus- and everolimus-eluting stents for small vessels in diabetic patients: propensity-score-matched comparisons in three different vessel diameters. *Cardiovasc Interv Ther* 2018; 33(3) : 205-16.
- 11) Narui R, Yamane T, Tokuda M, Ikewaki H, Okajima E, Sato H, Oseto H, Isogai R, Tokutake K, Yokoyama K, Kato M, Ito K, Tanigawa SI, Yamashita S, Inada K, Matsuo S, Miyayama S, Sugimoto K, Yoshimura M. Atrial fibrillation diagnosed by a medical checkup is associated with a poor outcome of catheter ablation. *Heart Vessels* 2018; 33(7) : 770-6.
- 12) Nakao YM<sup>1)</sup>, Miyamoto Y<sup>1)</sup>, Higashi M (Osaka Natl Hosp), Noguchi T<sup>1)</sup>, Ohishi M (Kagoshima Univ), Kubota I (Yamagata Univ), Tsutsui H (Kyushu Univ), Kawasaki T (Shin-Koga Hosp), Furukawa Y (Kobe City Med Ctr General Hosp), Yoshimura M, Morita H (Osaka Med Coll), Nishimura K<sup>1)</sup>, Kada A (Natl Hosp Org Nagoya Med Ctr), Goto Y<sup>1)</sup>, Okamura T (Keio Univ), Tei C (Waon Therapy Res Inst), Tomoike H (Sakakibara Heart Inst), Naito H (Nissay Hosp), Yasuda S<sup>1)</sup>(<sup>1</sup> Natl Cerebral Cardiovasc Ctr), Tsutsui H (Kyushu Univ). Sex differences in impact of coronary artery calcification to predict coronary artery disease. *Heart* 2018; 104(13) : 1118-24.
- 13) Matsutani D, Sakamoto M, Minato S, Kayama Y, Takeda N (Univ Tokyo), Horiuchi R (Tsuruoka Kyoritsu Hosp), Utsunomiya K. Visit-to-visit HbA1c variability is inversely related to baroreflex sensitivity independently of HbA1c value in type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol* 2018; 17(1) : 100.
- 14) Adam M<sup>1)2)3)</sup>, Kooreman NG<sup>1)4)</sup>, Jagger A<sup>1)3)</sup>, Wagenhäuser MU<sup>1)3)</sup>, Mehrkens D<sup>2)</sup>, Wang Y<sup>1)</sup>, Kayama Y<sup>1)3)</sup>, Toyama K<sup>1)3)</sup>, Raaz U<sup>1)3)5)</sup>, Schellinger IN<sup>1)3)5)</sup>(<sup>5</sup> Georg-August-Univ Göttingen), Maegdefessel L<sup>1)6)</sup>(<sup>6</sup> Karolinska Institutet), Spin JM<sup>1)3)</sup>, Hamming JF<sup>4)</sup>, Quax PHA<sup>4)</sup>(<sup>4</sup> Leiden Univ), Baldus S<sup>2)</sup>(<sup>2</sup> Univ Cologne), Wu JC<sup>1)</sup>, Tsao PS<sup>1)3)</sup>(<sup>1</sup> Stanford Univ, <sup>3</sup> VA Palo Alto Health Care System). Systemic upregulation of IL-10 (Interleukin-10) using a nonimmunogenic vector reduces growth and rate of dissecting abdominal aortic aneurysm. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2018; 38(8) : 1796-805.
- 15) Tokuda M, Yamashita S, Matsuo S, Kato M, Sato H, Oseto H, Okajima E, Ikewaki H, Isogai R, Tokutake K, Yokoyama K, Narui R, Tanigawa SI, Inada K, Yoshimura M, Yamane T. Radiofrequency needle for transeptal puncture is associated with lower incidence of thromboembolism during catheter ablation of atrial fibrillation: propensity score-matched analysis. *Heart Vessels*. 2018; 33(10) : 1238-44.
- 16) Wagenhäuser MU<sup>1)2)3)</sup>, Schellinger IN<sup>4)5)6)</sup>(<sup>6</sup> Univ Leipzig), Yoshino T<sup>1)2)</sup>, Toyama K<sup>1)2)</sup>, Kayama Y<sup>1)2)</sup>, Deng A<sup>1)2)</sup>, Guenther SP<sup>7)8)</sup>(<sup>7</sup> Ludwig-Maximilian-Univ, <sup>8</sup> Univ California), Petzold A<sup>4)</sup>, Mulorz J<sup>1)2)3)</sup>, Mulorz P<sup>1)2)</sup>, Hasenfuß G<sup>5)</sup>, Ibing W<sup>3)</sup>, Elvers M<sup>3)</sup>, Schuster A<sup>4)5)9)</sup>(<sup>9</sup> Univ Sydney), Ramasubramanian AK (San Jose State Univ), Adam M<sup>1)2)</sup>, Schelzig H<sup>3)</sup>(<sup>3</sup> Heinrich-Heine-Univ), Spin JM<sup>1)2)</sup>, Raaz U<sup>4)5)</sup>(<sup>4</sup> Heart Ctr Univ Med Ctr Göttingen, <sup>5</sup> German Ctr Cardiovasc Res e.V.), Tsao PS<sup>1)2)</sup>(<sup>1</sup> Stanford Univ, <sup>2</sup> VA Palo Alto Health Care System). Chronic nicotine exposure induces murine aortic remodeling and stiffness segmentation-implications for abdominal aortic aneurysm susceptibility. *Front Physiol* 2018; 9 : 1459.
- 17) Isogai R, Matsuo S, Narui R, Seki S, Yoshimura M, Yamane T. Perimitral atrial flutter with partial conduction block between left atrium and coronary sinus. *HeartRhythm Case Rep* 2018; 5(4) : 179-82.
- 18) Sakamoto M, Matsutani D, Kayama Y. Possibility of a new therapeutic strategy for left ventricular dysfunction in type 2 diabetes. *J Clin Med Res* 2018; 10(11) : 799-805.

- 19) Kashiwagi Y, Komukai K, Suzuki K, Oi Y, Tomina-ga M, Nakata K, Miyanaga S, Ishikawa T, Minai K, Nagoshi T, Yoshimura M. Predictors of oxygenation impairment in medical treatment for type B acute aortic dissection. *Heart Vessels* 2018; 33(12): 1463-70.
- 20) Tanigawa S, Matsuo S, Tokuda M, Tokutake K, Yokoyama K, Kato M, Narui R, Yamashita S, Inada K, Shibayama K, Miyanaga S, Sugimoto K, Yoshimura M, Yamane T. Impact of sleep-disordered breathing on early and late recurrence of atrial fibrillation following catheter ablation. *Jikeikai Med J* 2018; 65(4): 29-36.
- 21) Oki Y, Kawai M, Minai K, Ogawa K, Inoue Y, Morimoto S, Tanaka T, Nagoshi T, Ogawa T, Yoshimura M. High serum uric acid is highly associated with a reduced left ventricular ejection fraction rather than increased plasma B-type natriuretic peptide in patients with cardiovascular diseases. *Sci Rep* 2019; 9(1): 682.
- 22) Yamane T, Inoue K (Sakurabashi Watanabe Hosp), Kusano K<sup>1)</sup>, Takegami M<sup>1)</sup>, Nakao YM<sup>1)</sup>, Miyamoto Y<sup>1)</sup> (Natl Cerebral Cardiovasc Ctr), Goya M<sup>2)</sup>, Uno K (Chiba-Nishi General Hosp), Shoda M (Tokyo Women's Med Univ), Murakawa Y (Teikyo Univ), Hirao K<sup>2)</sup> (Tokyo Med Dent Univ), Nogami A (Univ Tsukuba); J-AB registry investigators. Study design of nationwide Japanese Catheter Ablation Registry: Protocol for a prospective, multicenter, open registry. *J Arrhythm* 2019; 35(2): 167-70.
- 23) Okajima E, Yamashita S, Yoshimura M, Yamane T. Atrial tachycardia with fibrillatory activity in the superior vena cava. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2019; 30(3): 446-7.
- 24) Tominaga M, Kawai M, Minai K, Ogawa K, Inoue Y, Morimoto S, Tanaka T, Nagoshi T, Ogawa T, Yoshimura M. Association between plasma B-type natriuretic peptide and anaemia in heart failure with or without ischaemic heart disease: a retrospective study. *BMJ Open* 2019; 9(3): e024194.
- シオン根治的治療を行う意味を考える. *都医雑誌* 2018; 71(10): 1102-6.
- 4) 香山洋介, 堀 順, 中村智恵子, 萩野裕夏, 中川隼一, 高橋 仁, 秋元秀昭, 渡邊 修, 芝田貴裕, 吉村道博. 【心不全と糖尿病: 基礎と臨床- 膨らむ知見と大きな期待-】糖尿病と心不全, 心臓リハビリテーションの重要性. *循環器内科* 2019; 85(3): 325-31.
- 5) 名越智古, 吉村道博. 【心不全の病態と治療 Update】レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系の新展開. *最新医* 2018; 73(8): 1017-23.
- 6) 田中寿一. 【プライマリ・ケアでおさえておきたい重要薬・頻用薬】循環器薬バソプレシン V2 受容体拮抗薬. *Medicina* 2018; 55(4): 108-10.
- 7) 南井孝介, 井上康憲, 名越智古, 川井 真, 吉村道博. 【循環器疾患にかかわるホルモン研究の最前線- 臨床へのメッセージを込めて】ナトリウム利尿ペプチドの話題 'なぜか低めのBNP値'. *循環器内科* 2018; 84(4): 340-5.
- 8) 川井 真, 吉村道博. 【心不全のみきわめ方と適切な管理】診断のノウハウ バイオマーカー. *臨と研* 2019; 96(3): 295-300.
- 9) 山下省吾. 【カテーテルアブレーションの最近の進歩】心房細動 肺静脈隔離術の最新法と持続性心房細動に対するアブレーションのトレンド. *医のあゆみ* 2019; 268(4): 249-56.
- 10) 山根禎一. 【循環器疾患におけるディベート】治す無症状の心房細動にも積極的にアブレーションを行うべきか? *Heart View* 2018; 22(10): 1004-8.

### III. 学会発表

## II. 総 説

- 1) 小川崇之. 責任冠動脈を追え! PCI エキスパートになるための25カ条 ガイドワイヤー (GW) を使いこなすべし. *Heart View* 2018; 22(7): 702-7.
- 2) 川井 真, 吉村道博. 心不全のガイドラインからみた各種マーカーの有用性 そのポイントとは. *循環器内科* 2018; 84(4): 441-8.
- 3) 山根禎一. 心房細動に対するカテーテルアブレーション
- 1) Hongo K. Long-term effect of enzyme replacement therapy on cardiac involvement in Japanese Fabry patients. *Asian Fabry Experts in Cardiology (AFEC)*. Seoul, Apr.
- 2) Yokoyama K, Yamashita S, Sato H, Okajima E, Ooseto H, Isogai R, Tokutake K, Kato M, Narui R, Tanigawa S, Tokuda M, Matsuo S, Miyanaga S, Sugimoto K, Yoshimura M, Yamane T. Relationship among very early, early and true recurrence of atrial fibrillation after cryoballoon ablation. *Heart Rhythm Society Annual Meeting*. Boston, May.
- 3) Inoue Y, Itakura R, Kang R, Aizawa T, Matsuzaka T, Morimoto S, Ogawa K, Nagoshi T, Minai K, Ogawa T, Yoshimura M. Impact of age on delta instantaneous wave free ratio in patients with coronary artery disease. *EuroPCR* 2018. Paris, May.
- 4) Kang R, Inoue Y, Itakura R, Kang R, Aizawa T, Matsuzaka T, Morimoto S, Ogawa K, Nagoshi T, Minai K, Ogawa T, Yoshimura M. Evaluation of ischae-

- mia by FFR for coronary stenosis with coronary fistula. EuroPCR 2018. Paris, May.
- 5) Yokoyama M, Yamashita S, Okajima E, Sato H, Ikewaki H, Oseto H, Isogai R, Tokutake K, Yokoyama K, Narui R, Kato M, Tanigawa S, Tokuda M, Matsuo S, Miyanaga S, Sugimoto K, Yoshimura M, Yamane T. (Poster) Pulmonary vein isolation with visually guided laser balloon: initial experience in Japan. APHRS 2018 (11th Asia Pacific Heart Rhythm Society Scientific Session). Taipei, Oct.
  - 6) Okajima E, Tokuda M, Sato H, Ikewaki H, Oseto T, Yokoyama M, Isogai R, Tokutake K, Yokoyama K, Kato M, Narui R, Tanigawa S, Yamashita S, Matsuo S, Yamane T, Yoshimura M. (Poster) Silent cerebral embolism after catheter ablation of atrial fibrillation using cryoballoon or hotballoon. APHRS 2018 (11th Asia Pacific Heart Rhythm Society Scientific Session). Taipei, Oct.
  - 7) Tokuda M, Kawai M, Sato H, Oseto H, Ikewaki H, Okajima E, Tokutake K, Yokoyama K, Kato M, Narui R, Tanigawa S, Yamashita S, Matsuo S, Yoshimura M, Yamane T. (Oral) Predictors of atrial fibrillation recurrence after radiofrequency catheter ablation according to covariance structure analysis. 第65回日本不整脈心電学会学術大会. 東京, 7月.
  - 8) Sato H, Tokuda M, Okajima E, Ikewaki H, Oseto H, Isogai R, Tokutake K, Yokoyama K, Narui R, Kato M, Tanigawa S, Yamashita S, Matsuo S, Yamane T, Yoshimura M. (Oral) Clinical significance of premature atrial contraction after cryoballoon ablation. 第65回日本不整脈心電学会学術大会. 東京, 7月.
  - 9) Matsuo S, Yamane T, Okajima E, Ikewaki H, Sato H, Oseto H, Isogai R, Tokutake K, Yokoyama K, Narui R, Kato M, Tanigawa S, Yamashita S, Tokuda M, Miyanaga S, Seki S, Yoshimura M. (Symposium 1: Novel Therapeutic and Diagnostic Tools and Devices in Atrial Fibrillation) The optimal value of lesion size index to establish acute-durable pulmonary vein isolation. 第65回日本不整脈心電学会学術大会. 東京, 7月.
  - 10) 香山洋介, 堀 順, 中村智恵子, 高橋 仁, 萩野裕夏, 須郷みゆき, 秋元秀昭, 芝田貴裕, 渡邊 修. (ポスター) サルコペニア合併 TAVI 術後に対する長期監視型心臓リハビリ介入による効果と限界を経験した1例. 第24回日本心臓リハビリテーション学会学術集会. 横浜, 7月.
  - 11) 小川崇之. (教育セミナー12: PCIに必要なデバイス) 血栓吸引/末梢保護. 第27回日本心臓血管インターベンション治療学会学術集会 (CVIT2018). 神戸, 8月.
  - 12) 増谷祐人, 井上康憲, 野々上明, 板倉良輔, 姜 鍊偲, 相澤隆徳, 松坂 憲, 小川和男, 名越智古, 南井孝介, 小川崇之, 吉村道博. (口頭) 当院における左主幹部に対する第2世代薬剤溶出性ステント留置の長期成績. 第27回日本心臓血管インターベンション治療学会学術集会 (CVIT2018). 神戸, 8月.
  - 13) 相澤隆徳, 井上康憲, 野々上明, 板倉良輔, 姜 鍊偲, 松坂 憲, 小川和男, 名越智古, 南井孝介, 小川崇之, 吉村道博. (口頭) P2Y12 阻害剤の効果に影響をあたえる血糖関連因子の検討. 第27回日本心臓血管インターベンション治療学会学術集会 (CVIT2018). 神戸, 8月.
  - 14) 板倉良輔, 野々上明, 姜 鍊偲, 相澤隆徳, 松坂 憲, 井上康憲, 小川和男, 名越智古, 南井孝介, 小川崇之, 吉村道博. (ポスター) 分岐部病変に対するシングルステント留置後の長期的な側枝への影響の検討. 第27回日本心臓血管インターベンション治療学会学術集会 (CVIT2018). 神戸, 8月.
  - 15) 野々上明, 井上康憲, 板倉良輔, 姜 鍊偲, 相澤隆徳, 松坂 憲, 小川和男, 名越智古, 南井孝介, 小川崇之, 吉村道博. (口頭) U-SES 留置一年後の Late Lumen Loss に関わる因子の検討. 第27回日本心臓血管インターベンション治療学会学術集会 (CVIT2018). 神戸, 8月.
  - 16) 山根禎一, (シンポジウム 20: 心房細動に対するアブレーションは何をもたらすのか?) 心房細動カテーテルアブレーションの適応 今後のガイドラインの方向性を考える. 第66回日本心臓病学会学術集会. 大阪, 9月. [日心臓病会抄 2018; 66回: S20-1]
  - 17) 木村 悠, 名越智古, 吉井 顕, 田中祥朗, 大井悠平, 伊藤敬一, 田中寿一, 吉村道博. (Poster) Natriuretic peptide activates thermogenic actions and improves insulin resistance through adipose tissue browning in diet-induced obese mice. 第83回日本循環器学会学術集会. 横浜, 3月.
  - 18) 小川和男, 南井孝介, 野々上明, 板倉良輔, 姜 鍊偲, 相澤隆徳, 松坂 憲, 井上康憲, 森本 智, 田中寿一, 名越智古, 小川崇之, 川井 真, 吉村道博. (Poster) Parallel comparison of risk factors between coronary organic stenosis and coronary spastic angina. 第83回日本循環器学会学術集会. 横浜, 3月.
  - 19) 吉井 顕, 名越智古, 柏木雄介, 木村 悠, 田中祥朗, 大井悠平, 伊藤敬一, 吉野拓哉, 田中寿一, 吉村道博. (Oral) SGLT1 is essential for cardioprotection during ischemia-reperfusion injury via enhanced glucose utilization in diet-induced obese mice. 第83回日本循環器学会学術集会. 横浜, 3月.
  - 20) 徳竹賢一, 徳田道史, 佐藤秀範, 岡島英梨, 池脇宏嗣, 大瀬戸宏綱, 横山正明, 磯谷亮太, 横山賢一, 加

藤美香, 谷川真一, 山下省吾, 松尾征一郎, 宮永 哲, 杉本健一, 山根禎一, 吉村道博. (Oral) Occlusion pattern of cryoballoon was associated with the occurrence of pulmonary vein stenosis after cryoballoon pulmonary vein ablation. 第83回日本循環器学会学術集会. 横浜, 3月.

#### IV. 著 書

- 1) 川井 真, 吉村道博. 第4章: Expert Advice-治療薬やデバイス的一步進んだ使い方・使いこなし方 ACE 阻害薬/ARB/抗アルドステロン薬. 小室一成 (東京大) 総編集. 心不全: 織る・診る・治す: 循環器内科専門医バイブル1. 東京: 中山書店, 2018. p.190-4.
- 2) 川井 真. 循環器疾患, 脂質異常症. 吉澤穰治監修, 都あきこイラスト. おとなの病気は, ほくらが予防! 未来の健康防衛隊. 大阪: 保育社, 2018. p.15-44, 66-78.
- 3) 田中寿一, 香坂 俊 (慶應義塾大). 2章: 循環12. 急性心不全の治療. 田中竜馬 (Intermountain LDS Hosp) 編. 集中治療, ここだけの話. 東京: 医学書院, p.87-95.
- 4) 名越智古, 吉村道博. PART1: アルドステロンとMRを理解する Q16. MR活性化の心臓に対する病的作用に関して教えてください. 伊藤 浩(岡山大)編. 心臓を守るMRA! ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬: MRAの実力をQ&Aで解き明かす. 東京: 文光堂, 2019. p.36-8.

#### V. その他

- 1) 宮永 哲, 河津圭佑, 福島啓介, 樺 敬人, 蒔田憲太郎, 大木理次, 白崎圭輔, 柏木雄介, 中田耕太郎, 小武海公明. 右室前面心外膜ペーシングから両心室ペーシングへのup gradeが有効であった僧帽弁形成術後の1症例. Ther Res 2018; 39(10): 865-8.
- 2) 徳竹賢一, 山下省吾, 磯谷亮太, 横山賢一, 加藤美香, 鳴井亮介, 徳田道史, 松尾征一郎, 宮永 哲, 杉本健一, 吉村道博, 山根禎一. 不整脈源性を有する左上大静脈遺残隔離にRhythmiaを用いた高密度マッピングが有用であった心房細動の1例. 臨心臓電気生理 2018; 41: 197-204.
- 3) 宮永 哲, 大井悠平, 武藤エリ, 白崎圭輔, 鈴木健一朗, 富永光敏, 柏木雄介, 中田耕太郎, 石川哲也, 小武海公明, 山根禎一, 吉村道博. 初発発作が心室細動であった家族性QT延長症候群の1例. 心臓 2018; 50(Suppl.2): 184-8.
- 4) 徳竹賢一, 山下省吾, 佐藤秀範, 岡島英梨, 池脇宏嗣, 大瀬戸宏綱, 磯谷亮太, 横山賢一, 加藤美香, 鳴井亮介, 徳田道史, 松尾征一郎, 吉村道博, 山根禎一.

高密度マッピングが診断および治療に有用であった両心房マクロリントリー性心房頻拍の1例. 心臓 2018; 50(Suppl.2): 33-7.

- 5) 川井 真, 吉村道博. 第4章: 拡張型心筋症 4. 診断基準, 鑑別診断 4.5. 心エコー法. 心筋症診療ガイドライン (2018年改訂版) (日本循環器学会/日本心不全学会合同ガイドライン) ([http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2018\\_tsutsui\\_kitaoka.pdf](http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2018_tsutsui_kitaoka.pdf)). 2019. p.68-9.

## 糖尿病・代謝・内分泌内科

講座担当教授	宇都宮 一典	糖尿病
教授	森 豊	糖尿病・内分泌
教授	根本 昌実	糖尿病
教授	横田 太持	糖尿病
教授	西村 理明	糖尿病・内分泌
准教授	藤本 啓	糖尿病
准教授	坂本 昌也	糖尿病・内分泌
准教授	川浪 大治	糖尿病
講師	加藤 秀一	糖尿病
講師	佐野 浩斎 (津南病院に出勤中)	糖尿病
講師	金澤 康 (川口市立医療センターに出勤中)	糖尿病
講師	石澤 将	糖尿病
講師	山城 健二	糖尿病・内分泌
講師	的場圭一郎	糖尿病
講師	辻野 大助 (富士市立中央病院に出勤中)	糖尿病

### 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が出来る質の高い基礎的・臨床的研究を行っている。また学生教育においては本学学生にとどまらず、国内外から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 Monitoring Glucose, 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

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

### 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)  $\delta$  に着目し、膵 $\beta$ 細胞死、膵 $\alpha$ 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  $\delta$  flox マウスを用いた研究を併せて行っている。

#### 1. 糖脂肪毒性条件下における Pkc $\delta$ 依存性膵 $\beta$ 細胞死の検討

高血糖に脂質異常が合併した糖脂肪毒性条件下において、膵 $\beta$ 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 $\beta$ 細胞特異的 Pkc  $\delta$  マウスを樹立し糖脂肪毒性モデルを作製することで、膵 $\beta$ 細胞の Pkc  $\delta$  を介して糖脂肪毒性による膵 $\beta$ 細胞死が制御される知見を得た。

#### 2. Pkc $\delta$ 応答性グルカゴン分泌の検討

膵 $\alpha$ 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 $\alpha$  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  $\delta$  依存性である知見を得た。

#### 3. 膵 $\alpha$ 細胞特異的 Pkc $\delta$ ノックアウトマウスの樹立

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

#### 4. 膵 $\alpha$ 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 $\alpha$ 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。 $\alpha$ TC1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  $\delta$  の関与を検討している。さらに、 *$\alpha$ Prkcd<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。以下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体の制御機構

3. グルコースモニタリングによる血糖変動のマーカーとしての役割

4. 血糖変動、血圧変動、脂質変動に関わる因子の解明

5. 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いる。糖尿病においては Sensor Augmented Pump (SAP) 等の先進的な治療をいち早く取り入れており、また内分泌疾患においては泌尿器科や脳外科、および乳腺内分泌外科とは緊密な連携を組んでいる。近年、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。これは近年糖尿病治療薬の相次ぐ導入で治療の選択肢が広がったことや、外来でのインスリン導入可能な体制の構築等に外来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、内分泌精査目的の症例を増やす等、該当症例の抽出に引き続き努力を行いたい。当科の特性として、他科で入院中の糖尿病症例を依頼を受けて診る、いわゆる兼科症例数は月800件前後と突出しており、外来患者数の増加も加わり、医局員の診療にかかる負担が増大している。従って、この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) Terauchi Y, Utsunomiya K, Yasui A, Seki T, Cheng G, Shiki K, Lee J. Safety and efficacy of empagliflozin as add-on therapy to GLP-1 receptor agonist (liraglutide) in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: a randomised, double-blind, parallel-group phase 4 study. *Diabetes Ther* 2019; 10(3): 951-63. Epub 2019 Mar 25.
- 2) Takeda Y, Matoba K, Kawanami D, Nagai Y, Akamine T, Ishizawa S, Kanazawa Y, Yokota T, Utsunomiya K. ROCK2 regulates monocyte migration and cell to cell adhesion in vascular endothelial cells. *Int J Mol Sci* 2019; 20(6): E1331.
- 3) Sakamoto M, Matsutani D, Minato S, Tsujimoto Y, Kayama Y, Takeda N, Ichikawa S, Horiuchi R, Utsunomiya K, Nishikawa M. Seasonal variations in the achievement of guideline targets for HbA<sub>1c</sub>, blood pressure, and cholesterol among patients with type 2 diabetes: a nationwide population-based study (ABC Study JDDM49). *Diabetes Care* 2019; 42(5): 811-23. Epub 2019 Feb 10.
- 4) Utsunomiya K, Senda M, Kakiuchi S, Kameda H, Tamura M, Kurihara Y, Gunji R, Fujii S, Fujiwara H, Kaku K. Safety and efficacy of tofogliflozin in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus in real-world clinical practice: Results of 3-month interim analysis of a long-term post-marketing surveillance study (J-STEP/LT). *J Diabetes Investig* 2019 Jan 31. [Epub ahead of print]
- 5) Itoh H, Komuro I, Takeuchi M, Akasaka T, Daida H,

- Egashira Y, Fujita H, Higaki J, Hirata KI, Ishibashi S, Isshiki T, Ito S, Kashiwagi A, Kato S, Kitagawa K, Kitakaze M, Kitazono T, Kurabayashi M, Miyauchi K, Murakami T, Murohara T, Node K, Ogawa S, Saito Y, Seino Y, Shigeeda T, Shindo S, Sugawara M, Sugiya-ma S, Terauchi Y, Tsutsui H, Ueshima K, Utsunomiya K, Yamagishi M, Yamazaki T, Yo S, Yokote K, Yoshida K, Yoshimura M, Yoshimura N, Nakao K, Nagai R; EMPATHY Investigators. Achieving LDL cholesterol target levels < 1.81 mmol/L may provide extra cardiovascular protection in patients at high risk: Exploratory analysis of the Standard Versus Intensive Statin Therapy for Patients with Hypercholesterolaemia and Diabetic Retinopathy study. *Diabetes Obes Metab* 2018 Nov 4. [Epub ahead of print]
- 6) Nakashima A, Yokoyama K, Kawanami D, Ohkido I, Urashima M, Utsunomiya K, Yokoo T. Association between resistin and fibroblast growth factor 23 in patients with type 2 diabetes mellitus. *Sci Rep* 2018; 8(1): 13999.
  - 7) Takahashi H, Nishimura R, Tsujino D, Utsunomiya K. Which is better, high-dose metformin monotherapy or low-dose metformin/linagliptin combination therapy, in improving glycemic variability in type 2 diabetes patients with insufficient glycemic control despite low-dose metformin monotherapy? A randomized, cross-over, continuous glucose monitoring-based pilot study. *J Diabetes Investig* 2019; 10(3): 714-22. Epub 2018 Oct 9.
  - 8) Matsutani D, Sakamoto M, Minato S, Kayama Y, Takeda N, Horiuchi R, Utsunomiya K. Visit-to-visit HbA<sub>1c</sub> variability is inversely related to baroreflex sensitivity independently of HbA<sub>1c</sub> value in type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol* 2018; 17(1): 100.
  - 9) Matsutani D, Sakamoto M, Kayama Y, Takeda N, Horiuchi R, Utsunomiya K. Effect of canagliflozin on left ventricular diastolic function in patients with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol* 2018; 17(1): 73.
  - 10) Itoh H, Komuro I, Takeuchi M, Akasaka T, Daida H, Egashira Y, Fujita H, Higaki J, Hirata KI, Ishibashi S, Isshiki T, Ito S, Kashiwagi A, Kato S, Kitagawa K, Kitakaze M, Kitazono T, Kurabayashi M, Miyauchi K, Murakami T, Murohara T, Node K, Ogawa S, Saito Y, Seino Y, Shigeeda T, Shindo S, Sugawara M, Sugiya-ma S, Terauchi Y, Tsutsui H, Ueshima K, Utsunomiya K, Yamagishi M, Yamazaki T, Yo S, Yokote K, Yoshida K, Yoshimura M, Yoshimura N, Nakao K, Nagai R; EMPATHY Investigators. Intensive treat-to-target statin therapy in high-risk Japanese pa-

tients with hypercholesterolemia and diabetic retinopathy: report of a randomized study. *Diabetes Care* 2018; 41(6): 1275-84.

- 11) Takaku S, Yako H, Niimi N, Akamine T, Kawanami D, Utsunomiya K, Sango K. Establishment of a myelinating co-culture system with a motor neuron-like cell line NSC-34 and an adult rat Schwann cell line IFRS1. *Histochem Cell Biol* 2018; 149(5): 537-43.
- 12) Nishimura R, Kato H, Kisanuki K, Oh A, Hiroi S, Onishi Y, Guelfucci F, Shimasaki Y. Treatment patterns, persistence and adherence rates in patients with type 2 diabetes mellitus in Japan: a claims-based cohort study. *BMJ Open* 2019; 9(3): e025806.
- 13) Kawasaki R, Kitano S, Sato Y, Yamashita H, Nishimura R, Tajima N; Japan Diabetes Complication and its Prevention prospective (JDCP) study Diabetic Retinopathy working group. Factors associated with non-proliferative diabetic retinopathy in patients with type 1 and type 2 diabetes: the Japan Diabetes Complication and its Prevention prospective study (JDCP study 4). *Diabetol Int* 2018; 10(1): 3-11.
- 14) Namba M, Iwakura T, Nishimura R, Akazawa K, Matsuhisa M, Atsumi Y, Satoh J, Yamauchi T; Japan Diabetes Society (JDS) Committee for Surveys on Severe Hypoglycemia. The current status of treatment-related severe hypoglycemia in Japanese patients with diabetes mellitus: a report from the committee on a survey of severe hypoglycemia in the Japan Diabetes Society. *Diabetol Int* 2018; 9(2): 84-99.
- 15) Nishimura R, Kato H, Kisanuki K, Oh A, Onishi Y, Guelfucci F, Shimasaki Y. Comparison of persistence and adherence between fixed-dose combinations and two-pill combinations in Japanese patients with type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin* 2019; 35(5): 869-78.
- 16) Koshi T, Sagesaka H, Sato Y, Hirabayashi K, Koike H, Yamauchi K, Nishimura R, Noda M, Yamashita K, Aizawa T. Elevated haemoglobin A1c but not fasting plasma glucose conveys risk of chronic kidney disease in non-diabetic individuals. *Diabetes Res Clin Pract* 2018; 146: 233-9.
- 17) Sakamoto M, Matsutani D, Kayama Y. Clinical implications of baroreflex sensitivity in type 2 diabetes. *Int Heart J* 2019; 60(2): 241-6.

## II. 総 説

- 1) Sakamoto M. Type 2 diabetes and glycemic variability: various parameters in clinical practice. *J Clin*

*Med Res* 2018; 10(10): 737-42.

- 2) 宇都宮一典. 誌上ダイアベト 糖質制限の是非. *アンチ・エイジ医* 2018; 14(3): 387-90.
- 3) 西村理明. 医学と医療の最前線 糖尿病治療におけるデバイスの進歩. *日内会誌* 107(3): 586-92.
- 4) 西村理明. 各科臨床のトピックス 日常臨床における血糖モニタリングの進歩. *日医師会誌* 2018; 147(4): 766-7.
- 5) 藤本 啓. 【ラシ島の生物学】特集にあたって. *糖尿病* 2018; 61(2): 35.
- 6) 川浪大治. 【糖尿病 最新の話】糖尿病における食事療法. *機能食品と薬理栄養* 2018; 12(1): 12-5.

## III. 学会発表

- 1) 西村理明. (シンポジウム 27: JDCP 研究が示す我が国の糖尿病診療の現状) JDCP study ベースラインデータ. 第 61 回日本糖尿病学会年次学術集会. 東京, 5月.
- 2) 藤本 啓. (シンポジウム 2: グルカゴンはどこまで判ったか) Pkcdelta-dependent glucagon secretion in pancreatic alpha cells. 第 61 回日本糖尿病学会年次学術集会. 東京, 5月.
- 3) 坂本昌也, 西川正子, 松谷大輔, 宇都宮一典. 日本人 2 型糖尿病患者における HbA1c, 血圧, 脂質, 体重の概年リズムの関係に関する検討. 第 61 回日本糖尿病学会年次学術集会. 東京, 5月.
- 4) 川浪大治, 的場圭一郎, 永井洋介, 竹田裕介, 赤嶺友代, 石澤 将, 金澤 康, 横田太持, 宇都宮一典. (シンポジウム 16: 糖尿病腎症の病態解明 cutting edge) 糖尿病腎症の発症・進展における Rho-kinase の意義. 第 61 回日本糖尿病学会年次学術集会. 東京, 5月.
- 5) 佐野浩斎, 西村理明, 志田樹理, 小海亜矢, 石川眞一郎, 田嶋尚子, 宇都宮一典. 高齢者のインスリン分泌とインスリン抵抗性に関連する因子の多変量解析を用いた検討. 第 61 回日本糖尿病学会年次学術集会. 東京, 5月.
- 6) 的場圭一郎. 転写因子 KLF15 による脂質ハンドリングとエネルギー代謝調節. 第 61 回日本糖尿病学会年次学術集会. 東京, 5月.
- 7) 林 毅, 大橋謙之亮, 栗原 勲, 柴田洋孝, 伊藤 裕, 宇都宮一典. 糖尿病合併症における組織ミネラルコルチコイド受容体 (MR) の活性化機構. 第 61 回日本糖尿病学会年次学術集会. 東京, 5月.
- 8) 井内裕之. 血圧変動は更なる酸化ストレス誘導を介して糖尿病心の心筋リモデリングを惹起する. 第 61 回日本糖尿病学会年次学術集会. 東京, 5月.
- 9) 大橋謙之亮, 林 毅, 宇都宮一典. 糖尿病黄斑浮腫における網膜ミユラー細胞の Mineralocorticoid Receptor の役割. 第 61 回日本糖尿病学会年次学術集会.

東京, 5月.

- 10) 高橋 紘, 西村理明, 三石純江, 恩田美湖, 辻野大助, 安藤精貴, 宇都宮一典. インスリンデグレデック投与中の1型糖尿病患者における夜間の重篤かつ症状のない低血糖に関する予測指標の検討. 第61回日本糖尿病学会年次学術集会. 東京, 5月.
- 11) 赤嶺友代, 高久静香, 新見直子, 八子英司, 永井洋介, 竹田裕介, 的場圭一郎, 石澤 将, 金澤 康, 川浪大治, 横田太持, 宇都宮一典, 三五一憲. グリコールアルデヒドによるニューロン・シュワン細胞死誘導の機構解明. 第61回日本糖尿病学会年次学術集会. 東京, 5月.
- 12) 竹田裕介, 川浪大治, 的場圭一郎, 永井洋介, 石澤 将, 金澤 康, 横田太持, 宇都宮一典. ROCK2は血管内皮における接着分子の発現と単球接着を制御する. 第61回日本糖尿病学会年次学術集会. 東京, 5月.
- 13) 永井洋介, 川浪大治, 的場圭一郎, 竹田裕介, 石澤 将, 金澤 康, 横田太持, 宇都宮一典. Rho-kinaseはメサングウム細胞においてアクチン動態を介して糸球体硬化を制御する. 第61回日本糖尿病学会年次学術集会. 東京, 5月.
- 14) 松谷大輔, 坂本昌也, 香山洋介, 市川誠一, 堀内隆三, 宇都宮一典. 2型糖尿病において外来時HbA1c変動はHbA1cとは独立して圧受容器感受性の低下に関与する. 第61回日本糖尿病学会年次学術集会. 東京, 5月.
- 15) 須藤英訓, 西村理明, 高橋 紘, 三石純江, 恩田美湖, 辻野大助, 安藤精貴, 宇都宮一典. 1型糖尿病患者における症状のない夜間の重篤な低血糖の有無は, 就寝前および朝食前後の血糖変動から予測可能か? 第61回日本糖尿病学会年次学術集会. 東京, 5月.
- 16) 浮地里佳子, 金澤 康, 澤木千絵, 仲 千尋, 山崎博之, 宇都宮一典. 24時間持続血糖モニタリングシステムを用いたインスリングルゲリンU-100とインスリングルゲリンU-300の比較. 第61回日本糖尿病学会年次学術集会. 東京, 5月.
- 17) 澤木千絵, 金澤 康, 浮地里佳子, 仲 千尋, 山崎博之, 宇都宮一典. 持続血糖モニタリングシステムを用いた, 妊娠糖尿病患者の産後血糖動態と耐糖能の解析. 第61回日本糖尿病学会年次学術集会. 東京, 5月.
- 18) 廣津貴夫, 藤本 啓, 前田未来, 浅野 裕, 安藤精貴, 坂本敬子, 東條克能, 宇都宮一典. 診断に苦慮した下垂体性Cushing病の一例. 第91回日本内分泌学会学術総会. 宮崎, 4月.
- 19) 浮地里佳子, 金澤 康, 澤木千絵, 丸田千尋, 松谷大輔, 大橋謙之亮, 林 毅, 山崎博之, 宇都宮一典. 高アルドステロン血症を呈した21水酸化酵素欠損症の51歳女性の1例. 第91回日本内分泌学会学術総会. 宮崎, 4月.

- 20) 澤木千絵, 金澤 康, 丸田千尋, 浮地里佳子, 菅野陽, 山崎博之, 荒木俊彦, 宇都宮一典. 四肢脱力を契機にACTH単独欠損症による副腎皮質機能低下性ミオパチーの診断に至った1例. 第91回日本内分泌学会学術総会. 宮崎, 4月.

#### IV. 著 書

- 1) 宇都宮一典. 第13章:糖尿病 19. 食事療法・運動療法. 日本内分泌学会編. 内分泌代謝科専門医研修ガイドブック. 東京:診断と治療社, 2018. p.654-6.
- 2) 西村理明. 臨床研究・展開研究 20. 持続グルコース測定機器の進歩と診療応用. 門脇 孝(東京大)編. 糖尿病学 2018. 東京:診断と治療社, 2018. p.163-8.
- 3) 西村理明. 5. 検査・機器 Q25. CGM (continuous glucose monitoring: 持続血糖モニター) について, 保険適用も含めて教えてください. 野田光彦(埼玉医科大学)編. 糖尿病の療養指導 Q&A vol.1: プラクティス・セレクション. 東京: 医歯薬出版, p.79-81.
- 4) 坂本昌也訳. 8章: 内分泌系 I. 概要, II. 一般原理. 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.383-4.

#### V. その他

- 1) Kobayashi K, Hayashi T, Yamato A, Matsutani D, Ide H, Kanazawa Y, Ohashi K, Yamashiro K, Tojo K, Sakamoto M, Utsunomiya K. Acth-dependent cushing syndrome caused by thymic carcinoid diagnosed after delivery of a healthy child. AACE Clin Case Rep 2018; 4(6): e476-81.
- 2) 浮地里佳子, 二川康郎, 飯田智恵, 柴 浩明, 坂本太郎, 矢永勝彦. 肝・膵頭十二指腸領域の微小ガストリノーマ併発が疑われたMEN1型腺体部グルカゴノーマの1切除例. 膵臓 2018; 33(5): 806-14.

## 腫瘍・血液内科

講座担当教授	矢野 真吾	血液腫瘍学, 造血幹細胞移植学
教授	島田 貴	血液腫瘍学, 臨床血液学
教授	土橋 史明	血液腫瘍学
准教授	宇和川 匡	臨床腫瘍学, がん薬物療法 (外科学講座より出向中)
准教授	増岡 秀一	血液腫瘍学 (輸血・細胞治療部に出向中)
准教授	西脇 嘉一	血液腫瘍学, 造血幹細胞移植学
准教授	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, 臨床血液学
講師	香取 美津	血液腫瘍学
講師	永崎栄次郎	臨床腫瘍学, がん薬物療法

### 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きた。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. 急性骨髄性白血病 (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 AML209GWS (成人急性骨髄性白血病の発症・進展および治療反応性、副作用に関係する遺伝子異常の網羅的解析)、JALSG CS-17-Cseq, APL204L など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CML症例に対する薬剤中止試験）が行われており、当科もこの臨床試験に参加している。

### Ⅲ. 造血幹細胞移植の臨床研究

当院における造血細胞移植は、小児科が1982年に開始し、内科は1989年から行うようになった。近年当科での移植件数は年間50件を超えるようになり、2018年度は43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。

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

現在進行中の多施設共同臨床試験は、KSGCT1301（難治性濾胞性リンパ腫に対するbendamustineを併用した前処置による同種造血幹細胞移植療法の安全性と有効性の検討）、KSGCT1501（同種造血幹細胞移植後アザシチジン維持療法の用量探索試験多施設共同臨床試験）、KSGCT1502（シクロフォスファミド、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。膀胱がん、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に開催し、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相研究を行った。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の腎障害を尿細管タンパク測定による有用性の検討を行った。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や免疫チェックポイント阻害剤であるnivolumab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）を行っている。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ピン・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、基本的臨床技能実習、臨床医学講義、チュートリアル、全科臨床実習、診療参加型実習を行った。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ている。チュートリアルでは、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ている。

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）の教育を行っている。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、化学療法における支持療法、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ている。

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う。さらに研修・レジデント修了時には担当した1症例を医局会で発表し、質疑応答により臨床能力を高めている。さらに貴重な症例は日本内科学会や日本血液学会の地方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

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

造血幹細胞移植の多施設共同研究は、KSGCTと日本造血細胞移植学会のWorking Groupで行っている。KSGCTでは、造血幹細胞移植の前向き研究

と後ろ向き研究を行っており、当科も積極的に参加している。当科が研究代表者を務めている研究もあり、研究を通じて当院の造血幹細胞移植のactivityと質の向上に役立っている。また日本造血細胞移植学会のWorking Groupでは、全国の施設が日本造血細胞学会に登録した膨大な移植データを疾患別に解析している。当科からも幾つかのWorking Groupに参加しているが、成人急性骨髄性白血病のWorking Group（成人AML-WG）では責任者を務めており、他施設のメンバーが解析した研究の指導を行っている。2018年度の研究成果は、世界的に評価の高いjournalへ多数掲載された。

固形がん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) Arakawa Y, Shirai Y, Hayashi K, Tanaka Y, Matsumoto A, Nishikawa K, Yano S. Effects of gene polymorphisms on the risk of severe hyponatremia during DCF chemotherapy for patients with esophageal squamous cell carcinoma. *Oncol Lett* 2018; 16(4):

- 2) Harada K<sup>1</sup>, Yanada M (Aichi Cancer Ctr), Machida S<sup>1</sup>, Kanamori H (Kanagawa Cancer Ctr), Onizuka M<sup>1</sup>(<sup>1</sup> Tokai Univ), Ozawa Y (Japanese Red Cross Nagoya First Hosp), Kobayashi H (Nagano Red Cross Hosp), Sawa M (Anjo Kosei Hosp), Katayama Y (Hiroshima Red Cross Hosp & Atomic-bomb Survivors Hosp), Ohashi K (Komagome Hosp), Kanda J (Kyoto Univ), Ichinohe T (Hiroshima Univ), Atsuta Y (Nagoya Univ), Yano S. Prognostic impact of melphalan dose and total body irradiation use in patients with acute myeloid leukemia undergoing allogeneic stem cell transplantation with reduced-intensity conditioning. *Leuk Lymphoma* 2019 ; 60(6) : 1493-502. Epub 2018 Nov 20.
- 3) Konuma T<sup>1</sup>, Harada K<sup>2</sup>, Yamasaki S (Natl Hosp Org Kyushu Medical Ctr), Mizuno S (Aichi Med Univ), Uchida N (Toranomon Hosp), Takahashi S<sup>1</sup> (<sup>1</sup> Univ Tokyo), Onizuka M<sup>2</sup>(<sup>2</sup> Tokai Univ), Nakamae H (Osaka City Univ), Hidaka M (Kumamoto Med Ctr), Fukuda T (Natl Cancer Ctr Hosp), Ohashi K (Komagome Hosp), Kohno A (JA Aichi Konan Kosei Hosp), Matsushita A (Kobe City Med Ctr General Hosp), Kanamori H (Kanagawa Cancer Ctr), Ashida T (Kindai Univ), Kanda J (Kyoto Univ), Atsuta Y (Nagoya Univ), Yano S. Upfront allogeneic hematopoietic cell transplantation (HCT) versus remission induction chemotherapy followed by allogeneic HCT for acute myeloid leukemia with multilineage dysplasia : a propensity score matched analysis. *Am J Hematol* 2019 ; 94(1) : 103-10.
- 4) Konuma T (Univ Tokyo), Kondo T<sup>1</sup>, Kawata T<sup>1</sup> (<sup>1</sup> Kyoto Univ), Iwato K (Hiroshima Red Cross Hosp & Atomic-bomb Survivors Hosp), Sato Y (Tsukuba Memorial Hosp), Mori T (Keio Univ), Ohashi K (Komagome Hosp), Nakazawa H (Shinshu Univ), Sugahara H (Sumitomo Hosp), Ago H (Shimane Pref Central Hosp), Eto T (Hamanomachi Hosp), Imamura Y (St. Mary's Hosp), Fukuda T (Natl Cancer Ctr Hosp), Kanda Y (Jichi Med Univ), Atsuta Y (Nagoya Univ), Yano S ; Adult Acute Myeloid Leukemia Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. Hematopoietic cell transplantation for acute panmyelosis with myelofibrosis : a retrospective study in Japan. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019 ; 25(1) : e23-7.
- 5) Konuma T<sup>1</sup>, Mizuno S (Aichi Med Univ), Kondo T (Kyoto Univ), Yamaguchi H (Nippon Med Sch), Fukuda T (Natl Cancer Ctr Hosp), Uchida N (Toranomon Hosp), Najima Y (Komagome Hosp), Kanamori H (Kanagawa Cancer Ctr), Ota S (Sapporo Hokuyu Hosp), Nakamae H<sup>2</sup>, Nakamae M<sup>2</sup>(<sup>2</sup> Osaka City Univ), Mizuno I (Hyogo Cancer Ctr), Sugita J (Hokkaido Univ), Onishi Y (Tohoku Univ), Yokota A (Chiba Aoba Municipal Hosp), Takahashi S<sup>1</sup> (<sup>1</sup> Univ Tokyo), Kanda Y (Jichi Med Univ), Ichinohe T (Hiroshima Univ), Atsuta Y (Nagoya Univ), Yano S ; Adult Acute Myeloid Leukemia Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. Allogeneic hematopoietic cell transplantation in adult acute myeloid leukemia with 11q23 abnormality : a retrospective study of the Adult Acute Myeloid Leukemia Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation (JSHCT). *Ann Hematol* 2018 ; 97(11) : 2173-83.
- 6) Konuma T<sup>1</sup>, Yanada M (Fujita Health Univ), Yamasaki S (Natl Hosp Orga Kyushu Med Ctr), Kuwatsuka Y<sup>2</sup>, Fukuda T (Natl Cancer Ctr Hosp), Kobayashi T (Komagome Hosp), Ozawa Y<sup>3</sup>, Uchida N (Toranomon Hosp), Ota S<sup>3</sup>(<sup>3</sup> Japanese Red Cross Nagoya First Hosp), Hoshino T (Saiseikai Maebashi Hosp), Takahashi S<sup>1</sup>(<sup>1</sup> Univ Tokyo), Kanda Y<sup>4</sup>, Ueda Y (Kurashiki Central Hosp), Takanashi M<sup>4</sup> (<sup>4</sup> Japanese Red Cross Society), Kanda J (Kyoto Univ), Ichinohe T (Hiroshima Univ), Atsuta Y<sup>2</sup> (<sup>2</sup> Nagoya Univ), Yano S. Allogeneic haematopoietic cell transplantation for adult acute myeloid leukaemia in second remission : a retrospective study of the Adult Acute Myeloid Leukaemia Working Group of the Japan Society for Haematopoietic Cell Transplantation (JSHCT). *Br J Haematol* 2018 ; 182(2) : 245-50.
- 7) Kurosawa S<sup>1</sup>, Yamaguchi T<sup>2</sup>, Oshima K (Jyoban Hosp), Yanagisawa A (Japanese Data Ctr Hematopoietic Cell Transplantation), Fukuda T<sup>1</sup>, Kanamori H (Kanagawa Cancer Ctr), Mori T<sup>2</sup>, Takahashi S (Univ Tokyo), Kondo T (Kyoto Univ), Fujisawa S (Yokohama City Univ), Onishi Y<sup>2</sup>(<sup>2</sup> Tohoku Univ), Yano S, Onizuka M (Tokai Univ), Kanda Y (Jichi Med Univ), Mizuno I (Hyogo Cancer Ctr), Taniguchi S (Toranomon Hosp), Yamashita T (St. Luke's Int Hosp), Inamoto Y<sup>1</sup>(<sup>1</sup> Natl Cancer Ctr Hosp), Okamoto S<sup>3</sup>(<sup>3</sup> Keio Univ), Atsuta Y (Nagoya Univ). Employment status was highly associated with quality of life after allogeneic hematopoietic cell transplantation, and the association may differ according to patient age and graft-versus-host disease status : analysis of a nationwide QOL survey. *Bone Marrow Transplant* 2019 ; 54(4) : 611-5. Epub 2018



Oct 4.

- 8) Tachibana T<sup>1)2)</sup>, Kanda J<sup>3)</sup>, Machida S (Tokai Univ), Saito T, Tanaka M<sup>1)</sup>, Najima Y (Komaogome Hosp), Koyama S<sup>1)</sup>, Miyazaki T<sup>1)</sup>, Yamamoto E<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> Yokohama City Univ), Takeuchi M (Chiba Univ), Morita S (Kyoto Univ), Kanda Y<sup>3)</sup> (<sup>3</sup> Jichi Med Univ), Kanamori H<sup>2)</sup> (<sup>2</sup> Kanagawa Cancer Ctr), Okamoto S (Keio Univ); Kanto Study Group for Cell Therapy (KSGCT). Deferasirox for the treatment of iron overload after allogeneic hematopoietic cell transplantation: multicenter phase I study (KSGCT1302). *Int J Hematol* 2018; 107(5): 578-5.
- 9) Yanada M (Aichi Cancer Ctr), Masuko M (Niigata Univ), Mori J (Jyoban Hosp), Aoki J (Yokohama City Univ), Mizuno S (Aichi Med Univ), Fukuda T (Natl Cancer Ctr Hosp), Kakihana K (Komagome Hosp), Ozawa Y (Japanese Red Cross Nagoya First Hosp), Ota S (Sapporo Hokuyu Hosp), Kanamori H (Kanagawa Cancer Ctr), Mori T (Keio Univ), Nakamae H (Osaka City Univ), Eto T (Hamanomachi Hosp), Shiratori S (Hokkaido Univ), Maeda T (Osaka Univ), Iwato K (Hiroshima Red Cross Hosp & Atomic-Bomb Survivors Hosp), Ichinohe T (Hiroshima Univ), Kanda Y (Jichi Med Univ), Tanaka J (Tokyo Women's Med Univ), Atsuta Y (Japanese Data Ctr Hematopoietic Cell Transplantation, Nagoya Univ), Yano S. Patients with acute myeloid leukemia undergoing allogeneic hematopoietic cell transplantation: trends in survival during the past two decades. *Bone Marrow Transplant* 2019; 54(4): 578-86. Epub 2018 Aug 14.
- 10) 桐戸敬太 (山梨大), 小池道明<sup>1)</sup>, 野口雅章<sup>1)</sup>, 木崎昌弘 (埼玉医科大), 杉本由香<sup>2)</sup>, 片山直之<sup>2)</sup> (三重大), 土橋史明, 薄井紀子, 小松則夫<sup>1)</sup> (順天堂大). 骨髄増殖性腫瘍症例および健常者を対象にした新規 JAK2V617F 変異量測定キットの臨床性能試験. *臨血* 2018; 59(6): 669-74.
- 11) Hatta Y (Nihon Univ), Mizuta S (Toyohashi Med Ctr), Matsuo K (Aichi Cancer Ctr), Ohtake S (Kanazawa Univ), Iwanaga M (Nagasaki Univ), Sugiura I (Toyohashi Municipal Hosp), Doki N (Komagome Hosp), Kanamori H (Kanagawa Cancer Ctr), Ueda Y (Kurashiki Central Hosp), Yoshida C (Minami-Okayama Med Ctr), Dobashi N, Maeda T (Saitama Med Univ), Yujiri T (Yamaguchi Univ), Monma F (Mie Univ), Ito Y (Tokyo Med Univ), Hayakawa F<sup>1)</sup>, Takeuchi J (Meirikai Chuo Genral Hosp), Kiyoi H<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> Nagoya Univ), Miyazaki Y (Nagasaki Univ), Naoe T (Nagoya Med Ctr). Final analysis of the JALSG Ph + ALL202 study: tyrosine kinase inhibitor-combined chemotherapy for Ph + ALL. *Ann Hematol* 2018; 97(9): 1535-45.
- 12) Noguchi S<sup>1)</sup>, Nakaseko C (Chiba Univ), Nishiwaki K, Ogasawara H (Odate Municipal Hosp), Ohishi K (Mie Univ), Tokuhira M (Saitama Med Ctr), Noguchi M (Juntendo Univ), Kimura H (Northern Fukushima Med Ctr), Handa H (Gunma Univ), Mitani K (Dokkyo Med Univ), Miura M<sup>1)</sup>, Wakita H (Red Cross Narita Hosp), Takahashi N<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> Akita Univ); STAT study group. Switching to nilotinib is associated with deeper molecular responses in chronic myeloid leukemia chronic phase with major molecular responses to imatinib: STAT<sup>1</sup> trial in Japan. *Int J Hematol* 2018; 108(2): 176-83.
- 13) Ohmachi K<sup>1)</sup>, Tobinai K (National Cancer Ctr Hosp), Kinoshita T (Aichi Cancer Ctr), Ishikawa T (Kobe City Med Ctr General Hosp), Hatake K (Cancer Inst Hosp), Ichikawa S (Tohoku Univ), Ohmine K (Jichi Med Univ), Kamitsui Y (Matsushita Memorial Hosp), Choi I (Kyushu Cancer Ctr), Chou T (Niigata Cancer Ctr Hosp), Tsukasaki K (Natl Cancer Ctr Hosp East), Kumagai K (Chiba Cancer Ctr), Taniwaki M (Kyoto Pref Univ Med), Uchida T (Japanese Red Cross Nagoya Daini Hosp), Kikukawa Y (Kumamoto Univ), Kubo K (Aomori Pref Central Hosp), Mihara K (Hiroshima Univ), Tsukamoto N (Gunma Univ), Izutsu K (Toranomon Hosp), Yoshida I (Shikoku Cancer Ctr), Ishida F (Shinshu Univ), Usui N, Iida S (Nagoya City Univ), Murayama T (Hyogo Cancer Ctr), Ueda E<sup>2)</sup>, Kuriki H<sup>2)</sup> (<sup>2</sup> Chugai Pharm), Ando K<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> Tokai Univ). Efficacy and safety of obinutuzumab in patients with previously untreated follicular lymphoma: a subgroup analysis of patients enrolled in Japan in the randomized phase III GALLIUM trial. *Int J Hematol* 2018; 108(5): 499-509.
- 14) Takeshita A<sup>1)</sup>, Asou N (Saitama Med Univ), Atsuta Y (Data Ctr Hematopoietic Cell Transplantation), Sakura T (Saiseikai Maebashi Hosp), Ueda Y (Kurashiki Central Hosp), Sawa M (Anjo Kosei Hosp), Dobashi N, Taniguchi Y<sup>2)</sup>, Suzuki R (Tokai Univ), Nakagawa M (Nihon Univ), Tamaki S (Japanese Red Cross Ise Hosp), Hagihara M (Yokohama City Univ), Fujimaki K (Fujisawa City Hosp), Furumaki H<sup>1)</sup>, Obata Y<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> Hamamatsu Univ Sch Med), Fujita H (Saiseikai Yokohama Nanbu Hosp), Yanada M (Fujita Health Univ), Maeda Y (Okayama Univ), Usui N, Kobayashi Y (Natl Cancer Ctr Hosp), Kiyoi H (Na-

- goya Univ), Ohtake S (Kanazawa Univ), Matsumura I<sup>2)</sup>(<sup>2</sup> Kindai Univ), Naoe T (Nagoya Med Ctr), Miyazaki Y (Nagasaki Univ); and the Japanese Adult Leukemia Study Group. Tamibarotene maintenance improved relapse-free survival of acute promyelocytic leukemia: final result of prospective, randomized, JALSG-APL204 study. *Leukemia* 2019; 33(2): 358-70.
- 15) Kawashima N<sup>1)</sup>, Akashi A<sup>1)</sup>, Nagata Y<sup>2)</sup>, Kihara R (Nagoya Univ), 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 (Japanese Red Cross Nagoya First Hosp), Usui N, Kanamori H (Kanagawa Cancer Ctr), Ito Y (Tokyo Med Univ), Imai K (Sapporo Hokuyu Hosp), Suehiro Y (Kyushu Cancer Ctr), Kitamura K (Ichinomiya Municipal Hosp), Sakaida E (Chiba Univ), Takeshita A (Hamamatsu Univ Sch Med), Suzushima H (Kumamoto Shinto General Hosp), Naoe T (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); Japan Adult Leukemia Study Group (JALSG). Clinical significance of ASXL2 and ZBTB7A mutations and C-terminally truncated RUNX1-RUNX1T1 expression in AML patients with t(8; 21) enrolled in the JALSG AML201 study. *Ann Hematol* 2019; 98(1): 83-91.
- 16) 塩田祐子, 土橋史明, 伊藤勇太, 細羽梨花, 山内浩文, 石井敬人, 仲野 彩, 福島僚子, 大場理恵, 矢萩裕一, 薄井紀子, 矢野真吾. 中枢神経原発悪性リンパ腫に対する rituximab 併用大量 methotrexate 療法の治療成績. *臨血* 2019; 60(2): 87-92.
- 17) Takahashi N<sup>1)</sup>, Nishiwaki K, Nakaseko C<sup>2)3)</sup>(<sup>2</sup> Int Univ Health Welfare Sch Med), Aotsuka N<sup>4)</sup>, Sano K, Ohwada C<sup>3)</sup>(<sup>3</sup> Chiba Univ), Kuroki J (Yuri General Hosp), Kimura H (Northern Fukushima Med Ctr), Tokuhira M (Saitama Med Univ), Mitani K (Dokkyo Med Univ), Fujikawa K (Chibaken Saiseikai Narashino Hosp), Iwase O (Tokyo Med Univ), Ohishi K (Mie Univ), Kimura F (Natl Defense Med Coll), Fukuda T (Tokyo Med Dent Univ, Tottori Univ), Tonosaki S (The Fraternity Memorial Hosp), Takahashi S<sup>1)</sup>, Kameoka Y<sup>1)</sup>(<sup>1</sup> Akita Univ), Nishikawa H (Natl Cancer Ctr), Wakita<sup>4)5)</sup>(<sup>4</sup> Japanese Red Cross Narita Hosp, <sup>5</sup> Japanese Red Cross Chiba Blood Ctr). Treatment-free remission after two-year consolidation therapy with nilotinib in patients with chronic myeloid leukemia: STAT2 trial in Japan. *Haematologica* 2018; 103(11): 1835-42.
- 18) Ito Y<sup>1)</sup>, Makita S<sup>1)</sup>, Tobinai K<sup>1)</sup>(<sup>1</sup> Natl Cancer Ctr Hosp). Development of new agents for peripheral T-cell lymphoma. *Expert Opin Biol Ther* 2019; 19(3): 197-209.
- 19) Tanoue S<sup>1)</sup>, Konuma T<sup>1)</sup>, Kato S<sup>1)</sup>, Oiwa-Monna M<sup>1)</sup>, Isobe M<sup>1)</sup>, Jimbo K<sup>1)</sup>, Takahashi S<sup>1)</sup>, Tojo A<sup>1)</sup>(<sup>1</sup> Univ Tokyo). Platelet transfusion refractoriness in single-unit cord blood transplantation for adults: risk factors and clinical outcomes. *Biol Blood Marrow Transplant* 2018; 24(9): 1873-80.
- 20) Suzuki K, Kobayashi N, Ogasawara Y, Shimada T, Yahagi Y, Sugiyama K, Takahara S, Saito T, Minami J, Yokoyama H, Kamiyama Y, Katsube A, Kondo K, Yanagisawa H, Aiba K, Yano S. Clinical significance of cancer-related fatigue in multiple myeloma patients. *Int J Hematol* 2018; 108(6): 580-7.
- 21) Fujiwara S<sup>1)</sup>, Fujishima N (Akita Univ), Kanamori H (Kanagawa Cancer Ctr), Ito M (Japanese Red Cross Narita Hosp), Sugimoto T (Tokai Univ), Saito S (St. Marianna Univ), Sakaguchi T (Natl Defense Med Coll), Nagai K (Niigata Pref Central Hosp), Masuoka H, Nagai K (Nagasaki Univ), Morita A (Hakodate Municipal Hosp), Kino S (Japanese Red Cross Hokkaido Block Blood Ctr), Tanaka A (Tokyo Med Univ), Hasegawa Y (Univ Tsukuba), Yokohama A (Gunma Univ), Fujino K (Osaka City Univ), Makino S (Toranomon Hosp), Matsumoto M (Shinko Memorial Hosp), Takeshita A (Hamamatsu Univ Sch Med), Muroi K<sup>1)</sup>(<sup>1</sup> Jichi Med Univ). Released washed platelet concentrates are effective and safe in patients with a history of transfusion reactions. *Transfus Apher Sci* 2018; 57(6): 746-51.

## II. 総 説

- 1) 薄井紀子. Hematologic Malignancies/Pediatric Malignancies 血液・リンパ系腫瘍造血器腫瘍の新たな治療戦略総括. 癌と化療 2018; 45(5): 793-4.
- 2) 薄井紀子. 【臨床血液学 - 最新情報と今後の展望 2018 (骨髄系疾患) -】 オーバービュー. *臨血* 2018; 59(6): 723-4.
- 3) 薄井紀子. 【急性白血病の薬物療法の update ~最新の診断・治療戦略~】 Vyxeos™ (CPX-351) FDA 承認(未治療・治療関連 AML, AML-MRC). *医薬ジャーナル* 2018; 54(5): 1223-8.
- 4) 薄井紀子. One Point Advice 白血病と末梢白血球数. *Med Pract* 2018; 35(9): 1465.
- 5) 石井敬人, 薄井紀子. 【造血器腫瘍の治療効果と微小残存病変の評価 - 臨床的意義と最新の動向】 Ph 陽性急性リンパ芽球形白血病における BCR-ABL1 定量

の診療への活用. 血液内科 2018 ; 76(5) : 602-8.

- 6) 土橋史明, 山内浩文, 桃木真美子. 再発・治療抵抗性急性リンパ性白血病に対する inotuzumab ozogamicin の臨床効果と留意点. 血液内科 2018 ; 77(6) : 794-9.
- 7) 神山祐太郎. 【血液疾患を見逃さないためにーブライマリ・ケアと専門医コンサルトのタイミング】血液疾患を疑う症候・病変の診かたと紹介のタイミング皮膚病変. Medicina 2018 ; 55(8) : 1210-3.
- 8) 矢野真吾. 【新たに追加された指定難病キャスルマン病を理解する】本邦におけるキャスルマン病の診療体制の構築. 成人病と生活習慣病 2018 ; 48(12) : 1360-4.
- 9) 神山祐太郎. 【扁桃診療最前線ー扁桃を取り巻く諸問題】扁桃悪性リンパ腫の診断と治療. 耳鼻・頭頸外科 2018 ; 90(13) : 1136-43.

### III. 学会発表

- 1) 南 次郎, 齋藤 健, 横山洋紀, 島田 貴, 勝部敦史, 神山祐太郎, 西脇嘉一, 土橋史明, 薄井紀子, 矢野真吾. (ポスター) タクロリムス 1 日 1 回投与の徐放製剤は同種造血細胞移植においてタクロリムス 1 日 2 回製剤と同様の有効性を有する. 第 115 回日本内科学会総会・講演会. 京都, 4 月.
- 2) 仲野 彩, 薄井紀子, 塩田祐子, 大場理恵, 福島僚子, 石井敬人, 矢野真吾, 土橋史明. (ポスター) 長期ニロチニブ治療中に肝内胆管癌を合併した慢性骨髄性白血病 (CML) の 1 例. 第 22 回日本がん分子標的治療学会学術集会. 東京, 5 月.
- 3) 鈴木一史. (がん分子標的治療の基本講座セッション 4) FACS, セルソーター, 骨髄腫のための MRD. 第 22 回日本がん分子標的治療学会学術集会. 東京, 5 月.
- 4) 芳村浩明, 堀 淑恵, 山川奈菜子, 丹野純子, 中川知佐子, 長谷川智子, 吉田 博, 増岡秀一. (ポスター) 当院における照射洗浄血小板-LR「日赤」の使用状況. 第 66 回日本輸血・細胞治療学会総会. 宇都宮, 5 月. [日輸血細胞治療会誌 2018 ; 64(2) : 369]
- 5) 田村美宝, 永崎栄次郎, 風間高志, 工藤 麗, 野木裕子, 塩谷尚志, 木下智樹, 鳥海弥寿雄, 小林 直, 武山 浩, 矢野真吾. (ポスター) 乳癌髄膜播種に対しホルモン療法, 髄腔内化学療法にて治療効果を認めたと一例. 第 26 回日本乳癌学会学術総会. 京都, 5 月.
- 6) 永崎栄次郎, 田村美宝, 工藤 麗, 塩谷尚志, 野木裕子, 鳥海弥寿雄, 小林 直, 武山 浩. (ポスター) ABC3 による少数転移乳癌 (Oligometastatic Breast Cancer : OMBC) の定義の妥当性. 第 26 回日本乳癌学会学術総会. 京都, 5 月.
- 7) 郡司匡弘, 南 次郎, 島田 貴, 齋藤 健, 勝部敦史, 神山祐太郎, 大島さやか, 石井彰子, 細羽梨花, 矢野真吾. (ポスター) Hyper-CVAD 療法・自己末梢血幹細胞移植が奏効した髄外腫瘍を伴った難治性多発性骨髄腫. 第 43 回日本骨髄腫学会学術集会. 千葉, 5 月.
- 8) 鈴木一史, 西脇嘉一, 香取美津治, 郡司匡弘, 瓜生英樹, 増岡秀一, 矢野真吾. (ポスター) レナリドミドを含む救急化学療法中にみられる好酸球増多は次治療までの期間延長の予後因子. 第 43 回日本骨髄腫学会学術集会. 千葉, 5 月.
- 9) 久野秀明, 仲野 彩, 石井敬人, 福島僚子, 塩田祐子, 薄井紀子, 土橋史明, 矢野真吾. (ポスター) 骨髄異形成症候群の経過中に大腸がん, 子宮体がん, 悪性リンパ腫を発症した重複がんの一例. 第 16 回日本臨床腫瘍学会学術集会. 神戸, 7 月.
- 10) 田村美宝, 宇和川匡, 林 和美, 永崎栄次郎, 荒川泰弘, 矢野真吾. (ポスター) 慢性腎不全維持透析症例の局所進行切除不能膀胱癌に対して FOLFIRINOX 療法を施行した 1 例. 第 16 回日本臨床腫瘍学会学術集会. 神戸, 7 月.
- 11) Saito T, Yokoyama H, Ishii I, Tanoue S, Katsube A, Kamiyama Y, Fukushima R, Ishii S, Hattori D, Ishimi K, Minami J, Shimada T, Yano S. (Oral) Long-term follow up of HSCT using intensified conditioning for refractory myeloid leukemia. 第 80 回日本血液学会学術集会. 大阪, 10 月. [臨血 2018 ; 59(9) : 1485]
- 12) Nishiwaki K, Katori M, Uryu H, Hirano K, Hosoda R, Gunji T, Suzuki K, Nasuoka H, Yano S. (Oral) Efficacy of rituximab in chronic immune thrombocytopenia : a retrospective survey at Kashiwa Hospital. 第 80 回日本血液学会学術集会. 大阪, 10 月. [臨血 2018 ; 59(9) : 1580]
- 13) 横山洋紀, 齋藤 健, 島田 貴, 南 次郎, 勝部敦史, 神山祐太郎, 鈴木一史, 福島僚子, 石井敬人, 石井彰子, 郡司匡弘, 仲野 彩, 川島雅晴, 田上 晋, 瓜生英樹, 細羽梨花, 服部大樹, 石見公瑠美, 土橋史明, 薄井紀子, 矢野真吾. (口頭) Clonal evolution は急性骨髄性白血病の同種移植後の予後に影響する. 第 80 回日本血液学会学術集会. 大阪, 10 月. [臨血 2018 ; 59(9) : 1616]
- 14) Ishii H, Shiota Y, Ohba R, Nakano A, Fukushima R, Yamauchi H, Momoki M, Usui N, Dobashi N, Yano S. (Poster) Dose adjustment of daunorubicin in induction therapy for elderly patients with acute myeloid leukemia. 第 80 回日本血液学会学術集会. 大阪, 10 月. [臨血 2018 ; 59(9) : 1767]
- 15) Suzuki K, Nishiwaki K, Katori M, Gunji T, Hosoba R, Hirano K, Masuoka H, Yano S. (Poster) VD/VRD therapy for transplant eligible myeloma patients : a retrospective single center analysis. 第 80 回日本血液

学会学術集会. 大阪, 10月. [臨血 2018; 59(9): 1745]

- 16) 林 和美, 田村美宝, 永崎栄次郎, 荒川泰弘, 宇和川匡, 野木裕子, 武山 浩, 矢野真吾. (ポスター) 当院におけるバルボシクリブ投与症例の副作用の検討. 第56回日本癌治療学会学術集. 横浜, 10月.
- 17) 服部大樹, 齋藤 健, 南 次郎, 横山洋紀, 勝部敦史, 神山祐太郎, 福島僚子, 石井敬人, 仲野 彩, 田上 晋, 石見公瑠美, 島田 貴, 矢野真吾. (口頭) 自家造血幹細胞移植併用の大量化学療法後に急性心不全で死亡した悪性リンパ腫3例. 第1回日本腫瘍循環器学会学術集会. 東京, 11月.
- 18) Kako S, Kanda Y, Onizuka M, Aotsuka N, Usuki K, Tachibana T, Kobayashi T, Kato J, Yano S, Shimizu H, Shono K, Tanaka M, Tsukamoto S, Mori T, Yamazaki E, Okamoto S. (Oral) Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for aplastic anemia with pre-transplant conditioning using fludarabine, reduced-dose cyclophosphamide, and low-dose thymoglobulin: a Ksgct prospective study. 60th ASH (American Society of Hematology) Annual Meeting & Exposition. San Diego, Dec.
- 19) 田上 晋, 齋藤 健, 島田 貴, 南 次郎, 横山洋紀, 神山祐太郎, 勝部敦史, 福島僚子, 石井敬人, 仲野 彩, 服部大樹, 石見公瑠美, 石井彰子, 大場理恵, 土橋史明, 矢野真吾. (ポスター) 臍帯血再移植における骨髄破壊の前処置 Flu/Bu4/Mel の安全性と有効性の検討. 第41回日本造血細胞移植学会総会. 大阪, 3月.
- 20) 服部大樹, 齋藤 健, 横山洋紀, 島田 貴, 南 次郎, 勝部敦史, 神山祐太郎, 福島僚子, 石井敬人, 仲野 彩, 郡司匡弘, 石井彰子, 田上 晋, 山内浩文, 石見公瑠美, 西脇嘉一, 土橋史明, 矢野真吾. (口頭) 骨髄線維症に対して骨髄非破壊の前処置による同種移植を施行した4例. 第41回日本造血細胞移植学会総会. 大阪, 3月.

#### IV. 著 書

- 1) 矢野真吾. III. 臨床腫瘍学の実践 51. オンコロジックエマージェンシー 8. 発熱性好中球減少症 (FN). 日本臨床腫瘍学会編. 新臨床腫瘍学: がん薬物療法専門医のために. 改訂第5版. 東京: 南江堂, 2018. p.707-10.
- 2) 薄井紀子. 骨髄系腫瘍 7章: 急性骨髄性白血病および関連前駆細胞腫瘍 4. 急性白血病, 非特定型 1) 急性骨髄性白血病最未分化型, 2) 急性骨髄性白血病未分化型, 3) 急性骨髄性白血病分化型. 直江知樹 (名古屋医療センター), 小松則夫 (順天堂大), 宮崎泰司 (長崎大), 中村栄男 (名古屋大), 飯田真介 (名古屋

市立大), 大島孝一 (久留米大), 木下朝博 (愛知県赤十字センター), 吉野 正 (岡山大) 編. WHO 血液腫瘍分類: WHO 分類 2017 をうまく活用するために. 改訂版. 大阪: 医薬ジャーナル社, 2018. p.140-3.

- 3) 土橋史明. 1. 分子標的薬 19. SLAMF7 48. エロツマブ. 古瀬純司 (杏林大) 編. がん化学療法の薬抗がん剤・ホルモン剤・分子標的薬・免疫チェックポイント阻害薬・支持療法薬はや調ベノート: これだけは押さえておきたい (YORi-SOU がんナーシング別冊). 2019・2020年版. 大阪: メディカ出版, 2019. p.118-9.
- 4) 薄井紀子. III. 白血病 C. 急性リンパ性白血病 (ALL) 5. 高齢者 ALL の治療. 金倉 謙 (大阪大), 木崎昌弘 (埼玉医科大), 鈴木律朗 (島根大), 神田善伸 (自治医科大) 編. EBM 血液疾患の治療 2019-2020. 東京: 中外医学社, 2018. p.153-9.

#### V. その他

- 1) Suzuki K, Nishiwaki K, Minami J, Masuoka H, Katori M, Yokoyama H, Uryu H, Yano S. Successful allogeneic peripheral blood stem cell transplantation for an aggressive variant of T-cell large granular-lymphocyte leukemia: a case report. Blood Cell Therapy 2019; 2(1): 5-8.
- 2) 郡司匡弘. 【ステロイドの使い方と注意点】血液疾患におけるステロイドの使い方. 成人病と生活習慣病 2018; 48(11): 1199-203.
- 3) 鈴木一史. 【原発性マクログロブリン血症】原発性マクログロブリン血症に対する治療 bortezomib を用いた治療. 血液フロンティア 2018; 28(8): 1197-203.
- 4) 鈴木一史. 症例ノートイキサゾミブにレナリドミド, デキサメタゾン併用した IRd 療法を実施した3症例. 血液フロンティア 2018; 28(6): 924-8.

## 呼 吸 器 内 科

講座担当教授：	桑野 和善	呼吸器内科学，間質性肺炎，COPD
教 授：	兎島 章	呼吸器内科学，肺癌
准 教 授：	中山 勝敏	呼吸器内科学，COPD，気管支喘息
准 教 授：	荒屋 潤	呼吸器内科学，間質性肺炎，COPD
講 師：	高木 正道	呼吸器内科学，肺癌
講 師：	沼田 尊功	呼吸器内科学，気管支喘息，COPD
講 師：	原 弘道	呼吸器内科学，間質性肺炎，COPD
講 師：	皆川 俊介	呼吸器内科学，間質性肺炎
講 師：	金子 由美	呼吸器内科学，間質性肺炎
講 師：	関 好孝	呼吸器内科学，肺癌

### 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、論文数も急増している。若手の医師が将来の呼吸器病学を担うためには、呼吸器専門医が、臨床と研究の両面において若手を育てる必要がある。

当科のカリキュラムは、内科認定医の取得に始まり、呼吸器専門医から呼吸器指導医の資格を取得できる指導体制と研修システムを確立している。呼吸器疾患は、高齢者の疾患も多く、直接生死に関わるコモンかつ重篤な疾患が多い。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。内科学と呼吸器学全般を習得することはもちろんであるが、腫瘍、免疫、生理、生化、分子生物など基礎医学に加えて、肺癌、アレルギー、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、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、容赦のない質問が参加者よりなされる。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ての講演会であり、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、オートファジーによる分解が不十分であるため細胞老化が亢進している。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。その中でも代表的なエクソソームに含まれる microRNA は、エピゲノムとしてさまざまな病態に関与している。我々は、COPD 気道の線維化機序の一つとして、老化した上皮細胞より分泌されるエクソソーム中の 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。

細胞核の裏打ち構造である lamin B1 は、細胞老化と密接に関連する。Lamin B1 は、COPD の気道上皮細胞において発現が低下し、1 秒量の低下と相關する。喫煙暴露によって Lamin B1 発現は低下し、その結果、細胞老化が亢進する。また、マイトファジーの重要な実行因子である Parkin の発現は、COPD において低下しており、Parkin ノックアウトマウスは、喫煙暴露によって、ミトコンドリア傷害、気道上皮細胞の老化、肺気腫形成に対する感受性が亢進する。

## 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 PFGFR の活性化を介して、AKT, mTOR の活性化が生じて筋線維芽細胞への分化と増殖、そしてさらにマイトファジーを抑制し、線維化への悪循環が形成される。

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 TGF- $\beta$  の線維化作用が減弱する。

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。

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。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。

## 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) 血中可溶性 PD-L1 濃度は非小細胞肺癌に対する免疫チェックポイント阻害薬の治療効果予測のバイオマーカーとなる

近年、免疫チェックポイント阻害薬による治療が進む中で、奏効率は 20~30% と低いため、その有効な患者を選択するバイオマーカーが望まれている。血清中の可溶性 PD-L1 が高値の患者群は、低値の患者群と比較して予後が悪く、抗 PD-1/PD-L1 抗体の有効な患者を選択する一つのバイオマーカーであると考えられる。

### 2) 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。

## 「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る講演会、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、内科学会、呼吸器学会において症例発表や誌上発表を行っている。毎年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

本院は、基礎研究は順調であるが、臨床研究がまだ少なく、肺癌をはじめとして、様々な疾患についての臨床研究が不足している。基礎研究のヒントにもなる臨床研究をもっと増やすように努力する必要がある。第三病院は、肺癌、結核や非結核性抗酸菌症の学会発表や誌上発表を良く行っている。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。着実に発表を論文化する必要がある。

#### 2) 基礎研究

本院においては、「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) 渡邊直昭, 大島信治, 永井英明, 加藤貴史, 齋藤美奈子, 五十嵐彩夏, 鈴木真穂, 川島正裕, 浅里 功, 松井弘稔. 成人における4価インフルエンザ不活化スプリットワクチンの免疫原性と安全性の検討. 日呼吸会誌 2018; 7(4) : 197-203.
- 2) Gotts JE, Chun L, Abbott J, Fang X, Takasaka N, Nishimura SL, Springer ML, Schick SF, Calfee CS, Matthay MA. Cigarette smoke exposure worsens acute lung injury in antibiotic-treated bacterial pneumonia in mice. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2018; 315(1) : L25-40.
- 3) Lee JM, Yoshida M, Kim MS, Lee JH, Baek AR, Jang AS, Kim DJ, Minagawa S, Chin SS, Park CS, Kuwano K, Park SW, Araya J. Involvement of alveolar epithelial cell necroptosis in idiopathic pulmonary fibrosis pathogenesis. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2018; 59(2) : 215-24.
- 4) Cormier A, Campbell MG, Ito S, Wu S, Lou J, Marks J, Baron JL, Nishimura SL, Cheng Y. Cryo-EM structure of the  $\alpha v \beta 8$  integrin reveals a mechanism for stabilizing integrin extension. *Nat Struct Mol Biol* 2018; 25(8) : 698-704.
- 5) Okuma Y, Wakui H, Utsumi H, Sagawa Y, Hosomi Y, Kuwano K, Homma S. Soluble programmed cell death ligand 1 as a novel biomarker for nivolumab therapy for non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer* 2018; 19(5) : 410-7.
- 6) Fujita Y, Khateb A, Li Y, Tinoco R, Zhang T, Bar-Yoseph H, Tam MA, Chowders Y, Sabo E, Gerassy-Vainberg S, Starosvetsky E, James B, Brown K, Shen-Orr SS, Bradley LM, Tessier PA, Ronai ZA. Regulation of S100A8 stability by RNF5 in intestinal epithelial cells determines intestinal inflammation and severity of colitis. *Cell Rep* 2018; 24(12) : 3296-311.
- 7) Takasaka N, Seed RI, Cormier A, Bondesson AJ, Lou J, Elattma A, Ito S, Yanagisawa H, Hashimoto M, Ma R, Levine MD, Publicover J, Potts R, Jespersen

- JM, Campbell MG, Conrad F, Marks JD, Cheng Y, Baron JL, Nishimura SL. Integrin  $\alpha v \beta 8$ -expressing tumor cells evade host immunity by regulating TGF- $\beta$  activation in immune cells. JCI Insight 2018; 3(20): 122591.
- 8) Yamakawa H, Hagiwara E, Iwasawa T, Otoshi R, Tabata E, Ikeda S, Okuda R, Baba T, Iso S, Okudela K, Takemura T, Sato S, Ogura T. Interstitial lung disease associated with anti-citrullinated peptide/protein antibody-positive anti-synthetase syndrome. J Thorac Dis 2018; 10(10): 5924-31.
- 9) Yamanaka Y, Baba T, Hagiwara E, Yanagawa N, Takemura T, Nagaoka S, Sakai F, Kuwano K, Ogura T. Radiological images of interstitial pneumonia in mixed connective tissue disease compared with scleroderma and polymyositis/dermatomyositis. Eur J Radiol 2018; 107: 26-32.
- 10) 石井 聡, 鈴木 学, 勝野貴史, 田村賢太郎, 辻本佳恵, 橋本理生, 仲 剛, 飯倉元保, 泉 信有, 杉山温人. 局所麻酔下胸腔鏡検査におけるミダゾラム使用の有用性の検討. 気管支学 2018; 40(6): 536-41.
- 11) Yamakawa H, Kitamura H, Takemura T, Ikeda S, Sekine A, Baba T, Iwasawa T, Hagiwara E, Sato S, Ogura T. Prognostic factors and disease behaviour of pathologically proven fibrotic non-specific interstitial pneumonia. Respirology 2018; 23(11): 1032-40.
- 12) Kamii Y, Nagai H, Kawashima M, Matsuki M, Nagoshi S, Sato A, Kohno S, Ohgiya M, Ohta K. Adverse reactions associated with long-term drug administration in *Mycobacterium avium* complex lung disease. Int J Tuberc Lung Dis 2018; 22(12): 1505-10.

## II. 総 説

- 1) Kadota T, Fujita Y, Yoshioka Y, Araya J, Kuwano K, Ochiya T. Emerging role of extracellular vesicles as a senescence-associated secretory phenotype: Insights into the pathophysiology of lung diseases. Mol Aspects Med 2018; 60: 92-103.
- 2) Fujita Y, Kadota T, Araya J, Ochiya T, Kuwano K. Extracellular vesicles: new players in lung immunity. Am J Respir Cell Mol Biol 2018; 58(5): 560-5.
- 3) Hara H, Kuwano K, Araya J. Mitochondrial quality control in COPD and IPF. Cells 2018; 7(8): E86.
- 4) 渡部淳子, 大江裕一郎. 呼吸器内科診療マニュアルⅢ. 呼吸器疾患の主な治療薬・治療手技 1. 主な治療薬の使い方 16) 抗がん薬: 分子標的薬・免疫療法薬. 呼吸器内科 2018; 34(Suppl): 262-9.
- 5) 荒屋 潤, 桑野和善. 【COPD 最新の知見に基づく実地診療の進め方】セミナー 最新の COPD 実地診療のポイント整理と活用 COPD の病態における加齢の役割. Med Pract 2018; 35(8): 1210-4.
- 6) 佐藤奈穂子, 高坂直樹, 荒屋 潤, 桑野和善. 【急性期の呼吸器管理を検証する】基礎医学とのダイアローグ メトホルミンによる NOX4 の制御と肺線維化の抑制. LUNG 2018; 26(3): 287-91.
- 7) Fujita Y, Kadota T, Araya J, Ochiya T, Kuwano K. Clinical application of mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicle-based therapeutics for inflammatory lung diseases. J Clin Med 2018; 7(10): E355.
- 8) Tsubouchi K, Araya J, Kuwano K. PINK1-PARK2-mediated mitophagy in COPD and IPF pathogenesis. Inflamm Regen 2018; 38: 18.
- 9) 渡邊 翔. 【免疫チェックポイント阻害薬の副作用マネジメント】間質性肺障害. がん看護 2018; 23(7): 652-4.
- 10) 戸根一哉, 横村浩一. 呼吸器を中心とした深在性真菌症に対する実験室的診断・検査法の研究. Med Mycol Res 2018; 9(1): 17-23.

## III. 学会発表

- 1) 稲木俊介, 合地美奈, 馬場優里, 上井康寛, 高橋直子, 高木正道, 桑野和善. (ポスター) 非嚢胞性線維症による気管支拡張症に関する臨床的検討. 第 58 回日本呼吸器学会学術講演会. 大阪, 4 月.
- 2) 数寄泰介, 平野悠太, 佐々木諒子, 戸根一哉, 児島章, 桑野和善. (ポスター) 悪性胸水合併進行肺癌に対するカルボプラチン, パクリタキセル, ベバシズマブ併用療法の臨床的検討. 第 58 回日本呼吸器学会学術講演会. 大阪, 4 月.
- 3) 上井康寛, 合地美奈, 西脇嘉一, 馬場優里, 高橋直子, 稲木俊介, 高木正道, 桑野和善. (ポスター) 造血幹細胞移植後に発症した非感染性肺合併症に関する検討. 第 58 回日本呼吸器学会学術講演会. 大阪, 4 月.
- 4) 川本浩徳, 原 弘道, 古部 暖, 奥田慶太郎, 内海裕文, 小林賢司, 柳澤治彦, 和久井大, 皆川俊介, 石川威夫, 沼田尊功, 荒屋 潤, 金子由美, 中山勝敏, 桑野和善. (ポスター) 乾癬に合併する間質性肺炎の検討. 第 58 回日本呼吸器学会学術講演会. 大阪, 4 月.
- 5) 桑野和善. (教育講演) 老化関連肺疾患の病態と新規治療. 第 58 回日本呼吸器学会学術講演会. 大阪, 4 月.
- 6) Saito N, Araya J, Ito S, Hosaka Y, Kadota T, Yoshida M, Ichikawa A, Kurita Y, Hara H, Ishikawa T, Numata T, Kaneko Y, Nakayama K, Kuwano K. (English Poster Discussion) Cellular senescence associated with reduced laminB1 in COPD pathogenesis. 第 58 回日本呼吸器学会学術講演会. 大阪, 4 月.
- 7) 坪内和哉, 荒屋 潤, 吉田昌弘, 皆川俊介, 原 弘



- 道, 中山勝敏, 桑野和善. (ミニシンポジウム: 間質性肺炎の病態をめぐって) Glutathione peroxidase 4 (GPx4) による肺線維症病態の制御. 第58回日本呼吸器学会学術講演会. 大阪, 4月.
- 8) 原 弘道. (若手企画シンポジウム: 間質性肺炎における病因・病態の新展開) 蛋白恒常性維持機構とIPF. 第58回日本呼吸器学会学術講演会. 大阪, 4月.
- 9) 吉田昌弘, 皆川俊介, 荒屋 潤, 原 弘道, 保坂悠介, 市川晶博, 斉藤那由多, 坪内和哉, 石川威夫, 沼田尊功, 金子由美, 中山勝敏, 桑野和善. NCOA4依存性フェリチノファジーのCOPD病態への関与. 第58回日本呼吸器学会学術講演会. 大阪, 4月.
- 10) 渡邊直昭, 関 好孝, 齋藤桂介, 桐谷亜友, 藤本祥太, 山中友美絵, 藤崎育美, 細田千晶, 宮川英恵, 栗田裕輔, 木下 陽, 竹田 宏, 桑野和善. (ポスター) 当院における高齢者の進行再発肺がんに対するプラチナ併用療法の安全性と有効性についての臨床的検討. 第58回日本呼吸器学会学術講演会. 大阪, 4月.
- 11) Kadota T, Yoshioka Y, Fujita Y, Araya J, Kuwano K, Ochiya T. (Poster) Extracellular vesicles-mediated epithelial cell senescence by fibroblast in IPF pathogenesis. ISEV2018 (The 7th Annual Meeting of the International Society for Extracellular Vesicles). Barcelona, May.
- 12) Saito N, Araya J, Ito S, Hosaka Y, Yoshida M, Ichikawa A, Kurita K, Kobayashi K, Minagawa S, Hara H, Kuwano K. (Poster) mTOR activation with dysregulated mitochondrial integrity associated with lamin B1 reduction is involved in cellular senescence in COPD pathogenesis. ICSA2018 Conference (International Cell Senescence Association Conference). Montreal, July.
- 13) Kadota T, Matsuzaki J, Asakura K, Yoshioka Y, Motoi N, Watanabe S, Kuwano K, Ochiya T. (Invited Lecture) Circulating microRNAs as biomarkers for early detection and prediction of immunotherapeutic response in lung cancer patients. The 6th JCA-AACR Special Joint Conference. Kyoto, July.
- 14) Saito N, Araya J, Ito S, Hosaka Y, Kadota T, Yoshida M, Tsubouchi K, Ichikawa A, Kurita Y, Kobayashi K, Minagawa S, Hara H, Utsumi H, Yanagisawa H, Hashimoto M, Wakui H, Ishikawa T, Numata T, Kaneko Y, Nakayama K, Kuwano K. (Poster) Dysregulated mitochondrial integrity associated with lamin B1 reduction is involved in cellular senescence in COPD pathogenesis. ERS 2018 (European Respiratory Society International Congress 2018). Paris, Sept.
- 15) Yoshida M, Mingawa S, Araya J, Hara H, Hosaka Y, Ichikawa A, Saito N, Tsubouchi K, Numata T, Kaneko Y, Nakayama K, Kuwano K. Involvement of NCOA4-mediated ferritinophagy in cigarette smoke-induced ferroptosis in COPD pathogenesis. ERS 2018 (European Respiratory Society International Congress 2018). Paris, Sept.
- 16) 桑野和善. (特別講演) 肺の線維化病態に基づく治療戦略. 秋田 IIPs Conference. 秋田, 10月.
- 17) Watanabe J, Horinouchi H, Shinno Y, Murakami S, Goto Y, Kanda S, Fujiwara Y, Yamamoto N, Ohe Y. Long-term survival of stage IIIA-N2 NSCLC patients with interstitial lung diseases. IASLC (International Association for the Study of Lung Cancer) Asia Conference on Lung Cancer 2018. Guangzhou, Nov.
- 18) 内海裕文, 森本康弘, 川本浩徳, 宮川英恵, 吉田昌弘, 橋本典生, 和久井大, 皆川俊介, 沼田尊功, 原弘道, 荒屋 潤, 金子由美, 桑野和善. (ポスター) 再発小細胞肺がんに対するプラチナ製剤のre-challengeについての検討. 第59回日本肺癌学会学術集会. 東京, 11月.
- 19) Kazuyori T, Hirano Y, Sasaki R, Tone K, Shinohara W, Kojima A, Kuwano K. (Poster) Five cases of Anti-MDA-5 (Anti-CADM140) positive Clinically Amyopathic Dermatomyositis (CADM) with interstitial pneumonia. APSR2018 (23rd Congress of the Asian Pacific Society of Respiriology). Taipei, Nov.
- 20) Saito Z, Yoshida M, Hasegawa T, Kuwano K. (Oral) Benefits and risks of inhaled corticosteroid treatment in patients with COPD classified by blood eosinophil counts. APSR2018 (23rd Congress of the Asian Pacific Society of Respiriology). Taipei, Dec.

#### IV. 著 書

- 1) 田村休応, 朴 成和. 第3章: 胃癌 総説胃癌の化学療法. 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 2018. 大阪: メディカルレビュー社, 2018. p.286-99.
- 2) 門田 宰, 吉岡祐亮, 落谷孝広. Part V. エクソソームの診断・治療応用 エクソソームを利用したがん領域以外の疾患マーカーの開発. 落谷孝広<sup>1)</sup>, 吉岡祐亮<sup>1)</sup> (<sup>1)</sup> 国立がん研究センター研究所) 編. 医療を変えるエクソソーム: 生体機能から疾患メカニズム, 臨床応用まで. 京都: 化学同人, 2018. p.193-200.
- 3) 桑野和善. 2章: 病因・病態論における基礎研究 オートファジーと老化肺. 吾妻安良太 (日本医科大) 専門編集, 三嶋理晃 (大阪府済生会野江病院, 京都大) 総編集. 呼吸器疾患診断治療アプローチ4: 間質性肺

炎・肺線維症と類縁疾患. 東京：中山書店, 2018. p.38-43.

- 4) 桑野和善. 第V章：各種の薬剤による肺障害 B. 抗悪性腫瘍薬（分子標的治療薬）6. 免疫チェックポイント阻害薬, 7. その他. 日本呼吸器学会薬剤性肺障害の診断・治療の手引き第2版作成委員会編. 薬剤性肺障害の診断・治療の手引き 2018. 第2版. 大阪：メディカルレビュー社, 2018. p.78-80.

## V. その他

- 1) Hashimoto M, Kuriwaa S, Kojima A, Minagawa S, Numata T, Hara H, Araya J, Kaneko Y, Nakayama K, Owada M, Aizawa D, Yorozu T, Suzuki M, Kuwano K. Aortic rupture involving matrix metalloproteinases 8 and 9 during *Staphylococcus aureus* pneumonia. *Thorax* 2018; 73(4) : 397-8.
- 2) Watanabe J, Furuya N, Fujiwara Y. Appearance of a BRAF mutation conferring resistance to crizotinib in non-small cell lung cancer harboring oncogenic ROS1 fusion. *J Thorac Oncol* 2018; 13(4) : e66-9.
- 3) Hara H, Kuwano K, Kawamoto H, Nakagawa H. Psoriasis-associated interstitial pneumonia. *Eur J Dermatol* 2018; 28(3) : 395-6.
- 4) Kawamoto H, Hara H, Minagawa S, Numata T, Araya J, Kaneko Y, Umezawa Y, Asahina A, Nakagawa H, Kuwano K. Interstitial pneumonia in psoriasis. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes* 2018; 2(4) : 370-7.
- 5) 吉田正宏, 齋藤善也, 北原愛梨, 長谷川司, 合地美奈, 桑野和善. 3次元再構築画像が診断に有用であった右傍気管嚢胞の症例. *気管支学* 2018; 40(5) : 464-7.

## 総合診療内科

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
准 教 授	：大槻 穰治	外傷外科, スポーツ救急
特任准教授	：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。

#### 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) 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開催している。

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、総ての入院患者の主治医として担当させた。毎週、受け持ち症例についてのケースカンファレンスを開催し、研修医、レジデントがプレゼンテーションを行った。症例の見方、まとめ方、発表方法を指導した。

### 2. 研究

外来患者、入院患者の治療経験から得られた症例報告を中心とした検討を行った。

1) 肺化膿症の治療中に薬剤、ウイルス感染、血球貪食症候群によると考えられる血球減少症を呈した後天性免疫不全症候群の症例、HIV治療により改善した糖尿病、難治性湿疹の症例を経験し、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。入院した膠原病患者の呼気を採取し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、1～2名の学生を受け入れ指導した。実習終了時に学んだことを発表させ評価した。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症例のまとめ方、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) 種々の疾患におけるプレセプシン関する検討  
敗血症マーカーであるプレセプシンが種々の疾患においてどう動くか検討した。

2) 心肺蘇生不要指示 (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。

## 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西新橋校と柏病院内の学生・研修医教育を先頭に立ってけん引している。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。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年度より、「東葛北部地域連携漢方講演会」を柏市医師会と共催で継続開催している。

#### 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、病院臨床倫理委員会および臨床倫理コンサルテーションチームを運営している。これらの結果については、成医会総会、日本病院総合診療医学会等で発表している。

#### 5) DNAR、POLST についての研究

全国的に見てもDNARの概念は、まだ誤解された運用がされており、近年米国では主流になっているPOLSTに関しては、まったく普及していない。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ているが、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. 葛飾医療センター

##### 1) 教育

外来、救急、入院患者の診療を通して広く内科一般の診療、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く指導した。また、多くの内科救急疾患（肺炎、脳梗塞、感染性疾患）の診療経験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

症例報告を日本糖尿病学会と成医会葛飾支部会でを行った。生体ガスバイオマーカーによる解析法を確立し、第 22 回日本適応医学学会学術集会上に「呼気中の微量成分分析による炎症性疾患へのアプローチ」演題で報告した。

#### 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、患者の病態を考えた診療の教育が好評であった。

##### 2) 研究

敗血症以外に、偽痛風においてプレセプシンが高値を示すことが判明した。

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。本調査については、日本臨床倫理学会第 7 回年次大会で発表した。

#### 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

ACP をテーマとし、各地でセミナーを開催した。DNAR、POLST に関する現況調査に関しては、日本臨床倫理学会第 7 回年次大会で発表した。

### 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) Kimura K (Tokyo Takanawa Hosp), Hosoya T, Uchida S<sup>1)</sup>, Inaba M (Osaka City Univ), Makino H (Okayama Univ), Maruyama S (Nagoya Univ), Ito S (Tohoku Univ), Yamamoto T (Osaka Gyomeikan Hosp), Tomino Y (Juntendo Univ), Ohno I, Shibagaki Y (St. Marianna Univ), Iimuro S<sup>1)</sup> (Teikyo Univ), Imai N (Kawasaki Municipal Tama Hosp), Kuwabara M (Toranomon Hosp), Hayakawa H, Ohtsu H (Natl Ctr Global Health Med), Ohashi Y (Chuo Univ); FEATHER Study Investigators. Febuxostat therapy for patients with stage 3 CKD and asymptomatic hyperuricemia: a randomized trial. Am J Kidney Dis 2018; 72(6): 798-810.

#### II. 総 説

- 1) 古谷伸之. 総合診療医の最近の動向. 藤沢市内科医学会誌 2018; 30: 6-8.
- 2) 三浦靖彦. 人生の最終段階における医療とケア. Med Pract 2019; 36(1): 154-6.
- 3) 大野岩男. 【腎疾患診療の未来 最新知見のエッセンシャル】腎疾患の新たな治療の可能性 高尿酸血症

治療薬の可能性. 診断と治療 2018; 106(4): 495-9.

- 4) 大野岩男. 【痛風-最近の topics-】痛風腎の特徴. 高尿酸血症と痛風 2018; 26(2): 138-42.
- 5) 大野岩男. 【腎泌尿器における膠原病最前線】痛風腎. 腎臓内科・泌尿器科 2019; 9(3): 239-44.
- 6) 村瀬樹太郎. 【チェックリスト&症例ですぐにわかる!使える!緩和ケア 実践力UPのポイント61】身体症状の緩和 (POINT 10) 骨転移のメカニズム, 身体症状の緩和 (POINT 11) 骨転移のマネジメント, 身体症状の緩和 (POINT 12) 骨転移の治療に関連する副作用, 身体症状の緩和 (POINT 13) 高カルシウム血症の原因と緩和, 身体症状の緩和 (POINT 16) 倦怠感の原因と緩和, 身体症状の緩和 (POINT 17) 泌尿器症状の原因と緩和, 症例から考える (症例6) 骨転移 前立腺癌の多発骨転移の患者さんに対する疼痛コントロール. YORI-SOU がんナーシング; 2019 春季増刊: 114-25, 136-42, 242-3.
- 7) Okonogi H, Kawamura T, Joh K (Tohoku Univ), Koike K, Miyazaki Y, Ogura M, Tsuboi N, Hirano K, Matsushima M, Yokoo T, Horikoshi S<sup>1)</sup>, Suzuki Y<sup>1)</sup>, Yasuda T (Kichijoji Asahi Hosp), Shirai S<sup>2)</sup>, Shibata T (Showa Univ), Hattori M<sup>3)</sup>, Akioka Y<sup>3)</sup>(<sup>3</sup> Tokyo Women's Medical Univ), Katafuchi R (Fukuoka-Higashi Med Ctr), Hashiguchi A (Keio Univ), Hisano S (Fukuoka Univ), Shimizu A (Nippon Med Sch), Kimura K<sup>2)</sup>(<sup>2</sup> St. Marianna Univ), Maruyama S<sup>4)</sup>, Matsuo S<sup>4)</sup>(<sup>4</sup> Nagoya Univ), Tomino Y<sup>1)</sup>(<sup>1</sup> Juntendo Univ), Special IgA Nephropathy Study Group. A grading system that predicts the risk of dialysis induction in IgA nephropathy patients based on the combination of the clinical and histological severity. Clin Exp Nephrol 2019; 23(1): 16-25.

### III. 学会発表

- 1) 筒井健介, 根本昌実, 吉川晃司, 山崎泰範, 加藤光敏<sup>1)</sup>, 加藤則子<sup>1)</sup>(加藤内科クリニック), 宇都宮一典. HIV 治療により改善した糖尿病, 難治性湿疹の患者 1 例. 第 61 回日本糖尿病学会年次学術集会. 東京, 5 月.
- 2) 佐藤貴子<sup>1)</sup>, 山田麻以<sup>1)</sup>, 河野 緑, 吉澤幸夫, 湯本陽子, 岩本武夫, 筒井健介, 根本昌実, 和田氏浩志<sup>1)</sup>(<sup>1</sup> 東京理科大), 佐々木 敬. 呼気中の微量成分分析による炎症性疾患へのアプローチ. 第 22 回日本適応医学学会学術集会. 東京, 12 月.
- 3) 筒井健介, 山崎泰範, 根本昌実, 吉川晃司, 加藤光敏<sup>1)</sup>, 加藤則子<sup>1)</sup>(<sup>1</sup> 加藤内科クリニック). HIV 治療により改善した糖尿病, 難治性湿疹の患者一例. 第 120 回成医会葛飾支部例会. 東京, 12 月.
- 4) 古谷伸之, 福田佑香, 秋山由里. 線維筋痛症の鑑別

診断に関する知見. 日本線維筋痛症学会第 10 回学術集会. 東京, 9 月.

- 5) 三浦靖彦. 透析医療における倫理的問題点. 日本臨床倫理学会臨床倫理アドバイザー養成研修会. 東京, 9 月.
- 6) 三浦靖彦. 下腿切断を拒否し透析中止に至った一例. 日本臨床倫理学会臨床倫理アドバイザー養成研修会. 東京, 9 月.
- 7) 三浦靖彦. (公募ワークショップⅢ: 尊厳ある人生の最終段階はどのようにして実現できるのか) 臨床倫理コンサルテーションの実践を通して. 日本生命倫理学会第 30 回年次大会. 京都, 12 月.
- 8) 三浦靖彦. 低酸素症について. 日本宇宙航空環境医学会第 14 回宇宙航空医学認定医講習会. 東京, 12 月.
- 9) 三浦靖彦. 透析医療をめぐる倫理的問題点. 日本臨床倫理学会臨床倫理アドバイザー養成研修会. 東京, 1 月.
- 10) 三浦靖彦. 患者の意思決定とプロセス~事前指示とアドバンス・ケア・プランニング~. 平成 30 年度神経難病緩和ケア研修会. 東京, 2 月.
- 11) 山田高広, 三浦靖彦. 多くの医療者は DNAR を誤って認識しており, その結果, 医療者間の混乱を招くことで患者, 家族へのケアの低下を招いている可能性がある. 日本臨床倫理学会第 7 回年次大会. 東京, 3 月.
- 12) 佐藤 芳 (藤田学園), 稲葉一人 (中京大), 三浦靖彦, 荻野美恵子 (国際医療福祉大), 宮本顕二, 竹下啓 (東海大), 山田陽介 (都立豊島病院), 馬場葉子 (横浜労災病院), 箕岡真子 (箕岡診療所). 日本臨床倫理学会作成「日本版 POLST」利用状況調査. 日本臨床倫理学会第 7 回年次大会. 東京, 3 月.
- 13) 泉 祐介, 山田高広, 山下 諒, 井村峻暢, 平本 淳, 吉田 博. 血球減少を伴った発熱で受診し粟粒結核の診断に至った 1 例: 第 60 回日本老年医学会学術集会. 東京, 6 月.

### IV. 著 書

- 1) 古谷伸之. I. 医療面接 4. 温度表, II. 基本診察法 6. 腹部. 大村和弘, 川村哲也, 武田 聡編. 専門医が教える研修医のための診療基本手技. 東京: 医学書院, 2018. p.23-4, 82-8.
- 2) 堂園俊彦 (静岡大) 編著, 竹下 啓 (東海大), 神谷恵子 (神谷法律事務所), 長尾式子 (北里大), 三浦靖彦. 倫理コンサルテーションハンドブック. 東京: 医歯薬出版, 2019.
- 3) 関 正康, 古谷伸之. I. 医療面接 3. 診療録記載. 大村和弘, 川村哲也, 武田 聡編. 専門医が教える研修医のための診療基本手技. 東京: 医学書院, 2018. p.14-21.
- 4) 関 正康. I. 医療面接 3. 診療録記載 COL-

UMN: SOAP を書こう. 大村和弘, 川村哲也, 武田聡編. 専門医が教える研修医のための診療基本手技. 東京: 医学書院, 2018. p.21-2.

5) 大野岩男, G. 痛風・高尿酸血症 48. 健診で指摘された高尿酸血症にどのように対処しますか? 深川雅史(東海大)監修, 鈴木敦詞(藤田保健衛生大)編. 内分泌・脂質・尿酸コンサルト: こんな時どうすれば!? 京都: 金芳堂, 2018. p.328-33.

## V. その他

- 1) 三浦靖彦. STEP3: 患者自身の意思を推定する. 平成30年度厚生労働省委託事業 人生の最終段階における医療体制整備事業 患者の意向を尊重した意思決定のための相談員研修会. 東京, 10月.
- 2) 大野岩男. 痛風腎. 第29回痛風研修会. 東京, 9月.
- 3) Okabayashi Y, Tsuboi N, Nakaosa N, Haruhara K, Kanzaki G, Koike K, Shimizu A, Fukui A, Okonogi H, Miyazaki Y, Kawamura T, Ogura M, Shimizu A, Yokoo T. A case of hepatic glomerulosclerosis with monoclonal IgA1- $\kappa$  deposits. Case Rep Nephrol 2018; 2018; 4748357.

## 精神医学講座

講座担当教授:	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:	舘野 歩	森田療法, 比較精神療法
准 教 授:	古賀聖名子	精神薬理学, 質的心理学
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

老年精神医学研究会では, 老年期の疾患を通じて精神症状のメカニズムの解明と病態モデルの構築を目指すこと, そしてそれらを治療戦略に応用し, 患者と社会に還元することを目的として, 基礎研究と臨床研究を行っている。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, そして認知症者等へのニーズ調査に基づいた「予防からはじまる原因疾患別のBPSD包括的・実践的治療指針」の作成と検証のための共同研究を継続している。軽度認知障害および軽度アルツハイマー病患者における認知症の行動・心理症状と関連因子の後

方視的調査を、また内科学講座（糖尿病・代謝・内分泌内科）と協同で認知機能障害を有する老年期糖尿病患者に対する治療方針の妥当性の検討の研究を継続している。また、放射線医学総合研究所におい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継続して行っている。

## II. 森田療法研究会

森田療法を立脚点にした精神病理学的・精神療法的研究を継続している。日本精神神経学会・精神療法委員会との事業として、若手精神科医に向けた基本的な面接技法の研修プログラム・教材を他学派の精神療法家と共同で開発している。また、日本森田療法学会との事業として、外来治療の効果研究を推進した。入院森田療法を実施した強迫症患者に対する自閉スペクトラム傾向が治療効果へ与える要因について研究を継続している。高齢者の患者に対する森田療法の応用について、入院森田療法におけるうつ病の回復要因についても研究を進めている。

## III. 薬理生化学研究会

薬理生化学研究会は、基礎研究と臨床研究の両面から研究を行っている。基礎研究においては、専修大学大学院文学研究科心理学部門との共同研究で、薬物依存の動物モデルを用いて、薬物の欲求を一次性強化（報酬効果）と二次性強化（連合学習）の観点から検討する研究を行った。

臨床研究においては、AMEDの研究において「ギャンブル障害に併存する精神疾患に関する研究」と「医薬品開発における薬物依存性試験のあり方：臨床試験のガイドライン作成」を行った。文部科学省科学研究費助成事業若手研究により、統合失調症患者を対象とし、リスペリドン血漿中濃度から推定した脳内ドパミン D2/3 受容体占有率と安静時機能的 MRI (rs-fMRI) を用いた salience network の脳領域間の機能的結合の関係を研究し、一定の結果を得た。2018 年度より、神経画像領域の精神医学分野への臨床応用研究を進めている。まず、放射線医学講座と共同で老年期うつ病患者に対し、MRI を用いた動脈スピラベリング法 (ASL) と脳血流 SPECT (99mTc-ECD) による脳血流量の比較を行い、ASL の精神医学への診断的な応用可能性について研究を開始した。また、ニューロモデュレーション研究会および放射線医学講座と共同で、反復経頭蓋磁気刺激 (rTMS) 前後の rs-fMRI による機能的結合の変化および ASL による脳血流量の変化を比較することにより、治療標的となる脳領域の事

前探索を行うための研究を開始した。

## IV. 臨床脳波学研究会

脳神経外科、小児科、精神神経科、神経内科のてんかん診療グループによる集まりは症例検討を中心に毎月定期的に行われている。診断苦慮例、治療困難例、手術適応の検討などが中心となるが、画像検査、脳波検査において特殊なケースが多く、各科それぞれの視点から意見が出て精神科医としては刺激されることが多い。昨年、上申したてんかんセンター化に向けたワーキンググループ (WG) は、2018 年 4 月より計 6 回を行った。年末には答申を行ったが、正式な立ち上げにはもう少しばかり時間がかかりそうである。てんかんは、小児期の特殊性、成人での社会的問題、高齢者では発作の特異性など、ライフサイクルによって考慮すべきことは多く、慢性疾患ということもあって長期的なケアが必要である。包括的医療が望まれる疾患であるが、センター化によって他科との連携、他の医療機関との連携はよりスムーズになると期待される。

## V. 精神生理学研究会

本研究班は、脳波、心電図、筋電図、眼球運動、呼吸運動などの精神生理学的指標からなる終夜睡眠ポリグラフ (polysomnography) を、精神医学研究の主な方法論とする。精神生理学に加えて、概日リズム研究としての時間生物学、そして、睡眠学 (Somnology) を立脚点とする。睡眠学は、1. 睡眠科学、2. 睡眠医歯薬学、3. 睡眠社会学から構成されるため、精神医学が生物学的・心理学的・社会的側面を有するのと同様に、広範な研究対象および手法が存在する。本年度は、昨年度に引き続き、各種研究補助金を受けて、当講座各研究会、本学他講座や他学と連携して、以下の研究テーマに沿って研究活動が継続された。その成果は、国内外の学会で報告され、専門雑誌に掲載されている。

## VI. ニューロモデュレーション研究会

ニューロモデュレーション (neuromodulation) とは、電気刺激や薬物投与によって神経機能を修飾し、症状を緩和させることをいう。研究会のミッションは、おもに電気刺激による侵襲性の低い rTMS を選択し、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することである。

## Ⅶ. 総合病院精神医学研究会

本研究会では毎月1度、本院にて研究会を継続して開催し、うつ病再発予防教室、緩和ケア、コンサルテーション・リエゾンの3つの領域を柱として、研究を進めている。

うつ病再発予防教室では、柏病院の外來にて施設2クール開催を継続して実施している。緩和ケアに関しては、ミーティング、回診を行い、また年2回の緩和ケア研修会開催の協力をした。本院および柏病院は地域がん診療連携拠点病院に指定されていることで、相談支援を積極的に取り組んでいる。コンサルテーション・リエゾン領域では、精神科リエゾンチームのリーダーとして心理士と定期的活動を行っている。研究会のメンバーが多く所属する柏病院では、地域住民の高齢化より高齢者の受診が増えている。

## Ⅷ. 精神病理・精神療法・児童精神医学研究会

2018年度は、研究会をオープンな研究会として3回開催した。いずれも、研究会メンバー、11E病棟および精神科外來看護師、臨床心理士、レジデントが参加し、毎回おおよそ20名前後の参加者であった。質疑応答も活発に行われ、大変好評であった。今後もこうしたオープンな研究会を開催し、研鑽を積んでいく所存である。

## Ⅸ. 臨床心理学研究会

毎月に定例の研究会を開き、心理テスト・心理療法のケース検討や研究活動の報告を行い、精神医学・心理学についての見識を深め、互いに臨床心理士としての研鑽を積んで来た。

本年度で第28回目となる「心理臨床の集い」は2018年6月15日に開催した。今回は包括的システムロールシャッハ学会顧問の中村紀子先生をお招きして、「治療的アセスメント」についてご講義頂いた。中村先生が、ご自身のTherapeutic Assessmentの治療場面を動画で視聴する機会を提供して下さった。熟練したセラピストの治療の詳細を見られることなど滅多にない。レアなケースでもあり、非常に興味深く貴重な体験となった。心理検査のフィードバックのノウハウについても学ぶ所が多く、早速臨床の現場で役立てている。

### 「点検・評価」

2018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。しかしながら、一方で医局員の減少に伴い、臨床および研究の両立が困難な状況もあり、医局として対策を考慮する必要がある。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Nagata T, Shinagawa S, Nakajima S, Mimura M, Shigeta M. Association between neuropsychiatric improvement and neurocognitive change in Alzheimer's disease: analysis of the CATIE-AD study. *J Alzheimers Dis* 2018; 66(1): 139-48.
- 2) Nagata T, Nakajima S, Shinagawa S, Noda Y, Mimura M. Pharmacotherapy for Alzheimer's disease: a perspective on treatment strategies in Japan. *Expert Opin Pharmacother* 2018; 19(12): 1301-3.
- 3) Inamura K, Shinagawa S, Tsuneizumi Y, Nagata T, Tagai K, Nukariya K, Shigeta M. Sex differences in the severity of neuropsychiatric symptoms and their relationship with clinico-demographic and psychosocial factors in patients with amnesic mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease. *Aging Ment Health* 2018 Dec 27. [Epub ahead of print]
- 4) 中村 敬. 現代社会VS精神病理学「現代的な抑うつ」は、どこから来て、どこに行くのか. *臨精病理* 2018; 39(1): 71-80.
- 5) 鬼頭伸輔. 【エビデンスに基づく経頭蓋磁気刺激(TMS)治療】うつ病に対する経頭蓋磁気刺激(TMS). *Jpn J Rehabil Med* 2019; 56(1): 38-43.
- 6) 川上正憲. 社交不安障害(対人恐怖)をめぐる一考察 生活史に心的外傷性エピソードを認める2症例について. *精神誌* 2018; 120(11): 997-1004.

### II. 総 説

- 1) 繁田雅弘. 【認知症超早期診断時代に求められる医療】アルツハイマー病超早期診断がもたらす課題 アミロイドPET検査の結果開示を題材として. *老年精医誌* 2018; 29(5): 473-8.



- 2) 繁田雅弘, 稲村圭亮. 【認知症の診断と治療入門】認知症疾患における精神療法. 精神科治療 2018; 33(10): 1185-90.
- 3) 中村 敬. 【薬物療法は精神療法の治療効果に寄与するか】薬物療法と森田療法をどのように併用すべきか. 臨精薬理 2018; 21(5): 627-32.
- 4) 山寺 亘. 慢性不眠症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試み. 心身医 2018; 58(7): 606-11.
- 5) 館野 歩. 【強迫の臨床と治療】強迫スペクトラム障害と森田療法. 精神科 2018; 32(6): 539-43.
- 6) 鬼頭伸輔. 【多様化するうつ病治療の選択肢と薬物療法の位置付け】うつ病に対するrTMSの現状と実施の注意点. 臨精薬理 2018; 21(7): 925-30.
- 7) 稲村圭亮, 繁田雅弘. 【軽度認知障害】軽度認知障害の臨床尺度 手段的ADLを中心に. 臨精医 2018; 47(12): 1367-72.
- 8) 松田勇紀, 鬼頭伸輔. 【老年精神医学分野におけるNeuromodulation】老年期うつ病に対する反復経頭蓋磁気刺激(rTMS)療法. 老年精医誌 2018; 29(12): 1266-72.
- 9) 互 健二, 繁田雅弘. 【精神疾患発症・重症化の予防はどこまでできるのか】認知症. 精神 2018; 32(4): 328-32.
- 10) 山崎龍一, 鬼頭伸輔. 【反復経頭蓋磁気刺激法(rTMS)と精神科診療】うつ病以外の精神疾患に対するrTMS. 臨精医 2018; 47(8): 869-75.
- 回日本精神神経学会学術総会. 神戸, 6月.
- 6) 品川俊一郎. (シンポジウム21: 精神神経疾患における加齢性変化の生理と病理) 認知予備脳は, アルツハイマー病の病態機序にどのように影響するのか? 第114回日本精神神経学会. 神戸, 6月.
- 7) 品川俊一郎. (シンポジウム1: 前頭側頭型認知症とその関連疾患の診断を正しくするには: 臨床から病理まで) 意味性認知症の診断をめぐる諸問題. 第33回日本老年精神医学会. 福島, 6月.
- 8) 稲村圭亮. (シンポジウム6: 認知症の人の疾患・病態別ケア) 疾患・病態の鑑別診断はどのようになされるのか: 認知症診断の際に気を付けるべきこと. 第19回日本認知症ケア学会. 新潟, 6月.
- 9) 山寺 亘. (共催シンポジウム1: 睡眠薬の適正使用~減薬・休薬について考える~) 睡眠薬減量と認知行動療法について. 日本睡眠学会第43回定期学術集会. 札幌, 7月.
- 10) 小曾根基裕. (シンポジウム12: 高齢者の睡眠における加齢・器質的要因) 高齢者(認知症を含む)に対する睡眠指導. 日本睡眠学会第43回定期学術集会. 札幌, 7月.
- 11) 小曾根基裕. (シンポジウム25: Cyclic Alternating Pattern (CAP) 法を用いた新たな基礎的・臨床的研究の展開) Cyclic Alternating Pattern (CAP) 法とは. 日本睡眠学会第43回定期学術集会. 札幌, 7月.
- 12) 鬼頭伸輔. (教育講演5) うつ病への反復経頭蓋磁気刺激療法(rTMS). 第15回日本うつ病学会総会. 東京, 7月.
- 13) 品川俊一郎. (地区推薦講演1) 前頭側頭型認知症の診断を巡る諸問題. 第32回老年期認知症研究会. 東京, 7月.
- 14) Tagai K, Shimada H, Kitamura S, Takahata K, Kubota M, Takado Y, Shinotoh H, Nakano Y, Ishii T, Hirano S, Shigeta M, Suhara T, Higuchi M. Tau accumulation predicts progression of dementia in subjects with early Alzheimer's disease spectrum: a [<sup>11</sup>C] PBB3 PET study. Alzheimer's Imaging Consortium. Chicago, July.
- 15) Tateno A. (International Roundtable for the Advancement of Morita Therapy) [Accepting reality as it is] Described by patients who experienced inpatient Morita Therapy. 第36回日本森田療法学会. 東京, 8月.
- 16) Matsuda Y, Kito S. (Symposium 13: Translational research of TMS-induced cognitive modulation) Deep TMS modulates mood and cognitive function in patients with mood disorder. 第40回日本生物学的精神医学会・第61回日本神経化学学会大会合同年会. 神戸, 9月.

### III. 学会発表

- 1) 中村 敬. (特別講演) 10分間の日常診療で森田療法をどう実施するか. 中国森田療法学会第12回学術大会. 済南, 5月.
- 2) 中村 敬. (委員会シンポジウム3: 多剤併用を防ぐために考えなくてはならないこと) 多剤併用を防ぐために考えるべきこと-精神療法の立場から. 第114回日本精神神経学会学術総会. 神戸, 6月.
- 3) 中村 敬. (委員会シンポジウム2: 精神科臨床における診断と見立て) <診断>と<見立て>は何が違うのか. 第114回日本精神神経学会学術総会. 神戸, 6月.
- 4) 山寺 亘. (シンポジウム5: 睡眠医療が心身医学に貢献するために必要なダイナミズム) 不眠症が不眠障害になっても変わらないこと-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59回日本心身医学会総会ならびに学術講演会. 名古屋, 6月.
- 5) 鬼頭伸輔. (委員会シンポジウム11: 反復経頭蓋磁気刺激療法(rTMS)の適正使用指針について) 適正使用指針(実施施設基準, 実施者基準など). 第114

- 17) 品川俊一郎. (シンポジウム 25: 前頭側頭葉変性症の診断からケアまで～高齢発症例も含めて～) 行動型前頭側頭型認知症の症候と鑑別診断. 第 37 回日本認知症学会学術集会. 札幌, 10 月.
- 18) Shinagawa S. (Symposium) Treatment and care of behavioural and psychological symptoms of dementia. 2018ADS (Advance Dementia Science). Beijing, Oct.
- 19) 鬼頭伸輔. (シンポジウム 5: うつ病への反復性経頭蓋磁気刺激 (rTMS) 療法) 気分障害への反復経頭蓋磁気刺激療法 (rTMS): 自施設の治療成績から. 第 7 回日本精神科医学会学術大会. 長野, 10 月.
- 20) 中村 敬. (シンポジウム 3: 故きを温ねて新しきを知る - 不安症概念の変遷と神経衰弱の今日的意味 -) 神経衰弱から神経質へ - 森田理論の形成と発展. 第 11 回日本不安症学会学術大会. 岐阜, 3 月.

#### IV. 著 書

- 1) 中村 敬. 第 2 章: パニック障害の初診面接 診断から初期治療へ. 日本精神神経学会精神療法委員会編. エキスパートに学ぶ精神科初診面接: 臨床力向上のために. 東京: 医学書院, 2018. p.72-88.
- 2) 小曾根基裕監訳. I. 不眠症. American Academy of Sleep Medicine. 日本睡眠学会診断分類委員会訳. 睡眠障害国際分類. 第 3 版. 東京: ライフ・サイエンス, 2018. p.1-22.

## 小 児 科 学 講 座

講座担当教授:	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・細胞治療部に出向中)
准 教 授:	齋藤 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:	高畠 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
講 師:	櫻井 謙	先天代謝異常

### 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。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、AMEDの資金提供を受け臨床研究に向けて順調に進んでいる。昨年度は3種のベクターを用い、ムコ多糖症Ⅱ型モデル脳への効果を検討したが、今年度は最適なベクターの選択を行ない、非臨床試験用のベクター産生を開始した。同時にヒト造血幹細胞への遺伝子導入方法の最適化に関する検討を開始した。アデノ随伴ウイルスベクターを用いたムコ多糖症Ⅱ型モデルマウスの遺伝子治療研究では、末梢からの投与が脳にも有効であることを明らかにした。さらに科研費も新たに獲得し、遺伝子治療開発対象疾患をGM1ガングリオシドーシスへも広げた。また、ファブリー病のAI技術を用いた研究を開始した。

#### II. 神経研究班

基礎研究では、高解像度小動物用MRIを用いてドラベ症候群モデルラットの脳機能特性を解析し、

てんかん発症段階で生ずる機能変化を見出すことに成功した。一方、疾患 iPS 細胞を用いた PCDH19 関連てんかんの病態研究を進めており、順調に進捗が得られている。臨床研究では、1. 乳児スパズムに対する本邦での治療の現状、2. てんかん発作重積に対するミダゾラムの有効性と安全性、3. 焦点てんかん悪化予測における高周波振動の有用性、4. 発作群発・遷延発作に対するレベチラセタム静注の急性期治療としての有効性、5. 小児脳発達に伴う局所脳血流量の変化、6. 滑脳症てんかんに対するペランパネルの有効性、7. 點頭てんかんの治療遅延要因、を明らかにし論文報告を行った。

### Ⅲ. アレルギー研究班

主な研究対象は、1. 基礎分野（マスト細胞、好酸球、気道上皮細胞）、2. 喘息、3. 食物アレルギー、4. アトピー性皮膚炎、5. アレルギー治療、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、に関して、いくつかの大規模介入研究を行っている（1. DIFTO study (Daily versus intermittent Inhaled fluticasone in toddlers with recurrent wheezing: A multicenter, double-blind, randomized controlled study)、2. MADEC study (Efficacy of a moisturizing cream in the treatment of atopic dermatitis in children)）。

### Ⅳ. 血液腫瘍研究班

臨床では、日本小児がん研究グループ（JCCG）での「新規診断小児・AYA 世代急性前骨髄球性白血病における化学療法剤減量を目指した第Ⅱ相国際共同臨床試験（AML-P17）」を計画立案し、実施に向けた準備を行っている。また、厚労省「地域における包括的輸血管理」で成人の在宅輸血の調査を実施した。研究では、難治性小児脳腫瘍に対する新規樹状細胞治療の第Ⅰ／Ⅱ相臨床試験を開始し、2018年8月から1例目の治療を行っている。また、骨髄移植後の慢性GVHDによる二次がんとしての若年性食道がんの発症に、TP53、BRCA2、KDM6AなどのDNA修復能の機能不全の関与を示した。さらに、プロモドメイン阻害剤の耐性化の機序にNF- $\kappa$ Bシグナル経路が重要な役割を果たしていることを明らかにした。

### Ⅴ. 感染免疫研究班

附属病院および国立成育医療研究センター免疫科で、感染症、自己免疫疾患、自己炎症性疾患、原発性免疫不全症の病態解析および治療法の開発研究を

行った。柏病院小児科では、川崎病診断時の血中プロカルシトニンについて、治療不応例の予測因子としての有用性を検討した。国立成育医療研究センター免疫科では、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）を実施している。サリドマイドは炎症性疾患に関する症例報告が散見されるものの、慢性肉芽腫症関連腸炎に対する有用性を評価した研究は行われていない。そこで、国内で4つの専門施設と共同で医師主導治験を行うことになった。また、小児の敗血症／菌血症の早期診断を目的とした網羅的細菌ゲノムDNA解析の臨床研究を開始した。小児患者を対象とし、従来の細菌培養検査と細菌ゲノム解析の比較検討することで、今後の臨床応用の可能性について探求する。

### Ⅵ. 循環器研究班

基礎研究では、成長期心不全におけるリバースリモデリングのメカニズムの解明、APCA発現モデルラットを用いた新生血管発現量の定量化およびその時間的推移の検討、左房狭窄モデルラットによる第2群肺高血圧の研究、小児の心筋障害を検出する尿中タイチンの有用性、右室圧負荷ラットモデルにおける2D-speckle trackingとDiffusion tensor imagingの線維化評価、気管支肺異形成モデルマウスにおける肺動脈平滑筋細胞に与えるHIF-1 $\alpha$ の影響評価、に関する研究を行った。臨床研究では、QT延長症候群の遺伝子解析、管理における薬物負荷試験の有用性検討、肥大心が心不全へ進展するメカニズムの解明、PICUにおける循環器疾患患者へのPIM3スコア妥当性の検討、TAPVC（3型）術後における門脈内血栓のリスク因子の検討・先天性心疾患の胎児診断、に関する検討を行った。

### Ⅶ. 腎臓研究班

基礎研究では、大学院最終年度になり、代謝研究班と共同で行っていたムコ多糖症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遺伝子治療前処置におけるACK2の有効性を評価する研究を行い、論文執筆中である。臨床研究では、学会と共同で行っていた小児期発症ANCA関連血管炎と末期腎不全患者の全国調査が終了し、論文を執筆した。2019年からは科研費取得後、小児生体腎のネフロン数推算方法の確立を目指すべく、研究を立ち上げる予定である。

## Ⅷ. 内分泌研究班

基礎研究では、大学院生が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列の分子遺伝学的解析を行い、PAX8 の質的異常により先天性甲状腺機能低下症が惹起されることを明らかにした。その成果を論文報告した。臨床研究では、インスリン受容体遺伝子に新規変異を有する Rabson-Mendenhall 症候群女子例での IGF-1 治療の有効性を検討し、日本糖尿病学会雑誌に投稿中である。また、今年度新たに「本邦における胎児甲状腺腫性甲状腺機能低下症 (FGH) の実態調査」をアンケート方式で実施し、胎児診断および胎内治療を施行した FGH が少なくとも 31 名存在することを明らかにした。

## Ⅸ. 新生児研究班

基礎研究では、流体力学を応用した新しい気流体力学メカニズムによる呼吸補助装置バイパスネーザル CPAP 素子を埼玉大学研究機構総合技術支援センターと共同開発し、現在臨床応用できるかモデル肺を用いての検証中である。透過型時間分解分光法による脳組織酸素飽和濃度測定法の開発を目指し、浜松フォトニクス社と共同研究を開始した。臨床研究では、新生児低酸素性虚血性脳症の重症度マーカーとしての LOX-1 の有用性について、国立精神神経センター神経研究所と共同研究を行っている。近赤外線分光法による脳組織酸素循環代謝に関する研究では、透過型時間分解分光法が超早産児の脳室内出血予防に有用である可能性を世界で初めて確認した。また、米国 Nationwide Children's Hospital が主導する、NICU における音楽心理療法に関する国際共同研究に参加した。さらに、モデル肺を用いた新生児呼吸管理法に関する研究成果について論文投稿中である。

### 〔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。多くの専門領域が単一講座内に存在することは小児科の特性であるが、診療においては講座内のみならず、外科系など各関連診療科ともシームレスな連携体制を形成しており、高い専門性が求められる疾患、多専門領域にまたがる疾患など、現在の医療ニーズにあった診療体制と良好な教育環境を形成している。2018 年度は 8 名の入局者数を迎えることができ、また、

日本小児科学会専門医試験受験資格に必要な筆頭論文 1 編以上の業績については、対象レジデント 16 名全員が論文受理を達成している。臨床的にも学術的にも多様な症例を診療し、高い診療レベルの維持と上級医の綿密な指導の結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おり、質の高い英文業績も増加している。各研究班の点検・評価は以下の通りである。

代謝研究班は、ムコ多糖症Ⅱ型の造血幹細胞を標的とした遺伝子治療法の開発について基礎的な Proof of concept がほぼ得られ、非臨床試験に向けてスタートできたことは評価される。しかし、非臨床試験は莫大な資金がかかるため、AMED 資金が次年度に獲得できるかが課題である。神経研究班は、基礎研究で得られた病態知見は今後の創薬研究への応用が期待されるものであり、次年度中の論文報告を目指す。臨床研究では多くが論文報告に結実しており、今後さらなる発展を目指す。特に、本院で次年度開設されるてんかんセンターを活用し、てんかんの臨床研究を一層推進する必要がある。アレルギー研究班は、若手と中堅による英語論文が 9 編に上ったことは好ましい成果であり、今後もこのペースを維持、発展できるように各自研究を進めると同時に、後進の指導にもさらに注力する必要がある。血液腫瘍研究班は、前年度から実施している研究の成果を論文化することができたことは評価される。次年度以降も複数の研究プロジェクトを推進していく。感染免疫班は、AMED 難治性疾患実用化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、本講座医師が中心となり医師主導治験を開始したことは、将来的な難病治療につながる可能性があり大いに期待される。また、いまだ原因不明である川崎病の予後予測因子の検討は適切な治療選択に重要であり、新たな治療ガイドライン作成にも寄与する可能性がある。循環器研究班では種々の心疾患モデルを用いた基礎研究や、重症心患治療の系統的な臨床研究を進めており、今後の成果が期待される。腎臓研究班は、大学院生の基礎研究に一区切りがついたため、次年度中の論文化が求められる。臨床研究では科研費を獲得でき、そのテーマである「ネフロン数」に関する研究が軌道に乗りつつあり、今後の発展が期待される。内分泌研究班は、国際学会 1 件、国内学会 10 件(口頭発表 3 件)の発表を行った。また、原著論文においても英文、和文ともにレベルの高い雑誌に掲載された。若い医師が多いにも

関わらず着実に成果が伸びてきていることが評価される。新生児研究班は、新たな組織酸素循環代謝法である透過型時間分解分光法による脳組織酸素循環代謝に関する研究を開始し、次年度のAMED研究費取得に向けて準備を開始しており、さらなる発展が期待される。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Akiyama M, Yamaoka M, Ohyama W, Yokoi K, Ashizuka S, Aizawa D, Ikegami M, Suzuki H, Ozaki K, Ida H, Yuza Y. Genetic profile and microsatellite instability in a case of secondary esophageal squamous cell carcinoma 12 years after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for aplastic anemia. *J Pediatr Hematol Oncol* 2018 Nov 28. [Epub ahead of print]
- 2) Hamano S, Sugai K (Natl Ctr Neurology Psychiatry), Miki M<sup>1)</sup>, Tabata T<sup>1)</sup>, Fukuyama T<sup>1)</sup>(<sup>1</sup> Alfresa Pharma), Osawa M (Tokyo Women's Med Univ). Efficacy, safety, and pharmacokinetics of intravenous midazolam in Japanese children with status epilepticus. *J Neurol Sci* 2019; 396: 150-8.
- 3) Hamano S, Nagai T (Poole Gakuin Univ), Matsuura R, Hirata Y, Ikemoto S, Oba A, Hiwatari E. Treatment of infantile spasms by pediatric neurologists in Japan. *Brain Dev* 2018; 40(8): 685-92.
- 4) Hayashi S, Yokoi T, Hatano C<sup>1)</sup>, Enomoto Y<sup>1)</sup>, Tsurusaki Y<sup>1)</sup>, Naruto T (Tokyo Med Dent Univ), Kobayashi M, Ida H, Kurosawa K<sup>1)</sup>(<sup>1</sup> Kanagawa Children's Med Ctr). Biallelic mutations of *EGFR* in a compound heterozygous state cause ectodermal dysplasia with severe skin defects and gastrointestinal dysfunction. *Hum Genome Var* 2018; 5: 11.
- 5) Hirata Y, Hamano S, Ikemoto S, Oba A, Matsuura R. Quantitative evaluation of regional cerebral blood flow change during childhood using <sup>123</sup>I-N-isopropyl-iodoamphetamine single-photon emission computed tomography. *Brain Dev* 2018; 40(10): 841-9.
- 6) Hishiki K, Akiyama M, Kanegae Y, Ozaki K, Ohta M, Tsuchitani E, Kaito K, Yamada H. NF- $\kappa$ B signaling activation via increases in BRD2 and BRD4 confers resistance to the bromodomain inhibitor I-BET151 in U937 cells. *Leuk Res* 2018; 74: 57-63.
- 7) Ikemoto S, Hamano SI, Yokota S<sup>1)</sup>, Koichihara R<sup>1)</sup>(<sup>1</sup> Saitama Children's Med Ctr), Hirata Y, Matsuura R. Enhancement and bilateral synchronization of ripples in atypical benign epilepsy of childhood with centrotemporal spikes. *Clin Neurophysiol* 2018; 129(9): 1920-5.
- 8) Ikemoto S, Hamano SI, Hirata Y, Matsuura R, Koichihara R (Saitama Children's Med Ctr). Perampanel in lissencephaly-associated epilepsy. *Epilepsy Behav Case Rep* 2019; 11: 67-9.
- 9) Ikemoto S, Matsuura R, Hamano SI, Daida A<sup>1)</sup>, Kubota J, Hirata Y, Koichihara R<sup>1)</sup>(<sup>1</sup> Saitama Children's Med Ctr). Elevated serum MMP-9 and MMP-9/TIMP-1 ratio in patients with migrainous infarction and hemiplegic migraaine. *J Neurol Neurosci* 2018; 9(6): 278.
- 10) Inoue T, Ogura K<sup>1)</sup>, Takahashi K<sup>1)</sup>, Nishino M<sup>1)</sup>, Asaumi T<sup>1)</sup>, Yanagida N<sup>1)</sup>, Sato S<sup>1)</sup>, Ebisawa M<sup>1)</sup>(<sup>1</sup> Sagamiara Natl Hosp). Risk factors and clinical features in cashew nut oral food challenges. *Int Arch Allergy Immunol* 2018; 175(1-2): 99-106.
- 11) Iwahashi M, Narumi S (Natl Res Inst Child Health Development). Systematic alanine scanning of PAX8 paired domain reveals functional importance of the N-subdomain. *J Mol Endocrinol* 2019; 62(3): 129-35.
- 12) Kamei K<sup>1)</sup>, Miyairi I<sup>1)</sup>, Ishikura K<sup>1)</sup>, Ogura M<sup>1)</sup>, Shoji K (Keio Univ), Funaki T<sup>1)</sup>, Ito R<sup>1)</sup>, Arai K<sup>1)</sup>, Abe J<sup>1)</sup>, Kawai T, Onodera M<sup>1)</sup>(<sup>1</sup> Natl Ctr Child Health Development), Ito S (Yokohama City Univ). Prospective study of live attenuated vaccines for patients with nephrotic syndrome receiving immunosuppressive agents. *J Pediatr* 2018; 196: 217-22. e1.
- 13) Kobayashi H, Ariga M, Sato Y, Fujiwara M, Fukasawa N, Fukuda T, Takahashi H, Ikegami M, Kosuga M<sup>1)</sup>, Okuyama T<sup>1)</sup>(<sup>1</sup> Natl Ctr Child Health Development), Eto Y, Ida H. P-Tau and subunit c mitochondrial ATP synthase accumulation in the central nervous system of a woman with Hurler-Scheie syndrome treated with enzyme replacement therapy for 12 years. *JIMD Rep* 2018; 41: 101-7.
- 14) Ohnishi T<sup>1)</sup>, Shinjoh M<sup>1)</sup>, Ohara H<sup>1)</sup>, Kawai T, Kamimaki I<sup>1)</sup>, Mizushima R<sup>1)</sup>, Kamada K<sup>1)</sup>, Itakura Y<sup>1)</sup>, Iguchi S<sup>1)</sup>, Uzawa Y<sup>1)</sup>, Yoshida A<sup>1)</sup>, Kikuchi K<sup>1)</sup>(<sup>1</sup> Keio Univ). Purulent lymphadenitis caused by *Staphylococcus argenteus*, representing the first Japanese case of *Staphylococcus argenteus* (multilocus sequence type 2250) infection in a 12-year-old boy. *J Infect Chemother* 2018; 24(11): 925-7.
- 15) Okuyama M, Mezawa H, Kawai T, Urashima M. Elevated soluble PD-L1 in pregnant women's serum suppresses the immune reaction. *Front Immunol* 2019; 10: 86.
- 16) Osumi T<sup>1)</sup>, Tomizawa D<sup>1)</sup>, Kawai T, Sako M<sup>1)</sup>,

Inoue E<sup>1)</sup>, Takimoto T<sup>1)</sup>, Tamura E, Uchiyama T<sup>1)</sup>, Imadome K<sup>1)</sup>, Taniguchi M<sup>1)</sup>, Shirai R<sup>1)</sup>, Yoshida M<sup>1)</sup>, Ando R<sup>1)</sup>, Tsumura Y<sup>1)</sup>, Fuji H<sup>1)</sup>, Matsumoto K<sup>1)</sup>, Shioda Y<sup>1)</sup>, Kiyotani C<sup>1)</sup>, Terashima K<sup>1)</sup>, Onodera M<sup>1)</sup>, Matsumoto K<sup>1)</sup>, Kato M<sup>1)</sup>(<sup>1</sup> Natl Ctr Child Health Development). A prospective study of allogeneic transplantation from unrelated donors for chronic granulomatous disease with target busulfan-based reduced-intensity conditioning. *Bone Marrow Transplant* 2019; 54(1) : 168-72.

17) Sakurai K, Ohashi T, Shimozawa N (Gifu Univ), Joo-hyun S<sup>1)</sup>, Okuyama T<sup>1)</sup>(<sup>1</sup> Natl Ctr Child Health Development), Ida H. Characteristics of Japanese patients with X-linked adrenoleukodystrophy and concerns of their families from the 1st registry system. *Brain Dev* 2019; 4(1) : 50-6.

18) Sakurai Y<sup>1)</sup>, Haga M<sup>1)</sup>, Saeki H<sup>1)</sup>, Kanno C<sup>1)</sup>(<sup>1</sup> Saitama Children's Med Ctr), Kanno M, Shimizu M. Study of platelet count and mean platelet volume according to the use or non-use of therapeutic hypothermia. *Annals of Woman and Child Health* 2018; 4(1) : A1-7.

19) Sakurai Y<sup>1)</sup>, Haga M<sup>1)</sup>, Kanno C<sup>1)</sup>, Kawabata K<sup>1)</sup>(<sup>1</sup> Saitama Children's Med Ctr), Kanno M, Shimizu M. Mean platelet volumes and platelet counts in infants with pulmonary hemorrhage or transient tachypnea of the newborn. *J Clin Neonatol* 2018; 7(4) : 259-64.

20) Shoji K<sup>1)</sup>, Kawai T, Onodera M<sup>1)</sup>, Tsutsumi Y<sup>1)</sup>, Nosaka S<sup>1)</sup>, Miyairi I<sup>1)</sup>(<sup>1</sup> Natl Ctr Child Health Development). Multiple osteolytic lesions on the skull of a girl with MSMD. *Pediatr Int* 2018; 60(11) : 1043-4.

21) Suzuki R, Sugimura K, Akashi K, Katsunuma T. Sinobronchial syndrome treated as intractable asthma. *Pediatr Int* 2018; 60(10) : 979-81.

22) Tanaka Y<sup>1)</sup>, Higurashi N, Shirasu N<sup>1)</sup>, Yasunaga S<sup>1)</sup>, Moreira KM<sup>1)</sup>, Okano H (Keio Univ), Hirose S<sup>1)</sup>(<sup>1</sup> Fukuoka Univ). Establishment of a human induced stem cell line (FU1002-A) from Dravet syndrome patient carrying heterozygous R1525X mutation in *SCN1A* gene. *Stem Cell Res* 2018; 31 : 11-5.

23) Tanase-Nakao K<sup>1)</sup>, Miyata I, Terauchi A, Saito M, Wada S, Hasegawa T (Keio Univ), Narumi S<sup>1)</sup>(<sup>1</sup> Natl Res Inst Child Health Development). Fetal goitrous hypothyroidism and polyhydramnions in a patient with compound heterozygous DUOXA2 Mutations. *Horm Res Paediatr* 2018; 90(2) : 132-7.

## II. 総 説

- 1) Kobayashi H. Recent trends in mucopolysaccharidosis research. *J Hum Genet* 2019; 64(2) : 127-37.
- 2) Ohashi T. Gene therapy for lysosomal storage diseases and peroxisomal diseases. *J Hum Genet* 2019; 64(2) : 139-43.
- 3) 溜 雅人, 森田英明 (国立成育医療研究センター). 知っておきたい最新のアレルギー・免疫学用語 オミックス解析. *日小児アレルギー会誌* 2018; 32(4) : 735-6.
- 4) 田知本寛. 【新生児・乳児消化管アレルギーの臨床と病型分類】食物負荷試験と重症度分類. *小児科* 2018; 59(2) : 151-5.
- 5) 齋藤義弘. 【子どもと旅行-より安全に出かけるために】感染症疾患回復後の旅行. *小児科* 2018; 59(8) : 1121-5.
- 6) 和田靖之. 【小児の治療指針】リウマチ・膠原病 Sjögren 症候群. *小児診療* 2018; 81(増刊) : 297-9.
- 7) 河合利尚. 【自己炎症性疾患-最新の基礎・臨床知見-】狭義の自己炎症性疾患 乳児発症 STING 関連血管炎. *日臨* 2018; 76(10) : 1825-31.
- 8) 井田博幸. 【ライソゾーム病のすべて】ライソゾーム病の臨床 ライソゾーム病の基礎と臨床. *医のあゆみ*. 2018; 264(9) : 743-8.
- 9) 宮田市郎. 【私の処方2018】内分泌・代謝疾患の処方 甲状腺機能低下症・亢進症. *小児臨* 2018; 71(5) : 922-7.
- 10) 池本 智, 浜野晋一郎. 【現場で使い尽くす診療ガイドライン選集2018】もう一歩踏み込むための重要ガイドライン 小児 小児の神経系疾患に関するガイドライン. *救急医* 2018; 42(10) : 1394-401.

## III. 学会発表

- 1) Baba S, Shinjo S, Okada M, Fujimoto Y, Akaike T, Kusakari Y, Minamisawa S. Downregulation of endoplasmic reticulum-mitochondria tethering proteins in monocrotaline-induced pulmonary arterial hypertension. *AHA 2018 (American Heart Association Scientific Sessions 2018)*. Chicago, Nov.
- 2) Higurashi N. (Session 3: Dravet Syndrome) Clinical & genetics. *ISSET 2018 (19th International Symposium on Severe Infantile Epilepsies: Old and New Treatments)*. Rome, Sept.
- 3) Higurashi N. (JES-KES Symposium) Research topic for DEE (iPSCs and so on). *KEC 2018 (International Korean Epilepsy Congress 2018)*. Seoul, June.
- 4) Ida H. 20 years of Imigulcerase experience in Japan. *Asia Pacific Gaucher Leadership Academy*. Seoul, June.

- 5) Ida H. Recent advances of treatment for LSDs. The 5th Asian Congress of Inherited Metabolic Diseases. Wuhan, Aug.
- 6) Iikura K. Heart rate interval analysis using moving average curve during oral food challenge. 2018 American Academy of Allergy, Asthma & Immunology/World Allergy Organization (AAAAI/WAO) Joint Congress. Orland, 2018 Mar.
- 7) Ito R, Urashima T, Itohisa M, Fujimoto Y, Fujiwara M, Ogawa K, Ida H. Calculation of the shunt flow in aorto-pulmonary collateral artery model rat with left pulmonary artery ligation under hypoxia environment. 52nd Annual Meeting of the Association for European Paediatric Congenital Cardiology. Athens, May.
- 8) Kawai T, Arai K, Ishikawa T, Tamura E, Uchiyama T<sup>1)</sup>, Onodera M<sup>1)</sup>(<sup>1</sup> Natl Ctr Child Health Development). Coadministration of thalidomide ameliorates inflammatory bowel disease associated with chronic granulomatous disease. ESID 2018 (18th Biennial Meeting of the European Society for Immunodeficiencies). Lisbon, Oct.
- 9) Kobayashi M. Nutritional management of extremely low birth weight infant. Peking Union Pediatric Summit Forum. Beijing, Sept.
- 10) Matsuoka R. Efficacy of vitamin K deficiency screening using the hepaplastin test and validity of three prophylactic vitamin K doses in healthy newborns. 2018 NASPGHAN (North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition) Annual Meeting Hollywood, Oct.
- 11) Miyata I, Terauchi A, Saito M, Iwahashi M, Nakao K<sup>1)</sup>, Narumi S<sup>1)</sup>(<sup>1</sup> Natl Res Inst Child Health Development). Compound heterozygous nonsense mutations in the *DUOXA2* gene can cause fetal goiter and transient hypothyroidism. ENDO 2018 (The 100th Endocrine Society Annual Meeting and Expo). Chicago, Apr.
- 12) Miwa S. Non-myeloablative conditioning regimen using an anti-ckit antibody for hematopoietic stem cell targeted gene therapy for a murine model of mucopolysaccharidosis type II. American Society of Gene and Cell Therapy (ASGCT) 21st Annual Meeting. Chicago, May.
- 13) Miwa S. Intravenous AAV9-mediated gene therapy ameliorates neuronal disease of mucopolysaccharidosis type II. 26th Annual Congress of the European Society of Gene and Cell Therapy (ESGCT). Lausanne, Oct.
- 14) Urashima T, Itohisa M, Mori T, Iijima S, Ito R, Fujiwara M, Ida H. Evaluation of reverse remodeling in right ventricle hypertrophy using PA debanding model rat. 52nd Annual Meeting of the Association for European Paediatric Congenital Cardiology. Athens, May.
- 15) Yamaoka M, Yamamoto S, Hashii Y, Hara J, Adachi S, Sakashita K, Inoue M, Yanagisawa T, Atsuta Y, Matsumoto K. High-dose chemotherapy (HDC) with autologous haematopoietic stem cell rescue for recurrent central nervous system germ cell tumours (CNS-GCTs). SIOP 2018 (50th Congress of the International Society of Paediatric Oncology). Kyoto, Nov.
- 16) 秋山政晴, 大山 亘, 山岡正慶, 横井健太郎, 井田博幸, 大城戸真喜子, 松藤千弥, 網膜芽腫の再発マーカーとしての尿中ポリアミンの有用性の検討. 第121回日本小児科学会学術集会. 福岡, 4月.
- 17) 岩橋めぐみ, 安達昌功<sup>1)</sup>, 室谷浩二<sup>1)</sup>(<sup>1</sup> 神奈川県立こども医療センター), 西岡淳子<sup>2)</sup>, ハツ賀秀一<sup>2)</sup>(<sup>2</sup> 久留米大), 鳴海覚志(国立成育医療研究センター). 先天性甲状腺機能低下症2名における新規PAX8フレームシフト変異の同定と機能解析. 第19回日本内分泌学会関東甲信越支部学術集会. 東京, 9月.
- 18) 河内文江, 浦島 崇, 藤本義隆, 河内貞貴, 南沢 享. 右室圧負荷ラットモデルでの2D-Speckle Tracking (2DSTE) と Diffusion Tensor Imaging (DTI) の右室心筋線維化評価. 第54回日本小児循環器学会・学術集会. 横浜, 7月.
- 19) 菊池健二郎. (ガイドライン策定委員会企画1: 小児けいれん重積治療ガイドライン2017をどのように活かすか-診療現場からの意見, 異見-) けいれん重積治療の第2選択肢 フェノバルビタールの位置付け. 第60回日本小児神経学会学術集会. 千葉, 6月.
- 20) 小竹悠子, 白坂和美, 稲毛由佳, 菅野雅美, 清水正樹. 当院における動脈管開存症に対してインドメタシン投与群と手術施行群の検討. 第63回日本新生児成育学会・学術集会. 東京, 11月.

#### IV. 著 書

- 1) Ida H. Part I : Metabolic disorders 6. Gaucher disease. In: Oohashi T<sup>1)</sup>, Tsukahara H<sup>1)</sup>, Ramirez F (Mount Sinai Sch Med), Barber C (California Lutheran Univ), Otsuka F<sup>1)</sup>(<sup>1</sup> Okayama Univ), eds. Human Pathobiochemistry. Singapore: Springer Singapore, 2019. p.57-65.
- 2) Sakurai K, Ohashi T. Part I : Metabolic disorders 4. Fabry disease. In: Oohashi T<sup>1)</sup>, Tsukahara H<sup>1)</sup>, Ramirez F (Mount Sinai Sch Med), Barber C (California Lutheran Univ), Otsuka F<sup>1)</sup>(<sup>1</sup> Okayama

Univ), eds. Human Pathobiochemistry. Singapore: Springer Singapore, 2019. p.33-41.

3) Hoshina H, Stapleton M, Ida H. Chapter 36: Guidelines for management and treatment. In: Tomatsu S, Lavery C, Giugliani R, Harmatz P, Scarpa M, Węgrzyn G, Orii T, eds. Mucopolysaccharidoses Update. New York: Nova Science Publishers, 2018. p.713-26.

4) 平野大志. 第11章: 小児CKD CQ3: 低出生体重・早期産・胎児発育不全はCKDの危険因子として扱うべきか? 日本腎臓学会編. エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2018. 東京: 東京医学社, 2018. p.61-2.

5) 藤原優子. 第Ⅲ章: 症候別・疾患別《各論》G. 他の遺伝性心血管疾患 3. 先天代謝異常. 日本小児循環器学会編. 小児・成育循環器学. 東京: 診断と治療社, 2018. p.638-40.

## V. その他

1) 松浦隆樹, 浜野晋一郎, 代田 惇<sup>1)</sup>, 久保田淳, 樋渡えりか, 池本 智, 平田佑子, 小一原玲子<sup>1)</sup>(<sup>1)</sup> 埼玉県立小児医療センター). 欠神発作重積状態に対して levetiracetam 静注が有用であった2例. 脳と発達 2018; 50(6): 439-40.

## 皮膚科学講座

講座担当教授:	朝比奈昭彦	乾癬, アトピー性皮膚炎
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:	梅澤 慶紀	乾癬
准 教 授:	太田 有史	神経腺腫症
准 教 授:	延山 嘉真	皮膚悪性腫瘍
准 教 授:	伊藤 寿啓	乾癬, 光線療法
准 教 授:	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	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stekinumab, 抗 IL-23p19 製剤としてグセルクマブ, 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っており、難治性重症乾癬患者の治療の選択肢がさらに増えた。治療法の選択には疾患の重症度に加え、患者の QOL の障害度、治療満足度を考慮することが重要である。そのために QOL 評価尺度である Psoriasis Disability Index の日本語版を応用し、患者 QOL の向上に役立っている。また、メタボリック症候群の精査も行い、高血圧、高脂血症の治療も合わせて行っている。さらに乾癬の重症度と労働生産性に関する疫学調査も行っている。また、乾癬性関節炎に関しては、積極的に Dual Energy CT などの画像診断を行うことにより早期診断を行い、早期治療が可能となった。

当施設では、乾癬患者数が多いことから、新薬の



臨床試験を行う機会も多く、生物学的製剤（複数）や新規外用薬の試験を適宜実施している。

## II. アトピー性皮膚炎

アトピー性皮膚炎の発症にはバリア機能異常の側面、アレルギー・免疫異常の側面、心理社会的側面など複数の要因が関与している。当科ではバリア機能異常に対する対応として保湿剤の使用を勧めている。また、アレルギー的側面については、血液検査を中心にアレルゲンの同定を行っている。心理社会的側面については、アトピー性皮膚炎患者のQOLは種々の程度に障害されていることが明らかになっている。治療はEBMに則った外用・内服療法といった標準的治療を基本に、重症患者にはシクロスポリンMEPC内服療法などを行っている。また、新しい治療法としてヒト型抗ヒトIL-4/13受容体モノクローナル抗体であるデュピルマブが承認され、積極的に治療を行っている。また、デュピルマブ投与症例の、痒みに関わるindexや各種検査データを集計し統計解析を行っている。

## III. 皮膚悪性腫瘍

当科では皮膚悪性腫瘍、軟部悪性腫瘍全般を扱っている。内訳は悪性黒色腫、有棘細胞癌、乳房外パジェット病、基底細胞癌、皮膚悪性リンパ腫、隆起性皮膚線維肉腫、悪性末梢神経鞘腫瘍など多彩にわたっており、国内でも屈指の症例数がある。治療方針は皮膚悪性腫瘍ガイドライン、皮膚悪性腫瘍取り扱い規約に基づき、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（年間約900人）である。全国より患者が紹介されるため診断のみでなく長期のフォローアップに加え、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（NF1）患者216例中185例

（85.6%）に病因と考えられるNF1遺伝子変異が判明した。特にNF1遺伝子を含む染色体17q11領域の大きな欠失を示した症例には、特徴的な臨床症状を持つ2つのグループが含まれていることが示唆された。そのひとつが、dysmorphicな顔貌、学習障害、心血管系奇形、小児期の過成長や皮膚の神経線維腫が極めて多数生じる傾向があり、MPNST（悪性末梢神経鞘腫瘍）が高頻度に生じるグループ。もうひとつがモザイクのグループである。モザイクでの発症のため生じる臨床症状は比較的軽い傾向がある。すなわち、NF1遺伝子のlarge deletionを示した患者の一部は予後が比較的良好であると言える。NF1 large deletionを示した症例以外で変異のかたちからその臨床を予見することは困難であった。

NF1の女性患者における乳癌罹患率の高さに関して、近年、海外から多くの報告がある。フィンランドの報告では2.82倍のリスク、イギリスの報告では30～39歳で6.5倍、40～49歳で4.4倍のリスクがあるとされる。当科では2018年の1年間に421名のNF1女性患者の受診があり、そのうち4名が同年に乳癌と診断されていた。内訳は30～34歳、35～39歳、50～54歳、60～64歳にそれぞれ1人ずつであった。厚生労働省のがん統計より全国の一般女性の乳癌罹患率が0.12%であり、当科のNF1女性の乳癌罹患率（年齢調整罹患率）が0.98%であることから、NF1女性は8.17倍のリスクがあると算出された。また、若年患者でリスクが高く、海外の報告と同様の傾向がみられた。今後、NF1女性における乳癌のスクリーニング方法について確立が必要と思われる。

## 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行っている。

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行っており、近年、ジャパニーズスタンダードアレルゲンの 24 種類のうち 22 種類が配置された、より手技が簡便なパッチテストパネルが発売され、以前よりさらに積極的にパッチテストを施行している。

## 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、痒疹等に対してナローバンド UVB 照射装置、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・基礎研究では悪性末梢神経鞘腫瘍についての早期診断に加え、遺伝子異常の検索を続けている。また、患者 QOL 向上を目指して積極的に神経線維腫の手術にも取り組んでいる。

ヘルペス外来では、ヘルペスウイルス感染症の早期診断、型分類も行っている。また、性器ヘルペスの抑制療法、帯状疱疹後神経痛の治療に関しても積極的に取り組んでいる。

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

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

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

皮膚悪性腫瘍は、手術症例も多く、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られる。

全体として、様々な難治性皮膚疾患に関する広範な臨床研究に加え、臨床に還元できる基礎的研究が進行していることが特徴である。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Itoh Y, Asahina A, Kanbe M, Ito K, Nakagawa H. Case of pityriasis rubra pilaris with focal acantholytic dyskeratosis. *J Dermatol* 2018; 45(9) : e258-9.
- 2) Umezawa Y, Yanaba K, Asahina A, Nakagawa H, Fukuda T, Fukuda K. Usefulness of dual-energy computed tomography for the evaluation of psoriatic arthritis accompanied by knee osteoarthritis. *J Dermatol* 2019; 46(1) : e30-2.
- 3) Momose M, Asahina A, Fukuda T, Sakuma T, Umezawa Y, Nakagawa H. Evaluation of epicardial adipose tissue volume and coronary artery calcification in Japanese patients with psoriasis vulgaris. *J Dermatol* 2018; 45(11) : 1349-52.
- 4) Kurita M, Kikuchi S, Umezawa Y, Asahina A, Nakagawa H, Yanaba K. Serum KL-6 levels in Japanese patients with psoriasis treated with secukinumab. *J Dermatol* 2019; 46(4) : e115-6. Epub 2018 Sep 11.
- 5) Yoshihara Y, Ishiiji Y, Yoshizaki A, Kurita M, Hayashi M, Ishiji T, Nakagawa H, Asahina A, Yanaba K. IL-10-producing regulatory B cells are decreased in patients with atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 2019; 139(2) : 475-8.
- 6) Kurita M, Yoshihara Y, Ishiiji Y, Chihara M, Ishiji T, Asahina A, Yanaba K. Expression of T-cell immunoglobulin and immunoreceptor tyrosine-based inhibitory motif domain on CD4<sup>+</sup> T cells in patients with atopic dermatitis. *J Dermatol* 2019; 46(1) : 37-42.
- 7) Chihara M, Kurita M, Yoshihara Y, Asahina A, Yanaba K. Clinical significance of serum galectin-9 and soluble CD155 levels in patients with systemic sclerosis. *J Immunol Res* 2018; 2018 : 9473243.
- 8) Yamaguchi K, Hayashi T, Takahashi G, Momose M, Asahina A, Nakano T. Successful certolizumab pegol treatment of chronic anterior uveitis associated with psoriasis vulgaris. *Case Rep Ophthalmol* 2018; 9(3) : 499-503.
- 9) Aizawa N, Ishiiji Y, Tominaga M, Sakata S, Takahashi N, Yanaba K, Umezawa Y, Asahina A, Kimura U, Suga Y, Takamori K, Nakagawa H. Relationship between the degrees of itch and serum lipocalin-2 levels in patients with psoriasis. *J Immunol Res* 2019; 2019 : 8171373.
- 10) Matsuo H, Yanaba K, Umezawa Y, Nakagawa H, Muro Y. Anti-SAE antibody-positive dermatomyositis in a Japanese patient : a case report and review of the literature. *J Clin Rheumatol* 2018 Aug 2. [Epub ahead of print]
- 11) Ohtsuki M, Morimoto H, Nakagawa H. Tacrolimus ointment for the treatment of adult and pediatric atopic dermatitis : review on safety and benefits. *J Dermatol* 2018; 45(8) : 936-42.
- 12) Yaginuma A, Itoh M, Akasaka E, Nakano H, Sawamura D, Nakagawa H, Asahina A. Novel mutation c.263A > G in the ACVRL1 gene in a Japanese patient with hereditary hemorrhagic telangiectasia 2. *J Dermatol* 2019; 46(1) : e22-4.
- 13) Ohtsuki M, Kubo H, Morishima H, Goto R, Zheng R, Nakagawa H. Guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, for the treatment of moderate to severe plaque-type psoriasis in Japanese patients : efficacy and safety results from a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Dermatol* 2018; 45(9) : 1053-62.
- 14) Yaginuma A, Nobeyama Y, Miyake-Nakano S, Ishiji T, Kamide R, Nakagawa H. Case of combined nevus showing a speckled distribution pattern. *J Dermatol* 2018; 45(8) : e232-3.
- 15) Nakagawa H, Nemoto O, Yamada H, Nagata T, Ninomiya N. Phase I studies to assess the safety, tolerability and pharmacokinetics of JTE-052 (a novel Janus kinase inhibitor) ointment in Japanese healthy volunteers and patients with atopic dermatitis. *J Dermatol* 2018; 45(6) : 701-9.
- 16) Nakagawa H, Tanaka Y, Sano S, Kameda H, Taniguchi A, Kashiwagi T, Kawaberi T, Kimura J, Morita A. Real-world postmarketing study of the impact of adalimumab treatment on work productivity and activity impairment in patients with psoriatic arthritis. *Adv Ther* 2019; 36(3) : 691-707.
- 17) Umezawa Y, Torisu-Itakura H, Morisaki Y, El-Maraghy H, Nakajo K, Akashi N, Saeki H ; Japanese Ixekizumab Study Group. Long-term efficacy and safety results from an open-label phase III study (UNCOVER-J) in Japanese plaque psoriasis patients : impact of treatment withdrawal and retreatment of ixekizumab. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2019; 33(3) : 568-76.
- 18) 鈴木 皓, 延山嘉真, 石地尚興, 中川秀己. 神経線

維腫症1型患者の正中神経に生じた nodular plexiform neurofibroma の1例. 皮膚臨床 2018; 60(13): 2053-6.

- 19) 鈴木 皓, 木曾真弘, 菊池荘太, 吉田寿斗志, 福地修. 【腋窩の皮膚病】 <臨床例>乳房外 Paget 病 右腋窩の紫紅色斑を契機に外陰部にも病変を認めた. 皮膚診療 2018; 40(5): 497-500.

## II. 総説

- 1) 延山嘉眞. 耳鼻咽喉科領域における悪性黒色腫の診断と治療. 耳鼻展望 2019; 62(1): 31-9.
- 2) 朝比奈昭彦. 【Immunology～領域を超えた挑戦～】Ps 領域 乾癬性関節炎の最新知見. クリニシアン 2018; 65(10): 904-11.
- 3) 梅澤慶紀, 朝比奈昭彦. 【乾癬治療の達人を目指す】治療に難渋する病態への対応 膿疱性乾癬の診断と治療. 皮膚臨床 2018; 60(10): 1533-7.
- 4) 唐川 大, 朝比奈昭彦. 【乾癬治療の達人を目指す】乾癬と疫学. 皮膚臨床 2018; 60(10): 1467-72.
- 5) 相澤紀江, 中川秀己. 【痛み・かゆみ】かゆみ かゆみと治療 蕁麻疹のかゆみ. 小児内科 2018; 50(7): 1127-30.
- 6) 梅澤慶紀, 中川秀己. 【最近のトピックス 2018】皮膚疾患治療のポイント コムクロシャンプー0.05%の使い方. 臨皮 2018; 72(5): 100-4.
- 7) 石地尚興. 【実践的感染症診療】主な感染症に対する治療の実際 泌尿器・生殖器・性感染症 梅毒. Med Pract 2018; 36(臨増): 220-6.
- 8) 石地尚興. 【性感染症 UPDATE】梅毒症例の急増と問題点. 医のあゆみ 2018; 267(3): 193-6.
- 9) 本田まりこ. 帯状疱疹ワクチン. ペインクリニック 2018; 39(7): 919-24.
- 10) 石氏陽三. 【痒み-最近の話題-】痒みのメカニズム 中枢はどこか. 神経内科 2018; 89(1): 8-13.

## III. 学会発表

- 1) 千原真未, 栗田美紀, 築場広一, 朝比奈昭彦, 吉田健. 骨髄炎を合併した限局性強皮症の1例. 第48回日本皮膚免疫アレルギー学会総会学術大会. 奈良, 11月.
- 2) Chihara M, Ito M, Nakagawa H. A novel mutation in ATP-sensitive potassium (KATP) channels contributes to Cantu syndrome. 27th European Academy of Dermatology and Venereology (EADV 2018). Paris, Sept.
- 3) 福田将大, 尾形花梨, 嶋田万里子, 関山絃子, 盛島美弥, 中島玲華, 菊池荘太, 延山嘉眞, 石地尚興, 朝比奈昭彦. 創内持続陰圧洗浄療法で創傷治癒が得られた感染を伴う皮膚潰瘍の2例. 第879回日本皮膚科学会東京地方会. 東京, 6月.

- 4) 福田将大, 尾形花梨, 嶋田万里子, 関山絃子, 盛島美弥, 中島玲華, 菊池荘太, 延山嘉眞, 石地尚興, 朝比奈昭彦. Antigenic competition 現象様所見がみられた水疱性類天疱瘡. 第70回日本皮膚科学会西部支部学術大会. 松江, 11月.

- 5) 嶋田万里子, 延山嘉眞, 中島玲華, 百瀬まみ, 築場広一, 伊藤宗成, 石地尚興, 朝比奈昭彦, 込山悦子. 皮膚の神経線維腫が先行した悪性末梢神経鞘腫瘍の1例. 日本皮膚科学会第881回東京地方会. 東京, 9月.

- 6) 嶋田万里子, 伊藤宗成, 延山嘉眞, 菅野康吉, 朝比奈昭彦. 腎移植後10年目に顕在化し Muir-Torre 症候群 (MTS) の1例. 日本皮膚科学会第882回東京地方会. 東京, 1月.

- 7) 鈴木 皓, 延山嘉眞, 石地尚興, 朝比奈昭彦. 神経線維腫症1型患者の正中神経に生じた nodular plexiform neurofibroma の1例. 第881回日本皮膚科学会東京地方会. 東京, 9月.

- 8) 鈴木 皓, 延山嘉眞, 朝比奈昭彦, 仲野 彩. 未分化型急性骨髄性白血病 (AML M0) に生じた皮膚白血病の1例. 第882回日本皮膚科学会東京地方会. 東京, 1月.

- 9) 相澤紀江, 菊池荘太, 石氏陽三, 梅澤慶紀, 中川秀己, 朝比奈昭彦. 高IgE血症を伴う乾癬患者における生物学的製剤の治療効果の検討. 第33回日本乾癬学会学術大会. 松山, 9月.

- 10) 藤井鷹矢, 築場広一, 千原真未, 朝比奈昭彦. ヒドロキシクロロキンが著効した小児円板状エリテマトーデスの1例. 第879回日本皮膚科学会東京地方会. 東京, 6月.

- 11) 藤井鷹矢, 百瀬まみ, 朝比奈昭彦. フルオロウラシル投与後に顕在化し, 悪性黒色腫と鑑別を要した複合母斑の1例. 第90回日本皮膚科学会山梨地方会. 甲府, 9月.

- 12) 藤井鷹矢, 脇 裕磨, 青木礼奈, 築場広一, 伊藤宗成, 延山嘉眞, 朝比奈昭彦, 石田勝大, 松浦慎太郎. 明細胞肉腫 (clear cell sarcoma) の1例. 第69回日本皮膚科学会中部支部学術大会. 大阪, 10月.

- 13) 藤井鷹矢, 朝比奈昭彦. 男児に生じた Pigmented Fungiform Papillae of the Tongue の1例. 第883回日本皮膚科学会東京地方会. 東京, 2月.

- 14) 八木沼彩, 伊藤宗成, 中川秀己, 朝比奈昭彦, 赤坂英二郎, 中野 創, 澤村大輔. ACVRL1 遺伝子に新規病的変異を認めた遺伝性出血性毛細血管拡張症の1例. 第882回日本皮膚科学会東京地方会. 東京, 1月.

- 15) 小笹美蘭, 平山愛理彩, 福田浩孝, 鈴木 皓, 中山未奈子, 青木礼奈, 太田有史, 松尾陽香, 朝比奈昭彦. 著しい痂皮を伴った落葉状天疱瘡の1例. 第882回日本皮膚科学会東京地方会. 東京, 1月.

- 16) 間中結香, 石地尚興, 朝比奈昭彦. 手指爪囲の

Bowen 病と陰茎の Bowen 様丘疹症から粘膜ハイリスク HPV が検出された 1 例. 日本性感染症学会第 31 回学術大会. 東京, 11 月.

17) 阿部佳奈美, 石地尚興, 朝比奈昭彦. 人間ドックで発見された内耳梅毒の一例. 日本性感染症学会第 31 回学術大会. 東京, 11 月.

18) 安田健一, 村山 梓, 石地尚興, 朝比奈昭彦, 小笠原洋治. 播種性淋菌感染症の 1 例. 日本性感染症学会第 31 回学術大会. 東京, 11 月.

19) 盛島美弥, 延山嘉真, 伊藤宗成, 勝田倫江, 朝比奈昭彦. 色素斑がみられた乳房 Paget 病の 1 例. 第 879 回日本皮膚科学会東京地方会. 東京, 6 月.

20) 山口貴子, 福地 修, 延山嘉真, 朝比奈昭彦, 伊東慶悟. 背部基底細胞癌にケロイド様結節が合併した 1 例. 第 879 回日本皮膚科学会東京地方会. 東京, 6 月.

## 放射線医学講座

講座担当教授:	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	インターベンシヨナルラジオロジー
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
准教授:	池田 耕士	放射線診断学
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:	松島 理士	放射線診断学
講師:	太田 智行	超音波診断学

### 教育・研究概要

#### I. 画像診断部門

1. 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関する検討

2016 年の WHO の中枢神経系腫瘍の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。

2. HPV (human papilloma virus) 陽性中咽頭癌の嚢胞状頸部転移と第 2 鰓裂嚢胞および結核性リンパ節炎との CT 所見の差異に関する検討

HPV 陽性中咽頭癌の頸部リンパ節転移はしばしば嚢胞状を呈し, 臨床上, 他の頸部嚢胞性病変との鑑別が困難なことも多く, それらの画像所見の差異の検討は放射線学的鑑別において重要である。HPV 陽性中咽頭癌の嚢胞状頸部転移と画像所見で類似する第 2 鰓裂嚢胞および結核性リンパ節炎との CT 所見の差異を比較検討した。

3. 肺嚢胞の吸気, 呼気における容積変化の検討

一般に気腫性嚢胞では air-trapping 効果により肺容積, 肺嚢胞の変化が乏しいことが知られているが, 経験的に肺容積変化の目立つ嚢胞が存在する。これらの嚢胞の画像的, 臨床的特徴を吸気, 呼気 CT を用いて検討する。

#### 4. 心房細動患者の心臓 CT における、左心耳内造影欠損に関する検討

左心耳内の血流低下は、心臓 CT において左心耳内に造影欠損を生じ、血栓のリスクが高いことが予想される。心房細動患者の心臓 CT において、造影欠損を有する症例群と、無い症例群との間の比較検討を行い、造影欠損を生じる独立予測因子を検討した。

#### 5. 卵巣漿液粘性境界悪性腫瘍の MRI 所見：典型像と非典型像

卵巣漿液粘性境界悪性腫瘍の MRI 所見を後方視的に検討し、報告されている典型像と比較した。

#### 6. 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。

#### 7. Dual-Energy CT (DE-CT) を用いた関節リウマチの定量化についての検討

関節リウマチの活動性評価を DE-CT による定量的評価と造影 MRI に四半定量的評価をそれぞれ用いた評価と相関性の評価により、関節リウマチの活動性における DE-CT による定量的評価の有用性を検討する。

#### 8. 手の乾癬性関節炎における DE-CT Iodine Map の所見と解剖学的な部位の対比

屍体の指標本の高分解能 MRI と肉眼像を用いてどの部位の炎症を見ているかの検討を行う。

## II. 超音波診断部門

#### 1. 乳腺腫瘍の良悪性鑑別に関する検討

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. Tl-201/Tc-99m 甲状腺シンチグラフィと超音波検査の甲状腺腫瘍診断の比較検討

2009～2017 年に施行した 86 例の Tl-201/Tc-99m 甲状腺シンチグラフィ及び超音波検査所見と、病理結果と比較検討を行った。シンチグラフィにおける後期像で正常甲状腺より高集積となる後期高集積像および後期像が早期像より高集積となる洗い出し遅延像、超音波所見の多因子解析を行った。

## IV. インターベンショナルラジオロジー部門

#### 1. 腎動脈奇形に対する 4D DSA (digital subtraction angiography) の有用性の検討

4D DSA は空間的構造把握のみならず、時間的な血流評価も可能で頭蓋内血管奇形への有用性が示唆されているが、体幹部での報告は乏しい。我々は pirot study として腎動脈奇形に対する 4D DSA の有用性を 2D DSA および 3D DSA と対比し、3 人のインターベンショナルラジオロジー専門医による画像評価にて検討した。

## V. 放射線治療部門

#### 1. 一般化直線 2 次モデルを用いて不均一な感受性を持つ癌の最適分割照射に関する検討

照射前の腫瘍細胞数を知ることができれば、LQ model によって分割照射後の局所制御が得られるか明らかとなる。外科的に切除した腫瘍（乳癌）の単位体積当たりの腫瘍細胞数を計測した。腫瘍の放射線感受性は不明なため、放射線感受性の異なるサブクローンがランダムにビッグバンモデルに従って発生すると仮定した。

#### 2. 局所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療法による新規治療法開発に関する研究

従来治療で予後不良であった局所進行例（T4a, T4b）を対象に、シスプラチンの超選択動注療法と強度変調放射線治療の同時併用療法を行い、治療の安全性および局所制御の向上について臨床評価を施行している（JCOG1212 試験）。

#### 3. 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) IDH 遺伝子変異の有無による膠芽腫の画像所見の相違に関する検討

IDH 遺伝子変異の有無により腫瘍の局在や辺縁の性状に差が認められ、これらは背景の low grade glioma を確認できる割合の差より顕著であった。

2) HPV 陽性中咽頭癌の嚢胞状頸部転移と第2 鯉裂嚢胞および結核性リンパ節炎とのCT 所見の差異に関する検討

HPV 陽性中咽頭癌の嚢胞状頸部転移は第2 鯉裂嚢胞および結核性リンパ節炎と比して小さく、壁が厚い傾向があり、様々なテクスチャーパラメーターに有意差があった。HPV 陽性中咽頭癌の嚢胞状頸部転移は第2 鯉裂嚢胞より隔壁が多い傾向にあった。

3) 肺嚢胞の吸気、呼気における容積変化の検討  
吸気、呼気CT が行われた COPD 疑い患者 800 例の検討で9 例に嚢胞容積変化の明らかな一群があり、全て下葉にみられ、嚢胞壁はやや厚い特徴がみられた。

4) 心房細動患者の心臓CT における、左心耳内造影欠損に関する検討

持続性心房細動及び左心耳容積が、造影欠損を生じる独立予測因子であった。現在投稿中である。

5) 卵巣漿液性境界悪性腫瘍のMRI 所見：典型像と非典型像

72%の腫瘍は典型像とされる充実部を伴う嚢胞性腫瘍であった。しかしながら、嚢胞性あるいは充実性の腫瘍も存在し、それぞれ16%と12%であった。

6) 乳腺MRI による乳癌の lymphovascular invasion の予見因子に関する検討

全年齢では tumor apparent diffusion coefficient (ADC) value, 55 歳以下では tumor ADC value と peritumor ADC value と peritumor-tumor ADC ratio が統計学的有意差を示した。Tumor ADC value は評価者間でかなり高い一致率を示した。同結果をまとめて European Journal of Radiology に投稿し、掲載された。

7) DE-CT を用いた関節リウマチの定量化についての検討

目標 20 例中現在 2 例施行済み。引き続き症例の集積、検討が必要である。

8) 手の乾癬性関節炎における DE-CT Iodine Map の所見と解剖学的な部位の対比

屍体指の高分解能 MRI との対比においては乾癬性関節炎に特徴的な付着部を病変の主座とした所見が疑われるが、詳細な検討に肉眼像・組織標本との対比を今後行っていく。

2. 超音波診断部門

1) 乳腺腫瘍の良悪性鑑別に関する検討

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) Tl-201/Tc-99m 甲状腺シンチグラフィと超音波検査の甲状腺腫瘍診断の比較検討

シンチグラフィの洗い出し遅延像と超音波検査の辺縁不整、微小石灰化所見が独立した悪性腫瘍の予測因子となった。本内容は論文化し Endocrine 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) 腎動脈奇形に対する 4D DSA の有用性の検討

腎臓 AVM の症例は 8 例であったが、動静脈奇形の nidus, 還流静脈の画像的評価は 3D DSA のそれを優位に凌駕する結果が認められ、動脈の評価に関しては同等であったものの、治療方針を決定する上で優位なモダリティと考えられた。上記結果は現在海外の Journal に投稿中である。

5. 放射線治療部門

1) 一般化直線 2 次モデルを用いて不均一な感受性を持つがんの最適な分割商社に関する検討

このモデルを用いることで、局所制御に“Total Cell Kill”が必要か否かが明らかになり、分割照射の新たな考え方の指針を提示できるだろう。

2) 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

現在まで 12 例施行。抗癌剤減量はあるが放射線治療は全例完遂している。照射野内再発・遺残 3 例、リンパ節再発 1 例、そして 20 カ月後の角膜裂孔を 1 例認める。

3) 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 例全例腔内照射が可能となり安全に治療完遂できた。初回反応は全例良好で、その後 1 例の局所再発を認めた以外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) Baba A, Goto TK, Ojiri H, Takagiwa M, Hiraga C, Okamura M, Hasegawa S, Okuyama Y, Ogino N, Yamauchi H, Kobashi Y, Yamazoe S, Munetomo Y, Mogami T, Nomura T. CT imaging features of anti-resorptive agent-related osteonecrosis of the jaw/medication-related osteonecrosis of the jaw. Dentomaxillofac Radiol 2018; 47(4): 20170323.

2) Ouchi K, Sakuma T, Ojiri H. Cardiac computed tomography as a viable alternative to echocardiography to detect vegetations and perivalvular complica-

- tions in patients with infective endocarditis. *Jpn J Radiol* 2018 ; 36(7) : 421-8.
- 3) Igarashi T, Ashida H, Morikawa K, Enoki K, Ohki K, Kawakami G, Ojiri H. Evaluating the malignant potential of intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas : added value of non-enhanced endoscopic ultrasound to supplement non-enhanced magnetic resonance imaging. *Pol J Radiol* 2018 ; 83 : e426-36.
  - 4) Igarashi T, Furube H, Ashida H, Ojiri H. Breast MRI for prediction of lymphovascular invasion in breast cancer patients with clinically negative axillary lymph nodes. *Eur J Radiol* 2018 ; 107 : 111-8.
  - 5) Baba A, Ojiri H, Ikeda K, Yamauchi H, Ogino N, Seto Y, Kobashi Y, Yamazoe S, Mogami T. Essentials on oncological imaging : postoperative computed tomography and magnetic resonance imaging of oral tongue cancer. *Can Assoc Radiol J* 2018 ; 69(4) : 458-67.
  - 6) Yamagishi T, Ashida H, Igarashi T, Matsui Y, Nozawa Y, Higuchi T, Ojiri H. Clinical impact of the Sherlock 3CG® Tip Confirmation System for peripherally inserted central catheters. *J Int Med Res* 2018 ; 46(12) : 5176-82.
  - 7) Baba A, Okuyama Y, Yamauchi H, Ogino N, Dorgu M, Kobashi Y, Yamazoe S, Munetomo Y, Mogami T, Ojiri H. Evaluation of normal epiglottis on computed tomography with special attention to thickness. *Bull Tokyo Dent Coll* 2019 ; 60(1) : 11-6.
  - 8) Watanabe K, Igarashi T, Ashida H, Ogiwara S, Ohta T, Uchiyama M, Ojiri H. Diagnostic value of ultrasonography and Tl-201/Tc-99m dual scintigraphy in differentiating between benign and malignant thyroid nodules. *Endocrine* 2019 ; 63(2) : 301-9.
  - 9) Nakata N. Recent technical development of artificial intelligence for diagnostic medical imaging. *Jpn J Radiol* 2019 ; 37(2) : 103-8.
  - 10) Ohki K, Igarashi T, Ashida H, Shiraishi M, Nozawa Y, Ojiri H. Differentiation between non-hypervascular pancreatic neuroendocrine tumour and pancreatic ductal adenocarcinoma on dynamic computed tomography and non-enhanced magnetic resonance imaging. *Pol J Radiol* 2019 ; 84 : e153-61.
  - 11) Baba A, Okuyama Y, Ikeda K, Kozakai A, Suzuki T, Saito H, Ogane S, Yamazoe S, Yamauchi H, Ogino N, Seto Y, Kobashi Y, Mogami T, Ojiri H. Undetectability of oral tongue cancer on magnetic resonance imaging ; clinical significance as a predictor to avoid unnecessary elective neck dissection in node negative patients. *Dentomaxillofac Radiol* 2019 ; 48(3) : 20180272.
- ### III. 学会発表
- 1) 松島理士. (シンポジウム 10 : 薬剤による合併症の画像診断) 中枢神経領域における薬剤に起因する画像所見. 第 77 回日本医学放射線学会学術集会. 横浜, 4 月. [日医放線会抄集 2018 ; 77 回 : S104]
  - 2) 内山真幸. (シンポジウム 10 : 薬剤による合併症の画像診断) 先行投与薬剤と核医学検査. 第 77 回日本医学放射線学会学術集会. 横浜, 4 月. [日医放線会抄集 2018 ; 77 回 : S105]
  - 3) 三角茂樹. (教育講演 36 : 呼吸器 3 : 胸部外傷性, 先天性肺疾患の画像診断) 先天性肺疾患の画像診断 (成人発見例を中心とした). 第 77 回日本医学放射線学会学術集会. 横浜, 4 月. [日医放線会抄集 2018 ; 77 回 : S145]
  - 4) Kitai S. (Workshop 21 : Multidisciplinary Approach to Ovarian LowGrade Serous Carcin) Ovarian lowgrade serous carcinoma : diagnostic imaging. 第 60 回日本婦人科腫瘍学会学術講演会. 京都, 9 月. [日婦腫瘍会誌 2018 ; 36(3) : 586]
  - 5) Takenaga S, Masuda K, Morikawa K, Michimoto K, Matsui Y, Yamazoe S, Ashida H. Management of difficult cases of balloon-occluded retrograde transvenous obliteration for gastric varices. CIRSE 2018 (Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe 2018). Lisbon, Sept.
  - 6) Ashida H, Matsui Y, Nozawa Y, Higuchi T. Case of facial AVM treated using 4D DSA. CIRSE 2018 (Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe 2018). Lisbon, Sept.
  - 7) Higuchi T, Ashida H, Matsui Y, Nozawa Y. A primary fistula forming racemose hemangioma of bronchial artery treated with 4D DSA. CIRSE 2018 (Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe 2018). Lisbon, Sept.
  - 8) Masuda K, Takenaga S, Morikawa K, Ashida H. A case of giant common hepatic artery aneurysm successfully treated by TAE with isolation technique via pancreatic duodenal arcade. CIRSE 2018 (Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe 2018). Lisbon, Sept.
  - 9) Matsui Y, Nozawa Y, Higuchi T, Munetomo Y, Ashida H. A rare case of congenital extrahepatic portosystemic shunt. CIRSE 2018 (Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe 2018). Lisbon, Sept.
  - 10) Nozawa Y, Ashida H, Matsui Y, Higuchi T, Mune-



tomo Y. A case of selective superior mesenteric artery infusion of urokinase for acute portal vein and superior mesenteric vein thrombosis caused by ileocectitis. CIRSE 2018 (Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe 2018). Lisbon, Sept.

- 11) Takenaga S, Masuda K, Morikawa K, Matsui Y, Michimoto K, Ashida H. Endovascular treatment for hepatic encephalopathy caused by portosystemic shunts: a review of techniques and clinical outcomes. CIRSE 2018 (Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe 2018). Lisbon, Sept.
- 12) Nakata N, Wang Z, Watanabe T, Ohta T, Nishioka M, Ojiri H. Robotic process automation: go beyond artificial intelligence in the radiology department. RSNA 2018 (The 104th Scientific Assembly and Annual Meeting of the Radiological Society of North America). Chicago, Nov.
- 13) Yamauchi H, Baba A, Ojiri H, Kubo Y, Ikeda K, Ogino N. Multimodality imaging characteristics of HPV-related oropharyngeal squamous cell carcinoma: morphologic radiologic features and quantitative parameters. RSNA 2018 (The 104th Scientific Assembly and Annual Meeting of the Radiological Society of North America). Chicago, Nov.
- 14) Baba A, Yamauchi H, Ikeda K, Ogino N, Mogami T, Hashimoto K, Okuyama Y, Ojiri H. Radiological approach for depth of invasion of the oral tongue cancer added in AJCC 8th edition: assessment of the necessity of elective neck dissection. RSNA 2018 (The 104th Scientific Assembly and Annual Meeting of the Radiological Society of North America). Chicago, Nov.
- 15) Kitai S, Onoue K, Fukasawa N, Kuroda T, Ojiri H. Ovarian seromucinous borderline tumors: usual and unusual MRI findings. ECR (European Society of Radiology) 2019. Vienna, Feb.
- 16) Shiraishi M, Igarashi T, Terayama T, Ohta T, Ojiri H. MRI-pathology concordance rate of tumor extent in patients with pure ductal carcinoma in situ. ECR (European Society of Radiology) 2019. Vienna, Feb.

## 消 化 器 外 科

講座担当教授	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	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 (町田市民病院に outward)
客 員 教 授	小村 伸朗	消化管外科 (西埼玉中央病院に outward)
准 教 授	石田 祐一	肝胆膵外科
准 教 授	河野 修三	消化管外科
准 教 授	三澤 健之	肝胆膵外科
准 教 授	小川 匡市	消化管外科
准 教 授	西川 勝則	消化管外科
准 教 授	高橋 直人	消化管外科
准 教 授	藤岡 秀一	肝胆膵外科
准 教 授	諏訪 勝仁	消化管外科
准 教 授	衛藤 謙	消化管外科
准 教 授	矢野 文章	消化管外科
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	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	河原秀次郎	消化管外科 (西埼玉中央病院に outward)
准 教 授	田中 知行	肝胆膵外科 (東急病院に outward)
准 教 授	脇山 茂樹	肝胆膵外科 (町田市民病院に outward)
講 師	二川 康郎	肝胆膵外科
講 師	薄葉 輝之	肝胆膵外科
講 師	柴 浩明	肝胆膵外科
講 師	坪井 一人	消化管外科
講 師	松本 晶	消化管外科
講 師	三浦英一朗	消化管外科 (神奈川ハビリテーション病院に outward)
講 師	水崎 馨	肝胆膵外科 (三島中央病院に 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：石山 哲	消化管外科 (葛西昌医会病院に outward)
講	師：坂本 太郎	肝胆膵外科 (佐久医療センターに outward)
講	師：星野 真人	消化管外科 (AOI国際病院に 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

進行食道癌に対して標準治療の治療効果が不十分な症例を抽出し、その後の有効治療を検討検索している。胸腔鏡手術において神経刺激装置を、胃管作成の血流評価にサーモグラフィーを、使用し術後の合併症(狭窄、縫合不全、反回神経麻痺)との関連性を検討している。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)の単施設での治療成績を検討している。

##### 2) 胃疾患

早期胃癌に対するセンチネルリンパ節ナビゲーション+縮小手術の有用性の検討を続けている。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目指している。胃切除後症候群のリスクファクターならびに術式別の検討も重要な課題である。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。食事療法・運動療法に効果を示さないBMI 35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。超重症肥満に対する術式の検討と術後減量不成功症例の検討が必要である。

#### 2. 下部消化管外科

消化器・肝臓内科と合同でカンファレンスの開催を行い、個々の大腸癌症例に対して集学的治療を検討している。大腸癌データベースを用いて術式や合併症の検討、病理組織学的因子の検討を行っている。大腸癌手術検体からcDNAライブラリーを作成し、

構築したcDNAライブラリーと大腸癌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。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。

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、アポトーシスの誘導や細胞周期制御に関与しているDYRK2の解析を行っており、過去のデータベースと比較し、DYRK2とその関連遺伝子の発現の関連を評価する。さらにDYRK2の転写制御のメカニズムの解明を目指すことで、腫瘍抑制因子としてのDYRK2の発現と腫瘍の増殖との関連の解析を進めている。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おり、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標としている。

大腸癌における化学放射線治療に関して、化学放射線治療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が活性化することが判明している。ヒト遺伝子組み替えトロンボモジュリン製剤(recombinant thrombomodulin: rTM)は本邦ではDICの治療に使用されている薬剤であり、以前の研究で膵臓癌細胞株に対して、NF- $\kappa$ Bを抑制することで抗腫瘍効果を示すことが知られている。現在、遺伝子治療研究部(大橋十也教授)との共同研究で化学療法に抵抗性を示す大腸癌細胞株に対して、rTMを用いてNF- $\kappa$ Bの活性化を抑制することで抗腫瘍効果のメカニズムを解明し、新たな治療法となり得るかを検討している。

### II. 肝胆膵外科

生体肝移植術は2007年から2018年までに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、ドナーは全例術前状態に回復し、レシピエントは在院死亡0を達成できている。今後も症例を蓄積し、高レベルの移植医療体制の維持・教育に努め、さらなる治療成績の向上を目指す。現在は急性肝不全症例への適応拡大の準備中であり、また脳死移植施設認定を目指している。

附属病院での初発肝細胞癌に対する肝切除後の治療成績は全国調査に比べ良好である。手術方法の工夫、周術期管理の強化、再発時の有用な治療法の検

討などによりさらなる治療成績向上を目指す。また、手術適応とならない肝細胞癌に対しても、分子標的薬や局所療法など集学的治療を駆使し、治療成績の向上をはかる。

大腸癌肝転移に関しては、切除可能例には積極的な切除を行い、切除不能例には切除への conversion を念頭に置いた化学療法を行っている。肝両葉多発病変に対しても、化学療法で腫瘍縮小後に肝切除量を減らした手術や二期的肝切除等で治療成績向上をはかっている。

肝切除後の血栓性合併症（門脈血栓症、静脈血栓塞栓症）は致命的となり得るため、発症リスク因子、有用な予防法、治療法の検討を行っている。

手術の低侵襲化に関しては、腹腔鏡手術の適応拡大や治療成績の向上をはかり、これまでの肝切除（部分切除・外側区域切除）、膵体尾部切除（低悪性度膵腫瘍）の症例も蓄積され、2016年度より保険収載された膵頭十二指腸切除、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適応症例を漸次増やしつつある。また内視鏡外科技術認定医取得を目指した教育を行っている。

生体肝移植手術や肝切除の際に3D画像解析ソフトによる術前シミュレーションを行い、安全かつ根治性の高い手術計画の下に肝切除を行っている。ICG 蛍光を用いた新しい手術ナビゲーションシステムを導入しさらなる発展を目指す。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システムを開腹および腹腔鏡下の肝胆膵外科領域の手術に使用し、より安全かつ正確な手術を目指し、研究をすすめている。

膵・胆道癌に対しては手術と化学療法の組み合わせが治療成績向上に重要であるため、癌の進行度に応じて、術前・術後に化学療法を行っている。当科オリジナルの臨床研究（第Ⅱ相）を、切除不能膵癌（メシル酸ナファモスタット（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、限られた症例数ではあるが外科手術への conversion できた症例も経験している。大学院生を中心に、基礎研究では様々な癌種で、NAM以外のNF- $\kappa$ Bを標的とした抗増殖剤感受性改善に関する研究を継続している。

胆嚢結石・胆嚢炎に関して、これまで蓄積されたデータの解析により、合併症低減を目指した治療戦略を立てて、治療成績の向上を目指す。また胆嚢がんの悪性予測因子の検討を行っている。

肝胆膵外科高度技能専門医修練施設である附属4

病院と川口市立医療センターの5病院で合同肝胆膵データベース（肝細胞癌、転移性肝癌、膵臓癌、胆管癌、胆嚢癌）を作成し、大規模多施設研究としてデータ解析を行い、主要学会での発表、論文作成を行っている。

臨床教育では肝胆膵外科高度技能専門医修練施設において専門医取得に向けた修練体制が整備されており、専門医認定者も着実に増えている。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、現在まで6編の原著論文を出している。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」

##### 1. 消化管外科

###### 1) 上部消化管

###### (1) 食道疾患

進行食道がんに対する5-FU+CDDP術前化学療法と手術の標準治療にDocetaxelのtoxicityと上乗せ効果の10年間の検討を解析した。食道がん手術時の反回神経麻痺回避を神経刺激装置で検討した（Anticancer Res 2018；38(3)：1563-7）。胃管作成の血流評価をサーモグラフィーとICG蛍光法で比較検討した（Ann Surg 2018）。胸痛を伴うアカラシアに対しては従来のHellerと異なるオリジナルの食道筋層全周切開法での治療効果を解析した。

###### (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を報告した（World J Surg 2018；42(3)：766-72）。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検索を行っている。胃癌腹膜再発に対するパクリタキセル腹腔内投与の有効性を多施設共同研究にて明らかにした（Gastric Cancer 2018；21(6)：1014-23）。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。肥満手術前後の胃食道逆流症の変化

についても検討を開始した。

## 2) 下部消化管

消化器・肝臓内科との合同カンファレンスを継続し、大腸癌に対する集学的治療の検討を引き続き行っていく。また、大腸癌データベースを使用し当院における手術合併症への対策とその成果、病理組織学的検討による予後予測因子の同定に関して学会での発表を行い、現在論文化を目指している。

基礎研究として生化学講座との共同研究で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、英語論文化した。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、さらに並行して大腸癌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。

また遺伝子治療研究部との共同研究で転写因子NF- $\kappa$ Bとprotease inhibitorであるnafamostat mesilateの研究を行っている。直腸癌における化学放射線治療に関して、nafamostat mesilateが放射線により活性化したNF- $\kappa$ Bや細胞外基質分解酵素であるMMP (Matrix Metalloproteinase) の分泌を抑制することで、腫瘍細胞の浸潤・転移能を抑制することを解明し英語論文化した。

## 2. 肝胆膵外科

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。転移性肝臓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、二期的肝切除などを駆使して積極的に肝切除を進める。肝胆膵脾領域の腹腔鏡下手術に積極的に取り組み、今後も症例の蓄積を行う。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、種々の臨床研究が進んでおり、学会発表の上、原著論文としてまとめていく。

## 3. 消化器外科全体

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多施設臨床研究に取り組む必要がある。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Eto K, Kosuge M, Ohkuma M, Noaki R, Neki K, Ito D, Sugano H, Takeda Y, Yanaga K. Defunctioning Ileostomy Is a key risk factor for small bowel obstruction after colorectal cancer resection. *Anticancer Res* 2018; 38(3): 1789-95.
- 2) Kawahara H, Mouri T, Ishida K, Matsumoto N, Akiba T, Yanaga K. Usefulness of TAS-102 as third-line chemotherapy for metastatic colorectal cancer. *Anticancer Res* 2018; 38(4): 2419-22.
- 3) Takeda Y, Akiyoshi T, Matsueda K, Fukuoka H, Ogura A, Miki H, Hiyoshi Y, Nagasaki T, Konishi T, Fujimoto Y, Fukunaga Y, Ueno M. Skeletal muscle loss is an independent negative prognostic factor in patients with advanced lower rectal cancer treated with neoadjuvant chemoradiotherapy. *PLoS One* 2018; 13(4): e0195406.
- 4) Kawahara H, Hiramoto Y, Takeda M, Matsumoto T, Misawa T, Yanaga K. Long-term outcome of adjuvant chemotherapy with S-1 consisting of 3-week administration followed by 1-week rest for stage III colorectal cancer. *Surgery, Gastroenterology and Oncology* 2018; 23(5): 330-5.
- 5) Sugano H, Shirai Y, Horiuchi T, Saito N, Shimada Y, Eto K, Uwagawa T, Ohashi T, Yanaga K. Nafamostat mesilate enhances the radiosensitivity and reduces the radiation-induced invasive ability of colorectal cancer cells. *Cancers (Basel)* 2018; 10(10): 386.
- 6) Suwa K, Okamoto T, Yanaga K. Is fascial defect closure with intraperitoneal onlay mesh superior to standard intraperitoneal onlay mesh for laparoscopic repair of large incisional hernia? *Asian J Endosc* 2018; 11(4): 378-84.
- 7) Narihiro S, Suwa K, Ushigome T, Ohtsu M, Ryu S, Shimoyama Y, Okamoto T, Yanaga K. Safety and efficacy of trifluridine-tipiracil hydrochloride oral combination (TAS-102) in patients with unresectable colorectal cancer. *In Vivo* 2018; 32(6): 1643-6.

- 8) Omura N, Yano F, Tsuboi K, Hoshino M, Yamamoto SR, Akimoto S, Matsuda T, Kashiwagi H, Yanaga K. Surgical results of laparoscopic Toupet fundoplication for gastroesophageal reflux disease with special reference to recurrence. *Esophagus* 2018; 15(4) : 217-23.
- 9) Nishikawa K, Fujita T, Hasegawa Y, Tanaka Y, Matsumoto A, Mitsumori N, Yanaga K. Association of level of anastomosis and anastomotic leak after esophagectomy in anterior mediastinal reconstruction. *Esophagus* 2018; 15(4) : 231-8.
- 10) Takahashi N, Kanda M, Yoshikawa T, Takiguchi N, Fujitani K, Miyamoto K, Ito Y, Takayama O, Imano M, Mitsumori N, Sakamoto J, Morita S, Kodera Y. A randomized phase II multicenter trial to explore efficacy of weekly intraperitoneal in comparison with intravenous paclitaxel administered immediately after gastrectomy to the patients with high risk of peritoneal recurrence : final results of the INPACT trial. *Gastric Cancer* 2018; 21(6) : 1014-23.
- 11) Tsuboi K, Omura N, Yano F, Hoshino M, Yamamoto SR, Akimoto S, Masuda T, Kashiwagi H, Yanaga K. Impact of preoperative balloon dilatation on outcomes of laparoscopic surgery in young patients with esophageal achalasia. *Esophagus* 2018; 15(1) : 39-46.
- 12) 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.
- 13) Tsuboi K, Omura N, Yano F, Hoshino M, Yamamoto SR, Akimoto S, Masuda T, Kashiwagi H, Yanaga K. Effect of preoperative balloon dilation on treatment outcomes of laparoscopic Heller-Dor surgery for achalasia : a propensity score matched study. *Surg Today* 2018; 48(12) : 1068-75.
- 14) Uno K, Seki Y, Kasama K, Wakamatsu K, Hashimoto K, Umezawa A, Yanaga K, Kurokawa Y. Mid-term results of bariatric surgery in morbidly obese Japanese patients with slow progressive autoimmune diabetes. *Asian J Endosc Surg* 2018; 11(3) : 238-43.
- 15) Kuroguchi T, Honda M, Yamashita K, Hayami M, Okamura A, Imamura Y, Mine S, Watanabe M. Safety and efficacy of preoperative chemotherapy followed by esophagectomy versus upfront surgery for resectable esophageal squamous cell carcinoma. *Surg Today* 2019; 49(2) : 150-7.
- 16) Funamizu N, Okamoto T, Kumamoto T, Kazama T, Watanabe A, Fujioka S, Yanaga K. Effective method of gallbladder retraction for single incision laparoscopic cholecystectomy. *Asian J Endosc Surg* 2019; 12(2) : 222-6. Epub 2018 Dec 13.
- 17) Funamizu N, Lacy CR, Kamada M, Yanaga K, Manome Y. MicroRNA-200b and -301 are associated with gemcitabine response as biomarkers in pancreatic carcinoma cells. *Int J Oncol* 2019; 54(3) : 991-1000.
- 18) Matsumoto M, Wakiyama S, Shiba H, Haruki K, Futagawa Y, Ishida Y, Misawa T, Yanaga K. Usefulness of aspartate aminotransferase to platelet ratio index as a prognostic factor following hepatic resection for hepatocellular carcinoma. *Mol Clin Oncol* 2018; 9(4) : 369-76.
- 19) Suzuki F, Fujiwara Y, Hamura R, Haruki K, Sakamoto T, Shiba H, Yanaga K. Combination of distance from superior mesenteric artery and serum CA19-9 as a novel prediction of local recurrence in patients with pancreatic cancer following resection. *Anticancer Res* 2019; 39(3) : 1469-78.
- 20) Fujiwara Y, Sun Y, Torphy RJ, He J, Yanaga K, Edil BH, Schulick RD, Zhu Y. Pomalidomide inhibits PD-L1 induction to promote antitumor immunity. *Cancer Res* 2018; 78(23) : 6655-65.
- 21) Fujiwara Y, Haruki K, Shiba H, Hamura R, Shirai Y, Furukawa K, Gocho T, Yanaga K. The comparison of inflammation-based prognostic scores in patients with extrahepatic bile duct cancer after pancreaticoduodenectomy. *J Surg Res* 2019; 238 : 102-12. Epub 2019 Feb 12.
- 22) Okui N, Kamata Y, Sagawa Y, Kuhara A, Hayashi K, Uwagawa T, Homma S, Yanaga K. Claudin 7 as a possible novel molecular target for the treatment of pancreatic cancer. *Pancreatol* 2019; 19(1) : 88-96.
- 23) Abe K, Uwagawa T, Haruki K, Takano Y, Onda S, Sakamoto T, Gocho T, Yanaga K. Effects of  $\omega$ -3 fatty acid supplementation in patients with bile duct or pancreatic cancer undergoing chemotherapy. *Anticancer Res* 2018; 38(4) : 2369-75.
- 24) Yasuda J, Okamoto T, Onda S, Futagawa Y, Yanaga K, Suzuki N, Hattori A. Novel navigation system by augmented reality technology using a tablet PC for hepatobiliary and pancreatic surgery. *Int J Med Robot* 2018; 14(5) : e1921.
- 25) Haruki K, Shiba H, Saito N, Horiuchi T, Shirai Y, Fujiwara Y, Furukawa K, Sakamoto T, Yanaga K. Risk stratification using a novel liver functional reserve score of combination prothrombin time-inter-

national normalized ratio to albumin ratio and albumin in patients with hepatocellular carcinoma. *Surgery* 2018; 164(3) : 404-10.

- 26) Iwase R, Suzuki Y, Yamanouchi E, Suzuki N, Imakita T, Tsutsui N, Odaira H, Yanaga K. Double Percutaneous Transesophageal Gastro tubing for Gastric Cancer : A Pilot Study. *J Surg Res* 2018; 232 : 470-4
- 27) Nakaseko Y, Haruki K, Shiba H, Horiuchi T, Saito N, Sakamoto T, Gocho T, Yanaga K. Impact of FFP transfusion on postoperative inflammation and prognosis of colorectal liver metastases. *J Surg Res* 2018; 226 : 157-65.
- 28) Fujiwara Y, Haruki K, Shiba H, Hamura R, Horiuchi T, Shirai Y, Furukawa K, Gocho T, Yanaga K. C-reactive protein-based prognostic measures are superior at predicting survival compared with peripheral blood cell count-based ones in patients after curative resection for pancreatic cancer. *Anticancer Res* 2018; 38(11) : 6491-9.
- 29) 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.

## II. 総 説

- 1) 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. 複雑な腹壁瘻痕ヘルニアに対する posterior component separation technique. *日ヘルニア会誌* 2018; 4(2) : 3-9.
- 2) 諏訪勝仁, 牛込琢郎, 大津将路, 成廣哲史, 柳 舜仁, 岡本友好, 矢永勝彦. 725 修復から学ぶダイレクターゲル鼠径部ヘルニア修復術の knack and pitfalls. *ダイレクターゲル鼠径部ヘルニア修復術. 日ヘルニア会誌* 2018; 4(2) : 10-7.
- 3) 長谷川拓男, 三澤健之, 吉田和彦. 【腹部ヘルニア手術のすべて】成人の鼠径部ヘルニア手術 ONSTEP 法の手術手技. *手術* 2018; 72(7) : 1021-9.
- 4) 良元和久, 若林久美子, 原田 篤, 梶本徹也, 柏木秀幸. 消化器外科領域の NPWT の有用性について. *創傷* 2018; 9(1) : 8-11.
- 5) 志田敦男, 三森教雄, 矢永勝彦. 【ここまで来たナビゲーション手術】胃癌に対するナビゲーション手術. *消外* 2018; 41(9) : 1257-64.
- 6) 石橋由朗, 矢永勝彦. 【癌手術エキスパートになるための道】エキスパートへの道 (Step 1) 研修医からの内視鏡外科手術教育 本学の学内技術認定制度. *臨外* 2018; 73(9) : 1054-9.
- 7) Nakaseko Y, Ishizawa T, Saiura A. Fluorescence-

guided surgery for liver tumors. *J Surg Oncol* 2018; 118(2) : 324-31.

- 8) 三澤健之. 【DP (尾側脛切除術) を極める!】腹腔鏡下尾側脛切除術 (脾温存) Warshaw 法. *胆と脛* 2018; 39(11) : 1247-53.
- 9) 三澤健之. 【イラストで学ぶ解剖学的変異 - 外科手術アトラス】鼠径部 Corona mortis 腹膜前腔 (恥骨背側面) 剥離を伴う鼠径部ヘルニア手術で注意すべき脈管変異. *外科* 2018; 80(5) : 509-16.
- 10) 白井祥睦, 柴 浩明, 矢永勝彦. 【HMGB1 と癌の転移進展】遺伝子組換えトロンボモジュリン製剤の抗腫瘍効果. *Thromb Med* 2018; 8(2) : 128-34.

## III. 学会発表

- 1) Takada N, Sugano H, Shirai Y, Saito N, Hamura R, Taniai T, Shiba H, Eto K, Uwagawa T, Ohashi T, Yanaga K. (Oral) Combination radiotherapy with NF- $\kappa$ B inhibitor enhances antitumor effect of experimental gallbladder cancer. 14th Annual Academic Surgical Congress. Houston, Feb.
- 2) 河原秀次郎, 秋葉直志, 矢永勝彦. (シンポジウム 5 : 慢性便秘症診療ガイドラインを踏まえた便秘症診療の現状) 単孔式腹腔鏡下結腸全摘術の難治性便秘症に対する治療成績. 第 104 回日本消化器病学会総会. 東京, 4 月.
- 3) 諏訪勝仁, 牛込琢郎, 大津将路, 成廣哲史, 柳 舜仁, 岡本友好, 矢永勝彦. (パネルディスカッション 08 : 安全な外科手術を目指して - 高齢者における鼠径部ヘルニアの治療方策 -) 高齢者における抗血栓治療継続下での鼠径ヘルニア手術の安全性の検討. 第 80 回日本臨床外科学会総会. 東京, 11 月.
- 4) 大熊誠尚, 衛藤 謙, 佐々木茂真, 谷田部沙織, 武田泰裕, 伊藤大介, 野秋朗多, 小菅 誠, 矢永勝彦. (パネルディスカッション 3 : 遠隔転移を有する大腸癌に対する治療戦略) 遠隔転移を有する大腸癌における原発巣切除の意義. 第 73 回日本大腸肛門病学会学術集会. 東京, 11 月.
- 5) 長谷川拓男, 中野貴文, 今北智則, 大橋伸介, 石山守, 青木寛明, 薄葉輝之, 小川匡市, 吉田和彦, 矢永勝彦. (ワークショップ 28 : 腹腔鏡下腹壁ヘルニア修復術の新しい流れ) 当院における腹腔鏡下腹壁瘻痕ヘルニア修復術の検討. 第 31 回日本内視鏡外科学会総会. 福岡, 12 月.
- 6) 衛藤 謙, 小菅 誠, 大熊誠尚, 伊藤大介, 武田泰裕, 谷田部沙織, 菅野 宏, 佐々木茂真, 矢永勝彦. (パネルディスカッション 3 : Stoma outlet obstruction の現状と対策) 当院の一時的回腸人工肛門における outlet obstruction の現状. 第 36 回日本ストーマ・排泄リハビリテーション学会総会. 大阪, 2 月.

- 7) 高橋直人, 高橋慶太, 山本世怜, 藤崎宗春, 青木寛明, 志田敦男, 三澤健之, 秋葉直志, 三森教雄, 矢永勝彦. ESD 非治癒因子別に解析したセンチネルリンパ節生検による縮小手術. 第73回日本消化器外科学会総会. 鹿児島, 7月.
- 8) 小村伸朗, 矢野文章, 坪井一人, 星野真人, 山本世怜, 秋元俊亮, 増田隆洋, 柏木秀幸, 矢永勝彦. (ビデオワークショップ07: 食道良性疾患の鏡視下手術の創意工夫) 食道裂孔ヘルニアに対する腹腔鏡下修復術のアプローチ法と治療成績. 第80回日本臨床外科学会総会. 東京, 11月.
- 9) 矢野文章, 小村伸朗, 坪井一人, 星野真人, 山本世怜, 秋元俊亮, 増田隆洋, 田中雄二郎, 松本 晶, 西川勝則, 藤崎宗春, 三森教雄, 炭山和毅, 柏木秀幸, 矢永勝彦. (パネルディスカッション22: アカラシアに対する新たな治療展開~POEMと腹腔鏡手術~) アカラシアに対する腹腔鏡手術とPOEMの治療成績. 第31回日本内視鏡外科学会総会. 福岡, 12月.
- 10) Tsuboi K, Omura N, Yano F, Hoshino M, Yamamoto S, Akimoto S, Masuda T, Kashiwagi H, Mitsumori N, Yanaga K. (iPoster) Effect of preoperative clearance rate of the esophagus for surgical outcomes in patients with esophageal achalasia. SAGES 2018 (16th World Congress of the Endoscopic Surgery). Seattle, Apr.
- 11) Watanabe A, Seki Y, Uno K, Kasama K, Yanaga K. (Poster) Maternal impact and perinatal outcomes after bariatric surgery: analysis based on the types of surgery. 23rd World Congress of the International Federation for the Surgery of Obesity and Metabolic Disorders (IFSO). Dubai, Sept.
- 12) Uno K, Seki Y, Kasama K, Wakamatsu K, Hashimoto K, Kitagawa M, Umezawa A, Yanaga K, Kurokawa Y. (Poster) Efficacy of laparoscopic sleeve gastrectomy and predictable weight loss factors for supermorbid obesity. 23rd World Congress of the International Federation for the Surgery of Obesity and Metabolic Disorders (IFSO). Dubai, Sept.
- 13) Nishikawa K, Yuda M, Tanaka Y, Matsumoto A, Tanishima Y, Yano F, Mitsumori N, Yanaga K. (Surgical Forum) Comparison of intraoperative evaluation of the gastric conduit perfusion between thermal imaging and ICG fluorescence angiography. American College of Surgeons Clinical Congress 2018. Boston, Oct.
- 14) Fujisaki M, Mitsumori N, Kitazawa S, Takano Y, Shida A, Takahashi N, Yanaga N. (Poster) Sentinel node navigation surgery for gastric cancer after endoscopic resection. International Sentinel Node Society Biennial Meeting 2018. Tokyo, Oct.
- 15) Misawa T, Fujioka S, Kitamura H, Kumagai Y, Akiba T, Yanaga K. (Poster) Technical refinements of reduced port laparoscopic splenectomy for splenomegaly. SAGES 2018 (16th World Congress of the Endoscopic Surgery). Seattle, Apr.
- 16) Nakashima K, Misawa T, Kumagai Y, Kitamura H, Fujioka S, Akiba T, Yanaga K. (Poster) A rare case of liver metastasis from submandibular gland carcinoma which was resected 5 years after primary operation. International Association of Surgeons, Gastroenterologists, and Oncologists (IASGO) Continuing Medical Education: Advanced Postgraduate Course. Tokyo, July.
- 17) Shiozaki H, Gocho T, Saito N, Tsunematsu M, Maruguchi R, Iwase R, Yasuda J, Suzuki F, Onda S, Hata T, Wakiyama S, Ishida Y, Yanaga K. (Poster) Prognostic impact of milan criteria status in intrahepatic recurrence of HCC. Asian Pacific Association for the Study of the Liver Single Topic Conference on HCC: Strategy in the New Era. Yokohama, May.
- 18) Marukuchi R, Onda S, Iwase R, Yasuda J, Haruki K, Suzuki F, Hata T, Gocho T, Wakiyama S, Ishida Y, Yanaga K. (Poster) Short-term outcomes of the elderly (age  $\geq 80$  years old) patients underwent laparoscopic hepatic resection for hepatic malignancies. 13th IHPBA (International Hepato-Pancreato-Biliary Association) World Congress. Geneva, Sept.
- 19) Hamura R, Fujiwara Y, Shirai Y, Haruki K, Shiba H, Usuba T, Nakabayashi Y, Misawa T, Okamoto T, Yanaga K. (Poster) The effectiveness of adjuvant chemotherapy in patients with Stage I pancreatic cancer based on UICC classification; multicenter database retrospective analysis. American College of Surgeons Clinical Congress 2018. Boston, Oct.
- 20) Kawai H, Osawa Y, Shimagaki T, Sakamoto Y, Yoshio S, Kanto T. (Poster) Sphingosine-1-phosphate as a potential biomarker of chronic congestive hepatopathy developing to liver fibrosis: From an analysis of partial IVC ligation mice model. The Liver Meeting 2018, the 69th Annual Meeting of American Association for the Study of Liver Disease (AASLD). San Francisco, Nov.

#### IV. 著 書

- 1) 高橋直人. 1. 消化と吸収 【最先端医療】早期胃がん. 人体完全ガイド: 健康が維持されるしくみと, 病気の原因がよくわかる! (ニュートン別冊). 東京: ニュートンプレス, 2018. p.32-3.

- 2) 脇山茂樹, 矢永勝彦, 肝臓 食道・胃静脈瘤手術. 桑野博行<sup>1)2)</sup>(<sup>2</sup> 福岡市民病院) 監修, 調 憲<sup>1)</sup>(<sup>1</sup> 群馬大) 編. 5年でマスター消化器標準手術: 消化器外科専門医への道. 改訂第2版. 東京: メジカルビュー社, 2018. p.309-17.
- 3) 塩崎弘憲, 矢永勝彦. I 章: 消化器疾患の主な治療法 2. 輸血療法. 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 2019-2020. 東京: 南江堂, 2019. p.47-9.

## V. その他

- 1) Onda S, Shiba H, Takano Y, Furukawa K, Hata T, Yanaga K. Renal infarction during anticoagulant therapy after living donor liver transplantation. Case Rep Gastroenterol 2018; 12(1): 504-12.
- 2) Kumagai Y, Fujioka S, Misawa T, Kitamura H, Suzuki M, Yanaga K. Laparoscopic treatment of a solitary fibrous tumor originating in the cystic plate. Surg Case Rep 2018; 4(1): 150.
- 3) Abe K, Shiba H, Shimada J, Onda S, Sakamoto T, Yanaga K. Laparoscopic fenestration for a huge symptomatic splenic cyst in a patient with Gaucher's disease. Clin J Gastroenterol 2018; 11(3): 217-9.
- 4) Yasuda J, Onda S, Shiozaki H, Shiba H, Yanaga K. A successfully treated case of intrahepatic cholangiocarcinoma with exacerbation of dermatomyositis. Case Rep Gastroenterol 2018; 12(3): 622-8.
- 5) Taniyai T, Haruki K, Shiba H, Onda S, Sakamoto T, Yanaga K. Simultaneous resection for synchronous double primary cancers of the pancreas and the liver. Case Rep Gastroenterol 2018; 12(2): 504-12.

## 呼吸器外科, 乳腺・内分泌外科

講座担当教授:	大塚 崇	呼吸器外科
教 授:	秋葉 直志	呼吸器外科
教 授:	武山 浩	乳腺・内分泌外科
教 授:	木下 智樹	乳腺・内分泌外科
教 授:	鳥海弥寿雄	乳腺・内分泌外科
准 教 授:	佐藤 修二	呼吸器外科
准 教 授:	川瀬 和美	乳腺・内分泌外科
准 教 授:	田部井 功	乳腺・内分泌外科
准 教 授:	尾高 真	呼吸器外科
准 教 授:	野木 裕子	乳腺・内分泌外科

## 教育・研究概要

### I. 呼吸器外科

呼吸器外科, 胸部外科における臨床研究, 基礎研究を進めている。日常診療に即した臨床研究, 将来的に実現可能な基礎研究を念頭に置いている。

#### 1. 肺手術後肺機能の推移の研究

肺切除後の肺機能の推移の研究を行っている。日本の高齢者社会では高齢患者も増加している。年齢による肺機能の術後の回復に差があるのか, また切除肺におけるメタロプロテアーゼの発現と肺機能の回復に関連があるのか。術式, 部位別, その他臨床病理学的検討を行っている。

#### 2. 少数転移を脳または副腎に持つ非小細胞肺癌に対する肺切除の安全性と有効性評価のための後ろ向き研究

遠隔転移を有する非小細胞肺癌に対する手術は, 手術適応外とされてきた。しかし近年, 少数の転移を脳または副腎に持つ非小細胞肺癌に対する遠隔転移巣と肺切除を含む局所療法により, 長期生存を得られる症例の報告が見られている。術前治療内容, 耐術能, 周術期治療成績, 長期治療成績についてのデータを収集し, 少数の遠隔転移を有する肺癌に対する肺切除の第Ⅱ相試験の実行可能性を検討する。

#### 3. 自然気胸胸腔鏡下手術でのポリグリコール酸シートと胸膜擦過の再発防止の意義に関する研究

自然気胸に対する手術は自動縫合器による胸腔鏡下ブラ切除術が主流である。しかし胸腔鏡下ブラ切除術の術後再発率は10~20%と報告されていて, 必ずしも低くない。その原因は自動縫合器による切除断端近傍に発生する新生ブラの破裂によると考えられる。自然気胸術後の再発予防のため, 本邦では主にポリグリコール酸シートによる臓側胸膜補強,



北米では主に壁側胸膜擦過による壁側胸膜補強が行われている。前者は臓側胸膜補強によりブラの新生および自然気胸の再発を予防するという考え、また後者は壁側胸膜と臓側胸膜との癒着によるという考えに基づいている。しかしそれぞれの方法の優劣は明らかにされていない。自然気胸手術の際に、ブラ切除後にポリグリコール酸シートの使用または壁側胸膜の擦過、の2手法をランダム化し附属病院においてオール慈恵で研究を行う。

#### 4. 基礎研究

##### 1) 肺移植後拒絶反応の研究

肺移植は重症呼吸不全疾患に対する唯一の根本的治療であり、今後日本での一層の普及が期待されている。移植肺機能不全は肺移植患者の約20%に発症する重篤な急性期合併症であるのみならず長期予後の規定因子となるBronchiolitis obliteransとの関連も報告されている。多くの治療法が研究されてきたものの有効性は示されておらず、ブレークスルーが求められている。共同開発した高分子化合物である人工ガス運搬体を一酸化炭素のキャリアーとしてレシピエントに投与することにより、安全な方法で肺移植後拒絶反応の抑制が可能を検討している。

##### 2) 肺癌における標的抗原の同定と微小環境の解析

肺癌での患者毎の標的抗原とがん微小環境を明らかにし、それに基づいた最適な複合的免疫療法を開発することを本研究の目的とする。切除標本を用いて腫瘍特異的な遺伝子変異に由来する変異ペプチドの中から、MHCクラスI/II結合予測法を用いて、高親和性MHCクラスI/IIエピトープを選出しネオアンチゲンの候補の同定を行う

## II. 乳腺・内分泌外科

### 1. オリゴメタスタシス (Oligometastases breast cancer: OMBC, 少数転移性乳癌) に対する治療戦略の構築

乳癌の転移・再発例の中には、多臓器に多発する形態をとらず、少数個の遠隔転移巣で比較的緩徐な経過をとるものがある。この限局性・少数転移に対して、化学療法以外に局所治療(手術、放射線療法)などを組み合わせることで、長期生存または治癒が得られる場合がある。これらのOMBCに対し、腫瘍・血液内科と共同で、治療戦略を構築し、集学的治療の意義と予後予測因子探索の前向き観察研究を行っている。

### 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. 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6例臨床研究として行われ、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、倫理委員会へ治験審査申請を行い承認され、附属病院でも本年度2症例に対して施行した。

### 4. 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。

### 5. 乳がん幹細胞 (Breast cancer stem cells: BCSC) マーカーの転移予測因子としての活用意義

CD44(+), CD24(-/low)の乳がん細胞は、治療抵抗性のBCSCとして認識されている。原発巣内におけるCD44(+), CD24(-/low)が転移・再発の予測因子としての活用可能かどうかを実際の手術検体で検討する。

### 6. デノスマブによる骨量減少抑制のランダム化比較試験

閉経後ホルモン感受性乳癌に対し術後内分泌療法としてアロマターゼ阻害薬内服を予定している症例に、デノスマブを併用しアロマターゼ阻害薬による骨量減少の予防効果を評価する臨床研究が、乳がん学会班研究で行われており、当施設も参加する。

### 7. 妊孕性温存の介入に関する取り組み

生殖可能な年齢の乳がん患者は増加傾向にあり、今後も需要が増えることが予測される。妊孕性を維

持するための当院での取り組みを検討し、より良いシステム化に向け現状を把握、検討する。

#### 8. 術前化学療法後（Neo adjuvant chemotherapy: NAC）の再建の安全性の検討

NACは創傷治癒の遅延や創感染の増加を懸念させるため、これまでは「細心の注意のもと行ってもよい」とされてきたが、未だに禁忌とする施設もある。しかし乳房全摘術後、同時再建を希望される症例は増加傾向にあり、当科でのNAC後、全摘、再建を行った症例に対し術後合併症発症率、治療計画への影響などを検討した。

#### 9. 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

臨床研究、基礎研究ともに適切な委員会を経由して、実行している。得られる成果を学会、論文発表とする。倫理委員会で承認されている。

##### 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、標準的な治療戦略の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郭清省略に対する研究では、対象症例の経過を慎重に追ひ、介入なしの観察研究を行い、論文文化を進めている。

###### 3) 乳腺腫瘍に対する凍結療法

柏病院で行われた治療を、附属病院でも継続すべく大学の倫理委員会へ治験審査申請を行い、承認された。法令の改正により特定臨床研究への新規申請を行っている。

###### 4) 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。

###### 5) 乳がん幹細胞マーカーの転移予測因子としての活用意義

転移・再発を起こした症例の原発巣と転移巣でのCD44(+), CD24(-/low)細胞(BCSC)の発現率を比較したところ、転移巣でこの細胞の発現率が高かった。これまで知られている悪性度の指標としてSubtype分類・臨床病期とCD44(+), CD24(-/low)細胞の発現率には、相関性は認めず、独立したBiomarkerとして乳がんの予後予測因子となりうると思われ、今後症例の蓄積を予定している。

###### 6) デノスマブによる骨量減少抑制のランダム化比較試験

乳がん学会班研究で行われており、特定臨床研究への申請を終え、適応症例の選考中である。

###### 7) 妊孕性温存の介入に関する取り組み

当科では妊孕性温存の希望を問診し、適応症例に対し情報を提供し、生殖内分泌科へのコンサルトをシステム化し2ヶ月に1度会議を開催し、その後の情報共有を行っている。

今後長期の経過を追うとともに、乳がん治療率も検討し、より良いシステム化に向けブラッシュアップを行う。

## 8) NACの再建の安全性の検討

NAC 後全摘，再建を行った症例でも非再建群と比較して，術後合併症の頻度は変わらず，治療計画への影響もないことを学会発表した。

今後長期予後に関する影響を観察するとともに，症例を蓄積してゆく。

## 9) 基礎研究

(1) 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) 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リンパチニブの治療効果探索のためのコホート研究

根治切除不能あるいは放射性ヨウ素治療抵抗性で進行性の分化型甲状腺乳頭癌患者に投与し，安全性，治療効果，予後に関して多施設共同研究に参加出来るように大学倫理委員会へ治験審査申請し，承認された。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) Akiba T, Morikawa T, Odaka M, Nakada T, Kamiya N, Yamashita M, Yabe M, Inagaki T, Asano H, Mori S, Tsukamoto Y, Urashima M. Vitamin D supplementation and survival of patients with non-small cell lung cancer : a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Cancer Res* 2018 ; 24(17) : 4089-97.
- 2) Morikawa T. Thoracoscopic surgery in Asia. *J Vis Surg* 2018 ; 4 : 20.
- 3) Odaka M, Noda Y, Tsukamoto Y, Kato D, Shibasaki T, Mori S, Asano H, Matsudaira H, Yamashita M, Morikawa T. Impact of the introduction of thoracoscopic lobectomy for non-small cell lung cancer : a propensity score-matched analysis. *J Thorac Dis* 2018 ; 10(8) : 4985-93.
- 4) Hirano J, Kinoshita S, Kazama T, Shimada N, Miyake R, Uchida K, Takeyama H. Value of vessel sealing system in skin-sparing mastectomy in patients with early breast cancer. *Clin Surg* 2018 ; 3 : 2055.
- 5) Mori S, Noda Y, Tsukamoto Y, Shibasaki T, Asano H, Matsudaira H, Yamashita M, Odaka M, Morikawa T. Perioperative outcomes of thoracoscopic lung resection requiring a long operative time. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2019 ; 28(3) : 380-6.
- 6) Shibasaki T, Odaka M, Noda Y, Tsukamoto Y, Mori S, Asano H, Yamashita M, Morikawa T. Effect of comorbidities on long-term outcomes after thoracoscopic surgery for stage I non-small cell lung cancer patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Thorac Dis* 2018 ; 10(2) : 909-19.
- 7) Noda Y, Matsudaira H, Asano H, Odaka M, Yamashita M, Mori S, Shibasaki T, Kato D, Tsukamoto Y, Morikawa T, Ohki T. A novel intra-operative navigation system for resection of small lung nodules by video-assisted thoracoscopic surgery (VATS) using three-dimensional image construction in real time and on site with a tablet computer. *J Vis Surg* 2018 ; 4 : 150.
- 8) Saito N, Araya J, Ito S, Tsubouchi K, Minagawa S, Hara H, Ito A, Nakano T, Hosaka Y, Ichikawa A, Kadota T, Yoshida M, Fujita Y, Utsumi H, Kurita Y, Kobayashi K, Hashimoto M, Wakui H, Numata T, Kaneko Y, Asano H, Odaka M, Ohtsuka T, Morikawa T, Nakayama K, Kuwano K. Involvement of lamin B1 reduction in accelerated cellular senescence during chronic obstructive pulmonary disease pathogenesis. *J Immunol* 2019 ; 1202(5) : 1428-40.
- 9) Okami J(Osaka Int Cancer Inst), Shintani Y(Osaka Univ), Okumura M(Natl Hosp Org Toneyama Hosp), Ito H(Kanagawa Cancer Ctr), Ohtsuka T, Toyooka S(Okayama Univ), Mori T(Kumamoto Univ), Watanabe SI(Natl Cancer Ctr Hosp), Date H(Kyoto Univ), Yokoi K(Nagoya Univ), Asamura H(Keio Univ), Nagayasu T(Nagasaki Univ), Miyaoka E(Univ Tokyo), Yoshino I(Chiba Univ) ; Japanese Joint Committee of Lung Cancer Registry. Demographics, safety and quality, and prognostic information in both the seventh and eighth editions of the TNM classification in 18,973 surgical cases of the Japanese Joint Committee of Lung Cancer Registry Database in 2010. *J Thorac Oncol* 2019 ; 14(2) : 212-22.
- 10) Nakano S, Imawari Y, Mibu A, Otsuka M<sup>1)</sup>, Oinuma T<sup>1)</sup>(<sup>1</sup>Kawaguchi Municipal Med Ctr). Differentiating vacuum-assisted breast biopsy from core nee-

dle biopsy : is it necessary? Br J Radiol 2018 ; 91(1092) : 20180250.

- 11) Imawari Y, Mimoto R, Hirooka S, Morikawa T, Takeyama H, Yoshida K. Downregulation of dual-specificity tyrosine-regulated kinase 2 promotes tumor cell proliferation and invasion by enhancing cyclin-dependent kinase 14 expression in breast cancer. *Cancer Sci* 2018 ; 109(2) : 363-72.
- 12) Fushimi A, Takeyama H, Manome Y. Effect of heparin-protamine treatment on thyroid cancer cell lines. *Anticancer Res* 2018 ; 38(12) : 6759-62.
- 13) Fushimi A, Fukushima N, Suzuki T, Kudo R, Takeyama H. Features of Microcalcifications on screening mammography in young women. *Asian Pac J Cancer Prev* 2018 ; 19(129) : 3591-6.
- 14) 森 彰平, 三石雄大, 野田祐基, 加藤大喜, 仲田健男, 大塚 崇. 術前組織診断が小細胞癌であった類基底細胞型扁平上皮癌の1切除例. *肺癌* 2019 ; 59(1) : 76-81.
- 15) 浅野久敏, 尾高 真, 塚本 遥, 柴崎隆正, 森 彰平, 山下 誠, 森川利昭. 頭頸部癌肺転移に対する胸腔鏡手術の治療成績. *肺癌* 2018 ; 58(2) : 83-7.
- 16) 高橋伸政<sup>1)</sup>, 澤端章好(奈良県立医科大), 松谷哲行<sup>2)</sup>, 川村雅文<sup>2)</sup>(<sup>2</sup> 帝京大), 大塚 崇(慶応義塾大), 堀尾裕俊(都立駒込病院), 坂口浩三<sup>3)</sup>, 金子公一<sup>3)</sup>, 中山光男<sup>3)</sup>(<sup>3</sup> 埼玉医科大), 吉谷克雄(新潟県立がんセンター新潟病院), 千田雅之(獨協医科大), 星 永進<sup>1)</sup>(<sup>1</sup> 埼玉県立循環器・呼吸器病センター). 臨床病期I期肺癌における至適縮小手術の検討 断端距離/腫瘍径比, 断端細胞診の意義(KLSG0801 副次解析). *日呼外会誌* 2018 ; 32(4) : 450-7.
- 17) 志満敏行<sup>1)</sup>, 政井恭兵<sup>1)</sup>, 菱田智之<sup>1)</sup>, 加勢田馨<sup>1)</sup>, 橋本浩平<sup>1)</sup>, 高橋祐介<sup>1)</sup>, 大塚 崇<sup>1)</sup>, 浅村尚生<sup>1)</sup>(<sup>1</sup> 慶應義塾大). 【肺癌の集学的治療の現況】手術と集学的治療非小細胞肺癌の集学的治療における外科療法役割. *胸部外科* 2018 ; 71(4) : 244-8.
- 18) 濱田賢一<sup>1)</sup>, 加勢田馨<sup>1)</sup>, 大村征司<sup>1)</sup>, 鈴木幹人<sup>1)</sup>, 田中浩登<sup>1)</sup>, 鈴木陽太<sup>1)</sup>, 栗山翔司<sup>1)</sup>, 坂巻寛之<sup>1)</sup>, 志満敏行<sup>1)</sup>, 四倉正也<sup>1)</sup>, 政井恭兵<sup>1)</sup>, 橋本浩平<sup>1)</sup>, 高橋祐介<sup>1)</sup>, 菱田智之<sup>1)</sup>, 大塚 崇<sup>1)</sup>, 林雄一郎<sup>1)</sup>, 中谷行雄(千葉大), 浅村尚生<sup>1)</sup>(<sup>1</sup> 慶應義塾大). 胸腺原発脂肪線維線腫の1切除例. *肺癌* 2018 ; 58(3) : 237-8.
- 19) 川瀬和美, 前田耕太郎<sup>1)</sup>, 岩瀬弘敬<sup>1)</sup>, 野村幸世<sup>1)</sup>, 小川朋子<sup>1)</sup>, 柴崎郁子<sup>1)</sup>, 島田光生<sup>1)</sup>, 田口智章<sup>1)</sup>, 竹下恵美子<sup>1)</sup>, 富澤康子<sup>1)</sup>, 花崎和弘<sup>1)</sup>, 葉梨智子<sup>1)</sup>, 山下啓子<sup>1)</sup>, 中村清吾<sup>1)</sup>(<sup>1</sup> 日本外科学会男女共同参画委員会), 富永隆治(日本外科学会外科医労働環境改善委員会). 外科医の働き方改革 現状と改善方策

外科医の意識と働き方改革 外科における男女共同参画はどうあるべきか? *日外会誌* 2018 ; 119(6) : 705-8.

### III. 学会発表

- 1) 大塚 崇<sup>1)</sup>, 重信敬夫<sup>1)</sup>, 政井恭兵<sup>1)</sup>, 加勢田馨<sup>1)</sup>, 橋本浩平<sup>1)</sup>, 高橋祐介<sup>1)</sup>, 菱田智之<sup>1)</sup>, 浅村尚生<sup>1)</sup>(<sup>1</sup> 慶應義塾大). (口頭)重症筋無力症合併胸腺腫切除例の術後重症筋無力症増悪因子の検討. 第118回日本外科学会定期学術集会. 東京, 4月.
- 2) 秋葉直志, 森川利昭, 尾高 真, 仲田健男, 神谷紀輝, 山下 誠, 矢部三男, 稲垣卓也, 浅野久敏, 森 彰平, 塚本 遥, 浦島充佳. (口頭)ビタミンDサプリメントと非小細胞肺癌患者の生存: 無作為二重盲検, プラシーボ対象試験. 第59回日本肺癌学会学術集会. 東京, 11月.
- 3) 森川利昭. (口頭)胸腔鏡手術のアプローチにおける理想と現実. 7th Reduced Port Surgery Forum. 札幌, 8月.
- 4) 佐藤修二, 稲垣卓也, 宮川英恵, 齋藤桂介, 矢部三男, 秋葉直志, 森川利昭. (ポスター)局所麻酔下胸腔鏡の有用性と安全性に関する検討. 第41回日本呼吸器内視鏡学会学術集会. 東京, 5月.
- 5) 浅野久敏, 野田祐基, 加藤大喜, 森 彰平, 松平秀樹, 尾高 真, 大木隆生. (口頭)当科で施行した50歳未満の気胸術後再発症例の検討. 第35回日本呼吸器外科学会総会・学術集会. 千葉, 5月.
- 6) 仲田健男, 矢部三男, 秋葉直志. (ポスター)85歳以上の呼吸器外科手術症例の検討. 第35回日本呼吸器外科学会総会・学術集会. 千葉, 5月.
- 7) 加藤大喜, 浅野久敏, 野田祐基, 森 彰平, 仲田健男, 松平秀樹, 大塚 崇. (口頭)非接触で操作できるタブレット型パソコンを用いたシミュレーション機器の導入. 第31回日本内視鏡外科学会総会. 福岡, 12月.
- 8) 野田祐基, 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)胸腺原発のIgG4関連疾患の1切除例. 第35回日本呼吸器外科学会総会・学術集会. 千葉, 5月.
- 9) 荒川智嗣, 野田祐基, 松平秀樹, 石川あい, 福島尚子, 小川匡市, 大木隆生. (ポスター)肺癌術前の診断目的に施行したPET-CTで偶発的に認められた潜在性腫瘍に関する評価. 第77回日本癌学会学術総会. 大阪, 9月.
- 10) 重盛林太郎, 仲田健男, 矢部三男, 秋葉直志, 大塚 崇. (デジタルポスター)両側気胸に対し日挿管両側局所麻酔下気腹閉鎖術を施行した1例. 第31回日本内視鏡外科学会総会. 福岡, 12月.
- 11) 塩谷尚志, 野木裕子, 加藤久美子, 神尾麻紀子, 井廻良美, 野坂涼子, 伏見 淳, 工藤 麗, 風間高志,

- 鳥海弥寿雄, 永崎栄次郎, 小林 直, 柵山年和, 木下智樹, 内田 賢, 武山 浩. (ポスター) ベグフィルグラスチムを用いても発熱性好中球減少症 (FN) を回避できなかった 1 例. 第 26 回日本乳癌学会学術総会. 京都, 5 月.
- 12) 川瀬和美, 中村清吾 (昭和大), 野木裕子, 神尾麻紀子, 武山 浩, 大木隆生. (特別企画 7 : 女性外会のキャリアパス) 女性外科医の妊娠・出産とキャリア. 第 118 回日本外科学会定期学術集会. 東京, 4 月.
- 13) 野木裕子, 風間高志, 三本 麗, 井廻良美, 塩谷尚志, 鳥海弥寿雄, 木下智樹, 武山 浩, 大木隆生. (ワークショップ 14 : 術前化学療法で乳癌治療は変わるか?) 乳癌術前化学療法後一次再建は予後へ影響を及ぼさない. 第 118 回日本外科学会定期学術集会. 東京, 4 月.
- 14) 田部井功, 小山能徹, 浮池 梓, 伏見 淳, 田中 星, 神尾麻紀子, 川瀬和美, 岡本友好, 木下智樹, 鳥海弥寿雄, 武山 浩, 森川利昭. (ポスター) 骨折を契機に診断, 予後不良だった PTHrP 産生乳癌の 2 症例. 第 26 回日本乳癌学会学術総会. 京都, 5 月.
- 15) 三宅 亮, 鳥田直子, 神尾麻紀子, 木下智樹, 武山浩. (ポスター) 非切除で治療した潜在性乳癌の 2 例. 第 26 回日本乳癌学会学術総会. 京都, 5 月.
- 16) 神尾麻紀子, 野木裕子, 武山 浩, 秋葉直志, 大木隆生. (ポスター) 非浸潤性乳管癌の治療戦略 臨床病理学的因子と予後の検討. 第 118 回日本外科学会定期学術集会. 東京, 4 月.
- 17) 井廻良美, 三本 麗, 風間高志, 野木裕子, 塩谷尚志, 木下智樹, 鳥海弥寿雄, 内田 賢, 武山 浩. (ポスター) 乳癌において DYRK2 は CDK14 を介して腫瘍増殖を制御する. 第 26 回日本乳癌学会学術総会. 京都, 5 月.
- 18) Mimoto R, Fushimi A, Nogi H, Takeyama H. (e-Poster) Conditional reprogramming cells are novel tools for drug response assay and the development of personalized medicine in Luminal-B breast cancer. American College of Surgeons (ACS) Clinical Congress 2018. Boston, Oct.
- 19) 鳥田直子, 三宅 亮, 神尾麻紀子, 木下智樹, 武山浩. (ポスター) 診断・治療に難渋した豊胸手術後に発症した乳腺扁平上皮癌の 1 例. 第 26 回日本乳癌学会学術総会. 京都, 5 月.
- 20) Ishigaki T, Uruno T, Tanaka T, Ogimi Y, Masaki C, Akaishi J, Hames K, Yabuta T, Suzuki A, Tomoda C, Matsuzo K, Ohkuwa K, Kitagawa W, Nagahama M, Sugino K, Ito K. (Oral) Usefulness of stereotactic radiotherapy using CyberKnife for patients with inoperable locoregional recurrences of differentiated thyroid cancer. 29th Annual Meeting of Asia-Pacific Endocrine Conference (APEC). Hanoi, Mar.
- #### IV. 著 書
- 1) 大塚 崇 (作成委員). 日本肺癌学会編. 肺癌診療ガイドライン 2018 年版: 悪性胸膜中皮腫・胸腺腫瘍含む. 第 5 版. 東京: 金原出版, 2018.
- 2) 仲田健男. IV. 基本の手技 胸腔ドレーン挿入のコツ. 大村和弘, 川村哲也, 武田 聡編. 専門医が教える研修医のための診療基本手技. 東京: 医学書院, 2018. p.208-12.
- #### V. その他
- 1) 松平秀樹, 石川あい, 荒川智嗣, 野田祐基, 佐藤修二, 平野 純, 小川匡市, 森川利昭. 肩甲骨下部に発生した弾性線維腫の 1 例. 胸部外科 2018 ; 71(9) : 716-9.
- 2) Nakada T, Takahashi K, Ito E, Fukushima S, Yamamoto S, Takahashi N, Toya N, Akiba T, Morikawa T, Ohki T. A case of bronchial artery aneurysm with an esophageal fistula as an extremely rare complication after bronchial arterial embolization. J Thorac Dis 2018 ; 10(6) : E476-80.
- 3) Nakada T, Tsukamoto Y, Yabe M, Misawa T, Akiba T, Ohtsuka T. Right upper lobe torsion after right lower lobectomy: a rare and potentially life-threatening complication. Case Rep Pulmonol 2018 ; 2018: 2146458.
- 4) 稲垣卓也, 二川康郎, 佐藤修二, 岡本友好, 矢部三男, 松平秀樹, 平野 純, 森川利昭. 悪性腫瘍との鑑別を要した肺クリプトコッカス症の 1 例. 胸部外科 2018 ; 71(7) : 556-9.
- 5) 浅野久敏, 野田祐基, 加藤大喜, 森 彰平, 松平秀樹, 大塚 崇. ミュラー管嚢胞の 1 切除例. 日呼外会誌 2019 ; 33(2) : 72-6.

## 小児外科, 血管外科

講座担当教授：大木 隆生 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  
准 教 授：吉澤 穰治 小児外科  
准 教 授：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、豊富な画像と写真を用いたスライドと国家試験対策としても活用できる演習問題を用いて効率のよい学習ができるように計画した。4年生から5年生では、外科の見学型実習の中で手術を見学する機会と small group teaching によって小児外科疾患の知識を深めている。5年生から6年生での選択実習においては、1ヶ月間で小児外科の回診・手術に参加し、外来見学もできるようにし、機会があれば学会発表も経験させている。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・術後管理や手術・消化管造影検査・尿路造影検査・超音波検査や処置などの助手や介助として参加させることで小児外科診療を理解してもらいそ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、学術集会での発表の指導もしている。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論文執筆の指導も行っている。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) 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

- 3) 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
- 4) 重度心身障害児に対する腹腔鏡下噴門形成術に関する研究
- 6) 漏斗胸に対する Nuss 手術：内視鏡器具を用いた安全な縦隔剥離法に関する研究

##### 3. 基礎研究

- 1) 悪性腫瘍に対する分子標的療法：血管新生に関与する抑制因子を発現する遺伝子を多種類導入することによって、腫瘍の増殖・転移抑制効果に関する研究
- 2) 運動負荷が小児消化管吻合部に与える影響に関する基礎的研究

運動時には、運動強度依存的に骨格筋への血流量が増加する一方で、消化管への血流量は減少する。この際の血流量減少は消化管へのダメージを与え、創傷治癒の遅延や消化管免疫の低下、消化管出血などの問題を来たし得る。消化管術後での創傷治癒の遅延は、術後の縫合不全の誘発や食事の開始時期への影響が大きく、重要な問題である。特に小児における科学的根拠に基づいた適度な運動制限レベルは、解明されていない。そこで、幼若ラットを用いて、消化管術後の運動が消化管切除・吻合後の創傷治癒に与える影響について検討している。

- 3) 神経芽腫のバイオマーカーとしてのエクソソーム含有 microRNA の有用性

細胞から分泌される膜小胞である「エクソソーム」が新たな細胞間コミュニケーション方法として注目されている。最近、このエクソソームによる疾患発生メカニズムや悪性化機構が解明されつつある。そこで神経芽腫における血液のエクソソーム中 miRNA の測定が神経芽腫の新たな診断法として有用であるかをマウスを用いて検討している。

#### II. 血管外科

1. 胸腹部大動脈瘤に対する枝付きステントグラフトの臨床応用

胸腹部大動脈は破裂してしまうと極めて救命が困難であり、また待機手術においても未だ高い死亡率と対麻痺をはじめとした重篤な手術合併症を引き起こす治療が難しい疾患である。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取っている。

## 2. 弓部大動脈瘤に対する新しい低侵襲手術の開発 (Retrograde in situ branch surgery: RIBS, 枝付きステントグラフト Branched Thoracic Arch Graft (A-branch))

胸部大動脈瘤の内、頸部動脈分枝を巻き込んだ形で瘤が存在する弓部大動脈瘤に対し、新しい手術方法を検討する。従来、この疾患に対しては弓部大動脈人工血管置換術が行われてきたが、既に胸骨正中切開により上行大動脈人工血管置換、心臓手術が行われている症例や、心機能・呼吸機能が著明に低下した症例においては、弓部大動脈瘤に対する人工血管置換術は困難である場合が少なくない。そのため、より低侵襲な術式として、1) 必要に応じて頸動脈間バイパス術を行い、2) ステントグラフトを上行大動脈から下行大動脈に留置し、3) 頸動脈から逆行性に弓部大動脈に挿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. ステントグラフト術における下肢虚血再灌流障害予防に関する研究

大動脈ステントグラフト治療を行う際に大腿動脈へ留置するシースは大口径であることが多く、この大口径のシースを長く留置することによる末梢動脈への血流障害で下肢虚血を引き起こす。下肢虚血が長時間に及ぶとシースを抜去した際に下肢虚血再灌

流障害が起こり、下肢コンパートメント症候群、そして時に死に至る合併症を引き起こす。そのため我々は動脈に大口径シースを長時間留置し下肢虚血を引き起こす可能性がある手術の場合には、大口径シースを留置した動脈の末梢側に小口径のシースを留置し、シースのコネクターを連結することで、大口径シースの中核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やカテーテルを使ってトレーニングを行えるようになっている。頸動脈・腎動脈・腸骨動脈・下肢動脈などの各種血管に対する血管内治療がプログラミングされており、さらに難易度も選択できる。このシミュレーターでステップを踏むことで、臨床へのスムーズな移行が可能となる。

## 6. ヘパリン-血小板第4因子 (PF4) 複合体抗体の臨床研究

ヘパリンは抗凝固剤として血管外科手術において一般的に使用されている。ヘパリンの使用により血小板減少 (HIT) が誘発され、重篤な血栓症を発症することがあることが知られている。ヘパリンの使用量が少量であっても、ヘパリン-PF4 複合体に対する特異的な抗体が産生され、HIT を惹起することがある。ヘパリン投与による抗体の産生はこれまで過小評価されていると思われる。我々は、約 300 例以上の血管外科手術患者において、ヘパリン-PF4 複合体抗体と PF4 活性を測定し、発生頻度、相関性について調査した。ヘパリン-PF4 複合体抗体陽性率は約 13% であった。また、PF4 抗体陽性者の PF4 活性は、陰性者より有意に高値であった。今後、統計学的解析を加え、報告する予定である。

## 「点検・評価」

### 1. 小児外科

小児外科手術の多くは本院においておこなわれているため 5 年生で外科のポリクリを分院でおこなっている学生は、小児外科疾患の学習の機会が得られない状況が続いている。依然として、看護学科においては、小児外科教育が行われていないことは今後、

改善の必要があると考える。その他は、計画通りの教育を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ステントグラフト手術においては日本屈指の治療件数を誇っている。また、米国から最先端の血管内治療用医療器具を輸入使用し、open surgery が困難な患者の弓部大動脈瘤や胸腹部大動脈瘤の治療を行っている。これらの臨床データを解析し、その成績・治療法を主要学会で報告している。

- 1) 弓部大動脈瘤に対する分枝付きステントグラフトの開発・臨床応用
- 2) 弓部大動脈瘤に対する hybrid surgery の開発
- 3) 弓部大動脈瘤に対する新しい低侵襲手術の開発 (RIBS, A-branch)
- 4) 胸部大動脈瘤患者において鎖骨下動脈・椎骨動脈の側副血行に関する研究
- 5) 3次元画像ワークステーションを用いた胸腹部大動脈瘤に対する枝付きステントグラフトの研究
- 6) 腹部大動脈ステントグラフト Zenith と Excluder のどちらが優れているかを検討する研究
- 7) 経皮的治療を可能にする Low Profile ステントグラフトの開発
- 8) 大動脈瘤、心不全用 wireless 圧センサーの応用に関する研究
- 9) Wireless 圧センサーを用いた大動脈瘤ステントグラフト治療の治療効果に関する研究
- 10) 3次元画像ワークステーションを用いた大動脈瘤の経時的変化、治療効果の研究
- 11) 大動脈ステントグラフト内挿術に際して大腿動脈を露出する際の外科的方法対経皮的方法の是非に関する研究
- 12) ステントグラフト術における下肢虚血再灌流障害予防に関する研究
- 13) 内腸骨動脈コイル塞栓術後の殿筋性跛行の予後決定因子を解明する研究
- 14) 未治療の胸部大動脈潰瘍性病変の予後に関する研究
- 15) 腹部大動脈瘤の診断契機に関する研究
- 16) 頸動脈プラークの安定化に及ぼすスタチンの研究

- 17) より低侵襲な頸動脈内膜剝離術の開発
- 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次元カラードプラーを用いた血管病変の診断、術式に関する研究
- 32) 血管内超音波 (IVUS) を用いた血管内プラークの予後に関する研究
- 33) 3次元画像ナビゲーションシステムを用いた血管内治療の開発
- 34) 血管内治療用シミュレーターによる医師トレーニングの有用性
- 35) 本邦における血管病変の特殊性に関する研究

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) 吉澤穰治. 【小児救急最新の知識-小児外科と小児救急】小児救急電話相談事業 (#8000) への小児外科医のかかわり. 小児外科 2018; 50(7): 733-7.
- 2) 芦塚修一. 【技術認定取得医が解説する基礎的内視鏡外科手術】漏斗胸手術 (Nuss 手術). 小児外科 2018; 50(12): 1199-203.
- 3) 内田豪気, 廣部誠一, 春松敏夫, 藤村 匠, 加藤源俊, 石岡茂樹, 富田紘史, 下高原昭廣, 下島直樹. 喉



頭気管分離術における前頸筋群を使用した筋弁の有用性. 日小外会誌 2018; 54(6): 1204-9.

- 4) 原田 篤, 芦塚修一, 梶沙友里, 金森大輔, 平松友雅, 吉澤穰治, 大木隆生. 脳室腹腔内シャント留置中の小児鼠径ヘルニアに対する腹腔鏡下鼠径ヘルニア修復術 (LPEC) の検討. 日小外会誌 2018; 54(5): 1071-5.
- 5) 大木隆生. 大動脈瘤と ASO に対するステントグラフト術におけるノイエスとパラダイムシフト. 慈恵医大血管外科 12 年の軌跡. 日外会誌 2018; 119(5): 586-97.
- 6) 佐久田斉, 萩原 慎, 山内宏子, 石黒幸子. 【心大血管手術後のリハビリテーション】心大血管手術 下肢 ASO とリハビリテーション. MED REHABIL 2018; 218: 41-8.
- 7) 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. ステントグラフトトラブルシューティング アクシデンタルな分枝閉塞に対する bail out. 日血内治療会誌 2018; 19(1): 42-7.
- 8) 原 正幸, 大木隆生. 手術の tips and pitfalls 内臓動脈瘤の血管内治療. 日外会誌 2018; 119(5): 529-33.
- 9) 阿部 正, 馬場 健, 大木隆生. 大動脈瘤に対するステントグラフト治療の現状と展望. 脈管学 2018; 58(11): 221-9.

## II. 総 説

- 1) 大木隆生. 【医療の質向上のための取り組みー心臓血管外科ー】心臓・血管外科手術におけるライブ手術ガイドライン. 日外会誌 2018; 119(1): 55-60.
- 2) 大森慎子, 前田剛志, 大木隆生. 【ステントグラフト治療最前線】大動脈瘤, 破裂に対するステントグラフト治療 EVAR の普及とステントグラフト治療の現状. LiSA 2018; 25(9): 958-62.
- 3) 百瀬匡亨, 前田剛志, 大木隆生. 【現場で使い尽くす診療ガイドライン選集 2018】救急医ならはずせない必修ガイドライン 循環器 大動脈瘤・大動脈解離診療ガイドライン (2011 年改訂版). 救急医 2018; 42(10): 1176-81.

## III. 学会発表

- 1) 田中圭一朗, 三澤健之, 馬場優治, 芦塚修一, 吉澤穰治, 秋葉直志, 大木隆生. (ポスター) 小児腹壁瘻痕ヘルニアのリスクファクターの検討. 第 118 回日本外科学会定期学術集会. 東京, 4 月.
- 2) 芦塚修一, 原田 篤, 梶沙友里, 金森大輔, 平松友雅, 吉澤穰治, 大木隆生. (ポスター) 胎児診断された先天性嚢胞状腺腫様奇形の治療方針とその成績. 第 118 回日本外科学会定期学術集会. 東京, 4 月.

3) 原田 篤, 芦塚修一, 梶沙友里, 金森大輔, 吉澤穰治, 大木隆生. (口頭) 外科的に救命した超低出生体重児の間質性肺気腫の 2 例. 第 55 回日本小児外科学会学術集会. 新潟, 5 月.

- 4) 大橋伸介, 金森大輔, 馬場優治, 吉澤穰治. (口頭) ボタン型電池誤飲事故に関する全国アンケート調査結果. 第 55 回日本小児外科学会学術集会. 新潟, 5 月.
- 5) 黒部 仁. (口頭) 入院中に発症した非還納性卵巣滑脱を伴う鼠径ヘルニア (出生体重 < 1,500g) の治療方針. 第 55 回日本小児外科学会学術集会. 新潟, 5 月.
- 6) 大橋伸介, 広原和樹, 芦塚修一, 吉田和彦. (ビデオセッション 2 : 喉頭・食道・横隔膜) 人工気胸の併用が有用であった腹腔鏡下 Larrey 孔ヘルニア修復術の 1 例. 第 55 回日本小児外科学会学術集会. 新潟, 5 月.
- 7) 芦塚修一, 原田 篤, 梶沙友里, 金森大輔, 内田豪気, 馬場優治, 平松友雅, 吉澤穰治, 大木隆生. (ビデオセッション 1 : 漏斗胸・肺・上気道) 小児漏斗胸に対する Nuss 手術の標準化ー安全性と整容性の向上を目指してー. 第 55 回日本小児外科学会学術集会. 新潟, 5 月.
- 8) 馬場優治, 田中圭一朗, 吉澤穰治, 秋葉直志, 三澤健之, 大木隆生. (ポスター) 再発を繰り返す腸重積症に対する治療について. 第 55 回日本小児外科学会学術集会. 新潟, 5 月.
- 9) 吉澤穰治. (特別企画 : #8000) 小児救急電話相談情報収集分析事業. 第 32 回日本小児救急医学会学術集会. つくば, 6 月.
- 10) 馬場優治, 梶沙友里, 金森大輔, 大橋伸介, 吉澤穰治. (口頭) プタを用いたコイン型リチウム電池による経時的食道損傷の病理組織学的研究. 第 32 回日本小児救急医学会学術集会. つくば, 6 月.
- 11) 大木隆生. (宿題報告 3) 大動脈瘤と ASO に対するステントグラフトにより血管外科は外科学のメインストリームとなる: 慈恵医大血管外科 12 年の軌跡. 第 118 回日本外科学会定期学術集会. 東京, 4 月.
- 12) 村上友梨, 戸谷直樹, 福島宗一郎, 伊藤栄作, 秋葉直志, 柏木秀幸, 大木隆生. (シンポジウム 23 : TEVAR・EVAR における IFU とデバイス選択) 孤立性腸骨動脈瘤に対するステントグラフトー当科における治療戦略ー. 第 118 回日本外科学会定期学術集会. 東京, 4 月.
- 13) 馬場 健, 阿部 正, 百瀬匡亨, 伊藤栄作, 大森慎子, 手塚雅博, 瀧澤玲央, 原 正幸, 前田剛志, 立原啓正, 金岡祐司, 大木隆生. (サージカルフォーラム 55 : 大血管) 腹部大動脈瘤における瘤径拡大速度および瘤径拡大因子の検討ー喫煙との相関ー. 第 118 回日本外科学会定期学術集会. 東京, 4 月.
- 14) 前田剛志, 阿部 正, 大森慎子, 手塚雅博, 瀧澤玲

央, 馬場 健, 原 正幸, 立原啓正, 金岡祐司, 大木隆生. (サージカルフォーラム 55: 大血管) 80歳代と90歳以上の高齢者における腹部大動脈瘤ステントグラフト術の比較検討. 第118回日本外科学会定期学術集会. 東京, 4月.

- 15) 福島宗一郎, 戸谷直樹, 伊藤栄作, 村上友梨, 秋葉直志, 大木隆生. (サージカルフォーラム 55: 大血管) 破裂性大動脈瘤治療におけるモバイル端末型コミュニケーションアプリの有用性. 第118回日本外科学会定期学術集会. 東京, 4月.
- 16) 大森慎子, 阿部 正, 百瀬匡亨, 手塚雅博, 瀧澤玲央, 馬場 健, 原 正幸, 前田剛志, 立原啓正, 大木隆生. (ポスター) 孤立性上腸間膜動脈解離の治療戦略と成績. 第118回日本外科学会定期学術集会. 東京, 4月.
- 17) 百瀬匡亨, 阿部 正, 大森慎子, 手塚雅博, 瀧澤玲央, 馬場 健, 原 正幸, 前田剛志, 立原啓正, 金岡祐司, 吉川公彦, 横井宏佳, 大木隆生. (サージカルフォーラム 56: 末梢血管) 糖尿病患者における Zilver PTX の有用性: Japan PMS 2年経過のサブ解析. 第118回日本外科学会定期学術集会. 東京, 4月.
- 18) 原 正幸, 阿部 正, 百瀬匡亨, 大森慎子, 瀧澤玲央, 馬場 健, 前田剛志, 立原啓正, 金岡祐司, 大木隆生. (ポスター) Excluder Iliac Branch Endoprostheses (IBE) を用いた内腸骨動脈再建ステントグラフトの治療の使用経験. 第118回日本外科学会定期学術集会. 東京, 4月.
- 19) 手塚雅博, 阿部 正, 百瀬匡亨, 大森慎子, 瀧澤玲央, 馬場 健, 原 正幸, 前田剛志, 立原啓正, 金岡祐司, 大木隆生. (ポスター) Chimney TEVAR 術後 Gutter エンドリークに対するコイル塞栓術の有用性. 第118回日本外科学会定期学術集会. 東京, 4月.
- 20) 阿部 正, 百瀬匡亨, 大森慎子, 手塚雅博, 馬場 健, 瀧澤玲央, 原 正幸, 前田剛志, 立原啓正, 大木隆生. (ポスター) Leriche 症候群に対する治療の中長期成績. 第118回日本外科学会定期学術集会. 東京, 4月.

#### IV. 著 書

- 1) 大木隆生. 7. 血液と免疫 【最先端医療】大動脈瘤. 人体完全ガイド: 健康が維持されるしくみと, 病気の原因がよくわかる! (ニュートン別冊). 東京: ニュートンプレス, 2018. p.174-5.
- 2) 佐久田斉. 第2部 VIII. 下肢静脈瘤 3. 治療 A. 弾性ストッキング. 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.437-9.
- 3) 戸谷直樹. 第2部 II. 急性大動脈症候群 3. 治療 A. 急性大動脈解離に対するステントグラフト治

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.292-4.

- 4) 黒澤弘二, 蝶野喜彦. 第2部 I. 大動脈瘤 3. 治療 F. 腸骨動脈瘤. 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.271-4.

#### V. その他

- 1) 柳田紀之, 海老澤元宏, 勝沼俊雄, 吉澤穠治. 厚生労働省「平成27年度子ども・子育て支援推進調査研究事業」保育所入所児童のアレルギー疾患罹患状況と保育所におけるアレルギー対策に関する実態調査結果報告. アレルギー 2018; 67(3): 202-10.
- 2) 佐久田斉, 萩原 慎, 原 正幸, 立原啓正, 大木隆生. 外側大腿回旋動脈下行枝へのバイパス手術により救肢しえた重症虚血肢の1例. 脈管学 2018; 58(6): 95-9.
- 3) 村上友梨, 藤岡俊一郎, 森村隼人, 王 志超, 戸口幸治, 保坂 茂. Endotension により胸部ステントグラフト内挿術後2年で破裂を来した遠位弓部大動脈瘤の1例. 日血管外会誌 2018; 27(2): 87-90.

## 整形外科学講座

講座担当教授：	丸毛 啓史	膝関節外科，骨・靱帯の生化学
教 授：	大谷 卓也	股関節外科
教 授：	杉山 肇	股関節外科 (神奈川県リハビリテーション病院に outward)
教 授：	田中 孝昭	膝関節外科 (国立病院機構宇都宮病院に outward)
教 授：	曾雌 茂	脊椎外科，骨代謝
教 授：	舟崎 裕記	肩関節外科，スポーツ傷害
准 教 授：	窪田 誠	足の外科
准 教 授：	吉田 衛	肩関節外科，リウマチ チ (国立病院機構西埼玉中央病院に outward)
准 教 授：	斎藤 充	膝関節外科，骨代謝
准 教 授：	熊谷 吉夫	膝関節外科 (国立病院機構宇都宮病院に outward)
准 教 授：	茶蘭 昌明	脊椎外科 (国立病院機構宇都宮病院に outward)
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
講 師：	戸野塚久紘	肩関節外科 (神奈川県リハビリテーション病院に outward)
講 師：	加藤 努	股関節外科 (富士市立中央病院に outward)
講 師：	牛久智加良	脊椎外科

### 教育・研究概要

#### I. 肩鎖関節完全脱臼に対する保存療法の成績

肩鎖関節完全脱臼 43 例 (Rockwood III : 40 例, V : 3 例) に対する保存療法の成績を調査し、さらにそれ以前に行っていた Cadenat 変法による手術療法群 63 例と比較した。最終観察時の肩鎖関節機能評価法では平均 95 点であった。烏口鎖骨間の石灰化や肩鎖関節の関節症性変化はそれぞれ 35% に認められたが、成績との相関は観察されなかった。スポーツ活動を行っていた 37 例は、全例が受傷後 2 ヶ月以内に元の競技に完全復帰した。成績、X 線学的変化の発生率は手術群との間に有意差はなかった。

#### 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イ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。

手根管内に発生した痛風結節の診断に対する Dual energy computed tomography (DECT) の有用性を報告した。DECT は、同一の対象を 2 つの異なるエネルギーをもつ X 線で撮影する CT 撮影法である。エネルギーごとの減弱係数の違いを利用することで、物質弁別やさまざまなコントラスト画像を作成することができる技術である。DECT は、非典型的な痛風結節に対する診断のみならず、術前の計画や術後の評価にも極めて有用であった。

#### III. 経皮的 Dual SAI スクリューを用いた成人脊柱変形手術の検証

われわれは骨盤用オリジナルプローブ (J プローブ) を使用して、X 線透視下で骨盤に 4 本の SAI スクリューを刺入する経皮的 dual SAI スクリュー法を新しく考案し成人脊柱変形手術に応用している。これまで 25 例 100 本の経皮的 dual SAI スクリューを刺入したが、全例コネクターを必要とせずに、ロッドと dual SAI スクリューの連結が可能であった。平均スクリュー径は 8.56mm、平均スクリュー長は 77.1mm であり、逸脱したスクリューは 6 本 6% であったが、臓器・血管・神経損傷は認めなかった。また、仙骨上で直線的に配列した 2 つの SAI スクリューにより矯正及び維持を強力に行い、低侵襲でありながら手術時間と放射線照射時間の短縮が可能であり尾側端の強固な固定法として期待できるものと考えられる。

#### IV. アジア人の hip dysplasia 症例に対する、flat-tapered-wedge 型のショートステムの成績

アジア人の hip dysplasia 症例に対し、flat-tapered-wedge 型のショートステムである Taperloc Complete Microplasty を用いて行った初回 THA257 股 (術後経過観察期間 2 ~ 6 年 11 ヶ月、平均 4.5 年) の術後の臨床成績を調査した。臨床的に良好な機能成績が得られており、また、X 線学的にも、全例でステムの生物学的固定が獲得され良好であった。合併症についても、ステム挿入時の大腿骨カルカー部の縦骨折を生じた症例はなく、術後脱臼も 1 例 0.4% と低率であった。また、術前後の CT 計測では、大腿骨頸部の解剖学的前捻角に対し、5° 以上の減捻または増捻が行われていたものが 73% あった。フ

ラット形状で短く low volume な本 stem は、設置の自由度が高く、強固な固定性を得つつ骨折を回避できる位置へとステムをコントロールしやすい可能性がある。

#### V. 人工膝関節置換術 (TKA) の術後早期における骨粗鬆症治療介入および長方形引き型ダイレーターを用いた膝蓋腱 (BTB) 移植による膝前十字靭帯 (ACL) 再建術の検討

TKA 術後早期のビスホスホネート使用により 15 年後の再置換率は半減することが示されている。当科の両側同時 TKA 症例において、骨粗鬆症治療 (ゾレドロン酸、静注イバンドロン酸、連日テリパラチド、デノスマブ) を行ったところ、各薬剤は、骨質の低下をまねくことなく、術後に生じる骨吸収の亢進を抑制し、高まった骨形成は維持することが示唆された。

また、長方形型 BTB を用いた解剖学的 ACL 再建術の良好な成績が報告されている一方で、手術手技の煩雑さや大腿骨骨孔作製時の骨侵襲が問題になっている。そこで、骨侵襲の低減と手術時間の短縮を目的に、長方形引き型ダイレーターを用いた新たな手術手技を開発した。長期成績の検討は必要であるが、ACL 再建術の術後の短期成績および周術期の重大な合併症はなく有効な手技と考える。

#### VI. 外反母趾の病態解明を目的とした 3 次元画像解析研究

足の外科班では、高次元医用画像研究所との共同研究で、荷重位 CT と 3 次元解析システムを用いた外反母趾の病態に関する研究を行っている。我々は前年度に、外反母趾では母趾列の不安定性の存在のみならず、内側楔状骨と中間楔状骨の間の関節にも不安定性があることを報告した。本年度は中足骨の 3 次元形態に着目し、外反母趾では健常足に比べて第一中足骨の骨頭が回内方向へ大きく捻れていることを見出した。しかし、この捻れは外反母趾の重症度とは相関関係は無く、増悪要因よりも発症要因であることが示唆された。このことはまだ解明されていない外反母趾の病態や術後の再発予防に大きく寄与する可能性がある。

#### VII. 液体クロマトグラフィー-タンデム型質量分析計を用いた終末糖化産物 (Advanced Glycation End-products: AGEs) およびアミノ酸の網羅的定量法の確立

骨質劣化の原因として、基質タンパクへの AGEs

の蓄積が指摘されている。AGEs は生体内に 40 種類以上存在するとされてきたが、pentosidine 以外の AGEs の定量はこれまで困難であった。われわれは液体クロマトグラフィー-質量分析装置 LC-MS を用い、pentosidine に加え CML, CEL, MG-H1, CMA の以外の 5 種類の AGEs の定量法を確立した。182 症例のヒトの TKA で摘出された海綿骨を用い解析したところ、今回新たに測定できた AGEs は pentosidine よりも 100 倍程度多く存在すること、蓄積量は AGEs 同士で非常に高い相関性を持つことを明らかにした。また多変量解析を行ったところ、男性、加齢、低骨代謝回転、高 HbA1c、肥満が独立した AGEs 蓄積の規定因子として抽出された。

#### VIII. $\beta$ -TCP・ヒアルロン酸・FGF-2 複合体を用いた骨欠損を伴う不安定型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 2 g, ヒアルロン酸 2.5 ml, FGF-2 1 mg 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。術後 12 週までの経過観察が可能であった 5 例では、 $\beta$ -TCP の大部分は骨に置換され、転子部は全例骨癒合した。小転子の骨癒率は 80% (5 例中 4 例) であった。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

当講座での骨折治癒に関する研究では、不安定型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 な複合体を開発し実際に臨床に応用しその効果を検証した。術後 12 週までの経過観察で  $\beta$ -TCP の大部分は骨に置換され、転子部は全例骨癒合していた。本法は、低侵襲に皮質骨欠損の修復を促進すると考えられ、骨折治療への幅広い応用が期待される。

長方形引き型ダイレーターを用いた BTB 移植による ACL 再建術の検討では、当講座が先駆的な役

割を果たしている。長方形型BTBを用いた解剖学的ACL再建術の良好な成績が報告されている一方で、手術手技の煩雑さや大腿骨骨孔作製時の骨侵襲が問題になっている。そこで、骨侵襲の低減と手術時間の短縮を目的に、長方形引き方ダイレーターを用いた新たな手術手技を開発した。

## 2. 臨床研究に関して

当講座では、多岐にわたる運動器疾患に対応するために、診療分野を肩関節、手外科、脊椎、股関節、膝関節、足の外科、骨粗鬆症、外傷、リウマチ、スポーツの10班にわけて診療を行っている。どの分野も専門性が高く、活発な学術活動が行われている。

脊椎領域では、経皮的Dual SAIスクリューを用いた成人脊柱変形手術の検証を行っている。仙骨上で直線的に配列した2つのSAIスクリューにより矯正及び維持を強力に行い、低侵襲でありながら手術時間と放射線照射時間の短縮が可能であり尾側端の強固な固定法として期待できるものと考えられる。

足関節領域では、外反母趾の病態解明を目的とした3次元画像解析研究を行なっている。本年度は中足骨の3次元形態に着目し、外反母趾では健常足に比べて第一中足骨の骨頭が回内方向へ大きく捻れていることを見出した。

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) Otani T, Kawaguchi Y, Marumo K. Diagnosis and treatment of slipped capital femoral epiphysis: recent trend to note. *J Orthop Sci* 2018; 23(2): 220-8.
- 2) Kumagai Y, Tanaka T. Autogenous fibula graft for periprosthetic femoral fractures after revision total hip or knee arthroplasty. *Clin Surg* 2018; 3: 2189.
- 3) Sato R, Takao M<sup>1)</sup>, Hamada H<sup>1)</sup>, Sakai T<sup>1)</sup>, Marumo K, Sugano N<sup>1)</sup>(<sup>1</sup> Osaka Univ). Clinical accuracy and precision of hip resurfacing arthroplasty using computed tomography-based navigation. *Int Orthop* 2018 Aug 22. [Epub ahead of print]
- 4) Satake Y<sup>1)</sup>, Takahashi K<sup>1)</sup>, Saito M, Takai S<sup>1)</sup>(<sup>1</sup> Nippon Med Sch). Objective colorimetric evaluation of aging-related articular cartilage degeneration. *J Nippon Med Sch* 2018; 85(3): 157-65.
- 5) Itoh G<sup>1)</sup>, Ishii H<sup>1)</sup>, Kato H<sup>1)</sup>(<sup>1</sup> Rikkyo Univ), Nagano Y (Japan Women's Coll Physical Education), Hayashi H, Funasaki H. Risk assessment of the onset

of Osgood-Schlatter disease using kinetic analysis of various motions in sports. *PLoS One* 2018; 13(1): e0190503.

- 6) Ohzawa S<sup>1)</sup>(<sup>1</sup> Kurashiki Med Ctr), Kubota M. Proximal oblique metatarsal osteotomy for hallux valgus using a plantar locking plate. *Foot Ankle Surg* 2018; 24(6): 501-5.
- 7) Inoue T, Kubota M, Marumo K. A type III Monteggia injury with ipsilateral fracture of the distal radius and ulna in a child: case report followed for 21 years. *Case Rep Orthop* 2018; 2018: 1876075.
- 8) Ushiku C, Suda K<sup>1)</sup>, Matsumoto S<sup>1)</sup>, Komatsu M<sup>1)</sup>, Takahata M<sup>2)</sup>, Iwasaki N<sup>2)</sup>(<sup>2</sup> Hokkaido Univ), Minami A<sup>1)</sup>(<sup>1</sup> Hokkaido Spinal Cord Injury Ctr). Time course of respiratory dysfunction and motor paralysis for 12 Weeks in cervical spinal cord injury without bone injury. *Spine Surg Relat Res* 2019; 3(1): 37-42.
- 9) Yoshitake S<sup>1)</sup>, Mashiba T<sup>1)</sup>, Saito M, Fujihara R<sup>1)</sup>, Iwata K<sup>1)</sup>, Takao-Kawabata R (Asahi Kasei Pharma), Yamamoto T<sup>1)</sup>(<sup>1</sup> Kagawa Univ). Once-weekly teriparatide treatment prevents microdamage accumulation in the lumbar vertebral bone of ovariectomized cynomolgus monkeys. *Calcif Tissue Int* 2019; 104(4): 402-10. Epub 2018 Dec 18.
- 10) 曾雌 茂, 茶蘭昌明, 井上 雄, 木田吉城, 篠原 光, 篠原 恵, 福宮杏里, 梶原隆義, 丸毛啓史. 若年者の側弯症手術におけるwake up testの精神的負担と安全性に関する検討. *J Spine Res* 2018; 9(11): 1619-22.
- 11) 伊室 貴, 敦賀 礼, 松下洋平, 小川三千代, 久津名彩子. 腰椎変性疾患の術後疼痛対策におけるアセトアミノフェン静注液の有用性. *J Spine Res* 2018; 9(7): 1200-3
- 12) 藤井英紀. THAの低侵襲性と大腿骨ステム選択Rectangular Curved-short Stemの固定性と低侵襲THA. *臨整外* 2018; 53(3): 199-204.
- 13) 戸野塚久紘, 杉山 肇, 天神彩乃, 田中康太, 山下隆之. THA患者における耐性菌保菌の危険因子. *神奈川整災外研会誌* 2018; 30(4): 101-3.
- 14) 宮坂輝幸, 黒坂大三郎, 斎藤 充, 池田 亮, 木島永二, 山中章貴, 百武剛志, 伊達直人, 丸毛啓史. 大腿骨後顆の軟骨が大腿骨コンポーネントの回旋に与える影響. *日人工関節会誌* 2018; 48: 253-4.
- 15) 前田和洋, 千野博之, 宇高 潤, 湯川充人, 奥津裕也, 丸毛啓史. 神経鞘腫核出術後神経脱着症状をきたす危険因子の検討. *日手外会誌* 2018; 35(3): 497-500.
- 16) 木島永二, 田中孝昭, 斎藤 充, 池田 亮, 松岡竜輝, 丸毛啓史.  $\beta$ -TCP・ヒアルロン酸・FGF-2複合

体を用いた骨欠損を伴う不安定型大腿骨転子部骨折の治療経験. 東日整災外会誌 2019; 31(1): 22-7.

- 17) 天神彩乃, 杉山 肇, 戸野塚久紘, 勝又壮一, 丸毛啓史. 寛骨臼形成不全の長期経過 片側寛骨臼回転骨切り術の非手術側の検討. Hip Joint. 2018; 44(1): 366-8.
  - 18) 秋山昇士, 茶藪昌明, 田中孝昭, 熊谷吉夫, 百武剛志, 丸毛啓史. CT 計測による Hounsfield Unit 値を用いた椎弓根スクリュー-loosening の術前予測. J Spine Res 2018; 9(10): 1495-9.
  - 19) 大西咲子, 舟崎裕記, 川井謙太郎, 林 大輝, 相羽宏, 岡道 綾. 筋疲労および脳疲労が神経・筋協調性に及ぼす変化 大腿直筋と大腿二頭筋の silent period を用いた検討. 日臨スポーツ医会誌 2018; 26(2): 236-41.
  - 20) 吉田雄一, 倉持 朗, 太田有史, 古村南夫, 今福信一, 松尾宗明, 舟崎裕記, 齋藤 清, 佐谷秀行, 錦織千佳子, 神経線維腫症 1 型診療ガイドライン改定委員会. 日本皮膚科学会ガイドライン 神経線維腫症 1 型 (レックリングハウゼン病) 診療ガイドライン 2018. 日皮会誌 2018; 128(1): 17-34.
  - 21) 栃本静香, 森田融枝, 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 (第 2 報) 医療スタッフの連携が患者理解度向上に及ぼす効果. Hip Joint 2018; 44(2): 26-9.
  - 22) 齋藤知行, 高山真一郎, 大谷卓也, 薩摩真一. 【小児股関節に対する治療】小児股関節疾患への学会としての取り組み. 関節外科 2018; 37(10 月増刊): 10-6.
  - 23) 北野利夫, 一戸貞文, 稲葉 裕, 大谷卓也, 尾崎敏文, 小林大介, 西須 孝, 高橋祐子, 服部 義, 星野裕信, 日本小児整形外科学会マルチセンタースタディ委員会. 【整形外科レジストリー】(Part 5) 小児 大腿骨頭すべり症症例登録 (日本小児整形外科学会). Bone Joint Nerve 2018; 8(3): 387-93.
  - 24) 茶藪昌明, 秋山昇士, 熊谷吉夫, 田中孝昭. 経験と考察 Global alignment and proportion (GAP) スコアからみた成人脊柱変形術後合併症予測. 整形外科 2019; 70(2): 107-11.
  - 25) 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. 神奈川リハセンター紀 2019; 43: 1-5.
- ## II. 総 説
- 1) 大谷卓也, 川口泰彦. 【小児股関節に対する治療】小児股関節疾患の各疾患について 大腿骨頭すべり症疾患の概略と近年の知見. 関節外科 2018; 37(10 月増刊): 78-87.
  - 2) 齋藤 充, 丸毛啓史. 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. 日整会誌 2018; 92(12): 965-76.

- 3) 齋藤 充. 【骨粗鬆症の Up to date】骨粗鬆症の骨折の診断. 成人病と生活習慣病 2018; 48(9): 987-91.
- 4) 藤井英紀, 丸毛啓史. 【下肢の手術進入路の手引き】股関節 股関節鏡視下手術に対するアプローチ. Orthopaedics 2018; 31(5): 112-8.
- 5) 篠原 光, 曾雌 茂, 篠原 恵, 梶原隆義, 勝見俊介, 丸毛啓史. 【最小侵襲脊椎安定術 MIST の最前線】PPS (経皮的椎弓根スクリュー) システムの変遷. 整外最小侵襲術誌 2018; 87: 11-9.
- 6) 前田和洋, 齋藤 充, 丸毛啓史. 【CKD-MBD ガイドラインを再考する - KDIGO ガイドライン改訂を受けて】整形外科医からみた CKD-MBD. 腎と骨代謝 2018; 31(3): 233-8.
- 7) 前田和洋, 齋藤 充, 丸毛啓史. 【腎と透析ベッドサイド検査事典】(第 6 章) CKD-MBD 関連検査 デオキシビリジノリン. 腎と透析 2018; 84(増刊): 206-7.
- 8) 篠原 恵, 池田 亮, 丸毛啓史, 高橋由香里, 加藤総夫. 痛みと情動 痛みと情動を結ぶ脳回路における CGRP の役割. Locomotive Pain Fronti 2018; 7(2): 90-95.
- 9) 窪田 誠. 【外来でよく診る足疾患】扁平足の診かた. Orthopaedics 2019; 32(1): 1-13.
- 10) Tonotsuka H, Sugaya H, Takahashi N, Kawai N, Sugiyama H, Marumo K. Preoperative and postoperative management of arthroscopic rotator cuff repair. Orthopedic Research Online Journal 2019; 5(2): 000530.

## III. 学会発表

- 1) Kimura T, Kubota M, Hattori H, Minagawa K, Suzuki N, Hattori A, Marumo K. Evaluation of joint mobility around the cuneiform between hallux valgus and normal feet using 3D analysis system and weight-bearing CT. 2015 International Foot and Ankle Biomechanics Meeting. New York, Apr.
- 2) Chazono M, Akiyama S, Kumagae Y, Tanaka T. Treatment of adult spinal deformity. Global Spine Congress 2018. Singapore, May.
- 3) 齋藤 充, 丸毛啓史. (シンポジウム 20: 非定型大腿骨骨折の治療) 非定型大腿骨骨折の治療. 第 91 回日本整形外科学会学術総会. 神戸, 5 月.
- 4) 川口泰彦, 大谷卓也, 丸毛啓史. (シンポジウム 32: 乳児期の股関節脱臼を見逃さないために) 乳児股関節検診システムの再構築 - 都市部における取り組み -. 第 91 回日本整形外科学会学術総会. 神戸, 5 月.

- 5) Kawaguchi Y, Otani T, Fujii H, Hayama T, Abe T, Murakami H, Takahashi M, Amagami A, Sato R, Marumo K. Significance of the external obturator repair in primary total hip arthroplasty through a posterior approach. 19th EFORT (European Federation of National Associations of Orthopaedics and Traumatology) Congress. Barcelona, May.
- 6) Ryu K, Saito M, Kurosaka D, Kitasato S, Hayashi H, Marumo K. A new method of bone-tendon junction regeneration with cylindrical titanium-web in ACL reconstruction model using CLAWN-miniature swines. AOA (Australian Orthopaedic Association) & APKASS (Asia-Pacific Knee, Arthroscopy and Sports Medicine Society) 2018. Sydney, June.
- 7) 斎藤 充. (ワークショップ22: 透析患者における骨折) 骨質からみた透析患者の骨折. 第63回日本透析医学会学術集会・総会. 神戸, 6月.
- 8) Ushiku C, Suda K, Matsumoto S, Komatsu M, Minami A, Marumo K. Respiratory dysfunction in the cervical spinal cord injury without bony injury -respiratory function restore around 12 weeks after injury-. Spine Across the Sea 2018. Lihue, July.
- 9) Arakawa S, Saito M, Suzuki R, Shirakawa J, Taniguchi U, Nagai R, Marumo K. Comprehensive analysis of Advanced Glycation End-products (AGEs) in human cancellous bone. 13th International Symposium on the Maillard Reaction (ISMR), Montreal, Sept.
- 10) 斎藤 充. (シンポジウム: グリケーション研究の潮流) 骨粗鬆症と骨質因子コラーゲン架橋・終末糖化産物の重要性 国際コンセンサスとガイドライン採用に関して. 第91回日本生化学会大会. 京都, 9月.
- 11) 池田 亮. メルケル触盤の触覚検出. 第28回国際痺みシンポジウム. 東京, 9月.
- 12) Sato R, Takao M, Hamada H, Ando W, Sakai K, Sugano N. Are component alignment and biomechanics of hip resurfacing improved by ct-based navigation? International Society for Technology in Arthroplasty 31st Annual Congress (ISTA 2018). London, Oct.
- 13) 篠原 恵, 有村大吾, 奥津裕也, 池田 亮, 高橋由香里, 加藤総夫, 丸毛啓史. 慢性痛成立時の自発的脳活動に対するCGRPの関与-マンガン造影MRIを用いた解析-. 第33回日本整形外科学会基礎学術集会. 奈良, 10月.
- 14) 窪田 誠, 服部英和, 木村 正, 山下隆之, 雨谷えりか, 池上 拓, 玉川明香, 丸毛啓史. 第2, 3TMT関節のOAを伴う外反母趾に対するLapidus変法の小経験. 第43回日本足の外科学会学術総会. 木更津, 11月.
- 15) Inagaki N, Tanaka T, Komaki H, Kitasato S, Kaku-ta A, Marumo K. Comparison of BMD of the pelvis between young and elderly patients using CT scans. ORS ISFR 2018 (Orthopaedic Research Society International Section of Fracture Repair 2018 Biennial Workshop (The 16th Biennial Conference of International Section of Fracture Repair)) Kyoto, Nov.
- 16) 米本圭吾, 千葉明生, 杉本真也, 斎藤 充, 金城雄樹, 丸毛啓史, 水之江義充. 黄色ブドウ球菌のバイオフィルム・病原性における分泌タンパク質Eapと細胞壁アンカータンパク質SasGの多様な機能の解明. 第41回日本分子生物学会年会. 横浜, 11月.
- 17) Shinohara A, Shinohara K, Kajiwara T, Katsumi S, Marumo K. Minimally invasive lateral corpectomy and replacement for adult spinal deformity. 3rd International MISst Congress. Tokyo, Dec.
- 18) Tanaka T, Chazono M, Komaki H, Inagaki N, Akiyama S, Marumo K. The effect of aging on discrepancies between hip and lumbar spine BMD values from DEXA Scans. ORS (Orthopaedic Research Society) 2019 Annual Meeting. Austin, Feb.
- 19) 藤井英紀, 羽山哲生, 阿部敏臣, 松岡竜輝, 高橋 基, 松下洋平, 大谷卓也, 杉山 肇, 丸毛啓史. (シンポジウム3: セメントレスシステムの機種選択の考え方) ショートシステムの固定性と臨床成績. 第49回日本人工関節学会. 東京, 2月.
- 20) Arimura D, Shinohara K, Takahashi Y, Tsurugizawa T, Ikeda R, Marumo K, Kato F. Visualization of the activation pattern causality during pain chronification using DREADD-MEMRI. The 9th Federation of the Asian and Oceanian Physiological Societies Congress (FAOPS2019). Kobe, Mar.

#### IV. 著 書

- 1) 田中孝昭, 熊谷吉夫. IV. 手術各論 B. 骨癒合 4. 骨補填材. 日本 Knee Osteotomy フォーラム編. ゼロから始まる Knee Osteotomy アップデート. 東京: 全日本病院出版会, 2018. p.116-9.
- 2) Otani T, Kawaguchi Y, Fujii H, Hayama T, Marumo K. Chapter 8: Indications for shelf acetabuloplasty and rotational acetabular osteotomy for developmental dysplasia of the hip. Hirose S (Aichi Med Univ), ed. Revival of Shelf Acetabuloplasty. Singapore: Springer Singapore, 2018. p.83-96.
- 3) 曾雌 茂. 腰椎変性疾患に対する後方進入椎体間固定術. 徳橋泰明 (日本大) 担当編集. 新執刀医のためのサージカルテクニック: 脊椎. 東京: メジカルビュー社, 2018. p.70-87.

- 4) 斎藤 充. 第3章:CKD-MBDにおける骨粗鬆症  
1. 骨の評価 ① CKDにおける骨脆弱化, 骨質劣化の機序. 加藤義治(河野臨牀医学研究所), 稲葉雅章(大阪市立大)編. CKD・透析に併発する運動器疾患: 内科・整形外科による多角的アプローチ. 大阪: 医薬ジャーナル社, 2018. p.35-43.
- 5) 篠原 光, 曾雌 茂. G章:手術手技(椎体骨折, 偽関節, 転移性腫瘍, 感染など) 1. 椎体骨折, 偽関節に対する最小侵襲側方人工椎体置換術. 日本MIST研究会監修, 星野雅洋(苑田会東京脊椎脊髄病センター), 佐藤公治(名古屋第二赤十字病院), 斎藤貴徳(関西医科大), 石井 賢(国際医療福祉大)編. MIST手技における側方経路椎体間固定術(LIF)入門: OLIF・XLIFR®を中心に. 東京: 三輪書店, 2018: p.154-8.

## V. その他

- 1) 舟崎裕記. II. 分担研究報告 6. 神経線維腫症I型(NF-1)患者の骨代謝に関する研究-骨折リスクとの関連性-. 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な診療体制の確立 平成29年度総括・分担研究報告書 2018: 25-6
- 2) 斎藤 充. 他科が気にする糖尿病 整形外科. DxM 2018: 22: 6-7.
- 3) 池田 亮他. 2. 研究開発領域 2.2 基礎基盤科学技術-組織(生理・恒常性) 2.2.5 感覚器科学. 研究開発の俯瞰報告書: ライフサイエンス・臨床医学分野(2019年) 2019: 271-91.
- 4) 林 大輝, 斎藤 充. 【膝が外れるような感覚を伴う膝痛の鑑別診断と治療】膝蓋骨不安定症(膝蓋骨脱臼)の症状と治療. 医事新報 2019: 4948: 36-9.
- 5) 有村大吾, 篠原 恵, 釣木澤朋和, 高橋由香里, 丸毛啓史, 加藤総夫. 整形トピックスマンガン造影MRIを用いた小動物自発脳活動可視化. 整形外科 2018: 69(7): 738.

## 脳神経外科学講座

講座担当教授:	村山 雄一	血管内治療
教 授:	谷 論	脊椎脊髄疾患, スポーツ外傷
教 授:	柳澤 隆昭	小児脳腫瘍
准 教 授:	長谷川 譲	末梢神経障害
准 教 授:	赤崎 安晴	脳腫瘍
准 教 授:	石橋 敏寛	血管内治療
准 教 授:	結城 一郎	血管内治療
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
	<small>(先端医療情報技術研究部に外向中)</small>	
講 師:	松本 賢芳	頭部外傷, 血管内治療
	<small>(大森赤十字病院に外向中)</small>	
講 師:	海渡 信義	てんかん
講 師:	長島 弘泰	脊椎脊髄疾患
講 師:	田中 俊英	脳腫瘍, 血管新生
講 師:	磯島 晃	脊椎脊髄疾患, 脊髄空洞症
	<small>(大森赤十字病院に外向中)</small>	
講 師:	寺尾 亨	機能外科, 脊椎脊髄疾患
	<small>(厚木市立病院に外向中)</small>	
講 師:	荒川 秀樹	血管内治療
	<small>(大森赤十字病院に外向中)</small>	
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
	<small>(日本赤十字社医療センターに外向中)</small>	
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
	<small>(横浜医療センターに外向中)</small>	
講 師:	森 良介	一般脳腫瘍, 下垂体
講 師:	加藤 直樹	血管内治療

## 教育・研究概要

### I. 脳血管障害・脳血管内手術

1. 未破裂脳動脈瘤の自然歴に関する疫学的研究  
2003年以降当院に受診された未破裂脳動脈瘤は5,000を越えており, このビックデータを解析する事により, 未破裂脳動脈瘤の自然歴を明らかにし, 治療の妥当性と今後の治療指針の決定および破裂の危険予測の一助となることを目的としている。10年間の前向き登録データを基にした自然歴に関する新たな知見を解析し論文化した。また今後, 未破裂脳動脈瘤の増大, 発生の予測および, 治療患者群と



の比較における、総合的な治療効果の判定に関する解析を予定している。

## 2. コンピューターシミュレーションを用いた脳動脈瘤血流動態の解析：CFD (Computational Fluid Dynamics)

東京理科大学との共同研究により脳動脈瘤の血流解析が行われている。脳動脈瘤破裂の原因、脳動脈瘤塞栓術後の再開通のメカニズムが、CFD simulation systemにより解析されている。脳動脈瘤血流解析は、様々な施設が様々なパラメータを用いた検討がなされているが、これらの統一データベースを作製し、同一の脳動脈瘤の血流解析を、各施設が相補的に検討を行うことで、脳動脈瘤の破裂に関する因子、および塞栓術後の再開通に関わる因子を共同で検討を行う予定である。またSiemens社との共同研究にて、脳動脈瘤の血流解析ソフトの開発を行っている。また、開頭クリッピング時に得られた臨床情報との対比により、脳動脈瘤の壁の薄さと、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：iv 3DDSA, Neuro PBV, Metal artifact removal など

iv 3DDSAは血管撮影装置を用いた経静脈的投与による3DDSA撮像方法である。本法の確立により、現在より低侵襲で3次元的な脳血管撮影画像評価が可能になることが期待されている。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新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. 悪性神経腫瘍に対する免疫療法

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。また、本臨床研究はこれまで18歳以上の症例を対象にしていたが、小児悪性脳腫瘍への適応拡大を目標に、小児科と合同で同様の臨床研究を立ち上げ、2018年9月からは3歳以上を対象とし、小児に対する免疫療法も開始されている。

### 2. 次世代シーケ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、悪性神経腫瘍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ケ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* での検証を進めている。

### 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ケンサーを用いた遺伝子変異の探索等を行い、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、悪性神経腫瘍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。ただし特にアメリカンフットボールに関しては法政大学と、サッカーに関しては日本サッカー協会と、ボクシングに関しては日本ボクシングコミッションと連携している。

#### 2. 脳振盪の重要性に関する啓発活動

近年スポーツにおける脳振盪は軽視できず、脳振盪直後には致死性の合併症を起こし得ること、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みられることがある。日本スポーツ振興センターの主催する「学校における体育活動での事故防止対策推進事業」の中で講演活動を行うことや、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行った。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予防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通路の狭窄を来しているのは下垂した小脳扁桃と歯突起などによる腹側よりの圧迫である。術前の MRI よりこれらの程度が、大孔減圧術による空洞縮小効果に影響があるかを検討している。

### V. 脊椎脊髄疾患

臨床活動においては、日本で最多の手術件数である脊髄空洞症をはじめ、各種脊髄変性疾患、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。これらの研究成果は、日本脳神経外科学会総会、日本脊髄外科学会、Global Spine Congress などで発表している。

### VI. 小児脳神経外科

小児脳神経外科部門は脊髄披裂や脊髄脂肪腫などの二分脊椎症、様々な病態に起因する水頭症、頭蓋顔面奇形、脳腫瘍などを中心に診療、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 2004 年の国際学会賞（国際小児脳神経外科学会）及び 2005 年の国内学会賞（日本小児脳神経外科学会）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。脊椎脊髄、脳血管内治療、神経内視鏡などの各学会認定の専門医を複数名擁し、本邦においてこれほどの高水準で脳神経外科のあらゆる分野を網羅出来ている講座は当大学において他にないと自負している。多様な難治疾患を抱える当講座にとって、細分化された疾患概念の研究を統合し、互いの研究成果を評価しあいながら共同で大きなプロジェクトを遂行していくことは、今日の研究・教育施設に従事する医師にとって必然的社会的責任と考える。この姿勢を崩さない限り当講座の魅力はさらに発展し、引き続き有能な人材の確保を実現出来るものと確信する。

### 研究業績

#### I. 原著論文

- 1) Kodama T, Kamata K, Member, Fujiwara K, Kano M, Yamakawa T, Yuki I, Murayama Y. Ischemic stroke detection by analyzing heart rate variability in

rat middle cerebral artery occlusion model. IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng 2018; 26(6): 1152-60.

- 2) Watanabe N, Ishii T, Fujitsu K, Kaku S, Ichikawa T, Miyahara K, Okada T, Tanino S, Uriu Y, Murayama Y. Intraoperative cochlear nerve mapping with the mobile cochlear nerve compound action potential tracer in vestibular schwannoma surgery. J Neurosurg 2018 May 1. [Epub ahead of print]
- 3) Nambu I, Misaki K, Uchiyama N, Mohri M, Suzuki T, Takao H, Murayama Y, Futami K, Kawamura T, Inoguchi Y, Matsuzawa T, Nakada M. High pressure in virtual postcoiling model is a predictor of internal carotid artery aneurysm recurrence after coiling. Neurosurgery 2018; 84(3): 607-15.
- 4) Ishibashi T, Aoki K, Kakutou R, Yuki I, Murayama Y. Pipeline embolization device insertion using a direct exposure transcarotid approach. JNET 2018; 12(11): 567-72.
- 5) Nishimura K, Ishibashi T, Aoki K, Kan I, Kaku S, Kodama T, Yuki I, Murayama Y. Stent-assisted coiling of acutely ruptured cerebral aneurysms. JNET 2018; 12(6): 267-72.
- 6) Takei J, Tochigi S, Arai M, Tanaka T, Kajiwara I, Hatano K, Ichinose D, Sakamoto H, Hasegawa Y, Ishibashi T, Tani S, Murayama Y. Spinal extradural arteriovenous fistula with cowden syndrome: a case report and literature review regarding pathogenesis and Therapeutic Strategy. NMC Case Rep J 2018; 5(4): 83-5.
- 7) Tamura R, Tanaka T, Ohara K, Miyake K, Morimoto Y, Yamamoto Y, Kanai R, Akasaki Y, Mirayama Y, Tamiya T, Yoshida K, Sasaki H. Persistent restoration to the immunosupportive tumor microenvironment in glioblastoma by bevacizumab. Cancer Sci 2108; 110(2): 499-508.
- 8) Suzuki T, Stapleton CJ, Koch MJ, Tanaka K, Fujimura S, Suzuki T, Yanagisawa T, Yamamoto M, Fujii Y, Murayama Y, Patel AB. Decreased wall shear stress at high-pressure areas predicts the rupture point in ruptured intracranial aneurysms. J Neurosurg 2019 Mar 15. [Epub ahead of print]
- 9) Nakayama Y, Kamio Y, Kato N, Murayama Y. Extracranial-intracranial bypass for cerebral vasculitis after graft-versus-host disease: case report and review of the literature. World Neurosurg 2019; 123: 193-6.
- 10) Ikemura A, Yuki I, Suzuki H, Suzuki T, Ishibashi T, Abe Y, Urashima M, Dahmani C, Murayama Y. Time-

resolved magnetic resonance angiography (TR-MRA) for the evaluation of post coiling aneurysms; a quantitative analysis of the residual aneurysm using full-width at half-maximum (FWHM) value. *PLoS One* 2018; 13(9): e0203615.

- 11) Kan I, Kato N, Otani K, Abe Y, Ishibashi T, Murayama Y. Intravenous 3D digital subtraction angiography during surgical treatment of an intracranial aneurysm. *World Neurosurg* 2019; 126: 533-6. Epub 2019 Mar 9.
- 12) Kato N, Prinz V, Dengler J, Vajkoczy P. Blood flow assessment of arteriovenous malformations using intraoperative indocyanine green videoangiography. *Stroke Res Treat* 2019; 2019: 7292304.
- 13) Sato I, Higuchi A, Yanagisawa T, Murayama S, Kumabe T, Sugiyama K, Mukasa A, Saito N, Sawamura Y, Terasaki M, Shibui S, Takahashi J, Nishikawa R, Ishida Y, Kamibeppu K. Employment status and termination among survivors of pediatric brain tumors: a cross-sectional survey. *Int J Clin Oncol* 2018; 23(5): 801-11.
- 14) 菅 一成, 入江晃明, 伊地俊介, 山本裕子, 小林城太郎, 熊坂利夫, 鈴木一郎, 村山雄一. 短期間に繰り返し血栓回収を施行した心室内血栓による脳梗塞の1例. *臨放* 2018; 63(6): 721-5.
- 15) 西村健吾, 郭 樟吾, 佐野 透, 渡邊正英, 岩本哲明, 村山雄一. 頸動脈直接穿刺により血栓回収をし得た超高齢者急性期脳梗塞の1例. *Neurol Surg* 2018; 46(9): 797-802.

## II. 総 説

- 1) 結城一郎. 脳卒中治療アップデート. 東京慈恵会医科大学生涯学習シリーズ 2018; 53: 1.
- 2) 加藤浩晃, 高尾洋之. IoT・AI時代の医療(前編) 遠隔診療を中心に. *脳外速報* 2018; 28(6): 600-5.
- 3) 大橋洋輝, 谷 諭. 【スポーツ神経外傷とアスリートの脳科学】競技別神経外傷 サッカー. *Clin Neurosci* 2018; 36(10): 1162-5.
- 4) 寺尾 亨, 石井卓也, 斎藤江美子, 加藤直樹, 谷 諭, 村山雄一. 【胸郭出口症候群】当院における腕神経叢圧迫型胸郭出口症候群の診断と外科的治療 術中モニタリングを駆使した手術方法を中心に. *整・災害* 2019; 62(2): 129-37.
- 5) Tamura R, Tanaka T, Yamamoto Y, Akasaki Y, Sasaki H. Dual role of macrophage in tumor immunity. *Immunotherapy* 2018; 10(10): 899-909.
- 6) 山本洋平, 田中俊英, 栃木 悟, 村山雄一. 画像診断コーナー 肥厚性硬膜炎の画像. *ペインクリニック* 2018; 39(11): 1505-11.

## III. 学会発表

- 1) 石井雄道. (ランチョンセミナー2: 脳神経外科手術における出血コントロール) 経鼻内視鏡手術における局所止血材の使い方と工夫. 第38回日本脳神経外科コンgres総会. 大阪, 5月.
- 2) 大橋洋輝. (ランチョンセミナー4: 頸椎変成疾患に関する最新治療について) Laminoplasty Basketの臨床成績とBasket 2の初期使用経験. 第33回日本脊髄外科学会. 奈良, 6月.
- 3) Takao H. Clinical strategy for aneurysms using CFD. 15th International Cerebrovascular Symposium. Magdeburg, June.
- 4) Ishibashi T. Simulation of the pipeline stent deployment using newly developed software. 9th European-Japanese Cerebrovascular Congress. Milan, June.
- 5) Mori R, Akasaki Y, Kawamura D, Ishii, Y, Murayama Y. Fully endoscopic resection of deepseared pilocytic astrocytoma with 5-aminolevulinic acid fluorescence guidance. 8th World Congress of Endoscopic Surgery of Paranasal Sinuses, Skull Base, Brain & Spine. Barcelona, July.
- 6) 渡邊健太郎. (シンポジウム9: 経鼻内視鏡手術の低侵襲化および標準化-2) Chop stick techniqueによる片側経鼻斜台頸静脈孔内側アプローチ. 第30回日本頭蓋底外科学会. 東京, 7月.
- 7) 赤崎安晴, 鎌田裕子, 武井 淳, 山本洋平, 森 良介, 田中俊英, 菊池哲郎, 柳澤隆昭, 本間 定, 村山雄一. (口頭) 自家腫瘍細胞を用いたグリオーマ免疫療法の問題点-グリオーマ由来の抗腫瘍免疫阻害因子の解析-. 第77回日本脳神経外科学会学術総会. 仙台, 10月.
- 8) 石井雄道, 森 良介, 大村和弘, 川村大地, 鴻 信義, 村山雄一. (口頭) 嗅神経芽細胞腫の治療における脳神経外科の役割. 第77回日本脳神経外科学会学術総会. 仙台, 10月.
- 9) 菅 一成, 石橋敏寛, 結城一郎, 作田健一, 児玉智信, 西村健吾, 加藤直樹, 嶋崎昭太, 村山雄一. (口頭) ステント併用コイル塞栓術における血小板凝集能検査を用いた抗血小板薬プロトコルの確立. 第77回日本脳神経外科学会学術総会. 仙台, 10月.
- 10) 村山雄一, 高尾洋之, 藤村宗一郎, 石橋敏寛. (シンポジウム8: 脳血管障害におけるCFD解析) 脳動脈瘤領域CFD治療戦略. 第77回日本脳神経外科学会学術総会. 仙台, 10月.
- 11) 寺尾 亨, 加藤直樹, 佐々木雄一, 府賀道康, 釘崎愛理, 谷 諭, 村山雄一. (シンポジウム14: 脊髄刺激療法の新たな展開) 神経障害性疼痛に対する脊髄開創手術と脊髄刺激療法を組み合わせた治療方法. 第77回日本脳神経外科学会学術総会. 仙台, 10月.

- 12) 石橋敏寛, 高尾洋之, 大橋洋輝, 川村大地, 谷 諭, 村山雄一. (シンポジウム 21: スポーツ頭部外傷: 病態・予防・競技復帰の現状と問題) スポーツによる脳震盪を予防するための前向きな頭部健診の意義. 第 77 回日本脳神経外科学会学術総会. 仙台, 10 月.
- 13) 児玉智信, 寺村祐治, 結城一郎, 池村絢子, 菅 一成, 石橋敏寛, 村山雄一. (口頭) 脳梗塞部位への効果的な集積を目指した短鎖ペプチドによる新規幹細胞ターゲティング療法の開発. 第 77 回日本脳神経外科学会学術総会. 仙台, 10 月.
- 14) 柳澤隆昭, 福岡講平, 鈴木智成, 安達淳一, 三島一彦, 西川 亮, 松谷雅生, 山岡正慶, 本多隆也, 秋山政晴, 増本 愛, 鈴木雄太, 野中雄一郎, 森 良介, 赤崎安晴, 村山雄一. (シンポジウム 23: 小児脳腫瘍治療の現状と課題) 再発中枢神経系胚細胞腫瘍の再発様式と治療. 第 77 回日本脳神経外科学会学術総会. 仙台, 10 月.
- 15) 田中俊英, 田村亮太, 山本洋平, 森本佑紀奈, 勅使川原明彦, 栃木 悟, 長谷川譲, 武井 淳, 赤崎安晴, 佐々木光, 村山雄一. (口頭) 初発再発神経膠芽腫における免疫チェックポイント及び免疫抑制機構関連細胞に対するペバシズマブの持続的抑制作用. 第 77 回日本脳神経外科学会学術総会. 仙台, 10 月.
- 16) 野中雄一郎, 増本 愛, 村山雄一. (口頭) 脊髄髄膜瘤に伴う水頭症患児の第 3 脳室底開創術によるシャント離脱可能な要因の検討. 第 25 回日本神経内視鏡学会. 新潟, 10 月.
- 17) 石橋敏寛, 内山祐也, 藤村宗一郎, 高尾洋之, 鈴木貴士, 結城一郎, 菅 一成, 児玉智信, 加藤直樹, 西村健吾, 嶋崎昭太, 村山雄一. (口頭) Pipeline stent 留置における Computer simulation. 第 34 回日本脳神経血管内治療学会学術総会. 仙台, 11 月.
- 18) 赤崎安晴, 鎌田裕子, 武井 淳, 山本洋平, 田中俊英, 山岡正慶, 菊池哲郎, 柳澤隆昭, 本間 定, 村山雄一. (シンポジウム 3: 脳腫瘍治療の新たなパラダイム) グリオーマ細胞におけるネオアンチゲン並びに抗腫瘍免疫応答阻害因子の解析. 第 36 回日本脳腫瘍学会学術集会. 小田原, 12 月.
- 19) Mori R. Endoscopic-assist technique. AANS/CNS (American Association of Neurological Surgeons/ Congress of Neurological Surgeons) Joint Cerebrovascular Section Annual Meeting. Honolulu, Feb.
- 20) 川村大地, 南本新也, 波多野敬介, 大橋洋輝, 陶山大輔, 谷 諭, 村山雄一. (口頭) 当院での骨粗忽症性椎体骨折における Balloon kyphoplasty (BKP) の治療成績. 第 42 回日本脳神経外傷学会. 淡路, 3 月.
- みた神経症候 脊椎脊髄先天奇形. 福武敏夫 (亀田メディカルセンター), 徳橋泰明 (日本大), 坂本博昭 (大阪市立総合医療センター, 大阪市立大) 編. Dynamic diagnosisに必要な脊椎脊髄の神経症候学. 東京: 三輪書店, 2017. p.118-23.
- 2) 田中俊英. シリーズ: わたしの手術記載 ②若年性脳動静脈奇形 (左前頭葉) Lt. frontal juvenile arteriovenous malformation. 森田明夫 (日本大), 伊達勲 (岡山大), 菊田健一郎 (福井大) 編. 脳室を征服する: アプローチとテクニックの王道: 新 OS NOW 13. 東京: メジカルビュー社, 2018. p.148-53.
- 3) 柳澤隆昭. V 章: 小児の問題 23 節: 小児脳脊髄腫瘍. 端 和夫 (新さっぽろ脳神経外科病院), 三國信啓 (札幌医科大) 編. 脳神経外科臨床マニュアル. 改訂第 5 版. 東京: 丸善出版, 2018. p.325-60.

## V. その他

- 1) 村山雄一. 最新治療データで判定! 頼れる全国 3500 病院実力ランキング 脳疾患. 頼れる病院ランキング 2018: President Mook. 東京: プレジデント社, 2018. p.36-8.
- 2) 村山雄一. 3. 徹底解説 脳卒中. 現代人をむしばむ五つの大病: 日本人に多い五つの病気を徹底解説 (ニュートン別冊). 東京: ニュートンプレス, 2018. p.62-89.
- 3) 渡邊充祥. 海外留学記: Department of Neurology, Leonard M. Miller School of Medicine, University of Miami. *Neurol Surg* 2018; 46(9): 819-22.
- 4) 村山雄一. 疾患・治療別医療機関実績ランキング: 脳動脈瘤. 最新治療データで探す名医のいる病院 2019. 東京: 医療新聞社, 2019. p.227-31.

## IV. 著 書

- 1) 谷 諭. 第 4 章: 脊椎脊髄疾患の病理学的分類から

## 形成外科学講座

講座担当教授：	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
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>(千葉西総合病院に 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. 鼻弁狭窄の概念の普及と非侵襲的客観的検査法の確立 (積山真也)

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穹曲矯正術を行う。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，既存の鼻閉の評価法では正常値とされ，世界的にも客観的な評価法が存在しないため，潜在的に未治療の鼻閉で苦しむ患者も少なくない。

本研究は，鼻弁狭窄の客観的な評価法を確立することを目的とする。2017年は，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。2018年は，術前を鼻弁狭窄による変化量，術後を正常な変化量とし，鼻弁狭窄の鼻腔容積の変化量のカットオフ値を0.64mlと定めた。また，この値は3Dカメラを利用した安静時と強制吸気時の体表の変化量と強い相関関係にあった。2019年度は，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。

本研究は，平成29年度文部科学省科学研究費補助金(課題番号：17K17034，交付金額：2,340,000/3年間)を獲得し，日本頭蓋顎顔面外科学会誌2018；34(3)：103-9で中間報告した。

#### II. 手外科・四肢先天異常 (松浦慎太郎)

学会発表として，Bilhaunt変法の治療成績，陳旧性短母子伸筋腱皮下断裂，尺側裂手，を報告した。論文として，丸毛法による指間形成，Bilhaunt変法の治療成績，小指屈筋腱皮下断裂，を報告した。

整形外科医，作業療法士と共同で開催している

JIKEI HAND FORUMは本年度で10回目を迎えることができ，手外科センター開設へと繋がった。関東上肢先天異常症例検討会を年2回開催しており，先天異常症例の診断や術式について討論を行った。作業療法士主催の手外科勉強会は年4回開催されており，整形外科，形成外科，作業療法士が症例検討を行った。

1. 先天異常手と2. 手機能解析を長期的なテーマとして研究を行っていきたいと考えている。現在勤務している富士市立中央病院では先天異常症例がほとんどなく，ここでの外傷治療の経験が先天異常手の研究に必要な基礎になると考えている。また，手機能を客観的なデータとして記録・解析することを目指して損傷の大きな症例のSTEF検査を動画で記録しているが，未だ質的な評価に結びつけることができていない。引き続き研究を進めていく所存である。

#### III. 顔面骨骨折の構造解析 (二ノ宮邦稔)

今年度は，以前から考えていた顔面骨骨折の新しい評価法の研究に向けて，龍谷大学の田原大輔准教授との共同研究に着手した。有限要素法を用いた解析を行う予定である。田原先生は，2018年4月から1年間デンマークのAalborg大学に留学された。その関係もあり，2018年6月6日，Aalborg大学で開催されたAnbody Modeling System(人間工学に基づき設計された動作解析ソフトウェアで，個々の筋・腱・関節に作用するエネルギーを算出することで航空宇宙，スポーツだけでなく最近では医療などの分野でも利用)の大学・企業合同検討会に招待され，石田麻佐絵先生と共に訪し，大学の紹介と将来に向けた研究テーマについて発表した。田原先生が帰国されたので，研究に向けて打ち合わせを行っている。将来的には，骨の評価だけでなく軟部組織などを加味した研究を行う予定である。

#### IV. 頭頸部再建領域の臨床研究 (石田勝大)

現在まで頭頸部再建に関して数々の報告を行ってきたが，様々な理由で論文化されていないものが数多くある。従って今年度は新しい臨床的な調査と並行して，過去の成績に関しての再調査を行う。

1. 頭頸部ドレーン抜去時期に関する合併症調査，2. 舌半切皮弁再建後の機能調査，3. 咽頭喉頭全摘後の前外側大腿皮弁再建後の成績，4. 皮弁採取部ドナー再調査，5. 上歯肉，口蓋部再建の機能調査，6. プロボックスの成績，7. 頭頸部ドレーン培養と周術期合併症の関連，に関して集中的に行う

方向で取り組んでいる。現在レトロスペクティブ調査に加え、今後上記1. に関しては改めて再プロスペクティブ調査を行うため倫理委員会に申請中である。さらに喉頭全摘による失声に関して、代替音声再建としてボイスプロテーゼがあるが数々の問題点がある。他方法として顔認証機能ソフトを利用して簡便な代替音声に関して研究中である。

## V. 先天性色素性母斑に対する集学的治療の確立 (余川陽子)

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を組み合わせて治療を行っている。レーザー治療は保険外使用の申請を経て使用している。

巨大色素性母斑の治療はなるべく早期に切除を行う方針を取っているが、切除をくり返すことで機能や整容の問題を生じ切除に踏み切れない部位も存在する。それに対する治療手段の1つとして、ピコ秒パルス幅レーザー照射の有効性を検討する予定である。

現在切除検体に対する照射例の病理学的分析については当院倫理委員会に承認されており、同窓の新橋 武先生のご指導のもと、岸を含め余川医師により臨床試験を行っている。

## VI. 刺青・アートメイクに対するMRI検査の影響 (冨田祥一)

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、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。

## VII. 腋窩多汗症・腋臭症に対するミラドライ®照射後の病理学的変化 (波田野智架)

腋窩多汗症、腋臭症に対する従来の治療法は、内科的治療は持続性が無く、外科的治療は侵襲を伴うことが問題となる。腋窩多汗症、腋臭症のマイクロ波療法は、キズをつくることなく真皮深層から皮下組織浅層を約60~70℃に加熱することで汗腺を熱破壊する新しい治療法である。薬事承認を得ている

マイクロ波治療器ミラドライ®を用いて、被験者15名のマイクロ波照射後の皮膚を一部採取し、安全性、有効性について病理学的検証を行っている。

## VIII. 鼻画像 (梅田 剛)

鼻軟骨形態の評価を行うために、鼻軟骨の画像描出について研究を行い、現在までにCT検査とMRI検査で部分的ではあるが描出を可能とした。昨年は超音波検査で使用する鼻腔内の空気の影響を最小限にするゲル状のプロローベを開発した。

また昨年より耳鼻咽喉科との合同手術となるOSRP (Open septorhinoplasty) 後の腫脹の変化の研究も行った。3DカメラであるCanfiled製のVECTRAを用いて手術後から術後1年までの経過を追っている。当研究は大学院生であるIris Wiederkehrと共に研究を行った。

## IX. プロジェクションマッピング (赤石 渉)

がん・感染症センター都立駒込病院出向時に考案した、小型レーザープロジェクターを使用したプロジェクションマッピングによる画像検査と術野との統合の研究を附属病院着任以降も継続して行っている。石田准教授の指導のもと、各種穿通枝皮弁を中心に症例を重ね、顔面や四肢などの骨組織の描出にも有用であることがわかった。また、指に用いるエコー用ジェルパッドを新規に開発し、これまでにない超音波画像の描出が可能になった。現在臨床応用に向けた準備を進めるとともに、超音波画像の三次元再構成の技術を蓄積している。

### 「点検・評価」

基礎研究、臨床研究ともに単年度の研究テーマではなく、継続的な研究を行っている。再現性のある研究方法を確立するとともに、臨床への応用を常に考慮して研究計画を作成する。関連するさまざまな学術集会に発表すると同時に、学術雑誌への論文投稿を行い、研究のレベルは着実に向上している。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) 余川陽子, 石田勝大, 岸 慶太, 牧野陽二郎, 波田野智架, 兒玉浩希, 宮脇剛司. 腹腔鏡下尿管摘出術における一期的臍形成の検討. 形成外科 2018; 61(7): 878-84.
- 2) 宮脇剛司, 積山真也, 梅田 剛, 石田勝大, ニノ宮 邦稔. 眼窩の偏位・変形の治療戦略. 日頭顔顔会誌 2018; 34(2): 50-62.

- 3) 寺尾保信. 【機能に配慮した頭頸部再建】口角を含む頬全層欠損の再建. PEPARS 2018 : 136 : 18-23.
- 4) 岸 慶太. 【機能に配慮した頭頸部再建】舌半切の機能的再建のために. PEPARS 2018 : 136 : 43-50.
- 5) 積山真也, 宮脇剛司, 梅田 剛, 森 恵莉, 飯村慈朗, 浅香大也, 鴻 信義. 鼻弁狭窄の概念の普及とCT検査を用いた客観的検査法の確率(第1報). 日頭頸顔会誌 2018 : 34(3) : 103-9.
- 6) 岸 慶太, 富田祥一, 高倉真由佳, 波田野智架, 余川陽子, 宮脇剛司. 【ピコ秒発振レーザーの現況】先天性色素性母斑に対するピコ秒パルス幅Nd:YAGレーザーの治療効果の検証. 形成外科 2018 : 61(11) : 1348-55.
- 7) 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・埼玉手の外科研究所). 母指CM関節症はどのような動作によって痛むのか? 日手外科会誌 2018 : 34(5) : 802-5.
- 8) 宮脇剛司, 積山真也, 梅田 剛, 森山 壮, 森 恵莉, 浅香大也, 飯村慈朗, 鴻 信義. 形成外科手術を用いた鼻中隔外鼻形成術 前弯治療における鼻中隔軟骨尾側部の重要性. 日鼻科会誌 2018 : 57(4) : 637-46.
- 9) 藤井海和子<sup>1)</sup>, 谷口浩一郎<sup>1)</sup>, 寺尾保信<sup>1)</sup>(<sup>1)</sup>がん・感染症センター都立駒込病院). 抗凝固薬内服開始後に生じた豊胸用乳房インプラント下の血腫形成の1例. 創傷 2018 : 9(4) : 131-4.
- 10) 倉元有木子<sup>1)</sup>, 棚倉健太<sup>1)</sup>, 宮下宏紀<sup>1)</sup>, 柴田知義<sup>1)</sup>, 塩崎正崇, 古林 玄<sup>1)</sup>, 澤泉雅之<sup>1)</sup>(<sup>1)</sup>がん研有明病院). 日本人の乳房形態 乳癌患者のもともとの乳房は左右対称なのか. 日形会誌 2019 : 39(2) : 41-5.
- 11) 岸 慶太, 石田勝大, 牧野陽二郎, 兒玉浩希, 宮脇剛司. 中咽頭側壁癌切除再建例の術後Speech機能に関する検討. 日形会誌 2019 : 39(3) : 91-6.
- 12) Shiozaki M, Terao Y, Taniguchi K. Evaluation of temporomandibular joint movement after mandibular reconstruction. J Craniofac Surg 2019 ; 30(1) : 154-7.
- 13) 宮下 渉<sup>1)</sup>, 長谷部俊一<sup>1)</sup>, 石垣佳希<sup>1)</sup>, 三代冬彦<sup>1)</sup>(<sup>1)</sup>日本歯科大). 日本歯科大学附属病院における歯科領域の医療の質評価(第1報)再印象率の調査. 日歯医療管理会誌 2019 ; 53(4) : 226-9.

## II. 総 説

- 1) 宮脇剛司, 石田勝大. 【私はこうしている - 鼻科手術編】鼻科手術全般 鼻科手術のための局所解剖 外鼻. JOHNS 2018 ; 34(9) : 1086-8.
- 2) 宮脇剛司, 積山真也, 梅田 剛, 森山 壮, 石田勝大. 【知っておきたい顎顔面形成外科の知識】外傷鼻骨骨折変形治療に対する外科的アプローチ. 耳鼻・頭頸外科 2018 ; 90(9) : 694-701.

- 3) 松浦慎太郎, 宮脇剛司. 【形成外科 珠玉のオペ[2] 応用編 - 次世代に継承したい秘伝のテクニク -】四肢・体幹外科 手 丸毛法による指間形成術. 形成外科 2018 ; 61(増刊) : S202-12.
- 4) 西村礼司, 松浦慎太郎, 宮脇剛司. 【形成外科の手術記録サンプル】手外科の手術記録. 形成外科 2018 ; 61(5) : 521-30.

## III. 学会発表

- 1) 宮脇剛司. (ランチョンセミナー10: 機器による切らないたるみ・腋臭症治療) 司会. 第61回日本形成外科学会総会・学術集会. 福岡, 4月.
- 2) 波田野智架. (ランチョンセミナー10: 機器による切らないたるみ・腋臭症治療) 病理学的変化から見たマイクロ波による腋窩多汗症・腋臭症治療. 第61回日本形成外科学会総会・学術集会. 福岡, 4月.
- 3) 宮脇剛司. (学術講演) 目からうるこの眼瞼手術. 日本美容医療協会総会・学術集会. 東京, 5月.
- 4) 宮脇剛司. (教育講演) 鼻の解剖生理とオペ. 第106回日本美容外科学会. 東京, 5月.
- 5) Komori A<sup>1)</sup>, Mizutani K<sup>1)</sup>(<sup>1)</sup> Nippon Dent Univ). Optimum area and overhang for customized bonding base. AAO (American Association of Orthodontists) 2018 Annual Session. Washington, D.C., May.
- 6) 福本恵三(埼玉成恵会病院). 知って得する手外科領域の皮弁. 第97回北九州手外科セミナー. 北九州, 6月.
- 7) 福本恵三(埼玉成恵会病院). これだけは押さえておきたい - 手外傷の診断と治療 -. 第38回信州形成外科学会. 松本, 6月.
- 8) 寺尾保信(がん・感染症センター都立駒込病院). チーム医療としての乳房一次再建の意義と使命. 東京医科大学OPBS研究会. 東京, 6月.
- 9) 寺尾保信(がん・感染症センター都立駒込病院). 人工物による乳房再建: 乳房の特徴を再現するための工夫と合併症対策. アラガン東葛飾乳房再建研究会. 千葉, 6月.
- 10) 福本恵三(埼玉成恵会病院). 手外科に役立つ形成外科の知識と技術. 第22回順天堂大学整形外科手肘外科研究会. 東京, 7月.
- 11) 寺尾保信(がん・感染症センター都立駒込病院). 乳房再建の術前, 術後で考えること. シヤロン前橋特別講演会. 前橋, 7月.
- 12) 寺尾保信<sup>1)</sup>, 谷口浩一郎<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). (ワークショップ9: オンコプラスチックサージェリー) Oncoplastic breast surgeryの選択: 患者が一次再建に求めるもの. 第26回日本乳癌学会学術総会. 京都, 5月.
- 13) 寺尾保信<sup>1)</sup>, 谷口浩一郎<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), 江草 豪<sup>1)</sup>, 赤石 渉.  
(パネルディスカッション1:インプラントによる乳房再建のトラブルもしくはは不満足な結果に対するリカバリー)人工物による乳房再建後の長期的なメンテナンスとリカバリー:我々はミスをすぐには挽回できない.第61回日本形成外科学会総会・学術集会.福岡, 4月.

14) 塩崎正崇, 石田勝大, 波田野智架, 岸 慶太, 牧野陽二郎, 宮脇剛司. (シンポジウム5:心臓血管術後縦隔洞炎に対するリカバリー) 当院における心臓血管術後骨髄炎, 縦隔洞炎に対する治療方針. 第61回日本形成外科学会総会・学術集会. 福岡, 4月.

15) 石田勝大, 吉田拓磨, 兒玉浩希, 牧野陽二郎, 岸慶太, 宮脇剛司. (シンポジウム10:膿胸・肺癰・気管支瘻に対するリカバリー) 気管損傷合併症のリカバリー. 第61回日本形成外科学会総会・学術集会. 福岡, 4月.

16) 松浦愼太郎, 西村礼司, 山田啓太, 仲 謙, 石田勝大, 宮脇剛司. (シンポジウム14:手の重度損傷に対する機能と整容のリカバリー) 手の機能と整容をリカバリーする治療法の選択. 第61回日本形成外科学会総会・学術集会. 福岡, 4月.

17) 森 克哉(渋谷の森クリニック). (シンポジウム3:乳房) 豊胸術と医療補助アートメイク. 第106回日本美容外科学会. 東京, 5月.

18) 寺尾保信<sup>1)</sup>, 谷口浩一郎<sup>1)</sup>, 藤井海和子<sup>1)</sup>, 江草豪<sup>1)</sup>, 測之上祐子<sup>1)</sup>(<sup>1)</sup>がん・感染症センター都立駒込病院). (シンポジウム8:標準化への挑戦-ビデオから学ぶ施設間の違い-) 舌亜全摘の再建:口狭部と舌骨の機能から考える皮弁のデザインと舌骨挙上. 第42回日本頭頸部癌学会. 東京, 6月.

19) 牧野陽二郎, 石田勝大, 兒玉浩希, 岸 慶太, 宮脇剛司. (教育パネルディスカッションII:4. 頭頸部癌の再建治療を行う頭頸部再建外科:「Aesthetic mindをそなえた顔面(眼窩, 鼻, 頬部, 口唇など)再建~What are the final goals?」2) 頬部領域の悪性腫瘍に対する再建~final goals~. 第36回日本頭蓋顎顔面外科学会学術集会. 札幌, 10月.

#### IV. 著 書

1) 牧野陽二郎, 宮脇剛司. V. 外科・救急手技・ベッドサイド手技 8. 局所麻酔のしかた. 大村和弘, 川村哲也, 武田 聡編. 専門医が教える研修医のための診療基本手技. 東京:医学書院, 2018. p.248-53.

2) 堀まゆ子, 宮脇剛司. V. 外科・救急手技・ベッドサイド手技 9. 針・糸の選びかた. 大村和弘, 川村哲也, 武田 聡編. 専門医が教える研修医のための診療基本手技. 東京:医学書院, 2018. p.254-7.

3) 余川陽子, 宮脇剛司. V. 外科・救急手技・ベッド

サイド手技 10. 道具の持ちかた・使いかた. 大村和弘, 川村哲也, 武田 聡編. 専門医が教える研修医のための診療基本手技. 東京:医学書院, 2018. p.258-61.

4) 西村礼司, 宮脇剛司. V. 外科・救急手技・ベッドサイド手技 11. 皮膚縫合. 大村和弘, 川村哲也, 武田 聡編. 専門医が教える研修医のための診療基本手技. 東京:医学書院, 2018. p.262-4.

5) 宮脇剛司. 第II編:先天性疾患 第3章:先天異常 頭蓋・顔面. 鈴木茂彦(浜松労災病院), 岡崎 睦(東京大). 標準形成外科学. 第7版. 東京:医学書院, 2019. p.80-5.

#### V. その他

1) 堀まゆ子, 松浦愼太郎, 坊 英明, 山田啓太, 藤井美香子, 宮脇剛司. 母指多指症の治療成績 Bilhaut変法例の検討. 日手外会誌 2018; 35(3):470-4.

2) 川端優也, 松浦愼太郎, 藤井美香子, 宮脇剛司. 有鉤骨鉤偽関節部で生じた小指深指屈筋腱皮下断裂の1例. 日形会誌 2018; 38(6):290-4.

## 心臓外科学講座

講座担当教授	國原 孝	後天性心疾患の外科、 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	長堀 隆一	後天性心疾患の外科、 心疾患の基礎的研究
准教授	儀武 路雄	大動脈外科、虚血性 心疾患の外科
准教授	野村 耕司 <small>(埼玉県立小児医療センターへ出向中)</small>	先天性心疾患の外科
講師	宇野 吉雅	先天性心疾患の外科
講師	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・虚血性 心疾患の外科
講師	黄 義浩 <small>(埼玉県立小児医療センターへ出向中)</small>	先天性心疾患の外科
講師	織井 恒安 <small>(埼玉県立循環器呼吸器病センターへ出向中)</small>	後天性心疾患の外科
講師	花井 信 <small>(埼玉県立循環器呼吸器病センターへ出向中)</small>	後天性心疾患の外科

### 教育・研究概要

#### I. 小児心臓外科手術研究

1. complete AVSD 術後、14 例を対象にエコー像を retrospective に解析し AVSD 術後の左側房室弁接合形態に関しパラメーターを正常群と比較。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。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た。

2. 開心術中心筋障害の定量的評価のため、小児開心術症例を対象に、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の有効性と至適投与間隔を明らかにした。

#### 3. Del Nido 心筋保護の臨床導入を目指した前臨床実験的研究

1) 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 1 回投与心筋保護 (90min, 120min 虚血群) の心保護効果を左室機能 (コンダクタンスカテーテル)、生化学、および組織学的心筋障害指標の観点から非虚血群 (Control 群) と比較検討。Del Nido 液の安全虚血時間は 90 分であることが明らかになった。

2) 本邦では Del Nido 液の base solution である plasmalyte A が未承認であることから、承認薬のみを混合して作成可能な modified del Nido solution を考案し、その心機能回復率を 2 か月の piglet10 頭を用いた前述の実験系にて original del Nido 液と比較検討。

4. 1993 年以降当科にて小児期 (16 才以下) に AVR を施行された 10 例を対象に、心エコーによる人工弁位流速、圧較差と体表面積の推移を経年的に評価。原疾患は AS: 3 例、AR: 7 例で、このうち 4 例に遺伝性疾患 (Williams, mosaic Turner, Hunter, Marfan syndrome) を、また 3 例に先天性二尖弁形態を認めた。術式は、7 例が単純 AVR、他 2 例に Konno 法による弁輪拡大、1 例に Bentall 手術を施行した。小児期に行われた AVR においても至適サイズの人工弁が選択されていれば長期に渡り良好な人工弁機能が期待できると考えられた。

#### 5. 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

1) 先天性心疾患剖検心標本 65 例 (正常心、房室中隔欠損、修正大血管転位症、無脾症候群、単心室) を対象に大型放射光施設 SPring 8 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 が描出された。刺激伝導系の 3D 再構築像により自由な角度から精細な局所解剖を把握可能であった。

2) 先天性大動脈 2 尖弁、大動脈 1 尖弁の左室流出路を含む心臓標本を対象に位相差 X 線 CT 法により whole heart ないし中隔ブロックを非破壊的に 3 次元画像構築した。すべての標本において刺激伝導系は低濃度領域として描出され CT 値から semi-automatically に segmentation 可能であった。大動脈弁、MS、左心側刺激伝導系 (心室中隔 crest よりも左側) 走行との関係性を評価した。

3) 13例の無脾症剖検心を対象に位相差CT値により特定される低組織密度の房室間刺激伝導系を連続追跡により同定、解析した。全例において刺激伝導系を低濃度域として特定可能であり、sling形成するdual bundleを4例に認めたほか、痕跡の〜途絶を含む種々のbundle、nodeの異常を認めた。

6. MDCTを用いたTotal pulmonary vascular volume (TPVV) および Total Lung Volume に対するTPVV比率(PVV Ratio)計測法を考案し、その臨床的意義を検討した。対象は正常例17例、左右短絡疾患症例5例(ASD)およびFontan症例16例。正常例ではTPVVは身長に良く相関し、Ln [TPVV] = 2.7978 [body length (m)] + 1.2637 (r = 0.98)と標準化が可能な事を示した。さらPVVは左右短絡疾患症例のQp/Qsと良好な相関を示し、Fontan群においてはPVV ratioのZ scoreが-2.0SD以上の症例では、PAIが小さくとも良好な臨床像を呈し、一方-2.0SD以下の4症例では遠隔期にFontan不全徴候を認め、Fontan術後の予後予測の一助となる可能性が示唆された。

## II. 成人心臓外科手術研究

1. ARを有する症例に対して、従来は人工弁による置換術が主流であった。しかし比較的若年者には機械弁を植え込んだ場合、生涯に渡る抗凝固療法が必要になり、それにまつわる出血・血栓塞栓症が大きな課題。生体弁を植え込んだ場合、抗凝固療法は不要となるものの耐久性で著しく劣るため、複数回の再手術は避けられないことが懸念である。形成術は両者の短所を解決する理想の治療法だが、遠隔成績が不明であり、耐久性のある手術方法の確立が急務。本院では2018年6月以降、これまで19例に弁形成術を施行し、いずれも急性期の成績は良好。國原が編者となって『Aortic Valve Preservation Concepts and Approaches』(ISBN: 978-981-13-2068-2)という大動脈弁形成術に関する英文書籍を出版したばかりか多数の英文論文を発表(J Thorac Cardiovasc Surg 2018; 155(3): 885-94. e3, Gen Thorac Cardiovasc Surg 2018; 66(12): 685-91, J Med Ultrason (2001) 2019; 46(1): 51-62, Gen Thorac Cardiovasc Surg 2019; 67(1): 82-92)。基礎的な実験も早稲田大学先端生命科学センター(TWIns)と共同で行っており、今後も継続していく予定。

2. 2004年以降、僧帽弁位感染性心内膜炎に対する僧帽弁形成術において、修復範囲の明確化ならびに縫合部を固定化する目的でグルタルアルデヒ

ドを局所的に直接塗布している。同期間に経験した僧帽弁位感染性心内膜炎35例中30例(86%)で形成術が可能であった。今回この30例の中期成績の調査を行った。在院死は1例のみで、耐術例の追跡率100%、平均追跡期間4.3±3.7年で累積生存率は89±6%であった。中村がこの結果をまとめて「Safe use of glutaraldehyde to repair the destroyed valve in active infective mitral valve endocarditis」と題して出版し(Circ J 2018; 82(10): 2530-4)、國原がこれに対して「Fixation or disinfection?」と題してeditorial commentを追加(Circ J 2018; 82(10): 2472-4)。

3. 三尖弁輪形成術は比較的手技も容易で安全な術式として広く行われており、現在複数のメーカーから三尖弁輪縫縮用の人工弁輪が販売されている。人工弁輪上に記されている交連部マーカーは点で示されており、その位置や間隔は各メーカーごとに一定ではない。人工弁輪の縫着方法については一定の詳細かつ明確な方法論は現在までに示されていないのが現状である。川田が27例の弁膜症のない正常心病理標本の三尖弁について詳細な解剖学的検討を加えた。その結果、弁尖、交連、および弁下組織の構造は三尖間で微妙に異なっていた。

4. 塞栓症リスクの高いBad aorta症例の弓部大動脈瘤に対しては弓部人工血管置換術を行って来ている。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、25度低体温で循環停止とし、弓部分枝からの十分なbackflow下に選択的順行性脳灌流用カテーテルを挿入している。又、translocation, elephant trunk (frozen or nonfrozen), hybrid surgery (TEVAR)等を考慮して脳合併症回避に努めているが、依然として脳梗塞を発症する症例が存在する。Shaggy・壁在血栓・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、重度bad aorta症例の脳梗塞危険因子は上行大動脈の石灰化である可能性が示唆された。また、上行送血、上行遮断を回避しただけでは脳梗塞発症は予防できなかった。同時手術の有無、手術方法の違いによる脳合併症発生頻度の差異は認めなかったが、frozen elephant trunkは重度bad aorta症例に対して脳梗塞危険因子である可能性が考えられた。

5. 本邦において2008年から2017年12月31日までに、大動脈弁閉鎖不全症に対して初回待機的大動脈基部置換術(感染性心内膜炎を除く)を施行され、JACVSDデータベース登録。全5,303症例を対象とし、比較的新しい術式である弁温存基部置換術

が従来の人工弁を用いた全基部置換術と比較して、安全に行われているかを検証する為に実施された後ろ向きレジストリ試験。弁温存基部置換術は全基部置換術と比較して Marfan 症候群に代表される比較的若年者で大動脈弁閉鎖不全症の程度も軽い症例に好んで行われていることが判明。Propensity-score matching を施行した 1,164 例ずつの検討では、弁温存基部置換術の方が操作時間が延長するものの、術後脳梗塞が少なく、人工呼吸時間が短く、在院日も少ない (0.8% vs. 1.8%) 結果であった。

6. 急性の心室容量負荷は心室内圧を急速に上昇させ筋節長の過伸展および心機能不全を生じる。筋原繊維およびミトコンドリアのような細胞小器官に対する急激な容量過負荷の効果は完全には解明されていないことを受けて、等尺性収縮を伴う、急速拡張期伸展によるラット乳頭筋の変化に対する探索検証を行った。雄 SD ラットにて右心室から乳頭筋を摘出し、乳頭筋発生張力の最大レベルまで段階的に伸展させた (Lmax)。電子顕微鏡にて筋フィラメントとミトコンドリアを含む筋節長と細胞小器官の形態変化を解析した。

張力測定では生理学的な伸展は発生張力を増加させた。発生張力が最大値に達した Lmax 後、110% 過伸展、120% 過伸展まで、乳頭筋を過伸展させると、静止張力が極端に増加し、その後、発生張力が減弱した。電子顕微鏡を用いて、筋節長の長さを測定すると、Lmax では 2.0 $\mu$ m、110% 過伸展では 2.4 $\mu$ m、120% 過伸展では 2.5 $\mu$ m まで筋節長が伸びていた。また筋節長は、110%、120% 過伸展で伸展されていたが、筋節構造は良好に保たれていた。一方、110% 過伸展では、ミトコンドリア内部の密度が Lmax よりも低く、膨化したミトコンドリアを示した。120% 過伸展では空胞化を有するミトコンドリアが心筋の広範囲に見られ、ミトコンドリア内部のクリステが機械的ストレスによって崩壊が引き起こされることが示された。

## 「点検・評価」

### 1. 教育

臨床実習は手術室での見学に加えて宇野吉雅講師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 年生への海外実習斡旋の定着に伴い、5 年生の当科への選択実習生数が増加しており、当科のリサーチカンファレンスにも参加してもらいリサーチマインドも刺激している。評価

は実習中に経験した症例に対するレポート作成、見学態度、症例検討会・クルズスでの知識などより総合的に下した。定期的に行っている医局内 Wet Lab では実際にブタ心臓を用いて自らの手を動かして解剖を習得したり縫合を試行することにより、より心臓血管外科に興味を持ってもらっていると考えている。本年度からは國原孝主任教授が赴任したことにより新たに開始した大動脈弁形成術を供覧したり、それに伴う講義を行うことで、学生にとっては大きな刺激になったと評価している。その証左として、本年度初めて基礎配属として 2 名の 3 年生を迎え入れ、TWIns での実験などを見学してもらい、心臓血管外科に多に興味を持ってもらった。

### 2. 研究

学位取得を目的に継続的に行われている大型動物を用いた心筋保護の研究は担当者が中尾に代わり現在も継続的に行っている。いまひとつの基礎研究である急性過伸展によるミトコンドリア構造の研究は大学院生である西岡が担当し、総仕上げの段階に入っており、本年度は American Heart Association での発表も行った。

### 3. 臨床研究

小児領域では大型放射光施設 SPring 8 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 次元的可視化を篠原が継続的に手がけており学会発表も活発に行っている。山城が放射線科と共同で行っている MDCT を用いた肺血管床の新しい定量的評価法はやっと成果を出すことができ、本年度の日本心臓血管外科学会で最優秀賞を受賞した。成人領域では僧帽弁位感染性心内膜炎に対する僧帽弁形成術に用いる当科独自のグルタールアルデヒド使用方法を中村が論文化し高い評価を受けた。また、川田が正常心病理標本の三尖弁について詳細な解剖学的検討を加えて論文化し、同時に学位を取得した。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) 國原 孝. 【僧帽弁・大動脈弁の心エコー評価の進歩と弁形成術の発展】大動脈弁逆流に対する弁形成の方法と必要な術前情報. 超音波医 2018; 45(4): 403-17.
- 2) Kunihara T. Aortic valve repair for aortic regurgitation and preoperative echocardiographic assessment. J Med Ultrasonic 2019; 46(1): 51-62.
- 3) Kunihara T. Toward standardization of valve-sparing root replacement and annuloplasty. Gen Thorac Cardiovasc Surg 2018; 66(12): 685-91.

- 4) Kunihara T. Valve-sparing aortic root surgery. CON: remodeling. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2019; 67(1): 82-92.
- 5) Kunihara T, Wendler O, Heinrich K, Nomura R, Schäfers HJ. Coronary artery bypass grafting in diabetic patients: complete arterial versus internal thoracic artery and sequential vein grafts—a propensity-score matched analysis. *Thorac Cardiovasc Surg* 2018 Jun 20. [Epub ahead of print]
- 6) Arai R, Suzuki S, Semba H, Arita T, Yagi N, Otsuka T, Sagara K, Sasaki K, Kano H, Matsuno S, Kato Y, Uejima T, Oikawa Y, Kunihara T, Yajima J, Yamashita T. The predictive role of E/e' on ischemic stroke and atrial fibrillation in Japanese patients without atrial fibrillation. *J Cardiol* 2018; 72(1): 33-41.
- 7) Aihara K, Kato Y, Suzuki S, Arita T, Yagi N, Semba H, Kano H, Matsuno S, Otsuka T, Uejima T, Oikawa Y, Kunihara T, Yajima J, Yamashita T. Prognostic value of the heart rate profile during exercise in patients with atrial fibrillation. *Eur J Prev Cardiol* 2018; 25(15): 1634-41.
- 8) 國原 孝. 【そうだったんだ！心血管手術－ウチではこうしてます！】大動脈弁閉鎖不全症 心臓血管研究所付属病院の流儀 外科. *心エコー* 2018; 19(5): 448-54.
- 9) Nappi F, Spadaccio C, Dreyfus J, Attias D, Acar C, Bando K. Mitral endocarditis: a new management framework. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2018; 156(4): 1486-95.
- 10) Ko Y, Nomura K, Kinami H, Kawamura R. Aortic sinus pouch technique for transposition of the great arteries with intramural coronary artery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2018; 155(4): e127-9.
- 11) Nakamura K, Hashimoto K, Sakamoto Y, Bando K, Yoshitake M, Matsumura Y, Kinouchi K, Abe T. Safe use of glutaraldehyde to repair the destroyed valve in active infective mitral valve endocarditis. *Circ J* 2018; 82(10): 2530-4.
- 12) Tanihata J, Nishioka N, Inoue T, Bando K and Minamisawa S. Urinary titin is increased in patients after cardiac surgery. *Front Cardiovasc Med* 2019; 6: 7.
- 13) Xiong PY, Baba S, Nishioka N, Fujimoto Y, Archer SL, Minamisawa S. Left atrial stenosis induced pulmonary venous arterIALIZATION and group 2 pulmonary hypertension in rat. *J Vis Exp* 2018; 141: e58787.
- 2) 國原 孝. 【弁膜症治療はこう変わる！心エコーの読み方から手術適応の見極めまで】治す 大動脈弁閉鎖不全症に対する弁温存基部置換術と弁形成術. *Heart View* 2019; 23(1): 80-6.
- 3) 國原 孝. 【心不全（第2版）中－最新の基礎・臨床研究の進歩－】補助循環・外科療法 大動脈弁閉鎖不全症に対する大動脈弁形成術. *日臨* 2019; 77(増刊1 心不全(中)): 483-8.
- 4) 橋本和弘. Building up my career with mentorship dynamics. *慈恵医大誌* 2018; 133(5): 69-75.
- 5) 野村耕司. 【ヘマトネフロロジー：血液・凝固疾患と腎障害】赤血球と腎障害 体外循環に伴うヘモグロビン尿症. *腎と透析* 2018; 84(4): 614-8.
- 6) 宇野吉雅. 【イラスト & 画像で各科の手術がバッチリ！オペナーのための“イトコ取り”解剖図】(第3章) 心臓血管外科 まずはここを知る！解剖図 心臓の構造と血液の循環, 心房と心室, 4つの弁, 冠(状)動脈. *オペナーシング* 2018; 秋季増刊: 116-20.

### III. 学会発表

- 1) Muramatsu K, Naganuma H, Naruse H, Kawada N, Bando K, Hashimoto K. (Poster on Demand) Regional cerebral oxygen desaturation predict intraoperative cerebral malperfusion in acute type A dissection repair. AATS (American Association for Thoracic Surgery) Aortic Symposium 2018. New York, Apr.
- 2) Kunihara T. Better seeing is more securing – usefulness of the aortoscopy for aortic valve repair-. EACTS (European Association for Cardio-Thoracic Surgery) Aortic Valve Repair Summit. Paris, June.
- 3) 野村耕司, 黄 義浩, 川村 廉, 星野健司, 小川 潔. 当院における Norwood 手術の現状. 第54回日本小児循環器学会総会・学術集会. 横浜, 7月.
- 4) 宇野吉雅, 森田紀代造, 篠原 玄, 木南寛造, 橋本和弘. PLE, 心不全を伴う failing Fontan に対する pacemaker/CRT 治療の経験と検討. 第54回日本小児循環器学会総会・学術集会. 横浜, 7月.
- 5) 黄 義浩, 野村耕司, 高木智充, 川村 廉. Mid-aortic syndrome に対する外科治療及び予後の検討. 第54回日本小児循環器学会総会・学術集会. 横浜, 7月.
- 6) 篠原 玄, 森田紀代造, 宇野吉雅, 金子幸裕<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), 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), 橋本和弘. ヒト剖検心における位相差CTイメージングによる刺激伝導組織密度の評価. 第54回日本小児循環器学会総会・学術集会. 横浜, 7月.
- 7) 中尾充貴, 森田紀代造, 篠原 玄, 橋本和弘. Del

## II. 総 説

- 1) Kunihara T. Fixation or disinfection? *Circ J*

- Nido液による単回血液心筋保護効果に関する臨床応用に向けた実験的検討。第54回日本小児循環器学会総会・学術集会。横浜，7月。
- 8) 木南寛造，森田紀代造，篠原 玄，宇野吉雅，橋本和弘。(会長要望演題01：小児循環器専門医・心臓血管外科専門医を目指す若手医師からの演題)房室中隔欠損症3疾患群間における術後左側房室弁 coaptation geometryの比較。第54回日本小児循環器学会総会・学術集会。横浜，7月。
- 9) 國原 孝。最適な大動脈基部形態評価。第71回日本胸部外科学会定期学術集会。東京，10月。
- 10) 宇野吉雅，森田紀代造，篠原 玄，木南寛造，國原孝。Michigan方式(大動脈ファースト)による新生児 Jatene手術の術後遠隔期冠動脈形態。第71回日本胸部外科学会定期学術集会。東京，10月。
- 11) 川田典靖，長沼宏邦，村松宏一，成瀬 瞳，坂東 興。(パネルディスカッション6：Functional TRをどうする？：TR gradeに応じた外科治療戦略)標準的弁輪径計測法に基づいた二次性三尖弁逆流症例における弁輪拡大様式の再検討。第71回日本胸部外科学会定期学術集会。東京，10月。
- 12) 山城理仁，森田紀代造，宇野吉雅，儀武路雄，松村洋高，篠原 玄，中尾充貴，木南寛造，川村 廉，國原 孝，橋本和弘。(ポスター)CTを用いた肺血管床測定解剖生理学的妥当性の検討。第71回日本胸部外科学会定期学術集会。東京，10月。
- 13) 篠原 玄，森田紀代造，金子幸裕<sup>1)</sup>，吉竹修一<sup>1)</sup>，森下寛之<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)，筑部卓郎(神戸赤十字病院，兵庫県災害医療センター)，高橋 昌(新潟大)，木南寛造，國原 孝。位相差X線CT法を用いた大動脈弁下左室流出路の刺激伝導系3次元外科解剖大動脈弁手術における房室ブロック発生の原因。第71回日本胸部外科学会定期学術集会。東京，10月。
- 14) 西岡成知，南沢 享，谷端 淳，井上天宏，雨谷 優，木南寛造，中尾充貴，篠原 玄，山城理仁，松村洋高，宇野吉雅，儀武路雄，坂東 興，森田紀代造，橋本和弘。(ポスター)開心術後，尿中タイチンは上昇するー新たな心筋障害マーカーの可能性ー。第71回日本胸部外科学会定期学術集会。東京，10月。
- 15) Nishioka N, Kusakari Y, Tanihata J, Minamisawa S. (Poster Presentation) Acute Diastolic Overstretch Causes Abrupt Inner Mitochondrial Collapsing of Isolated Rat Papillary Muscle. American Heart Association (AHA) Scientific Sessions. Chicago, Nov.
- 16) 宇野吉雅，森田紀代造，篠原 玄，木南寛造，國原孝。(会長要望演題：先天性 会長要望38：小児期における大動脈弁手術)小児期AVR症例における術後の人工弁機能の経過とサイズに関する検討。第49回日本心臓血管外科学会学術総会。岡山，2月。
- 17) 松村洋高，儀武路雄，山城理仁，中尾充貴，川村 廉，國原 孝。(ポスター)全弓部置換術時の脳合併症の原因解明。第49回日本心臓血管外科学会学術総会。岡山，2月。
- 18) 山城理仁，森田紀代造，宇野吉雅，篠原 玄，木南寛造，國原 孝。(優秀演題)Fontan術後の臨床像とPA indexのgapを埋めるモノ-TPVVによる肺血管床の評価。第49回日本心臓血管外科学会学術総会。岡山，2月。
- 19) 中尾充貴，森田紀代造，篠原 玄，國原 孝。(ポスター)Del Nido液による単回血液心筋保護効果に関する臨床応用に向けた実験的検討。第49回日本心臓血管外科学会学術総会。岡山，2月。
- 20) 木南寛造，森田紀代造，篠原 玄，宇野吉雅。肺血管拡張薬導入後における肺血管抵抗上昇を伴う左右短絡疾患周術期戦略の再考。第49回日本心臓血管外科学会学術総会。岡山，2月。

#### IV. 著 書

- 1) 國原 孝。第3章：大動脈基部手術 5. 自己弁温存大動脈基部置換術-弁輪形成併用 remodeling法。小坂真一(日本AHVS/OPCAB研究会)編。心臓・大動脈外科手術：基本・コツ・勘所。東京：医学書院，2018。p.65-8。
- 2) Kuniyama T. Chapter 6: Aortoscopy to evaluate cusp configuration after aortic valvuloplasty, Chapter 16: History, techniques, and outcomes of the remodeling method. In: Kuniyama T, Takanashi S (Sakakibara Heart Inst), eds. Aortic Valve Preservation: Concepts and Approaches. Singapore: Springer Singapore, 2019. p.53-6, 111-21.
- 3) 橋本和弘。2. 僧帽弁 前尖部病変に対する resection repair, 僧帽弁位感染心内膜炎に伴うMRに対する僧帽弁形成術。高梨秀一郎(榊原記念病院)，坂東興編。弁膜症の手術：心臓血管外科手術エクセレンス2。東京：中山書店，2018。p.94-7, 103-7。
- 4) 坂東 興。1. 大動脈弁 TAVRにおけるHeart Teamの重要性。2. 僧帽弁 左心耳閉鎖。高梨秀一郎(榊原記念病院)，坂東 興編。弁膜症の手術：心臓血管外科手術エクセレンス2。東京：中山書店，2018。p.20-1, 155-9。

## 産婦人科学講座

講座担当教授	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
准教授	田部 宏	婦人科腫瘍学 (国立がん研究センター東病院に 出向中)
准教授	和田 誠司	周産期 (国立成育医療研究センターに 出向中)
准教授	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
講師	永田 知映	周産期 (国立成育医療研究センターに 出向中)

### 教育・研究概要

#### I. 婦人科腫瘍学

1. 人工知能による血液バイオマーカーを用いた上皮性卵巣がん(EOC)の術前診断および予後予測

EOC患者の術前採血項目を用いて、機械学習によるEOCの予測モデルを構築することを目標とした。EOC及び良性卵巣腫瘍患者の年齢、32の採血項目を解析した。Random Forest等の教師あり機械学習、又は教師なし機械学習を用いて、Training and test法で解析した。EOCと良性卵巣腫瘍の鑑別精度は、正確度0.93、AUC0.97であった。進行期、組織型、残存腫瘍の予測精度は中等度であった。同じ変数から教師なし機械学習を行い、早期卵巣がん患者の予後に関連するクラスターを見出した。機械学習により治療前EOC患者の特性を層別化することは、EOCの個別化治療への一助となる。

2. CRISPR-Cas9システムを用いた卵巣明細胞癌の造腫瘍能に関わる遺伝子の探索

異なる遺伝子変異をもつ卵巣明細胞癌の細胞株4種に対してCRISPR-Cas9システムを用いたスクリーニングを行い、*ARID1A*、*PIK3CA*変異を有する卵巣明細胞癌の造腫瘍性に関与する遺伝子を同定した。siRNAでKDするとviabilityが落ちるもののRNAseqで比較すると、遺伝子の発現変動にほとんど変化が見られず、既知の経路とは異なる細胞死のメカニズムが想定された。そこで現在はメタボロームの変化や転写産物の機能に注目し実験を進

めている。

3. 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、様々な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、卵巣漿液性癌における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。

4. 日本人集団における子宮頸がんの遺伝子異常プロファイル

日本人の子宮頸がん患者において治療標的となりえる遺伝子異常の頻度を評価するため、共同研究を行う国立がん研究センター中央病院で2008年から2018年に手術療法が施行された子宮頸がん症例を対象とし、Ion AmpliSeq™ Cancer Hotspot Panel v2によるターゲットシーケンスで遺伝子変異同定を行った。また、*PIK3CA*、*ERBB2*、*PTEN*、*STK11*のコピー数異常をTaqMan real-time quantitative PCR assayで同定した。Human Papilloma Virus (HPV)の感染は、サンガーシーケンス法およびHPV-ISHにより確認した。最終的に、154例がサンプルクオリティーを満たし、解析対象とした。これらにより抽出された遺伝子異常と臨床病理学的因子、予後との関連解析を進めている。

5. 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、限られた種類のTCR( $V\alpha 24$ -J $\alpha 18$ ,  $V\beta 11$ )を表出す。iNKT cellはCD1d上に提示された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による間接的細胞傷害性を示す。私の研究室ではCD1dの古典的リガンドである $\alpha$ GalCerを改良しCD1dへのaffinityを高めた糖脂質を開発しマラリアの分野などでその効果を示してきた。以前よりiNKT cellによる抗腫瘍効果は確認されており、これらの新規糖脂質の開発などを通じてiNKT cellを用いた悪性腫瘍治療の開発を行っている。

6. ドロップレットデジタルPCRを用いた循環セルフリーDNA検出による新規卵巣明細胞癌診断方法の開発

現在卵巣がん用いられているバイオマーカーや画像検査は正確な診断や治療効果の予測に十分とは言えない。最近になり、診断やモニタリングのために腫瘍組織から血液中に放出される微量の循環セルフリーDNA(cfDNA)が注目されている。cfDNA

中の体細胞変異を検出することで腫瘍の診断に有用である可能性が多く報告されているが卵巣明細胞癌での報告は無い。本研究では高感度 PCR 法であるドロップレットデジタルPCR (ddPCR)法を用いて、卵巣明細胞癌で報告の多い体細胞変異である PIK3CA-H1047R と KRAS-G12D を卵巣明細胞癌患者の cfDNA 中から検出することにより、治療などのモニタリングが可能であることが示唆された。

#### 7. 卵巣明細胞癌におけるミスマッチ修復機能異常の検索と免疫チェックポイント阻害剤至適症例の同定

卵巣明細胞癌は既存のプラチナ製剤を用いた化学療法に抵抗性で予後不良であり新規治療法が模索されている。卵巣明細胞癌で高頻度に変異していることが知られている *ARID1A* はミスマッチ修復異常との関連が知られており、免疫チェックポイント阻害剤の効果が期待できる可能性がある。しかしながら卵巣明細胞癌におけるその挙動は知られていない。我々は卵巣明細胞癌の臨床検体を用いて *ARID1A* のステータスとミスマッチ修復機構の異常並びに PD-L1 発現などの関係性について検討し、卵巣明細胞癌患者における免疫チェックポイント阻害剤の可能性について検討している。

## II. 周産期母子医学

### 1. 次世代シーケンサーを用いた無侵襲的出生前胎児 *RHD* 血液型判定法の開発

RhD 不適合妊娠は出生前診断が有用で、欧米では母体血中の胎児由来遊離核酸による胎児 *RHD* 診断は臨床応用されているが、欧米人 RhD 陰性の遺伝子型の 99% が全欠失によるのに対し、日本人は非欠失型による陰性者の割合が高く、PCR 法解析では、非欠失型変異は判定不可能である。日本で胎児 *RHD* 血液型出生前診断を臨床応用するには、日本人の遺伝子型を網羅し、*RHD/RHCE* 遺伝子の正確な判別が必要である。日本人 RhD 陰性者の 99% 以上を網羅する 3 種類の遺伝子型と RhD 陽性の遺伝子型を、次世代シーケンサーを用いた、高解像度・高感度の多型解析により、正確に定量性を持って判別する手法を開発した。この結果、遊離核酸から胎児遺伝子型を正確に同定し、日本を含む東アジア諸国に適合した *RHD* 血液型の出生前診断を可能にした。

### 2. レチノイン酸の胎盤発達への影響

ビタミン A 誘導体であるレチノイン酸は妊娠高血圧腎症との関連が示唆されている。そこで我々は妊娠高血圧腎症患者の胎盤におけるレチノイン酸受

容体およびレスポンダーの発現を比較した。正常胎盤と比較して、妊娠高血圧腎症患者の胎盤ではレチノイド受容体の発現が認められた。

### 3. 胎児治療による低ホスファターゼ症に対する新たな治療戦略の創成

「胎児治療による低ホスファターゼ症に対する新たな治療戦略の創成」をテーマに国立成育医療研究センター、再生医療センターにて研究を行っている。現在 Sanford Burnham Prebys Medical Discovery Institute の Jose Luis Millán 教授よりお譲りいただいた低ホスファターゼ疾患マウスによりマウスの系の立ち上げとアルカリホスファターゼ産生細胞の作成を行っている。なお本研究は日本学術振興会による科学研究費助成事業 2019 年度若手研究を取得した。

### 4. 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

#### 1) 妊婦末梢血中の胎児由来細胞を用いた遺伝子診断への挑戦

#### 2) 子宮内環境要因の評価における DNA メチル化プロファイルの胎盤特異的個人間差異の有有用性

#### 3) 網羅的一塩基多型解析による原因不明流産の遺伝学的解析

#### 4) 原因不明周産期疾患のゲノム・エピゲノム解析

#### 5. ダウン症羊水細胞由来の iPS 細胞におけるトリソミーレスキュー

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。ダウン症患者では全例に精神発達遅滞を認め、早発アルツハイマー病を高率に発症する。しかしながら余剰な 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。本研究ではダウン症の羊水細胞から iPS 細胞を樹立し、これを正常化することを目的とした。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。

### 6. 再生医療等製品に向けた iPS 細胞由来ケラチノサイトの培養方法の検討

iPS 細胞由来ケラチノサイトを用いた再生医療等製品の開発に向けた培養方法の検討を行っている。



### Ⅲ. 生殖内分泌学

#### 1. 分子標的薬の妊孕性へ与える影響について

現在、分子標的薬などの新規抗がん剤が卵巣へ与える影響について研究中である。分子標的薬は、特定の分子を標的としてがんの増殖を抑える薬剤であり、従来の抗がん剤が殺細胞性の薬剤であるのに対し、静細胞性の薬剤であり一般的に副作用が少ないとされているが、卵巣などの性腺へ及ぼす影響についてはわかっていない。現在、数種類の分子標的薬の卵巣へ及ぼす影響を研究中である。

### Ⅳ. 女性医学

#### 1. 婦人科領域における骨代謝異常を呈するリスクのある患者に対する、骨密度、骨代謝・骨質マーカーの評価

当科では悪性性腫瘍手術件数が多く、閉経前の症例も少なくない。そうした外科的閉経による健康障害は多く報告されており、外科的閉経後のみならず長期無月経や自然閉経の患者を対象に骨代謝の変化に関して研究を行っている。

#### 「点検・評価」

産婦人科学の3本柱である、婦人科腫瘍学、周産期母子医学、生殖内分泌学に加え、近年では女性医学を加えた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。女性医学では、女性の Quality of life の維持・向上のために女性に特有な心身にまつわる疾患を主に、予防医学の観点から研究を行っている。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) Sato T, Samura O, Kato N, Taniguchi K, Takahashi K, Ito Y, Aoki H, Kobayashi M, Migita O, Okamoto A, Hata K. Novel *TFAP2A* mutation in a Japanese family with Branchio-oculo-facial syndrome. *Hum Ge-*

*nome Var* 2018; 5: 5.

- 2) Matoda M, Takeshima N, Michimae H, Iwata T, Yokota H, Torii Y, Yamamoto Y, Takehara K, Nishio S, Takano H, Mizuno M, Takahashi Y, Takei Y, Hasegawa T, Mikami M, Enomoto T, Aoki D, Sugiyama T. Postoperative chemotherapy for node-positive cervical cancer: results of a multicenter phase II trial (JGOG1067). *Gynecologic Oncol* 2018; 149(3): 513-9.
- 3) Nishio H, Iwata T, Nomura H, Morisada T, Takeshima N, Takano H, Sasaki H, Nakatani E, Teramukai S, Aoki D. Liquid-based cytology versus conventional cytology for detection of uterine cervical lesions: a prospective observational study. *Jpn J Clin Oncol* 2018; 48(6): 522-8.
- 4) Shiraiishi E, Sugimoto K, Shapiro JS, Ito Y, Kamoshita K, Kusuhara A, Haino T, Koizumi T, Okamoto A, Suzuki N. Study of the awareness of adoption as a family-building option among oncofertility stakeholders in Japan. *J Glob Oncol* 2018; 4: 1-7.
- 5) Morikawa A, Hayashi T, Kobayashi M, Kato Y, Shirahige K, Itoh T, Urashima M, Okamoto A, Akiyama T. Somatic copy number alterations have prognostic impact in patients with ovarian clear cell carcinoma. *Oncol Rep* 2018; 40(1): 309-18.
- 6) Pilsworth JA, Cochrane DR, Xia Z, Aubert G, Färkikilä AEM, Horlings HM, Yanagida S, Yang W, Lim JLP, Wang YK, Bashashati A, Keul J, Wong A, Norris K, Brucker SY, Taran FA, Krämer B, Staebler A, van Meurs H, Oliva E, Shah SP, Kommoss, Kommoss F, Gilks CB, Baird DM, Huntsman DG. TERT promoter mutation in adult granulosa cell tumor of the ovary. *Mod Pathol* 2018; 31(7): 1107-15.
- 7) Sato T, Samura O, Matsuoka T, Yoshida M, Aoki H, Migita O, Okamoto A, Hata K. Molecular genetic analysis reveals atypical confined placental mosaicism with a small supernumerary marker chromosome derived from chromosome 18: a clinical report of discordant results from three prenatal tests. *Eur J Med Genet* 2019; 62(6): 103533. Epub 2018 Aug 30.
- 8) Takano H, Nakajima K, Nagayoshi Y, Komazaki H, Suzuki J, Tanabe H, Niimi S, Isonishi S, Okamoto A. Clinical associations of Trousseau's syndrome associated with cerebral infarction and ovarian cancer. *J Gynecol Oncol* 2018; 29(5): e67.
- 9) Komiyama S, Kato K, Inokuchi Y, Takano H, Matsumoto T, Hongo A, Asai-Sato M, Arakawa A, Kamiura S, Tabata T, Takeshima N, Sugiyama T. Bevacizumab combined with platinum-taxane chemotherapy as first-line treatment for advanced ovarian

cancer : a prospective observational study of safety and efficacy in Japanese patients (JGOG3022 trial). *Int J Clin Oncol* 2019 ; 24(1) : 103-14.

- 10) Takahashi K, Ogiwara H, Sasaki M, Kuroda T, Yoshida H, Watanabe R, Maruyama A, Makinoshima H, Chiwaki F, Sasaki H, Kato T, Okamoto A, Kohno T. Targeting the Vulnerability of glutathione metabolism in ARID1A-deficient cancers. *Cancer Cell* 2019 ; 35(2) : 177-90.
- 11) Seki T, Liu J, Brutkiewicz RR, Tsuji M. A potent CD1d-binding glycolipid for iNKT-cell-based therapy against human breast cancer. *Anticancer Res* 2019 ; 39(2) : 549-55.
- 12) Nomura H, Aoki D, Michimae H, Mizuno M, Nakai H, Arai M, Sasagawa M, Ushijima K, Sugiyama T, Saito M, Tokunaga H, Matoda M, Nakanishi T, Watanabe Y, Takahashi F, Saito T, Yaegashi N. Effect of taxane plus platinum regimens vs doxorubicin plus cisplatin as adjuvant chemotherapy for endometrial cancer at a high risk of progression : a randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2019 Mar 21. [Epub ahead of print]
- 13) 鈴木佳世, 岡本愛光. 【今, 話題になっていることー婦人科編】 遺伝性乳癌卵巣癌症候群. *医事新報* 2018 ; 4906 : 36-39.
- 14) 田中優子, 小田嶋俊, 加藤さや子, 鶴岡佑斗, 正木希世, 鶴本大作, 片倉和香子, 鈴木瑛太郎, 秋山由佳, 駒崎裕美, 齋藤元章, 新美茂樹. 結核性腹膜炎の1例. *東京産婦会誌* 2018 ; 67(3) : 494-8.
- 15) 嘉屋隆介, 上田 和, 小田嶋俊, 横須幸太, 齋藤良介, 津田明奈, 野口大斗, 永吉陽子, 高橋一彰, 竹中将貴, 高野浩邦, 岡本愛光. 腹腔鏡下骨盤リンパ節郭清における側臍靱帯吊り上げ法の工夫. *東京産婦会誌* 2018 ; 67(4) : 623-7.
- 16) 齋藤良介, 永吉陽子, 上田 和, 平山佳奈, 小田嶋俊, 笠原佑太, 野口大斗, 丸田剛徳, 嘉屋隆介, 岡本愛光. 腹腔鏡手術における癒着防止材アスプレアの有用性に関する検討. *日産婦内視鏡会誌* 2018 ; 34(2) : 147-51.

## II. 総 説

- 1) 種元智洋, 加藤さや子, 山内貴志人, 津田明奈. 【小児科医のための新しい画像診断の知識】 胎児MRI. *小児科* 2018 ; 59(7) : 1011-7.
- 2) 長谷川瑛洋. 【分娩誘発・陣痛促進のタイミングとリスク管理 安全で効果的な進め方】 分娩誘発・陣痛促進の適応とタイミング. *ペリネイタルケア* 2018 ; 37(8) : 713-7.
- 3) 山田恭輔, 岡本愛光. 【婦人科がん最近の話題】 婦

人科がん最近の話題. *東京産婦医会誌* 2018 ; 51 : 24-5.

- 4) 長谷川瑛洋, 佐村 修, 岡本愛光. 【On Fleek 産婦人科手術】 周産期 吸引分娩術, 鉗子分娩術. *産婦の実際* 2018 ; 67(11) : 1401-9.
- 5) 種元智洋, 加藤さや子, 山内貴志人. 【On Fleek 産婦人科手術】 周産期 外陰・陰壁血腫, 後腹膜血腫処置術. *産婦の実際* 2018 ; 67(11) : 1410-5.
- 6) 上田 和. 【On Fleek 産婦人科手術】 低侵襲手術総論 NOTES. *産婦の実際* 2018 ; 67(11) : 1228-36.
- 7) 黒田高史, 茂木 真, 岡本愛光. 【産婦人科医に役立つ資格】 婦人科腫瘍専門医・がん治療認定医. *産婦の実際* 2019 ; 68(1) : 35-8.
- 8) 川畑絢子, 矢内原臨, 岡本愛光. 【産婦人科医が身につけておくべき遺伝カウンセリング】 HBOC における遺伝カウンセリング. *産婦の実際* 2019 ; 68(2) : 193-8.

## III. 学会発表

- 1) Yabuzaki K, Aoki H, Muto M, Hasegawa A, Matsuoaka T, Yamamura M, Udagawa H, Ito Y, Kajiwara K, Samura O, Okamoto A. Analgesic effect with the intravenous regular administration of acetaminophen for post cesarean derivery pain. *日本産科婦人科学会学術講演会第70回学術講演会*. 仙台, 5月.
- 2) Okamoto A. (Meet-the-Experts 14: Gynae-Oncology) Ovarian cancer, (Symposium 4 : Asian Society of Gynaecological Oncology (ASGO) Symposium) Endometriosis and ovarian cancer, (Symposium 8 : Gynae-Oncology) Management of clear cell carcinoma of ovary. *Malaysian International Scientific Congress of Obstetrics & Gynecology 2018*. Kuala Lumpur, July.
- 3) Tabata J, Yanaiharu N, Goto C, Akiyama Y, Saito R, Komazaki H, Iida Y, Saito M, Takano H, Isonishi S, Kawakami E, Okamoto A. A machine learning algorithm using blood biomarkers for diagnostic and prognostic prediction in epithelial ovarian cancer. *ASGO (Asian Society of Gynecologic Oncology) 5th International Workshop on Gynecologic Oncology*. Suwon, Aug.
- 4) Takahashi K, Ogiwara H, Sasaki M, Kuroda T, Watanabe R, Yoshida H, Kato T, Okamoto A, Kohno T. Molecular pathogenesis of ovarian clear cell carcinoma identification of synthetic lethal targets to treat ARID1A -deficient ovarian cancer. *第60回日本婦人科腫瘍学会学術講演会*. 京都, 9月. [*日婦腫瘍会誌* 2018 ; 36(3) : 520]
- 5) Kuroda T, Ogiwara H, Takahashi K, Sasaki M, Yoshida H, Kato T, Okamoto A, Kohno T. Sensitivity

- to conventional chemotherapeutic drugs according to ARID1A deficiency of ovarian clear cell carcinoma and endometrioid carcinoma cells. 17th Biennial Meeting of the International Gynecologic Cancer Society (IGCS). Kyoto, Sept.
- 6) Kaya R, Takanashi H, Shimazaki M, Shoburu Y, Mori S, Nakajima A, Saito R, Yamaguchi N, Morimoto K, Suzuki K, Isonishi S. Diagnostic value of cell block method in ascites fluid of ovarian cancer. 17th Biennial Meeting of the International Gynecologic Cancer Society (IGCS). Kyoto, Sept.
- 7) Hirose S, Murakami N, Takahashi K, Matsuda M, Shimada Y, Yamano S, Sunami K, Yoshida K, Honda T, Nakahara T, Watanabe T, Okuma K, Kuroda T, Okamoto A, Itami J, Kato T, Kohno T, Shiraishi K, Yoshida H. Genomic alteration profiles of patients with cervical cancer in a Japanese population. 17th Biennial Meeting of the International Gynecologic Cancer Society (IGCS). Kyoto, Sept.
- 8) Inoue M, Kajiwara K, Samura O, Akutsu H, Sago H, Umezawa A, Okamoto A. Amniotic fluid cell-derived Down syndrome induced pluripotent stem cells exhibited reversion to intact disomy 21. IFPA (International Federation of Placenta Associations) 2018 Tokyo. Tokyo, Sept. [Placenta 2018; 69: e44]
- 9) Sato T, Kawai T, Kashima K, Omori I, Shimizu M, Nishimura R, Hyodo H, Kugu K, Nagamatsu T, Fujii T, Takahashi N, Okamoto A, Hata K. The possibility of using placenta-specific interindividual differences in genome-wide DNA methylation profiles to assess intrauterine environments. IFPA (International Federation of Placenta Associations) 2018 Tokyo. Tokyo, Sept. [Placenta 2018; 69: e24]
- 10) Samura O, Sekzawa A, Suzumori N, Hirahara F, Yamada T, Miura K, Masuzaki H, Kamei Y, Sago H. Non-invasive prenatal testing in Japan. IFPA (International Federation of Placenta Associations) 2018 Tokyo. Tokyo, Sept. [Placenta 2018; 69: e42]
- 11) Kusahara A, Haino T, Zhou LT, Grover AR, Wagner SR, Woodruff TK, Okamoto A, Duncan FE. The pubertal transition impacts egg quality parameters in the mouse. 2nd Congress of the ASFP (Asian Society for Fertility Preservation) & FERTIPROTECT 2018 (5th Annual Conference of the FPSI (Fertility Preservation Society (India))). New Delhi, Sept.
- 12) Shiraishi E, Takae S, Iwahata Y, Uwajima K, Suzuki Y, Sawada S, Iwahata H, Sugishita Y, Horage Y, Okamoto A, Suzuki N. Approach to fertility preservation for children and adolescent patients in our hospital. 2018 Oncofertility Conference 2018. Chicago, Nov.
- 13) Okamoto A. Proposed governance amendments information session. FIGO (The International Federation of Gynecology and Obstetrics) World Congress 2018. Rio de Janeiro, Oct.
- 14) 岡本愛光. (特別講演1) プラチナ感受性再発卵巣癌治療の最前線. MIE Ovarian Cancer Symposium. 津, 4月.
- 15) 矢内原臨. (教育委員会企画:用語集・用語解説集の改訂ポイント)改訂作業工程と要項. 日本産科婦人科学会学術講演会第70回学術講演会. 仙台, 5月.
- 16) Kasahara Y, Shiraishi E, Kamoshita K, Haino T, Okamoto A. Evaluation of fertility preservation in 25 patients with hematologic malignancies at our hospital. 日本産科婦人科学会学術講演会第70回学術講演会. 仙台, 5月.
- 17) 横溝 陵, 青木宏明, 武藤美紀, 永江世佳, 佐村 修, 三沢昭彦. 妊娠糖尿病妊婦の次回分娩時における再発増悪リスクおよび周産期予後に関する検討. 第54回日本周産期・新生児医学会学術集会. 東京, 7月.
- 18) 長谷川瑛洋, 上出泰山, 藪崎恵子, 松岡知奈, 山村倫啓, 宇田川治彦, 伊藤由紀, 梶原一紘, 種元智洋, 青木宏明, 佐村 修, 岡本愛光. 骨盤位外回転術における硬膜外麻酔を要する因子の検討. 第54回日本周産期・新生児医学会学術集会. 東京, 7月.
- 19) 山村菜実, 平田幸広, 岡 和彦, 津田 聡, 堀川真吾, 江島瑠李子, 佐久間大輝, 北村直也, 森 祐介, 大野田章代, 田畑潤也, 野口大斗, 堀谷まどか, 江澤正浩, 小曽根浩一, 黒田 浩, 上田 和, 高野浩邦, 岡本愛光. 卵巣腫瘍合併妊娠に対する腹腔鏡手術に関する検討. 第58回日本産科婦人科内視鏡学会学術講演会. 松山, 8月.
- 20) 原野尚美, 坂本 優, 小池勇輝, 馬屋原健司, 田中忠夫, 岡本愛光. 腹式広汎子宮頸部摘出術 (ART) における Photodynamic Eye (PDE) を用いたセンチネルリンパ節 (SLN) 検出の臨床的検討. 第60回日本婦人科腫瘍学会学術講演会. 京都, 9月.

#### IV. 著 書

- 1) 白石絵莉子. Question 49: がん患者の妊孕性温存はどのように行いますか. 鈴木秋悦(生殖バイオロジー東京シンポジウム), 久保春海(東邦大), 渋谷橋レディースクリニック) 編. 新不妊ケア ABC. 東京: 医歯薬出版, 2019. p.271.

#### V. その他

- 1) 森 祐介, 小曽根浩一, 野口大斗, 田畑潤哉, 堀谷まどか, 江澤正浩, 黒田 浩, 高野浩邦, 三宅美佐代, 中野雅貴, 鈴木正章, 岡本愛光. STICが卵巣ヘイン

プラントせず両側腋窩リンパ節転移を認めた一例. 関東産婦会誌 2018; 55(2): 270.

- 2) Kamii M, Kuroda H, Suzuki K, Isonishi S. Usefulness of ascites cytology for the evaluation of chemotherapy response in ovarian carcinosarcoma. *Cytopathology* 2018; 29(3): 306-8.
- 3) 横須幸太, 日向 悠, 菊池亜弓, 川村 生, 小出直哉, 長尾 充. 腹腔鏡下に診断し治療した傍卵巣嚢腫茎捻転の2例. *東京産婦会誌* 2018; 67(4): 685-9.
- 4) 浅見 環, 松本智恵子, 長田まり絵, 新井未央, 鈴木永純, 松本直樹, 高橋幸男. 開腹ドレナージ術を要した子宮内膜細胞診検査後の骨盤腹膜炎の1例. *埼玉産婦会誌* 2019; 49(1): 8-13.
- 5) 野口大斗, 岡本愛光. 【HPV ワクチンを改めて考える - 接種勧奨の再開に向けて -】 子宮頸がんおよび HPV 関連がんの疫学と予防. *産婦の実際* 2018; 67(9): 941-8.

## 泌尿器科学講座

講座担当教授:	颯川 晋	前立腺癌, 泌尿器悪性腫瘍, 腹腔鏡手術
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 <small>(東京都リハビリテーション病院に外向中)</small>
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 <small>(JR東京総合病院に外向中)</small>
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, 田代康次郎, 本田真理子, 佐々木裕)

当科にて日本人前立腺癌患者手術検体より樹立した新規前立腺癌細胞株 JDCaP のホルモン抵抗株を作成した。JDCaP 皮下移植マウスを去勢し、その後発育した腫瘍を継代し安定系を作成した。現在ホルモン抵抗性獲得機序の解明を引き続き行っている。本研究結果は *Prostate* (2019) に発表した。

- 2) 前立腺癌における血中マイクロ RNA に関する研究 (占部文彦)

国立がん研究センターとの共同研究により、前立腺癌患者および健常者の血液中のマイクロ RNA のプロファイルを解析し、前立腺癌の診断に有用なマイクロ RNA を同定した。本研究の内容は、*Clin Cancer Res* (2019) に発表した。

3) ハンナ型間質性膀胱炎の病因解明と幹細胞治療の有用性を検討 (古田 昭)

2015年10月にハンナ型間質性膀胱炎の重症例が泌尿器科領域で唯一の指定難病に認定された。現在、間質性膀胱炎の病因を他学や学内基礎講座と共同で探求している。また、幹細胞を用いた新規治療法も製薬メーカーと共同で開発中である (どちらもまだ詳細は記載出来ない)。ラットを用いた同種間脂肪幹細胞移植の有効性に関しては *Int. Urogynecol J* 2018; 29(11): 1615-22 に発表した。

2. 臨床的研究

1) 前立腺癌薬物療法に関する後ろ向き研究 (森啓一郎, 伊藤景紀, 田中政俊, 福岡屋航, 木村高弘)

去勢抵抗性前立腺癌に対する薬物療法の効果予測、予後予測に関する後ろ向き研究を行っている。本研究の結果は *Prostate* (2018), *Clin Genitourin Cancer* (2019) に発表した。

2) 腎癌薬物療法に関する研究 (村上雅哉, 山田裕紀)

腎癌薬物療法の効果に関する後ろ向き研究を行っている。これらの結果は、第56回日本癌治療学会学術集会 (2018年10月, 横浜) および日本泌尿器腫瘍学会第4回学術集会 (2018年10月, 横浜) で発表した。

3) 前立腺癌におけるセンチネルリンパ節郭清術の検討 (三木 淳)

前立腺癌における拡大骨盤内リンパ節郭清の具体的な範囲、手技は確立していない。我々は、ICG (インドシアニングリーン) 蛍光法を用いて、前立腺癌のセンチネルリンパ節を同定、解剖学的理解に基づいたリンパ節郭清手技を定型化について検討している。これまでに25例で実施し、90%以上の症例でセンチネルリンパ節を同定、特徴的なリンパ流のパターンを同定した。これまでに、第28回日本泌尿器内視鏡学会 (2014年11月, 福岡), 第103回日本泌尿器科学会総会 (2015年4月, 金沢) で発表した。

4) 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、成長因子を他学と共同で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、*Int Urogynecol J* 2018; 29(7): 961-6 に発表した。

「点検・評価」

2018年も日本泌尿器科学会総会、欧州泌尿器科学会総会、米国泌尿器科学会総会などで我々の研究成果を発表することが出来た。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Hatano T, Atsuta M, Inaba H, Endo K, Egawa S. Effect of everolimus treatment for renal angiomyolipoma associated with tuberous sclerosis complex: an evaluation based on tumor density. *Int J Clin Oncol* 2018; 23(3): 547-52.
- 2) Hatano T, Matsu-Ura T, Mori KI, Inaba H, Endo K, Tamari M, Egawa S. Effect of everolimus treatment for regrown renal angiomyolipoma associated with tuberous sclerosis complex after transcatheter arterial embolization. *Int J Clin Oncol* 2018; 23(6): 1134-9.
- 3) Furuta A, Suzuki Y, Igarashi T, Koike Y, Egawa S, Yoshimura N. Effects of combined treatment of tadalafil and tamsulosin on bladder dysfunction via the inhibition of afferent nerve activities in a rat model of bladder outlet obstruction. *Int Urol Nephrol* 2018; 50(5): 839-44.
- 4) Furuta A, Yamamoto T, Igarashi T, Suzuki Y, Egawa S, Yoshimura N. Bladder wall injection of mesenchymal stem cells ameliorates bladder inflammation, overactivity, and nociception in a chemically induced interstitial cystitis-like rat model. *Int Urogynecol J* 2018; 29(11): 1615-22.
- 5) Furuta A, Yamamoto Tokunori, Suzuki Y, Gotoh Momokazu, Egawa S, Yoshimura N. Comparison of inflammatory urine markers in patients with interstitial cystitis and overactive bladder. *Int Urogynecol J* 2018; 29(7): 961-6.
- 6) Kimura T, Egawa S. Epidemiology of prostate cancer in Asian countries. *Int J Urol* 2018; 25(6): 524-31.
- 7) Sasaki H, Kimura S, Shimada H, Murakami M, Yanagisawa T, Atsuta M, Matsuura T, Yokawa Y, Ishida K, Egawa S. Outcomes of laparoscopic resection of urachal remnants followed by novel umbilicoplasty. *Int Urol Nephrol* 2018; 50(12): 2167-72.
- 8) Miki J, Yanagisawa T, Tsuzuki S, Mori K, Urabe F, Kayano S, Yorozu T, Sato S, Kimura T, Takahashi H, Kishimoto K, Egawa S. Anatomical localization and clinical impact of sentinel lymphnodes based on patterns of pelvic lymphatic drainage in clinically localized prostate cancer. *Prostate* 2018; 78(6): 419-25.

- 9) Kimura S, Soria F, D'Andrea D, Foerster B, Abufaraj M, Vartolomei MD, Karakiewicz PI, Mathieu R, Moschini M, Rink M, Egawa S, Shariat SF, Gust KM. Prognostic value of serum cholinesterase in non-muscle-invasive bladder cancer. *Clin Genitourin Cancer* 2018; 16(6) : e1123-32.
- 10) Murakami M, Kiyota H, Kasai K, Bando S, Kira S, Koide H, Yamada H, Kimura T, Egawa S. Antimicrobial prophylaxis for transurethral resection of bladder tumor: a retrospective comparison of preoperative single-dose administration of piperacillin and tazobactam/piperacillin. *J Infect Chemother* 2018; 24(12) : 954-7.
- 11) Mori K, Kimura T, Ito K, Onuma H, Tanaka M, Matsuura T, Kurokawa G, Iwatani K, Inaba Y, Sakana K, Sasaki H, Miki J, Shimomura T, Miki K, Egawa S. Earlier use of androgen receptor-axis-targeted drugs may improve overall survival in patients with non-metastatic castration-resistant prostate cancer. *Prostate* 2018; 78(10) : 766-72.
- 12) Ito K, Kimura T, Onuma H, Tabata R, Shimomura T, Miki K, Tomita M, Egawa S. Does docetaxel prolong survival of patients with non-metastatic castration-resistant prostate cancer? *Prostate* 2018; 78(7) : 498-505
- 13) Usuba W, Urabe F, Yamato Y, Matsuzaki J, Sasaki H, Takizawa S, Aoki Y, Niida S, Kato K, Egawa S, Chikaraishi T, Fujimoto H, Ochiya T. Circulating miRNA panels for specific and early detection in bladder cancer. *Cancer Sci* 2019; 110(1) : 408-19.
- 14) Fukuokaya W, Kim S, Natsuyama T, Matsuzaki K, Shiomi H, Kitoh H, Utsumi N, Kurosaki H, Inoue M, Akakura K. Significance of prostate-specific antigen kinetics after three-dimensional conformal radiotherapy with androgen deprivation therapy in patients with localized prostate cancer. *Int J Clin Oncol* 2018; 8(7) : 1104-18.
- 15) 三木健太, 木村章嗣, 大沼 源, 阪中啓吾, 佐々木裕, 木村高弘, 鷹橋浩幸, 颯川 晋. 根治放射線照射後の再発前立腺癌病巣に対する救済凍結治療後の排尿機能への影響. *日泌会誌* 2018; 109(4) : 184-93.
- 16) 佐々木裕, 颯川 晋. 【泌尿器内視鏡手術のすべて】前立腺・尿道の手術腹腔鏡下前立腺全摘除術. *臨泌* 2018; 72(4) : 196-202.
- 17) 村上雅哉, 木村高弘, 岩本雅美, 本田真理子, 石井元, 小池祐介, 佐々木裕, 古田 昭, 三木健太, 池上雅博, 颯川 晋. 異時性5臓器5重複癌の1例. *泌紀* 2018; 64(5) : 231-4.
- 18) 柳澤孝文, 三木 淳, 安江圭史, 田中晴郎, 萬 昂士, 鷹橋浩幸, 木村高弘, 岸本幸一, 颯川 晋. 経尿道的膀胱腫瘍一塊切除術の臨床病理学的検討. *Jpn J Endourol* 2018; 31(1) : 100-7.
- 19) 相川浩一, 木村高弘, 小池祐介, 山田裕紀, 颯川 晋. 陰茎折症16例の臨床的特徴と合併症の検討. *日泌会誌* 2018; 109(4) : 204-7.
- 20) 栢野想太郎, 佐々木裕, 木村高弘, 颯川 晋. 後腎性腺腫 (Metanephric adenoma) の2例. *泌紀* 2018; 64(8) : 329-33.

## II. 総 説

- 1) 鈴木康之, 鰐坂志乃, 古田 昭, 小池祐介, 五十嵐太郎. 【生活機能低下高齢者のマネジメント リハビリテーション薬剤管理のススメ】この症状・症候は薬剤性?何を考え, どう対応するか?! 排尿障害. *薬局* 2018; 69(10) : 2995-9.
- 2) 鈴木康之, 鰐坂志乃, 古田 昭, 小池祐介, 五十嵐太郎. 【まるごと 排尿自立指導の最前線-治療&ケア・指導料算定】排尿自立指導 (包括的排尿ケア) の実際 脊髄損傷患者に対する排尿自立指導 *Uro-Lo* 2018; 23(6) : 706-11.
- 3) 波多野孝史. 【泌尿器科医のためのゲノム腫瘍学入門-時代に取り残されるな】母斑症と泌尿器腫瘍. *臨泌* 2018; 72(11) : 918-22.
- 4) 古田 昭, 丸山智子. 【まるごと疾患別泌尿器科の薬剤選択と服薬指導】下部尿路機能障害 過活動膀胱. *Uro-Lo* 2018; 23(4) : 424-8.
- 5) 関戸哲利, 古田 昭, 鳥本一匡, 松川宜久, 前立腺肥大症に伴う膀胱機能障害について考える. *泌外* 2018; 31(12) : 1631-6.
- 6) 三木 淳, 柳澤孝文, 大林広輝. 【エキスパートが本音で語る!膀胱癌診療の最前線】膀胱癌治療の最前線腹腔鏡下膀胱全摘除術. *臨泌* 2018; 72(7) : 538-42.
- 7) 佐々木裕, 颯川 晋. 【泌尿器内視鏡手術のすべて】前立腺・尿道の手術腹腔鏡下前立腺全摘除術. *臨泌* 2018; 72(4) : 196-202.
- 8) Urabe F, Kosaka N, Kimura T, Egawa S, Ochiya T. Extracellular vesicles: toward clinical application in urological cancer treatment. *Int J Urol* 2018; 25(6) : 533-43.

## III. 学会発表

- 1) Egawa S. (Joint Session of the European Association of Urology (EAU) and the Societe Internationale d'Urologie (SIU)) Metastatectomy for urothelial cancer in helpful. EAU18 (33rd Annual European Association of Urology Congress). Copenhagen, 2018 Mar.
- 2) Egawa S. How I screen: geographical differences.

- The 4th Friend of Israel Urological Symposium (FOIU). Tel Aviv, July.
- 3) Egawa S. Is there a role for metastasectomy in mBC? The 4th Friend of Israel Urological Symposium (FOIU). Tel Aviv, July.
  - 4) Egawa S. (World Urology Forum) Definitive therapy for high risk prostate cancer? an Asian consideration. TUA2018 (2018 Taiwan Urological Association Annual Meeting). Taipei, Aug.
  - 5) Miki K, Kimura S, Sasaki H, Egawa S. Salvage cryoablation targeting recurrent lesions after definitive radiotherapy for prostate cancer. 第106回日本泌尿器科学会総会. 京都, 4月.
  - 6) Furuta A, Suzuki Y, Yamamoto T, Yoshimura N, Egawa S. Pathophysiology of interstitial cystitis with or without Hunner lesion. Joint Meeting of the 4th International Consultation on Interstitial Cystitis Japan (ICICJ) and the Annual Meeting of Society of Interstitial Cystitis of Japan (SICJ). Kyoto, Apr.
  - 7) Furuta A, Yamamoto T, Egawa S, Yoshimura N. Urine markers of interstitial cystitis. 16th Urological Association of Asia Congress 2018. Kyoto, Apr.
  - 8) Furuta A, Suzuki Y, Yamamoto T, Yoshimura N, Egawa S. Pathophysiology of interstitial cystitis with or without Hunner lesion. ICS 2018 (International Continence Society 48th Annual Meeting). Philadelphia, Aug.
  - 9) Furuta A, Igarashi T, Suzuki Y, Egawa S, Yoshimura N. Correlation between angiogenesis in bladder tissues and urinary frequency or bladder pain in patients with interstitial cystitis. 13th Pan-Pacific Continence Society. Hualien, Oct.
  - 10) Kimura T, Koike Y, Aikawa K, Kimura S, Mori K, Sasaki H, Miki K, Watanabe K, Saito M, Egawa S. Androgen deprivation therapy causes vitamin K deficiency and decreased bone mineral density in castration-sensitive prostate cancer: a prospective study. AUA2018 (113th American Urological Association Annual Meeting). San Francisco, May.
  - 11) Shimomura T, Kurauchi T, Sakanaka K, Suzuki H, Goto H, Egawa S. Clinical outcome of everolimus against neuroendocrine prostate cancer. 2018 Genitourinary Cancers Symposium. San Francisco, 2018 Feb.
  - 12) Shimomura T, Kurauchi T, Sakanaka K, Kimura T, Egawa S. Neuroendocrine differentiation of prostate cancer and the outcomes of everolimus against neuroendocrine prostate cancer (NEPC). AUA2018 (113th American Urological Association Annual Meeting). San Francisco, May.
  - 13) Shimomura T, Kurauchi T, Sakanaka K, Suzuki H, Goto H, Egawa S. Neuroendocrine differentiation of prostate cancer and clinical outcomes of everolimus against neuroendocrine prostate cancer. 第56回日本癌治療学会学術集会. 横浜, 10月.
  - 14) Shimomura T, Mori K, Hisakane A, Yamamoto T, Onuma H, Inaba H, Hata K, Kimura T, Egawa S. PSA decline predicts survival outcomes of chemo-naïve castration resistant prostate cancer (CRPC) cases treated with androgen receptor signaling axis targeting agent (ARAT). 第56回日本癌治療学会学術集会. 横浜, 10月.
  - 15) Miki J, Yanagisawa T, Tanaka S, Iwatani K, Onuma H, Ito K, Kimura T, Kishimoto K, Egawa S. (Video Session) Introduction of supine extraperitoneal laparoscopic nephroureterectomy without patient repositioning. AUA2018 (113th American Urological Association Annual Meeting). San Francisco, May.
  - 16) Kimura S, Mari A, Foerster B, Vartolomei M, Abufaraj M, Brigati A, Egawa S, Shariat S. Prognostic value of concomitant carcinoma in situ in radical cystectomy specimens on patients with bladder cancer: a meta-analysis of 24,136 patients. EAU18 (33rd Annual European Association of Urology Congress). Copenhagen, 2018 Mar.
  - 17) Yanagisawa T, Miki J, Inaba Y, Iwatani K, Ito K, Onuma H, Mori K, Tanaka S, Sasaki H, Kimura T, Enoki K, Shimizu K, Kishimoto K, Egawa S. Partial nephrectomy versus percutaneous cryoablation for clinical T1b renal tumor. 16th Urological Association of Asia Congress 2018. Kyoto, Apr.
  - 18) Yanagisawa T, Miki J, Yorozu T, Matsukawa A, Inaba Y, Iwatani K, Ito K, Onuma H, Yasue K, Tanaka S, Kimura T, Takahashi H, Kishimoto K, Egawa S. Clinical efficacy of sub-staging and en-bloc TUR specimen for pT1 bladder cancer. 第106回日本泌尿器科学会総会. 京都, 4月.
  - 19) Yanagisawa T, Miki J, Yorozu T, Matsukawa A, Inaba Y, Ito K, Onuma H, Yasue K, Tanaka S, Kimura T, Takahashi H, Kishimoto K, Egawa S. Clinical efficacy of sub-staging and en-bloc TUR specimen for pT1 bladder cancer. AUA2018 (113th American Urological Association Annual Meeting). San Francisco, May.
  - 20) Yanagisawa T, Miki J, Inaba Y, Iwatani K, Ito K, Onuma H, Mori K, Tanaka S, Sasaki H, Kimura T, Shimizu K, Kishimoto K, Egawa S. Partial nephrectomy versus percutaneous cryoablation for clinical T1b renal tumor. AUA2018 (113th American Urological Association Annual Meeting). San Francisco, May.

## V. その他

- 1) 木村高弘. 第 106 回日本泌尿器科学会総会 前立腺がん, 尿路上皮がん, 腎細胞がん 剖検標本に基づく日本人前立腺がんの特徴と治療戦略. Urologic Oncology News 2018; 2: 5.

## 眼 科 学 講 座

講座担当教授	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	神経眼科, 視野, 色覚
	(理化学研究所に留学中)	
准 教 授	吉田 正樹	神経眼科, 眼球運動,
	(東急病院に外向中)	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
	(神奈川リハビリテーション病院に外向中)	
講 師	増田洋一郎	視覚神経生理, 網膜・視神経変性, 白内障, 網膜硝子体
講 師	加畑 好章	網膜硝子体
講 師	後藤 聡	涙器
講 師	高階 博嗣	網膜硝子体
	(東京労災病院に外向中)	
講 師	神野 英生	黄斑疾患, ぶどう膜炎, 網膜硝子体, 眼炎症
講 師	堀口 浩史	神経眼科, 視野, 色覚, 白内障
講 師	小川 俊平	緑内障, 網膜硝子体
	(厚木市立病院に外向中)	

## 教育・研究概要

### I. 神経眼科部門

1. 視神経脊髄炎関連疾患の少年で, 視力が自然軽快した非典型的な症例を報告した。

眼科的検査ならびに MRI 所見から片側性視神経炎が診られ, 血液検査から抗アクアポリン 4 抗体陽性視神経脊髄炎関連疾患と診断された。病勢が軽微なため経過観察としたところ, 1 週間後に視力, 中



心暗点は自然軽快し、20ヶ月後も良好な視力が保たれており、視神経炎の再発もない。

2. 急性発症の視力低下の鑑別診断、視神経炎の加療について概説した。

3. 臨床的側面からみた視神経炎の病態生理について講演した。この中で、日本人における視神経脊髄炎発症リスクに関与するアクアポリン4の promoter region の多型を報告し、視神経脊髄炎と重症筋無力症が合併した2例も報告した。また、癌に対する分子標的薬、免疫抑制薬、生物学的製剤などの新規薬剤による薬剤性視神経症の最近の話題について講演した。

4. Leber 遺伝性視神経症の日本人患者の特徴とイデベノンの治験について報告した。また、IgG4 関連副鼻腔炎に伴った IgG4 関連浸潤性視神経症の症例、非外傷性眼窩骨膜下出血の MRI 所見について報告した。

## II. 眼腫瘍・病理・形態部門

1. ナビゲーションシステムを併用して眼窩腫瘍摘出術を施行した眼窩海綿状血管腫の1例、涙道内視鏡で発見された涙嚢腫瘍の2例を報告した。

2. 化学療法単独で加療された視神経膠腫36名の視機能予後、生命予後を報告した。10年生存率は90%超であった。また、視神経膠腫と当初診断されるも、後に診断が変わった症例を報告した。それらは、急性リンパ性白血病再発時の浸潤性視神経症、von Hippel-Lindau 病に合併した視神経血管腫、視交叉の medulloepithelioma であった。

## 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β拮抗点眼液が古くから使用されてきた。これまで1日2回の点眼が必要であったが、近年1日1回で24時間眼圧下降作用を示す点眼薬が数種類上市されるようになった。しかし、いずれもゲル製剤であった為、眼刺激や霧視などが課題となっていた。カルテオロール塩酸塩持続性点眼液 (ミケラン<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. 弱視斜視部門

MRI 拡散強調画像は、脳内の軸索を非侵襲的に評価可能である。斜視手術の既往のある斜視群と、

健常群における脳内軸索構造変化を拡散強調画像により検討した。おもな連絡線維のなかで、両側後頭葉の連絡線維である Major Forceps において軸索構造の視標となる Fractional Anisotropy (FA) 値が、斜視群において有意に減少していた。斜視群におけるこの FA 値の低下は、左右後頭葉の連絡における構造的変化を反映するものと推察された。

## VI. 視覚神経生理部門

眼疾患により視覚野および視路に変化がもたらされることは機能的磁気共鳴画像法 (fMRI: functional MRI) や、拡散強調画像法 (dMRI: diffusion MRI) により明らかになってきている。非侵襲的にヒトの脳構造変化を知るための新たな手法として、近年 quantitative MRI (qMRI) が開発され、我々はその安定した撮像と患者への応用を試みている。qMRI では従来の MRI の撮像方法で直接計測することができなかった T1 値を計測することが可能である。得られた T1 値から脳画像で得ることの出来る単位 (ボクセル) 辺りの細胞組成を推定することが可能である。

## VII. 網膜硝子体部門

硝子体手術システムとして、従来の 20 ゲージシステム以外に 25, 23, 27 ゲージシステムが開発され、硝子体手術の低侵襲化に貢献している。我々はこれらの各システムを導入しており、25 ゲージ、23 ゲージシステムを用いて黄斑円孔、網膜前膜、黄斑浮腫などの黄斑疾患や網膜剥離に低侵襲手術を行っている。症例により各システムを使い分けて低侵襲な硝子体手術を目指して手術を行い良好な視力成績を収めている。白内障・硝子体同時手術においては光学部径が 7 mm の眼内レンズを使用し、手術中の視認性の向上やガス置換時の眼内レンズの安定性についての検討を行っている。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。

## VIII. ぶどう膜部門

各種典型・非典型的なぶどう膜炎症例を検討し、TNF 阻害剤の使用法や適応について研究している。

## IX. 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。

## X. 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。

## XI. 眼形成部門

1. 上眼瞼挙筋の脂肪変性が退行性眼瞼下垂の手術成績に与える影響について報告した。
2. 眼瞼下垂手術法である経皮膚法と経結膜法の成績の違いを報告した。
3. ナビゲーションシステムを用いた鼻内法 DCR の有用性について講演した。

## 「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) 寺内 稔, 小川俊平, 中野 匡. 黄斑浮腫を伴う網膜静脈分枝閉塞症に対するラニズマブ初回および PRN 投与の短期治療成績. あたらしい眼科 2018; 35(2): 263-6.
- 2) Sasano H, Obana A<sup>1)2)</sup>, Sharifzadeh M<sup>3)</sup>, Bernstein PS<sup>3)</sup>, Okazaki S<sup>2)</sup>(<sup>2</sup> Hamamatsu Univ Sch Med), Gohto Y<sup>1)</sup>, Seto T<sup>1)</sup>(<sup>1</sup> Seirei Hamamatsu General Hosp), Gellermann W<sup>3)</sup>(<sup>3</sup> Univ Utah). Optical de-

- tection of macular pigment formation in premature infants. *Trans Vis Sci Technol* 2018; 7(4) : 3.
- 3) Shoji N, Arakaki Y, Nakamoto K, Yamamoto T, Kuwayama Y; Collaborative Bleb-related Infection Incidence and Treatment Study Group (Noro T, et al). Efficacy of predetermined therapeutic measures against bleb-related infection in the Collaborative Bleb-related Infection Incidence and Treatment Study. *Acta Ophthalmol* 2018; 96(2) : e229-36.
  - 4) Yoshimine S, Ogawa S, Horiguchi H, Terao M (Yamaguchi Univ), Miyazaki A<sup>1)</sup>, Matsumoto K<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> Tamagawa Univ), Tsuneoka H, Nakano T, Masuda Y, Pestilli F (Indiana Univ). Age-related macular degeneration affects the optic radiation white matter projecting to locations of retinal damage. *Brain Struct Funct* 2018; 223(8) : 3889-900.
  - 5) Terauchi Y, Horiguchi H, Shiba T. The pharmacological mydriatic pupil-to-limbal diameter ratio as an intuitive predictor for the risk of intraoperative floppy iris syndrome. *J Ophthalmol* 2018; 2018 : 2837934.
  - 6) Masuda Y, Iwaki H (Iwaki Eye Clin), Kato N, Watanabe A, Takada A, Okamoto T (Nakamurabashi Eye Clin), Oki K (Oki Eye Clin), Nakano T, Tsuneoka H. The safety and efficacy of phaco-sleeve irrigation-assisted hydrodissection during femtosecond laser-assisted cataract surgery. *Clin Ophthalmol* 2018; 12 : 1829-35.
  - 7) 高田有希子, 渡邊 朗, 増田洋一郎, 岩城久泰 (いわき眼科クリニック), 常岡 寛, 中野 匡. フェムトセカンドレーザー白内障手術後の角膜変化への影響因子の検討. *IOL & RS* 2019; 33(1) : 91-8.
  - 8) Kato N, Masuda Y, Oki K (Oki Eye Clin), Iwaki H (Iwaki Eye Clin), Tsuneoka H. Influence of irrigation dynamic pressure assisted-hydrodissection on the intraocular pressure and the posterior chamber-anterior hyaloid membrane barrier during cataract surgery. *Jpn J Ophthalmol* 2019; 63(2) : 221-8.
  - 9) Omoto S, Hayashi T, Matsuno H, Higa H, Kameya S, Sengoku R, Takahashi-Fujigasaki J, Murayama S, Iguchi Y. Neuronal intranuclear hyaline inclusion disease presenting with childhood onset night blindness associated with progressive retinal dystrophy. *J Neurol Sci* 2018; 388 : 84-6.
  - 10) Hosono K, Nishina S, Yokoi T, Katagiri S, Saitsu H, Kurata K, Miyamichi D, Hikoya A, Mizobuchi K, Nakano T, Minoshima S, Fukami M, Kondo H, Sato M, Hayashi T, Azuma N, Hotta Y. Molecular diagnosis of 34 Japanese families with leber congenital amaurosis using targeted next generation sequencing. *Sci Rep* 2018; 8(1) : 8279.
  - 11) Kondo H, Oku K, Katagiri S, Hayashi T, Nakano T, Iwata A, Kuniyoshi K, Kusaka S, Hiyoshi A, Uchio R, Kondo M, Oishi N, Kameya S, Mizota A, Naoi N, Ueno S, Terasaki H, Morimoto T, Iwaki M, Fujinami K, Tsunoda K, Shinoda K, Iwata T. Novel mutations in *RS1* gene in Japanese patients with X-linked congenital retinoschisis. *Hum Genome Var* 2019; 6 : 3.
  - 12) Suzuki K, Gocho K, Akeo K, Kikuchi S, Kubota D, Katagiri S, Fujinami K, Tsunoda K, Iwata T, Yamaki K, Igarashi T, Nakano T, Takahashi H, Hayashi T, Kameya S. High-resolution retinal imaging reveals preserved cone photoreceptor density and choroidal thickness in female carriers of choroideremia. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina* 2019; 50(2) : 76-85.
  - 13) Mizobuchi K, Katagiri S, Hayashi T, Yoshitake K, Fujinami K, Kuniyoshi K, Mishima R, Tsunoda K, Iwata T, Nakano T. Clinical findings of end-stage retinitis pigmentosa with a homozygous PDE6A variant (p.R653X). *Am J Ophthalmol Case Rep* 2018; 13 : 110-5.
  - 14) 小笠原幹英, 敷島敬悟, 中野 匡. 結膜弛緩症を伴った加齢下眼瞼内反症に対する経球結膜眼瞼通糸埋没法手術. *臨眼* 2018; 72(5) : 633-40.
  - 15) Katagiri S, Hayashi T, Mizobuchi K, Yoshitake K, Iwata T, Nakano T. Autosomal dominant retinitis pigmentosa with macular involvement associated with a disease haplotype that included a novel PRPH2 variant (p.Cys250Gly). *Ophthalmic Genet* 2018; 39(3) : 357-65.
  - 16) Katagiri S, Iwasa M, Hayashi T, Hosono K, Yamashita T, Kuniyoshi K, Ueno S, Kondo M, Ueyama H, Ogita H, Shichida Y, Inagaki H, Kurahashi H, Kondo H, Ohji M, Hotta Y, Nakano T. Genotype determination of the *OPN1LW/OPN1MW* genes: novel disease-causing mechanisms in Japanese patients with blue cone monochromacy. *Sci Rep* 2018; 8(1) : 11507.
  - 17) Katagiri S, Hayashi T, Yoshitake K, Murai N, Matsui Z, Kubo H, Satoh H, Matsufuji S, Takamura T, Yokoo T, Omori Y, Furukawa T, Iwata T, Nakano T. Compound heterozygous splice site variants in the *SCLT1* gene highlight an additional candidate locus for Senior-Løken syndrome. *Sci Rep* 2018; 8(1) : 16733.
  - 18) Katagiri S, Hosono K, Hayashi T, Kurata K, Mizobuchi K, Matsuura T, Yoshitake K, Iwata T, Nakano T, Hotta Y. Early onset flecked retinal dystrophy associated with new compound heterozygous *RPE65*

variants. *Mol Vis* 2018; 24: 286-96.

- 19) Inoue S, Kawashima M, Hiratsuka Y, Nakano T, Tamura H, Ono K, Murakami A, Tsubota K, Yamada M. Assessment of physical inactivity and locomotor dysfunction in adults with visual impairment. *Sci Rep* 2018; 8(1): 12032.
- 20) Matsuda H, Sakai T, Takahashi Y (Aichi Med Univ), Nakamura M, Nakano T. Influence of fatty deposits in the levator aponeurosis/levator palpebrae superioris muscle on outcomes of aponeurotic repair in a Japanese population. *Eye (Lond)*. 2018; 32(12): 1845-50.

## II. 総説

- 1) 増田洋一郎. 手術手技のコツ 超音波チップスリーブ灌流によるハイドロダイセクション. *眼科手術* 2019; 32(1): 90-3.
- 2) 林 孝彰. 【網膜変性診療の未来予想図】研究倫理と遺伝カウンセリング, 社会とのかかわり. *あたらしい眼科* 2018; 35(4): 437-45.
- 3) 中野 匡. 職域における眼科健診の重要性. *産業医レビュー* 2018; 31(2): 153-63.

## III. 学会発表

- 1) Ogawa S, Pestilli F, Yoshimine S, Horiguchi H, Terao M (Yamaguchi Univ), Makino T, Matsumoto K (Tamagawa Univ), Nakano T, Masuda Y. (Poster) Profound effect of age-related macular degeneration on visual acuity and the white matter projecting to locations of retinal damage. ARVO (Association for Research in Vision and Ophthalmology) Annual Meeting 2018. Honolulu, May.
- 2) Ogawa S, Yoshikawa K (Yoshikawa Eye Clin), Itoh Y, Tanabe Y, Nakano T. (Poster) Segmentation and clustering macular retina layers by spectral domain-optical coherent tomography. 23rd International Visual Field & Imaging Symposium. Kanazawa, May.
- 3) Itoh Y, Yoshikawa K (Yoshikawa Eye Clin), Ogawa S, Nakano T. (Poster) Relationship between rim width and nerve-fiber layer thickness in normal tension glaucoma (Best Poster). 23rd International Visual Field & Imaging Symposium. Kanazawa, May.
- 4) Watanabe T, Itoh Y, Nakano T, Ogawa S. (Poster) Evaluation of the Humphrey SITA Faster in glaucoma. WOC (World Ophthalmology Congress) 2018. Barcelona, June.
- 5) 三島麗美, 小川俊平, 吉川啓司, 伊藤義徳, 中野 匡. (口頭) Peripapillary retinal schisis の網膜自動セグメンテーション精度への影響. 第29回日本緑内障学会.

新潟, 9月.

- 6) 窪田匡臣, 吉川啓司 (吉川眼科), 伊藤義徳, 小川俊平, 渡邊友之, 中野 匡. (口頭) 角膜 Hysteresis の眼圧測定への影響. 第72回日本臨床眼科学会. 東京, 10月.
- 7) 三島麗美, 小川俊平, 吉川啓司 (吉川眼科), 伊藤義徳, 中野 匡. (口頭) Peripapillary retinal schisis の病態診断における spectral domain OCT の有用性. 第72回日本臨床眼科学会. 東京, 10月.
- 8) 小川俊平, 増田洋一郎, 竹村浩昌 (CiNET), 宮崎淳<sup>1)</sup>, 松元健二<sup>1)</sup>(<sup>1</sup> 玉川大), 林 孝彰, 敷島敬悟, 中野 匡. (口頭) 先天発症若年性黄斑変性における視索, 視放線の拡散強調 MRI 変化. 第56回日本神経眼科学会総会. 神戸, 12月.
- 9) Mishima R, Ogawa S, Yoshikawa K (Yoshikawa Eye Clin), Itoh Y, Watanabe T, Nakano T. (Poster) Effect of peripapillary retinoschisis on retinal layer thickness measurement in glaucoma and glaucoma suspect. 8th World Glaucoma Congress (WGC-2019). Melbourne, Mar.
- 10) 高階博嗣, 渡辺 朗, 中野 匡. (口頭) 血管内皮細胞増殖因子阻害剤の投与後に残存した局所性浮腫の評価. 第72回日本臨床眼科学会. 東京, 10月.
- 11) Sasano H, Obana A<sup>1)2)</sup>, Sharifzadeh M<sup>3)</sup>, Bernstein PS<sup>3)</sup>, Okazaki S<sup>2)</sup>(<sup>2</sup> Hamamatsu Univ Sch Med), Gohto Y<sup>1)</sup>, Seto T<sup>1)</sup>(<sup>1</sup> Seirei Hamamatsu General Hosp), Gellermann W<sup>3)</sup>(<sup>3</sup> Utah Univ). (Poster) Macular pigment formation in premature infants evaluated by fundus reflectometry. BON (Brain and Ocular Nutrition) Conference 2018. Cambridge, July.
- 12) 敷島敬悟. (シンポジウム 5: 視神経炎の基礎 - 臨床研究最前線) 視神経炎の病態 - 臨床的側面から. 第122回日本眼科学会総会. 大阪, 4月.
- 13) Yamawaki Y, Watanabe T, Terauchi R, Kubota M, Watanabe A, Nakano T. (Poster) Preoperative detection of posterior capsule rupture with anterior optical coherence tomography in a patient with a traumatic cataract: a case report. APAO 2019 (The 34th Congress of Asia-Pacific Academy of Ophthalmology). Bangkok, Mar.
- 14) 増田洋一郎. (シンポジウム: 構造と機能から考える疾患) 脳視覚野の構造と機能から考える網膜ジストロフィ. 第7回日本視野学会学術集会. 金沢, 5月.
- 15) 増田洋一郎, 大木孝太郎 (大木眼科), 渡辺 朗, 柴 琢也, 岩城久泰 (いわき眼科クリニック), 水野貴也<sup>1)</sup>, 山田悠太<sup>1)</sup>(<sup>1</sup> 東京工業大), 中野 匡. (Best of JSCRS) フェムトセカンドレーザー白内障手術における水晶体嚢内ガス誘発 Capsular Block Syndrome. 第33回 JSCRS 学術総会, 東京, 6月.

- 16) 神野英生. (インストラクションコース 19: 白内障術中, 術後合併症に対する硝子体手術) 後囊破損・核落下. 第 42 回日本眼科手術学会学術総会. 横浜, 2 月.
- 17) 林 孝彰. (シンポジウム 6: 小児網膜変性疾患の病態と診断) 診断に苦慮する小児期発症の網膜ジストロフィ. 第 72 回日本臨床眼科学会. 東京, 10 月.
- 18) 堀口浩史. 視覚系の構造 Visual System Architecture. 第 546 回慈眼会. 東京, 7 月.
- 19) 松田弘道. (口頭) 経結膜眼瞼挙筋腱膜タッキングの手術成績. 第 6 回日本眼形成再建外科学会学術集会. 東京, 6 月.
- 20) 松田弘道. (シンポジウム 1: DCR で涙嚢炎一撃〜我ら涙道戦隊 DC レンジャー (DC Rangers)) ナビゲーションシステムを用いた鼻内法 DCR. 第 7 回日本涙液・涙道学会総会. 東京, 7 月.
- (金沢大), 中野 匡. Round Table Discussion: 緑内障治療の将来を語る. あたらしい眼科 2019; 36(2): 1-5.

#### IV. 著 書

- 1) 敷島敬悟. よくみる眼症候と鑑別診断 3. 急激な視力低下 (急に見えなくなる). 大橋裕一 (愛媛大), 村上 晶 (順天堂大) 編. 眼科疾患最新の治療 2019-2021. 東京: 南江堂, 2019. p.52-3.
- 2) 敷島敬悟. IV. その他の疾患 (4) 神経眼科疾患 3. 視神経炎. 大橋裕一 (愛媛大), 村上 晶 (順天堂大) 編. 眼科疾患最新の治療 2019-2021. 東京: 南江堂, 2019. p.323.
- 3) 郡司久人. 5 章: 眼内レンズの摘出交換 1. スパイルカット法. 大鹿哲郎 (筑波大), 須藤史子 (東京女子医科大) 編. 眼科スゴ技白内障手術: 第一線で活躍するサージャンの手技, 最新デバイスがわかる! 東京: メディカ出版, 2018. p.170-6.
- 4) 吉田正樹. 第 28 章: 画像診断検査. 和田直子 (林眼科医院), 小林昭子 (東京医科大), 中川真紀 (帝京大), 若山暁美 (近畿大) 編. 視能検査学: 視能学エキスパート. 東京: 医学書院, 2018. p.285-91.

#### V. その他

- 1) 敷島敬悟. 序論: 眼疾患とバイオマーカー. 日の眼科 2018; 89(5): 577-8.
- 2) 敷島敬悟. 編集企画にあたって: イチからはじめる神経眼科診療. OCULISTA 2018; 61: 前付 1.
- 3) 増田洋一郎. 眼内レンズセミナー フェムトセカンドレーザー白内障手術におけるガス形成誘発 Capsular Block Syndrome. あたらしい眼科 2019; 36(3): 369-70.
- 4) 山本哲也 (岐阜大), 岩瀬愛子 (たじみ岩瀬眼科), 大久保真司 (おおくぼ眼科クリニック, 金沢大), 中野 匡. 治療継続率向上のためのアプローチ. Fronti Glaucoma 2018; 56: 29-39.
- 5) 山本哲也 (岐阜大), 木内良明 (広島大), 杉山和久

## 耳鼻咽喉科学講座

講座担当教授	小島 博己	中耳疾患の病態と手術、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
教授	山本 裕	側頭骨外科、中耳疾患
教授	飯田 誠	鼻・副鼻腔疾患の病態と手術、アレルギー疾患
教授	千葉伸太郎 <small>(太田睡眠科学センターに出自中)</small>	口腔咽頭、睡眠
准教授	中島 庸也 <small>(東京歯科大学市川総合病院に出自中)</small>	口腔咽頭、感染症
准教授	志和 正紀 <small>(豊島病院に出自中)</small>	中耳疾患の病態と手術
准教授	飯村 慈朗 <small>(東京歯科大学市川総合病院に出自中)</small>	鼻・副鼻腔疾患の病態と手術、アレルギー疾患
講師	櫻井 結華	内耳、聴覚
講師	浅香 大也	鼻・副鼻腔疾患の病態と手術、アレルギー疾患
講師	近澤 仁志	中耳疾患・平衡機能
講師	福田 智美	中耳疾患の基礎的研究
講師	濱 孝憲	頭頸部腫瘍
講師	山本 和央	中耳疾患の病態と手術、再生医学
講師	森 恵莉	鼻・副鼻腔疾患の病態と手術、嗅覚障害
講師	小森 学	中耳疾患の病態と手術

### 教育・研究概要

#### I. 臨床および基礎研究

##### 1. 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おり、現在までに数例の細胞シート移植を施行、現在その効果を評価中であり、臨床応用に向けて順調に研究が進んでいる。また当院で多数行っ

ている真珠腫手術の検体をもとに遺伝子学および免疫組織学的な基礎研究を多角的にすすめている。中耳・側頭骨手術は年間およそ 300 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である。それらの手術データは、データベースとして管理し、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。加えて人工聴覚器手術、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蓋底病変に対する頭蓋底手術にも積極的に対応している。

神経耳科領域では、前庭誘発筋電位 (c-VEMP, o-VEMP) による球形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、Video Head Impulse Test (vHIT) も導入し、さらなる診断治療の充実をはかっている。さらに、メニエール病に対する MRI 評価方法についても検討中である。

##### 2. 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は関連病院も合わせると年間 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上で施行し、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ものであり、その効果が期待されている。また嗅上皮再生におけるインスリンシグナルの制御機構についてマウスを用いて解析している。好酸球性鼻副鼻腔炎では、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。スギ花粉症に対しては、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。

### 3. 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）を中心にしている。その選択は、癌の局在、進行度、社会的背景、年齢、Performance Status を考慮した上、頭頸部癌診療ガイドラインに沿った形で決定している。年間手術件数は悪性腫瘍約 200 件、良性腫瘍約 120 件にのぼる。そのうち嚥下、構音、形態等の機能保持を目的とした遊離皮弁移植を用いた再建術も 70 件ほどになる。また悪性腫瘍に対する放射線治療も年間 200 件ほど行っている。頭頸部腫瘍にたずさわる関係各科との定期的なカンファレンスを通じて安全かつ確実な医療の提供を念頭に置き診療している。鼻腔悪性腫瘍に対する経鼻内視鏡技術の応用、内視鏡科との合同での早期咽頭癌に対する経口的アプローチによる切除術、喉頭摘出後のプロテアーゼ挿入など先進的な医療も積極的に行っている。また、日本臨床腫瘍研究グループ（頭頸部がんグループ）の主要参加施設として放射線・抗がん剤併用療法の治療開発に関わる臨床試験に積極的に参加している。基礎研究に関しては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。

### 4. 音声・嚥下機能領域

声帯ポリープ・ポリープ様声帯・声帯嚢胞に対し、全身麻酔下にマイクロフラップ法を用いたラリソグマイクロサージェリーを行っている。病変の小さい症例や全身麻酔下手術が困難な声帯ポリープ症例に関して、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。また、手術前後の音響分析・空気力学的検査・Voice Handicap Index (VHI) を用いた比較を行うことにより、手術適応及び術式決定ができるよう検討を行っている。片側性声帯麻痺に対しては、声門間隙の少ない症例

に対してはアテロコラーゲンの声帯内注入術による外来日帰り手術を行い、声門間隙の大きい症例に対しては局所麻酔下での喉頭枠組み手術を行っている。痙攣性発声障害に対し、ボツリヌストキシン注入術を倫理委員会の承認のもと行っている。症例は増加傾向にあり、今後の発展が期待される。嚥下障害の診療は、神経内科、リハビリテーション科などの診療科、および看護師をはじめとするコメディカルと連携し、嚥下内視鏡および嚥下造影検査などをもとに症例の評価を行っている。頭頸部外科手術後の嚥下訓練に当科言語聴覚士が積極的に関わり、各種学会発表も行っている。

### 5. 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、代替え治療とされる外科治療では、phase1 とされる、鼻、咽頭の軟組織手術、phase2 に位置する顎顔面手術について、低侵襲の新しい手術法の開発、さらに解剖学的視点と呼吸調節の視点から病態を考慮した手術適応基準の作成を太田睡眠科学センターと共同で試みている。また、鼻呼吸の睡眠調節への関連について明らかにするため、睡眠中の Nasal cycle について生理学的実験を、さらにアレルギー炎症の睡眠覚醒調節について基礎実験をスタンフォード大学と共同で研究している。また、次世代の医療改革の一部として注目されている遠隔睡眠医療について、遠隔睡眠検査、多くの診療科が同時に診療に参加する遠隔診療、診療共有データベース構築、遠隔睡眠医療ネットワーク構築を太田睡眠科学センターと共同で行っている。

## II. 学生教育

当教室では、大学のカリキュラムに沿い、各学年での臨床医学教育に教室員が関わっている。コース医学総論 I のユニット「Early clinical exposure I・II」、4 年生系統講義（コース臨床医学 I）、基本的臨床技能実習、全科臨床実習、診療参加型臨床実習、

コース研究室配属，テュートリアル，各種試験に協力し，医学生の教育に関わっている。

## 〔点検・評価〕

### 1. 公的研究費

文部科学省科学研究費助成事業は，合計12課題（基盤研究5課題，若手研究5課題，挑戦的研究（萌芽）1課題，研究活動スタート支援1課題，継続，延長を含む）が採択された。また，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。次年度以降も引き続き研究活動を継続していく。

### 2. 他大学との交流

大阪大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科教室との「OJENT」，東北大学耳鼻咽喉・頭頸部外科学教室との「青葉・愛宕耳鼻咽喉科研究会」を年1回定期的に開催している。これらの研究会では，各々の講座から各専門班の臨床・研究状況を発表し，活発な議論が行われ，互いの学術的および臨床技能レベルを向上させるために有意義な会となっている。今後も継続する予定である。

### 3. 臨床研究および臨床応用

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た。喉頭・音声領域では日帰り手術としての喉頭疾患への手術の確立を目指している。反回神経麻痺に対するアテロコラーゲン注入術の成績も安定している。また，痙攣性発声障害に対するボツリヌス toxin 注射も良好な症状改善が認められている。睡眠時無呼吸においては，精神神経科，呼吸器内科，歯科などと総合的な診断と治療を行うため，専門外来と PSG のための専用ベッド（2床）が稼働している。現在は，特に顎顔面形態について画像処理を行い，軟組織と骨組織の点から分析や，鼻閉が睡眠時の無呼吸に及ぼす影響の検討を行っている。これらの活動を基に今後も質の高い臨床活動を行う予定である。

## 4. 学生教育

今年度も大学のカリキュラムに沿って学生の臨床医学教育に関わってきた。次年度以降も，大学の教育方針をふまえ，積極的に教育活動を行っていく予定である。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Takaishi S, Saito S, Kamada M, Otori N, Kojima H, Ozawa K, Takaiwa F. Evaluation of basophil activation caused by transgenic rice seeds expressing whole T cell epitopes of the major Japanese cedar pollen allergens. *Clin Transl Allergy* 2019; 9: 11.
- 2) Rikitake M, Sampei S, Komori M, Sakurai Y, Kojima H. Bilateral deafness as a complication of the vaccination—a case report. *Int Tinnitus J* 2018; 22(1) : 19-22.
- 3) Komori M, Tada T, Koizumi H, Takahashi M, Sampei S, Morino T, Motegi M, Miura M, Yamamoto K, Sakurai Y, Yaguchi Y, Yamamoto Y, Kojima H. Practical analysis of pars flaccida cholesteatoma with classification and staging system proposed by Japan Otolaryngological Society: a comparative study. *Acta Otolaryngol* 2018; 138(11) : 977-80.
- 4) Morino T, Takagi R, Yamamoto K, Kojima H, Yamamoto M. Explant culture of oral mucosal epithelial cells for fabricating transplantable epithelial cell sheet. *Regen Ther* 2018; 10: 36-45.
- 5) Nakayama T, Sugimoto N, Okada N, Tsurumoto T, Mitsuyoshi R, Takaishi S, Asaka D, Kojima H, Yoshikawa M, Tanaka Y, Haruna SI. JESREC score and mucosal eosinophilia can predict endotypes of chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Auris Nasus Larynx* 2019; 46(3) : 374-83. Epub 2018 Sep 19.
- 6) Sugimoto N, Nakayama T, Kasai Y, Asaka D, Mitsuyoshi R, Tsurumoto T, Takaishi S, Omae S, Kojima H, Tanaka Y, Haruna SI. The role of ADAM-like decysin 1 in non-eosinophilic chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Acta Otolaryngol* 2018; 138(9) : 830-6.
- 7) Kuboki A, Kikuchi S, Asaka D, Onda N, Nakayama T, Kojima H, Otori N. Nasal silicone splints and quilting sutures using a septum stitch device following septoplasty: a prospective comparative study. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2018; 275(7) : 1803-9.
- 8) Nakayama T, Asaka D, Kuboki A, Okushi T, Kojima H. Impact of residual frontal recess cells on frontal sinusitis after endoscopic sinus surgery. *Eur Arch*



Otorhinolaryngol 2018; 275(7) : 1795-801.

- 9) 鄭 雅誠, 森 恵莉, 関根瑠美, 倉島彩子, 杉田佑伊子, 宇野匡祐, 松脇由典, 小島博己, 鴻 信義. 外傷性嗅覚障害における治療改善因子. 日鼻科会誌 2018; 57(4) : 581-9.
- 10) 結束 寿, 黒柳拓樹, 阿久津泰伴, 竹下直宏, 原山幸久, 志村英二, 濱 孝憲. 透析患者の頭頸部癌再建手術症例の検討. 耳鼻展望 2018; 61(5) : 256-61.
- 11) 武田桃子, 森 恵莉, 飯村慈朗, 浅香大也, 波多野篤, 鴻 信義. 当院における歯性上顎洞炎の臨床的検討. 耳鼻展望 2018; 61(4) : 202-8.
- 12) 永井萌南美, 森 恵莉, 杉田佑伊子, 鄭 雅誠, 倉島彩子, 関根瑠美, 満山知恵子, 鴻 信義, 小島博己. 感冒後嗅覚障害の嗅素別評価と予後について. 耳鼻展望 2018; 61(3) : 150-6.

## II. 総 説

- 1) 小島博己. 培養鼻腔粘膜上皮細胞を用いた細胞治療による中耳粘膜再生医療研究の実現化. 日耳鼻会報 2019; 122(2) : 121-5.
- 2) 小島博己. 中耳粘膜の再生医療. 耳鼻臨床 2018; 111(6) : 369-76.
- 3) 小島博己. 耳小骨再建術. 日耳鼻会報 2018; 121(5) : 651-5.
- 4) 鴻 信義. 安全な ESS のための基本手技. 日耳鼻会報 2018; 121(11) : 1405-10.
- 5) 鴻 信義. 内視鏡下鼻内副鼻腔手術のピットフォール. 日耳鼻会報 2018; 121(8) : 1125-7.
- 6) 浅香大也. 歯性上顎洞炎の対応. 耳鼻咽喉科医の立場から. 日歯評論 2018; 78(10) : 127-32.
- 7) 濱 孝憲. 【ちょっと気になる頭頸部癌化学療法】外来化学療法のメリットとデメリット. JOHNS 2018; 34(8) : 995-7.
- 8) 山本和央. 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. Otol Japan 2018; 28(3) : 133-8.
- 9) 森 恵莉. 【パーキンソン病と嗅覚の関係について】耳鼻咽喉科診療における嗅覚障害. におい・かおり環境会誌 2018; 49(6) : 357-62.
- 10) 森野常太郎, 小島博己. 患者まで届いている再生医療. 中耳粘膜再生治療. 培養鼻腔粘膜上皮細胞シートを用いた日本発の再生医療. 再生医療 2018; 17(4) : 422-8.

## III. 学会発表

- 1) 小島博己. (シンポジウム 3 : AMED 研究 : 耳科学・神経耳科学). 中耳粘膜再生医療の実現化ハイウェイ. 第 119 回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会. 横浜, 6 月. [日耳鼻会報 2018; 121(4) : 373]

- 2) 小島博己. (シンポジウム 2 : 再生医療の未来) 培養鼻腔粘膜上皮細胞シートによる中耳粘膜再生治療と製造販売に向けた試み. 第 28 回日本耳科学会総会・学術講演会. 大阪, 10 月. [Otol Japan 2018; 28(4) : 205]
- 3) 鴻 信義. (教育セミナー 3) ESS の基本手技. 副損傷の回避と起きてしまった時の対応. 第 80 回耳鼻咽喉科臨床学会総会・学術講演会. 横浜, 6 月. [耳鼻臨床補冊 2018; 補冊 153 : 53]
- 4) 福田智美, 穂山直太郎, 高橋昌寛, 小島博己. KGF 過剰発現誘導性中耳真珠腫モデルにおける表皮前駆細胞増殖誘導機構の解析. 第 28 回日本耳科学会総会・学術講演会. 大阪, 10 月. [Otol Japan 2018; 28(4) : 489]
- 5) 森 恵莉. (ランチョンセミナー 2 : 好酸球性副鼻腔炎に対する手術戦略) 好酸球性副鼻腔炎に対する手術戦略～手技の紹介, 術野確保のコツ, 出血のコントロール～. 第 57 回日本鼻科学会総会・学術講演会. 旭川, 9 月. [日鼻科会誌 2018; 57(3) : 229]
- 6) 森恵莉. (感染症シンポジウム : 多職種で挑む致死性感染症) 急性浸潤性副鼻腔真菌症. 第 6 回日本耳鼻咽喉科感染症・エアロゾル学会総会・学術講演会. 金沢, 9 月. [日耳鼻感染症エアロゾル会誌 2018; 6(3) : 33]
- 7) 志村英二, 阿久津泰伴, 竹下直宏, 結束 寿, 原山幸久, 濱 孝憲. 当科におけるニボルマブの使用経験. 第 42 回日本頭頸部癌学会. 東京, 6 月. [頭頸部癌 2018; 44(2) : 212]
- 8) 長岡真人, 濱 孝憲, 阿久津泰伴, 竹下直宏, 結束 寿, 原山幸久, 小島博己. 当院における舌癌の長期治療成績と予後因子の検討. 第 42 回日本頭頸部癌学会. 東京, 6 月. [頭頸部癌 2018; 44(2) : 164]
- 9) 茂木雅臣, 多田剛志, 栗原 渉, 高橋昌寛, 三瓶紗弥香, 佐野博美, 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. 当科の後天性真珠腫症例の検討. 中耳真珠腫進展度分類 2015 年改訂案を用いた分析. 第 28 回日本耳科学会総会・学術講演会. 大阪, 10 月. [Otol Japan 2018; 28(4) : 466]
- 10) 小泉博美, 多田剛志, 高橋昌寛, 三瓶紗弥香, 森野常太郎, 茂木雅臣, 三浦正寛, 小森 学, 山本和央, 櫻井結華, 山本 裕, 小島博己. 当科の後天性中耳真珠腫 Stage III 症例の検討. 進展度分類 2015 年改訂案を用いた分析. 第 28 回日本耳科学会総会・学術講演会. 大阪, 10 月. [Otol Japan 2018; 28(4) : 465]
- 11) 大村和弘, 濱 孝憲, 穴澤卯太郎, 宮下恵祐, 田中康広, 小島博己, 鴻 信義. 鼻副鼻腔腫瘍に対する経鼻内視鏡下切除術-塊摘出のためのアプローチ方法の検討. 第 119 回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会.

横浜, 6月. [日耳鼻会報 2018; 121(4): 533]

- 12) 井坂奈央, 岡田晋一, 近藤 農, 柳原健一, 平屋有紀子, 恩田信人, 池田このみ, 安藤裕史, 渡邊統星, 千葉伸太郎. 閉塞性睡眠時無呼吸症患者における鼻科手術の効果についての検討. 日本睡眠学会第43回定期学術集会. 7月, 札幌. [日睡眠会抄集 2018; 43回: 252]
- 13) 結束 寿, 阿久津泰伴, 竹下直宏, 原山幸久, 志村英二, 濱 孝憲. 当院における耳下腺癌50例の検討. 第42回日本頭頸部癌学会. 東京, 6月. [頭頸部癌 2018; 44(2): 177]
- 14) 高橋昌寛, 多田剛志, 栗原 渉, 三瓶紗弥香, 小泉博美, 森野常太郎, 茂木雅臣, 小森 学, 山本和央, 櫻井結華, 山本 裕, 小島博己. 弛緩部型真珠腫に対するTEESの工夫. 第28回日本耳科学会総会・学術講演会. 大阪, 10月. [Otol Japan 2018; 28(4): 333]
- 15) 栗原 渉, 藤岡正人, 吉田知彦, 細谷 誠, 小川 郁, 小島博己. ヒトiPS細胞由来内耳オルガノイドを用いた薬剤性神経障害モデルの解析. 第28回日本耳科学会総会・学術講演会. 大阪, 10月. [Otol Japan 2018; 28(4): 431]
- 16) 加藤雄仁, 近澤仁志, 山崎もも子. vHIT検査手技習得に関する検討. 第77回日本めまい平衡医学会総会・学術講演会. 山口, 11月. [Equilibrium Res 2018; 77(5): 447]
- 17) 近藤 農, 千葉伸太郎, 八木朝子. 閉塞性睡眠時無呼吸に対する咽頭手術法(従来法とSuture technique)による効果の比較. 日本睡眠学会第43回定期学術集会. 7月, 札幌. [日睡眠会抄集 2018; 43回: 250]
- 18) 菊地 瞬, 森野常太郎, 小島博己, 鴻 信義. 培養鼻粘膜上皮細胞を用いた家兎副鼻腔骨増生モデルによる前臨床研究の試み. 第57回日本鼻科学会総会・学術講演会. 旭川, 9月. [日鼻科会誌 2018; 57(3): 454]
- 19) 児玉浩希, 石垣高志, 田中大貴, 小島博己, 鴻 信義. 当科における鼻副鼻腔悪性腫瘍症例の臨床的検討. 第57回日本鼻科学会総会・学術講演会. 旭川, 9月. [日鼻科会誌 2018; 57(3): 527]
- 20) 弦本結香, 森 恵莉, 関根瑠美, 倉島彩子, 鄭 雅誠, 小島博己, 鴻 信義. 思春期における嗅覚同定能の調査“Open Essence”を用いて. 第57回日本鼻科学会総会・学術講演会. 旭川, 9月. [日鼻科会誌 2018; 57(3): 455]

#### IV. 著 書

- 1) 小島博己. 疾患編 3. 耳疾患 22. 先天性真珠腫. 森山 寛監修, 大森孝一(京都大), 藤枝重治(福井大),

小島博己, 猪原秀典(大阪大)編. 今日の耳鼻咽喉科・頭頸部外科治療指針. 第4版. 東京: 医学書院, 2018. p.188-90.

- 2) 鴻 信義. 疾患編 4. 鼻・副鼻腔疾患 21. 鼻性眼窩内合併症. 森山 寛監修, 大森孝一(京都大), 藤枝重治(福井大), 小島博己, 猪原秀典(大阪大)編. 今日の耳鼻咽喉科・頭頸部外科治療指針. 第4版. 東京: 医学書院, 2018. p.316-9.
- 3) 千葉伸太郎. 総論 1. 患者の診かた 28. いびき. 森山 寛監修, 大森孝一(京都大), 藤枝重治(福井大), 小島博己, 猪原秀典(大阪大)編. 今日の耳鼻咽喉科・頭頸部外科治療指針. 第4版. 東京: 医学書院, 2018. p.64-7.
- 4) 櫻井結華. ファブリー病の症状 耳症状. ファブリー病診断治療ハンドブック編集委員会編. ファブリー病診断治療ハンドブック. 改訂第3版. 東京: イーエヌメディックス, 2018. p.21.
- 5) 山本和央. 総論 2. 基本となる検査. 18. 中耳内視鏡検査. 森山 寛監修, 大森孝一(京都大), 藤枝重治(福井大), 小島博己, 猪原秀典(大阪大)編. 今日の耳鼻咽喉科・頭頸部外科治療指針. 第4版. 東京: 医学書院, 2018. p.119-22.

#### V. その他

- 1) 高橋昌寛, 山本和央, 小森 学, 小島博己. Stapes Gusherを来した1例. 耳鼻展望 2019; 62(1): 25-9.
- 2) 光吉亮人, 小島博己. 症例をどうみるか 鼻中隔発生の軟骨肉腫を経鼻内視鏡的アプローチにより摘出した1症例. JOHNS 2018; 34(11): 1637-41.
- 3) 水成陽介, 波多野篤, 結束 寿, 小森 学, 飯村慈朗, 鴻 信義, 小島博己. 鼻副鼻腔転移をきたした腎細胞癌の2症例. 頭頸部外 2019; 28(3): 375-9.
- 4) 尾田丈明, 須田稔士, 濱 孝憲, 小島博己. 乳頭癌から扁平上皮癌への移行が認められた甲状舌管癌の1例. 頭頸部外 2018; 28(2): 199-202.

## 麻 醉 科 学 講 座

講座担当教授：	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：	石黒 芳紀	成人心臓麻酔，循環生理薬理，体外循環
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：	桜井 康良	産科麻酔
准 教 授：	瀧浪 将典	集中治療，医療安全，終末期医療と臨床倫理
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：	藤原千江子 (厚木市立病院に出向中)	呼吸，モニター
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：	肥田野求実	区域麻酔
講 師：	虻川有香子	小児麻酔，小児気道管理（SGD）
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，脊髄虚血性障害

講 師：	福島 東浩	集中治療
講 師：	遠藤 新大	集中治療，輸液，栄養
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：	ハシチウオヴィッチ・トマシュ	術後鎮痛管理
講 師：	吉田 拓生	救急・集中治療，循環器，重症患者の新規心房細動，ポイントオブケア超音波

### 教育・研究概要

麻酔科学講座の研究は，基礎，集中治療，緩和，ペインの4部門に分かれる。ここでは，2019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. 研究

1. 中枢神経系に及ぼす筋弛緩薬の作用機序の解明（上園晶一）：データ取得中
2. 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）：論文作成中
3. 遊離皮弁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. 超短時間作用型非脱分極性筋弛緩薬の開発を目指した基礎的検証（須永 宏）：データ取得中
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）：データ取得中
6. 大孔減圧術における周術期発熱の頻度について（後ろ向き研究）（虻川有香子）：データ取得中
7. 経胸壁超音波エコーを使用した健常者におけるConcord体位（腹臥位+頭高位）の循環血液量の変化についての研究（虻川有香子）：データ取得中
8. 麻酔導入時に香り付マスクを使用し，小児患者のストレス軽減となるか（虻川有香子）：

- データ取得中
9. 小児輪状甲状間膜穿刺の安全性向上のための穿刺モデルの開発：超音波エコーによる挿管時の気管の変位についての検討（虻川有香子）：データ取得中
  10. 甲状腺手術における咽頭痛，嘔声の発生頻度についての検討（虻川有香子）：データ取得中
  11. 小児点滴ライン固定法の改革：術前の小児へのプリパレーションは点滴留置に役に立つか？（虻川有香子）：倫理委員会
  12. 小児ベクタスパー挿入術における経食道心エコーによる心臓の動きの解析について（虻川有香子）：倫理委員会
  13. 甲状腺手術における，挿管チューブ自動カフの咽頭痛軽減効果の検討（虻川有香子）：倫理委員会
  14. 小児麻酔における硫酸アトロピンの弊害の有無についての検討（虻川有香子）：倫理委員会
  15. 当院における仙骨硬膜外麻酔の際，Dimple（くぼみ）の頻度及びDimple存在下超音波エコー下仙骨硬膜外麻酔の広がりについて（虻川有香子）：倫理委員会
  16. McGrath MAC ビデオ喉頭鏡での喉頭展開における圧の測定（虻川有香子）：検討中
  17. McGrath MAC ビデオ喉頭鏡における喉頭展開時の安全のための圧アラームシステムの構築（虻川有香子）：検討中
  18. 手術室入室時の小児のストレス軽減のための入室着の検討（虻川有香子）：検討中
  19. 胸腔鏡下肺切除術後の心房細動発生にかかわる麻酔薬の影響について（山川健太郎）：論文作成中
  20. Burugada 型心電図を呈す患者の周術期不整脈発生に関する調査（山川健太郎）：学会応募中
  21. 術後予定外 ICU 入室患者の調査及びリスク因子の検討（山川健太郎）：学会応募中
  22. 重症大動脈狭窄症患者の非心臓手術における麻酔法の検討（山川健太郎）：学会応募中
  23. 全身麻酔手術における舌および口腔粘膜傷害の発症頻度及びリスク因子の検討（肥田野求実）：継続研究検討中
  24. 心肺蘇生後脳症の鎮静剤による脳保護戦略（木田康太郎）：データ取得中
  25. 腹部大動脈ステントグラフト内挿術後の開腹瘤縫縮術におけるエンドリークタイプと術中出血量に関する研究（池田浩平）：論文作成中
  26. 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）：データ取得中
  27. 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）：データ取得中
  28. マウス心停止蘇生モデルにおける一酸化窒素ナノバブル水の治療効果の検証（池田浩平）：データ取得中
  29. 心停止蘇生後脳障害に対するジクロロ酢酸の治療効果の検証（池田浩平）：データ取得中
  30. 二酸化炭素を用いた脊髄虚血に対する新たな治療戦略（岡部宏文）：データ取得中
  31. 重症手術症例において慈恵医大附属病院で行われるハイリスクカンファレンスに関する検討（小池正嘉）：論文作成中
  32. 重症患者に発生する発作性心房細動の多施設疫学研究（吉田拓生）：論文作成中
  33. 血液ガス分析装置による AKI の早期診断（高折佳央梨）：論文投稿中
  34. 重症患者における急性腎障害に対するカルベリチドの効果（齋藤敬太）：論文作成中
  35. 敗血症に関する多施設観察研究（青柳佑加理）：データ取得中
  36. 薬剤の希釈液の種類の違いによる影響（青柳佑加理）：データ解析中
  37. 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
  38. 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）：データ取得中
  39. 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
  40. 人工膝関節置換術（TKA: total knee arthroplasty）後の遷延痛はどの程度 ADL（日常生活動作）に影響を与えるのか（濱口孝幸）：論文作成中
  41. 慢性痛に対する認知行動療法の無作為化比較試験による効果検証（濱口孝幸）：主幹機関倫理委員会通過

42. モルヒネの眠気に対するオレキシン受容体作動薬の効果 (下山恵美) : 終了
43. オキサリプラチン誘発性末梢神経障害に対するミトコンドリア保護薬の効果(下山恵美) : 終了
44. パクリタキセル誘発性末梢神経障害の動物モデル作成 (下山恵美) : データ取得中
45. マッキントッシュ型ビデオ喉頭鏡を用いた気管挿管教育の有用性の検討 (山本 祐) : 論文作成中
46. 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) : 論文作成中
47. JIKEI Airway management for patient safety course (JAMP) 受講前後でのビデオ喉頭鏡による挿管技術の向上調査 (鹿瀬陽一) : 論文作成中
48. 胸筋神経ブロックが乳房切除・乳房部分切除術に与える効果の検討 (木村昌平) : 論文作成中
49. 婦人科悪性腫瘍患者に硬膜外鎮痛と腹直筋鞘ブロックの比較検討 (國吉英樹) : 論文作成中
50. 脊髄も膜下麻針による硬膜穿刺抵抗の比較, 検討 (内海 功) : 論文作成中
51. 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) : 論文作成中
52. 輸血時のポンピングによる溶血について (内海 功) : データ取得中
53. 術中尿道カテーテル挿入と術後AKI/せん妄の発生との関連 (福島東浩) : データ修得中
5. 科学研究費助成事業 基盤研究 (C)・継続 : 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)
6. 科学研究費助成事業 基盤研究 (C)・新規 : 超短時間作用型非脱分極性筋弛緩薬の開発を目指した基礎的検証 (須永宏)
7. 平成 28 年度大学教育再生戦略推進費「課題解決型高度医療人材養成プログラム」・新規 : 慢性の痛みに関する教育プログラムの構築 (上園晶一)
8. 平成 30 年度慢性疼痛診療体制構築モデル事業・新規 : 東京慈恵会医科大学附属病院内における多職種ならびに複数科による慢性疼痛診療体制の構築 (上園晶一)
9. 厚生労働行政推進調査事業費補助金 (慢性の痛み政策研究事業)・新規 : 慢性の痛み診療・教育の基盤となるシステム構築に関する研究 (八反丸善康)

#### 「点検・評価」

2015 年度に、臨床における 8 部門 (本院における麻酔部, 集中治療部, ペインクリニック, 緩和ケア, 術後疼痛管理部) の 5 部門, ならびに, 第三病院麻酔部, 葛飾医療センター麻酔部, 柏病院麻酔部) が確立し, それぞれの部署において, 臨床研究への取り組みがおおいに前進した。2018 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。2018 年度は, 症例報告も含めて 20 篇近い英文論文を発表でき, 昨年以上の生産性を確保できた。

#### 研究業績

##### I. 原著論文

- 1) Kondo I, Kumemura M, Yamaguchi T, Yamakawa K, Nonaka Y, Iijima M, Uezono S. Accuracy of a novel oxygen mask designed for mainstream capnometer in non-intubated pediatric patients. J Anesth Clin Res 2019; 10(2) : 877. Epub 2019 Feb 25.
- 2) Endo A, Kuwabara Y, Yamakawa K, Sakamaki D, Suzuki A, Kondo I, Mio Y, Uezono S. Preoperative use of continuous positive airway pressure is related to postoperative respiratory complications in patients

## II. 公的研究費

2018 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)・継続 : 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)

- with obstructive sleep apnea undergoing endoscopic sinus surgery. *J Anesth Clin Res* 2018; 9(12) : 871.
- 3) Yamaguchi N<sup>1)</sup>, Yamakawa K, Rajendran PS<sup>1)</sup>, Takamiya T, Vaseghi M<sup>1)</sup>(<sup>1</sup> UCLA). Anti-arrhythmic effects of vagal nerve stimulation after cardiac sympathetic denervation in the setting of chronic myocardial infarction. *Heart Rhythm* 2018; 15(8) : 1214-22.
  - 4) Kakinohana M (Univ Ryukyus), Marutani E<sup>1)</sup>, Tokuda K<sup>1)</sup>, Kida K<sup>1)</sup>, Kosugi S<sup>1)</sup>, Kasamatsu S<sup>1)</sup>, Magliocca A<sup>1)</sup>, Ikeda K, Kai S<sup>1)</sup>, Sakaguchi M<sup>1)</sup>, Hiraia S<sup>1)</sup>, Xian M (Washington State Univ), Kaneki M<sup>1)</sup>, Ichinose F<sup>1)</sup>(<sup>1</sup> Massachusetts General Hosp). Breathing hydrogen sulfide prevents delayed paraplegia in mice. *Free Radic Biol Med* 2019; 131 : 243-50.
  - 5) Savarese JJ<sup>1)</sup>, Sunaga H, McGilvra JD (Cedarburg Pharmaceuticals), Belmont MR<sup>1)</sup>, Murrell MT<sup>1)</sup>, Jeannotte E (Albany Med Ctr), Cooke FE<sup>1)</sup>(<sup>1</sup> Weill Med Coll Cornell Univ), Wastila WB (Burroughs Wellcome), Heerdt PM (Yale Sch Med). Preclinical pharmacology in the rhesus monkey of CW 1759-50, a new ultra-short acting nondepolarizing neuromuscular blocking agent, degraded and antagonized by L-cysteine. *Anesthesiology* 2018; 129(5) : 970-88.
  - 6) Miyazaki Y, Sunaga H, Kida K, Hobo S (Mitsui Memorial Hosp), Inoue N, Muto M, Uezono S. Incidence of anaphylaxis associated with sugammadex. *Anesth Analg* 2018; 126(5) : 1505-8.
  - 7) Yoshida T, Uchino S, Yokota T, Fujii T, Uezono S, Takinami M. The impact of sustained new-onset atrial fibrillation on mortality and stroke incidence in critically ill patients: a retrospective cohort study. *J Crit Care* 2018; 44 : 267-72.
  - 8) Abe T, Uchino S, Sasabuchi Y (Jichi Med Univ), Takinami M. The incidence and outcome of hyperlactatemia in patients admitted to the intensive care unit after elective surgery. *Am J Surg* 2018; 216(5) : 886-92.
  - 9) Shiba A, Uchino S, Fujii T, Takinami M, Uezono S. Association between intraoperative oliguria and acute kidney injury after major noncardiac surgery. *Anesth Analg* 2018; 127(5) : 1229-35.
  - 10) Fujii T<sup>1)</sup>, Uchino S, Doi K (Univ Tokyo), Sato T<sup>1)</sup>, Kawamura T<sup>1)</sup>(<sup>1</sup> Kyoto Univ) ; JAKID study group. Diagnosis, management, and prognosis of patients with acute kidney injury in Japanese intensive care units: the JAKID study. *J Crit Care* 2018; 47 : 185-91.
  - 11) Yokota T, Uchino S, Yoshida T, Fujii T, Takinami M. Predictors for sustained new-onset atrial fibrillation in critically ill patients: a retrospective observational study. *J Anesth* 2018; 32(5) : 681-87.
  - 12) Harada D, Uchino S, Kawakubo T, Takinami M. Predictability of serum vancomycin concentrations using the kinetic estimated glomerular filtration rate formula for critically ill patients. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2018; 56(12) : 612-6.
  - 13) Fujii T<sup>1)</sup>, Sato T<sup>1)</sup>, Uchino S, Doi K (Univ Tokyo) , Iwami T<sup>1)</sup>, Kawamura T<sup>1)</sup>(<sup>1</sup> Kyoto Univ) ; JAKID study group. Human atrial natriuretic peptide for acute kidney injury in adult critically ill patients: a multicenter prospective observational study. *J Crit Care* 2019; 51 : 229-35. Epub 2018 Dec 1.
  - 14) Kotani Y (Japanese Red Cross Soc Wakayama Med Ctr, Kameda Med Ctr), Fujii T (Kyoto Univ), Uchino S, Doi K (Univ Tokyo) ; JAKID Study Group. Modification of sequential organ failure assessment score using acute kidney injury classification. *J Crit Care* 2019; 51 : 198-203. Epub 2019 Feb 26.
  - 15) Toyama S, Shimoyama N, Tagaito Y (Teikyo Univ), Nagase H<sup>1)</sup>, Saitoh T<sup>1)</sup>, Yanagisawa M<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> Univ Tsukuba) , Shimoyama M. Non-peptide orexin-2 receptor agonist attenuates morphine-induced sedative effects in rats. *Anesthesiology* 2018; 128(5) : 992-1003.
  - 16) Toyama S, Shimoyama N, Szeto HH (Burk Med Res Inst) , Schiller PW (Montreal Med Res Inst), Shimoyama M. Protective effect of a mitochondria-targeted peptide against the development of chemotherapy-Induced peripheral neuropathy in mice. *ACS Chem Neurosci* 2018; 9(7) : 1566-71.
  - 17) 木山秀哉. 抜いたらいかんぜよたかが抜管, されど抜管 抜管にかかわるヒューマン・ファクターズ. *日臨麻会誌* 2018; 38(2) : 170-5.
  - 18) 木山秀哉. CVCII発生: その時困らないため, 決めておきましょう CVCIIレッドゾーン対応. *日臨麻会誌* 2018; 38(5) : 638-45.
  - 19) 木山秀哉. 【周術期管理チームの実践】周術期管理チーム看護師の術後活動. *臨麻* 2018; 42(9) : 1236-41.
  - 20) 山口知紀, 鈴木昭広. 【術前診察基本の「き」】術前ルーチン検査 なくても麻酔, できるでしょ! ? *LiSA* 2018; 25(4) : 458-31.
  - 21) 藤岡頌子, 鈴木昭広. 【Point-of-Care 超音波 - basic から advanced skillまで -】ベーシック編 アドバンス編に必要な各臓器における超音波評価法の基本 気道エコーの基本. *救急集中治療* 2019; 31(1) : 39-46.

- 22) 浅野健吾, 鈴木昭広. 【内科医のための「ちょいあて」エコー-POCUS のススメ】超音波による ABCD 生理学的アプローチ A: 気道のエコー. *Medicina* 2018; 55(12): 1920-4.
- 23) 甫母祐子, 虹川有香子. 症例カンファレンス小児の扁桃摘出術 PLAN 3: 抜管は浅麻酔下で慎重に術後の呼吸管理も重要. *LiSA* 2018; 25(8): 833-5.
- 24) 福島東浩, 澁谷有香, 小林秀嗣, 西川正子, 庄司和広. 術後の抜管に要する時間への影響因子 麻酔薬の種類か麻酔科医の熟練度か. *日臨麻会誌* 2019; 39(1): 1-8.

## II. 総 説

- 1) 木山秀哉. 産科麻酔が専門でも知っておいて損はない, 薬物動態・薬理学の話. *分娩と麻* 2018; 100: 86-94.
- 2) 木山秀哉. 【麻酔管理と予後】麻酔深度と長期予後. *臨麻* 2018; 42(6): 853-9.
- 3) 肥田野求実. 【知っておきたい麻酔の知識】術前評価. *耳鼻・頭頸外科* 2018; 90(7): 502-8.
- 4) 丹保亜希仁, 鈴木昭広. Point of care 肺超音波. *臨麻* 2018; 42(11): 1447-58.
- 5) 甫母祐子. 抜いたらいかんぜよ 小児における安全な抜管. *日臨麻会誌* 2018; 38(2): 190-5.
- 6) 浅野健吾, 内野滋彦. 【血液浄化療法-持続的腎代替療法(CRRT)を中心に-】AN69ST(セブザイリス)とは何か? *日外感染症会誌* 2018; 15(3): 238-41.

## III. 学会発表

- 1) Suzuki A. Role of SADs in obstetric airway management. 9th National Airway Congress. Kolkata, Sept.
- 2) Kimura A, Shibuya Y, Otani S, Ogiwara K, Hosaka E, Okui S, Tanaka A, Takano K, Endo A, Kida K. Additional ketamine infusion reduces the intraoperative thrombosis in free flap surgery: a retrospective review. *ANESTHESIOLOGY* 2018 (American Society of Anesthesiologists (ASA) Annual Meeting). San Francisco, Oct.
- 3) Otani S, Suga Y, Kida K. Modified submental endotracheal intubation in complex facial trauma cases: safer and faster intubation without disconnection of the endotracheal tube. *ANESTHESIOLOGY* 2018 (American Society of Anesthesiologists (ASA) Annual Meeting). San Francisco, Oct.
- 4) Yamaguchi T, Kumemura M, Kida K, Tubokawa T, Uezono S. Accuracy of a novel oxygen mask designed for mainstream capnometer in non-intubated pediatric patients. *ANESTHESIOLOGY* 2018 (Ameri-

can Society of Anesthesiologists (ASA) Annual Meeting). San Francisco, Oct.

- 5) Okabe H, Kimura A, Otani S, Takagi K, Ikeda K, Kida K. Hypercapnia prevents delayed onset paraplegia in a mouse model of spinal cord ischemia. *ANESTHESIOLOGY* 2018 (American Society of Anesthesiologists (ASA) Annual Meeting). San Francisco, Oct.
- 6) Takano K, Kondo I, Uezono S, Yamakawa K, Kojima C, Tanaka A. A before after comparative study of intraoperative goal directed therapy in free flap surgery for head and neck cancer. *ANESTHESIOLOGY* 2018 (American Society of Anesthesiologists (ASA) Annual Meeting). San Francisco, Oct.
- 7) Sakamaki D, Suga Y, Suzuki N, Suzuki K, Sunaga H, Kondo I. The integrated pulmonary index (IPI) for postoperative respiratory assessment after cesarean delivery. *ANESTHESIOLOGY* 2018 (American Society of Anesthesiologists (ASA) Annual Meeting). San Francisco, Oct.
- 8) Koike M, Kase Y. Mastering and maintaining endotracheal intubation skills with the McGrath<sup>®</sup> MAC video laryngoscope for PGY-1 residents. *ANESTHESIOLOGY* 2018 (American Society of Anesthesiologists (ASA) Annual Meeting). San Francisco, Oct.
- 9) Tajima K, Yamakawa K, Takagi T, Hosaka E, Kuwabara Y, Sunaga H. Propofol anesthesia has the advantage to decrease postoperative atrial fibrillation compare to the volatile anesthetic agent in patient undergo VATS. *ANESTHESIOLOGY* 2018 (American Society of Anesthesiologists (ASA) Annual Meeting). San Francisco, Oct.
- 10) Suzuki K, Sunaga H, Yamakawa K, Suga Y, Kuwabara Y, Kondo I. Effect of rocuronium on emergence from propofol anesthesia in rats. *ANESTHESIOLOGY* 2018 (American Society of Anesthesiologists (ASA) Annual Meeting). San Francisco, Oct.
- 11) Kimura A, Kida K. Additional ketamine infusion reduces the intraoperative thrombosis in free flap surgery: a retrospective review. *ANESTHESIOLOGY* 2018 (American Society of Anesthesiologists (ASA) Annual Meeting). San Francisco, Oct.
- 12) Fujioka S, Hascilowicz T, Kinoshita A, Mio Y. Does post-operative intravenous acetaminophen routinely administered Q6h cause severe acute liver damage? *ANESTHESIOLOGY* 2018 (American Society of Anesthesiologists (ASA) Annual Meeting). San Francisco, Oct.
- 13) Utsumi I, Omi S, Hascilowicz T. Is it possible to

tactually recognize dural puncture resistance during puncture for spinal anesthesia? 37th Annual ESRA (European Society of Regional Anaesthesia and Pain Therapy) Congress. Dublin, Sept.

- 14) 押田一真, 澁谷有香, 金岡祐司, 池田浩平. (ポスター) 腹部大動脈ステントグラフト内挿術後の動脈瘤拡大に対する開腹瘤縫縮術-Endoleak type と術中出血量に関する検討. 日本麻酔科学会第 65 回学術集会. 横浜, 5 月.
- 15) 生天目磨依, 木山秀哉, 阿部まり子. (ポスター) 麻酔回路内の結露による換気量誤表示. 日本麻酔科学会第 65 回学術集会. 横浜, 5 月.
- 16) 田中厚子, 奥井聖子, 濱口孝幸, 八反丸善康. (ポスター) 術後の創部痛治療中に転倒を契機に転移性悪性腫瘍が見つかった 1 例. 日本ペインクリニック学会第 52 回大会. 東京, 7 月. [日ペインクリニック会誌 2018; 25(3) : P3-33]
- 17) 清水啓介, 虻川有香子, 小池正嘉, 吉田千寿. (ポスター) 外傷性横隔膜損傷による遅発性横隔膜ヘルニアの麻酔経験. 日本麻酔科学会関東甲信越・東京支部第 58 回合同学術集会. 東京, 9 月.
- 18) 土井万由子, 木村昌平, 藤井輝之, 吉村萌子, 鹿瀬陽一. (ポスターディスカッション). 術後にクロルヘキシジンによる化学熱傷を起こした小児の一例. 日本麻酔科学会関東甲信越・東京支部第 58 回合同学術集会. 東京, 9 月.
- 19) 佐野友里, 高宮達郎, 國吉英樹, 照井貴子, 鹿瀬陽一. (ポスターディスカッション). 鼓室形成術中に ST 上昇を呈し冠攣縮性狭心症の診断がついた一例. 日本麻酔科学会関東甲信越・東京支部第 58 回合同学術集会. 東京, 9 月.
- 20) 木田康太郎. (シンポジウム 2 : 吸入ガスは蘇生率を上げるか?) NO 吸入による中枢神経保護. 日本蘇生学会第 37 回大会. 天童, 11 月.

#### IV. 著 書

- 1) 吉田拓生, 鈴木昭広. 12 章 : その他 50. ICU でのエコーの使い道. 田中竜馬 (Intermountain LDS Hosp) 編. 集中治療, ここだけの話. 東京 : 医学書院, 2018. p.404-17.
- 2) 坪川恒久. Part 1 : 総論 第 3 章 : 人工心肺装置の仕組み. 坪川恒久編. 心臓麻酔デビュー : LiSA コレクション. 東京 : メディカル・サイエンス・インターナショナル, 2018. p.23-30.
- 3) 木田康太郎訳. Section 5 : 物理学. 長坂安子 (聖路加国際病院) 監訳. グラフィック麻酔学 : 臨床が楽しくなる図・式・表. 東京 : メディカル・サイエンス・インターナショナル, 2018. p.179-207.

#### V. その他

- 1) 虻川有香子, 小田秀明, 菊池 賢, 広木公一, 尾崎真, 野村 真. マウスにおける感染および酸の喉頭肉芽形成の病理学的検討について. 東京女医大研紀 2019; 38 : 66-7.
- 2) Hattamaru Y, Hascilowicz T, Utsumi I, Murakami Y, Oumi S. Iatrogenic tension pneumothorax developed during ventriculo-peritoneal shunt surgery and detected shortly before extubation. JA Clin Rep 2018; 4 : 39.



# リハビリテーション 医学講座

講座担当教授：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 <small>(東京都リハビリテーション病院に向向中)</small>
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 <small>(栃木県立リハビリテーションセンターに向向中)</small>
講師：竹川 徹	運動器のリハビリテーション，痙縮の治療 <small>(東京通信病院に向向中)</small>
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 <small>(神奈川リハビリテーション病院に向向中)</small>
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 <small>(初台リハビリテーション病院に向向中)</small>
講師：上出 杏里	障害者スポーツ，小児発達障害 <small>(国立身体障害者リハビリテーションセンターに向向中)</small>
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 <small>(河北リハビリテーション病院に向向中)</small>

## 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. rTMS とリハビリテーションの併用療法を施行後，rTMS 施行中の睡眠と脳卒中患者における上肢麻痺改善に関する関連性について BIS モニターを用いて調査した。15 日間の入院中，連日，集中的作業療法と 1Hz の低頻度 rTMS を非損傷側の運動野に施行し，施行中に前頭部へ BIS モニターを装着した。各 rTMS 施行セッションにおける BIS 値の変化量の最大量 ( $\Delta$ BIS) に関して平均値を算出し， $\Delta$ BIS の平均値が 10 以上を睡眠群とし， $\Delta$ BIS が 10 未満を覚醒群とした。覚醒群は 6 名，睡眠群は 7 名であった。入退院時に Fugl-Meyer assessment (FMA) と Action Research Arm Test (ARAT) を評価した。両群間で FMA の改善度に有意差を認めなかったが，睡眠群では覚醒群と比較して ARAT が有意に改善し， $\Delta$ BIS の平均値と ARAT の改善度との間に有意な相関を認めた。低頻度 rTMS 施行中の睡眠は麻痺側上肢機能の改善に関連している可能性がある。

2. rTMS は脳卒中発症早期においても有効である。症状の改善のみならず，神経死の進行に抑制的に働く可能性がある。発症早期には非病巣側大脳の過活動が不十分なため，上肢麻痺に対しては病巣側大脳への高頻度 rTMS の方が有効といえるが，下肢麻痺に対しては慢性期と同様の刺激方法がよい。また，前頭葉への高頻度 rTMS はアパシーに対し有効と考えられ，アパシーが原因で全てのリハビリテーション治療が進まない場合にはこの rTMS を優先することも検討される。Early seizure，特に非痙攣性てんかんには十分注意が必要であるが，リスクを管理した上であれば発症早期からの rTMS は非常に有用と考える。

3) 近年，薬剤抵抗性うつ病に対する非侵襲的大脳刺激法による治療が注目されており，rTMS の有効性が示されている。当講座では失語症に対する rTMS を併用した集学的リハビリテーション治療を 2009 年より開始しており，治療の理論として pre-conditioning としての磁気刺激の効果，半球間抑制理論，fMRI を用いた刺激部位の決定，実際の刺激方法について解説した。

### 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) 慢性期脳卒中患者で痙縮を呈し，下肢痙縮に対して初めてボツリヌス毒素療法が導入された 35

名を対象として、反復する A 型ボツリヌス毒素療法と 12 日間の入院での集中的リハビリテーション治療の効果を後方視的に検証した。治療プロトコルを計 4 サイクル実施した。実施前と比較して 1 サイクル目で、足関節の痙縮と関節可動域、歩行速度、バランスが有意に改善した。2～4 サイクル目まででこれらの評価項目の増悪を認めず、装具使用者の 33.3% で装具からの脱却が可能となった。脱却した患者では装具を継続した患者と比較し、足関節の痙縮と可動域の向上が有意であり、かつ全員前方歩行パターンを呈していた。慢性期脳卒中後の下肢痙縮に対する、複数回のボツリヌス療法と集中的リハビリテーションの併用療法は、痙縮の改善と維持が可能であり、下肢運動機能の向上と維持に有効である。治療実施前から前方歩行パターンを呈する場合、装具からの脱却が期待できる。

2) 長期間の痙縮は筋肉内の結合組織や脂肪組織の増加といった変化をもたらし、痙縮筋の線維化が高度になると A 型ボツリヌス毒素治療 (BoNT-A) の治療効果は減弱する。脳卒中後の下肢痙縮患者に対する BoNT-A + Multidisciplinary rehabilitation (MD-Re) と muscle echo intensity の関係性を後方視的に調査、検討した。初めて BoNT-A を実施される 102 名を対象とし、12 日間の入院プロトコルを実施した。BoNT-A 施注前の下腿三頭筋の muscle echo intensity を the Heckmatt scale (HMS) を用いて 4 段階に分類した (Grade I～IV)。HMS 分類のすべての群で、膝、足関節の痙縮が有意に軽減した。Grade I から III では、下肢運動機能評価に有意な改善を認めたが、Grade IV では、下肢運動機能評価の有意な改善を認めなかった。muscle echo intensity が軽度の場合は、運動機能の向上が期待できるが、muscle echo intensity が高度になると運動機能の変化は乏しい。

## 2. 高次脳機能障害に関する研究

1) 日々の高次脳機能障害に対する臨床経験から感じられる現状の課題について、(1) 高次脳機能障害に関する社会的理解が希薄であること、(2) 前頭葉障害に対するリハビリテーション医療の体制が不完全であること、(3) 社会的行動障害と心理社会的問題の区別が難しいこと、(4) 高次脳機能障害の診断に苦慮する事例があること、(5) 若年層の社会復帰を支援する機関や仕組みの整備が必要であること、の 5 項目について解説した。

2) 脳卒中後の自動車運転再開のための運転能力評価は、off-the-road 評価と on-the-road 評価に分けることができる。off-the-road 評価は、施設内で

施行される医学的評価 (病歴、診察、視覚・聴覚検査、画像検査) や神経心理学的評価を指し、on-the-road 評価は、実車運転評価を指す。on-the-road 評価は、off-the-road 評価にて運転に支障をきたす重大な障害がない場合に、off-the-road 評価に引き続いて実施される。通常、off-the-road 評価のみでは十分に運転能力を推測できず、on-the-road 評価が重要となる。脳卒中および脳外傷者が運転を再開する場合の指導内容を、多面的な評価結果をもとに論述した。

3) 日本高次脳機能障害友の会 (旧：日本脳外傷友の会) 会員、同会に属する 20 の正会員団体、42 の準会員団体、東京高次脳機能障害協議会、第三病院リハビリテーション科の通院患者を対象として、高次脳機能障害者を介護する家族へアンケート調査を実施した。高次脳機能障害の原因、重症度、特徴、高次脳機能障害者の生活状況、介護負担感、急性期から生活期にかけて医療・保健・福祉・行政の専門職の対応、わが国の高次脳機能障害者支援に関する制度への提言等について質問した。1,071 例を回収し、自由意見をまとめた。そのうちの 1,005 例について、(1) 成人高次脳機能障害者の家族への調査研究、(2) 小児期発症の高次脳機能障害者の家族への調査研究、(3) 脳外傷後 10 年以上経過した高次脳機能障害者の家族への調査研究、(4) 脳卒中に起因する高次脳機能障害者の家族への調査研究、の各テーマについて分析した。男性 803 例、女性 202 例、年齢は  $45.7 \pm 15.4$  (4～89) 歳、発症時年齢は、 $33.3 \pm 18.0$  (0～85) 歳、発症から現在までの経過年数は、 $12.4 \pm 9.1$  (0～60) 年であった。原因疾患は、脳血管障害：295 例、脳外傷 528 例、低酸素脳症：72 例、脳腫瘍：46 例、脳症、脳炎：52 例であった。

## III. データベース解析を基にした研究

1. 急性期治療後の脊髄損傷患者に対する下肢装具療法の ADL 改善効果について、後ろ向きコホート研究により明らかにした。2015 年から 2016 年に 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脊髄損傷患者 293 名を抽出し、装具群と非装具群の 2 群に分けアウトカムを比較した。傾向スコアの逆数重み付けを用いた 2 群間比較により、潜在バイアスを調整した。主要評価項目は運動 FIM 効率とし、副次評価項目は退院時運動 FIM とした。下肢装具は 76 名 (26%) に処方された。装具群は非装具群よりも統計学的有意に高い運動 FIM 効率を示し、傾向スコアの逆数重み付けによ

る調整後の2群比較でも同様の結果を示した。退院時運動FIMに関しても同様の結果であった。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。

## 「点検・評価」

### 1. rTMSによる脳損傷治療に関する研究

失語症に対するrTMSのより簡便な検査による正確な刺激部位の決定方法を考案し、rTMSを併用した集学的リハビリテーション治療を推進する。

rTMS施行中に睡眠を促し、治療効果の増強の有無を検証していく。

### 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

エコー装置によるボツリヌス毒素療法の最適な施注方法と、最適なりハビリテーション治療方法を確立していく。運動機能の経時的变化と脳機能画像との比較について検討していく。

痙縮について脳機能画像(fNIRSデータ)を解析する。Neuro-imaging Based Rehabilitationについて、fNIRSを活用し検討する。

Neuro Feedbackについて、多施設共同研究を推進する。歩行ロボット(HONDA歩行アシスト)についての研究を推進する。

#### 2) 高次脳機能障害に関する研究

高次脳機能障害に対するわが国の問題点5つに対する解決策を提案したが、これらの提案を実現すべく、行政および医療機関を初め、保健、福祉専門機関に働きかけていく。

脳損傷者の自動車運転再開は、わが国において大きな問題となっており、わが国のガイドライン策定にむけてデータを蓄積し、国際的動向についても視野に入れ検討する。

高次脳機能障害者を支援する家族の介護負担感は甚大であり、結果の公表を通じ、現在、国会で動きのある高次脳機能障害支援法の策定の一助とした。

#### 3. データベース解析を基にした研究

1) 症例数の蓄積が難しい疾患に対する治療効果の検討や、これまで自明とされてきた治療に対する検証を、引き続き推進していく。

#### 4. その他

1) 肺炎患者等に対し腹臥位のポジショニングで咳嗽力を強化することによる肺炎改善の促進効果について検討する。

2) 回復期リハビリテーション病棟システムの発展、生活期リハビリテーション医療についての地域

システムの確立を推進する。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Hara T, Abo M, Hara H<sup>1)</sup>, Sasaki N, Yamada N, Niimi M, Shimamoto Y<sup>1)</sup>(<sup>1</sup> Kikyogahara Hosp). The effect of repeated botulinum toxin A therapy combined with intensive rehabilitation on lower limb spasticity in post-stroke patients. *Toxins (Basel)* 2018; 10(9): 349.
- 2) Niimi M, Sasaki N, Kimura C (Kimura Hosp), Hara T, Yamada N, Abo M. Sleep during low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation is associated with functional improvement in upper limb hemiparesis after stroke. *Acta Neurol Belg* 2019; 119(2): 233-8. Epub 2018 Jun 7.
- 3) 安保雅博, 鈴木智之(三菱総合研究所), 河治寿都<sup>1)</sup>, 木村郁夫, 四方紘太郎<sup>1)</sup>(<sup>1</sup> Moff), 霜島大希<sup>2)</sup>, 塙信太郎<sup>2)</sup>(<sup>2</sup> インターリハ). 光学式モーションキャプチャシステムと加速度センサおよびジャイロセンサを用いたウェアラブル端末型モーションキャプチャシステムによる動作解析比較. *慈恵医大誌* 2018; 133(6): 95-105.

### II. 総説

- 1) 安保雅博. 【リハビリテーション医学・医療の新たな可能性】脳血管障害のリハビリテーション医療. *日医師会誌* 2018; 147(9): 1780-3.
- 2) 木村郁夫, 安保雅博. 【臨床実践! 失語症のリハビリテーション】特殊な言語聴覚療法 rTMSによる失語症の治療. *MED REHABIL* 2018; 227: 58-63.
- 3) 小林健太郎, 安保雅博. 【心房細動を有する脳卒中患者のリハビリテーション】摂食嚥下・言語機能のリハビリテーション. *脳梗塞と心房細動* 2018; 5(2): 46-50.
- 4) 羽田拓也, 安保雅博. 【失語症の今】非侵襲的大脳刺激法を用いた失語症治療. *総合リハ* 2018; 46(6): 519-24.
- 5) 岡本隆嗣. 【チーム医療の中のリハ医のリーダーシップ-様々なチームシチュエーション-】回復期リハビリテーション病棟システム. *MED REHABIL* 2018; 222: 18-28.
- 6) 竹川 徹. 【リハビリテーション治療戦略における痙縮治療の意義】上肢痙縮に対するボツリヌス毒素治療. *Jpn J Rehabil Med* 2018; 55(6): 479-83.
- 7) 浦部博志, 垣田清人(京都近衛リハビリテーション病院). 【エビデンスに基づく経頭蓋磁気刺激(TMS)治療】失語症に対するrTMS治療と集中的リハビリ

テーション治療の効果. Jpn J Rehabil Med 2019 ; 56(1) : 23-7.

- 8) 佐々木信幸. 【エビデンスに基づく経頭蓋磁気刺激 (TMS) 治療】発症早期脳卒中における rTMS の効果. Jpn J Rehabil Med 2019 ; 56(1) : 28-32.

### Ⅲ. 学会発表

- 1) Niimi M, Kimura C (Kimura Hosp), Abo M. Significance of sleep during low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation. The Science of Consciousness. Tuscon, Apr.
- 2) Niimi M, Kimura Y, Yamamoto C (Jichi Med Univ), Kimura C (Kimura Hosp). Influence of positions on the bed on voluntary cough strength in the healthy subject. 12th ISPRM (International Society of Physical and Rehabilitation Medicine) World Congress (ISPRM 2018). Paris, July.
- 3) Niimi M. Repetitive transcranial magnetic stimulation and neural plasticity. Annual Meeting of Korean Academy of Rehabilitation Medicine 2018. Soul, Oct.
- 4) Hara T, Abo M, Hara H (Kikyougahara Hosp), Kobayashi K. Effects of botulinumtoxin A therapy and multidisciplinary rehabilitation on lower limb spasticity classified by spastic muscle echo intensity in post-stroke patients. 12th ISPRM (International Society of Physical and Rehabilitation Medicine) World Congress (ISPRM 2018). Paris, July.
- 5) Hara T, Burhan M (Schulich Sch Med Dent), Abo M, Watanabe S, Akimoto H, Fukui R. Improvement of higher brain dysfunction after brain injury with strategic application of repetitive transcranial magnetic stimulation and intensive rehabilitation therapy: a report of three cases. 3rd International Brain Stimulation Conference. Vancouver, Feb.
- 6) Takekawa T, Abo M. (日韓合同シンポジウム: Spasticity Treatment with Using Botulinum Toxin, the Difference of Agent and Strategy in Both Country) Botulinum toxin injections into FHL and FDL muscle for treating claw foot deformity after stroke. 第55回日本リハビリテーション医学会学術集会. 福岡, 6月. [Jpn J Rehabil Med 2018 ; 55(特別) : S265]
- 7) Kinosita S, Okamoto T, Abo M. Influence of the cortical activity on the affected upper-limb function of sub-acute stroke patients in the Kaihukuki rehabilitation wards; A fNIRS study. 第55回日本リハビリテーション医学会学術集会. 福岡, 6月. [Jpn J Rehabil Med 2018 ; 55(特別) : 3-4-2-7]
- 8) 佐々木信幸, 安保雅博. (シンポジウム & ディベート 10 : 経頭蓋磁気刺激の臨床応用) 急性期脳卒中に

対する反復性経頭蓋磁気刺激 (rTMS) の適用. 第2回日本リハビリテーション医学会秋季学術集会. 仙台, 11月. [Jpn J Rehabil Med 2018 ; 55(秋季特別) : S201]

- 9) 安保雅博. (特別講演9) 自験例から考える脳卒中後遺症のリハビリテーション医療. 第55回日本リハビリテーション医学会学術集会. 福岡, 6月. [Jpn J Rehabil Med 2018 ; 55(特別) : S234]
- 10) 新見昌央, 橋本弦太郎, 安保雅博. 急性期のせん妄症状が高次脳機能障害に与える影響. 第55回日本リハビリテーション医学会学術集会. 福岡, 7月. [Jpn J Rehabil Med 2018 ; 55(特別) : 4-5-2-5]
- 11) 木村郁夫, 佐々木信幸, 巷野昌子, 羽田拓也, 安保雅博. rTMS と集中的理学療法の併用により歩行機能が改善した脳性麻痺の2症例. 第55回日本リハビリテーション医学会学術集会. 福岡, 6月. [Jpn J Rehabil Med 2018 ; 55(特別) : 3-5-4-8]
- 12) 武原 格, 安保雅博. 経管栄養を必要とした嚥下障害患者の転帰. 第55回日本リハビリテーション医学会学術集会. 福岡, 7月. [Jpn J Rehabil Med 2018 ; 55(特別) : 4-4-2-3]
- 13) 濱田万弓, 小林一成, 安保雅博. 当院におけるトルソー症候群患者の傾向について. 第2回日本リハビリテーション医学会秋季学術. 仙台, 11月. [Jpn J Rehabil Med 2018 ; 55(秋季特別) : S367]
- 14) 福井遼太, 渡邊 修, 秋元秀昭, 池田久美, 柏原一水, 本田有正, 安保雅博. 当院において自動車運転再開支援を行った高次脳機能障害者の運転状況について. 第2回日本リハビリテーション医学会秋季学術. 仙台, 11月. [Jpn J Rehabil Med 2018 ; 55(秋季特別) : S364]
- 15) 秋元秀昭, 渡邊 修, 原 貴敏, 福井遼太, 長谷川雄紀, 安保雅博. 高次脳機能障害患者の自動車運転再開と画像所見の関係. 第55回日本リハビリテーション医学会学術集会. 福岡, 7月. [Jpn J Rehabil Med 2018 ; 55(特別) : 4-5-1-2]
- 16) 竹川 徹, 北島具秀 (総合医療センター成田病院), 安保雅博. 複数回にわたるボツリヌス毒素治療後ボツリヌス毒素中毒を併発した1症例. 第55回日本リハビリテーション医学会学術集会. 福岡, 6月. [Jpn J Rehabil Med 2018 ; 55(特別) : 2-5-4-4]
- 17) 羽田拓也, 安保雅博, 佐々木信幸, 巷野昌子, 木村郁夫. 訪問診療におけるボツリヌス療法の取り組み. 第55回日本リハビリテーション医学会学術集会. 福岡, 6月. [Jpn J Rehabil Med 2018 ; 55(特別) : 1-5-2-5]
- 18) 船越政範, 鈴木 尚<sup>1)</sup>, 秋本千鶴<sup>1)</sup>, 中澤征人<sup>1)</sup>, 栗田英治<sup>1)</sup> (とちぎリハビリテーションセンター), 安保雅博. 当院における回復期リハビリテーション病棟入棟期限超過患者の現況. 第55回日本リハビリテー

ション医学会学術集会, 福岡, 6月. [Jpn J Rehabil Med 2018; 55(特別): 2-6-1-4]

19) 長谷川雄紀, 渡邊 修, 秋元秀昭, 原 貴敏, 福井 遼太, 安保雅博. 高次脳機能障害に対するリハビリテーション医療を行ったSLEの2症例. 第55回日本リハビリテーション医学会学術集会, 福岡, 7月. [Jpn J Rehabil Med 2018; 55(特別): 4-5-1-7]

20) 高木 聡, 平良真理子<sup>1)</sup>, 荒川わかな, 渡辺 寛<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> 品川リハビリテーション病院), 安保雅博. 大腿骨近位部骨折の予後に対する筋肉量の影響の検討. 第55回日本リハビリテーション医学会学術集会, 福岡, 6月. [Jpn J Rehabil Med 2018; 55(特別): 3-10-3-3]

#### IV. 著 書

- 1) 安保雅博, 中山恭秀. 寝たきり老後がイヤなら毎日とにかく歩きなさい! 東京: すばる舎, 2018.

## 救 急 医 学 講 座

講座担当教授:	武田 聡	循環器疾患
教 授:	卯津羅雅彦	脳代謝, 頭部外傷
准 教 授:	大谷 圭	消化器疾患
准 教 授:	奥野 憲司	脳代謝, 頭部外傷
講 師:	行木 太郎	外傷外科

### 教育・研究概要

#### I. 救急医学講座の概略

2005年5月に, 本学初の救急医学講座が発足した。2018年には新たにレジデント4名を迎え, 教授2名, 准教授2名, 講師1名, 助教17名, レジデント7名, 非常勤12名, と4病院で合計41名の編成となった。

本院は, 7床の初療ブースと, 夜間は5つの総合診療スペースを活用, さらに経過観察床を7床有しており, 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名の派遣を開始し, 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床を用いて活動している。さらに2018年からは1名を追加して現在は2名での診療体制となっている。さらに2017年4月からは第三病院救急部にも救急医学講座医師(救急専門医)1名の派遣を行ない, さらに2018年からは1名を追加して現在は葛飾医療センターと同じく2名での診療体制となっている。

#### II. 教育

##### 1. 医学生教育

###### 1) 1年生

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), ユニット「Early Clinical Exposure I」, ユニット「Early Clinical Exposure II」

###### 2) 3年生

コース臨床基礎医学のユニット「創傷学」(2コマ)

###### 3) 4～5年生

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) 5～6 年生

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)

診療参加型臨床実習では、本院 5 名、柏病院 3 名の受入れをしている。e-ラーニングによる事前学習を 2013 年から導入し、初日にはオリエンテーションとシミュレーション教育を提供して、翌日からの臨床実習の予行練習をして、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、1 ヶ月間の振り返りと共に、各自による症例発表を行っている。

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) 看護学科 1 年生

生活家庭援助実習Ⅰ：シャドーイング実習

2) 看護学科 2 年生

疾病・治療学Ⅰ(1 コマ)

3) 看護学科 3 年生

救急看護論(7 コマ)

4) 看護学科 4 年生

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 年生

麻酔と手術療法(2 コマ)

6) 慈恵看護専門学校 3 年生

災害看護(2 コマ)

7) 慈恵柏看護専門学校 1 年生

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 年生

救命救急学(3 コマ) および蘇生実習

2) 東京消防学校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 ヶ月に延長された。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。

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、救急医学講座のメンバーが ICLS 企画運営委員会地区委員を勤めており、関東(東京、神奈川)におけるこのコース認定作業やインストラクター認定作業等を担当しており、地域での統括的な役割を果たしている。

さらに救急医学講座が中心となり、アメリカ心臓協会(AHA: American Heart Association) の BLS ヘルスケアプロバイダーコースや、AHA ACLS プロバイダーコースの開催も行っている。これらの指導者を育成するためのインストラクターコースも定期的に開催している。これにより対象を、学内、医師に限らず、地域の医療従事者全般への指導的な役割を果たしている。

### Ⅲ. 研究

1. 臨床例に基づく研究発表

全国規模の頭部外傷データバンク委員会(日本脳神経外傷学会)の主管幹事を担当しており、全国規模の重症頭部外傷の疫学的調査を継続して行っている。全国の治療標準となる「重症頭部外傷治療・管理のガイドライン」(日本脳神経外傷学会)第 3 版が 2013 年 3 月に発行された。また、「低髄液圧作業部会」での検討を進め、低髄液圧症候群の病態について、より一層の理解を深めることにより、診断方法の確立を目指している。

厚労科研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、全診療科の全面的な協力の下に初期救急から3次救急までを、柏病院では地域の3次救急医療施設の役割を、また、葛飾医療センターでは、地域密着型の救急医療を目指し、2012年度に導入した病院救急車などを利用し、本院との連携をさらに強化する予定である。

### 「点検・評価」

臨床においては、本院・柏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月に発表されたコンセンサス2015に準じたJRC蘇生ガイドライン2015の策定にも関わっている。今後はJRC蘇生ガイドライン2020の策定にも関わる予定である。

またシミュレーション教育においては日本医療教授システム学会（JSISH）の常任理事として参加して、シミュレーション医学教育を積極的に推進している。さらに2011年度から2013年度の厚生労働科学研究費補助金（地域医療基盤開発推進研究事業）「医療の質・安全性向上を目的としてシナリオをベースとしたフルスケールシミュレーターを用いた教育の有用性と遠隔教育の可能性」研究班に班員として参加しており、「日本における救急蘇生法教育の調査とアメリカのシミュレーションラボセンターとの指導者研修の協同開催の有用性」として業績をまとめている。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Mitsunaga T, Ohtaki Y, Kiriyama N, Ohtani K, Yajima W, Hibi T, Takeda S. Characteristics of patients hospitalised in an emergency department observation unit in Japan. *Emergency Care Journal* 2018; 14(2): 7381.
- 2) Mitsunaga T, Hujita M, Hasegawa I, Otani K, Okuno K, Ohtaki Y, Seki Y, Mashiko K, Takeda S. Abbreviated National Early Warning Score predicts the need for hospital admission and in-hospital mortality in elderly patients. *Emergency Care Journal* 2018; 14(3): 7771.

### III. 学会発表

- 1) 武田 聡. (シンポジウム2：学校での心臓突然死ゼロを目指して) 学校突然死ゼロを目指して. 第11回日本蘇生科学シンポジウム. 福岡, 4月.
- 2) 卯津羅雅彦. 発熱疾患罹患が疑われる入浴関連事例の検討. 第83回日本温泉気候物理医学会総会・学術集会. 鹿児島, 5月.
- 3) 卯津羅雅彦, 北村拓也, 麻植一孝, 近藤達弥, 長谷川意純, 平沼浩一, 奥野憲司. 救命救急センターにおける標準化研修の持続性. 第21回日本臨床救急医学会総会・学術集会. 名古屋, 6月.
- 4) 大谷 圭, 大槻譲治, 武田 聡, 卯津羅雅彦, 平沼浩一, 奥野憲司, 佐藤浩之, 行木太郎, 大瀧佑平. (シ

- ンポジウム3：救急病院における不応需対策) 日本の救急医療体制は限界に近づいているのか?～英国の救急医療体制と比較しての考察～. 第21回日本臨床救急医学会総会・学術集会. 名古屋, 6月.
- 5) 武田 聡, 佐藤浩之, 卯津羅雅彦. (パネルディスカッション13: 4文字, 5文字教育コースを整理する)「蘇生(心停止)・RRS・小児科」に関わる4文字5文字教育コース. 第21回日本臨床救急医学会総会・学術集会. 名古屋, 6月.
- 6) 武田 聡, 太田修司, 田中秀治, 石見 拓. (パネルディスカッション15: PADの新しい動向と実情…新しいAEDに求められる機能とは) PADにおけるドローンの活用. 第21回日本臨床救急医学会総会・学術集会. 名古屋, 6月.
- 7) 卯津羅雅彦, 北村拓也, 麻植一孝, 近藤達弥, 長谷川意純, 平沼浩一, 奥野憲司. 外傷性くも膜下出血受傷後に脳梗塞とびまん性脳損傷を呈した1例. 第32回日本外傷学会総会・学術集会. 京都, 6月.
- 8) Takeda S. Changing the CPR trainings more objectively and effectively: collaborations between industry and academia. The 12th ICME (Institute of Complex Medical Engineering) International Conference on Complex Medical Engineering (CME 2018). Matsue, Sept.
- 9) Akashi T, Jung K, Orita T, Funabiki T, Yamazaki M, Kitano M, Matsumoto S. Resuscitative endovascular balloon occlusion of the aorta (REBOA) for severe torso trauma in Japan: A descriptive study. 77th American Association for the Surgery of Trauma. San Diego, Sept.
- 10) Mitsunaga T. Beneficial clinical fellowship in Europe for Japanese Emergency Physician. 12th European Congress on Emergency Medicine (EUSUM 2018). Glasgow, Sept.
- 11) Mitsunaga T. Characteristic of the patients who are hospitalized to Emergency Department Observation Units (EDOU) in Japan. 12th European Congress on Emergency Medicine (EUSUM 2018). Glasgow, Sept.
- 12) 北村拓也, 副島正哉, 竹村大輝, 日比翔彦, 谷島 和, 麻植一孝, 近藤達弥, 長谷川意純, 佐藤浩之, 平沼浩一, 奥野憲司, 卯津羅雅彦. 柏市内における医師の現場派遣の状況. 第135回成医会総会. 東京, 10月.
- 13) 武田 聡. (ランチョンセミナー7) プレホスピタルケア最近の話題. 日本蘇生学会第37回大会. 天童, 11月.
- 14) 奥野憲司, 松倉 聡. (シンポジウム2関連セッション: 救急医療とEnd-of-Life Care) 増えゆく高齢者救急患者の問題点: 高齢者の看取り方を考えるー千葉県柏市の試みに救急医として参加して. 第46回日本救急医学会総会・学術集会. 横浜, 11月.
- 15) 谷島 和, 日比翔彦, 北村拓也, 麻植一孝, 近藤達弥, 光永敏哉, 長谷川意純, 平沼浩一, 奥野憲司, 卯津羅雅彦, 武田 聡. 重症胃腸管織炎4例の検討. 第46回日本救急医学会総会・学術集会. 横浜, 11月.
- 16) 卯津羅雅彦. (パネルディスカッション13: 通信指令業務におけるメディカルコントロール) 通信指令員教育への当地域における取組. 第46回日本救急医学会総会・学術集会. 横浜, 11月.
- 17) 渡邊佳奈, 桐山信章, 大瀧佑平, 長谷川悠子, 日比翔彦, 渡邊知子, 大木芳美, 大塚洋平, 明石 卓, 武田 聡. 東京都心部における小児外傷症例の傾向. 第69回日本救急医学会関東地方会学術集会. つくば, 2月.
- 18) 北村拓也, 副島正哉, 竹村大輝, 芹沢直輝, 谷島 和, 麻植一孝, 近藤達弥, 光永敏哉, 長谷川意純, 平沼浩一, 奥野憲司, 卯津羅雅彦. 割り箸による摘便行為で直腸損傷を生じた一例. 第69回日本救急医学会関東地方会学術集会. つくば, 2月.
- 19) 芹沢直輝, 大瀧佑平, 平沼浩一, 奥野憲司, 卯津羅雅彦, 武田 聡. 術前診断が困難であった卵管留膿腫破裂の一例. 第69回日本救急医学会関東地方会学術集会. つくば, 2月.
- 20) 佐藤浩之, 武田 聡, 卯津羅雅彦, 奥野憲司, 瀧浪将典, 海渡信義. 難治性てんかんをきたし集中治療管理を要した様々な世代の3症例の総合的検討. 第69回日本救急医学会関東地方会学術集会. つくば, 2月.

#### IV. 著 書

- 1) 太田修司. V. 外科・救急手技・ベッドサイド手技 1. 酸素投与法. 大村和弘, 川村哲也, 武田 聡編. 専門医が教える研修医のための診療基本手技. 東京: 医学書院, 2018. p.218-21.
- 2) 武田 聡. V. 外科・救急手技・ベッドサイド手技 6. 心肺蘇生法. 大村和弘, 川村哲也, 武田 聡編. 専門医が教える研修医のための診療基本手技. 東京: 医学書院, 2018. p.237-43.
- 3) 佐藤浩之. V. 外科・救急手技・ベッドサイド手技 7. カテコラミンの使い方. 大村和弘, 川村哲也, 武田 聡編. 専門医が教える研修医のための診療基本手技. 東京: 医学書院, 2018. p.244-7.



## 臨床検査医学講座

講座担当教授	松浦 知和	臨床細胞生物学
教授	海渡 健	臨床血液学
教授	吉田 博	脂質代謝学, 循環器病学
(内科学講座(総合診療内科)に出席中)		
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呼気試験による生体機能検査, 機能性消化管障害
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
(AMEDに出席中)		
講師	河野 緑	臨床微生物学
(臨床医学研究所に出席中)		
講師	秋月 摂子	病態検査学

### 教育・研究概要

#### I. 臨床微生物学に関する研究

##### 1. ウイルス性肝炎に関する基礎的および創薬研究 (政木隆博, 松浦知和)

研究面では、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。また、薬物毒性をバイオ人工肝臓と<sup>13</sup>C-グルコース呼気試験で評価した。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-β関連分子を同定し、慢性肝疾患の病態形成における意義を明らかにした。さらに、本研究成果を英文誌に発表した。

##### 2. 炎症性疾患の呼気検査と腸内細菌叢の解析 (河野 緑)

炎症性疾患を伴う患者の呼気中に含まれる成分をGC/MS装置を用いて解析を行っている。

ラットおよびマウスに与える飼料および投薬による腸内細菌叢の変化についてメタゲノム解析を用いて行っている。

#### 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)

<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与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リポ蛋白分画 (HPLC法) を発展させ、リポ蛋白分画 (VLDL, LDL, HDL) に含まれるaおよびγトコフェノール濃度を測定する系を用いた共同研究の成績としては、6ヶ月の食事介入により体重減少に伴い、カイロミクロン-Cは低下し、Lp(a)-Cは増加した。Lp(a)αトコフェロール/Lp(a)-C比が低下した理由として、Lp(a)-Cの上昇が考えられるが、一粒子当たりのLp(a)の抗酸化能が低下した可能性があることを学会発表した。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 Pharmacol 2018; 71(4): 233-9に論文発表した。2型糖尿病患者を対象とした後方視的研究では、尿蛋白定性は65歳以上の糖尿病腎症の患者では陽性率が低く、糖尿病の腎機能低下因子として新たなマーカーの検索の必要があると考えられ、学会発表を行った。

##### 3. 安定同位体呼気試験に関する基礎および臨床研究 (江崎裕敬, 中村まり子, 河野 緑, 目崎喜弘, 政木隆博, 松浦知和)

心臓カテーテル治療を専門とする循環器専門クリニックで、心臓病の被験者200名に空腹時<sup>13</sup>C-グルコース呼気試験を行い、背景に肝臓インスリン抵抗性がないか検討した。また、基礎的検討は、肥満・糖尿病モデル Wistar Fatty ratあるいはSDT Fatty ratを用いて、40週令までの肝臓インスリン抵抗性の発症過程を空腹時<sup>13</sup>C-glucose呼気試験で検討している。

### Ⅲ. 臨床腫瘍・血液学に関する研究（小笠原洋治，海渡 健）

再生不良性貧血，骨髓異形成症候群などの骨髓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治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」の研究を行っている。また，2018年6月には第12回日本てんかん学会関東甲信越地方会を大学1号館3階講堂にて開催した。各科てんかんグループからの演題も含め多くの登録・参加があり，活発な討論ができた。なお，てんかんグループによる研究会は現在も月1回，定期的に行われているが，グループのメンバーとともにてんかんセンター化に向けた取り組みを行っている。

### Ⅴ. 臨床生理学に関する研究（杉本健一）

心電図自動解析の不整脈診断精度に関する研究を継続した。臨床領域では，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。

### Ⅵ. 臨床病理学・細胞生物学に関する研究

#### 1. ホッキョクグマの肝臓ビタミンA代謝について（目崎喜弘）

ビタミンAは必須の微量栄養素であり，網膜において視物質として機能するのみでなく，細胞の増殖，分化，組織形成，あるいは癌細胞の増殖抑制，分化誘導など広範な生命現象に関与する。ホッキョクグマは肝臓に多量のビタミンAを蓄えているが，その機序は明確ではないことから，細胞内レチノール結合タンパク質I（CRBP-I）およびレシチン：レチノールアシル基転移酵素（LRAT）を解析した。その結果，CRBP-IがLRATと強く共局在し，CRBP-Iに結合したレチノールを効率よくLRATに提示するシステムが存在する可能性が示された。これは，ビタミンA中毒症を巧みに回避する独特の防御システムと考えられた。

#### 2. 肝疾患におけるTGF- $\beta$ Latency associated protein (LAP)-Dの意義について（横山 寛，政木隆博，松浦知和）

肝臓の線維化は類洞壁細胞からのTGF- $\beta$ 産生と

その活性化が引き金となって引き起こされる。しかし，TGF- $\beta$ の血中半減期は短く，TGF- $\beta$ そのものは線維化活性化マーカーとはならない。細胞から放出されたTGF- $\beta$ は主に細胞外マトリックスのLAPによってアンカーされる。LAPは組織特異的プロテアーゼによって切断されて，TGF- $\beta$ を活性化する。肝臓ではカリクレインがLAPを切断する組織特異的プロテアーゼのため，肝障害ではカリクレインによって切断されたLAPの組織断片を認識する抗体で肝臓の活性化部位が認識できる。また，遊離側のLAPを認識する抗体を用いて血中のLAP断片をELISAで測定すれば，肝線維化活性化を血液検査で評価できる。ウイルス性肝炎症例で肝臓と血清濃度の推移を検討し，論文発表を行った。また，非アルコール性脂肪性肝炎症例の肝生検組織で肝線維化活性化を評価できた。

### Ⅶ. 臨床検査業務における安全管理（海渡 健）

臨床検査業務で発生する事故は時に大きな結果に結びつくため，ソフトやハードの改良だけではなく，人の思考特性を理解した上での確実な安全対策が必要である。今回，中央検査部で発生した事故を解析すると共に，対象を認知してから人がどのように認識し，行動に移すかについて検討した。中央検査部で発生した事例のうち80%が観察・確認不十分，11%がコミュニケーションエラー，9%が手技不良によるものであり，認知した際に速い思考でヒューリスティックスに基づいて認識するために発生する事例が大部分であった。ヒューリスティックスによる判断を回避するためにも基本的な確認行為の習慣化が必須であると思われた。

#### 「点検・評価」

##### 1. 教育

##### 1) 1年生

スタートアップ研修（目崎喜弘，政木隆博，松浦知和）

##### 2) 2年生

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年生

(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：2コマ，臨床栄養学：松浦知和：1コマ）

(3) コース研究室配属 (動物実験: 1名)

4) 4年生

(1) 4~5年生集合教育 (臨床検査医学講義 (5コマ) (海渡 健 1コマ, 松浦知和 1コマ, 須江洋成 0.5コマ, 杉本健一 0.5コマ, 小笠原洋治 0.5コマ, 目崎喜弘 0.5コマ, 政木隆博 0.5コマ, 野尻明由美 0.5コマ))

(2) その他の講義 (コース臨床医学 I のユニット「血液・造血器」: 海渡 健: 1コマ, コース臨床医学 II のユニット「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 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) コース臨床医学 I のユニット「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年生

臨床実習 (1クール 2日間, 年間 19回, Reversed CPC (RCPC) 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) 大学院

1年目: 社会人大学院生として松田麻未が入学。大学院講義を履修。

3年目: 社会人大学院生として, 安藤 隆, 江崎裕敬がそれぞれ臨床研究を遂行。

4年目: 横山 寛 (消化器・肝臓内科) が肝臓疾患の臨床病理学的研究を遂行し論文発表。

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

越智小枝講師が, AMED 出向 2年目となった。AMED 職員による附属病院のシステム見学を引率。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Katagiri S, Hosono K, Hayashi T, Kurata K, Mizobuchi K, Matsuura T, Yoshitake K, Iwata T, Nakano T, Hotta Y. Early onset flecked retinal dystrophy associated with new compound heterozygous RPE65 variants. *Mol Vis* 2018; 24: 286-96.
- 2) Kinoshita M, Yokote K, Arai H, Iida M, Ishigaki Y, Ishibashi S, Umemoto S, Egusa G, Ohmura H, Okamura T, Kihara S, Koba S, Saito I, Shoji T, Daida H, Tsukamoto K, Deguchi J, Dohi S, Dobashi K, Hamaguchi H, Hara M, Hiro T, Biro S, Fujioka Y, Maruyama C, Miyamoto Y, Murakami Y, Yokode M, Yoshida H, Rakugi H, Wakatsuki A, Yamashita S; Committee for Epidemiology and Clinical Management of Atherosclerosis. Japan Atherosclerosis Society (JAS) Guidelines for Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Diseases 2017. *J Atheroscler Thromb* 2018; 25(9): 846-984.
- 3) Kinami S, Takahashi M, Urushihara T, Ikeda M, Yoshida M, Uenosono Y, Oshio A, Suzukamo Y, Terashima M, Kodera Y, Nakada K. Background factors influencing postgastrectomy syndromes after various types of gastrectomy. *World J Clin Cases* 2018; 6(16): 1011-20.
- 4) Narui R, Yamane T, Tokuda M, Ikewaki H, Okajima E, Sato H, Oseto H, Isogai R, Tokutake K, Yokoyama K, Kato M, Ito K, Tanigawa SI, Yamashita S, Inada K, Matsuo S, Miyanaga S, Sugimoto K, Yoshimura M. Atrial fibrillation diagnosed by a medical checkup is associated with a poor outcome of catheter ablation. *Heart Vessels* 2018; 33(7): 770-6.
- 5) 遠山 麻, 稲田みのり, 鈴木亮平, 菱木光太郎, 鶴川治美, 齋藤正二, 歳川伸一, 長谷川智子, 吉田 博. 全自動化学発光酵素免疫測定装置 (AIA-CL2400) を用いた TSH, FT3, FT4 の基礎的検討及び乖離例の解析. *医療と検機器・試薬* 2018; 41(4): 431-7.
- 6) 堀川麻衣子, 遠藤友哉, 川尻将守, 岩谷理恵子, 平塚明倫, 海渡 健, 谷 諭. 臨床工学技士を目指す学生を対象とした TeamSTEPPS を応用したノンテクニカルスキル研修の試み. *日臨工技士会誌* 2018; 62: 114-9.
- 7) 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.
- 8) Suzuki K, Kobayashi N, Ogasawara Y, Shimada T, Yahagi Y, Sugiyama K, Takahara S, Saito T, Minami J, Yokoyama H, Kamiyama Y, Katsube A, Kondo K,

- Yanagisawa H, Aiba K, Yano S. Clinical significance of cancer-related fatigue in myeloma patients. *Int J Hematol* 2018; 108(6) : 580-7.
- 9) Murayama A, Fujiwara K, Yamada N, Shiina M, Aly HH, Masaki T, Muramatsu H, Wakita T, Kato T. Evaluation of antiviral effects of novel NS5A inhibitors in hepatitis C virus cell culture system with full-genome infectious clones. *Antiviral Res* 2018; 158 : 161-70.
- 10) Qin XY, Suzuki H, Honda M, Okada H, Kaneko S, Inoue I, Ebisui E, Hashimoto K, Carninci P, Kanki K, Tatsukawa H, Ishibashi N, Masaki T, Matsuura T, Kagechika H, Toriguchi K, Hatano E, Shirakami Y, Shiota G, Shimizu M, Moriwaki H, Kojima S. Prevention of hepatocellular carcinoma by targeting MYCN-positive liver cancer stem cells with acyclic retinoid. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2018; 115(19) : 4969-74.
- 11) Yokoyama H, Masaki T, Inoue I, Nakamura M, Mezaki Y, Saeki C, Oikawa T, Saruta M, Takahashi H, Ikegami M, Hano H, Ikejima K, Kojima S, Matsuura T. Histological and biochemical evaluation of transforming growth factor- $\beta$  activation and its clinical significance in patients with chronic liver disease. *Heliyon* 2019; 5(2) : e01231.
- 12) Nomoto H, Maehashi H, Shirai M, Nakamura M, Masaki T, Mezaki Y, Park J, Aizawa M, Ohkawa K, Yoshida K, Matsuura T. Bio-artificial bone formation model with a radial-flow bioreactor for implant therapy-comparison between two cell culture carriers: porous hydroxyapatite and  $\beta$ -tricalcium phosphate beads. *Hum Cell* 2019; 32(1) : 1-11. Epub 2018 Oct 1.
- 13) Ishikawa T, Yokoyama H, Matsuura T, Fujiwara Y. Fc gamma RIIb expression levels in human liver sinusoidal endothelial cells during progression of non-alcoholic fatty liver disease. *PLoS One* 2019; 14(1) : e0211543.

## II. 総 説

- 1) 小笠原洋治. 【血液疾患を見逃さないためにーブライマリ・ケアと専門医コンサルトのタイミング】血液検査値異常の考え方と紹介のタイミング 赤血球数異常. *Medicina* 2018; 55(8) : 1230-3.
- 2) Yoshida H. An intriguing and important concept relevant to oxidized low-density lipoprotein and atherogenesis is still problematic for its contribution to the better understanding of clinical atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb* 2018; 25(10) : 1007-8.
- 3) 海渡 健. 医療現場におけるヒューマンエラーとその

の対策 人の思考特性とノンテクニカルスキルの重要性. *Lab Clin Pract* 2018; 36(2) : 26-9.

- 4) 横山 寛, 政木隆博, 松浦知和. 【肝線維化をcatch】肝線維化の臨床. *臨検* 2018; 62(5) : 580-5.
- 5) 小笠原洋治. 【再生不良性貧血の関連疾患と注目される血球減少症】再生不良性貧血に対する免疫抑制療法 最近の動向. *血液内科* 2018; 77(1) : 6-13.
- 6) 杉本健一. 上室性二段脈が出現する機序【基本調律と上室期外収縮による二段脈のほか, 非伝導性上室期外収縮の三段脈, 3 : 2伝導の2度房室ブロックで現れることが多い. P波の形状が区別できないと鑑別診断は困難】. *医事新報* 2018; 4939 : 61.
- 7) 中田浩二, 秋月撰子, 羽生信義, 松浦知和. 【消化管機能検査 update】機能性ディスペプシアの診断. *消化器・肝臓内科* 2019; 5(2) : 147-55.
- 8) Yanai H, Yoshida H. Beneficial effects of adiponectin on glucose and lipid metabolism and atherosclerotic progression: mechanisms and perspectives. *Int J Mol Sci* 2019; 20(5) : E1190.
- 9) 松浦知和, 江崎裕敬, 中村まり子, 目崎喜弘, 政木隆博. 空腹時  $^{13}\text{C}$ -glucose 呼気試験による肝臓インスリン抵抗性の簡易診断法. *Radioisotopes* 2019; 68(2) : 59-64.

## III. 学会発表

- 1) 中田浩二, 三森教雄, 矢永勝彦. (ワークショップ 2 : 消化管機能検査最新技術とその応用) 機能性ディスペプシアと胃切除後症候群の病態と症状出現メカニズムの評価における  $^{13}\text{C}$  呼気試験法胃排出能検査と飲水ドリンクテストの有用性. 第104回日本消化器病学会総会. 東京, 4月.
- 2) 平石千佳, 吉田 博, 小峯直彦, 長谷川智子, 藤本啓. 臨床検査から見た高齢者腎臓病の評価. 第61回日本糖尿病学会年次学術集会. 東京, 5月.
- 3) 政木隆博, 朴ジョンヒョク, 松浦知和. 急性肝不全ミニプタモデルを用いたプロテオーム解析による肝性脳症誘発因子の同定と臨床応用. 第54回日本肝臓学会総会. 大阪, 6月.
- 4) Mezaki Y, Masaki T, Nakamura M, Yokoyama H, Nagatsuma K, Matsuura T. (Poster) Vitamin A esterification and storage in polar bear livers. The 4th International Conference on Retinoids. Steamboat Springs, June.
- 5) 吉田 博. (合同シンポジウム1 : 日本臨床検査医学会合同シンポジウム Lp(a)の新展開) 動脈硬化性疾患リスク因子 Lp(a)の構造と代謝. 第50回日本動脈硬化化学会総会・学術集会. 大阪, 7月.
- 6) 政木隆博, 松浦知和, 江崎裕敬(所沢ハートセンター), 目崎喜弘, 越智小枝, 中村まり子, 中山律子. 非アル

- コール性脂肪性肝炎症例における空腹時  $^{13}\text{C}$ -glucose 呼吸試験による肝臓インスリン抵抗性の評価. 第5回肝臓と糖尿病・代謝研究会. 米子, 7月.
- 7) 湯本春野, 石井聡子, 倉又照美, 比佐華菜子, 神田俊, 吉田美雪, 小林 清, 岩本雅美, 小笠原洋治, 海渡 健. (口頭) 汎血球減少と著明な脾腫を呈し摘出脾臓の病理所見で診断された脾B細胞辺縁帯リンパ腫. 第19回日本検査血液学会学術集会. さいたま, 7月. [日検血会誌 2018; 19(学術集会): S154]
- 8) 杉村亮太, 小笠原洋治, 齋藤 健, 石井聡子, 比佐華菜子, 神田 俊, 吉田美雪, 小林 清, 廣岡信一, 海渡 健. (口頭) 慢性リンパ性白血病とマンツル細胞リンパ腫の鑑別に苦慮した2症例. 第19回日本検査血液学会学術集会. さいたま, 7月. [日検血会誌 2018; 19(学術集会): S156]
- 9) 吉田 博. (シンポジウム5: 臨床化学の未病対策への挑戦). 食後高脂血症と未病対策. 第58回日本臨床化学会年次学術集会. 名古屋, 8月.
- 10) 阿部正樹, 中田瞳美, 俵木美幸, 宮本博康, 八木道隆, 鈴木晴美, 中田浩二. 同一メーカーの同一抗体を用いたCEA測定試薬変更により偽高値が解消された2症例について. 第58回日本臨床化学会年次学術集会. 名古屋, 8月.
- 11) Shimizu A, Horino T, Hosaka Y, Hoshina T, Nakaharai K, Lee K, Miyajima M, Nakazawa Y, Yoshida M, Yoshida H, Hori S. Predictive factors for metastatic infection in patients with bacteremia caused by *Staphylococcus aureus*. IDWeek 2018. San Francisco, Oct.
- 12) 吉田 博. (会長講演) 健康長寿と歩む未病へのアプローチ～脂質異常症と動脈硬化の視座から～. 第25回日本未病システム学会学術総会. 東京, 10月.
- 13) 目崎喜弘, 横山 寛, 政木隆博, 中村まり子, 白井美佐子, 井上育代<sup>1)</sup>, 原 詳子<sup>1)</sup>, 小嶋聡一<sup>1)</sup>(<sup>1</sup> 理化学研究所), 松浦知和. (口頭) ウイルス性肝炎患者におけるTGF- $\beta$ LAP断片R58抗体染色の検討. 第29回日本レチノイド研究会学術集会. 熊本, 10月.
- 14) 安藤 隆, 政木隆博, 河野 緑, 中田浩二, 松浦知和. 肺炎球菌の分離状況と各種抗菌薬に対する感受性の経年的推移. 第67回日本感染症学会東日本地方会学術集会・第65回日本化学療法学会東日本支部総会合同学会. 東京, 10月.
- 15) 遠藤彰一郎, 上原由紀, 馬場 理, 安藤 隆, 阿部正樹, 中田浩二. 血液培養検体から分離されたMRSAの遺伝学的特徴. 第65回日本臨床検査医学会学術集会. 東京, 11月.
- 16) 吉澤辰一, 安井まゆみ, 吉益忠則, 横山雄介, 阿部正樹, 中田浩二. 中央検査部におけるTeamSTEPPSへの取り組み契機としてのプリーフィングの有用性. 第13回医療の質・安全学会学術集会. 名古屋, 11月.
- 17) 小笠原洋治, 常名政弘(東京大). (シンポジウム8: 血液形態診断のためのケースカンファレンス) コメンテーター. 第65回日本臨床検査医学会学術集会. 東京, 11月.
- 18) 政木隆博, 横山 寛, 中村まり子, 目崎喜弘, 松本喜弘, 佐伯千里, 及川恒一, 小嶋聡一(理化学研究所), 松浦知和. 慢性肝疾患診療における肝線維新生マーカーTGF- $\beta$ /LAP-DPの継時測定と臨床的意. 第65回日本臨床検査医学会学術集会. 東京, 11月.
- 19) 山田麻以<sup>1)</sup>, 佐藤貴子<sup>1)</sup>, 河野 緑, 吉澤幸夫, 湯本陽子, 中村まり子, 松浦知和, 和田浩志<sup>1)</sup>(<sup>1</sup> 東京理科大), 佐々木敬. Wister fatty ratにおける腸内細菌叢の分析-CDAA食による腸内細菌叢への影響. 第22回日本適応医学会学術集会. 東京, 12月.
- 20) 佐藤貴子<sup>1)</sup>, 山田麻以<sup>1)</sup>, 河野 緑, 吉澤幸夫, 湯本陽子, 岩本武夫, 筒井健介, 根本昌実, 和田浩志<sup>1)</sup>(<sup>1</sup> 東京理科大), 佐々木敬. 呼吸中の微量成分分析による炎症疾患へのアプローチ. 第22回日本適応医学会学術集会. 東京, 12月.

#### IV. 著 書

- 1) 吉田 博. 第3章: 生化学検査I. 宮澤幸久(帝京大), 米山彰子(虎の門病院)監修. 日本臨床検査医学会編集協力. 最新検査・画像診断事典: 保険請求・適応疾患がすべてわかる. 2018-19年版. 東京: 医学通信社. 2018. p.52-82.
- 2) 野尻明由美, 政木隆博, 須江洋成. 第1章: 総論 14. 生理検査-心電図, 筋電図, 脳波. 安保雅博監修, 渡邊 修, 松田雅弘(城西国際大)編. リハビリテーション医学: PT・OT ビジュアルテキスト専門基礎. 東京: 羊土社, 2018. p.101-14.
- 3) 海渡 健. 第3章: 医療コミュニケーション学. 日本視能訓練士協会シリーズ監修. 和田直子(林眼科), 小林昭子(東京医大科大), 中川真紀(帝京大), 若山暁美(近畿大)編. 視能検査学. 東京: 医学書院, 2018. p.40-6.
- 4) 小笠原洋治. 骨髄不全型PNHに対するエクリズムブ併用免疫抑制療法. 西村純一(大阪大)編. PNH症例集: 発作性夜間へモグロビン尿症. 東京: クリエイティブール, 2018. p.96-9.

#### V. その他

- 1) 中田浩二. 胃切除後症状の対策 主な症状・生活への影響・対処法. ALPHA CLUB 2018; 428: 8.
- 2) 中田浩二. 胃がんなどにより生じる胃切除後障害って何? 【講演録①】. メディカルノートニュース 2018. (<https://medicalnote.jp/contents/180403-002-IW>)

- 3) 目崎喜弘. ビタミン A<sub>1</sub> をビタミン A<sub>2</sub> に変換する酵素の発見. ビタミン 2018; 92(7) : 319-21.
- 4) 目崎喜弘. リガンド結合に伴う細胞内レチノール結合タンパク質の立体構造変化. ビタミン 2018; 92(10) : 461-3.

## 内視鏡医学講座

講座担当教授	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) など画像強調技術や共焦点顕微内視鏡システムを用い, 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. 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) 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。また、治療においても耳鼻咽喉科と協力し、合同治療を導入し、治療成績の検討を行っている。

### Ⅲ. 小腸・大腸（下部消化管）内視鏡に関する研究

#### 1. 診断

##### 1) 診断法に関する研究

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。

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。

### Ⅳ. 胆膵内視鏡に関する研究

#### 1. 診断

胆膵悪性腫瘍の合理的かつ確実な診断体系の確立を目指し、EUS、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。

### Ⅴ. 緩和医療に関する研究

消化管癌や胆管癌による狭窄病変に対しては、バ

ルーンなどによる狭窄解除術を行っている。さらにメタリックステント留置術を施行し良好な成績を得ている。また慢性膵炎や手術不能膵癌患者の疼痛コントロール目的で経胃的に腹腔神経叢ブロックを行い、治療成績を検討している。これらの手技は根治術が望めない患者や癌術後患者のQOL改善に大きく寄与している。医療経済効果の観点からもその有用性を検討している。

### Ⅶ. 医工・産学連携による新しい内視鏡診断・治療機器の開発

#### 1. 共焦点内視鏡を用いた生体内消化管神経叢観察法の開発

共焦点内視鏡を応用し、神経叢の生体内組織解剖学的観察法を開発することで、神経叢の形態・機能異常、さらには病気の自然史をも継時的かつ俯瞰的に評価できる多元的病因解析体系の確立を目指している。

#### 2. 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トニッククリニック、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48,431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) Uraoka T, Oka S, Ichihara S, Iwatate M, Tamai N, Kawamura T, Takeuchi Y, Mori Y, Yoshii S, Hashimoto S, Ho SH, Chiu HM. Endoscopic management of colorectal tumors less than 10 mm in size: current status and future perspectives in Japan from a questionnaire survey. *Dig Endosc* 2018; 30(Suppl.1): 36-40.
- 2) Aihara H, Kumar N, Thompson CC. A web-based education program for colorectal lesion diagnosis with narrow band imaging classification. *Digestion* 2018; 98(1): 11-8.
- 3) Ide D, Saito S, Chino A, Ohya TR. Submucosal pocket creation using a traction device in colorectal endoscopic submucosal dissection. *Ann Gastroenterol*

2018; 31(3): 380.

- 4) Goda K, Fujisaki J, Ishihara R, Takeuchi M, Takahashi A, Takaki Y, Hirasawa D, Momma K, Amano Y, Yagi K, Furuhashi H, Shimizu T, Kanekawa T, Hashimoto S, Ono Y, Yamagata T, Fujiwara J, Azumi T, Nishikawa M, Watanabe G, Ohkura Y, Oyama T. Newly developed magnifying endoscopic classification of the Japan Esophageal Society to identify superficial Barrett's esophagus-related neoplasms. *Esophagus* 2018; 15(3): 153-9.
- 5) Takakura K, Torisu Y, Kinoshita Y, Tomita Y, Nakano M, Oikawa T, Tsukinaga S, Sumiyama K, Eibl G, Saruta M. An appraisal of current guidelines for managing malignancy in pancreatic intraductal papillary mucinous neoplasm. *JOP* 2018; 19(4): 178-82.
- 6) Ge PS, Thompson CC, Aihara H. Successful removal of duodenal submucosal tumors with endoscopic submucosal dissection. *VideoGIE* 2018; 3(9): 275-8.
- 7) Ge PS, Thompson CC, Aihara H. Endoscopic submucosal dissection of a large cecal polyp using a scissor-type knife: implications for training in ESD. *VideoGIE*. 2018; 3(10): 313-5.
- 8) Iwatate M, Sano Y, Tanaka S, Kudo SE, Saito S, Matsuda T, Wada Y, Fujii T, Ikematsu H, Uraoka T, Kobayashi N, Nakamura H, Hotta K, Horimatsu T, Sakamoto N, Fu KI, Tsuruta O, Kawano H, Kashida H, Takeuchi Y, Machida H, Kusaka T, Yoshida N, Hirata I, Terai T, Yamano HO, Nakajima T, Sakamoto T, Yamaguchi Y, Tamai N, Nakano N, Hayashi N, Oka S, Ishikawa H, Murakami Y, Yoshida S, Saito Y; Japan NBI Expert Team (JNET). Validation study for development of the Japan NBI Expert Team classification of colorectal lesions. *Dig Endosc* 2018; 30(5): 642-51.
- 9) Tamai N, Aihara H, Kato M, Isshi K, Sumiyama K. Competency assessment for gastric endoscopic submucosal dissection using an endoscopic part-task training box. *Surg Endosc* 2018 Oct 17. [Epub ahead of print]
- 10) Kudo T, Saito Y, Ikematsu H, Hotta K, Takeuchi Y, Shimatani M, Kawakami K, Tamai N, Mori Y, Maeda Y, Yamada M, Sakamoto T, Matsuda T, Imai K, Ito S, Hamada K, Fukata N, Inoue T, Tajiri H, Yoshimura K, Ishikawa H, Kudo SE. New-generation full-spectrum endoscopy versus standard forward-viewing colonoscopy: a multicenter, randomized, tandem colonoscopy trial (J-FUSE Study). *Gastrointest Endosc* 2018; 88(5): 854-64.
- 11) de Moura DTH, Jirapinyo P, Aihara H, Thompson



- CC. Endoscopic tunneled stricturotomy in the treatment of stenosis after sleeve gastrectomy. *VideoGIE*. 2018; 4(2) : 68-71.
- 12) Dobashi A, Goda K, Furuhashi H, Matsui H, Hara Y, Kamba S, Kobayashi M, Sumiyama K, Hirooka S, Hamatani S, Rajan E, Ikegami M, Tajiri H. Diagnostic efficacy of dual-focus endoscopy with narrow-band imaging using simplified dyad criteria for superficial esophageal squamous cell carcinoma. 2019; 54(6) : 501-10. Epub 2018 Nov 8.
- 13) Sharma S, Momose K, Hara H, East J, Sumiyama K, Nakajima K, Silbehumer G, Milsom J. Facilitating endoscopic submucosal dissection: double balloon endoluminal platform significantly improves dissection time compared with conventional technique (with video). *Surg Endosc* 2019; 33(1) : 315-21.
- 14) Furuhashi H, Goda K, Shimizu Y, Kato M, Takahashi M, Dobashi A, Hirata K, Oba A, Shigesawa T, Inoue M, Matsui H, Kinoshita C, Ando Y, Ikegami M, Shimoda T, Kato M. Feasibility of a simplified narrow-band imaging classification system for Barrett's esophagus for novice endoscopists. *J Gastroenterol* 2019; 54(7) : 587-96. Epub 2019 Jan 2.
- 15) Shimamoto N, Imazu H, Homma S, Sumiyama K. Vascular endothelial growth factor receptor 2-targeted ultrasound contrast agent selectively accumulates in pancreatic carcinoma in the allograft mouse model: a pilot study using time-intensity curve analysis of EUS imaging. *Endosc Ultrasound* 2019; 8(1) : 69-71.
- 16) Dobashi A, Storm AC, Wong Kee Song LM, Gostout CJ, Deters JL, Miller CA, Knipschild MA, Rajan E. Efficacy and safety of an internal magnet traction device for endoscopic submucosal dissection: ex vivo study in a porcine model (with video). *Surg Endosc* 2019; 33(2) : 663-8.
- 17) Dobashi A, Wu SW, Deters JL, Miller CA, Knipschild MA, Cameron GP, Lu L, Rajan E, Gostout CJ. Endoscopic magnet placement into sub-adventitial tunnels for augmenting lower esophageal sphincter using submucosal endoscopy: ex vivo and in vivo study in a porcine model (with video). *Gastrointest Endosc* 2019; 89(2) : 422-8.
- 18) Hara Y, Goda K, Dobashi A, Ohya TR, Kato M, Sumiyama K, Mitsuishi T, Hirooka S, Ikegami M, Tajiri H. Short-and long-term outcomes of endoscopically treated superficial non-ampullary duodenal epithelial tumors. *World J Gastroenterol* 2019; 25(6) : 707-18.
- 19) Shoji R, Kono Y, Furuhashi H, Nakano M, Torisu Y. Foix-Chavany-Marie syndrome induced by a unilateral brain abscess. *Intern Med* 2019; 58(4) : 581-3.
- 20) Ge PS, Jirapinyo P, Ohya TR, Tamai N, Sumiyama K, Thompson CC, Aihara H. Predicting outcomes in colorectal endoscopic submucosal dissection: a United States experience. *Surg Endosc* 2019 Feb 6. [Epub ahead of print]
- 21) Saito K, Koido S, Odamaki T, Kajihara M, Kato K, Horiuchi S, Adachi S, Arakawa H, Yoshida S, Akasu T, Ito Z, Uchiyama K, Saruta M, Xiao JZ, Sato N, Ohkusa T. Metagenomic analyses of the gut microbiota associated with colorectal adenoma. *PLoS One* 2019; 14(2) : e0212406.
- 22) Takeuchi Y, Sawaya M, Oka S, Tamai N, Kawamura T, Uraoka T, Ikematsu H, Moriyama T, Arao M, Ishikawa H, Ito Y, Matsuda T. Efficacy of autofluorescence imaging for flat neoplasm detection: a multicenter randomized controlled trial (A-FLAT trial). *Gastrointest Endosc* 2019; 89(3) : 460-9.

## II. 総 説

- 1) 炭山和毅. エキスパートの治療法 症例から考える早期胃癌の治療方針. *胃癌 prespective* 2018; 9(4) : 290-3.
- 2) 樺 俊介, 炭山和毅. 【早期胃癌 2018】ロボット内視鏡治療の現状と未来. *胃と腸* 2018; 53(5) : 769-74.
- 3) 川原洋輔, 加藤正之. 【どうマネージする? 大腸憩室出血・憩室炎】大腸憩室出血 大腸憩室出血に対するクリップ止血術 コツと注意点. *消内視鏡* 2018; 30(6) : 743-8.
- 4) 小林雅邦, 三石雄大, 炭山和毅. 【症例から学ぶ統一IEE分類】胃編 典型例 MESDA-G 診断基準を満たす胃癌 早期胃癌 0-IIc 未分化型腺癌 absent MSP/irregular MVP (corkscrew pattern). *消内視鏡* 2018; 30(12) : 1752-3.
- 5) 炭山和毅. 【内視鏡外科の進歩】各分野における歴史と未来 内視鏡治療. *消外* 2018; 41(13) : 1823-32.
- 6) 堀内英華, 樺 俊介, 玉井尚人. 【症例から学ぶ統一IEE分類】大腸編 JNET Type 1 SSA/P. *消内視鏡* 2018; 30(12) : 1770-1.
- 7) 平澤 大, 小澤俊文, 海崎泰治, 前田有紀, 剛崎有加, 原 裕子, 蓑田洋介, 高丸博之, 都宮美華, 橋本哲, 小山恒男, 高木靖寛, 門馬久美子. 【咽頭・食道内視鏡拡大観察の基本と最新知見】食道内視鏡拡大観察の実際. *胃と腸* 2019; 54(3) : 393-418.
- 8) 郷田憲一, 島村勇人, 岩谷勇吾, 古橋広人, 原 裕

子, 土橋 昭, 陣内秀仁, 菅谷武史, 土田幸平, 富永圭一, 眞島雄一, 室久俊光, 飯島 誠, 入澤篤志. 【咽頭・食道内視鏡拡大観察の基本と最新知見】 Barrett 食道腺癌 (表在癌) の拡大観察 基本と最新知見. 胃と腸 2019; 54(3): 365-73.

9) 土橋 昭. 次のトレンドはこれ! ケアに差がつく消化器看護ニュートピックス AIを活用した内視鏡診断. 消化器ナーシング 2019; 24(3): 72-5.

### III. 学会発表

- 1) Dobashi A, Gostout C, Rajan E. Mdcolonoscopic full-thickness resection using an overtube ligation system. SAGES (Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons) & CAGS (Canadian Association of General Surgeons) 16th World Congress of Endoscopic Surgery. Seattle, Apr.
- 2) Kobayashi M, Horiuchi H, Matsui H, Sumiyama K, Hirooka S. Clinicopathological features of gastric adenocarcinoma of fundic gland type with and without H.Pylori infection. DDW (Digestive Disease Week) 2018. Washington, D.C., June.
- 3) Kamba S, Horiuchi H, Wang G, Kutsuna N, Sumiyama K. The detection and differential diagnosis for colorectal lesions during routine colonoscopy with an artificial intelligence assistance. DDW (Digestive Disease Week) 2018. Washington, D.C., June.
- 4) Dobashi A, Wong Kee Song LM, Gostout CJ, Rajan E. Efficacy and safety of a magnet traction device for endoscopic submucosal dissection: EX-VIVO study in a porcine model. DDW (Digestive Disease Week) 2018. Washington, D.C., June.
- 5) Horiuchi H, Tamai N, Kamba S, Inomata H, Ohya TR, Kato M, Sumiyama K. Competency assessment for gastric endoscopic submucosal dissection using an endoscopic part-tast training box. DDW (Digestive Disease Week) 2018. Washington, D.C., June.
- 6) Furuhashi H, Goda K, Hara Y, Dobashi A, Matsui H, Ohya TR, Kato M, Sumiyama K. Iodine staining following narrow-band imaging for the detection of synchronous esophageal squamous cell carcinoma in patients with head and neck cancers. DDW (Digestive Disease Week) 2018. Washington, D.C., June.
- 7) Shimamoto N, Imazu H, Ito M, Homma S, Sumiyama K. Gemcitabine-mediated antitumor effect for pancreatic ductal adenocarcinoma enhanced with VEGFR2-targeted microbubble destruction using endoscopic ultrasound. A pilot study using mouse allograft models. DDW (Digestive Disease Week) 2018. Washington, D.C., June.

8) Koizumi A, Kobayashi M, Hirooka S, Sumiyama K. A randomized controlled animal study to evaluate the technical feasibility of chemically assisted submucosal dissection technique with the continuous application of MESNA. 26th UEGW (United European Gastroenterology) Week, Vienna, Oct.

9) 炭山和毅. (JGES Core Session 1: 「Innovative Therapeutic Endoscopy」- ワークショップ- 大腸腫瘍性病変に対する内科と外科のコラボレーション治療) 次世代治療内視鏡プラットフォームの現況と課題. 第95回日本消化器内視鏡学会総会. 東京, 5月.

10) 原 裕子, 郷田憲一, 炭山和毅. (シンポジウム 1: 上部消化管における画像強調内視鏡 (Image Enhanced Endoscopy: IEE) の現況と将来) 表在型非乳頭部十二指腸腫瘍 (SNADET) の内視鏡的乳白色所見と表層細胞内脂肪滴の関連性. 第95回日本消化器内視鏡学会総会. 東京, 5月.

11) 樺 俊介, 小林雅邦, 炭山和毅. (ワークショップ 3: 消化管腫瘍に対する内視鏡を用いた全層切除術) 定圧CO<sub>2</sub>送気環境が内視鏡的消化管全層切除術中の腹腔内圧動態に及ぼす影響. 第95回日本消化器内視鏡学会総会. 東京, 5月.

12) 相原弘之. (ワークショップ 3: 消化管腫瘍に対する内視鏡を用いた全層切除術) 米国における消化管腫瘍に対する全層切除術の現況. 第95回日本消化器内視鏡学会総会. 東京, 5月.

13) 樺 俊介, 王 光輝, 炭山和毅. (シンポジウム 2: 下部消化管病変における画像強調内視鏡 (Image Enhanced Endoscopy: IEE) の現況と将来) 人工知能アルゴリズムを用いた非拡大観察における大腸病変の検出および鑑別診断. 第95回日本消化器内視鏡学会総会. 東京, 5月.

14) 小泉彰郎, 玉井尚人, 炭山和毅. (パネルディスカッション 3: 日常診療に役立つ画像強調観察) JNET 分類を用いた Cold snare polypectomy 適応決定の妥当性に関する検討. 第106回日本消化器内視鏡学会関東支部例会. 東京, 6月.

15) 小林雅邦, 樺 俊介, 炭山和毅, 下島直樹. (若手の会シンポジウム: 平滑筋および関連組織に関する基礎・臨床研究) 共焦点内視鏡を用いた筋層・消化管神経叢の形態的評価法. 第60回日本平滑筋学会総会. 東京, 8月.

16) 木下勇次, 池田圭一, 岡本友好, 今井那美, 小池和彦, 金山はるか, 二川康郎, 野村浩一. (口頭) Spy-Glass DS 胆管鏡による胆道疾患の診断と適応. 第54回日本胆道学会学術集会. 千葉, 9月.

17) 小林雅邦, 下島直樹, 炭山和毅. (ワークショップ 28: 内視鏡診断と治療の新潮流- 粘膜から筋層の時代へ) 消化管壁深層の共焦点内視鏡観察. 第96回日本

消化器内視鏡学会総会. 神戸, 11月.

- 18) 小野真吾, 炭山和毅. (口頭) 当院の院内癌登録データベースを用いた大腸癌統計の変遷. 第53回日本成人病(生活習慣病)学会学術集会. 東京, 1月.
- 19) 玉井尚人, 竹内洋司, 澤谷 学, 岡 志郎, 松田尚久. (ワークショップ6: 消化器癌診断における画像強調内視鏡の有用性と限界) 自家蛍光内視鏡の大腸平坦型腫瘍性病変拾い上げ診断に対する有用性: 多施設共同ランダム化比較試験. 第15回日本消化管学会総会学術集会. 佐賀, 2月.
- 20) 川原洋輔, 猪又寛子, 加藤正之, 松田浩二. (ワークショップ5: 消化管疾患のデータベースの現状と将来) 内視鏡データベースと病理システム連携の現状と課題. 第15回日本消化管学会総会学術集会. 佐賀, 2月.

#### IV. 著 書

- 1) 炭山和毅. 第14章: 消化器内視鏡による診断と治療の進歩 3. 内視鏡的粘膜下層剥離術. 井廻道夫(新百合ヶ丘総合病院), 幕内雅敏(東和病院), 下瀬川徹(みやぎ県南中核病院), 荒川哲男(大阪市立大) 編集主幹. 先端医療シリーズ49: 消化器疾患の最新医療. 東京: 寺田国際事務所/先端医療技術研究所, 2018. p.184-7.
- 2) 島本奈々, 炭山和毅. III章: 消化管疾患 A. 食道 3. 食道・胃静脈瘤. 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 2019-2020. 東京: 南江堂, 2019. p.107-10.

## 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
教 授:	塚田 弘樹	HIV 感染症, 呼吸器感染症, 抗菌化学療法
准教授:	中澤 靖	院内感染対策
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	感染症診療, 院内感染対策

### 教育・研究概要

#### I. 梅毒症例の発生動向と診断状況に関する検討

2012~2017年に診療した活動性梅毒64例の発生動向と診断状況を調べ, 総合病院での梅毒診療の現状を検討した。性別は男性48例, 女性16例で, 梅毒診断時の年齢は, 男性は中央値43歳, 30~40歳台で約半数を占めたが, 20~70歳台まで幅広い年代にみられた。女性は中央値24歳で10~30歳台が8割以上を占めた。推定感染経路は, 男性は異性間性的接触29例, 同性間性的接触15例, 不明4例で, 女性は全例異性間性的接触であった。顕性梅毒は43例(早期顕性41例, 晩期顕性2例)で初診時の診療科は内科, 皮膚科で半数以上を占めたが, 外陰部病変, 皮疹, 視力障害, 咽頭症状など多彩な症状から多くの診療科に受診されていた。他疾患が疑われ診断に苦慮した例が4例, RPR 16 R.U.未満で臨床症状, TPLA陽性から診断された早期顕性梅毒例が7例にみられた。無症候性梅毒は21例で, 推定感染経路では男性異性間, 女性で高い傾向があり, 多くが侵襲的処置前, 入院時等での感染症スクリーニング検査が契機で診断された。定性検査陽性判明時に定量検査が行われず診断が遅れた例が2例あり, 定性結果の見落としが原因と推定された。臨床医は, 積極的に梅毒抗体検査を行い臨床所見と併せて総合的に判断すること, 梅毒抗体定性検査陽性の際は必ず定量検査を行い, 定量検査の実施漏れを防ぐ対策が必要であると考えられた。

#### II. 本邦における野生エゾシカのトキソプラズマ抗体保有率の検討

トキソプラズマ症は様々な国々でみられる食物由

来感染症であり、妊婦に感染すると胎盤感染により胎児の先天性疾患の原因となり、また、既感染者がHIV感染症や化学療法などにより免疫能が低下した際には、日和見疾患としてトキソプラズマ症を発症することがある。トキソプラズマに感染した動物の生焼け肉や刺身による摂取が感染の原因となるが、国内の野生動物を対象としたトキソプラズマ抗体保有状況は、一部の地域と種を除き、情報が限られている。本研究では、1948年に開発され、未だに血清学的検査法のゴールドスタンダードとされる、ダイテストを用いて、東北海道に生息する野生エゾジカ (*Cervus nippon yesoensis*) の血清学的評価を検証した。東北海道にて2010~2012年の3年間に、狩猟で得られた野生エゾジカ80頭の血清に対し、ダイテストを施行した。ダイテスト陽性判定検体(1:16以上を陽性と定義)は47.5%(38/80頭)であった。抗体陽性と関連した因子は、雌鹿、3歳以上の個体であり、シーズン間にも陽性率の差が観察された。2014年5月に鳥獣保護法が鳥獣管理保護法に改定され、個体が増加し続けるシカについては、頭数の管理目的にも狩猟が推奨されている。狩猟により得られた個体は、ジビエとして市場に流通しており、都市部におけるジビエ提供店舗数の増加も受けて、喫食機会が増えていると考えられる。本研究により、東北海道における野生エゾジカは、トキソプラズマ保有率が比較的高いことが明らかになり、食肉の冷凍処理や、十分な加熱調理の徹底が必要であることが示唆された。

### Ⅲ. 重症急性膵炎に対する早期予防的抗菌薬：日本の全国入院患者データベースを用いた研究

目的：重症急性膵炎に対する予防的抗菌薬の臨床上の利点を評価したこれまでの研究は、各研究の背景や設定の不均一性のために相反する結果を示していた。本研究では、予防的抗菌薬使用が重症急性膵炎患者の転帰を改善するかどうかを日本の全国入院患者データベースを用いて調べた。

方法：2010年7月から2016年3月までに退院した重症急性膵炎患者を対象とした後ろ向きコホート研究を実施した。患者を早期にカルバペネム系抗菌薬を使用した群(予防群)、および予防的に抗菌薬を使用しなかった群(対照群)に分け、アウトカム発生割合を比較した(プライマリアウトカム：院内死亡率、セカンダリアウトカム：経口バンコマイシンの使用など)。

結果：予防群2,493人と対照群861人を含む合計3,354人の患者が解析対象となった。全体の院内死

亡率は12.8%であった。Cox回帰分析(hazard ratio(HR), 0.88; 95% confidence interval(CI), 0.62-1.23)や操作変数法(risk difference, -1.2%; 95% CI, -9.8%-7.4%)による解析の結果、予防的抗菌薬と院内死亡率低下との間に有意な関連はなかった。競合リスクモデルでは予防的抗菌薬使用は入院中の経口バンコマイシン使用と有意に関連していた(subdistribution HR, 1.91; 95% CI, 1.02-3.56)。

結論：早期予防的抗菌薬の使用は重症急性膵炎患者に明らかな臨床上の利益もたらさず、院内感染合併のリスクを増大させる可能性があることが示唆された。

### Ⅳ. 黄色ブドウ球菌菌血症における遠隔転移巣の予測因子について

黄色ブドウ球菌菌血症における重篤な合併症として感染性心内膜炎や化膿性脊椎炎などの遠隔転移巣があげられる。以前、我々はメチシリン感受性黄色ブドウ球菌菌血症について調査し、菌血症発症時から48時間以上の治療の遅れ、治療開始後72時間以上遷延する発熱、治療開始後2週間でのCRP値高値(>3mg/dl)が遠隔転移巣の予測因子であることを示したが、今回、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌を含めた黄色ブドウ球菌菌血症を対象として調査を行った。対象は2014年1月から2017年12月までに柏病院に提出された血液培養で黄色ブドウ球菌が分離され、黄色ブドウ球菌菌血症と診断された成人患者125症例中、3ヶ月以上追跡調査が可能であった74症例を対象とした。遠隔転移巣は22症例(29.7%)で認められ、化膿性脊椎炎が最も多く、次いで腸腰筋膿瘍であった。遠隔転移巣の有無で比較検討したところ、中心静脈カテーテル関連血流感染症では遠隔転移巣の発症率が低いことが示されたが、患者の年齢や性別、基礎疾患に有意な差は認められなかった。一方、多変量解析により市中発症(OR 11.6; 95% CI 2.98-45.1;  $P < 0.001$ )、治療開始後72時間以上遷延する発熱(OR 6.7; 95% CI 2.12-21.8;  $P = 0.001$ )、治療開始後2週間でのCRP値高値(>3mg/dl)(OR 7.47; 95% CI 2.39-23.3;  $P < 0.001$ )が遠隔転移巣の予測因子であることが示された。以前の報告と合わせて、黄色ブドウ球菌菌血症に対しての治療開始後も72時間以上発熱が遷延する症例やCRP高値が2週間以上遷延する症例では、積極的に遠隔転移巣の検索をすべきであると考えられた。

## 〔点検・評価〕

1. 梅毒の報告数は2013年頃から年々増加しており、2018年には6,000件を超えており、報告漏れや無症候性梅毒を考慮すると感染者数はさらに多いことが予想される。早期診断、早期治療は神経梅毒やゴム腫などに進展する可能性を防ぎ、さらに他者あるいは胎児への感染を予防することができる。本研究で示されたように、梅毒は外陰部病変や皮疹だけでなく、視力障害、咽頭症状など多彩な症状を呈することや様々な年齢で無症候性梅毒と診断されることがある。臨床医は梅毒だけでなく、他の性感染症が疑われる症例に対して積極的に梅毒抗体検査を行い臨床所見と併せて総合的に判断すること、梅毒定性検査陽性の際は必ず定量検査を行い、積極的に適切な治療を開始する必要があることが示された。

2. トキソプラズマ症は母子感染の原因として重要なTORCH症候群の一つであり、また、HIV感染者におけるAIDS指標疾患の一つとしてあげられている。しかし、健常者では不顕性感染となることが多いため、重要な疾患にもかかわらず、注意されにくい疾患の一つである。牛肉の生焼け肉の摂取を避けることや野良猫との接触や糞に注意するよう、特に妊婦には推奨されているが、もともと摂取する頻度の少ない鹿肉の調査は十分とは言えない。最近ではジビエを提供するレストランも増え、鹿肉を摂取できるようになっており、本疾患と感染経路へ注目することは非常に重要である。今回の研究結果はエゾジカのトキソプラズマ抗体保有率が47.5%と非常に高いことを示し、エゾジカの肉を不十分な調理で摂取することの危険性を示唆しており、感染予防と胎児への感染の拡大を防御するという点で重要な結果を示している。

3. 重症急性膵炎に対する発症早期の予防的抗菌薬投与は生命予後を改善する可能性があることが報告され、中でもカルバペネム系抗菌薬が感染性膵合併症を有意に減少させたことが報告されている。ガイドラインには、これらの検証に質の高いRandomized Controlled Trialが必要であると記載されているが、疾患の特性から困難であり、実際の臨床現場では重症急性膵炎を発症した患者に対して、カルバペネム系抗菌薬が早期予防的抗菌薬として投与されることが多い。カルバペネム系抗菌薬の早期予防的抗菌薬の使用が明らかな有効性を示さず、院内感染合併のリスクを増大させる可能性があることを示した今回の研究は、ガイドラインおよび実際の臨床現場に重要な情報を与えている。

4. 合併症のない黄色ブドウ球菌による菌血症の治療では、セファゾリンやバンコマイシンなどの有効な抗菌薬を2週間投与することが推奨されているが、感染性心内膜炎、化膿性脊椎炎、化膿性関節炎などを合併すると、それらの感染巣に対して4～8週間の治療が必要となる。そのため、遠隔転移巣を同定できなければ治療期間が不十分となり、菌血症の再燃や運動障害などの後遺症の原因となるため、遠隔転移巣を同定することは非常に重要である。今回の研究結果によって、黄色ブドウ球菌菌血症を発症した患者に対して適切な治療を行うための予測因子が提案されている。

上述の研究では、梅毒と診断された患者の背景、トキソプラズマ症の原因となり得るエゾジカのトキソプラズマ抗体保有率、黄色ブドウ球菌菌血症における遠隔転移巣について検討し、重要な結果を示しているが、重症急性膵炎患者に対するカルバペネム系抗菌薬による早期予防的抗菌薬の有効性を調査した研究が示しているように、臨床現場で一般的に受け入れられている診断方法や治療方法はすべてが確立されたものではない。梅毒ではペニシリンの投与量や治療後の追跡期間、トキソプラズマ症では活動期の診断方法、黄色ブドウ球菌菌血症では遠隔転移巣の検索基準について、依然として議論の余地が残されている。また、感染症は宿主、病原体、抗微生物薬からの検討が必要であり、今後、上記疾患に対する多方面からの研究に発展させていきたい。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Hoshina T, Fukumoto S, Aonuma H, Saiki E, Hori S, Kanuka H. Seroprevalence of *Toxoplasma gondii* in wild sika deer in Japan. *Parasitol Int* 2019; 71: 76-9. Epub 2019 Mar 30.
- 2) Nakaharai K, Morita K, Jo T, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H. Early prophylactic antibiotics for severe acute pancreatitis: a population-based cohort study using a nationwide database in Japan. *J Infect Chemother* 2018; 24(9): 753-8.
- 3) 中澤 靖, 田村 卓, 堀 誠治. 黄色ブドウ球菌に対するクロルヘキシジンおよびオラネキシジンの最小殺菌濃度の検討. *日環境感染会誌* 2018; 33(2): 52-5.
- 4) Okuda KI, Yoshii Y, Yamada S, Chiba A, Hironaka I, Hori S, Yanaga K, Mizunoe Y. Detection of bacterial DNA from central venous catheter removed from patients by next generation sequencing: a preliminary clinical study. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*

2018; 17(1): 44

- 5) 渡辺 彰, 坂田 宏, 岩田 敏, 佐藤吉壮, 鈴木賢二, 宮下修行, 堀 誠治, 山口禎夫, 小田島正明, 交久瀬善隆, 長谷川寿一, 牧 展子, 和田光市. 小児に対するキノロン薬の使用状況に関するアンケート調査成績. 感染症誌 2018; 92(5): 657-62.
- 6) 高木宏育, 松本喜彦, 堀 誠治, 渡辺 彰, 河野 茂. ガレノキサシンの使用成績調査および特定使用成績調査による安全性および有効性の検討 併合解析による高齢者の安全性および有効性を中心に. 日化療会誌 2019; 67(1): 57-75.
- 7) 名越澄子, 梶波康二, 西川典子, 檜山桂子, 別役智子, 正木崇生, 山内高弘, 白鳥敬子, 橋本悦子, 瀧原圭子, 鈴木真理, 成瀬桂子, 内田啓子, 金子 猛, 三谷絹子, 村田美穂, 相良博典, 駒瀬裕子, 村島温子, 吉田正樹, 安藤富士子. 日本内科学会及び内科系13学会における男女共同参画に関する調査結果報告. 日内会誌 2018; 107(5): 894-9.

## II. 総 説

- 1) 堀 誠治. 働く場に忍び寄る感染症とその危険性. 産業医レビュー 2019; 31(3): 209-19.
- 2) 吉川晃司. 【多剤耐性グラム陰性菌対策を見直すー『薬剤耐性 (AMR) 対策アクションプラン』に向けて】多剤耐性グラム陰性菌における抗菌薬適正使用 基質特異性拡張型 $\beta$ -ラクタマーゼ (ESBL) 産生菌. 感染と抗菌薬 2018; 21(2): 104-8.
- 3) 中澤 靖. 【これだけは知っておきたい医療安全と感染制御】耳鼻咽喉科領域で取り組むべき薬剤耐性菌対策. JOHNS 2018; 34(10): 1455-8.
- 4) 中澤 靖. 【日常診療における感染防止対策】Team-STEPPSと感染対策. Pharm Med 2018; 36(9): 9-12.
- 5) 中澤 靖. 【事前準備から当日対応, フィードバックまで 失敗したくない ICT のための効果的! 外部評価】相互ラウンド・アウトブレイク調査は ICT のマネジメント力が評価されている. INFECT CONTROL 2018; 27(10): 948-9.
- 6) 中澤 靖. 結核 doctor's delay ゼロを目指して 慈恵医大の取り組み. アニムス 2018; 23(3): 51-7
- 7) 中澤 靖. 標準予防策の遵守率向上を目指して チームステップスの活用. 感染症 2018; 48(3): 97-102.
- 8) 保科斉生, 嘉糠洋陸. 腸管寄生虫と自己免疫性疾患の関連. 臨栄 2019; 134(1): 21-3.

## III. 学会発表

- 1) Hoshina T. (Keynote) Revisiting Sabin-Feldman dye test: serodiagnosis for toxoplasmosis. ICOPA 2018 (14th International Congress of Parasitology).

Degue, Aug.

- 2) Shimizu A, Horino T, Hosaka Y, Hoshina T, Nakaharai K, Lee K, Miyajima M, Nakazawa Y, Yoshida M, Yoshida H, Hori S. Predictive factors for metastatic infection in patients with bacteremia caused by *Staphylococcus aureus*. IDWeek 2018. San Francisco, Oct.
- 3) 吉田正樹. (ICD 講習会: 性感染症に関連した感染対策) 針刺し・粘膜曝露への対応: HIV. 日本性感染症学会第 31 回学術大会. 東京, 11 月.
- 4) 吉田正樹. (シンポジウム 1: 蔓延する性感染症への対策と検査) HIV 感染症への対策と検査. 第 30 回日本臨床微生物学会総会・学術集会. 東京, 2 月.
- 5) 吉川晃司, 清田 浩. 当院で診療した梅毒症例の発生動向と診断状況に関する検討. 日本性感染症学会第 31 回学術大会. 東京, 11 月.
- 6) 中澤 靖. (Keynote lecture 7) 抗菌薬適正使用と多職種チームワーク TeamSTEPPS の活用. 第 34 回日本環境感染学会総会・学術集会. 神戸, 2 月.
- 7) 中澤 靖. (教育講演 12) 感染対策と細菌検査のコラボレーション. 第 30 回日本臨床微生物学会総会・学術集会. 東京, 2 月.
- 8) 中澤 靖, 美島路恵, 田村 卓, 堀 誠治, 北村好申. Antimicrobial stewardship の効果. 第 92 回日本感染症学会学術講演会・第 66 回日本化学療法学会総会合同学会. 岡山, 5 月.
- 9) 堀野哲也. (ICD 講習会: 性感染症に関連した感染対策) 針刺し・粘膜曝露への対応: HBV, HCV, 梅毒を中心に. 日本性感染症学会第 31 回学術大会. 東京, 11 月.
- 10) 保科斉生, 澤木賢司, 宮島真希子, 李 広烈, 中拂一彦, 清水昭宏, 保阪由美子, 加藤哲朗, 佐藤文哉, 堀野哲也, 中澤 靖, 吉川晃司, 吉田正樹, 堀 誠治. HIV 感染者におけるトキソプラズマ抗体保有率とリスク因子の検討. 第 92 回日本感染症学会学術講演会・第 66 回日本化学療法学会総会合同学会. 岡山, 5 月.
- 11) 保科斉生, 吉川晃司, 桐木雅史, 千種雄一, 嘉糠洋陸, 堀 誠治. メコン住血吸虫感染が疑われた日本人 HIV 感染者の一例. 第 29 回日本臨床寄生虫学会大会. 那覇, 7 月.
- 12) 保科斉生. (シンポジウム 26: HIV 感染症患者における微生物検査の注意点) トキソプラズマ症. 第 30 回日本臨床微生物学会総会・学術集会. 東京, 2 月.
- 13) 保科斉生. HIV 感染者における抗トキソプラズマ IgG 抗体検出の有用性について. 第 88 回日本寄生虫学会大会. 長崎, 3 月.
- 14) 中拂一彦. 重症肺炎患者に対する早期予防的抗菌薬の予後改善効果の検討. 第 92 回日本感染症学会学術講演会・第 66 回日本化学療法学会総会合同学会. 岡山, 5 月.

- 15) 堀 誠治. (ベーシックレクチャー6) 抗菌薬の副作用・薬物相互作用の基礎知識. 第67回日本感染症学会東日本地方会学術集会・第65回日本化学療法学会東日本支部総会合同学会. 東京, 10月.
- 16) 吉川晃司, 坂本和美, 清田 浩, 堀 誠治. 当院におけるMRSA(特にCA-MRSA)菌血症例に関する検討. 第67回日本感染症学会東日本地方会学術集会・第65回日本化学療法学会東日本支部総会合同学会. 東京, 10月.
- 17) 堀野哲也. (シンポジウム8:在宅医療における感染症診療・感染症対策)在宅医療における感染対策. 第67回日本感染症学会東日本地方会学術集会・第65回日本化学療法学会東日本支部総会合同学会. 東京, 10月.
- 18) 李 広烈, 宮島真希子, 中拂一彦, 保科斉生, 清水昭宏, 保阪由美子, 中澤 靖, 吉田正樹, 堀 誠治. A型肝炎後, 黄疸と肝機能障害が遷延したHIV感染患者の1例. 第67回日本感染症学会東日本地方会学術集会・第65回日本化学療法学会東日本支部総会合同学会. 東京, 10月.
- 19) 宮島真希子, 堀 誠治, 吉田正樹, 中澤 靖, 保阪由美子, 清水昭宏, 保科斉生, 中拂一彦, 李 広烈, 美島路恵. 監視培養で分離された非毒素産生 *Corynebacterium diphtheriae* とその感染対策. 第67回日本感染症学会東日本地方会学術集会・第65回日本化学療法学会東日本支部総会合同学会. 東京, 10月.

陸, 堀 誠治. メコン住血吸虫感染が疑われた日本人HIV感染者の1例. *Clin Parasitol* 2018; 29(1): 53-5.

2) 恩田亜沙子, 宮川晋治, 五味 拓, 堀野哲也, 亀井克彦, 谷口 洋. 比較的早期に診断し得たヒストプラズマによる慢性脳底部髄膜炎の1例. *臨神経* 2018; 58(4): 241-4.

#### IV. 著 書

- 1) 吉田正樹. I. 総論 感染症発生時の対応 ①感染症の発生状況の把握, ②感染拡大の防止, ③行政への報告, ④施設の特異性と感染対策, ⑤標準予防策, ⑥感染源対策. II. 各論 感染症と感染対策 ①呼吸器感染症 i. インフルエンザ, ii. マイコプラズマ感染症, iii. 百日咳, ②消化器感染症. 吉田正樹編. 高齢者施設でできる感染制御マニュアル: 平常時の対応から押さえておきたい感染症まで. 東京: 日本医事新報社, 2018. p.2-15, 30-8, 82-9.
- 2) 堀野哲也. II. 各論 感染症と感染対策 ③皮膚感染症, ④耐性菌感染. 吉田正樹編. 高齢者施設でできる感染制御マニュアル: 平常時の対応から押さえておきたい感染症まで. 東京: 日本医事新報社, 2018. p.90-120.
- 3) 堀野哲也. VI. 免疫不全患者における感染症 1. 糖尿病における感染症. 藤田次郎(琉球大), 竹末芳生(兵庫医科大), 舘田一博(東邦大)編. 感染症最新の治療 2019-2021. 東京: 南江堂, 2019. p.227-9.

#### V. その他

- 1) 保科斉生, 吉川晃司, 桐木雅史, 千種雄一, 嘉糠洋

## 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. パノラマ X 線画像を用いた片側性非復位性関節円板前方転位患者の推定

この研究の目的は、パノラマ X 線画像を用いて患者の関節突起高径を計測し片側性非復位性関節円板前方転位患者を推定することである。鶴見大学歯学部附属病院画像検査部で顎関節 MRI を撮像した円板転位なし群 (NDD)，片側性復位性円板転位群 (ADDwR) および片側性非復位性関節円板前方転位群 (ADDwoR) を対象に、パノラマ X 線画像を用いて左右の関節突起高径とその差を計測し、統計学的検討を行った。

ADDwR および ADDwoR 群では健側と患側の関節突起高径の差に有意差を認めた。しかし、年齢、健側、患側の関節突起高径およびその差に関する 2 群間の比較では両群間で有意差を認めなかった。そこで、健側関節突起高径、患側関節突起高径、健側と患側の関節突起高径の差について ROC 曲線を用いて比較した。結果、ADDwoR 患者の推定には、健側と患側の関節突起高径の差を用いた評価が最も適切と考えられた。

#### II. 新規三叉神経痛モデルに発症する顔面部機械痛覚過敏に対する三叉神経節内マクロファージの関与

三叉神経痛は鋭く刺すような顔面痛が特徴的で、会話の様な日常の行動がトリガーとなる。Trigeminal root entry zone (TREZ) における神経圧迫により発症すると考えられているが、詳細なメカニズムは未だ明らかではない。今回我々は三叉神経節と TREZ 間の三叉神経束に圧迫を加え、実際の三叉神経痛の病態に類似した trigeminal nerve compression (TNC) モデル動物を作製し、同モデルに発症する顔面部機械痛覚過敏に対する三叉神経節内マクロファージの役割を検討した。まず、口髭部皮膚への機械刺激に対する頭部ひっこめ反射閾値 (HWT) を測定した。さらに、口髭部に逆行性トレーサー (FG) を投与し、圧迫後 7 日目に三叉神経節 (TG) を摘出して TG における FG 標識 P2X3 受容

体陽性細胞、Ibal 陽性細胞および TNF  $\alpha$  陽性細胞の発現変化を免疫組織学的に解析した。TNC モデルでは、三叉神経圧迫後 1~7 日目まで HWT の有意な低下を認めた。また、FG 標識 P2X3 受容体陽性 TG ニューロン数、Ibal 陽性細胞数および TNF  $\alpha$  陽性細胞数が有意に増加した。以上の結果から、三叉神経圧迫により発症する口髭部の機械痛覚過敏は、TG 内マクロファージから放出される TNF  $\alpha$  シグナルを介した口髭部投射 TG ニューロンにおける P2X3 受容体発現の亢進が関与する可能性が示された。

#### III. ヒト胎児肺の細動脈における CD57 (Leu-7, HNK-1) の免疫組織化学的検討

CD57 は、心臓の導電系、ならびにナチュラルキラー細胞を含む神経要素のマーカーである。われわれは、妊娠 10~34 週目の 12 人のヒト胎児からの肺標本において、分節・亜分節、そしてより末梢の動脈で CD57 を強く発現することを発見した。また、発生中の肺胞に近接する毛細血管はしばしば陽性であった。われわれが使用した平滑筋アクチンと反応する一次抗体に対して陽性を示したため、肺内動脈内の CD57 陽性組織は、内皮、内弾性板および平滑筋層である可能性が示唆された。しかし、肺葉動脈、肺動脈幹および気管支動脈は陰性であった。同様に、心臓、胸腺および甲状腺のような腹部内臓の動脈は CD57 を発現しなかった。したがって、肺特異的 CD57 の反応性は、内胚葉起源または鰓弓起源のいずれとも関連していなかった。CD57 抗原は、いくつかのスフィンゴ糖脂質に存在する可能性が高い硫酸化グルクロン酸残基を特徴とする糖鎖である。このため、CD57 陽性細動脈と肺胞由来のスフィンゴ糖脂質との間に化学的親和性または相互作用が存在し、その結果、毛細血管萌芽が促進されて肺胞壁と接触する可能性が示唆された。それゆえ、CD57 は小管段階で胎児肺を特徴づける発達中の空気-血液界面の機能的マーカーであり得る。

#### IV. 日本人腓骨における形態学的研究：顎顔面再建のための解剖学的基礎研究

血管柄付遊離腓骨皮弁 (FVFF) は、術後における顎顔面領域の広範な骨欠損に対する有用性から、諸外国の顎顔面再建で応用されてきた。FVFF の再建には、腓骨の解剖学的理解が必要で、腓骨やその剖検体に関する研究が報告されている。しかし、日本人腓骨の形態的特徴に関する研究はほとんど報告されていない。本研究は、日本人腓骨の三次元形



態を観察し、栄養血管の分布と位置を調べ、顎顔面再建に十分な骨量を含む領域を解剖学的に評価した。採取した腓骨を医療用CTで撮影し、得られた画像データをもとに三次元立体構築を行った。計測に先立ち、腓骨頭尖と外果先端との間で腓骨を6頭分し、4つの中央領域を関心領域として設定し、腓骨断面の口径を三次元的に計測した。さらに、腓骨への栄養血管の分布を肉眼で観察し分類した。三次元骨形態測定では、前縁と後面の間で腓骨断面の幅径が最大であり、続いて内側稜と外側面の間で幅径が大きかった。関心領域では、移植片の高さに対応する前縁と後面の平均幅は10mm以上で、内側稜と外側面の間、および後縁と内側面の間で平均幅は10mm以上であった。また、移植片の類側幅は6mm以上で、移植に対して厚さが十分であることが確認できた。さらに、栄養血管はすべて中央3分の1の領域に存在した。中央3分の1領域を含めることは、血管柄付遊離腓骨皮弁移植に有用であることが示唆された。

## 「点検・評価」

### 1. 教育

医学科4年生のコース臨床医学I「歯科・口腔外科学」講義、看護学科2年生の疾病・治療学II「口腔疾患の診断と治療」講義、柏看護専門学校1年生の人体の構造と機能2「咀嚼」と病態学1「歯と口腔」講義を担当した。医学生や看護学生に対する教育は限定的なコマ数の講義であるが、口腔と全身の関連性や周術期口腔機能管理に対する理解を深めることができるよう、講義内容に配慮を加えた。

### 2. 研究

#### 1) パノラマX線画像を用いた片側性非復位性関節円板前方転位患者の推定

当科では、哺乳類顎関節の解剖学的研究、および顎関節症に関する臨床研究を継続してきた。現在は、鶴見大学歯学部口腔顎顔面放射線学講座との共同研究として、顎関節症の画像診断学的な研究を実施している。パノラマX線画像における関節突起高径の計測が、片側性非復位性関節円板前方転位に対するスクリーニング検査として有用であると考えられ、臨床応用を前提としたさらなる研究の進展が期待される。

#### 2) 新規三叉神経痛モデルに発症する顔面部機械痛覚過敏に対する三叉神経節内マクロファージの関与

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。三叉神経圧迫により発症するラット口髁部の機械痛覚過敏は、神経節内マクロファージから放出されるTNF $\alpha$ シグナルを介したP2X3受容体発現の亢進が関与することが示唆された。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の病態解明により、三叉神経痛の発症メカニズムの一端を解明することが期待される。

#### 3) ヒト胎児肺の細動脈におけるCD57の免疫組織化学的検討

神経系マーカーであるCD57のヒト胎児肺における局在分布に関する免疫組織化学的検討は東京歯科大学解剖学講座との共同研究として行われた。CD57陽性反応は肺内動脈内皮、内弾性板、平滑筋層へ特異的に局在したことから、CD57が胎児肺を特徴づける空気-血液界面の機能的マーカーであることが示唆された。

#### 4) 日本人腓骨における形態学的研究：顎顔面再建のための解剖学的基礎研究

血管柄付遊離腓骨皮弁による顎顔面領域の再建術に際しては、腓骨の詳細な解剖学的形態を知ることが重要である。日本人腓骨の三次元形態をCTにより観察し、肉眼解剖所見にて栄養血管の分布と位置を調べ、顎顔面再建に十分な骨量を含む領域を解剖学的に評価した本研究は、臨床に直結する重要な成果である。

#### 5) 今後の展望

当科で実施している現行の研究は、そのほとんどが他大学、学外施設との共同研究である。今年度、大学院医学研究科神経・感覚機能病態・治療学「口腔科学」新設に際して、学内における他の研究細目や施設との共同研究に加えて、当科独自に遂行、継続する研究分野を確立する所存である。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Ishizuka S<sup>1)</sup>, Jin ZW (Jiangnan Univ), Yamamoto M<sup>1)</sup>, Murakami G<sup>1)</sup>, Takayama T, Hayashi K, Abe S<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> Tokyo Dent Coll). CD57 (Leu-7, HNK-1) immunoreactivity seen in thin arteries in the human fetal lung. *Anat Cell Biol* 2018; 51(2): 105-12.
- 2) Hirouchi H<sup>1)</sup>, Shimoo Y (Malo Clinic), Suzuki M (Ginza Yanagidori Dent Clin), Matsunaga S<sup>1)</sup>, Yamamoto M<sup>1)</sup>, Odaka K<sup>1)</sup>, Kitamura K<sup>1)</sup>, Koresawa K<sup>1)</sup>, Yanagisawa N (Saitama Pref Univ), Sakiyama K (Meikai Univ), Takayama T, Hayashi K, Chang W (Taipei Med Univ), Abe S<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> Tokyo Dent Coll). Morphological study on the fibula in Japanese: basic

anatomical study for maxillofacial reconstruction. J Hard Tissue Biol 2018; 27(4) : 287-94.

3) Takayama T, Hayashi K, Akiyama H, Kirihara Y, Ikai A. Glandular odontogenic cyst: a case report and immunohistochemical study. Clin Case Rep Rev 2019; 4(9) : 1-3.

### Ⅲ. 学会発表

- 1) 小泉桃子, 篠田雅路<sup>1)</sup>, 岩田幸一<sup>1)</sup>(<sup>1</sup> 日本大). (ポスター) 新規三叉神経痛モデルに発症する顔面部機械痛覚過敏に対する三叉神経節内マクロファージの関与. 第40回日本疼痛学会. 長崎, 6月. [PAIN RES 2018; 33(2) : 155]
- 2) 桐原有里, 五十嵐千浪<sup>1)</sup>, 杉崎正志, 若江五月<sup>1)</sup>, 伊東宏和<sup>1)</sup>, 林 勝彦, 小林 馨<sup>1)</sup>(<sup>1</sup> 鶴見大). (口頭) パノラマ X線画像を用いた片側性非復位性関節円板前方転位患者の推定. 第31回日本顎関節学会総会・学術大会. 北九州, 7月. [日顎関節会誌 2018; 30 (Suppl.) : 108]
- 3) 伊藤 優, 桐原有里, 杉山雄紀, 土屋絵美, 加藤友莉奈, 入江 功, 伊介昭弘. (ポスター) 骨隆起様の形態を呈したエナメル上皮腫の1例. 第123回成医会第三支部例会. 狛江, 7月.
- 4) 桐原有里, 富澤桃子, 杉山雄紀, 桑迫翔子, 加藤友莉奈, 入江 功, 伊介昭弘. (ポスター) 咀嚼筋腱・腱膜過形成症による開口障害の1例. 第124回成医会第三支部例会. 狛江, 12月.
- 5) 富澤桃子, 伊介昭弘, 桐原有里, 林 勝彦. (口頭) 口腔内細菌に起因した腸腰筋膿瘍の1例. 第206回日本口腔外科学会関東支部学術集会. 東京, 12月.
- 6) 草野日花里, 高倉育子, 玉井和樹, 伊介昭弘, 林勝彦. (口頭) ステロイドパルス療法後に舌潰瘍を生じた1例. 第28回日本有病者歯科医療学会総会・学術大会. 千葉, 3月.

### Ⅳ. 著 書

- 1) 林 勝彦. 7章: 顎関節疾患 4. 顎関節症治療における病態説明と療養指導. 片倉 朗 (東京歯科大) 編著. 口腔外科のレベルアップ&ヒント. 東京: デンタルダイヤモンド社, 2019. p.152-3.
- 2) 高山岳志, 林 勝彦. 1章: 炎症 4. 菌性上顎洞炎の診断と対応. 片倉 朗 (東京歯科大) 編著. 口腔外科のレベルアップ&ヒント. 東京: デンタルダイヤモンド社, 2019. p.16-9.

### Ⅴ. その他

- 1) 桐原有里, 林 勝彦, 伊介昭弘. 内視鏡下鼻内手術による開窓療法を施行した小児の菌原性角化嚢胞の1例. 日口腔診断会誌 2018; 31(1) : 10-4.
- 2) 白川正順, 小笠原健文, 石垣佳希 (日歯大), 林勝彦, 前嶋啓隆 (しまクリニック). 眼瞼周囲ならびに前額部, 頭皮に皮膚症状を現した歯科金属アレルギーの1例. 日メタルフリー歯会誌 2018; 3(1) : 3-11.

## 輸血・細胞治療部

教授：田崎 哲典 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)  
准教授：増岡 秀一 輸血医学，血液内科学

### 教育・研究概要

#### I. 輸血・細胞治療部における教育

1. コース外国語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）

輸血・細胞治療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・細胞治療部の医師，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・細胞治療部における研究，報告

1. クリオプレシピテートの臨床的有用性と問題点

大量出血では輸血や輸液で凝固因子の欠乏，希釈が生じ，止血が困難となる。わが国ではフィブリノゲン製剤の保険適用が先天性低フィブリノゲン血症であることから，新鮮凍結血漿が用いられるが，しばしば大量輸血となり，心不全や肺合併症を招くことがある。そこで当院では2017年1月より，特に心臓外科の大量輸血が予測されるハイリスク症例を対象にクリオプレシピテートの院内調製を開始した。クリオプレシピテートを使用した14例では非使用66例（過去の同一術式手術例）に比し，有意に赤血球製剤の使用量が多かったが，臨床的意義を客観的には示すことはできなかった。ランダム化比較試験が望ましいが容易ではなく，今後は症例を積み重ね，止血効果，輸血量，手術時間，入院期間，コストなどから本法の意義を明らかにし，使用基準を作成したい。

2. 血液製剤への輸血セット接続ミスと細菌汚染輸血後感染はウイルスの問題のみならず，細菌や

原虫なども対象として重要である。献血時の細菌汚染は，赤十字血液センターでの厳格な問診，採血，管理などで高度に阻止されている。他方，医療機関ではその取扱いが正しくない場合，細菌汚染が生じうる。例えば血液製剤の分割，シリンジへの採血，輸血セットの接続などでは，不適切な操作で血液製剤汚染が生じうる。そこで，実際にはどのような状況において細菌汚染が生ずるのかを実験的に検証を開始した。例えば，不用意に輸血セット穿刺部を触れた場合，バッグへの輸血セット接続時に挿入部を破損し血液が漏れた場合，会話をしながら接続・分割操作をした場合などで，保管温度，期間，培地などを変えて検討している。この結果により院内での血液製剤の正しい取り扱いがより明瞭になると思われる。

3. 抗Kp<sup>c</sup>により溶血性輸血副作用を呈した症例の報告

Kp<sup>c</sup>抗原はKell血液型抗原のひとつで主にアジア系人種に検出され，その頻度は0.18~0.32%と報告されている。他方，健常者での抗Kp<sup>c</sup>検出頻度は0.006~0.008%であり，Kp(c+)血球輸血による副作用は極めて稀で，世界的にも報告例は殆どない。当院において溶血性輸血副作用を呈した症例の血清中に抗Kp<sup>c</sup>を見出し，日本輸血細胞治療学会誌に報告した。

4. 看護師の輸血教育

輸血の安全は看護師の協力なしには遂行できない。即ち看護師の輸血教育は極めて重要であることから，どのようなアプローチが望ましいか，特に「輸血チーム医療」という観点からの検討を行っている。

5. 多施設共同研究など

- 1) 自己血に対する保存前白血球除去の意義

自己血に対する保存前白血球除去の意義を臨床的に証明することは難しい。2回とも自己血を準備して両側の股関節手術を受けた192例（白除一次+非白除二93名，非白除一次+白除二次99名）に対して，患者基本情報，検査値，理学所見，入院期間など様々な情報をから，保存前白血球除去の意義を評価した。その結果，股関節手術のoutcomeへの効果と影響は少ないとの結論に至った。（福島県立医科大学，大戸 斉らと）

- 2) 0歳児の赤血球同種抗体に関する研究

0歳児における輸血後の赤血球同種抗体産生については，不明な点が多い。未成年者に対し年間30例以上の輸血実績のある施設を対象に，調査が行われた。0歳児登録総数18,807例において，移行抗体を除く抗体陽性例は80例（0.43%）であった。

0歳児でも輸血後に不規則抗体を産生することが明らかとなった。(弘前大学, 玉井佳子らと)

### 3) HLA 適合血小板の有効性に関する検討

抗HLA抗体陽性で血小板輸血不応患者にはHLA適合血小板を使用するが、その応答予測は困難である。複数回HLA適合血小板輸血が行われた患者(O型, RhD陽性)のデータを詳細に解析した結果、HLA-C座不一致による交差試験弱陽性の製剤でも有効性を示したこと、及びABOは同型が有効であったことが示された。(多摩北部医療センター, 萩野剛史らと)

### 「点検・評価」

2018年度、輸血・細胞治療部からの主な報告4件は、どれも輸血医療において重要な内容である。大量出血に対する輸血療法は昔からの課題であるが、クリオプレシピテートの有用性は今後、科学的根拠の裏づけの下、正しく普及していくものと思われる。当部でも関連診療科とともにこの使用についてエビデンスを重ねていきたい。血液製剤の汚染防止についてはこれを取り扱う現場での適切な取り扱いが重要である。どのような状況において汚染が起りやすいのかを見出し、防止策を示すことを今後の検討課題としたい。遅発性溶血副作用は、まずはそれに気づくことが最も重要である。とりわけ今回の抗Kp<sup>c</sup>による副作用は世界的にも極めてまれであり、症例報告として日本輸血細胞治療学会誌に掲載したが、今後も丁寧な輸血医療に心掛けたい。

多施設共同研究3件の中で「0歳児でも輸血後に不規則抗体を産生する」ことが明らかとなったことは、これまで曖昧であった疑問に明確な回答を示したという点で、極めて意義のある結果である。また自己血の保存前白血球除去の意義についても、これまで多くの研究があったが、今回のcross-over評価で意義は小さいことが証明され、これが最終の結論となろう。HLA適合血小板の有効性については、たしかに不十分な場合があり、或いは逆に交差試験陽性でも有効な場合があり、再度、前向きに緻密な検討が必要であろう。その他、造血管器疾患に対する赤血球輸血のHb閾値の現状に関する研究(群馬大学, 横濱章彦ら)、100床未満の医療機関における輸血療法の実態調査(青森県立中央病院, 北澤淳一ら)、赤血球製剤の有効期限延長に向けた基礎的研究(埼玉医科大学, 石田 明ら)、などへの積極的な協力を行った。

2018年は1月1日の電子カルテの稼働に始まり、4月1日からは「輸血・細胞治療部」と名称を改め、

当院の新しい輸血の歴史がスタートした。12月4日には栗原敏理理事長をはじめ、多くの学内外の関係者にお集まりいただき「輸血・細胞治療部創設55周年記念祝賀会」を開催した。新外来棟は2019年10月の竣工で、2020年1月からは新しい環境での輸血業務がスタートする。輸血・細胞治療部も来るべき新潮流を見据えて、基礎をしっかりと形成しつつ、この領域の新たな展開をリードしていきたい。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Ikeda K<sup>1)</sup>, Ohto H<sup>1)</sup>, Okuyama Y (Komagome Hosp), 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 (Univ Tokyo), Fujii N (Okayama Univ), Ashida T (Kindai Univ), Kameda K<sup>2)</sup>(<sup>2</sup> Jichi Med Univ), Kanda J (Saitama Med Ctr), Hirose A (Osaka City Univ), Takahashi T (Shimane Univ), Nagai K (Nagasaki Univ), Minakawa K<sup>1)</sup>(<sup>1</sup> Fukushima Med Univ), Tanosaki R (Natl Cancer Ctr). Adverse events associated with infusion of hematopoietic stem cell products: a prospective and multicenter surveillance study. *Transfus Med Rev* 2018; 32(3): 186-94.
- 2) Sawamura Y (Miyagi Blood Ctr), Ohto H<sup>1)</sup>, Ikeda K<sup>1)</sup>, Kanno T (Fukushima Blood Ctr), Suzuki Y<sup>1)</sup>, Gonda K<sup>1)</sup>, Tasaki T, Nollet KE<sup>1)</sup>, Takahashi H (Saitama Natl Inst Public Health), Aota S<sup>1)</sup>(<sup>1</sup> Fukushima Univ). Impact of prestorage leucoreduction of autologous whole blood on length of hospital stay with a subgroup analysis in bilateral hip arthroplasty. *Vox Sang* 2018; 113: 584-93.

### II. 総説

- 1) 田崎哲典. 【輸血のためのチーム医療】. 東京都医学検査 2018; 46(2): 64-8.
- 2) 田崎哲典. 6. 輸血療法シンポジウム テーマ: 安全な輸血のためのチーム医療 オーバービュー. 第16回東京都輸血療法研究会報告書 2018; 45-9.
- 3) 田崎哲典. 【輸血2018-限りある資源を安全に、有効に活用するために】輸血に伴う急性の有害事象 輸血関連急性肺障害 (TRALI), 輸血関連循環過負荷 (TACO). *内科* 2018; 122(4): 769-76.
- 4) 石橋美由紀, 長谷川智子, 山下香奈子, 石井謙一郎, 伊藤幸子, 堀口新悟, 岡田亜由美, 飛内英里, 影山有美子, 古川悠太, 早川修司, 上村朋子, 加藤陽子, 田崎哲典. 抗Kp<sup>c</sup>により溶血性副作用を呈した1症例.

日輸血細胞治療会誌 2018 ; 64(6) : 773-7.

### III. 学会発表

- 1) 田崎哲典, 大戸 齊 (福島県立医科大). (サテライトセミナー 5 : 看護師ブラッシュアップセミナー) 学会認定・臨床輸血看護師の今後. 第 66 回日本輸血・細胞治療学会総会. 宇都宮, 5 月. [日輸血細胞治療会誌 2018 ; 64(2) : 294]
- 2) 岡田亜由美, 堀口新悟, 石井謙一郎, 伊藤幸子, 石橋美由紀, 山下香奈子, 飛内英里, 影山有美子, 早川修司, 古川悠太, 上村朋子, 加藤陽子, 田崎哲典. 当院におけるクリオプレシビテート製剤 (Cryo) の使用状況について. 第 66 回日本輸血・細胞治療学会総会. 宇都宮, 5 月. [日輸血細胞治療会誌 2018 ; 64(2) : 419]
- 3) 大戸 齊<sup>1)</sup>, 池田和彦<sup>1)</sup>, 菅野隆浩<sup>1)</sup>, 鈴木裕子<sup>1)</sup>, 大塚節子<sup>1)</sup>, 猪狩次雄<sup>1)</sup>, 田崎哲典, 青田恵郎<sup>1)</sup>, 紺野慎一<sup>1)</sup>(<sup>1)</sup> 福島県立医科大). (ワークショップ I : 貯血式の課題) 自己血の保存前白血球除去と股関節手術の臨床的 outcome ~ 前方視的 cross-over trial ~. 第 31 回日本自己輸血学会学術総会. 大阪, 2018 年 3 月. [自己輸血 2018 ; 31(学術総会) : S51]
- 4) 玉井佳子<sup>1)</sup>, 大戸 齊 (福島県立医科大), 藤井伸治<sup>2)</sup>, 小郷博昭<sup>2)</sup>(<sup>2)</sup> 岡山大), 矢澤百合香 (東京都立小児総合医療センター), 山本晃士<sup>3)</sup>, 阿南昌弘<sup>3)</sup>(<sup>3)</sup> 埼玉医科大), 田崎哲典, 加藤陽子, 羽藤高明<sup>4)</sup>, 土居靖和<sup>4)</sup>(<sup>4)</sup> 愛媛大), 三谷絹子<sup>5)</sup>, 篠原 茂<sup>5)</sup>(<sup>5)</sup> 獨協医科大), 上田恭典<sup>6)</sup>, 藪田吉弘<sup>6)</sup>(<sup>6)</sup> 倉敷中央病院), 久米田麻衣<sup>1)</sup>, 伊藤悦朗<sup>1)</sup>(<sup>1)</sup> 弘前大), 北澤淳一 (青森県立中央病院). 0 歳児の赤血球同種抗体に関する多施設共同研究. 第 66 回日本輸血・細胞治療学会総会. 宇都宮, 5 月. [日輸血細胞治療会誌 2018 ; 64(2) : 243]
- 5) 大戸 齊<sup>1)</sup>, 澤村佳宏<sup>1)</sup>, 池田和彦<sup>1)</sup>, 菅野隆浩<sup>1)</sup>, 鈴木裕子<sup>1)</sup>, 大塚節子<sup>1)</sup>, 猪狩次雄<sup>1)</sup>, 田崎哲典, 権田憲二<sup>1)</sup>, 岡井 研<sup>1)</sup>, 高橋敦史<sup>1)</sup>, 立花和之進<sup>1)</sup>, 高木忠之<sup>1)</sup>, Kenneth N<sup>1)</sup>, 高橋裕史<sup>1)</sup>, 青田恵郎<sup>1)</sup>, 紺野慎一<sup>1)</sup>(<sup>1)</sup> 福島県立医科大), 高橋秀人 (国立保健医療科学院). 股関節術における貯血式自己血の保存前白血球除去 : 前方視的 cross-over 評価. 第 66 回日本輸血・細胞治療学会総会. 宇都宮, 5 月. [日輸血細胞治療会誌 2018 ; 64(2) : 349]
- 6) 萩野剛史<sup>1)</sup>, 大谷英夫<sup>1)</sup>, 松井玲奈<sup>1)</sup>, 染谷知恵<sup>1)</sup>, 礪波 薫<sup>2)</sup>, 瀬戸勝也<sup>2)</sup>, 東 史啓<sup>2)</sup>, 大河内直子<sup>2)</sup>, 津野寛和<sup>2)</sup>, 日台裕子<sup>2)</sup>(<sup>2)</sup> 日本赤十字社関東甲信越ブロック血液センター), 堤 久<sup>1)</sup>, 澁澤基治<sup>1)</sup>, 村井善郎<sup>1)</sup>, 秋山秀樹<sup>1)</sup>, 田崎哲典, 本村小百合<sup>1)</sup>(<sup>1)</sup> 多摩北部医療センター). 同一患者に複数回投与した PC-HLA 各製剤の有効性に関する検討. 第 66 回日本輸血・

細胞治療学会総会. 宇都宮, 5 月. [日輸血細胞治療会誌 2018 ; 64(2) : 367]

- 7) 田崎哲典. (特別講演 3) 看護師教育による安全な輸血医療の提供の重要性和と大学病院の役割. 平成 30 年度全国大学病院輸血部会議. 青森, 10 月 [平成 30 年度全国大学病院輸血部会議 2018 ; 14]
- 8) 田崎哲典. (看護師教育セミナー) 輸血副作用の観察と治療における看護師の役割. 第 146 回日本輸血細胞治療学会関東甲信越支部例会. さいたま, 9 月. [日輸血細胞治療会誌 2018 ; 64(6) : 818]

### IV. 著 書

- 1) 田崎哲典. 第 VII 章 : 輸血の実際 VII-A. 輸血とインフォームド・コンセント. 大戸 齊 (福島県立医科大), 前田平生 (埼玉医科大), 岡崎 仁 (東京大) 編著. 輸血学. 改訂第 4 版. 東京 : 中外医学社, 2018. p.812-23.

# 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. 非荷重による高齢ラット骨格筋の筋萎縮とオートファジー機能不全

骨格筋は長期非荷重により筋原線維の乱れを伴う萎縮を呈する。この筋原線維の乱れは高齢期で顕著にみられるが、非荷重期間に筋へ抵抗負荷を加えると軽減される。類似の構造的な乱れは、オートファジー機能不全でも異常タンパク質凝集とともに生じることが知られている。そこで、長期非荷重の高齢ラットで、筋原線維の乱れを伴う筋萎縮とオートファジー機能を調べ、抵抗負荷の効果を含めた関連性を探った。2年齢のF344系雌性ラットを対照群(n=7)、非荷重群(n=6)、非荷重+抵抗負荷群(n=8)に分けた。加齢の影響を知るために最大筋量を示す1年齢ラットの対照群(n=7)も用いた。尾部懸垂による非荷重期間は3週間、抵抗負荷は1日30分間(10分間の負荷を4時間毎に3回)、被検筋はヒラメ筋とした。1年齢と2年齢の各対照群間で筋湿重量、筋特異的ユビキチンリガーゼMAFbx、オートファジー関連タンパク質LC3-2に有意な差はみられなかったが、タンパク質変性の指標であるユビキチン化タンパク質は2年齢で多かった。2年齢では非荷重により約40%筋湿重量が低下し、ユビキチン化タンパク質、MAFbxは増加したが、LC3-2は激減した。抵抗負荷は非荷重による筋湿重量低下を約30%軽減したが、ユビキチン化タンパク質やMAFbxは増加したままであった。しかし、非荷重により激減したLC3-2は抵抗負荷で回復した。非荷重による筋原線維の崩壊を伴う筋萎縮にはオートファジー機能不全が関係していると考えられた。

#### II. 遠心性収縮(ECC)負荷後における筋硬度亢進

ECCは他の収縮様式と比較し、効率的な筋力増強作用とともに容易に損傷を引き起こすことが報告されている。我々は、ECCをリハビリテーションに応用するためにECC負荷後の収縮能、シグナル

タンパク活性化ならびに筋節内微細構造変化について報告してきた。今回、ECC後における筋硬度と静止張力、筋節内微細構造を評価した。8週齢F344系雄性ラット足底筋に10回連続の収縮(100Hz等尺性(ISO)、低強度(50Hz)・中等度強度(75Hz)・高強度(100Hz)のECC)および低強度で30回連続のECC(50Hz×3)を麻醉下に筋血流維持のまま上述の刺激頻度にて神経刺激で3秒に1回与えた。各収縮負荷後、全筋の筋硬度と摘出筋の筋節内微細構造(X線回折法)を、ISOと100Hz負荷後の摘出筋でコネクチンの電気泳動とスキンドファイバーによる静止張力をそれぞれ評価した。高強度ECCでは筋硬度が亢進した。筋節内微細構造の劣化はISO・50Hz・50Hz×3では僅かだが75Hz・100Hzでは顕著だった。ISOと100Hzのコネクチン $\alpha$ 、 $\beta$ 分画ならびに静止張力には差を認めなかった。電気泳動と静止張力の結果から、100Hzにおける全筋での筋硬度亢進の誘因は、コネクチンに起因するものではないことが示唆され、損傷による細胞内Ca濃度上昇に伴って収縮傾向になっている可能性があり、この可能性を今後追求していく予定である。

#### III. X線回折法による除神経処置による骨格筋サルコメア格子間隔の変化

形態評価を電子顕微鏡などで行う場合には固定などの非生理的な処置が必要となるが、我々は固定処置をせずに筋節内の微細構造を保った除膜標本を用いて、骨格筋の筋節内構造の周期性をX線回折法で観測している。この手法を用いて摘出除膜筋線維では除神経後0.5日でサルコメア格子間隔が狭くなることを既に報告した。しかし摘出の影響も考えられることから、血流を保った全筋での除神経後のサルコメア格子間隔変化をX線回折法で調べた。ICR系雌性リタイアマウス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。高エネルギー加速器研究機構の放射光X線により2次元X線回折像を取得し、除神経処置後のサルコメア格子間隔を評価した。除膜筋線維と同様に除神経後0.5日で除神経側のサルコメア格子間隔が狭くなる傾向がみられた。さらに処置後2日では除神経前と同程度なのに対して、処置後5日では除膜筋線維では認められなかったサルコメア格子間隔の増加が認められた。サルコメア格子間隔の変化は除神経後のミオシンとアクチンの相互作用に短

期的に変調をもたらす可能性が確認されたが、長期効果についてはさらに検討を要することが分かった。

#### IV. ポリアミン摂取がラット心筋の機能と構造に与える影響

運動誘発性心肥大に伴い、細胞増殖因子ポリアミンの心筋内濃度が上昇することが報告されている。これまでに、運動負荷を与えた群と与えない群のそれぞれに二価のポリアミンであるプトレシを経口投与し心肥大経過を比較したところ、プトレシの経口投与は運動負荷なしでは心筋中のプトレシ濃度を大きく上昇させるが明らかな心肥大は起こさないこと、運動負荷とともにプトレシを投与すると心筋中のプトレシ濃度の上昇が抑制されることが明らかになった。運動負荷とともにプトレシを投与した際には心筋中のポリアミン濃度上昇が抑えられたのは、ポリアミンが運動負荷でどこかの臓器に蓄積された可能性があると考え、ラットに運動負荷を与えた群と与えない群のそれぞれにプトレシを経口投与した際の、主要臓器中の3種(プトレシ、スベルミジン、スベルミン)のポリアミン濃度をHPCL法により測定した。結果として、骨格筋、肝臓、脾臓、腎臓、肺、脂肪でのポリアミン濃度は概ね心筋や血清と同様の振る舞いを示した。摂取したプトレシは運動負荷により体内の他の臓器に蓄積されたのではなく体外に排泄されたか代謝された可能性が示唆された。運動負荷を与えることにより経口投与したポリアミンの体内への蓄積が抑制されることが示唆された。この機構は過剰な心肥大を防ぐために機能している可能性があると考えている。

#### 〔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「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

成果は国内学会発表5演題のみで総説、原著論文は0であった。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、1)高齢期の非荷重性筋萎縮とオートファジーの関連、2)遠心性収縮訓練による筋硬度変化、3)in situ 骨格筋標本のX線回折の試み、4)ポリアミン摂取と運動効果に関する4テーマを検討した。1)では

NADH-TR染色で濃染する線維や空胞化する線維が高頻度に見られたため、今後はミトコンドリアの異常や空胞化領域での蓄積分子を検索し、筋線維の崩壊の原因を探る予定である。2)では除膜筋線維での例数を増やして筋硬度変化をもたらす原因を追求していく予定である。また、脆弱な筋に対する遠心性収縮訓練の至適条件に関しても検討を加える予定である。3)では筋節長の設定、収縮張力の同時測定技術も確立していく予定である。4)では体重に占める割合の多い骨格筋を対象としてメタボローム解析を実施していく予定である。

##### 3. 社会的活動

日本体力医学会理事(竹森)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、日本体力医学会全国地方会実行委員(竹森、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。日本生理学会編集委員(竹森)として「Journal of Physiological Sciences」の編集に貢献した。

#### 研究業績

##### III. 学会発表

- 1) Yamauchi H, Takemori S. Unloading-induced sarcopenia and dysfunction of autophagy in old rats. 第73回日本体力医学会大会. 福井, 9月. [J Phys Fit Sports Med 2018; 7(6): 358]
- 2) Yamauchi H, Takemori S. Unloading-induced sarcopenia in relation to mitochondrial disorder in skeletal muscle of old rats. 9th Federation of the Asian and Oceanian Physiological Societies Congress in conjunction with the 96th Annual meeting of the Physiological Society of Japan. Kobe, Mar. [J Physiol Sci 2019; 69(Suppl.1): S102]
- 3) Hirano K, Yamauchi H, Nakahara N, Hiratsuka R, Yamaguchi M, Takemori S. Increased muscle stiffness after eccentric contraction. 第73回日本体力医学会大会. 福井, 9月. [J Phys Fit Sports Med 2018; 7(6): 351]
- 4) Nakahara N, Yamauchi H, Yamaguchi M, Takemori S. An x-ray diffraction study on in vivo skeletal muscle with maintained blood supply. 第73回日本体力医学会大会. 福井, 9月. [J Phys Fit Sports Med 2018; 7(6): 353]
- 5) Yamaguchi M, Ohkido M, Yamauchi H, Yamazawa T, Ikeda M, Morimoto S, Takemori S. Effect of exercise on accumulation of ingested polyamine in various

## 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

2018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（生理学実習）」、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. 細胞内 $Ca^{2+}$ 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  $Ca^{2+}$  流入の影響を受けやすく、この細胞質への  $Ca^{2+}$  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。そこで我々は細胞内  $Ca^{2+}$  動態を制御することで DMD 病態を改善することを目指し、研究を行った。

その結果、DMD 病態では筋小胞体に局在する細胞質から筋小胞体に  $Ca^{2+}$  を取り込む SERCA 機能が低下していることで、細胞内  $Ca^{2+}$  濃度が上昇していることが明らかとなった。また、この SERCA 機能の低下には骨格筋における SERCA 機能を負に調節する分子であるサルコリピンが発現増加することが原因であることが明らかになった。そこで DMD モデルマウスとサルコリピン KO マウスを交配させサルコリピンが発現しない DMD モデルマウスを作成したところ、DMD 病態の改善が認められた。以上より、サルコリピンの発現抑制が DMD に対する新しい治療法になる可能性を示し、論文化した。

また、細胞内  $Ca^{2+}$  濃度の上昇が筋重量ならびに筋線維径の減少を惹起することが明らかになった。このメカニズムの解明に対し、筋萎縮、筋線維タイプの変化、オートファジーを検討した結果、オートファジーの影響はない一方で特に速筋線維で遅筋線維への筋線維タイプの変化、筋萎縮が遺伝子発現レベル、タンパク質レベルで認められた。以上より、細胞内  $Ca^{2+}$  濃度の上昇が筋線維タイプの遅筋化・



筋萎縮を誘導することが示唆された。現在この点を論文化する準備中である。

## 2. 若年発症型拡張型心筋症モデルマウスの表現型解析並びに治療法の開発

若年発症型拡張型心筋症は予後不良であることが知られており、治療法はなく、心臓移植が唯一の治療法となっている。しかし、若年発症型拡張型心筋症の病態は明確ではなかった。そこで、トロポニンTに変異を有し、拡張型心筋症を発症するモデルマウスの若年期の病態を検討し、生後直後という極めて早い段階から拡張型心筋症の病態を示すことを明らかにした。現在、この結果を投稿準備中である。さらに、変異型トロポニンTを正常型トロポニンTに置き換えるというコンセプトのもと、トロポニンTに変異を有する拡張型心筋症モデルマウスに対する遺伝子治療法の開発に向けた研究も開始した。

## 3. サルコリピンが筋萎縮に及ぼす影響

尾部懸垂や坐骨神経除去により筋萎縮を誘導すると筋細胞内のCa<sup>2+</sup>動態を負に制御するサルコリピンの発現が増加する。この細胞内Ca<sup>2+</sup>動態と筋萎縮との関係を明らかにするため、サルコリピンKOマウスの坐骨神経を切除し、筋萎縮を誘導した際の遺伝子発現の変化を坐骨神経切除した野生型マウスと比較・検討した。その結果、サルコリピンKOマウスにおける筋萎縮の程度が若干ではあるが軽減されていた。現在、この原因を分子生物学的に検討している。

## 「点検・評価」

### 1. 教育

2018年度は2017年度と同様の講義科目を受け持った。さらにコース研究室配属の学生2名の指導を行った。

### 2. 研究

上述した研究テーマは、1名の助教が自ら発案し、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。2018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。その結果、研究活動の成果として、2018年度は原著英文論文1編を発表し、4編の論文を投稿することが出来た。

### 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。南沢は日本宇宙航空環境医学会理事に就任し、学会運営に協力した。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 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>, Ruegg UT (Univ Geneva), Takeda S<sup>1</sup>(<sup>1</sup> NCNP). Truncated dystrophin ameliorates the dystrophic phenotype of mdx mice by reducing sarcolipin-mediated SERCA inhibition. *Biochem Biophys Res Commun* 2018; 505(1): 51-9.

### II. 総説

- 1) 谷端 淳, 野口 悟. 【超高齢社会に挑む骨格筋のメディカルサイエンス 筋疾患から代謝・全身性制御へと広がる筋研究を、健康寿命の延伸につなげる】(第6章) 骨格筋の解析技術の基本・進展 骨格筋の機能解析(筋肥大・萎縮誘導モデル, 運動・筋機能評価, 筋張力測定). *実験医* 2018; 36(7): 211-4.

### III. 学会発表

- 1) 谷端 淳, 永田哲也<sup>1</sup>, 伊藤尚樹<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). (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. 第95回日本生理学会大会. 高松, 2018年3月.
- 2) Tanihata J, Nishioka N, Inoue T, Bando K, Minamisawa S. (Poster) Urine connection/titin is increased in patients after heart surgery with cardiopulmonary bypass. *Experimental Biology* 2018. San Diego, Apr.
- 3) 谷端 淳, 永田哲也<sup>1</sup>, 中村昭則(信州大), 青木吉嗣<sup>1</sup>, Ruegg UT (Univ Geneva), 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). (シンポジウム5: カルシウム動態制御と筋疾患) DMD病態における細胞内Ca<sup>2+</sup>動態異常. 日本筋学会第4回学術集会. 倉敷, 8月.
- 4) 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> 京大). (シンポジウム3: 骨格筋代謝研究の新展開) RNA結合タンパク質Sfpqによる骨格筋における代謝遺伝子発現制御. 日本筋学会第4回学術集会. 倉敷, 8月.
- 5) 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> 京大). (口頭) RNA結合タンパク質Sfpqによる骨格筋における代謝遺伝子発現制御. 第6回若手による骨格筋細胞研究会. 大阪, 10月.
- 6) 谷端 淳. (口頭) 筋ジストロフィーの分子病態. 第6回若手による骨格筋細胞研究会. 大阪, 10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> 京都大). (ポスター) RNA 結合タンパク質 Sfpq による骨格筋における代謝遺伝子発現制御. 第 41 回日本分子生物学会年会. 横浜, 12月.

8) 柴崎浩之<sup>1)</sup>, 今村道博<sup>1)</sup>, 谷端 淳, 有馬さゆり<sup>1)</sup>, 倉岡陸季<sup>1)</sup>, 松坂泰成<sup>1)</sup>, 内海文彰<sup>2)</sup>, 田沼靖一<sup>2)</sup> (<sup>2</sup> 東京理科大), 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) 筋ジストロフィー犬の血清で見出された新規microRNAの筋分化における解析. 第 41 回日本分子生物学会年会. 横浜, 12月.

## 神経病理学研究室

教授: 池上 雅博

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. 顆粒球コロニー刺激因子産生孤立性線維性腫瘍

顆粒球コロニー刺激因子産生により著明な白血球増多を呈する顆粒球コロニー刺激因子産生腫瘍が稀ながら存在し、その予後は著しく悪い。現在まで報告のない顆粒球コロニー刺激因子産生腫瘍と考えられる孤立性線維性腫瘍を病理組織学的に検索した。症例は39歳男性で、右前頭部硬膜に接する境界明瞭な直径60mmの腫瘍を切除。病理組織像では、線維性間質を背景に橢円形ないしは紡錘形細胞が高密度で束状に錯綜し、鹿角様分岐血管を認めた。腫瘍細胞は、STAT6陽性類円形～橢円形核と好酸性細胞質を有し、核分裂像は7個/10HPFであり、孤立性線維性腫瘍と診断。術後放射線治療を施行している。44歳時、胸部CTで直径10mmの結節性病変が2つ認められ経過観察されている。49歳時に発熱、下腹部痛あり、両肺、肝、右副腎、左腎、腸間膜、右恥骨に最大直径150mmの腫瘤を多数認めた。血液検査では、WBC 70,500/ $\mu$ L (39歳時7,400/ $\mu$ L, 44歳時3,900/ $\mu$ L), CRP 21.92mg/dL, 血清顆粒球コロニー刺激因子283.0pg/mLと高値。肝および腎より生検を行い孤立性線維性腫瘍の転移と考えられた。入院2週間で多臓器不全で死亡。初診時および再発時の腫瘍組織では、顆粒球コロニー刺激因子および顆粒球コロニー刺激因子受容体の共発現を認め、bcl-2の発現が、再発時に顕著であった。一般的に予後不良である顆粒球コロニー刺激因子産生腫瘍は、1)他に原因のない白血球増多, 2)血清顆粒球コロニー刺激因子濃度の上昇, 3)腫瘍切

除後の白血球数減少, 4)腫瘍組織の顆粒球コロニー刺激因子産生の4項目を満たす腫瘍と定義される。本症例に関しては, 腫瘍切除が行われず, 3)腫瘍切除後の白血球減少については不明であるが, その他の基準を満たすことから顆粒球コロニー刺激因子産生孤立性線維性腫瘍と考えられた。初発時には, 白血球増多等の所見はみられなかったが, 切除標本においては腫瘍細胞にG-CSFを認め, 潜在的なG-CSF産生腫瘍であった可能性が考えられる。顆粒球コロニー刺激因子には顆粒球の生存・分化・増殖, 抗アポトーシス, 骨髄由来内皮前駆細胞の血管新生などの作用がある。腫瘍細胞では, 髄膜腫のCD163発現やIL-6発現による顆粒球コロニー刺激因子産生誘導が知られ, 顆粒球コロニー刺激因子の腫瘍細胞への作用として, 髄膜腫の顆粒球コロニー刺激因子の共発現が腫瘍細胞増殖への寄与, アポトーシスの抑制による腫瘍細胞増殖, 大腸癌における腫瘍細胞増殖や浸潤能獲得が報告されている。今後, 孤立性線維性腫瘍での顆粒球コロニー刺激因子や顆粒球コロニー刺激因子受容体の検索が予後を推測する上で必要である。

## 2. プロサポシン欠損病 (PSAP) モデルマウス中枢神経系 (CNS) における subunit c of mitochondria ATP synthase (SCMAS) の mRNA 発現量の変化

### 1) 目的

PSAP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いる。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 法にて嗜銀性のある変性神経細胞が日齢と共に増加する。我々は, 嗜銀性物質がSCMASである可能性をこれまでの検索で明らかにしてきた。神経細胞体にSCMASが蓄積する原因として, mRNAの転写増加によるATP合成酵素の増加, またはATP合成酵素の分解抑制が考えられる。今回は前者について検討するため, Cycleleave PCR法によるSCMAS mRNA定量を行い, 野生型とPSAP欠損病マウスで比較した。

### 2) 対象と方法

対象として野生型マウスとPSAP欠損病モデルマウスの大脳皮質を対象とした。大脳皮質より total RNA を精製し, SCMASの多型4種(ATP5G1, ATP5G2, ATP5G3a, ATP5G3b)と対照となる $\beta$ -actinのmRNAを逆転写し, 各cDNAを合成した。合成したcDNAを用い, Cycleleave PCR法でReal

Time PCRを行い, 日齢9~29日のSCMAS mRNA量の経時変化と, 野生型マウスとPSAP欠損病モデルマウスの差を検討した。

### 3) 結果

SCMASの多型4種(ATP5G1, ATP5G2, ATP5G3a, ATP5G3b)のmRNA量は, どれも同じ傾向を示し, 野生型では日齢に比例してmRNA量は減少した。PSAP欠損病モデルマウスでは日齢に比例してmRNA量は増加した。

### 4) 考察

PSAP欠損病モデルマウスでは日齢に比例してmRNA量は増加し, 免疫組織化学的にSCMASの発現が亢進している現象を指示している。今後, SCMASの分解抑制に関与する, ユビキチンプロテアソーム系やオートファジーリソソーム系を検索する。

## 「点検・評価」

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, 神経系疾患における病理形態を学生が容易に理解できるようウェブサイト (<https://plaza.umin.ac.jp/jikei-np/>) を作製, 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) Kobayashi H, Ariga M, Sato Y, Fujiwara M, Fukasawa N, Fukuda T, Takahashi H, Ikegami M, Kosuga M, Okuyama T, Eto Y, Ida H. P-tau and subunit c mitochondrial ATP synthase accumulation in the central nervous system of a woman with Hurler-Scheie syndrome treated with enzyme replacement therapy for 12 years. *JIMD Rep* 2018; 41: 101-7.
- 2) Fukasawa N, Fukuda T, Nagaoka M, Harada T, Takahashi H, Ikegami M. Aggregation and phosphorylation of  $\alpha$ -synuclein with proteinase K resistance in focal  $\alpha$ -synucleinopathy predominantly localized to the cardiac sympathetic nervous system. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2018; 44(3): 341-4.
- 3) Komatsu T, Matsushima S, Kaneko K, Fukuda T. Perivascular enhancement in anti-MOG antibody demyelinating disease of the CNS. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2019; 90(1): 111-2.

### III. 学会発表

- 1) Fukuda T, Hitosugi M, Kumada T, Imagawa E, Miyake N, Matsumoto N. The specific accumulation of subunit c of mitochondria ATP synthase and curvilinear profile in neuronal cytoplasm of methylenetetrahydrofolate reductase deficiency. 19th International Congress of Neuropathology (ICN2018). Tokyo, Sept.

## スポーツ医学研究室

教授：丸毛 啓史 膝関節外科  
准教授：舟崎 裕記 肩関節外科，スポーツ傷害

### 教育・研究概要

#### I. スポーツ障害肘に対する関節鏡視下手術

男性 20 例のスポーツ障害肘（離断性骨軟骨炎（OCD）：10 例，変形性肘関節症（OA）：10 例）に対する肘関節鏡視下手術の成績を検討した。手術時年齢は OCD：15 歳，OA：44 歳で，OCD はいずれも ICRS 分類 stage IV であった。可動域の改善は平均で OCD：13 度，OA：10 度であったが，早期に疼痛の改善が得られ，全例が元の競技に完全復帰し，合併症は生じなかった。遊離体，滑膜，骨棘切除を要するスポーツ障害肘に対する鏡視下手術は低侵襲で有用性の高い術式と考えた。

#### II. Jリーグプロサッカー選手における傷害とチームドクターの役割

プロサッカー Jリーグ所属チームにおける過去 3 年間の傷害を調査し，その特徴や問題点を検討した。手術件数は 8 件であり，骨折が 3 例，前十字靭帯損傷が 2 例，さらにハムストリングス付着部裂離が 2 例などであった。2017 年の 1 年間では，傷害発生数 75 件のうち半数以上の 41 件が筋・腱の傷害で，そのほとんどが肉離れであった。そのなかで，ハムストリングス付着部の部分裂離，大腿直筋の筋内腱損傷，腓腹筋の筋腱移行部損傷に対する治療に難渋した。今後は自験例をもとに，これらに対する診断，治療，さらに復帰プロトコルを確立する必要がある。

#### III. ユースサッカー選手に生じた恥骨骨端症の 1 例

17 歳のユースサッカー選手に生じた恥骨骨端症の 1 例を経験した。単純 X 線像や MRI では明らかな異常はなかったが，CT では，恥骨骨端部前方に著明な左右差を有する骨端核を認めた。約 3 週間の保存療法によって完全復帰した。恥骨骨端症は 2015 年に提唱された新しい概念で，臨床所見は鼠径部痛症候群に類似する。中・高校生アスリートの鼠径部痛では本疾患も念頭におく必要がある。

#### IV. 成人期にみられた陳旧性坐骨結節裂離骨折の偽関節に対して自家骨移植を用いて観血的整復固定術を施行した1例

14歳時に受傷し、27歳になって症状が生じた坐骨結節裂離骨折後の偽関節に対して手術を行い、良好な成績を得た野球選手を経験した。手術時、偽関節部の不安定性が確認され、同部を新鮮化後、自家腸骨を移植し螺子で固定した。術後3ヶ月で骨癒合を確認し、6ヶ月で完全復帰した。坐骨結節裂離骨折後の偽関節が20歳代になって症状が発現した症例は国内外で1例のみが報告されているにすぎない。本症例では自家腸骨移植を用いた観血的整復固定術が有用であった。

#### V. ユースサッカー選手に生じたまれな腰方形筋損傷の1例

サッカープレー中に発症した稀な腰方形筋損傷の1例を経験した。症例は16歳の男子で、ユースチーム所属のサッカー選手である。試合中、相手と競り合いながらドリブルし、右足でパスを出し着地をした瞬間に右腰部に激痛が生じた。受傷2週間には運動時痛、圧痛はほぼ消失し、MRIでも改善がみられたため、受傷後3週で完全復帰した。スポーツに伴う腰方形筋の筋損傷の報告は皆無であった。

#### 「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。

#### 研究業績

##### I. 原著論文

- 1) Itoh G<sup>1)</sup>, Ishii H<sup>1)</sup>, Kato H<sup>1)</sup> (1 Rikkyo Univ), Nagano Y (Japan Women's Coll Physical Education), Hayashi H, Funasaki H. Risk assessment of the onset of Osgood-Schlatter disease using kinetic analysis of various motions in sports. PLoS One 2018; 13(1): e0190503.
- 2) 大西咲子, 舟崎裕記, 川井謙太郎, 林 大輝, 相羽宏, 岡道 綾. 筋疲労および脳疲労が神経・筋協調性に及ぼす変化 大腿直筋と大腿二頭筋の silent period を用いた検討. 日臨スポーツ医会誌 2018; 26(2): 236-41.
- 3) 吉田雄一, 倉持 朗, 太田有史, 古村南夫, 今福信一, 松尾宗明, 舟崎裕記, 齋藤 清, 佐谷秀行, 錦織千佳子, 神経線維腫症1型診療ガイドライン改定委員

会. 日本皮膚科学会ガイドライン 神経線維腫症1型(レックリングハウゼン病)診療ガイドライン 2018. 日皮会誌 2018; 128(1): 17-34.

- 4) 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. 神奈川リハセンター紀 2019; 43: 1-5.

#### III. 学会発表

- 1) 吉田 衛, 北里精一郎, 舟崎裕記, 丸毛啓史. アキレス腱症に対する自己多血小板血漿療法の治療成績. 第91回日本整形外科学会学術総会. 神戸, 5月.
- 2) 敦賀 礼, 舟崎裕記, 窪田大輔, 村山雄輔, 永井聡子, 小川三千代, 丸毛啓史. ユースサッカー選手に生じた恥骨骨端症の1例. 第10回日本関節鏡・膝・スポーツ整形外科学会. 福岡, 6月.
- 3) 村山雄輔, 舟崎裕記, 林 大輝, 窪田大輔, 永井聡子, 山口 純, 丸毛啓史. 成人期にみられた陳旧性坐骨結節裂離骨折の偽関節に対して自家骨移植を用いて観血的整復固定術を施行した1例. 第44回日本整形外科スポーツ医学会学術集会. 徳島, 9月.
- 4) 油井直子, 舟崎裕記, 林 大輝. (特別企画1: 女性アスリートを女性が支援: ジュニア女子アスリートのサポート) ジュニア・フィギュアスケート選手の外傷・障害の特徴とその課題. 第44回日本整形外科スポーツ医学会学術集会. 徳島, 9月.
- 5) 村山雄輔, 舟崎裕記, 斎藤 充, 林 大輝, 窪田大輔, 永井聡子, 丸毛啓史. Jリーグプロサッカー選手における傷害とチームドクターの役割. 第135回成医会総会. 東京, 10月.
- 6) 吉田 衛, 舟崎裕記, 加藤壮紀, 加藤基樹, 戸野塚久紘, 丸毛啓史. ロッキングプレートを用いた鎖骨遠位端骨折の治療成績. 第45回日本肩関節学会. 大阪, 10月.
- 7) 田中康太, 舟崎裕記, 林 大輝, 窪田大輔, 敦賀 礼, 村山雄輔, 永井聡子, 井口雄太. ユースサッカー選手に生じたまれな腰方形筋損傷の1例. 第29回日本臨床スポーツ医学会学術集会. 札幌, 11月.
- 8) 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. (肩のMIOS) 拘縮を合併した腱板断裂に対する鏡視下腱板断裂修復術後の可動域の変化. 第24回日本最小侵襲整形外科学会. 名古屋, 11月.
- 9) 舟崎裕記, 斎藤 充. 神経線維腫症(NF-1)に伴う骨粗鬆症に対する治療選択. 平成30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な診療体制の確立研究班班会議. 東京, 12月.

## V. その他

- 1) 舟崎裕記. II. 分担研究報告 6. 神経線維腫症I型 (NF-1) 患者の骨代謝に関する研究－骨折リスクとの関連性－. 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な診療体制の確立 平成29年度総括・分担研究報告書 2018 : 25-6.

# 寄 付 講 座

## 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

### 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. 内視鏡を用いた近赤外光を利用したがんの蛍光分子診断に関する研究

がん分子標的の特異的な近赤外光線治療法である photoimmunotherapy は、がんの分子診断を蛍光イメージングにより行い、イメージングをガイドとして近赤外光の照射をすることで、抗腫瘍効果を分子標的の特異的に誘導可能な方法である。光感受性抗体化合物が標的的特異的に細胞膜に結合し、近赤外光の照射を受けて光感受性物質による細胞選択的な治療効果を生じるため、副作用のほとんどない分子標的治療が実現可能である。一方で胃がんや大腸がんなどの上皮性腫瘍は分子発現パターンはがん腫によって大きく異なるため、治療適応を広げるには多数の光感受性抗体化合物が必要となってくるため、臨床応用を考えた場合に、薬剤開発の面で問題となる。今回、我々は上皮性腫瘍のがん腫に関係なく存在する腫瘍新生血管をターゲットとした photoimmunotherapy の実現可能性について実験動物レベルで検

討を行った。

ヒト胃がん細胞株である NCI-N87 は、細胞膜表面に HER2 を強発現する細胞株であり、形成された腫瘍には VEGFR-2 の発現を認めることが知られている。本研究では HER2 に対する抗体医薬である trastuzumab に光感受性物質 IR700 を結合させた化合物 Tra-IR700 および、VEGFR-2 に対するモノクローナル抗体 DC101 に IR700 を結合させた化合物 DC101-IR700 を合成した。NCI-N87 に対して Tra-IR700 または DC101-IR700 を添加し反応させた後、近赤外光を照射すると、細胞膜表面に局在した Tra-IR700 によって、細胞は近赤外光照射によって細胞死が誘導されたのに対して、細胞に結合しない DC101-IR700 では近赤外光照射によって細胞死が誘導されなかった。次に、NCI-N87 をヌードマウスに皮下移植した担がんモデルを作成し、Tra-IR700 または DC101-IR700 を全身投与（静脈注射）後に、小動物イメージングシステムでその局在を確認したところ、Tra-IR700 および DC101-IR700 ともに、腫瘍選択的に抗体化合物は局在することが確認された。さらに、抗体化合物が局在した腫瘍に近赤外光を照射すると、抗腫瘍効果が誘導されることが確認された。DC101-IR700 投与と近赤外光照射による抗腫瘍効果の機序を病理組織学的に評価すると、DC101-IR700 が選択的に局在する腫瘍新生血管が選択的に障害されていることが確認できた。

腫瘍新生血管を標的とした photoimmunotherapy は幅広い上皮性腫瘍に適応できる可能性があるため、今後更なる検討を加え、臨床応用を目指す予定である。

### II. 食道および胃 ESD における粘膜下注入材としての 0.6% アルギン酸ナトリウムの検討

ESD は高度な技術レベルが要求されるとともに、より大きな病変が対象となるため、施行時間の延長や出血・穿孔のリスクが高くなる可能性がある。

これらの観点から、ESD をより容易かつ安全に施行するためには、病変とその周囲に対して十分な粘膜の隆起を維持させることが重要である。現在、内視鏡用粘膜下注入材として 0.4% ヒアルロン酸ナトリウム (sodium hyaluronate: SH) 溶液が広く使用されているが、保険適用価格が高いといった問題がある。そのため、0.4% SH 溶液と比較して、より安価で粘膜隆起能が損なわれない内視鏡用粘膜

下注入材として、粘性を有するアルギン酸ナトリウム (sodium alginate:SA) に着目してきた。食道および胃粘膜内に腫瘍性病変が限局する患者に対して施行されるESDにおける本被験機器の内視鏡用粘膜下注入材としての有効性、安全性及び有用性について0.4% SH 溶液を用いたESDを対照群として多施設共同研究を行い、その中で医学専門家としてプロトコル作成から論文発表まで指導してきた。本被験機器群65例と対照機器群65例の計130例を対象とした。SAは様々な分野で汎用されている安価な天然物質であり、今回の検討で物性調整した0.6% SA 溶液は、カテーテル通過性に支障がなく、優れた粘膜隆起能を有することが明らかになった。

### Ⅲ. 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いる。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グ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。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、欧州では、2018年度に市販されるに至った。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。

### Ⅳ. 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、2018年度は、大連、廈門に訪問して、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近赤外光線治療法の開発に関する研究は継続的に行っている。また、内視鏡を用いた近赤外光線治療の実現へ向けに機器開発を並行して進めている。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) Kudo T, Saito Y, Ikematsu H, Hotta K, Takeuchi Y, Shimatani M, Kawakami K, Tamai N, Mori Y, Maeda Y, Yamada M, Sakamoto T, Matsuda T, Imai K, Ito S, Hamada K, Fukata N, Inoue T, Tajiri H, Yoshimura K, Ishikawa H, Kudo S. New-generation full-spectrum endoscopy versus standard forward-viewing colonoscopy: a multicenter, randomized, tandem colonoscopy trial (J-FUSE study). *Gastrointest Endosc* 2018; 88(5): 854-64.
- 2) Ohmiya N<sup>1)</sup>, Hotta N (Masuko Memorial Hosp), Mitsufuji S<sup>2)</sup>, Nakamura M (Nagoya Univ), Omori T<sup>1)</sup>, Maeda K<sup>1)</sup>, Okuda K<sup>2)</sup>(<sup>2</sup> Kyoto Kujo Hosp), Yatsuya H<sup>1)</sup>(<sup>1</sup> Fujita Health Univ), Tajiri H. Multi-center feasibility study of bowel preparation with castor oil for colon capsule endoscopy. *Dig Endosc* 2019; 31(2): 164-72.
- 3) Chiu PWY<sup>1)</sup>, Uedo N (Osaka International Cancer Inst), Singh R (Univ Adelaide), Gotoda T (Nihon Univ), Ng EKW<sup>1)</sup>, Yao K (Fukuoka Univ), Ang TL (Changi General Hosp), Ho SH (Univ Malaya), Kikuchi D (Toranomon Hosp), Yao F (Chinese Academy Med Sci), Pittayanon R (Chulalongkorn Univ), Goda K (Dokkyo Med Univ), Lau JYW<sup>1)</sup>(<sup>1</sup> Chinese Univ Hong Kong), Tajiri H, Inoue H<sup>2)</sup>(<sup>2</sup> Showa Univ). An Asian consensus on standards of diagnostic upper endoscopy for neoplasia. *Gut* 2019; 68(2): 186-97.
- 4) Dobashi A, Goda K, Furuhashi H, Matsui H, Hara Y, Kamba S, Kobayashi M, Sumiyama K, Hirooka S, Hamatani S, Rajan E (Mayo Clinic), Ikegami M, Tajiri H. Diagnostic efficacy of dual-focus endoscopy with narrow-band imaging using simplified dyad cri-



teria for superficial esophageal squamous cell carcinoma. *J Gastroenterol* 2019; 54(6) : 501-10. Epub 2018 Nov 8.

- 5) Katada C, Horimatsu T, Muto M, Tanaka K, Matsuda K, Fujishiro M, Saito Y, Ohtsuka K, Oda I, Kato M, Kida M, Kobayashi K, Hoteya S, Kodashima S, Matsuda T, Yamamoto H, Ryozaawa S, Iwakiri R, Kutsumi H, Miyata H, Kato M, Haruma K, Fujimoto K, Uemura N, Kaminishi M, Tajiri H. Current status of esophageal endoscopy including the evaluation of smoking and alcohol consumption in Japan: an analysis based on the Japan Endoscopy Database. *Esophagus* 2019; 16(2) : 174-9. Epub 2018 Dec 5.
- 6) Arihiro S, Nakashima A, Matsuoaka M, Suto S, Uchiyama K, Kato T, Mitobe J, Komoike N, Itagaki M, Miyakawa Y, Koido S, Hokari A, Saruta M, Tajiri H, Matsuura T, Urashima M. Randomized trial of vitamin D supplementation to prevent seasonal influenza and upper respiratory infection in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2019; 25(6) : 1088-95. Epub 2019 Jan 2.
- 7) Hara Y, Goda K, Dobashi A, Ohya TR, Kato M, Sumiyama K, Mitsuishi T, Hirooka S, Ikegami M, Tajiri H. Short- and long-term outcomes of endoscopically treated superficial non-ampullary duodenal epithelial tumors. *World J Gastroenterol* 2019; 25(6) : 707-18.
- 8) Uemura N, Oda I, Saito Y, Ono H, Fujisaki J, Matsuhashi N, Ohata K, Yahagi N, Yada T, Satoh M, Tajiri H, Inomata M, Kitano S. Efficacy and safety of 0.6% sodium alginate solution in endoscopic submucosal dissection for esophageal and gastric neoplastic lesion: a randomized controlled study. *Dig Endosc* 2019 Jan 22. [Epub ahead of print]

## II. 総 説

- 1) 岩切龍一, 田中聖人, 後藤田卓志, 岡 志郎, 大塚隆生, 坂田資尚, 千葉俊美, 樋口和秀, 増山仁徳, 野崎良一, 松田浩二, 下野信行, 藤本一眞, 田尻久雄. 消化器内視鏡の洗浄・消毒標準化にむけたガイドライン. *Gastroenterol Endosc* 2018; 60(7) : 1371-96.
- 2) Niikura R, Yamada A, Fujishiro M, Tanaka K, Matsuda K, 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, Shinozaki T, Tajiri H, Koike K. The effects of direct oral anticoagulants, warfarin, aspirin, and thienopyridine on the performance of immunochemical, faecal, occult blood tests. *Digestion* 2018 Nov 8. [Epub ahead of print]
- 3) Inoue H, Shiwaku H, Iwakiri K, Onimaru M, Kobayashi Y, Minami H, Sato H, Kitano S, Iwakiri R, Omura N, Murakami K, Fukami N, Fujimoto K, Tajiri H. Clinical practice guidelines for peroral endoscopic myotomy. *Dig Endosc* 2018; 30(5) : 563-79.
- 4) 斎藤 豊, 坂本 琢, 高丸博之, 松田尚久, 田中信治, 田尻久雄, 斎藤彰一, 和田祥城, 池松弘朗, 岡志郎, 佐野 寧, 村上義孝, 石川秀樹. 【大腸内視鏡拡大観察の基本と最新知見】NBI/JNET 分類に関するJGES/ESGE 国際共同研究. *胃と腸* 2019; 54(1) : 99-103.
- 5) Sano Y, Chiu HM, Li XB, Khomvilai S, Pisespongsa P, Co JT, Kawamura T, Kobayashi N, Tanaka S, Hewett DG, Takeuchi Y, Imai K, Utsumi T, Teramoto A, Hirata D, Iwatate M, Singh R, Ng SC, Ho SH, Chiu P, Tajiri H. Standards of diagnostic colonoscopy for early-stage neoplasia: recommendations by an Asian private group. *Dig Endosc* 2019; 31(3) : 227-44. Epub 2019 Mar 29.

## III. 学会発表

- 1) 田尻久雄. (理事長講演) 挑戦し続ける日本の消化器内視鏡 - 日本消化器内視鏡学会専門医制度サブスペシャルティ学会に決定! - . 第95回日本消化器内視鏡学会総会. 東京, 5月.
- 2) 田尻久雄. (特別講演) 継続の礎のうえに更なる飛躍を〜日本消化器内視鏡学会近畿支部例会第100回を迎えて〜. 第100回日本消化器内視鏡学会近畿支部例会. 大阪, 5月.
- 3) Watanabe K, Nishishita M, Shimamoto F, Fukuchi T, Esaki M, Okamoto Y, Maehata Y, Oka S, Nishiyama S, Fujii S, Hirai F, Matsui T, Kakimoto K, Okada T, Inoue T, Hida N, Nozaki R, Sakurai T, Kashida H, Takeuchi K, Ohmiya N, Saruta M, Saito S, Saito Y, Nakamura S, Tanaka S, Suzuki Y, Ajioka Y, Tajiri H. Relevant factors and significant endoscopic findings for detecting colitis-associated neoplasms using pancolonoscopic narrow band imaging surveillance colonoscopy in patients with ulcerative colitis: a sub-analysis of the navigator study. *DDW (Digestive Disease Week) 2018*. Washington, D.C., June.
- 4) Nakamura M<sup>1)</sup>, Ohmiya N<sup>2)</sup>, Hotta N (Masuko Memorial Hosp), Mitsufuji S<sup>3)</sup>, Omori T<sup>2)</sup>(<sup>2</sup> Fujita Health Univ Med), Okuda K<sup>3)</sup>(<sup>3</sup> Kyoto Kujo Hosp), Goto H<sup>1)</sup>(<sup>1</sup> Nagoya Univ), Tajiri H. Multicenter retrospective analysis of bowel preparation including

- castor-oil for colon capsule endoscopy. DDW (Digestive Disease Week) 2018. Washington, D.C., June.
- 5) Tajiri H. (State of The Art Lecture by JGES President Prof. Hisao Tajiri) Discover the future of endoscopy. 4th Athens International Symposium-AISDD (Athens International Symposium on Digestive Diseases) 2018. Athens, July.
- 6) Tajiri H. (Special Lecture) Future of globalization of advanced endoscopy. The 4th Annual Meeting of the Digestive Endoscopy Society of Taiwan in 2018 (DEST 2018). Taipei, July.
- 7) Tajiri H. ESD: Its inception to perfection. ASGE (American Society for Gastrointestinal Endoscopy)-JGES (Japan Gastroenterological Endoscopy Society) Masters' Course in ESD with Optional POEM Add-On. Chicago, Sept.
- 8) 田尻久雄. (JDDW 2018 女性医師・研究者プログラム: JDDW 輝く女性のためのキャリア支援) 日本消化器内視鏡学会における女性内視鏡医キャリア支援. 第26回日本消化器関連学会週間 (JDDW (Japan Digestive Disease Week) 2018 KOBE). 神戸, 11月.
- 9) Tajiri H. (WEO Honorary Lectureship) Paving the way to the globalization of advanced endoscopy. APDW (Asian Pacific Digestive Week) 2018. Seoul, Nov.
- 10) Hotta K (Shizuoka Cancer Ctr), Matsuda T<sup>1)</sup>, Tanaka K<sup>2)</sup>, Mabe K<sup>3)</sup>, Kawamura T<sup>2)</sup>(<sup>2</sup> Kyoto Second Red Cross Hosp), Sekiguchi M<sup>1)</sup>(<sup>1</sup> Natl Cancer Ctr Hosp), Matsuda K (Fukui Health Care Soc), Kato K (Miyagi Cancer Soc), Inoue K (Junpukai Long Life Hosp), Kato M<sup>3)</sup>(<sup>3</sup> Natl Hosp Org Hakodate Hosp), Tajiri H. (Poster) Post-polypectomy colonoscopy surveillance in the real clinical practice. APDW (Asian Pacific Digestive Week) 2018. Seoul, Nov.
- 11) Tajiri H. (Dinner Symposium) Unleash our potential to the future of digestive endoscopy. 33rd International Workshop on Therapeutic Endoscopy. Hong Kong, Dec.
- 12) 田尻久雄. (ランチョンセミナー) 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32回日本消化器内視鏡学会九州セミナー. 福岡, 1月.
- 13) 田尻久雄. (理事長講演) 日本カプセル内視鏡学会の現状と将来展望. 第12回日本カプセル内視鏡学会学術集会. 佐賀, 2月.
- 14) Tajiri H. (Keynote Lecture) New age of digestive endoscopy. 14th APSDE (Asian-Pacific Society for Digestive Endoscopy) Indochina Regional Outreach Training in Cambodia. Phnom Penh, Mar.

# 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 遺伝子治療，先天代謝異常症，小児科学  
准教授：小林 博司 遺伝子治療，先天代謝異常症，小児科学

### 教育・研究概要

AMEDの資金によるムコ多糖症Ⅱ型(MPSⅡ)の造血幹細胞を標的とした遺伝子治療法では最適なベクターの選択が出来た。別のAMEDの資金によるアデノ随伴ウイルスベクターを用いたMPSⅡの遺伝子治療法でも脳の蓄積物質が減少した。また新たな科研費によりGM1ガングリオシドーシスの遺伝子治療法やファブリー病のAIを用いた研究も開始された。

#### I. MPSⅡへの造血幹細胞遺伝子治療開発のまとめ

MPSⅡの遺伝子治療研究開発のため、ex-vivo gene therapyのモデルとしてモデルマウスから抽出した造血幹細胞にIDS発現遺伝子を組込んだ組換えレンチウイルスを感染させレシピエントマウスに静注し遺伝子導入する方法で、末梢血で長期の酵素発現を実現し中枢の基質減少が見られたことを既に報告した(Wakabayashi T, et al. Hum Gene Ther 2015)。この成果をもとにAMEDステップ0としてベクターを第三世代に改変し、より臨床試験に近い形でモデルマウスに遺伝子治療を施し、中枢や骨など重要臓器のIDS活性の上昇と基質の低下、病理像の改善、さらに行動試験でも有意な効果が得られた。これらの成果に関して特許申請を行った。現在非臨床試験に移行するための準備が進んでおり、これらの結果を踏まえて治験を目指していく。

#### II. MPSⅡに対するex vivo造血幹細胞遺伝子治療法の開発

当研究室では第三世代SIN型レンチウイルスベクター(LV)を独自改良して安全性を高めたLVを構築し、MPSⅡに対するex vivo遺伝子治療法の

ツール開発を行った。プロモーター配列が異なる3種類のIDS搭載LVを用いてMPSⅡモデルマウスにex vivo遺伝子治療を行なった。その結果、MNDプロモーター搭載LVは、末梢組織のみならず脳においても最もIDS活性上昇効果とGAGs蓄積抑制効果が高かった。以上より新たに構築したMNDプロモーター搭載LVはMPSⅡ ex vivo遺伝子治療法のツールとなり得る。

#### III. ヒト細胞を用いたMPSⅡモデルマウスへの造血幹細胞遺伝子治療

今年度は、ヒトCD34<sup>+</sup>細胞へのLVによる遺伝子導入条件の検討、NOG-MPSⅡマウスへの同細胞の移植、細胞送達能を高めたIDSの開発を行った。CD34<sup>+</sup>細胞への遺伝子導入は、条件の最適化により従来法よりも約2.5倍高い導入効率を得られた。CD34<sup>+</sup>細胞を移植したマウスではヒトCD45<sup>+</sup>細胞の出現を確認しており、現在詳細な解析を進めている。IDSの改変については、トランスフェリン受容体に対する抗体を1本鎖化しIDSに融合させることで、高い細胞移行性を持つと共に遺伝子治療に応用可能なTfR-IDSの開発に成功した。

#### IV. MPSⅡ型の造血幹細胞を標的としたex vivo遺伝子治療法における前処置の検討

我々は既に、LVを用いたex vivo遺伝子治療がMPSⅡの中枢神経病変に対して一定の効果があることを報告した。その際に行われる前処置を、侵襲性の観点から3つの方法に分け(致死量放射線群/低線量放射線群/低線量放射線と抗cKit抗体の組み合わせ群)、中枢神経を含む臓器病変への効果を検討した。その結果、致死量放射線群のみが、中枢神経を含む各臓器の酵素活性、蓄積物質、ウイルスコピー数および認知機能全てにおいて有意な改善を認めた。よって、中枢神経病変の改善には強力な前処置による高い生着率が必要であると考えられた。

#### V. ファブリー病末梢神経症状の遺伝子治療

ファブリー病はGLA遺伝子の変異によって生じ

る遺伝子病で、細胞内に Gb3 が蓄積して症状が発現する。Gla 遺伝子搭載 AAV ベクターをファブリー病モデルマウスの脊髄液内に単回投与し、ファブリー病末梢神経症状の治療を試みた。治療 7 ヶ月後、遺伝子治療群後根神経節の Gla 活性値は正常群の 88% まで上昇した。52°C ホットプレート試験では、遺伝子治療群は末梢神経症状の改善が見られた（正常群 8.6 秒、未治療群 26.0 秒、遺伝子治療群 16.8 秒）。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. GM1 ガングリオシドーシスの遺伝子治療法の開発

GM1 ガングリオシドーシス (GM1) は、 $\beta$ ガラクトシダーゼ ( $\beta$ gal) の遺伝子異常のため、 $\beta$ Gal の活性が低下し GM1 ガングリオシドの蓄積により中枢神経症状等を呈する疾患である。現在、GM1 には治療法は存在しないため、造血幹細胞を標的とした遺伝治療法の開発をめざした。本年度は PGK プロモーターで  $\beta$ gal をド発現するレンチウイルスベクターを構築し、造血幹細胞を標的とした遺伝子治療をモデルマウスで行った。結果、脳以外の臓器では活性の顕著な上昇と高いベクターコピー数が確認出来た。脳ではベクターコピーは検出されたが、末梢臓器ほど高い酵素活性は得られず、ベクターの再検討が必要と思われた。

## VII. AAV9 型ベクターを用いた MPS II 型の遺伝子治療

AAV9 ベクターを用いた、より低侵襲で中枢神経病変に有効な遺伝子治療法の開発が望まれている。我々は IDS を発現する組み換え AAV9 ベクター  $1.0 \times 10^{11}$  vg/匹を、8 週齢の MPS II モデルマウスに経静脈的に投与した。血清中の IDS 酵素活性は治療後 4 週よりワイルドタイプの約 100 倍への上昇を認めた。治療後 16 週後には、各末梢臓器に加え大脳・小脳の細胞組織液においても、治療群は無治療群に比較し有意な IDS 活性の上昇と GAG 蓄積量の減少を認めた。現在、治療後の行動試験の解析を進めている。

## VIII. MPS II 骨系統の遺伝子治療効果、クラッペ病の遺伝子治療、AI を用いたファブリー病のデータベース構築

整形外科科学講座との共同研究として MPS II マウスでの骨合併症を解析し、正常よりも骨内部が緻密

でかつ強度が高いことが示唆され、レンチウイルスベクターを用いた遺伝子治療でそれらがより正常に近い状況を呈する効果が得られ、論文準備中である。

クラッペ病に対して組換えレンチウイルス新生児モデルマウス注射により発症時期を遅らせ、生命予後の改善、中枢の基質の減少も実現している。

ファブリー病患者の血液を解析することで遺伝子変異以外の二次的な遺伝子変化の網羅的検索と血液生化学・脳 MRI などの画像解析結果との関連性を AI に深層学習させることによる新しい診断システムを目指したデータベースの構築を目指し倫理委員会に申請中である。

## IX. 抗癌剤耐性消化器癌に対する新規遺伝子治療の検討

近年、細胞内小器官の一つであるライソソームの機能亢進が癌細胞において抗癌剤耐性に関与していることが示され注目されている。ライソソームはミトコンドリアなどの細胞内オルガネラを取り込み、これらを酸性条件下に酵素処理する重要な役割を担っている。抗癌剤に耐性を示す癌細胞においてはライソソーム機能が亢進していることが確認され、新たな治療標的として着目されている。我々はこのライソソームに含まれる加水分解酵素のうち種類の発現を抑制することで癌細胞のライソソーム機能不全を誘導し、抗癌剤の抗腫瘍効果を増強する新たな治療戦略の検討を行っている。

### 「点検・評価」

メインテーマの MPS II の造血幹細胞を標的とした遺伝子治療法の開発は順調に進み、ベクターの選択、特許申請が完了した。この結果により AMED より追加資金が獲得出来、非臨床試験用のウイルスベクターの作成が開始された。今年度は AMED より非臨床試験のための研究費公募があると予測されるため、これを獲得するのを目的する。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Kobayashi H, Ariga M, Sato Y, Fujiwara M, Fukasawa N, Fukuda T, Takahashi H, Ikegami M, Kosuga M<sup>1</sup>, Okuyama T<sup>1</sup> (1 Natl Ctr Child Health Development), Eto Y, Ida H. P-tau and subunit c mitochondrial ATP synthase accumulation in the central nervous system of a woman with Hurler-Scheie syndrome treated with enzyme replacement therapy for 12 years. JIMD Rep 2018; 41: 101-7.

- 2) Sakurai K, Ohashi T, Shimozawa N (Gifu Univ), Joo-hyun S<sup>1)</sup>, Okuyama T<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> Natl Ctr Child Health Development), Ida H. Characteristics of Japanese patients with X-linked adrenoleukodystrophy and concerns of their families from the 1st registry system. *Brain Dev* 2019 ; 4(1) : 50-6.
- 3) 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.
- 4) Hongo K, Ito K, Date T, Anan I, Inoue Y, Morimoto S, Ogawa K, Kawai M, Kobayashi H, Kobayashi M, Ida H, Ohashi T, Taniguchi I, Yoshimura M, Eto Y. The beneficial effects of long-term enzyme replacement therapy on cardiac involvement in Japanese Fabry patients. *Mol Genet Metab* 2018 ; 124(2) : 143-51.
- 5) Sugano H, Shirai Y, Horiuchi T, Saito N, Shimada Y, Eto K, Uwagawa T, Ohashi T, Yanaga K. Nafamostat mesilate enhances the radiosensitivity and reduces the radiation-induced invasive ability of colorectal cancer cells. *Cancers (Basel)* 2018 ; 10(10) : E386.

## II. 総 説

- 1) 大橋十也. 【小児の治療指針】代謝 ライソゾーム病 Anderson-Fabry 病. *小児診療* 2018 ; 81(増刊) : 550-2.
- 2) 大橋十也. 【小児診療ガイドラインの読み解き方ガイドラインの背景, 使い方を中心に】序-今回の企画について. *小児内科* 2018 ; 50(5) : 745.
- 3) 大橋十也. 【先端医療の現状と腎疾患への応用】先端医療の各論 遺伝子治療の現状. 腎と透析 2018 ; 85(1) : 31-5.
- 4) 大橋十也. ノーベル賞と小児疾患 (第6回) 1974年ノーベル生理学・医学賞 リソソーム, ベルオキシソームの発見 そしてオートファジーの名づけの親. *小児内科* 2018 ; 50(7) : 1167-70.
- 5) 大橋十也. ファブリー病. *ドクターサロン* 2018 ; 62(9月号) : 10-3.
- 6) Kobayashi H. Recent trends in mucopolysaccharidosis research. *J Hum Genet* 2019 ; 64(2) : 127-37.

## III. 学会発表

- 1) 大橋十也. (教育セミナー3 : ファブリー病診療の実際と課題) ファブリー病の診断と治療. 第121回日本小児科学会学術集会. 福岡, 4月.
- 2) 大橋十也. (シンポジウム23 : 神経代謝疾患に対する治療戦略の展望) 白質ジストロフィーの治療戦略, 第60回日本小児神経学会学術集会. 千葉, 5月.
- 3) 大橋十也. 神経代謝病-遺伝子治療の最近のトピックス. 第3回神経代謝病研究会. 東京, 7月.
- 4) 大橋十也. ライソゾーム病の新規治療法の開発に向けて. 第4回慈恵医大・東京理科大学合同シンポジウム. 東京, 9月.
- 5) 大橋十也. (会長特別企画 ケースに学ぶ40 : キーワードで疑うファブリー病 (二次性心筋症)) ファブリー病とは. 第66回日本心臓病学会学術集会. 大阪, 9月.
- 6) Ohashi T. (Educational Session 2: Therapy of Genetic Disorders) Cell therapy for lysosomal storage disease. *International Joint Conference on Genetics and Medicine (IJCGM 2018)*. Seoul, Nov.
- 7) 大橋十也. (領域1 : 先端医療研究開発共同研究領域) ムコ多糖症II型の造血幹細胞を標的とした遺伝子治療法の前臨床試験. 東京大学医科学研究所-千葉大学心筋医学研究センター国際共同利用・共同研究拠点事業平成30年度成果報告会. 東京, 3月.
- 8) 小林博司. 顔で疑う先天代謝異常症. 第14回日本先天代謝異常学会セミナー. 東京, 7月.
- 9) 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の検討. 第121回日本小児科学会学術集会. 福岡, 4月.
- 10) 斉藤庸博, 矢永勝彦, 宇和川匡, 羽村凌雅, 高田直樹, 菅野 宏, 柴 浩明, 大橋十也, 大木隆生. 脾臓癌術後早期の肝転移予防に関する研究. 第118回日本外科学会定期学術集会. 東京, 4月.
- 11) Miwa S, Shimada Y, Higuchi T, Kobayashi H, Ohashi T. (Poster) Non-myeloablative conditioning regimen using an anti-c-kit Antibody for hematopoietic stem cell targeted gene therapy for a murine model of mucopolysaccharidosis Type II. *ASGCT 2018 (American Society of Gene and Cell Therapy 21st Annual Meeting)*. Chicago, May.
- 12) 和田美穂, 嶋田洋太, 樋口 孝, 前田和洋, 齋藤 充, 井田博幸, 大橋十也, 小林博司. ムコ多糖症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の検討. 第4回日本骨免疫学会. 名護, 6月.
- 13) Higuchi T, Shimada Y, Kobayashi H, Fukuda T, Kato F, Ida H, Ohashi T. (Poster) Improvement of peripheral neuropathy by intrathecal administration of Adeno-associated virus vector expressing  $\alpha$ -galactosidase A in murine Fabry model. 第24回日本遺伝子細胞治療学会学術集会. 東京, 7月.
- 14) Miwa S, Shimada Y, Higuchi T, Kobayashi H, Ohashi T. Development of HSC mediated gene thera-

py using ACK2 as preconditioning. 第24回日本遺伝子細胞治療学会学術集会, 東京, 7月.

- 15) Miwa S, Shimada Y, Higuchi T, Kobayashi H, Muramatsu S<sup>1)</sup>, Yamagata T<sup>1)</sup> (Jichi Med Univ), Ohashi T. (Poster) Intravenous AAV9-mediated gene therapy ameliorates neuronal disease of mucopolysaccharidosis type II (MPS II). 26th Annual Congress of ESGCT (European Society of Gene and Cell Therapy). Lausanne, Oct.
- 16) 角皆季樹, 作間未織, 森田麻子, 大橋十也, 井田博幸. 慈恵ファブリー病レジストリを用いた日本人ファブリー病患者の5年間の追跡結果. 第60回日本先天代謝異常学会. 岐阜, 11月.
- 17) 嶋田洋太, 石井夏美, 後藤元人, 樋口 孝, 小林博司, 大橋十也. ヒト造血幹細胞の移植が可能な新たなムコ多糖症II型モデルマウスの樹立. 第60回日本先天代謝異常学会. 岐阜, 11月.
- 18) 樋口 孝. AAVベクターを用いたファブリー病末梢神経症状の遺伝子治療. 第3回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) Hamura R, Shirai Y, Saito N, Taniai T, Shimada Y, Horiuchi T, Sugano H, Takada N, Kanegae Y, Ohashi T, Yanaga K. Inhibition of lysosomal enzyme activity enhances antitumor effect of gemcitabine in pancreatic cancer cells. 14th Annual Academic Surgical Congress (ASC). Houston, Feb.
- 20) Takada N, Sugano H, Shirai Y, Saito N, Hamura R, Taniai T, Shiba H, Eto K, Uwagawa T, Ohashi T, Yanaga K. Combination radiotherapy with NF- $\kappa$ B inhibitor enhances the antitumor effect of gallbladder cancer. 14th Annual Academic Surgical Congress (ASC). Houston, Feb.

## 悪性腫瘍治療研究部

教授: 本間 定 腫瘍免疫学  
准教授: 赤崎 安晴 悪性脳腫瘍の診断と治療,  
樹状細胞ワクチン  
(脳神経外科学講座より出向中)  
准教授: 小井戸薫雄 消化器病学, 膵癌, がんワクチン  
(内科学講座(消化器・肝臓内科)より出向中)  
講師: 伊藤 正紀 分子生物学  
講師: 鎌田 裕子 分子生物学

### 教育・研究概要

#### I. 大腸がんの予後予測因子としての血中可溶性OX40 (sOX40) の意義

OX40はT細胞表面に発現する共刺激分子の一種であり, 抗原提示細胞に発現するOX40 ligand (OX40L) と結合するとT細胞に活性化シグナルを送ることから, T細胞を介した抗腫瘍免疫の制御には極めて重要な分子である。また, OX40はT細胞表面からsheddingにより放出されることが知られており (sOX40), 腫瘍免疫を含む広範な免疫反応を修飾する可能性があり注目されている。sOX40測定のためのELISA系が確立されたことから, 大腸がん患者血中sOX40値を測定し, その臨床的特徴との相関を検討した。22例の進行大腸がん患者で検討すると, 血中sOX40は健常者に比較して有意に高値であり, CEA, CA19-9, CRP, sPD-L1とは正の相関関係を, 血中アルブミン値, 生存期間とは負の相関関係を示した。血中sOX40値は患者末梢血単核球(PBMC)の各種サイトカイン(インターフェロン- $\gamma$ , IL-4, IL-6, IL-10)のmRNA発現量とは相関がなく, また, PD-1発現CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD56<sup>+</sup>細胞の頻度とも関連しなかった。しかし, 大腸がん患者の全生存期間とsOX40の関連を単変量解析, ならびに多変量解析を用いて検討すると, sOX40が150pg/mlより高値の症例は150pg/mlより低値の症例に比較して有意に全生存期間は短縮していた。sOX40は元来のOX40/OX40Lの反応を阻害することによりT細胞の活性化と抗腫瘍免疫反応を抑制し, その結果, sOX40高値は大腸がん患者の予後の不良に関連することが示唆された。

#### II. 人工抗原ワクチンを用いたWilms tumor 1 (WT1) 特異的細胞傷害性T細胞の誘導

ワクチンにはアジュバントが必須である。機能的な観点から, アジュバントは二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、これまでに OVA (Ovalbumin) をモデル抗原として、モチーフプログラミング (分子進化学技術) を用いて物理アジュバント機能を人工抗原 F37A に導入できることを明らかにしてきた (Ito M, et al. PLoS One 2014, 2017)。本年度は人工抗原 F37A の MHC class I と class II エピトープを WT1 に置き換えた人工抗原 WT1-C2 を作成した。WT1-C2 をヒト末梢血単核球と混合培養すると、WT1-C2 人工抗原は樹状細胞に取り込まれ (Flow cytometry), WT1 特異的細胞傷害性 T 細胞 (CTL) を誘導できることがわかった (Tetramer assay)。誘導された WT1 特異的 CTL は WT1 エピトープペプチドをパルスした T2-A24 細胞に対して細胞傷害性を示した (CTL assay)。これらの結果から、F37A の OVA エピトープを目的のエピトープに置換することにより、標的細胞に対する CTL を誘導できる物理アジュバントフリー人工抗原を作成するためのフレームワークタンパク質として人工抗原 F37A が利用できる事が明らかとなった。

### Ⅲ. 脳腫瘍における腫瘍変異抗原の探索

悪性腫瘍治療研究部は脳神経外科学講座と共同で脳腫瘍に対する樹状細胞・腫瘍細胞融合ワクチン療法を行ってきた。この治療は樹状細胞と外科的に切除した腫瘍細胞を融合させこれをワクチンとして投与するものである。腫瘍免疫においては、腫瘍の遺伝子変異に由来する変異型ペプチドが腫瘍変異抗原として機能すると考えられている。我々は脳腫瘍の全エクソン解析と全トランスクリプトーム解析を行い腫瘍変異抗原の探索とその解析を行っている。今年度から新たに脳神経外科学講座、小児科学講座と共同で小児脳腫瘍患者に対しても樹状細胞・腫瘍細胞融合ワクチン療法の臨床試験が開始された。治療を行った小児脳腫瘍 (1 例) において腫瘍変異抗原の探索を行ったところ複数の腫瘍変異抗原候補が見つかった。また、樹状細胞・腫瘍細胞融合ワクチン療法では、腫瘍幹細胞様細胞への免疫反応を増強させる目的で、通常培養した腫瘍細胞だけでなく腫瘍細胞を腫瘍幹細胞様細胞へと誘導した細胞を樹状細胞と融合させワクチンとすることがある。通常培養した腫瘍細胞と腫瘍幹細胞様細胞のそれぞれにおいて腫瘍変異抗原を探索したところ、腫瘍幹細胞様細胞に特異的な腫瘍変異抗原候補が見つかった。腫瘍細胞だけでなく腫瘍幹細胞様細胞もあわせて樹状細胞

と融合させることにより腫瘍幹細胞様細胞特異的な変異抗原を利用できるため、悪性度の高い腫瘍幹細胞様細胞を効果的に標的とすることができる可能性が示唆された。現在今回発見されたペプチドの抗腫瘍効果や遺伝子変異の頻度などの解析を行っており、今後樹状細胞・腫瘍細胞融合ワクチンだけでなくペプチドワクチン製剤化など新たな治療法の開発が期待される。

### 「点検・評価」

本年度の研究により、T 細胞免疫反応を正に制御する共刺激分子 OX40 の可溶性分子 sOX40 が大腸がん患者において抗腫瘍免疫反応を負に制御している可能性が示された。OX40/OX40L の反応は T 細胞活性化を誘導するが、sOX40 は OX40/OX40L の反応を阻止して T 細胞活性化を抑制し、大腸がん患者の予後を悪化させる一因となっていることが想定される。小規模な研究ながら OX40 に関する初の知見の報告であり、sOX40 は大腸がんの予後予測因子としての意義ばかりでなく、新たな免疫チェックポイントとしての意義を有していることも推察され、sOX40 の制御が未来のがん治療に結びつく可能性を示唆している。従来から OVA を標的抗原として研究されてきた人工蛋白ワクチン研究において、人工抗原 F37A の MHC class I と class II エピトープを代表的なヒト腫瘍抗原である WT1 に置き換えた人工抗原 WT1-C2 を作成しその免疫原性を検討すると、WT1 特異的 CTL の誘導能を示すことが証明された。今後この技術ががんの変異抗原に対するワクチン開発に寄与することが期待される。なお、本年度、人工蛋白ワクチンの研究は特許を取得した (特許第 6406647 号：細胞性免疫誘導ワクチン、登録日：2018 年 9 月 28 日、発明者：伊藤正紀、芝清隆)。悪性脳腫瘍に対する樹状細胞療法において、樹状細胞ワクチンにより誘導される腫瘍抗原特異的な細胞障害性 T 治療細胞の標的抗原となる遺伝子変異の具体像が明確となってきたことは意義深い。変異抗原の構造の全貌が明らかとなれば、現在世界中で精力的に研究が行われている悪性腫瘍の変異抗原標的としたペプチドワクチン開発に寄与することが期待される。また、悪性脳腫瘍はがん幹細胞の研究には極めて取り組みやすい分野であり、本研究の発展は他分野では研究の進展が遅れているがん幹細胞の特異抗原の同定に結びつく期待を有している。

本研究部門は部門長が本年度をもって定年退職となるため、新たな研究課題の推進というよりは、これまで行われてきた研究をまとめ上げることに力点

がおかれた。次年度からは、新たな指導者の下でこれまで蓄積してきた知見を生かした効果的で実用性のあるがん治療の研究が推進されることが期待される。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Shimamoto N, Imazu H, Homma S, Sumiyama K. Vascular endothelial growth factor receptor 2-targeted ultrasound contrast agent selectively accumulates in pancreatic carcinoma in the allograft mouse model: A pilot study using time-intensity curve analysis of EUS imaging. *Endosc Ultrasound* 2019; 8(1): 69-71.
- 2) Okui N, Kamata Y, Sagawa Y, Kuhara A, Hayashi K, Uwagawa T, Homma S, Yanaga K. Claudin 7 as a possible novel molecular target for the treatment of pancreatic cancer. *Pancreatology* 2019; 19(1): 88-96.
- 3) Okuma Y, Wakui H, Utsumi H, Sagawa Y, Hosomi Y, Kuwano K, Homma S. Soluble programmed cell death ligand 1 as a novel biomarker for nivolumab therapy for non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer* 2018; 19(5): 410-7. e1.
- 4) Okuma Y, Kashima J, Watanabe K, Homma S. Survival analysis and pathological features of advanced non-small cell lung cancer with miliary pulmonary metastases in patients harboring epidermal growth factor receptor mutations. *J Cancer Res Clin Oncol* 2018; 144(8): 1601-11.
- 5) Honda M, Kimura T, Kamata Y, Tashiro K, Kimura S, Koike Y, Sato S, Yorozu T, Furusato B, Takahashi H, Kiyota H, Egawa S. Differential expression of androgen receptor variants in hormone-sensitive prostate cancer xenografts, castration-resistant sublines, and patient specimens according to the treatment sequence. *Prostate* 2019; 79(9): 1043-52.

### III. 学会発表

- 1) 本間 定. (シンポジウム) WT1 を標的抗原とした進行膵癌に対する樹状細胞療法. 免疫・細胞治療セミナー2018. 東京, 6月.
- 2) Shimamoto N, Imazu H, Chiba M, Ito M, Homma S, Sumiyama K. (Poster) Gemcitabine-mediated antitumor effect for pancreatic ductal adenocarcinoma enhanced with VEGFR2-targeted microbubble destruction using endoscopic ultrasound. A pilot study using mouse allograft models. DDW (Digestive Disease Week) 2018. Washington, D.C., June.
- 3) 鎌田裕子, 木村高弘, 本多真理子, 颯川 晋, 本間 定. (ポスター) ホルモン感受性および去勢抵抗性前立腺癌移植モデルにおける融合遺伝子産物の探索. 第77回日本癌学会学術総会. 大阪, 9月.
- 4) 赤崎安晴, 鎌田裕子, 武井 淳, 山本洋平, 森 良介, 田中俊英, 菊池哲郎, 柳澤隆昭, 本間 定, 村山雄一. (口頭) 自家腫瘍細胞を用いたグリオーマ免疫療法の問題点-グリオーマ由来の抗腫瘍免疫阻害因子の解析-. 日本脳神経外科学会第77回学術総会. 仙台, 10月.
- 5) 和久井大, 大熊裕介, 内海裕文, 細見幸生, 本間 定, 桑野和善. (口頭) 非小細胞肺癌に対するニボルマブ療法における血中可溶性PD-L1の効果予測マーカーとしての有用性の検討. 第59回日本肺癌学会学術集会. 東京, 11月.
- 6) 赤崎安晴, 鎌田裕子, 武井 淳, 山本洋平, 森 良介, 田中俊英, 菊池哲郎, 柳澤隆昭, 本間 定, 村山雄一. (口頭) グリオーマ細胞におけるネオアンチゲン並びに抗腫瘍免疫阻害因子の解析. 第36回日本脳腫瘍学会学術集会. 小田原, 12月.
- 7) 伊藤正紀. (口頭) アジュバントフリー人工抗原ワクチンの開発. 第7回日本免疫・細胞治療学会学術総会. 東京, 12月.
- 8) 本間 定. (口頭) 脳腫瘍に対する免疫治療-その特殊性と有効性-. 第56回ニューロオンコロジーの会. 東京, 1月.



## 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 臨床免疫学  
(兼任)  
講師：秋山 暢丈 免疫学, 分子生物学  
講師：大野 裕治 免疫薬理学  
(兼任)

### 教育・研究概要

#### I. インターロイキン 31 (IL-31) の機能解析

IL-31 は、T 細胞から産生され、かゆみや脱毛を誘発しアトピー性皮膚炎や気管支炎などのアレルギー疾患に関与するサイトカインとして知られている。

今回、モルヒネ誘発性痒みおよび抗痛覚作用に IL-31 受容体 A (IL-31RA) の関与の可能性について IL-31RA 欠損マウスまたは野生型マウスを用いて検討した。その結果、IL-31RA がおそらく脳よりも感覚神経細胞や脊髄においてモルヒネ誘発性痒みや抗痛覚作用の調節に重要な役割をしていることが示唆された。すなわち、モルヒネによるかゆみと抗痛覚作用に共通メディエーターが存在する、それが IL-31RA である可能性が示唆された。したがって、IL-31RA はモルヒネによる痒みおよび疼痛シグナル伝達の新規メカニズムを検討する際の注目すべき標的となりうる。

#### II. スギ花粉米を用いた臨床研究

スギ花粉症は、日本で深刻な I 型アレルギー疾患である。皮下免疫療法および舌下免疫療法がスギ花粉症の治療に用いられてきたが、高用量のアレルゲンは IgE を介したアレルギー反応を引き起こす可能性がある。そこで、スギ花粉の 2 つの主要なアレルゲン、Cry j 1 および Cry j 2 を遺伝的に改変し副作用を軽減化して発現させた遺伝子組換え米 (Tg-rice) が経口免疫療法の候補として開発された。

アレルギーの観点から Tg-rice の安全性を検証するために、我々は好塩基球活性化試験 (BAT) において Tg-rice 抽出物によって誘導される活性化好塩基球の割合を調べた。スギ花粉症患者 29 人の血液サンプルを採取した。遺伝子組換え抽出物、野生型米 (Wt-rice) 抽出物、ならびに Cry j 1 および Cry j 2 を各患者血液と混合して、活性化好塩基球の割合を好塩基球活性化マーカーである CD203c 発現によって評価した。

Tg-rice 抽出物による刺激後の活性化好塩基球の

割合は、Cry j 1 および Cry j 2 の混合物によって誘導されるものと比較して有意に低かった。すなわち、Tg-rice 抽出物は、JC 花粉症患者において好塩基球の活性化をほとんど引き起こさなかった。さらに、Tg-rice 抽出物と Wt-rice 抽出物間で活性化好塩基球の割合に有意差はなかった。

これらの結果は、Tg-rice が Cry j 1 および Cry j 2 を含む粗抗原を使用する従来の免疫療法よりもはるかに安全であり、IgE を介したアレルギー反応の危険性に関して Wt-rice と同等に安全であることを示している。

#### III. パラフェニレンジアミン (p-phenylenediamine: PPD) 特異的 T 細胞株の抗原認識機構

染毛剤 PPD 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、PPD がどのように抗原提示されるのか解析を進めている。

#### 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ゲンの精製法の確立、さらにはCTLを誘導する新しい抗癌戦略の構築などについて検討を進めている。それぞれについて結果は得られてはいるが、どこまでを出口とするのか再考する時期にあると思われる。

応用研究においては、学内外の多くの研究者との共同研究により、花粉症、関節リウマチ、SLEや葡萄膜炎などの病態および発症機構の解明などの研究を進展させている。特にスギ花粉症緩和米の経口投与による安全性と免疫学的有効性は、スギ花粉症患者を対象とした用量検定の第Ⅱ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) Tsuji M<sup>1)</sup>, Arai I, Miyagawa K<sup>1)</sup>, Miyagishi H<sup>1)</sup>, Saito A<sup>1)</sup>, Takeda K<sup>1)</sup>(<sup>1</sup> Int Univ Health Welfare), Takeda H, Akiyam N, Saito S. Involvement of interleukin-31 receptor A in morphine-induced itching and antinociception in mice. *Eur J Pain* 2019; 23(2): 378-88.
- 2) Takaishi S, Saito S, Kamada M, Otori N, Kojima H, Ozawa K<sup>1)</sup>, Takaiwa F<sup>1)</sup>(<sup>1</sup> Natl Agriculture Food Res Org). Evaluation of basophil activation caused by transgenic rice seeds expressing whole T cell epitopes of the major Japanese cedar pollen allergens. *Clin Transl Allergy* 2019; 9: 11.

### III. 学会発表

- 1) Takaishi S, Saito S. Evaluation of the safety of transgenic rice seeds developed for immunotherapy against Japanese cedar pollinosis. EAACI (European Academy of Allergy and Clinical Immunology) Congress 2018. Munich, May.
- 2) Takaishi S, Saito S, Asaka D, Mitsuyoshi R, Sugimoto N, Omae S, Endo T, Otori N. (Oral) Evaluation of the safety of transgenic rice seeds expressing whole T-cell epitopes of Cry j 1 and Cry j 2 in terms of allergies. 第67回日本アレルギー学会学術大会. 千葉, 6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. 生体適合性高分子を基盤とする高分子 MRI 造影剤と安定性評価

昨年度まで、医用エンジニアリング研究部は疾患の血管状態に依存した特異的な画像検出を行うことを目的に、MRI を用いたイメージング手法のための MRI 造影剤開発を行っている。現在、既存の MRI 造影剤は低分子ガドリニウムイオン( $Gd^{3+}$ )-キレート錯体を用いられており、非特異的な MRI 造影剤の血中への拡散に伴う造影効果を示す。低分子 Gd-キレート錯体を MRI 造影剤として用いた場合に、大きな問題は低分子 Gd-キレート錯体のもつ短い半減期、それに伴う多量の造影剤投与が必要になること、及び繰り返し投与による生体内中への蓄積と蓄積に伴う障害である。特に、MRI 造影剤の主排出経路である腎排出機能に機能低下がみられる患者に対しては、重篤な腎性全身性線維症 (NSF) が引き起こされる。この NSF は MRI 造影剤の蓄積によって Gd イオンのキレート錯体からの漏出が起きていると考えられている。一方、MRI 造影剤の可能性という点においては、組織、疾患特異的な MRI 造影剤によって病態特異的な造影が可能になれば、その診断における有効性は大きく広がる。医用エンジニアリング研究部では、分子の大きさに依存した病態診断が可能になる MRI 造影剤の開発を行ってきており、いくつかの実験モデルにおいて画像検出に成功している。今後の発展に重要な点は作製した MRI 造影剤の機能を保ちながら、安全性を担保することである。これまでの本研究部で開発した MRI 造影剤は造影効果が十分に発揮されることを明らかにしたが、一方で、Gd-キレート錯体としての安定性を下げている。そこで、新たに安定性の維持、及び造影効果の維持という安全面と機能面を担保できる MRI 造影剤の開発を進めた。さらに、血清成分存在下、MRI 造影剤の安定性評価に必要な条件を見出し、液体クロマトグラフィを用いた実験系を確立した。

#### 1. 生体適合性高分子を基盤とする高分子 MRI 造影剤の作製

これまで生体適合性高分子であるポリグルタミン

酸を基盤とする MRI 造影剤開発を行い、P(Glu-ED-DOTA-Gd) を作製した。ここで用いたキレート化剤は 7 配位分子であった。一方、より安定な Gd-キレート作製を形成させた MRI 造影剤開発のために、新たに 8 配位型キレート化剤 (DOTAGA) の導入を検討した。高分子 MRI 造影剤の合成は P(Glu-ED-DOTA-Gd) と同様であるが、保護基のついた DOTAGA (tBu) の導入と脱保護により P(Glu-ED-DOTAGA-Gd) を作製した。8 配位型 MRI 造影剤 P(Glu-ED-DOTAGA-Gd) は Gd イオンの 9 つの配位場のうち 8 つをキレート化剤で覆われているため、その造影効果は 7 配位型 MRI 造影剤 P(Glu-ED-DOTA-Gd) と比較してわずかに低い値を示した。

#### 2. MRI 造影剤の安定性評価

50%血清成分存在下における、MRI 造影剤の安定性評価として、Gd 錯体から遊離される Gd イオンの検出を行った。低分子 MRI 造影剤として Gd-DTPA, Gd-DTPA-BMA, 及び作製していた高分子 MRI 造影剤として P(Glu-ED-DOTA-Gd) を用いて比較した。21 日までの評価において、それぞれに差はなかった。一方、Gd イオンの蓄積の原因は生体中のリン酸イオンと Gd イオンとの塩形成が原因であると考えられている。そこで、リン酸イオン存在下において、遊離 Gd イオン検出を行うと、リン酸イオン存在下において Gd イオンの遊離は加速され、安定性に差が現れた。高分子 MRI 造影剤 P(Glu-ED-DOTA-Gd)、新たに作製した P(Glu-ED-DOTAGA-Gd) は安定な低分子 MRI 造影剤として知られる Gd-DOTA と同様の安定性を示した。この検討を行った中で高分子ミセル型 MRI 造影剤は最も高い安定性を示した。作製している高分子 MRI 造影剤は低分子に比べれば十分に分子量が大きく、生体内に存在する時間が延長される。即ち、低分子と比べて、Gd イオンの遊離する機会が増えることを意味する。そのため、造影効果の維持と安全性の担保を求めるために、高分子ミセル MRI 造影剤における最も安定性、安全性が高く、かつ造影効果の高い MRI 造影剤の作製に着手している。

#### II. 高分子ミセルキャリアシステムを用いた免疫原性の解明

薬物キャリアの一つである高分子ミセルは 10~100nm の大きさを有しており、高分子ミセル内部への薬物封入は薬物動態を適切に制御する。薬物キャリアの動態は、薬物キャリアの親水性保護膜に依存する。一般に、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。現在、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 投与時に起こる免疫原性の問題が挙げられている。即ち、PEG 化たんぱく質製剤において、抗 PEG 抗体産生が認められている。さらには、非PEGたんぱく質製剤投与群においても、抗 PEG 抗体が観測されることが報告されている。薬物キャリアにおいても、強い毒性を有する抗腫瘍製剤封入した場合を除き、抗 PEG 抗体が観察されている。

一方で、本研究部は PEG の免疫原性の本質は PEG だけにあるのではないことを報告しており、PEG と用いる高分子、たんぱく質の性質の観点から PEG 免疫原性を制御することを検討している。昨年度、抗体産生の最初のステップとなる抗原特異的な B 細胞表面受容体と PEG 分子との結合を化学構造の観点から抑制させ、薬物キャリアの抗 PEG 抗体の抑制を目指して検討を行った。一方、本手法は、薬物キャリアの抗 PEG 抗体の産生を抑制させるばかりではなく、PEG 分子全般に適用可能な手法として検討を行った。

#### 1. インターフェアリング効果による抗 PEG 抗体産生抑制の評価

新たに合成した PEG ポリマー (1) の抗 PEG 抗体抑制原因について、(1) と抗 PEG 抗体との結合を阻害するインターフェアリング効果を明らかにするために、抗 PEG 抗体が (1) を再度、結合できる状態にさせることを行った。即ち、抗 PEG 抗体への結合をインターフェアする分子鎖に対して、その分子鎖の効果を中和することを行った。その結果、再度、抗 PEG 抗体が (1) へ結合することが確認された。

#### 2. 抗 PEG のための分子設計の新展開

PEG に対する免疫原性抑制手法を薬物キャリアに展開したが、さらに、その手法を発展させることを目的に新たな PEG 化たんぱく分子の合成に着手した。一方、比較のため既存の PEG 分子を用いて PEG 化たんぱく質を合成した。現在、いくつかの合成経路からの手法を検討し、最適な経路を見出している。

#### 3. PEG-PBLA と免疫アジュバントとの複合投与に伴う免疫アジュバントの影響

昨年度、PEG に対する T 細胞非依存的な IgM 産生に対して、Toll 様受容体 4 (TLR4) に対する作用を示す免疫賦活剤 (アジュバント) である LPS 誘導体を共作用させると、非常に興味深いことに

PEG に対する IgM 産生応答を変えることを見出していた。アジュバントと PEG による作用が同時に働くことによって、PEG 分子の免疫応答を変化させたと考えられる。一方、アジュバントの親化合物であり、高い炎症性応答を示す LPS は投与量依存的に TLR4 のダウンレギュレーションを引き起こし、その応答を抑制することが知られている。即ち、PEG に関連した応答の中に TLR4 に依存している応答が関係していることが示唆される。今後、より詳細な検討を行う予定である。

### 「点検・評価」

2018 年度は柏・臨床医学研究所内へと異動してから 2 年目となり、研究遂行がスムーズに行えるようになった。一方で、発表論文数が減ってしまった点は、課題としてあげられる。本研究部の研究成果を論文として発表できるように、次年度以降は研究とともに成果発表にも力をいれていく必要がある。教育面においては、医学部 3 年の研究室配属生に対して、医学とは異なる視点として工学的な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、研究室配属に 2 名の学生を受け入れた。次年度以降も継続して、学生を受け入れ体制を整えていきたい。

#### 1. 生体適合性高分子を基盤とする高分子 MRI 造影剤と安定性評価

高分子を基盤とする新たな MRI 造影剤に着手した。この高分子を基盤とする新たな MRI 造影剤に対する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。MRI 造影剤の安定性評価法を確立し、検討を行った結果、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、Gd-錯体の安定性が異なる結果が得られた。定量的な遊離 Gd イオンの評価法は新しい高分子 MRI 造影剤の定量的安定性試験に重要な検討課題であるため、引き続き検討を進める。

#### 2. 高分子ミセルキャリアシステムを用いた免疫原性の解明

医用エンジニアリング研究部は生体適合性 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。PEG 化たんぱく質製剤が認可され、PEG 化たんぱく質製剤の研究開発、及び臨床試験が進められる中で 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。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。今年度は新たな国際

共同研究を進める科学研究費がスタートし、これまでの免疫学には当てはまらない概念を用いた研究テーマを開始した。ここで得られるであろう結果は、1 つには PEG 化製剤開発への重要な指針となるばかりでなく、他方には薬物キャリアに展開することで遺伝子デリバリー等にも応用可能になる。一方、抗原と免疫応答という観点においての重要性は、PEG 分子だけに留まらず、その他の分子設計に展開することが可能になると期待される。

## 研究業績

### II. 総説

- 1) Shiraishi K, Yokoyama M. Toxicity and immunogenicity concerns related to PEGylated-micelle carrier systems: a review. *Sci Technol Adv Mater* 2019; 20(1): 324-36.

### III. 学会発表

- 1) 白石貢一, 王 作軍, 青木伊知男 (放送医学総合研究所), 横山昌幸. (ポスター) 脳虚血再灌流モデルにおける血液脳関門透過性亢進 MRI 評価. 第 71 回日本酸化ストレス学会. 京都, 5 月.
- 2) 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・健康・栄養研究所), 横山昌幸. (ポスター) Polyethylene glycol に対する免疫原性の抑制法の検討. 第 13 回日本分子イメージング学会総会・学術集会. 東京, 5 月.
- 3) 白石貢一, 王 作軍, 青木伊知男 (放送医学総合研究所), 横山昌幸. (シンポジウム 3: 疾患環境の理解と DDS) MRI による疾患情報の可視化と DDS への展開. 第 34 回日本 DDS 学会学術集会. 長崎, 6 月.
- 4) 白石貢一, 横山昌幸. (ポスター) 高分子の化学構造に基づく anti-PEG IgM 抗体産生評価. 第 34 回日本 DDS 学会学術集会. 長崎, 6 月.
- 5) Shiraishi K, Yokoyama M. (Poster) Evaluation of hydrophobic conjugate-dependent PEG-related antibody responses. 2018 CRS (Controlled Release Society) Annual Meeting and Exposition. New York, July.
- 6) Shiraishi K, Yokoyama M. (Poster) Facts of PEG's immunogenicity and perspective views for future PEGylation. 18th Symposium for Gene・Design and Delivery. Kitakyushu, July.
- 7) 白石貢一. (シンポジウム 5: 次世代 MRI とがん研究: 基礎から臨床へ) ナノ MRI 造影剤のチャンス・セラノスティクスへの展開. 第 46 回日本磁気共鳴医学会大会. 金沢, 9 月.

## IV. 著書

- 1) Yokoyama M, Shiraishi K. Chapter 5: Clinical Diagnostic Imaging. In: Ito Y (RIKEN), ed. *Photochemistry for Biomedical Applications: From Device Fabrication to Diagnosis and Therapy*. Singapore: Springer Singapore, 2018. p.107-30.

## 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、現在倫理委員会の承認を得て、症例を収集するとともに DL のプログラムをインストールして AI の実験を行う準備を進めている。本研究により乳腺超音波画像診断医の診断効率の向上が期待されている。

#### 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

AMED2017~2018 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。又、シミュレーション研究の検証のために、マイクロバブルのサイズに関する精密な光学的測定法にも研究を進めている。

#### 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、非侵襲的超音波による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公表した。

### 研究業績

#### I. 原著論文

- 1) Inoue M, Ohta T, Shioya H, Sato S, Takahashi H, Nakata N, Taniguchi C, Hirano M, Nishioka M, Yamakawa H. Inflammatory myofibroblastic tumors of the breast with simultaneous intracranial, lung, and pancreas involvement: ultrasonographic findings and

a review of the literature. J Med Ultrason (2001) 2018; 45(2): 331-5.

- 2) 中田典生. 【シリーズ新潮流 Vol.9-The Next Step of Imaging Technology 人工知能で医療は変わるのか-加速する医療分野のAI開発の現在と未来】臨床におけるAI活用の現状と展望 放射線医学領域におけるAI活用の国際動向. INNERVISION 2018; 33(7): 55-7.
- 3) 中田典生. 【AIは画像診断を変えるか?】画像診断領域とAI研究の実例 コンピュータ支援診断におけるAI開発の最先端 海外と日本の現状. 医のあゆみ 2018; 267(4): 279-82.
- 4) 中田典生, 小林博司, 大橋十也. 【人工知能(AI)と小児医療】放射線画像診断(画像診断支援). 小児内科 2019; 51(1): 73-80.
- 5) Nakata N. Recent technical development of artificial intelligence for diagnostic medical imaging. Jpn J Radiol 2019; 37(2): 103-8.

### III. 学会発表

- 1) Sawaguchi Y, Wang Z, Yamamoto H, Tachibana K, Nakajima T, Nakata N. Development of secondary prevention of reocclusion by ultrasound. 23rd Meeting of the European Society Neurosonology and Cerebral Hemodynamics (ESNCH 2018). Prague, Apr.
- 2) 中田典生. (特別企画2:放射線科と人工知能)人工知能に関する米国の取り組み. 第77回日本医学放射線学会総会. 横浜, 4月.
- 3) Nakata N. Deep learning in ultrasonography: clinician perspectives. 13th Congress of the Asian Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology (AFSUMB 2018). Seoul, May.
- 4) 中田典生. (特別プログラム: 知を究めるシリーズ基礎7 シンポジウム: 超音波医学におけるAI研究の現状と展望) 超音波検査におけるAI研究開発の現状: 世界的現状と日本政府の取り組みについて. 日本超音波医学会第91回学術集会. 神戸, 6月.
- 5) 中田典生. (Case Study) 人工知能が変える医療の現状と未来. DLLAB DAY 2018: 深層学習を使いこなす日. 東京, 6月.
- 6) 中田典生. 画像診断領域におけるAI その活用法. 第48回Radiology Ultrasound研究会(Rad-US). 東京, 6月.
- 7) 中田典生. 画像診断と人工知能(AI) Part 1 基礎編 AI総論. 第37回東京MRI研究会. 東京, 7月.
- 8) 中田典生. (第8回JAMITチュートリアル講演会) AIでできたこと・できなかったこと・これからの期待. 第37回日本医用画像工学会大会. つくば, 7月.
- 9) 中田典生. CAD/AI. Advanced Medical Imaging 研究会 (SAMI 2018). 東京, 7月.
- 10) 中田典生. 『ヘルスケア』特に画像診断についてのAI活用の現状および将来像. HIMD Open Day 2018. 東京, 8月.
- 11) 中田典生. (シンポジウム2: 医療における“AI時代を展望する!”) 放射線医学領域におけるAI活用の国際動向と日本の現状. 第26回日本がん検診・診断学会総会. 東京, 9月.
- 12) 中田典生. 画像診断とAI. 第25回埼玉画像フォーラム. さいたま, 9月.
- 13) 中田典生. 画像診断とAI: 最近の動向. JIRA 医用画像システム部会 システム教育委員会 2018夏の勉強会. 東京, 9月.
- 14) 中田典生. 第一部: 画像診断AIの現状 世界の日本の日本: 企業の動向. 第30回つきじ放射線研究会. 東京, 10月.
- 15) 中田典生. 画像診断はAIに置き換わるか? ~AIの真実とその限界について~. 第80回香川画像診断談話会. 高松, 11月.
- 16) 中田典生. 人工知能の医療への活用について: 特に厚労省の動向について. 世田谷区医師会内科医会第60回神経疾患研究会. 東京, 11月.
- 17) Nakata N, Wang Z, Watanabe T, Ohta T, Nishioka M, Ojiri H. Robotic process automation: go beyond artificial intelligence in the radiology department. RSNA 2018 (The 104th Scientific Assembly and Annual Meeting of the Radiological Society of North America). Chicago, Nov.
- 18) 中田典生. 医療RPA 元年: 医療用Robotic Process Automationで広がるAIの現状と未来. 第1回日本メディカルAI学会学術集会. 東京, 1月.
- 19) 中田典生. 画像診断と人工知能. 第13回日本がん検診・診断学会習熟講習会. 東京, 1月.
- 20) 中田典生. (シンポジウム1, 2 AI: 人工知能による次世代医療) 画像診断AI-日本に勝算はあるのか?: 放射線科医の立場から. 第38回日本画像医学学会学術集会. 東京, 3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

#### 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「自己の身体に生じた不都合な事態」を個体が感知するために進化的に早期に獲得された根源的生物機能である。痛み，特に，神経可塑性によって成立する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，化学遺伝学の応用による脳内特定ニューロン集団の機能的役割の解明

昨年度作製した dopamine- $\beta$ -hydroxylase プロモーター，および vesicular GABA transporter 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\_7Fusa，および，W-Tg (Slc32a1-cre) 3\_5Fusa と命名）をナショナルバイオリソースプロジェクト repository に寄託した（それぞれ NBRP Rat No.0856 および No. 0839）。これらを用いて，1）扁桃体中心核の選択的活性化と抑制の侵害受容応答への影響，2）扁桃体中心核から中脳水道周囲灰白質へのシナプス伝達，および，3）扁桃体シナプス伝達およびニューロン興奮性に及ぼす孤束核ノルアドレナリン神経刺激の影響を解析した（科研費・基盤研究 (B) および (C)（研究代表者：高橋由香里助教）の補助を受けて進めた）。

##### 2. 慢性痛の成立における扁桃体の役割の解明

唇顔面部の炎症性疼痛が右扁桃体シナプス伝達および右扁桃体 cFos 発現を増強する事実を見出した (Miyazawa Y, et al. の成果として論文公表)。また，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「generalized sensitization」現象を見出し，その発現に扁桃体中心核が関与する事実を証明した（主に科研費・基盤研究 (B) および内藤記念科学振興財団の補助を受けて進めた）。

##### 3. 全身性炎症と痛みネットワークの可塑性に関する研究

慢性疼痛モデルで活性化する腕傍核と扁桃体中心核のニューロンは，自然免疫系の活性化によっても活性化する。両者の連関とそのシナプス伝達に及ぼ

す影響を検討するとともに，扁桃体中心核ニューロンの発現 RNA 解析を開始した（2018 年度本学研究奨励費（杉村弥恵助教）および上原記念生命科学財団の補助を受けて進めた）。

##### 4. 痛みネットワーク神経活動依存的機能分子発現法の解析

特異的機能に関与するニューロンを同定し，その人工的分子発現操作を行うべく，Fos 発現依存的に cre リコンビナーゼを発現するトランスジェニック・マウスを導入し，重急性炎症性疼痛，急性の痒みなどの刺激下，特異的な時間幅で興奮するニューロンの同定に成功した（科研費・基盤研究 (B) および上原記念生命科学財団の補助を受けて進めた）。

##### 5. 三叉神経ニューロンへの遺伝子導入系確立

三叉神経一次求心線維が延髄腕傍核に直接投射している可能性が証明されたため，一次求心線維-腕傍核ニューロン間のシナプス伝達を評価する系を開発した。顔面部の炎症・侵害受容が脳内の痛み情動回路のシナプス可塑性を引き起こす機構を解明する上で極めて重要な手法となるものと思われる（科研費・基盤研究 (B) の補助を受けて進めた）。

##### 6. 侵害受容-情動連関におよぼすギャバベ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ベンチノイドの影響をスライス・パッチクランプ法を用いて評価した。ギャバベンチノイドは炎症性疼痛モデルにおいて扁桃体外側基底核-中心核シナプス伝達を選択的に抑制した（筑波大学麻酔科学講座との共同研究）。

#### II. 小動物超高磁場 MRI を用いた慢性痛関連脳活動の可視化に関する研究

実験動物研究施設 9.4T 小動物用 MRI 装置を用い，マンガン造影 MRI 法を用いた自発痛関連脳活動の可視化を行った。右扁桃体にアデノ随伴ウイルスにより化学遺伝学人工 G タンパク共役型受容体を発現させ，炎症性疼痛の発症後人工的アゴニストを投与することによって腹側被蓋野，大脳基底核，および，側坐核の活性化が扁桃体の活動に依存する事実を証明し論文投稿した（フランス原子力庁 Neuro-Spin との共同研究，AMED 慢性の痛み解明研究事業の研究費の支援を受けて進めた）。

#### 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（AMED 慢性の痛み解明研究事業研究班（柴田政彦代表研究者）



の支援を受けて進めた)。

#### IV. 光遺伝学と遺伝子組み換えラットを用いた特異的神経細胞集団の生理機能に関する研究

波長依存的に開口と閉口を操作可能なチャンネルロドプシン変異体を VGAT-cre ラットに発現させたラットを用い、脳スライスにおいて異なる波長の光で励起してシナプス伝達を観察し論文公表した(東北大学 八尾 寛教授との共同研究として推進し論文公表した)。VGAT-cre ラットを用い、一次および二次運動野における抑制性ニューロンの役割を光遺伝学的手法を用いて同定する研究に参加した(玉川大学 磯村宣和教授との共同研究として推進し論文公表した)。

#### V. 痒みと搔痒行動の発現における脳内報酬系ニューロンの活動に関する研究

ヒスタミン皮下急性投与後の側坐核の Fos 分子発現とニューロンのドパミン D<sub>1</sub> または D<sub>2</sub> 受容体の発現との関連を一分子蛍光 in situ hybridization 法 (RNAscope<sup>®</sup>) で可視化解析した(皮膚科学講座との共同研究)。

#### VI. 関節炎リウマチモデルにおける自発的行動の評価に基づく病態評価法の開発

コラーゲン誘発リウマチ関節炎モデルマウスにおける自発運動および随意的温度選択行動試験を行い、リウマチ治療分子標的薬がこれらと関節症状を解離させる事実を証明した(リウマチ・膠原病内科との共同研究、上原記念生命科学財団の補助を受けて進めた)。

#### VII. マウス耐糖能に及ぼす社会的階層の影響に関する研究

マウスの各個体の社会的階層と耐糖能、グルコース誘発投与インスリン放出などの関係、ならびに、食事との関係を解析したところ、集団内階層、摂食脂肪量、耐糖能の間に相互依存の関係がある事実が見出された(糖尿病・代謝・内分泌内科との共同研究、上原記念生命科学財団の補助を受けて進めた)。

#### VIII. 周産期における脳内オキシトシン受容体応答の変容に関する研究

妊娠前、妊娠中期、分娩直後、および、分娩後の雌性ラットの扁桃体スライスに細胞内カルシウム濃度インディケーターを導入し、外因性オキシトシンによるカルシウム応答を可視化したところ、周産期

の時点に依存した反応性の大きな差異が認められた(産科婦人科学講座との共同研究)。

#### IX. iPS 細胞由来内耳内シナプス機能の証明

ヒト由来 iPS 細胞から分化作製された内耳の感覚器・感覚神経間に機能的シナプスが形成されていることを電気生理学および細胞内カルシウムイメージングで実証した(再生医学研究部および耳鼻咽喉科学講座との共同研究)。

#### X. ニコチン受容体修飾タンパクの制御機構に関する分子生理学的研究

HEK293 細胞に発現させた人工ニコチン受容体の修飾タンパクの修飾機構をニコチン誘発チャンネル電流の電気生理学的測定によって検討した(慶応義塾大学薬学部との共同研究)。

#### 「点検・評価」

神経科学研究部の構成員は、教授 1 名、助教 2 名(高橋由香里、杉村弥恵)、本学雇用研究補助員 1 名(垂水崇子)、非常勤講師 1 名、本学大学院生 8 名、単位取得大学院生 3 名、海外留学生(博士課程) 1 名、研究実習生 1 名、臨時雇用研究補助員 1 名、臨時雇用研究技術者 1 名である。

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。大学院生(派遣 3 名、再派遣 5 名)の研究指導および大学院共通カリキュラムでの講義に加え、コース基礎医科学Ⅱのユニット「神経系」における医学科の神経生理学の講義、コース研究室配属、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。コース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。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。「日常生活動作や自然刺激にともなう自律神経のはたらき」堀田晴美博士(東京都健康長寿医療センター)(2018 年 9 月 26 日)、「ケトン食療法の機序と作用 - アデノシンと痛み -」Susan A. Masino 教授(Trinity College)(2018 年 10 月 3 日)。

部長・加藤は、日本学術会議第24期連携会員、一般社団法人日本生理学会理事、日本自律神経学会理事、同広報委員長、日本疼痛学会理事、日本脳科学関連学会連合評議員、Molecular Pain 編集長次席を務めた。アジア・オセアニア生理学会連合第9回大会 (FAOPS2019) (2019年3月27~31日, 神戸) の副大会長 (財務担当) および財務委員長を務めた。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継続して推進し、また、多くの競争的研究費 (文科省科研費・AMED・各種財団) を獲得して研究活動を活発に進めていることに加え、医学科講義、大学院教育、および、各種委員会活動など学内の教育研究活動にも大いに貢献した。本学の神経科学の推進に大いに貢献していると評価する。さらに先端的研究を推進・持続して本学発信の医学研究の成果を上げ、先端医学研究を推進する医科大学としての社会的位置づけを向上させていくには、教員の努力と能力に依存するだけではなく、大学院教育による医学研究者養成の充実を目標とした抜本的な構造と意識改革が急務であり、そのモデルケースとして活動を続けていく。

研究業績は、神経科学研究部ホームページに全業績 (原著論文3編, 総説5編, 学会発表23件) のリストを掲載した (<http://www.jikei-neuroscience.com/website/files/2018.pdf>)。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Yamauchi N<sup>1</sup>, Takahashi D, Sugimura YK, Kato F, Amano T<sup>1</sup>, Minami M<sup>1</sup> (<sup>1</sup> Hokkaido Univ). Activation of the neural pathway from the dorsolateral bed nucleus of the stria terminalis to the central amygdala induces anxiety-like behaviors. *Eur J Neurosci* 2018; 48(9) : 3052-61.
- 2) Soma S<sup>1</sup>, Yoshida J<sup>1</sup>, Kato S<sup>1</sup>, Takahashi Y, Nonomura S<sup>1</sup>, Sugimura YK, Rios A<sup>1</sup>, Kawabata M<sup>1</sup>, Kobayashi K<sup>1</sup>, Kato F, Sakai Y<sup>1</sup>, Isomura Y<sup>1</sup> (<sup>1</sup> Tamagawa Univ). Ipsilateral-dominant control of limb movements in rodent posterior parietal cortex. *J Neurosci* 2019; 39(3) : 485-502.
- 3) Igarashi H<sup>1</sup>, Ikeda K<sup>2</sup>, Onimaru H (Showa Univ), Kaneko R<sup>3</sup>, Koizumi K<sup>1</sup>, Beppu K<sup>1</sup>, Nishizawa K<sup>4</sup>, Takahashi Y, Kato F, Matsui K<sup>2</sup> (<sup>2</sup> Int Univ Health Welfare), Kobayashi K<sup>4</sup> (<sup>4</sup> Fuku-shima Med Univ), Yanagawa Y<sup>3</sup> (<sup>3</sup> Gunma Univ), Muramatsu SI (Jichi Med Sch), Ishizuka T<sup>1</sup>, Yawo H<sup>1</sup> (<sup>1</sup> Tohoku Univ). Targeted expression of step-function opsins in transgenic rats for optogenetic studies. *Sci Rep* 2018; 8(1) : 5435.

### II. 総説

- 1) Kato F, Sugimura YK, Takahashi Y. Pain-associated neural plasticity in the parabrachial to central amygdala circuit: pain changes the brain, and the brain changes the pain. *Adv Exp Med Biol* 2018; 1099: 157-66.
- 2) 篠原 恵, 池田 亮, 丸毛啓史, 高橋由香里, 加藤 総夫. 痛みと情動 痛みと情動を結ぶ脳回路における CGRP の役割. *Locomotive Pain Fronti* 2018; 7(2) : 90-5.
- 3) 加藤総夫. 【脳神経回路のダイナミクスから探る脳の発達・疾患・老化】痛みと神経可塑性. *生体の科学* 2019; 70(1) : 38-42.
- 4) 加藤総夫, 高橋由香里, 杉村弥恵, 各種疾患 自律神経疾患 神経可塑性障害としての慢性痛 腕傍核扁桃体中心核路の役割. *Annu Rev 神経* 2019 : 277-83.
- 5) 有村大吾, 篠原 恵, 丸毛啓史, 釣木澤朋和, 高橋由香里, 加藤総夫. 整形トピックス マンガン造影 MRI を用いた小動物自発脳活動可視化. *整形外科* 2018; 69(7) : 738.

### III. 学会発表

- 1) 加藤総夫. (アフタヌーンセミナー 3) 痛みの記憶と神経可塑性障害としての慢性痛. 第47回日本脊椎脊髄病学会学術集会. 神戸, 4月.
- 2) 加藤総夫, 高橋由香里, 木下 淳, 落合敏平, 杉本真理子. (シンポジウム 22: 神経障害の病態と治療-痛みを科学する) 有痛性糖尿病神経障害における痛覚過敏の中枢メカニズム. 第61回日本糖尿病学会年次学術集会. 東京, 5月. [糖尿病 2018; 61(Suppl.1) : S-73]
- 3) 加藤総夫. (教育セミナー 1) 光遺伝学・化学遺伝学を用いた痛み関連ネットワークの機能解析. 第40回日本疼痛学会. 長崎, 6月. [PAIN RES 2018; 33(2) : 85]
- 4) Kato F. The active role of the central amygdala in the widespread hypersensitivity. *Pain Mechanisms and Therapeutics Conference 2018*. Taormina, June.
- 5) Kato F. Chronic pain-associated plasticity in the emotional circuits - modulation by purines. *PURINES 2018 (Basic and Translational Science on Purinergic Signaling and its Components for a Healthy and Better World)*. Foz do Iguaçu, June.

- 6) Takahashi Y, Onozato T, Tokita T, Sugimura YK, Kato F. The impact of the potentiated parabrachio-amygdaloid synaptic transmission on the central amygdala network signaling in the rats with neuropathic pain. 11th FENS (Federation of European Neuroscience Societies) Forum of Neuroscience. Berlin, July.
- 7) Ghaemi-Jandabi M, Ghasemi Z, Takahashi Y, Sugimura YK, Kato F. Optogenetically activated monosynaptic transmission from the central amygdala to the periaqueductal gray in rats with inflammatory pain. 11th FENS (Federation of European Neuroscience Societies) Forum of Neuroscience. Berlin, July.
- 8) Kato F. What is this thing called "pain"? - functional consequences of synaptic plasticity in the nociception-emotion link in the amygdala. RIKEN CBS Summer Program. Wako, July.
- 9) Arimura D, Shinohara K, Takahashi Y, Tsurugizawa T, Ikeda R, Marumo K, Kato F. 炎症性疼痛慢性化過程のDREADD-MEMRIによる可視化(Visualization of the activation pattern causality in the transition from acute to chronic pain using DREADD-MEMRI). 第41回日本神経科学大会. 神戸, 7月.
- 10) 加藤総夫. (ジョイント教育講演3) 時間依存的神経可塑性障害としての慢性の痛み. 日本ペインクリニック学会第52回大会. 東京, 7月. [日ペインクリニック会誌 2018, 25(3): np99]
- 11) 高橋由香里. 侵害受容扁桃体における神経ペプチド CGRP の役割. 平成30年度生理学研究所研究会「情動の神経回路機構とその破綻」. 岡崎, 9月.
- 12) 加藤総夫. (シンポジウム6: 痛みと情動・自律反応) 痛み情動の生物学的意味を考え直す. 第71回日本自律神経学会総会. さいたま, 10月.
- 13) 宮沢祐太, 高橋由香里, 加藤総夫. 三叉神経疼痛モデルにおける扁桃体中心核活性化のラテラリティ. 第135回成医会総会. 東京, 10月. [慈恵医大誌 2018; 133(6): 85]
- 14) Kato F. Pain-associated synaptic plasticity in the amygdala-optogenetics and chemogenetics approaches. 3rd IBRO-APRC (International Brain Research Organization - Asia Pacific Regional Committee) Chandigarh Neuroscience School. Chandigarh, Nov.
- 15) Kato F. (Symposium 706: The Emerging Role of the Amygdala in Modulating the Somatosensory and Emotional Components of Pain and Itch) The central amygdala regulates widespread mechanical sensitivity. Neuroscience 2018 (48th Annual Meeting of the Society for Neuroscience). San Diego, Nov.
- 16) Takahashi Y, Onozato T, Sugimura YK, Kato F. Effect of neuropathic pain on the optogenetically activated feedforward inhibition in the central amygdala of rats. Neuroscience 2018 (48th Annual Meeting of the Society for Neuroscience). San Diego, Nov.
- 17) 加藤総夫. (教育講演) 脳内の細胞内および細胞外ブリン・シグナリング. 第52回日本疼痛・核酸代謝学会総会. 東京, 2月.
- 18) 加藤総夫, 永瀬将志, 江口遼大. (シンポジウム20: 難治性疼痛の治療戦略ターゲットとしてのアストロサイト・ニューロン乳酸シャトル) 痛み情動関連興奮性シナプス伝達におけるアストロサイト・ニューロン乳酸シャトルの特異的役割. 第92回日本薬理学会年会. 大阪, 3月.
- 19) Takahashi Y, Miyazawa Y, Sugimura Y. K, Kato F. (Symposium49 (Local Organizing Committee Symposium): Frontiers in Pain Physiology-From Detection to the Survival Behavior (under the auspices of Japanese Association for Study of Pain)) Lateralized amygdala plasticity independent of bilateral parabrachial activity in inflammatory pain. The 9th FAOPS (Federation of the Asian and Oceanian Physiological Societies) Congress in conjunction with the 96th Annual Meeting of the Physiological Society of Japan. Kobe, Mar.
- 20) Arimura D, Shinohara K, Takahashi Y, Tsurugizawa T, Ikeda R, Marumo K, Kato F. Visualization of the activation pattern causality during pain chronification using DREADD-MEMRI. The 9th FAOPS (Federation of the Asian and Oceanian Physiological Societies) Congress in conjunction with the 96th Annual Meeting of the Physiological Society of Japan. Kobe, Mar.

## 薬物治療学 研究部

特命教授：景山 茂 臨床薬理学，糖尿病，高血圧，レギュラトリーサイエンス

教授：大西 明弘 臨床薬理学，消化器・肝臓病学，臨床検査医学

### 教育・研究概要

当研究部は1995年7月に発足した。名称を臨床薬理学ではなく薬物治療学とした。わが国では臨床薬理学というと新薬開発のための臨床試験，すなわち治験を中心に扱う分野であるという認識が一部にある。当研究部では，治験に特に重点を置くのではなく，薬物治療学が中心となるアカデミアにおける臨床薬理学を実践することが主旨である。そこでこの名称を発足時より採用した。

### I. SS-MIX (Standardized Structured Medical record Information eXchange) 標準ストレージを活用した研究

スタチン類の有害事象に関する研究には数年の歳月を要した。薬剤疫学研究実践の効率化のためのSS-MIXを用いた研究推進のための検討会（日本薬剤疫学会，日本臨床薬理学会，日本医療情報学会，日本臨床試験研究会，日本製薬団体連合会，米国研究製薬工業協会，欧州製薬団体連合会）を立ち上げ，提言をまとめ公表した（<http://www.jspe.jp/mt-static/FileUpload/files/SSMIX20121116up.pdf>）。

本学においても既に電子カルテが導入されている葛飾医療センター，第三病院及び柏病院のデータについて，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。

2018年1月に本院のデータが漸くSS-MIXに取り込まれ，附属4病院のデータが揃い相当規模のデータベースとなった。内科系診療科へSS-MIXを紹介し，糖尿病・代謝・内分泌内科は既に研究を開始し，一部の診療科は倫理委員会への申請手続きを行っている。

4つの附属病院の豊富な医療資源を有する本学において，SS-MIXは質の高い臨床試験を行う基盤になると思われる。

### II. 臨床試験セミナーの開催

当研究部は，学内の臨床研究に関するリテラシー

を向上させるために2014年2月より「臨床試験セミナー」を開催している。2017年4月以降は当研究部と臨床研究支援センターが協力して引き続き「臨床試験セミナー」を開催している。本年度は，10月に「循環器疾患のビッグデータとClinical Innovation Network (CIN)」(国立循環器病研究センター 宮本恵宏氏)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，CRCを増員強化し，従来設けていなかった職種であるデータマネジャーを新たに雇用した。また，治験の手続きのIT化を行っている。

治験センターは，臨床研究支援センターと一体的な運営を行っている。臨床研究支援センターについては，「臨床研究支援センター」の項に別途記載した。

### 「点検・評価」

#### 1. 研究

F3病棟にclinical laboratoryがあり，ここで患者あるいは健常者を対象に高血圧の治療薬に関する人体薬理学的研究を行っていた。2003年4月に当研究室はF3病棟から外来棟(6A)に移転したため，従来のようなヒトを対象とした研究の継続は困難となった。このような状況を踏まえ，研究活動の中心を降圧薬に関する臨床試験へと変更した。その後，研究対象に薬剤疫学研究を加えた。

薬剤疫学研究である「糖尿病を伴った高血圧における降圧薬の使用実態」に関する研究は終了し，論文文化した。その後，スタチン類に関する研究を行い，論文文化した。

臨床試験，薬剤疫学研究，いずれも多く施設の参加と長い期間を要する研究である。

## 2. 教育

臨床研究に関するリテラシーの向上を図るために臨床試験セミナーを随時開催した。卒後教育についてはカリキュラムがないので、このような取り組みは今後とも継続していく必要がある。

臨床薬理学の講義は1995年度までは6年生を対象に年間6コマ行われていた。これが1996年度から9～10コマに増やされ内容も充実してきた。ところが、1998年度から突然臨床薬理学の講義が廃止されてしまった。2001年度より薬物治療学として4コマの講義が復活し、2010年度からは8コマに増え充実してきた。薬物療法抜きの現代医療は考えられない中では、臨床薬理学・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。

2018年度は臨床研究コーディネーター10名、治験センター専属の事務局員3名が活動しており、当院における治験実施の環境は満足すべき状況にある。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年度より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ている。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、臨床研究支援センターと協力して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)を用いた解析、英語論文作成を体験する。並行して、週に1回のラボミーティングにより疫学、生物統計学の基礎、プレゼンテーション能力、コミュニケーション能力、英語能力を養わせる。

#### II. 研究課題

##### 1. 介入研究

- 1) 食物アレルギー予防のためのランダム化臨床試験：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」

2018年度は分子疫学研究部が発足して10年目の年であった。2019年度の目標は、1. 終了した研

究を誌上发表する, 2. 食物アレルギー予防試験を継続する, 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) 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.
- 2) Morikawa A<sup>1)</sup>, Hayashi T<sup>1)</sup>, Kobayashi M<sup>1)</sup>, Kato Y<sup>1)</sup>, Shirahige K<sup>1)</sup>, Itoh T (Tokyo Inst Technol), Urashima M, Okamoto A, Akiyama T<sup>1)</sup>(<sup>1</sup> Univ Tokyo). Somatic copy number alterations have prognostic impact in patients with ovarian clear cell carcinoma. *Oncol Rep* 2018; 40(1): 309-18.
- 3) Akiba T, Morikawa T, Odaka M, Nakada T, Kamiya N, Yamashita M, Yabe M, Inagaki T, Asano H, Mori S, Tsukamoto Y, Urashima M. Vitamin D supplementation and survival of patients with non-small cell lung cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Cancer Res* 2018; 24(17): 4089-97.
- 4) Ikemura A, Yuki I, Suzuki H, Suzuki T, Ishibashi T, Abe Y, Urashima M, Dahmani C (Siemens Healthineers Japan), Murayama Y. Time-resolved magnetic resonance angiography (TR-MRA) for the evaluation of post coiling aneurysms; a quantitative analysis of the residual aneurysm using full-width at half-maximum (FWHM) value. *PLoS One* 2018; 13(9): e0203615.
- 5) Nakashima A, Yokoyama K, Kawanami D, Ohkido I, Urashima M, Utsunomiya K, Yokoo T. Association between resistin and fibroblast growth factor 23 in patients with type 2 diabetes mellitus. *Sci Rep* 2018; 8(1): 13999.
- 6) Urashima M, Asaka D, Endo T, Omae S, Sugimoto N, Takaishi S, Mitsuyoshi R, Nakayama T, Nagakura H (Nagakura Ear Nose Throat Allergy Clin), Endo T (Endo Ear Nose Throat Allergy Clin), Akutsu T, Tachimoto H, Kojima H. Japanese cedar pollinosis in Tokyo residents born after massive national afforestation policy. *Allergy* 2018; 73(12): 2395-7.
- 7) Martineau AR<sup>1)</sup>, Jolliffe DA<sup>1)</sup>, Greenberg L<sup>1)</sup>, Aloia JF (Winthrop Univ), Esposito S (Univ Milano), Ganmaa D (Harvard Sch Public Health), Bergman P (Karolinska Inst), Dubnov-Raz G (Edmond Lily Safra Children's Hosp), Ginde AA (Univ Colorado Sch Med), Goodall EC (McMaster Univ), Grant CC (Univ Auckland), Janssens W (Universitaire ziekenhuizen Leuven), Jensen ME (Univ Newcastle), Kerley CP (Dublin City Univ), Laaksi I (Univ Tampere), Manaseki-Holland S (Univ Birmingham), Mauger D (Pennsylvania State Univ), Murdoch DR (Univ Otago), Neale R (Queensland Inst Med Res Berghofer Med Res Inst), Rees JR (Geisel Sch Med Dartmouth), Simpson S (Univ Tasmania), Stelmach I (Med Unive Łódź), Trilok Kumar G (Univ Delhi), Urashima M, Camargo CA (Harvard Med Sch), Griffiths CJ<sup>1)</sup>, Hooper RL<sup>1)</sup>(<sup>1</sup> Queen Mary Univ London). Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory infections: individual participant data meta-analysis. *Health Technol Assess* 2019; 23(2): 1-44.
- 8) Okuyama M, Mezawa H, Kawai T (Natl Ctr Child Health Development), Urashima M. Elevated soluble PD-L1 in pregnant women's serum suppresses the immune reaction. *Front Immunol* 2019; 10: 86.
- 9) Arihiro S, Nakashima A, Matsuoka M, Suto S, Uchiyama K, Kato T, Mitobe J, Komoike N, Itagaki M, Miyakawa Y, Koido S, Hokari A, Saruta M, Tajiri H, Matsuura T, Urashima M. Randomized trial of vitamin D supplementation to prevent seasonal influenza and upper respiratory infection in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2019; 25(6): 1088-95. Epub 2019 Jan 2.

## 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。卒業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。

##### 1. 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，データ解析等を行っている。

##### 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行い，解析を開始した。

##### 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」2018年10月20日～2019年1月26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（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
- (2) プライマリケアのための臨床研究者育成プログラム

#### ① e-learning コース

- a) EBM から始まる臨床研究コース
- b) 疫学・臨床研究コース
- c) 生物統計学コース
- d) 家庭医療学コース
- e) 質的研究コース
- f) 研究倫理コース
- g) 臨床研究実践コース（各自の研究テーマについての指導）

#### ② ワークショップ

- a) 2018年4月22日 2016年度生第5回ワークショップ
- b) 2018年7月21～22日 2018年度生第1回ワークショップ
- c) 2018年9月9日 2017年度生第4回ワークショップ

- d) 2018年10月6～7日 2018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）

- e) 2019年2月9～10日 2018年度生第3回ワークショップ（研究プロトコル発表と質的研究セミナー）

### 2. 研究

「多施設共同・在宅高齢者コホート構築と在宅死に関する研究：EMPOWER-JAPAN study」は、学内倫理委員会の承認を得て、2013年2月よりコホートの新規登録が開始され、2017年1月末で追跡が終了し、データ解析等を行っている。「がんと診断された犬・猫の飼い主の心理状態」は、論文化された。「日記式質問紙 Patient Enablement Instrument を用いた特殊外来の評価」はデータ解析中である。「日本語版 PCAM の開発」はデータ収集を行い、解析を開始した。「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」はデータ収集が終了し、データ解析を開始した。

### 3. 研究課題

- 1) 多施設共同・在宅高齢者コホート構築と在宅死に関する研究：EMPOWER-JAPAN study
- 2) がんと診断された犬・猫の飼い主の心理状態
- 3) 日記式質問紙 Patient Enablement Instrument を用いた特殊外来の評価
- 4) 日本語版 PCAM の開発
- 5) 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
- 6) LGBTに関する研究

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Wakabayashi H, Matsushima M, Momosaki R (Teikyo Univ), Yoshida S, Mutai R, Yodoshi T, Murayama S, Hayashi T, Horiguchi R, Ichikawa H. The effects of resistance training of swallowing muscles on dysphagia in older people: a cluster, randomized, controlled trial. *Nutrition* 2018; 48: 111-6.
- 2) Kaneko M, Motomura K (Okinawa Chubu Hosp), Mori H (Natl Hosp Orga Nagasaki Med Ctr), Ohta R (Uttan City Hosp), Matsuzawa H (Teine Family Med Clin), Shimabukuro A (Okinawa Miyako Hosp), Matsushima M. Gatekeeping function of primary care physicians under Japan's free-access system: a prospective open cohort study involving 14 isolated islands. *Fam Pract* 2019; 36(4): 452-9. Epub 2018 Sep 8.



- 3) Okonogi H, Kawamura T, Joh K (Tohoku Univ), Koike K, Miyazaki Y, Ogura M, Tsuboi N, Hirano K, Matsushima M, Yokoo T, Horikoshi S<sup>1)</sup>, Suzuki Y<sup>1)</sup>, Yasuda T (Kichijoji Asahi Hosp), Shirai S<sup>2)</sup>, Shibata T (Showa Univ), Hattori M<sup>3)</sup>, Akioka Y<sup>3)</sup>(<sup>3</sup> Tokyo Women's Med Univ), Katafuchi R (Natl Fukuoka-Higashi Med Ctr), Hashiguchi A (Keio Univ), Hisano S (Fukuoka Univ), Shimizu A (Nippon Med Sch), Kimura K<sup>2)</sup>(<sup>2</sup> St. Marianna Univ Sch Med), Maruyama S<sup>4)</sup>, Matsuo S<sup>4)</sup>(Univ Nagoya), Tomino Y<sup>1)</sup>(<sup>1</sup> Juntendo Univ) : Special IgA Nephropathy Study Group. A grading system that predicts the risk of dialysis induction in IgA nephropathy patients based on the combination of the clinical and histological severity. *Clin Exp Nephrol* 2019; 23(1) : 16-25. Epub 2018 Oct 26.
- 4) Hayashi T, Matsushima M, Bito S (Natl Hosp Org Tokyo Med Ctr), Kanazawa N<sup>1)</sup>, Inoue N<sup>1)</sup>(<sup>1</sup> Natl Hosp Org Headquarters), Luthe SK, Wee CC (Beth Israel Deaconess Med Ctr). Predictors associated with survival among elderly in-patients who receive cardiopulmonary resuscitation in Japan: an observational cohort study. *J Gen Intern Med* 2019; 34(2) : 206-10.
- 5) Komatsu T, Iguchi Y, Arai A, Sakuta K, Sakai K, Terasawa Y, Mitsumura H, Matsushima M. Large but nonstenotic carotid artery plaque in patients with a history of embolic stroke of undetermined source. *Stroke* 2018; 49 (12) : 3054-6.
- 6) Nakano Y, Matsushima M, Nakamori A<sup>1)</sup>, Hiroma J (Minamino Veterinary Clin), Matsuo E (Aster Animal Hosp), Wakabayashi H, Yoshida S, Ichikawa H, Kaneko M, Mutai R, Sugiyama Y, Yoshida E, Kobayashi T<sup>1)</sup>(<sup>1</sup> Japan Small Animal Cancer Ctr). Depression and anxiety in pet owners after a diagnosis of cancer in their pets: a cross-sectional study in Japan. *BMJ Open* 2019; 9(2) : e024512.
- 7) Yoshida S, Matsushima M, Wakabayashi H, Mutai R, Sugiyama Y, Yodoshi T, Horiguchi R, Watanabe T, Fujinuma Y (Japanese Health Welfare Co-operative). Correlation of patient complexity with the burden for health-related professions, and differences in the burden between the professions at a Japanese regional hospital: a prospective cohort study. *BMJ Open* 2019; 9(2) : e025176.
- 8) Nagata T, Matsushima M, Tominaga T, Watanabe T, Fujinuma Y (Japanese Health and Welfare Co-operative). A cross-sectional survey on smoking cessation counseling for primary care. *Jikeikai Med J* 2017; 64(3) : 23-30.
- 9) Nagata T, Matsushima M, Tominaga T, Watanabe T, Fujinuma Y (Japanese Health and Welfare Co-operative). Erratum: a cross-sectional survey on smoking cessation counseling for primary care. *Jikeikai Med J* 2018; 65(2-3) : 21.

### III. 学会発表

- 1) 松島雅人. (シンポジウム 8 : はじめて研究に携わる人に贈る言葉) Research Question の立案と研究指導. 第 9 回日本プライマリ・ケア連合学会学術大会. 津, 6 月.
- 2) 吉田秀平, 松島雅人, 渡邊隆将, 藤沼康樹. (口頭) 機能的／伝達の／批判的ヘルスリテラシーと multi-morbidity の関連調査. 第 9 回日本プライマリ・ケア連合学会学術大会. 津, 6 月.
- 3) Watanabe T, Matsushima M, Kaneko M, Yokobayashi K, Fujinuma Y. (Poster) EMPOWER-Japan Study (Elderly Mortality Patients Observed Within the Existing Residence). 46th North American Primary Care Research Group (NAPCRG) Annual Meeting. Chicago, Nov.

### V. その他

- 1) 松島雅人. 【プライマリ・ケア臨床研究】プライマリ・ケア医は研究をしなくてもよいのだろうか? 治療 2018; 100(7) : 767.
- 2) 吉田絵理子, 松島雅人. 日本の医学部・医科大学における LGBT に関する教育. 医教育 2018; 49(2) : 166.

## 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. RNA 結合タンパク質による細胞体・軸索間拡散障壁の恒常性維持機構

nElavl (neuronal Elav like) 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 種類の遺伝子が存在しており、ニューロンに特異的に発現するものは総称して nElavl タンパク質と呼ばれる。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 nElavl 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 の標的 RNA である AnkyrinG はニューロンの軸索起始部 (AIS) に特異的に局在する。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も機能することが示されている。AIS の細胞膜直下には細胞骨格タンパク質と足場タンパク質で構成される特殊な裏打ち構造があり、細胞膜には Nav チャネルが集積する。Nav チャネルは足場タンパク質である AnkyrinG を介して裏打ち構造につなぎ止められている。また AnkyrinG は、軸索の起始部に集

中して局在し、 $\beta$ IV スペクトリンなどの細胞骨格因子をリクルートして拡散障壁を形成する。AnkyrinG 遺伝子をノックアウトもしくは発現をノックダウンすると、他の AIS 構成因子が軸索起始部に集積しなくなり拡散障壁機能が失われてしまうことから、AnkyrinG が AIS の構造及び機能に必要な不可欠な因子であることが示されている。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り、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。nElavl3 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ていた。我々は障壁完成時期に一致して 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 nElavl3 がエクソン 34 の選択的スプライシングを制御し、nElavl3 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。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)。

### II. 患者由来 iPS 細胞を用いた双極性障害・反復性うつ病の病態解析

双極性障害は人口の約 1% が罹患する精神疾患であり、遺伝要因の関与が大きいことが知られているものの、分子細胞レベルの病態はほとんどわかっていない。最近、共同研究を行っている琉球大学の研究グループが沖縄県内の 16 の医療機関と共同で疾患多発家系を調査し、双極性障害と反復性うつ病が 3 世代にわたり多発している家系を発見した。琉球大学グループは、家系内で疾患に共分離する特定の染色体領域のハプロタイプを発見し、さらに同ハプロタイプ上に極めて稀なミスセンス変異をもつ遺伝子を見出した。そこで、我々は家系内患者 iPS 細胞が呈する神経細胞表現型と遺伝子変異の因果関係を明らかにすることを目的とし家系内双極性障害患者 3 名、家系内健常者 4 名の iPS 細胞を樹立した。双極性障害と反復性うつ病は類縁疾患と考えられ、本家系では両疾患罹患者は同じ原因変異を共有すると想定している。予備的な解析で家系内患者 1 名 1 クローンの iPS 細胞から分化誘導した神経細胞において、培養下でカルシウムイメージングを行い、神経活動性の亢進を観察した。本研究は世界で初めて双極性障害の遺伝型と表現型の関係を明らかにし、詳

細な分子病態の研究に発展する可能性がある。また、家系由来 iPS 細胞は孤発例由来細胞よりも明確な表現型の観察が期待でき、化合物スクリーニングなど治療薬開発に有用と考えられる。本細胞モデルは、双極性障害の病態研究や治療薬開発を飛躍的に加速し、多方面でのプレイクスルーを促す可能性がある。

### Ⅲ. 高磁場 MRI を用いた霊長類脳画像データベースの構築

MRI による画像技術が発展したことにより、さまざまな霊長類の脳を3次元で詳細に画像化して比較解析することができるようになった。近年、ヒトと近縁な霊長類モデルを対象とした3D脳地図(MRI画像、組織画像)を作成し、ヒトの高次脳機能や精神・神経疾患の解明に利用しようとする機運が高まっている。その一方で、動物倫理的背景から霊長類を用いた実験が縮小傾向にあるため、既存の霊長類脳固定標本を活用しMRI画像を取得してデータベース化することによって、研究者間で共有することが求められている。我々は、京都大学霊長類研究所、Johns Hopkins 大学、慶應義塾大学と連携し、日本モンキーセンターが所有する霊長類脳標本コレクションを対象に、本学の高磁場MRI装置(9.4T)を用いて、脳の解剖画像と回路画像を収集することで、脳画像データベースを開発した(Sakai T, et al. Primates 2018) (<http://www.j-monkey.jp/BIR/index.html>)。本年度はまず12種の霊長類(Pygmy Marmoset, Owl Monkey, White-fronted Capuchin, Crab-eating Macaque, Japanese Macaque, Bonnet Macaque, Togue Macaque, Sykes' Monkey, Red Tailed Monkey, Schmidt's Guenon, De Brazza's Guenon, Lar Gibbon)に関する情報を公開した。日本モンキーセンターホームページからデータベースを公開することにより、医学・生物学のみならず数理統計学、深層学習等の多数の研究者や専門家に対しても、霊長類の脳科学研究に取り組むハードルを下げるができる。また、絶滅危惧種を含めたさまざまな霊長類の脳情報を「遺産データ」としてデジタル登録することから、種の保存の観点からみても非常に意義が高く、霊長類の科学研究における新境地をもたらすものと期待される。

#### 【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12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、東京大

学、東京薬科大学からの再派遣)、研究補助員3名である。皮膚科、内科、外科、小児科、耳鼻咽喉科をはじめとする学内臨床講座のみならず、慶應義塾大、星薬科大、東京大学農学部、京都大学霊長類研究所、順天堂大学、新潟大学、琉球大学、放射線医学総合研究所、実験動物中央研究所、理化学研究所、脳神経疾患研究所、Mayo Clinic、Rockefeller 大学、Johns Hopkins 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な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(Tajiri S, et al. Sci Rep 2018, Ogawa Y, et al. Neurosci Res 2018, Maruyama T, et al. Cell Death Dis 2018, Saito S, et al. Head Neck 2018, Sakai T, et al. Primates 2018)。

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。また慶應義塾大学医学部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を作成し有毛細胞再生を目指した薬剤投与実験を行っている。さらに慶應義塾大学理工学部と共同で内耳への薬剤投与を目的とした手術法およびAAVウイルス徐放化システムの開発を行っており、関連する特許1件を取得した。脳神経疾患研究所と共同で異染性白質ジストロフィー(MLD)患者のiPS細胞の樹立を行い、分化誘導ニューロンにおける形質解析を開始した。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て生細胞タイムラプスイメージングを利用し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) Maruyama T<sup>1</sup>, Baba T<sup>1</sup>, Maemoto Y<sup>1</sup>, Hara-Miyauchi C, Hasegawa-Ogawa M, Okano HJ, Enda Y<sup>1</sup>, Matsumoto K<sup>1</sup>, Arimitsu N<sup>1</sup>, Nakao K<sup>2</sup>, Hamamoto H<sup>2</sup>, Sekimizu K<sup>2</sup>(<sup>2</sup> Univ Tokyo), Ohto-Nakanishi T (Japan Lipid Tech), Nakanishi H (Akita Univ), Tokuyama T<sup>1</sup>, Yanagi S<sup>1</sup>, Tagaya M<sup>1</sup>, Tani K<sup>1</sup> (<sup>1</sup> Tokyo Univ Pharm Life Sci). Loss of DDHD2, whose mutation causes spastic paraplegia, promotes reactive oxygen species generation and apoptosis.

Cell Death Dis 2018 ; 9(8) : 797.

- 2) Saito S<sup>1)</sup>, Ozawa H<sup>1)</sup>, Fujioka M<sup>1)</sup>, Hikishima K (OIST), Hata J, Kurihara S, Okano HJ, Ogawa K<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> Keio Univ). Visualization of nerve fibers around the carotid bifurcation using a 9.4 T microscopic magnetic resonance diffusion tensor imaging with tractography. Head Neck 2018 ; 40(10) : 2228-34.
- 3) Tajiri S, Yamanaka S, Fujimoto T, Matsumoto K, Taguchi A<sup>1)</sup>, Nishinakamura R<sup>1)</sup>(<sup>1</sup> Kumamoto Univ), Okano HJ, Yokoo T. Regenerative potential of induced pluripotent stem cells derived from patients undergoing haemodialysis in kidney regeneration. Sci Rep 2018 ; 8(1) : 14919.
- 4) Sakai T<sup>1)</sup>, Hata J, Ohta H, Shintaku Y<sup>2)</sup>, Kimura N (Japan Monkey Ctr), Ogawa Y, Sokabe K (Tokyo Metropolitan Univ), Mori S<sup>1)</sup>, Okano HJ, Hamada Y<sup>2)</sup> (<sup>2</sup> Kyoto Univ), Shibata S<sup>3)</sup>, Okano H<sup>3)</sup>(<sup>3</sup> Keio Univ), Oishi K<sup>1)</sup>(<sup>1</sup> Johns Hopkins Univ). The Japan Monkey Centre Primates Brain Imaging Repository for comparative neuroscience: an archive of digital records including records for endangered species. Primates 2018 ; 59(6) : 553-70.

#### IV. 著 書

- 1) Iriki A (RIKEN), Okano HJ, Sasaki E (CIEA), Okano H (Keio Univ), eds. The 3-Dimensional Atlas of the Marmoset Brain: Reconstructible in Stereotaxic Coordinates. Tokyo: Springer Japan, 2018.

## 先端医療情報技術研究部

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研究部である。

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事。これらが当部の掲げる理念の根幹である。

### I. 医療関係者間コミュニケーションアプリケーション研究開発

日本で初めてソフトとして保険収載された「Join」というソフトの研究開発を行っている。特に診断・治療までの時間が重要な脳卒中分野に関してコミュニケーションによる費用対効果などの検討を研究として実施している。

### II. 健常サポートアプリケーションの研究開発

「MySOS」というソフトの研究開発を行っている。緊急時に、周りの人に助けを求めたり、成人・子供緊急マニュアルを見て病院にいくかの判断のサポートとして用いられる。今後、病院との連携を目指した開発を行っている。

### III. IoT 開発 (スマートフォンで血圧計等)

ビックデータの収集として、IoT でのウェアラブルデバイスの開発を進めている。腕時計型血圧計やバンド型脳波計の開発で、スマートフォンからクラウドに沢山の個人の医療情報を蓄え、病気を防ぐという観点での開発を進めている。

#### IV. 携帯電波影響

医療機器へのスマートフォンの影響に関して研究を行っている。医療現場でスマートフォンを使用することで、本当に問題がないかを確認する研究で、論文発表を行っている。

#### V. 医療機器開発（頭蓋内ステント等）

医療機器の開発の相談や実際に頭蓋内ステントの開発などを行っている。現在、日本の医療機器産業は輸入に多く依存しているが、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いわれており、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。ロボットをみて、触って何が医療現場で変わるかの研究を行っている。

#### VIII. 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している。

##### 「点検・評価」

ICTを大学において推進することを目的に本講座で研究を実施している。本年度はPHSから携帯（スマートフォン）に変更を含めたICT医療の推進を実施するためにICT推進会議が発足し、無事に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いきたい。

## 研究業績

### II. 総説

- 1) 竹下康平, 高尾洋之. 医療現場におけるICT. 臨病理 2019 ; 67(2) : 126-33.

### III. 学会発表

- 1) 竹下康平. 医療機器の審査概論. JAAME Academy 医療機器の開発実務者育成セミナー. 東京, 1月.
- 2) 竹下康平. オープンデータを活用したマーケティング 薬事・保険対応. 平成30年度未来医療を実現する医療機器・システム研究開発事業「革新的医療機器創出支援プロジェクト」【座学実践コース】-ニーズ発掘・開発・事業化の流れ-. 東京, 10月.
- 3) 竹下康平. (特別講演) 医療現場におけるICT. 第30回日本臨床検査医学会関東甲信越支部総会. 東京, 10月.
- 4) 竹下康平. PHRの現状と今後の活用展望～変わる医療機関の在り方～. 第1回医療IT EXPO 東京. 千葉, 9月.
- 5) 竹下康平. (スポンサードセミナー: 遠隔医療について) 遠隔医療の現状とモバイルの有用性. 第9回国際観光医療学会学術集会. 札幌, 9月.

### IV. 著書

- 1) 高尾洋之. 第10章: イノベーション時代を知っておくべきAI/ビックデータ/IT/IoTの活用 3節: 医療分野で期待される人工知能とICTの活用. 技術情報協会編. “医薬品・医療機器・再生医療” 開発におけるオープンイノベーションの取り組み事例集. 東京: 技術情報協会, 2018. p.372-8.

## V. その他

- 1) 高尾洋之, 竹下康平. ICT 活用による遠隔医療の実際 9. ICT の導入と医療現場の改革. 医のあゆみ 2018 ; 別冊(テレメディシン) : 53-9.
- 2) 高尾洋之. 扉は開いた あとは水をどれだけ流すのか. DOC MAGAZINE 2018 ; 2 : 16-8.
- 3) 高尾洋之, 竹下康平. 新しい ICT を用いた救急トリアージシステム (脳卒中・心疾患対応). プレホスピタル・ケア 2018 ; 31 (2) : 43-7.

## 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。

TSLP の多型と慢性副鼻腔炎, 鼻ポリープ, アスピリン喘息との関連, 及び TSLP 遺伝子多型の機能解析の結果を論文にまとめ国際雑誌に投稿中である。旧茶のしずく石鹸使用後の小麦アナフィラキシーについて GWAS を行い, 6 番染色体に強い関連を認めた。これらの結果も国際雑誌に投稿中である。また, 乾癬については遺伝バリエントのタイピング及び生物製剤投与前後でのメタボロミクス解析を行っている。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

厚生労働科学研究特別事業「免疫アレルギー疾患対策に関する研究基盤の構築」(研究代表者: 玉利真由美) の研究を継続している。本年度は数回の班会議及び討議を経て, 研究戦略の工程表案を作成し, また本研究戦略をわかりやすく説明した国民向けパンフレットを作成した。

#### 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, 肝細胞癌への移行リスクが極めて高い B 型肝炎ウイルス

(HBV) に対する遺伝子治療用ベクターの開発を進めている。我々が開発した 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を行った。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に成功した。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、ゲノム編集効率の向上に向けた改良を行っている。

## 〔点検・評価〕

### 1. 研究について

免疫アレルギー疾患の分子遺伝学的研究においては、当大学の皮膚科学講座、日本医科大学、大阪大学、東京医科歯科大学等との共同研究を継続している。また、これまでの研究成果について、国際雑誌に報告するとともに、国内外の学会、欧州免疫アレルギー学会、Collegium Internationale Allergologium、日本臨床分子形態学会等にて発表した。

2018 年 12 月には厚生労働省免疫アレルギー疾患研究戦略検討会から、当研究班の報告書をもとにした「免疫アレルギー疾患研究戦略検討会報告書 免疫アレルギー疾患研究 10 か年戦略～「見える化」による安心社会の醸成～」が発表された。今後も、我が国の免疫アレルギー分野における研究状況や国際情勢を正確に把握し、研究戦略を適切に立て、研究戦略の進行状況を随時確認していく。

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 を組み合わせることで HBV ゲノムの高効率切断に成功した。これらの結果は、日本ゲノム編集学会、日本遺伝子細胞治療学会、欧州遺伝子細胞治療学会で発表した。

### 2. 学内への貢献

本施設では、DNA シークエンスおよび個別検査の受託とともに、次世代シークエンサー、セルソーター、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。シークエンサー

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、がんゲノム医療人養成コースを担当し、e-learning 用の教材を作成している。

発明制度検討ワーキンググループ、アレルギー拠点病院構想検討チーム、およびがんゲノム医療推進チームワーキンググループに参加している。産婦人科の第 131 回集談会で特別講演、呼吸器内科による第 6 回 ATAGO Respiratory Expert Seminar で講演を行った。

### 3. 教育

学部教育では教員が実習、演習、テ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）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。2018 年 7 月 20 日に大学院特別講義を行った。女性医師キャリア支援室活動の一環として、2019 年 2 月 23 日に「リサーチ講演会－医学研究について知ろう、学ぼう」にて講演を行った。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Sasaki N<sup>1)</sup>, Katagiri S<sup>1)</sup>, Komazaki R<sup>1)</sup>, Watanabe K<sup>1)</sup>, Maekawa S<sup>1)</sup>, Shiba T<sup>1)</sup>, Udagawa S<sup>1)</sup>, Takeuchi Y<sup>1)</sup>, Ohtsu A<sup>1)</sup>, Kohda T<sup>1, 2, 3)</sup> (2) AMED, (3) Univ Yamaguchi, Tohara H<sup>1)</sup>, Miyasaka N<sup>1)</sup>, Hirota T), Tamari M, Izumi Y<sup>1)</sup> (1) Tokyo Med Dent Univ). Endotoxemia by *Porphyromonas gingivalis* injection aggravates non-alcoholic fatty liver disease, disrupts glucose/lipid metabolism, and alters gut microbiota in mice. *Front Microbiol* 2018; 9: 2470.
- 2) Hatano T<sup>1)</sup>, Matsu-Ura T<sup>1)</sup>, Mori KI<sup>1)</sup>, Inaba H, Endo K<sup>1)</sup> (1) JR Tokyo General Hosp), Tamari M, Egawa S. Effect of everolimus treatment for regrown renal angiomyolipoma associated with tuberous sclerosis complex after transcatheter arterial embolization. *Int J Clin Oncol* 2018; 23(6) : 1134-9.
- 3) 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>, Kitazawa H<sup>1)</sup>, Iijima H<sup>2)</sup>, Naito T<sup>2)</sup> (2) Tsukuba Med Ctr), Saito T (Ibaraki Natl

Hosp), Noguchi E<sup>1)</sup>, Hirota T, Tamari M, Hizawa N<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> Univ Tsukuba). Association analyses of eQTLs of the TYRO3 gene and allergic diseases in Japanese populations. *Allergol Int* 2019; 68(1) : 77-81.

- 4) Hatano T<sup>1)</sup>, Matsu-Ura T<sup>1)</sup>, Mori KI<sup>1)</sup>, Inaba H, Endo K<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> JR Tokyo General Hosp), Tamari M, Egawa S. Hyperprogression after pembrolizumab treatment in two patients with metastatic urothelial carcinoma. *Jpn J Clin Oncol* 2019 Mar 28. [Epub ahead of print]
- 5) Takaishi S, Saito S, Kamada M, Otori N, Kojima H, Ozawa K<sup>1)</sup>, Takaiwa F<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> Natl Agriculture Food Res Org). Evaluation of basophil activation caused by transgenic rice seeds expressing whole T cell epitopes of the major Japanese cedar pollen allergens. *Clin Transl Allergy* 2019; 9: 11.
- 6) Hishiki K, Akiyama M, Kanegae Y, Ozaki K, Ohta M, Tsuchitani E, Kaito K, Yamada H. NF- $\kappa$ B signaling activation via increases in BRD2 and BRD4 confers resistance to the bromodomain inhibitor I-BET151 in U937 cells. *Leuk Res* 2018; 74: 57-63.
- 7) Nakamoto FK<sup>1)</sup>, Okamoto S<sup>2)</sup>, Mitsui J<sup>1)</sup>, Sone T<sup>2)</sup>, Ishikawa M<sup>2)</sup>, Yamamoto Y (Tokyo Univ Tech), Kanegae Y, Nakatake Y<sup>2)</sup>, Imaizumi K<sup>2)</sup>, Ishiura H<sup>1)</sup>, Tsuji S<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> Univ Tokyo), Okano H<sup>2)</sup> (<sup>2</sup> Keio Univ). The pathogenesis linked tocoenzyme Q10 insufficiency in iPSC-derived neurons from patients with multiple-system atrophy. *Sci Rep* 2018; 8(1) : 14215.

## II. 総 説

- 1) 玉利真由美, 廣田朝光. アレルギ-の遺伝要因の探索. *アレルギ-* 2018 ; 67(8) : 1006-10.
- 2) 玉利真由美, 廣田朝光. 【アレルギ-研究最前線】基礎研究の最前線 上皮細胞, 炎症細胞などアレルギ-疾患のゲノム解析. *医のあゆみ* 2018 ; 265(9) : 793-7.
- 3) 廣田朝光, 玉利真由美. 【アレルギ-免疫疾患における大規模データ解析】アレルギ-免疫疾患におけるゲノムワイド関連解析. *臨免疫・アレルギ-科* 2019 ; 71(1) : 24-8.
- 4) 玉利真由美, 廣田朝光. 【アレルギ-疾患とバイオマ-ーカー】バイオマ-ーカーとアレルギ-疾患対策 医療経済学的な観点も含めて. *アレルギ-免疫* 2018 ; 26(1) : 12-9.

## III. 学会発表

- 1) Hirota T, Nakayama T, Sakasita M<sup>1)</sup>, Fujieda S<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> Univ Fukui), Hizawa N (Univ Tsukuba), Taniguchi M (Natl Sagamihara Hosp), Tamari M. (Poster)

A TSLP variant is associated with chronic rhinosinusitis with nasal polyps and aspirin-exacerbated respiratory disease. EAACI (European Academy of Allergy and Clinical Immunology) Congress 2018. Munich, May.

- 2) 金澤 潤<sup>1)</sup>, 増子裕典<sup>1)</sup>, 山田英恵<sup>1)</sup>, 谷田貝洋平<sup>1)</sup>, 北沢晴奈<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), 廣田朝光, 玉利真由美, 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7 : 気管支喘息 (成人) : 疫学・診断) アレルギ-感作関連遺伝子が成人喘息に与える影響. 第67回日本アレルギ-学会学術大会. 千葉, 6月. [*アレルギ-* 2018 ; 67(4-5) : 565]
- 3) 玉利真由美, 廣田朝光. (シンポジウム1 : ゲノムで見える病態) ゲノムから見たアレルギ-疾患. 第50回日本臨床分子形態学会総会・学術大会. 東京, 9月.
- 4) 玉利真由美, 廣田朝光. (講演) 気管支喘息はどこまでわかったか. 平成30年度北多摩薬剤師会研修会. 東京, 11月.
- 5) 玉利真由美. (教育セミナー9 : 遺伝子から見た免疫とアレルギ-) アレルギ-疾患におけるGWASの現況. 日本アレルギ-学会第5回総合アレルギ-講習会. 大阪, 12月. [*日本アレルギ-学会第5回総合アレルギ-講習会テキスト* 2018 ; 424-6]
- 6) Hirota T, Tamari M, Nakayama T, Hizawa N (Univ Tsukuba), Isogai S (Fujita Med Univ), Fujieda S (Fukui Univ), Mitsui C<sup>1)</sup>, Taniguchi M<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> Natl Sagamihara Hosp) (Poster). A polymorphism in thymic stromal lymphopoietin (TSLP) is associated with chronic rhinosinusitis with nasal polyps and aspirin-exacerbated respiratory disease in the Japanese population. The 32nd Symposium of the Collegium Internationale Allergologicum. Palma de Mallorca, Oct.
- 7) 鐘ヶ江裕美, 永本紗也佳 (東京理科大), 前川 文. (口頭) 高効率・短期発現型 Cas 9 を用いたゲノム編集の検討. 日本ゲノム編集学会第3回大会. 広島, 6月.
- 8) 永本紗也佳<sup>1)</sup>, 前川 文, 秋本和憲<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> 東京理科大), 鐘ヶ江裕美. (Oral) High efficient genome editing system using short-term and strong expression of Cas9. 第24回日本遺伝子細胞治療学会学術集会. 東京, 7月.
- 9) Nagamoto S<sup>1)</sup>, Akimoto K<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> Tokyo Univ Sci), Kanegae Y. (Poster) Efficient genome editing system using short-term and strong expression of Cas9. The 26th Annual Congress of the ESGCT (European Society of Gene & Cell Therapy). Lausanne, Oct.



#### IV. 著 書

- 1) Tamari M, Hirota T. Chapter 2: Approaches to understanding the genetic basis of complex diseases: overview-what is the rationale for the genome-wide approach to understand complex diseases, its application and limitations. In: Kaneko T (Yokohama City Univ), ed. Clinical Relevance of Genetic Factors in Pulmonary Diseases. Singapore: Springer Singapore, 2018. p.15-35.

#### 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. 脳腫瘍細胞の治療のための分子標的としてのニコチンアミドホスホリボシルトランスフェラーゼ (NAMPT) 抑制の可能性

脳腫瘍の発生には IDH (イソクエン酸デヒドロゲナーゼ) 1/2 の変異が関わっていることが知られるようになりこの経路の介入による治療への研究応用が進んでいる。しかしこのアプローチの他に以前から脳腫瘍では EGFR (上皮細胞成長因子受容体) や NAMPT などのタンパクが過剰に発現していることが知られており, それらが有用な治療への分子標的である可能性も強く示されている。特に NAMPT は哺乳類 NAD<sup>+</sup> 合成系の律速酵素であり, 脳腫瘍で発現している mRNA の量が患者の予後と相関することが知られているため NAMPT の制御が直接, 放射線療法や化学療法の補助として役立つ可能性がある。そこで我々はこの分子の変調が実際にどの程度の効果があるかについて調べることとした。NAMPT に対するショートヘアピン型の干渉 RNA を転写するベクターを作成してこの RNA を安定に供給する複数の細胞株を樹立した。これらの株を用いて NAMPT 抑制の細胞周期, 増殖, コロニー形成能, 補助療法への影響を調べている。

##### II. 甲状腺乳頭がんの産生する腫瘍関連抗原の検出法の開発

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て臨床への応用研究を進めている。本年度, 細胞に対して増殖性のシグナルが働かないときには PI3 キナーゼと PD キナーゼ 1 の活性が不十分で Hippo 複合体が分離せずメカノトランスダクションを伝達する YAP (yes-associated protein) タンパクはリン酸化されたまま細胞質内に係留されていることが一般的だが, 甲状腺がん細胞株 SW1736 細胞では細胞が接触して増殖に抑制がかかっている時

や血清が欠乏している状態でも脱リン酸化されて移行して核に存在することを明らかにした。モノクローナル抗体が認識する糖鎖抗原は細胞膜に局在しており、これらの抗原と Hippo 経路との関係を細胞内と核内の YAP、リン酸化 YAP を細胞の分画化を行い調査を行っている。

### Ⅲ. UHPLC-UHRMS トップダウン法による最高水準のインタクトプロテイン分析法

インタクトプロテインの同定や特性評価を行う場合、2つの方法が考案されている。既にプロテオーム解析では周知の LC-MS によるボトムアップ法で様々なバイオマーカー候補の探索が行われ同定されている。それに比べトップダウン法では、ターゲットがペプチドでなく例えば 150 Kda の高分子インタクトプロテインのため、このサイズで同位体ピークを分離・検出できる超高分解能質量分析装置 (UHRMS) (本学にある Maxis3G 等) が必要である。その他に強力なタンパク質解析アルゴリズムソフト (Maximum Entropy: Bruker) 等ハードとソフト両方が揃わないと測定・解析は行えないため一般的な手法として浸透はしていない。しかしボトムアップ法と比較して特筆すべき多くの利点がある。トップダウンプロテミクスによるタンパク質の同定は、複雑な細胞溶解物等の試料や内因性タンパク質複合体等比較的少数のタンパク質で構成されている混合物の分析で役に立つ。インタクトプロテインのトップダウン分析を MS で行うとインタクトなタンパク質の精密質量、アイソフォームの相対量や糖鎖修飾等の翻訳後修飾 (PTM) の情報が簡単に得られる点である。しかしトップダウン法で生体試料中の高分子タンパク質をハイスループットのオンライン LC-MS で調べる場合は、試料の前処理、LC カラムの選択や分離条件の最適化並びに MS の多価イオン化条件の最適化を行う必要がある。これらの項目を最適化した結果、試料として人血清中の IgG の測定を行った。その結果、最高検出感度は 3fmol (S/N = 5)、精密質量 MW = 148393.4896、6 個の糖鎖修飾が異なるアイソフォーム IgG を同定した。

今後は Maximum Entropy ソフトで得たアイソフォーム分子に帰属する多価イオンのプリカーサイオンを質量分析器中で精製・濃縮し、それらを衝突誘起解離 (CID) や電子移動解離 (ETD) により断片化し、得られたプロダクトイオンを測定する。その結果をデータベースで検索すれば N 末端修飾、PTM 部位の特定、選択的スプライシングの有無や部位や内因性開裂裂事情の探索が可能である。イン

タクトプロテインのプロファイリングや特性評価が迅速・簡便に出来る手法の確立を目指している。

### Ⅳ. 血小板は Clec-2/ポドプラニン相互作用を介してマウス肺発生に必須の役割を果たしている

血小板は、血栓症および止血だけでなく、腫瘍転移および炎症を含む他の病態生理学的過程にも関与している。しかしながら、固形臓器の発達における血小板の役割についてはまだわかっていない。今回、血小板活性化受容体、C 型レクチン様受容体-2 (Clec-2: Clec1b によってコードされる) とそのリガンドであるポドプラニン、膜タンパク質の間の相互作用を介して肺の発達を調節することを報告する。マウス血小板における Clec-2 欠失は肺の奇形をもたらした。それは呼吸不全および新生児致死性を引き起こした。これらの胚では、 $\alpha$ 平滑筋アクチン陽性肺胞管筋線維芽細胞 (adMYFs) は一次肺胞中隔にほとんど存在せず、それは肺胞弾性線維の喪失および肺奇形をもたらした。我々のデータは、adMYFs の欠如が、adMYFs の主要な前駆体である肺中皮細胞 (luMCs) の異常な分化によって引き起こされることを示唆している。発生中の肺では、ポドプラニン発現は肺胞上皮細胞 (AECs)、luMCs、およびリンパ内皮細胞 (LECs) で検出される。LEC 特異的ポドプラニンノックアウトマウスは新生児致死性と Clec1b2/2<sup>-/-</sup> 様の肺発生異常を示した。特に、これらの Clec1b2/2<sup>-/-</sup> 様の肺の異常は、胎児における血小板減少症またはトランスフォーミング成長因子  $\beta$  の枯渇の後にも観察された。血小板上の Clec-2 と LECs 上のポドプラニンとの間の相互作用が、トランスフォーミング増殖因子  $\beta$  シグナル伝達を介して luMCs の adMYF 分化を刺激し、それによって正常な肺発生を調節することを提案する。

### Ⅴ. 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。

### Ⅵ. 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。

## Ⅶ. C型慢性肝炎の治療におけるSNPsと耐性ウイルス

C型慢性肝炎の直接作用型抗ウイルス剤(Direct-acting Antiviral Agents: DAAs)における血中薬物濃度とsingle nucleotide polymorphisms (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。

## Ⅷ. 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。

## Ⅸ. 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。

## X. 呼気成分解析による潜在性肝性脳症の同定

内科学講座(消化器・肝臓内科)との共同研究である。肝硬変患者の呼気成分を解析することで、特定の物質が潜在性肝性脳症と関連していることが示唆された。

## XI. 自動嗅覚能測定機器の開発

耳鼻咽喉科学講座, 内科学講座(神経内科), 及び鳥津製作所との共同研究である。新規に開発された自動嗅覚能測定機器の臨床応用へ向けて改良を重ねて実用性を検証している。

## XII. 呼気アンモニア測定器の開発

内科学講座(消化器・肝臓内科), 富士通研究所との共同研究である。呼気アンモニアを簡易的に測定するポータブル機器を開発, 実際の患者血清アンモニア値との相関関係や臨床的意義について検討している。

## XIII. Urocortin 2の細胞内動態の検討

以前, corticotropin-releasing hormone (CRH)のファミリーペプチドであるヒトurocortin (Ucn) Iの細胞内動態についてそのヒトグリオーマ細胞株のA172細胞により, 構成性分泌であることを明らかにし, 報告した。Ucnには, ファミリーペプチドとして, Ucn Iの他, Ucn IIおよびⅢが同定されているが, これらのペプチドについては, まだ, そ

の分泌経路が明らかにされていない。このため今回, これらのうち, HL-1心筋細胞に発現しているUcn IIについて, HL-1心筋細胞にも同時にUcn I発現しているUcn Iを指標として検討した。まず, Ucn IおよびUcn IIと蛍光タンパクの融合タンパクを発現するプラスミドを作製してHL-1心筋細胞に遺伝子導入した。その後, A172ヒトグリオーマ細胞でUcn Iの細胞内動態に影響を与えたbrefeldin Aを用いて蛍光発現の相違を見ることにより, 分泌経路の検討を行った。その結果, Ucn I発現HL-1心筋細胞においてはA172ヒトグリオーマ細胞と同様, 蛍光顆粒の逆行性の動きがみられたが, Ucn II発現HL-1心筋細胞においては, 全くbrefeldin Aの影響がみられず, 両者の分泌経路には, 相違が存在することが推定された。

## 「点検・評価」

### 1. 施設

本年度は当研究施設が設立されて5年目となり施設の利用者も増加してきた。本年度の登録者は160人(うち医師・研究者135人), 受託件数は微細形態学研究関連214件, 生化学関連1件であった。

本学の教職員や大学院生は登録することによって年度を通して自由に施設を利用することができる。また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)や学部学生の実習, コース研究室配属などの演習も本研究施設での講習を行っているため, 大学院生など比較的若い先生方が多く利用するようになっている。微細形態の撮影や質量分析など生化学関連の測定も委託することができるため本年度は特に電子顕微鏡撮影の依頼が多かった。その他, 施設の大型機器のメンテナンスもスタッフは行っており利用される機器については常にバリデーションされた状態であるようになっている。

### 2. 研究

本年度も多くの学生が施設を利用している。外科学講座からの大学院生が甲状腺乳頭がんへのヘパリン・プロタミン使用の影響を調べた乳がんの石灰化のメカニズムの解明を進めた。またコース研究室配属の学部学生の研究も論文にまとも出版社から英訳での出版を依頼された。

それ以外にも社会的貢献として絶滅危惧種のサル的一种であるスローロリス属のゲノム解析を進めており, 遺伝子学的な検査によって種や個体識別ができる方法を確立する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各国

の政府や関係者と連携を図っている。本年度はインドネシアで国際会議を主催した。

血小板の作用は血栓症や止血だけではなく、今回血小板活性化受容体であるC型レクチン様受容体Clec-2とそのリガンドであるポドプラニンとの相互作用が、肺の発生に多大な影響を及ぼしていることが明らかとなり、正常な肺発生を調節していることが分かった。

B型肝炎ウイルスに対する創薬や抗ウイルス剤投与後の肝発癌の病態解明を行っている。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・他学部では次世代を担う有望な若手・中堅が育っている。

### 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学のユニット「免疫と生体防御」、「ウイルスと感染」の講義や免疫学実習、臨床講義（肝・胆・脾）を担当し、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」のモジュレーション、テュートリアルや、コース研究室配属（参加者3名）などの双方向の教育に積極的に参加している。大学院では微細形態学（参加者24名）やバイオインフォマティクス（参加者16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。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Fushimi A, Takeyama H, Manome Y. Effect of heparin-protamine treatment on thyroid cancer cell lines. *Anticancer Res* 2018; 38(12): 6759-62.
- 2) Asakawa M, Yamanaka Y, Fujioka K, Manome Y. Discrimination of apples with standardized data from an electronic nose. *Electronics and Communications in Japan* 2018; 101(12): 30-6.
- 3) 浅川万由子, 山中雄太, 藤岡宏樹, 馬目佳信, 香り

センサの標準化データを用いたリング判別力の検証. *電気学会論文誌E (センサ・マイクロマシン部門誌)* 2018; 138(8): 330-6.

- 4) Inoue Y<sup>1</sup>, Ezure H<sup>1</sup>, Ito J<sup>1</sup>, Sawa C<sup>1</sup>, Yamamoto M<sup>1</sup>, Hata H (Nihon Univ), Moriyama H<sup>1</sup>, Manome Y, Otsuka N<sup>1</sup>(<sup>1</sup> Showa Univ). Effect of silica nanoparticles on cultured central nervous system cells. *World J Neurosci* 2018; 8(2): 146-56.
- 5) Tsukiji N<sup>1</sup>, Inoue O<sup>1</sup>, Morimoto M (RIKEN), Tatsumi N<sup>1</sup>, Magatomo H<sup>2</sup>, Ueta K<sup>1</sup>, Shirai T<sup>1</sup>, Sasaki T<sup>1</sup>, Otake S<sup>1</sup>, Tamura S<sup>1</sup>, Tachibana T, Okabe M, Hirashima M<sup>2</sup>(<sup>2</sup> Kobe Univ), Ozaki Y<sup>1</sup>, Suzuki-Inoue K<sup>1</sup>(<sup>1</sup> Univ Yamanashi). Platelets play an essential role in murine lung development through Clec-2/podoplanin interaction. *Blood* 2018; 132(11): 1167-79.
- 6) Arai T<sup>1</sup>, Atsukawa M<sup>1</sup>, Tsubota A, Koeda M<sup>1</sup>, Yoshida Y<sup>1</sup>, Okubo T<sup>1</sup>, Nakagawa A<sup>1</sup>, Itokawa N<sup>1</sup>, Kondo C<sup>1</sup>, Nakatsuka K<sup>1</sup>, Masu T<sup>1</sup>, Kato K (Shinmatsudo Central General Hosp), Shimada N (Otakanomori Hosp), Hatori T<sup>1</sup>, Emoto N<sup>1</sup>, Kage M (Kurume Univ), Iwakiri K<sup>1</sup>(<sup>1</sup> Nippon Med Sch). Association of vitamin D levels and vitamin D-related gene polymorphisms with liver fibrosis in patients with biopsy-proven nonalcoholic fatty liver disease. *Dig Liver Dis* 2019; 51(7): 1036-42. Epub 2019 Jan 9.
- 7) Itokawa N<sup>1</sup>, Atsukawa M<sup>1</sup>, Tsubota A, Ikegami T<sup>2</sup>, Shimada N (Otakanomori Hosp), Kato K<sup>3</sup>, Abe H<sup>3</sup>(<sup>2</sup> Shinmatsudo Central General Hosp), Okubo T<sup>1</sup>, Arai T<sup>1</sup>, Iwashita AN<sup>1</sup>, Kondo C<sup>1</sup>, Mikami S (Kikkoman General Hosp), Asano T (Tokyo Metropolitan Bokutoh Hosp), Matsuzaki Y<sup>2</sup>(<sup>2</sup> Tokyo Med Univ), Toyoda H (Ogaki Municipal Hosp), Kumada T (Ogaki Women's Coll), Iio E<sup>4</sup>, Tanaka Y<sup>4</sup>(<sup>4</sup> Nagoya City Univ), Iwakiri K<sup>1</sup>(<sup>1</sup> Nippon Med Sch). Efficacy of direct-acting antiviral treatment in patients with compensated liver cirrhosis: a multicenter study. *Hepatol Res* 2019; 49(2): 125-35.
- 8) Atsukawa M (Nippon Med Sch), Tsubota A. Editorial: interferon-free DAAs are a great boon for patients with hepatitis C and cryoglobulinaemia. *Aliment Pharmacol Ther* 2018; 48(7): 770-1.
- 9) Atsukawa M<sup>1</sup>, Tsubota A, Toyoda H<sup>2</sup>, Takaguchi K (Kagawa Prefectural Central Hosp), Kondo C<sup>1</sup>, Okubo T<sup>1</sup>, Hiraoka A<sup>3</sup>, Michitaka K<sup>3</sup>(<sup>3</sup> Ehime Pref Central Hosp), Fujioka S (Okayama Saiseikai General Hosp), Uojima H (Kitasato Univ), Watanabe T<sup>4</sup>, Ikeda H<sup>4</sup>(<sup>4</sup> St. Marianna Univ Sch Med), Asano T (Tokyo Metropolitan Bokutoh Hosp), Ishikawa

- T (Saiseikai Niigata Daini Hosp), Matsumoto Y, Abe H<sup>5)</sup>, Kato K<sup>5)</sup> (<sup>5</sup> Shinmatusdo Central General Hosp), Tsuji K (Teine Keijinkai Hosp), Ogawa C (Takamatsu Red Cross Hosp), Shimada N (Otakanomori Hosp), Iio E<sup>6)</sup>, Mikami S (Kikkoman General Hosp), Tanaka Y<sup>6)</sup> (<sup>6</sup> Nagoya City Univ), Kumada T<sup>2)</sup> (<sup>2</sup> Ogaki Municipal Hosp), Iwakiri K<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> Nippon Med Sch). Efficacy and safety of elbasvir/grazoprevir for Japanese patients with genotype 1b chronic hepatitis C complicated by chronic kidney disease, including those undergoing hemodialysis: a post hoc analysis of a multicenter study. *J Gastroenterol Hepatol* 2019; 34(2): 364-9.
- 10) Toyoda H<sup>1)</sup>, Atsukawa M<sup>2)</sup>, Takaguchi K<sup>3)</sup>, Senoh T<sup>3)</sup> (<sup>3</sup> Kagawa Pref Central Hosp), Michitaka K<sup>4)</sup>, Hiraoka A<sup>4)</sup> (<sup>4</sup> Ehime Pref Central Hosp), Fujioka S (Okayama Saiseikai General Hosp), Kondo C<sup>2)</sup>, Okubo T<sup>2)</sup>, Uojima H (Kitasato Univ), Tada T<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> Ogaki Municipal Hosp), Yoneyama H<sup>5)</sup>, Watanabe T (St. Marianna Univ Sch Med), Asano T (Tokyo Metropolitan Bokutoh Hosp), Ishikawa T (Saiseikai Niigata Daini Hosp), Tamai H (Wakayama Rosai Hosp), Abe H<sup>6)</sup>, Kato K<sup>6)</sup> (<sup>6</sup> Shinmatusdo Central General Hosp), Tsuji K (Teine Keijinkai Hosp), Ogawa C (Takamatsu Red Cross Hosp), Shimada N (Otakanomori Hosp), Iio E<sup>7)</sup>, Deguchi A (Kagawa Rosai Hosp), Ito-bayashi E (Asahi General Hosp), Mikami S (Kikkoman General Hosp), Moriya A (Mitoyo General Hosp), Okubo H (Juntendo Univ), Tani J (Yashima General Hosp), Tsubota A, Tanaka Y<sup>7)</sup> (<sup>7</sup> Nagoya City Univ), Masaki T<sup>5)</sup> (<sup>5</sup> Kagawa Univ), Iwakiri K<sup>2)</sup> (<sup>2</sup> Nippon Med Sch), Kumada T<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> Ogaki Municipal Hosp). Real-world virological efficacy and safety of elbasvir and grazoprevir in patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection in Japan. *J Gastroenterol* 2018; 53(12): 1276-84.
- 11) Okubo T<sup>1)</sup>, Atsukawa M<sup>1)</sup>, Tsubota A, Koeda M<sup>1)</sup>, Yoshida Y<sup>1)</sup>, Arai T<sup>1)</sup>, Nakagawa-Iwashita A<sup>1)</sup>, Itokawa N<sup>1)</sup>, Kondo C<sup>1)</sup>, Fujimori S<sup>1)</sup>, Tsuruoka S<sup>1)</sup>, Iwakiri K<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> Nippon Med Sch). Epidemiological survey of patients with hemodialysis complicated by hepatitis C in Japan. *Ther Apher Dial* 2019; 23(1): 44-8.
- 12) Takaishi S, Saito S, Kamada M, Otori N, Kojima H, Ozawa K<sup>1)</sup>, Takaiwa F<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> NARO). Evaluation of basophil activation caused by transgenic rice seeds expressing whole T cell epitopes of the major Japanese cedar pollen allergens. *Clin Transl Allergy* 2019; 9: 11.
- 13) Matsuura R, Hamano SI, Iwamoto T, Shimizu K, Ohashi H. First patient with salla disease confirmed by genomic analysis in Japan. *Pediatr Neurol* 2018; 81: 52-3.
- 14) Takahashi D<sup>1)</sup>, Suzuki K<sup>1)</sup>, Sakamoto T (Chiba Inst Tech), Iwamoto T, Murata T<sup>1)</sup>, Sakane F<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> Chiba Univ). Crystal structure and calcium-induced conformational changes of diacylglycerol kinase  $\alpha$  EF-hand domains. *Protein Sci* 2019; 28(4): 694-706.

## II. 総 説

- 1) Ikeda K, Tojo K, Manome Y. Expression and role of corticotropin - releasing Hormone system in malignant cancers. *Japan Journal of Medicine* 2018; 1(3): 158-63.
- 2) Ikeda K, Tojo K, Manome Y. Intracellular transport of urocortin I in cancer cells. *British Journal of Cancer Research* 2018; 1(1): 101-3.

## III. 学会発表

- 1) Manome Y, Soumura H. Nucleotide sequences of *Genus Nycticebus*. International Meeting on Slow Loris Research and Conservation. Bogor, Dec.
- 2) Ikeda K. Systemic and Pheripheral Response System against Stress. International Meeting on Slow Loris Research and Conservation. Bogor, Dec.
- 3) 神谷 育, 池田恵一, 藤岡宏樹, 馬目佳信. 和菓子の餡のポリフェノール量と抗酸化作用. 第18回 Conference for BioSignal and Medicine (CBSM) 2018. 鎌倉, 10月.
- 4) 立花利公, 浅野友希, 馬目佳信. 動物組織のグルタルアルデヒド固定試料の凍結置換固定法. 日本顕微鏡学会第74回学術講演会. 久留米, 5月.
- 5) Igarashi-Takeuchi H, Tachibana T, Numabe Y. Effect of smoking cessation on human gingival epithelial cells. 96th General Session & Exhibition of the IADR (International Association for Dental Research) and IADR Pan European Regional Congress. London, July. [96th General Session & Exhibition of the IADR and IADR Pan European Regional Congress Program Book 2018; 246]
- 6) 五十嵐 (武内) 寛子, 立花利公, 沼部幸博. 禁煙がヒト歯根膜由来血管内皮細胞に与える効果について. 第12回日本禁煙学会学術総会. 高松, 11月. [第12回日本禁煙学会学術総会プログラム・抄録集 2018; 63]
- 7) Takeuchi-Igarashi H, Tachibana T, Numabe Y. Effect of smoking inflammatory response to smoking

- cessation on human gingival epithelial cells. 第66回国際歯科研究学会日本部会総会・学術大会. 札幌, 11月. [第66回国際歯科研究学会日本部会総会・学術大会プログラム2018:110]
- 8) 重谷安代, 立花利公, 岡部正隆. ポリプレテスの側線感丘後方移動時の基底膜の変化. 第124回日本解剖学会総会全国学術集会. 新潟, 3月.
- 9) 加藤慶三, 安部 宏, 佐藤祥之, 井家麻紀子, 埜紀子, 米澤 健, 伊藤禎浩, 清水晶平, 遠藤慎治, 坪田昭人. 血小板減少を伴う肝硬変患者に対するルストロンボパグの効果. 第54回日本肝臓学会総会. 大阪, 6月.
- 10) 加藤慶三, 安部 宏, 井家麻紀子, 埜紀子, 米澤健, 清水晶平, 遠藤慎治, 松尾亮太, 坪田昭人. 肝性脳症に対するリファキシミンの有効性・安全性の検討. 第22回日本肝臓学会大会. 神戸, 11月.
- 11) ウーチェン, 岩本武夫, ホセインモハンマドアリフ, 宮島任司, 秋山けい子, 柳澤比呂子, 五十嵐純子, 衛藤義勝. ファブリー病患者の重症度・年齢・酵素補充療法による抗体価と血漿・血清中も LysoGb3 との相関関係. 第60回日本先天代謝異常学会総会. 岐阜, 11月.
- 12) 板垣里奈, 岩本武夫, ホサインモハンマドアリフ, 柳澤比呂子, 宮島任司, ウーチェン, 秋山けい子, 新宅治夫, 五十嵐純子, 衛藤義勝. DBSによるてんかん患者の神経セロイドリポフスチン症 (NCL) I, II 型ハイリスクスクリーニングおよび病態解析. 第60回日本先天代謝異常学会総会. 岐阜, 11月.
- 13) 宮島任司, Hossain MA, Chen W, 柳澤比呂子, 秋山けい子, 五十嵐純子, 岩本武夫, 衛藤義勝. 5歳から13年間酵素補充療法したファブリー病男児2名の酵素補充療法の効果—臨床所見と皮膚生検での効果判定—. 第60回日本先天代謝異常学会総会. 岐阜, 11月.
- 14) Hossain MA, Chen W, Akiyama K, Miyajima T, Iwamoto T, Eto Y. Ten-year-long ERT shows a poor effect to reduce sphingolipid accumulation in patients with Fabry disease. 第60回日本先天代謝異常学会総会. 岐阜, 11月.
- 15) Hossain MA, Chen W, Yanagisawa H, Akiyama K, Itagaki R, Eto K, Miyajima T, Iwamoto T, Eto Y. Inter and intragenic methylation of GLA gene cause massive sphingolipid accumulation and severe phenotypes in heterozygous Fabry females. 日本人類遺伝学会第63回大会. 横浜, 10月.
- 16) Itagaki R, Endo M, Yanagisawa H, Hossain MA, Akiyama K, Miyajima T, Wu C, Iwamoto T, Igarashi J, Shintaku H, Eto Y. Neuronal ceroid lipofuscinosis (NCL) types 1 and 2: enzyme characteristics of PPT1 and TPP1, and their high risk and newborn screenings. 15th Annual WORLDSymposium 2019. Orland, Feb.
- 17) Miyajima T, Yanagisawa H, Hossain MA, Wu C, Iwamoto T, Eto Y. Generation of iPS cell derived from skin fibroblasts of patients with Fabry disease using RNA-reprogramming. 15th Annual WORLD-Symposium 2019. Orland, Feb.

#### IV. 著 書

- 1) 池田恵一. 第6章: 内分泌・栄養・代謝系 8. 骨粗しょう症の薬物治療, 9. ビタミンの欠乏と過剰. 石井邦明 (山形大), 西山 成 (香川大) 編. カラー新しい薬理学. 東京: 西村書店, 2018. p.241-55.

## 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ツェツェバエ (*Glossina* spp.) によって媒介される人と家畜の致死性の原虫感染症である。アフリカトリパノソーマ原虫は、細胞表面蛋白質の高頻度な抗原変異により宿主の免疫を回避する。このため、アフリカトリパノソーマ症に有効なワクチンは存在しない。原虫の発育ステージ間の細胞分化は、アフリカトリパノソーマ症制御法を開発する上で有望な標的と目されるが、その分子メカニズムは未解明である。我々は全発育ステージの *in vitro* 培養が可能な *Trypanosoma congolense* を用いて、ベクターステージから宿主ステージへの細胞分化の分子メカニズムの解明を目指している。ベクターステージであるメタサイクリック型を分離し、血流型への細胞分化を誘導した。表現型の変化を指標に細胞分化を確認しながら経時的に原虫細胞を回収した後、蛋白質発現の質的・量的な変動を LC-MS/MS を用いて網羅的に解析した。その結果を基に、プロテオミクス統計解析ソフトウェアを用いた解析を実施し、発現に変動が認められた蛋白質をピックアップした。細胞分化の進行に伴い発現量に変化が認められた蛋白質には、鉄イオンの取り込みに関与すると予想される蛋白質やミトコンドリアの電子伝達系に関係すると予想される蛋白質などがあったが、生物機能未知な蛋白質も相当数存在した。今後、これらの局在や生物機能等に関する詳細な解析を実施し、アフリカトリパノソーマ原虫の細胞分化の分子メカニズム解明に向けた研究を展開していく予定である。

#### II. コモンマーモセットの術後悪心嘔吐に関する研究

コモンマーモセット (*Callithrix jacchus*) は、霊長類でありながら小型で、繁殖効率もよく高度な社会性をもったユニークな実験動物である。他の動物種同様にマーモセットにおいても多くの実験系で麻酔が必須となるが、マーモセットでは麻酔合併症として導入時および覚醒時にしばしば嘔吐が認められる。こうした半覚醒下での嘔吐は誤嚥性肺炎などの致命的な病態につながるため、確実なコントロール

が必要である。そこでまず我々は、多変量解析によるマーモセットにおける術後悪心嘔吐 (Post Operative Nausea and Vomiting: PONV) のリスク因子の探索を行った。その結果、雌、若年、全身麻酔、Isoflurane の使用、長時間麻酔の 5 項目において、有意な PONV 発症率の増加を認めた。またこれらのリスク因子の重複によっても PONV 発症率は増加した。これらのリスク因子はヒトに類似しており、マーモセットにおける PONV がヒトと類似した機序で起きている可能性が示唆された。現在は機序の異なる数種の制吐剤による嘔吐のコントロール法を検討している。

#### 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新規予防・治療法の確立が強く望まれている。マラリア原虫はアミノ酸合成経路の大部分を欠損しており、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。宿主とマラリア原虫との相互作用についての理解を深めるため、我々は宿主の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。脳性マラリアのモデルマウス C57BL/6J を用いた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、脳に寄生する原虫数は変化しないにも関わらず、マウス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、Evans blue 法を用いた脳性マラリアの重症度解析において、通常食投与群とイソロイシン欠損食投与群の間で有意な差は認められなかった。しかし、核磁気共鳴画像法を用いた解析から、イソロイシン欠損食の投与は、嗅球におけるマラリア原虫感染赤血球の集積に起因する炎症反応に対して抑制効果を有することを見出した。これらの結果は、アミノ酸を介する脳性マラリア発症機構の存在を示唆するものである。現在はマウスモデルを用いて、イソロイシン欠損状態が宿主血球細胞の形態および脳性マラリアの重症度に与える影響について検討している。

#### 「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。2018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806名(2019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の飼養に対応すると同時に、実験動物福祉の基本理念である3Rsの精神に則って、より少ない動物数で低侵襲的に高機能な解析が実施可能な環境の整備を推し進めている。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・実験室の拡充を推し進め、施設の高機能化を図っている。2018年度は、ユーザーの利便性のさらなる向上のために、動物実験に使用する一般的な消耗品の提供を開始するとともに、実験機器・動物実験室のWeb予約システムを構築した。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)を2回、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4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いくことが望まれる。

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、動物実験委員長の統轄下に、本学動物実験規程に基づいて行われる動物実験教育訓練および動物実験計画審査の講師・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) Sombié A<sup>1)</sup>, Saiki E, Yaméogo F<sup>1)</sup>, Sakurai T, Shirozu T<sup>2)</sup>, Fukumoto S<sup>2)</sup> (<sup>2</sup> Obihiro Univ Agriculture Veterinary Med), Sanon A<sup>1)</sup>, Weetman D<sup>3)</sup>, McCall PJ<sup>3)</sup> (<sup>3</sup> Liverpool Sch Tropical Med), Kanuka H, Badolo A<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> Université Ouaga 1 JKZ). High frequencies of F1534C and V1016I kdr mutations and association with pyrethroid resistance in *Aedes aegypti* from Somgandé (Ouagadougou), Burkina Faso. *Trop Med Health* 2019; 47: 2.

### III. 学会発表

- 1) 小泉 誠. (口頭) 慈恵医大におけるマーモセットを用いたトランスレーショナル研究の実際. 第4回東京慈恵会医科大学・東京理科大学合同シンポジウム. 東京, 9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  
教授：朝倉 正 がんの生化学  
講師：箕輪はるか 放射線化学・生物

### 教育・研究概要

#### I. プロテアソーム阻害剤耐性細胞の上皮間葉転換 (EMT) 誘発機構の解明：CD44 を介したがん幹細胞化の関与

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 細胞は、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がん幹細胞マーカーである CD44 の発現亢進していたのでその関与を検討した。

Ishikawa/EXM 細胞で CD44 の発現亢進が見られ、Ishikawa 細胞ではその発現は見られなかった。発現した CD44 は variant 4 であった。CD44 の発現のない Ishikawa 細胞に CD44v4 を過剰発現させると、ZEB1 の発現が誘発され、それに伴い E-cadherin 発現抑制を引き起こした。一方、Ishikawa/EXM 細胞の CD44 を antisense cDNA により発現抑制すると、ZEB1 の発現が抑制され、それに伴い E-cadherin の発現を引き起こした。また、CD44 発現調節細胞における EXM に対する感受性を調べたところ、CD44 高発現で耐性を獲得し CD44 発現抑制で感受性の回復が認められた。

すでに、ERK1/2 によるシグナル伝達系を介した EMT 誘発経路を確認しているため、今後 CD44 を介した ERK1/2 によるシグナル伝達系の関与について検討していく。

#### II. 癌細胞膜表面高発現糖タンパク質 CD147 を標的とした高分子ミセルによる化学療法の検討

高分子ミセルに抗 CD147 抗体 (aCD147ab) を標識し GSH-DXR を内封したミセル製剤は、aCD147ab の高発現しているヒト類表皮癌細胞 A431 およびヒト子宮癌細胞 Ishikawa に特異的、かつ有効な抗腫瘍効果を示したので、担がんマウスでの in vivo 治療効果検討の準備を進めている。

#### III. 薬剤耐性がん細胞に対するクルクミンによる化学療法

ウコンの成分であるクルクミンは NF- $\kappa$ B と結合している I $\kappa$ B のリン酸化抑制およびクルクミンが持つプロテアソーム阻害作用による I $\kappa$ B 分解抑制作用を介して NF- $\kappa$ B 活性化を抑制する。さらに KRAS-NF- $\kappa$ B の恒常的活性化が起こっている膵がんや肺がんを含むさまざまながん種に対して、NF- $\kappa$ B 抑制を介した抗腫瘍作用を発揮することが報告されている。また、KRAS 変異や p53 変異の有無によって大腸がん細胞株はオキサリプラチンに対する感受性が変わるが、クルクミンの抗腫瘍効果はそれらに左右されないことを示した。一方、当研究室で樹立したプロテアソーム阻害剤 epoxomicin 耐性細胞株 (子宮内膜がん細胞株 Ishikawa) やアドリマイシン耐性株およびシスプラチン耐性株 (卵巣がん細胞株 A2780) に対して、クルクミンは感受性親株と同等に抗腫瘍活性を発揮することを示し、抗がん剤耐性がんに対する有効な治療薬になり得ることを示した。

また、クルクミンは生体利用効率 (バイオアベイラビリティ) が低く、さらに経口摂取では腸管からの吸収時に抗腫瘍活性を有する遊離型クルクミンが代謝を受け活性が低下し、十分な抗腫瘍効果が得られない。そこで、新たに開発した水溶性プロドラッグ型クルクミン：クルクミンモノグルクロニド (CMG) は、従来のクルクミンと比して千倍以上の遊離型クルクミン血中濃度を達成することに成功しており、有効な新規抗がん剤として期待される。

#### IV. 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。試料として西新橋校周辺の苔からオニクマムシ (*Milnesium Tardigradum*) を採取し、また東京都下水道局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 (*Isohypsiobius myrops*) を採取した。X線照射装置 MBR-1520R-3 (Hitachi Power Solutions) により 500Gy の X線をクマムシに照射し、DNAの損傷を Comet Assay Kit ES II (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、解析した。1 試料あたり 1,400 個以上の細胞を分析した結果、ゲスイクマムシでは X 線照射群は未照射群に比べ、テール DNA の比率が 25% 以上増加しており、DNA が損傷を受けたと考えられる。オニクマムシでは 1 試料では 26% の増加がみられたが、別の試料では未照射群と有意な差はなく、DNA の損傷が見られない場合があった。クマムシの種により放射線耐性に差があると考えられ、今後さらに詳細な調査を行う予定である。

#### IV. 放射性降下物の環境中における追跡および測定法の開発

2011 年 3 月に起きた福島第一原子力発電所事故により環境中に放出された放射性物質の分布と挙動について調査を行った。福島県および関東地方から土壌や植物などの環境試料を採取し、放射性セシウム等、放射性物質の定量とイメージングプレートを用いた画像解析を行った。また事故による汚染水の海洋漏洩を受け、海水中の放射性ストロンチウムの安全かつ簡易・迅速な分析法を検討した。陽イオン交換樹脂 (Dowex 50W-X8) を充填したカラムにより Ca, Mg 等と分離し、放射性ストロンチウムを炭酸塩沈殿として捕集し、新たに考案したプラスチックシンチレータボトルを用いて、LSC-LB7 (Hitachi) 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 (延べ 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  $0.02 \text{ Bq} \cdot \text{L}^{-1}$  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考えられる。

#### 「点検・評価」

##### 1. 施設

アイソトープ実験研究施設は、本学における放射性同位元素 (RI) を用いた基礎医学・生化学研究の実施と支援を行っている。また、RI を使用しない生化学実験・動物実験・遺伝子組換え実験等も積極的に受け入れている。2018 年度は、12 講座・研究室の 38 名、2 カリキュラムの 12 名の合計 50 名 (うち女性 19 名) が実験・研究を行った。昨年度に比べ、2 講座・研究室が減少し利用者数も 54 名から 50 名へと減少した。RI 受入件数は 5 件と減少し、使用核種は  $^{32}\text{P}$ ,  $^{51}\text{Cr}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{125}\text{I}$  などであり、使用量合計は  $472.4 \text{ MBq}$  であった。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の効果についても研究を進めており、放射線耐性に関わる遺伝子の検索も行っている。

「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。

##### 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 5 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・造血器系」、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、7 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 68 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 2018 年 6 月 10 日に、第 2 回勉強会を 2019 年 3 月 3 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2018年7月27日と2019年2月26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) Asakura T, Yokoyama M, Shiraishi K, Aoki K, Ohkawa K. Chemotherapeutic effect of anti-CD147 antibody labelled micelles encapsulating a conjugate of doxorubicin with glutathione targeting CD147-expressing carcinoma cells. *Anticancer Res* 2018; 38(3): 1311-6.

### III. 学会発表

- 1) 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Ⅲ 天然海水試料への適用. 第55回放射線・アイソトープ研究発表会. 東京, 7月.
- 2) 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Ⅳ プラスチックシンチレータを用いた測定法の性能評価. 第55回放射線・アイソトープ研究発表会. 東京, 7月.
- 3) 箕輪はるか, 加藤結花, 緒方良至. 簡易迅速Sr分析法の天然海水試料への適用. 2018日本放射化学会年会・第62回放射化学討論会. 京都, 9月.
- 4) 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を用いたLSCでのスペクトル解析. 2018日本放射化学会年会・第62回放射化学討論会. 京都, 9月.
- 5) Ogata Y, Kato Y, Minowa H. Measurement method of radiostrontium using plastic scintillator via liquid scintillation system. 2018 IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference. Sydney, Nov.
- 6) 加藤結花, 箕輪はるか, 小島貞男, 緒方良至. 海水中放射性ストロンチウムの簡易・迅速測定法Ⅰ－プラスチックシンチレータボトルを用いた測定法－. 日本放射線安全管理学会第17回学術大会. 名古屋, 12月.
- 7) 緒方良至, 加藤結花, 箕輪はるか, 小島貞男. 海水中放射性ストロンチウムの簡易・迅速測定法Ⅱ－化学分離・試料作製法－. 日本放射線安全管理学会第17回学術大会. 名古屋, 12月.

- 8) 五十嵐淳哉, 張子見, 二宮和彦, 篠原厚, 佐藤志彦, 箕輪はるか, 吉川英樹. 福島県大熊町及び双葉町にて採取した放射性セシウムを含む不溶性粒子の分類. 第20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

脳神経外科学講座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本年度も治療対象症例が確保され、本施設を利用して作製した樹状細胞ワクチンによる治療が継続して行われている。これまでの研究は悪性膠芽腫の成人例のみを治療対象としてきたが、これまでの安全性と有効性を鑑み、本年度より小児の悪性膠芽腫に対しても樹状細胞ワクチン療法の臨床試験が開始された。悪性脳腫瘍領域における小児症例に対する樹状細胞療法の本格的な臨床研究はこれまで国内外でも例がなく、その成果が期待される。

#### 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 in vitro におい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術後の聴力の低下を防止する臨床研究を遂行している。本年度も本施設を利用して対象症例の治療用の鼻粘膜上皮細胞の培養が安全に施行された。

### 〔点検・評価〕

本年度も「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、その作業プロセスも定着している。

西新橋再整備計画により新外来棟の6階に本施設と同様の機能を有する新 cell processing center (CPC) の新設が検討されてきたが、本年度はその具体的な設置計画が大きく進展した。施設のレイアウト、必要機器、必要予算、今後の運営経費などの検討が精力的に進められ、新 CPC に関するグラウンドデザインはほぼ完成したと言える。また、新 CPC の設置、運営の担当者も諸手続を経て内定し、

いよいよ新 CPC 建設に対するスタートを切ることが可能となった年度であった。新 CPC 設置のために尽力した関係各方面のスタッフの努力は評価すべきものと考えられる。新 CPC の設置に伴い、2002 年度より運営されてきた大学 1 号館 13 階の GMP 対応細胞・ベクター産生施設は閉鎖され、新外来棟の新 CPC にその任を譲ることとなる。新 CPC においては管理スタッフなども一新されることが決定しており、これまで当施設で得られた知識と経験を生かして新 CPC においても新たな社会的要請を満たした施設の運営が望まれる。また、新 CPC を活用するためには、学内の新たな細胞治療、再生医療のシーズの開発・発展が何よりも重要と考えられる。

## 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，生体工学，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。本年度も運動中の被験者の上肢、下肢をMRIを用いて計測し、骨格筋の四次元的な変化を開発中の四次元人体モデルと比較、評価した。また、月単位や年単位で変化する人の内部構造をMRIによって安定して計測するための手法の開発も開始した。

#### 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。腹腔内でのロボットの姿勢制御を行うためのオーバーチュープの開発において、ロボットの姿勢の保持と方向転換が可能な力と速度が得られるよう、形状記憶合金を用いた駆動機構の開発を行っている。

#### 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。昨年度から開発が始まった、術中の手術器具の軌跡をシミュレーションシステム上で再現して手術手技を評価するシステム

において、ファントムを用いた評価試験を開始し、経験の有無による手技の違いなどの解析を行っている。また2年度目となった科研費・基盤研究(A)の研究課題である実空間への四次元画像表示システムについては、実験機を用いた評価と問題点の抽出を行い、システムの改良を進めている。

#### 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。本年度はシステムの新しい機能として、術前に計画した切除面を用い、術中の手術器具先端が切除面からどれくらい離れているかを音声と画像で術者に警告するシステムを開発し、ファントムを用いた機能の評価を行った。また婦人科領域の鏡視下手術において、術前のX線CTやMRIデータを用いない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データの解析を行っている。昨年度、環境省からの依頼で開始した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について、事故後のX線CTデータを用いた解析手法の開発も行っている。

#### 「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、講義の最終日には本研究所の施設見学を実施した。講義だけではなかなか分からない実際の研究の現場を見ることで、研究への興味が少しでも湧くようになれば考える。また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システムを用いた歩行動作の解析を行った。具体的な研究課題の設定から実験計画の策定など、学生たちは積極的に取り組み、結果をレポートとしてまとめることができた。大学院教育については社会人大学院生1名の研究指導を行い、研究成果を関連する学

会で発表することができた。またすでに大学院を修了した研究者についても継続して研究を行っており、日本生体医工学会大会の Young Investigator's Award や第7回日本足の外科学会の学術奨励賞を受賞するなど、優れた研究成果を挙げている。

研究については、最終年度となった文部科学省科学研究費・新学術領域研究(研究領域提案型)の「医用画像に基づく計算解剖学の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、5年間の研究成果を年度末の国際シンポジウムで発表することができた。また、2年度目となった科研費・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、教育・研究概要Ⅲで述べたように実験機が完成し、その評価による改良と臨床試験に向けたシステム開発が順調に進んでいる。

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、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進めることができた。

学外への研究成果の発信については、日本学術振興会の「ひらめき☆ときめきサイエンス～ようこそ大学の研究室へ～KAKENHI」で、中学生を対象としたプログラム「ヒトの体を四次的な目で見てみよう」を2018年7月に実施した。実際の研究活動の雰囲気が伝わるようにしながら説明は平易な言葉で理解しやすくなるように心がけ、科学研究への興味をわくように努めた。

本研究所はこれからも学内外の研究者との緊密な共同研究体制を継続していくとともに、国外の同じ領域の研究機関との良い意味での競争力の強化、国際共同研究活動の強化を目指し、今後も努力を続ける所存である。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Yasuda J, Okamoto T, Onda S, Futagawa Y, Yanaga K, Suzuki N, Hattori A. Novel navigation system by augmented reality technology using a tablet PC for hepatobiliary and pancreatic surgery. *Int J Med Robot* 2018; 14(5): e1921.

### III. 学会発表

- 1) Kimura T, Kubota M, Hattori H, Minagawa K, Suzuki N, Hattori A, Marumo K. Evaluation of joint mobility around the cuneiform between hallux valgus and normal feet using 3D analysis system and weight-bearing CT. 2018 International Foot and Ankle Biomechanics Meeting, New York, Apr.
- 2) 木村 正, 窪田 誠, 服部英和, 皆川和彦, 鈴木直樹, 服部麻木, 斎藤 充, 丸毛啓史. 外反母趾足と健常足の第1中足骨の捻れの評価-足部CTと3次元画像解析システムを用いて-. 第91回日本整形外科学会学術集会. 神戸, 5月.
- 3) 服部麻木, 鈴木直樹, 大滝正子, 橋爪 誠(九州大). 四次元人体モデルの開発とMRIによる骨格筋の動態計測. 第57回日本生体医工学会大会. 札幌, 6月.
- 4) 高木偉博, 服部麻木, 鈴木直樹. 超音波を用いた事前データモデルを用いない腹腔鏡手術ナビゲーションの基礎的検討. 第57回日本生体医工学会大会. 札幌, 6月.
- 5) 木村 正, 窪田 誠, 鈴木直樹, 服部麻木, 丸毛啓史. 3次元解析システムと荷重位CTを用いた楔状骨周囲と母趾列の関節可動性の評価-健常足と外反母趾足の比較-. 第57回日本生体医工学会大会. 札幌, 6月.
- 6) 服部麻木, 兼平 卓, 岡本友好, 二川康郎, 恩田真二, 安田淳吾, 矢永勝彦, 鈴木直樹. 開腹下手術の術中ナビゲーションシステムの新しい機能の開発. 第37回日本医用画像工学会大会. つくば, 7月.
- 7) 兼平 卓, 岡本友好, 二川康郎, 阿部恭平, 安田淳吾, 恩田真二, 矢永勝彦, 鈴木直樹, 服部麻木. 位置認識誘導型ナビゲーションシステム (recognized position-guided navigation system) の開発. 第27回日本コンピュータ外科学会大会. 奈良, 11月.
- 8) 後藤駿弥<sup>1)</sup>, 花房昭彦<sup>1)</sup>(<sup>1</sup> 芝浦工業大), 鈴木直樹, 服部麻木. 内視鏡手術ロボット屈曲アシスタクチュエータの開発-複数空室一体型流体駆動アクチュエータの試作-. 第27回日本コンピュータ外科学会大会. 奈良, 11月.
- 9) 木村 正, 窪田 誠, 服部英和, 山下隆之, 雨谷えりか, 池上 拓, 玉川明香, 鈴木直樹, 服部麻木, 丸毛啓史. 荷重位CTと3次元解析システムを用いた外反母趾足と健常足における母趾列の各関節の荷重負荷による変位の解析. 第43回日本足の外科学会学術集会. 木更津, 11月.

### IV. 著書

- 1) 鈴木直樹, 服部麻木. 高次元医用画像工学とその臨床応用. 東京: 誠文堂新光社, 2018.

## 臨床医学研究所

教授：大橋 十也 小児科学, 遺伝子治療, 先天性代謝異常  
教授：佐々木 敬 糖尿病学, 分子遺伝学  
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

2018年度は大橋十也(所長, 兼任), 佐々木敬(副所長, 専任) および渡部文子(専任)のもとに研究・教育が行われた。教員としては永瀬将志(特任助教), 河野 緑(講師, 臨床検査医学講座より出向)ならびに吉澤幸夫教員(臨床医学研究所), 湯本陽子研究技術員(臨床医学研究所)と青木正隆研究技術員(実験動物研究施設), さらに事務員として吉澤麻貴ら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と診療部の研究に対する支援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, 行動学的手法を用いた研究活動を指導した。またMD-PhDコースに進む可能性のある医学科生を1名指導した。さらに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(動脈硬化性疾患リスクとリポ蛋白ほか), 糖尿病・代謝・内分泌内科, 眼科等から登録された教員が一般研究員として存分に活動できるよう支援を行い, 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VOCs由来の物質が400種類以上の揮発性成分として検出され, 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。病態ごとに存在するVOCsの種類は異なることが予想され, この変位の検出は無侵襲の早期診断, 先制医療への応用が期待される場所である。昨年度に引き続いて, 根本昌実教授(葛飾医療センター総合内科)との共同研究により本学倫理委員会の承認のもと, 炎症性病態を持つ患者の呼気VOCsの分析を行った。ガス分析は岩本武夫教授(基盤研究施設(分子細胞生物学))との共同研究にてGC-MSにより行い, 量的, 質的に健常者とは異なるVOCsの探索を行っ

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, 疾患との関連分析は多変量解析を用いた。その結果, これまでのところ, 炎症病態患者において特異的なVOCsのパターン(複数のVOCsが形成するプロファイル)が存在することが明らかになってきた。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。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。生体内においては, この機能は神経性, 微小循環系, ホルモンならびに代謝物質によりfineに調節されているが, この機能の失調は2型糖尿病の原因となる。また神経内分泌腫瘍であるヒトに発生するインスリノーマでは, GSISに観るような生体の恒常性維持のための調節機能は失われて栄養素に非依存的に調節が失われて不適切な過剰分泌を起こす。このことに着目して当該年度においては, 我々の担当した臨床1例について倫理委員会の承認のもと手術材料のインスリノーマからゲノムDNA, total RNA およびタンパク質成分を抽出した。これと対比させながら, 同一人(インスリノーマ患者)のgermlineのゲノムを反映していると考えられる末梢血の有核細胞からのゲノムと比較した。germlineのゲノムの解析としては16億5千万リード・2,480億塩基, インスリノーマのゲノムの解析では19億2千万リード・2,879億塩基の解析を行ったところ, 国際標準UCSC hg19と比較した変異としては血球とインスリノーマ合計で130万箇所, シークエンスの精度の高いリードに限ると54万箇所(以下PASS)があった。またこのPASSのうち, germlineで変異が無く, インスリノーマで変異があるものは67遺伝子で, またPASSのうちインスリノーマで変異が無く, 血球で標準と比較して変異があるものが92遺伝子であった。さらにこのPASSのうち, エクソン部分の変異は90,787箇所, うちPathogenic41箇所, Likely Pathogenic7箇所であることが判明した(但し, これらはgermlineとインスリノーマの双方でUCSC hg19と同様に異なっており, germline由来であると考えられた)。このexon部分の48箇所のvariationと変

位したGSISとの関連性を明らかにすることで、膝島の自己組織化と生体恒常性維持のメカニズムが明らかにできると考えられる。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. 情動行動制御を支える神経回路メカニズムの解明

糖尿病やCOPD、リウマチや炎症性腸疾患など、一見脳とは直接関係しないような様々な慢性疾患において、うつ、不安障害、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が知られ、患者のQOLを大きく損なっている。このような快・不快や好き・嫌いといった情動の制御は、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、その制御破綻が様々な疾患に繋がると考えられるが、その発症機序については未だ不明な点が多い。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脳幹から扁桃体の神経回路に着目した。これまでの研究で、腕傍核から扁桃体中心核への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。2018年度は、直接経路の光遺伝学的操作による人工的な活性化がリアルタイムに忌避信号として機能することを見出した(投稿準備中)。さらに腕傍核が痛みのみならず飢餓や味覚情報、温度や代謝制御など多様な感覚情報の統合の部位となり、経路特異的なシナプス可塑性が異なる感覚情報に伴う情動価値の可塑的変容に関与することを総説にまとめた(Nagase M, et al. Curr Opin Behav Sci 2019)。さらに共同研究として、遺伝子改変マウスを用いた発達障害モデルにおける皮質発生異常とシナプス活動および情動行動の制御破綻、患者由来iPS細胞における同様の遺伝子変異を見出した(投稿準備中)。

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を展開している。当該モデルマウスでは、運動能力および不安様行動には障害が無い一方で、空間記憶および恐怖記憶の形成や想起に顕著な障害があることを見出した。さらに遺伝子治療への試みとして、造血幹細胞に対して強いプレコンディショニングを行った治療群では、記憶学習行動の障害に対して優れた治療効果を認めた一方、マイルドなプレコンディショニングでは有意な治療効果は認められなかった(投稿準備中)。また内科学講座(糖尿病・代謝・内分泌内科)に細胞特異的Creドライバー

マウスの確認と細胞株樹立を目的としてAi14マウスを供与した。Ai14マウスはCreリコンビナーゼ依存的にtdTomatoを発現するレポーターマウスであり、個体レベルでの可視化への貢献が期待できる。以上の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AMED、科研費・基盤研究(B)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膝島研究では、従来のマウスで行った検討に加えヒト膝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。渡部研究グループにおける情動研究では、特定の神経核の特定の細胞種を操作・介入する技術開発が期待される。さらに遺伝子治療研究部との共同研究の推進、東京大学や大阪大学との共同研究など学内外研究室との連携を介した発展が期待される。

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) Sasaki T. Sarcopenia, frailty circle and treatment with sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors. J Diabetes Investig 2019; 10(2): 193-5.
- 2) Saito K, Koido S, Odamaki T<sup>1)</sup>, Kajihara M, Kato K<sup>1)</sup>, Horiuchi S, Adachi S, Arakawa H, Yoshida S, Akasu T, Ito Z, Uchiyama K, Saruta M, Xiao JZ<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> Morinaga Milk Industry), Sato N (Juntendo Univ), Ohkusa T. Metagenomic analyses of the gut microbiota associated with colorectal adenoma. PLoS One 2019; 14(2): e0212406.
- 3) Sasaki T, Sugawara M (Sugawara Clin), Fukuda M (Fukuda Clin). Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor-induced changes in body composition and simultaneous changes in metabolic profile: 52-week prospective LIGHT (Luseogliflozin: the Components of Weight Loss in Japanese Patients with Type 2 Diabetes Mellitus) Study. J Diabetes Investig 2019; 10(1): 108-17.
- 4) Samukawa Y<sup>1)</sup>, Haneda M (Asahikawa Med Univ), Seino Y (Kansai Electric Power Hosp), Sasaki



- T, Fukatsu A, Kubo Y, Sato Y, Sakai S<sup>1)</sup>(<sup>1</sup> Taisho Pharm). Pharmacokinetics and pharmacodynamics of luseogliflozin, a selective SGLT2 inhibitor, in Japanese patients with type 2 diabetes with mild to severe renal impairment. *Clin Pharmacol Drug Dev* 2018; 7(8) : 820-8.
- 5) Miyazawa Y, Takahashi Y, Watabe AM, Kato F. Predominant synaptic potentiation and activation in the right central amygdala are independent of bilateral parabrachial activation in the hemilateral trigeminal inflammatory pain model of rats. *Mol Pain* 2018; 14 : 1744806918807102.
- 6) Kinoshita M (Toray Industries), Yokote K (Chiba Univ), Arai H (Natl Ctr Geriatrics Gerontology), Iida M (Gifu Pref General Med Ctr), Ishigaki Y (Iwate Med Univ), Ishibashi S (Jichi Med Univ), Umemoto S (Hiroshima Univ), Egusa G (Egusa Genshi Clin), Ohmura H<sup>1)</sup>, Okamura T (Keio Univ), Kihara S (Osaka Univ), Koba S<sup>2)</sup>, Saito I (Ehime Univ), Shoji T (Osaka City Univ), Daida H<sup>1)</sup>(<sup>1</sup> Juntendo Univ), Tsukamoto K<sup>3)</sup>, Deguchi J (Saitama Med Ctr), Dohi S (Mitsui Chemicals), Dobashi K<sup>2)</sup>(<sup>2</sup> Showa Univ), Hamaguchi H (Kita-Harima Med Ctr), Hara M<sup>3)</sup>(<sup>3</sup> Teikyo Univ), Hiro T (Nihon Univ), Biro S (Tsukase Health Care Hosp), Fujioka Y (Kobe Gakuin Univ), Maruyama C (Japan Women's Univ), Miyamoto Y (Natl Cerebral Cardiovascular Ctr), Murakami Y (Toho Univ), Yokode M (Kyoto Univ), Yoshida H, Rakugi H<sup>4)</sup>, Wakatsuki A (Aichi Med Univ), Yamashita S<sup>4)5)</sup>(<sup>4</sup> Osaka Univ, <sup>5</sup> Rinku General Med Ctr) ; Committee for Epidemiology and Clinical Management of Atherosclerosis. Japan Atherosclerosis Society (JAS) Guidelines for Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Diseases 2017. *J Atheroscler Thromb* 2018; 25(9) : 846-984.
- 7) Kanai T, Ito Z, Oji Y<sup>1)</sup>, Suka M, Nishida S<sup>1)</sup>, Takakura K, Kajihara M, Saruta M, Fujioka S, Misawa T, Akiba T, Yanagisawa H, Shimodaira S (Kanazawa Univ), Okamoto M<sup>1)</sup>, Sugiyama H<sup>1)</sup>(<sup>1</sup> Osaka Univ), Koido S. Prognostic significance of Wilms' tumor 1 expression in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma. *Oncol Lett* 2018; 16(2) : 2682-92.
- 8) Seino Y (Kansai Electric Power), Sasaki T, Fukatsu A, Imazeki H, Ochiai H, Sakai S (Taisho Pharm). Efficacy and safety of luseogliflozin added to insulin therapy in Japanese patients with type 2 diabetes : a multicenter, 52-week, clinical study with a 16-week, double-blind period and a 36-week, open-label period. *Curr Med Res Opin* 2018; 34(6) : 981-94.
- 9) 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.

## II. 総 説

- 1) Yanai H (Kohnodai Hosp), Yoshida H. Beneficial effects of adiponectin on glucose and lipid metabolism and atherosclerotic progression : mechanisms and perspectives. *Int J Mol Sci* 2019; 20(5) : 1190.
- 2) Yoshida H. An intriguing and important concept relevant to oxidized low-density lipoprotein and atherogenesis is still problematic for its contribution to the better understanding of clinical atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb* 2018; 25(10) : 1007-8.
- 3) 吉田 博. 疾患対策の最新動向 動脈硬化性疾患予防のための脂質異常症診療ガイド2018 主な改訂点と背景. *循環 plus* 2018; 19(2) : 7-9.
- 4) 吉田 博. 【診断と治療のABC [138] 高TG血症】(第4章) 管理・治療 高TG血症の管理と治療 治療薬剤 スタチン. *最新医* 2018; 別冊高TG血症 : 143-8.
- 5) 廣渡祐史 (埼玉県立大), 真仁田大輔 (東ソー), 吉田 博. 脂質関連マーカーのUpdate 陰イオン交換クロマトグラフィーによるリポ蛋白分析の技術と臨床応用. *臨病理* 2018; 66(4) : 445-6.
- 6) 吉田博. 【実地臨床に活かす「動脈硬化性疾患予防ガイドライン」】FH以外の原発性脂質異常症に新ガイドラインを活かす. *Mebio* 2018; 35(3) : 84-9.
- 7) 柳内秀勝 (国府台病院), 吉田 博. 【脂質代謝異常と循環器疾患】識る 続発性脂質異常症と動脈硬化. *Heart View* 2018; 22(7) : 644-9.
- 8) 吉田 博. 動脈硬化性疾患のリスク評価と管理 動脈硬化性疾患予防ガイドライン2017年版の改定ポイント オープニング・リマークス. *日冠疾患誌* 2018; 24(1) : 11-2.
- 9) 藤本 啓. 【ラ氏島の生物学】特集にあたって. *糖尿病* 2018; 61(2) : 35.
- 10) 塩崎正嗣, 藤本啓. 【ラ氏島の生物学】糖尿病における $\alpha$ 細胞量調節とグルカゴン分泌制御編. *糖尿病* 2018; 61(2) : 42-4.

## III. 学会発表

- 1) 平石千佳, 吉田 博, 小峯直彦, 長谷川智子, 藤本 啓. 臨床検査から見た高齢者腎臓病の評価. 第61回日本糖尿病学会年次学術集会. 東京, 5月.
- 2) 芳村浩明, 堀 淑恵, 山川奈菜子, 丹野純子, 中川知佐子, 長谷川智子, 吉田 博, 増岡秀一. 当院における照射洗浄血小板-LR「日赤」の使用状況. 第66

- 回日本輸血・細胞治療学会総会, 宇都宮, 5月.
- 3) 藤本 啓. (シンポジウム2: グルカゴンはどこまで判ったか) Pkcdelta-dependent glucagon secretion in pancreatic alpha cells. 第61回日本糖尿病学会年次学術集会, 東京, 5月.
  - 4) 安藤精貴, 西村理明, 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薬物療法の種類とインスリン再開の関連についての検討. 第61回日本糖尿病学会年次学術集会, 東京, 5月.
  - 5) 渡部文子. 痛みから捉える情動記憶の神経回路メカニズム. 第1193回生物科学セミナー(東京大学大学院理学系研究科生物学専攻), 東京, 6月.
  - 6) Watabe A. (Symposium: Forming and Reforming Aversive Emotional Memories) Neuronal circuits underlying emotional memories. 第41回日本神経科学大会, 神戸, 7月.
  - 7) Watabe A. Neuronal circuits underlying the regulation of aversive valence. 第10回光操作研究会・第2回脳情報動態合同国際シンポジウム, 東京, 7月.
  - 8) 吉田 博. (合同シンポジウム1: 日本臨床検査医学会合同シンポジウム Lp(a)の新展開) 動脈硬化性疾患リスク因子Lp(a)の構造と代謝. 第50回日本動脈硬化学会総会・学術集会, 大阪, 7月.
  - 9) 菱木光太郎, 丹野純子, 堀口久孝, 齊藤正二, 長谷川智子, 吉田 博. 中央検査部血液検査業務におけるインシデント事例再発防止の取り組み. 第58回成医学会柏支部例会, 柏, 7月.
  - 10) 吉田 博. (シンポジウム5: 日本未病システム学会共催シンポジウム) 食後高脂血症と未病対策. 第58回日本臨床化学会年次学術集会, 名古屋, 8月.
  - 11) 渡部文子. 正と負の情動を担うシナプス制御機構とその破綻. 第2回和光精神神経談話会, 湯河原, 8月.
  - 12) Shimizu A, Horino T, Hosaka Y, Hoshina T, Nakaharai K, Lee K, Miyajima M, Nakazawa Y, Yoshida M, Yoshida H, Hori S. Predictive factors for metastatic infection in patients with bacteremia caused by *Staphylococcus aureus*. ID Week 2018. San Francisco, Oct.
  - 13) 吉田 博. (会長講演) 健康長寿と歩む未病へのアプローチ~脂質異常症と動脈硬化の視座から~. 第25回日本未病システム学会学術総会, 東京, 10月.
  - 14) 平石千佳, 吉田 博, 佐藤 亮, 小峯直彦, 長谷川智子, 藤本 啓. 臨床検査値から見た高齢者の糖尿病腎症の評価. 第25回日本未病システム学会学術総会, 東京, 10月.
  - 15) 佐藤 亮, 大原布由美, 平石千佳, 真仁田大輔, 廣渡祐史, 田中 明, 吉田 博. 女性の減量ダイエットによる各リポ蛋白のコレステロールおよび $\alpha$ トコフェロールへの影響. 第65回日本臨床検査医学会学術集会, 東京, 11月.
  - 16) 小島貴衣, 鈴木亮平, 鶴川治美, 佐藤 亮, 菱木光太郎, 堀口久孝, 齊藤正二, 長谷川智子, 平石千佳, 吉田 博. 全自動化学発光免疫測定装置 (ARCHITECT) を用いた尿中NGALの院内実施に向けた基礎的検討. 第65回日本臨床検査医学会学術集会, 東京, 11月.
  - 17) 渡部文子. 味覚情動の形成と変容を支える神経回路基盤. 第11回香りと味に関する産学フォーラム, 東京, 11月.
  - 18) 後藤萌子, 市村奈津子, 矢ヶ部美也子, 永野裕子, 長谷川智子, 吉田 博. 当院における *Clostridium difficile* 検査運用法の評価. 第59回成医学会柏支部例会, 柏, 12月.
  - 19) Watabe A. (Amygdala Neuronal Circuits in Adaptive Behaviors) Neuronal circuits underlying regulation of aversive valence in mice. The 9th FAOPS (Federation of the Asia and Oceanian Physiological Societies) Congress in conjunction with the 96th Annual Meeting of the Physiological Society of Japan. Kobe, Mar.
- #### IV. 著 書
- 1) 吉田 博. 第3章: 生化学検査 I. 宮澤幸久(帝京大), 米山彰子(虎の門病院) 監修. 日本臨床検査医学会編集協力. 最新検査・画像診断事典: 保険請求・適応疾患がすべてわかる. 2018-19年版. 東京: 医学通信社. 2018. p.52-82.
  - 2) 日本動脈硬化学会編(荒井秀典委員長, 横手幸太郎副委員長, 飯田真美, 石橋 俊, 稲垣恭子, 大村寛敏, 岡村智教, 北川一夫, 木原進士, 齊藤 功, 澤田 亨, 庄司哲雄, 代田浩之, 塚本和久, 出口順夫, 土橋一重, 野原 淳, 浜口浩敏, 原 真純, 枇榔貞利, 増田大作, 丸山千寿子, 三井田孝, 吉田 博, 楽木宏美, 若槻明彦委員). 脂質異常症診療ガイド: 動脈硬化性疾患予防のための. 2018年版. 東京: 日本動脈硬化学会, 2018.

# 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・疼痛科学  
(神経科学研究部)  
教授：大橋 十也 遺伝子治療  
(遺伝子治療研究部)  
教授：上園 晶一 麻酔科学  
(麻酔科学講座)

### 教育・研究概要

本学先端医学推進拠点群の第1号である痛み脳科学センターは、文部科学省2013年度～2017年度「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」(S1311009)の支援を受けて痛み脳科学研究を推進する拠点組織として2014年4月に発足した。同事業は2017年度で終了し、研究成果報告書(2018年度)を文部科学省に提出するとともに同報告書を痛み脳科学センターホームページにおいて公表した。

本学先端医学推進拠点群の規程に従い、痛み脳科学センターは、痛み関連の研究を推進する研究拠点として存続し、学内、学外のさまざまな研究者が個々に多種の競争的研究費の支援を受けて研究活動を推進した。特に、痛みを重要な臨床ならびに神経機能上の問題としてとらえる研究者によってⅠ. 共同研究活動、Ⅱ. セミナー、勉強会などの活動、Ⅲ. 対外的広報活動、などが推進された。

このような活動には、神経科学研究部、遺伝子治療研究部、再生医学研究部、臨床医学研究所、麻酔科学講座、整形外科講座、リウマチ・膠原病内科、糖尿病・代謝・内分泌内科、薬理学講座、産婦人科学講座、皮膚科学講座などの教員、大学院生、および、医学科学生などが参加し、これらを中心とした共同研究を推進する拠点として機能した。また、上記事業で揃えられた研究機器類は、ほぼフル稼働の状態である多くの部門の研究者によって継続的に活用された。2018年度以降、対外的に「痛み脳科学センター」の所属での発表・発現・原稿執筆・メディア活動などを行ってきた。なお、これらの本学各部署によって本センターの一環として推進された研究活動・成果は個々の部署の報告に記されており本項においては重複的に紹介しない。

### 「点検・評価」

文部科学省私立大学戦略的研究基盤形成支援事業としての支援が終了したため、2018年度には財務的・人事的支援なく活動を継続した。本事業は、文部科学省によって発展的に打ち切れ、2016年度より私立大学研究ブランディング事業として新たな応募を開始したが、この新事業では、同一大学が複数の事業を推進できないという制約があり、本「痛み戦略」課題採択時点で5課題採択されていた本学にとっては大幅な公的研究費補助の減少となった。大学全体の研究活動の低活性化を懸念する。加えて、この経緯から、既採択課題への中間評価・事後評価が中止された。本課題は、中間報告提出後、「計画通りの継続可」との評価で、最終年度まで申請時計画通りの支援を受けて活動を全うし、事後報告書の提出に至ったものの、事後評価はなく、拠点の形成から研究成果まで、事業の目的と申請した計画に適合した多くの成果を上げたにもかかわらず、それらに対する公的な評価が行われなかったことは遺憾であるとともに、公的財源に基づく事業として問題がある。自己評価では、5段階のA評価相当の成果を上げたと自負している。

さらに、私立大学研究ブランディング事業そのものが、文部科学省幹部職員の事案によって2018年度で中断終了し、私立大学への研究支援そのものが混乱している状況である。すでに5年間の国際的研究活動によって、日本でもユニークな「痛み脳科学」の研究拠点としての基盤を確立するとともに、本学の特色を生かした臨床医学・基礎医学融合型研究推進体制を確立した本センターの基盤をもとに、さらなる研究支援の獲得を目指して活動を続けている。

本センターは専任の教職員を置かず、痛み脳科学関連領域の研究を推進する学内外の研究活動がその業績である。加えて、下記のような対外的活動の展開によって本学痛み脳科学センターとしての社会貢献を進めた。

1. 文部科学省課題解決型高度医療人材養成プログラム「慢性の痛みに関する教育プログラムの構築」への参加

この5大学連携プログラムに、本学からは本センター上園晶一教授を中心にしたチームで参画している。本年度公開されたe-learning教材において、「慢性痛管理学コース」Ⅰ. 疼痛基礎学 ②痛みの解剖

生理学 I-②-5 痛みの病態生理-中枢-痛みと情動(加藤総夫)をはじめ、本センターの近藤一郎教授、下山直人教授が教材作成に協力した。

## 2. 新聞記事での紹介

本センターの活動が以下の新聞報道によって国際的に紹介された。

- ・ Note of caution from land of rising sun: pain affects brain. The Tribune 2019年11月29日
- ・ 長引く痛み チームで診療. 日本経済新聞 2018年4月23日15面

## 3. ラジオ放送に協力

以下の放送で本センターの活動を紹介した。

- ・ NHK マイあさラジオ 健康ライフ「長引く痛み①～⑤」2018年11月放送(放送内容はホームページ <http://www.nhk.or.jp/radio/magazine/detail/r-asa20181105.html>～[r-asa20181109.html](http://www.nhk.or.jp/radio/magazine/detail/r-asa20181109.html)で紹介されている)

## 研究業績

### II. 総説

- 1) 加藤総夫. 【がん疼痛マネジメント】(第VII章) ステップアップ 痛みはどこにあるだろうか? がん看護 2018; 23(2): 278-80.

### V. その他

- 1) 加藤総夫. 【「痛み」の正体を探る】慢性疼痛は脳が作り出す. 医歯協 MATE 2018; 308: 7-11.

## 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

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. ボルバキアによる宿主母性 RNA と RNA ウイルスの制御

節足動物に広く感染する細胞内共生細菌ボルバキアは、宿主の雌化、雄殺し、細胞質不和合性といった性・生殖攪乱や、RNA ウイルスの増殖抑制を引き起こす。我々は、ボルバキアがショウジョウバエ雌の生殖細胞で、母性 RNA-タンパク質複合体 P body の働きを攪乱することを明らかにしたが、この機構がボルバキアによる多彩な宿主操作の基盤となる可能性について検証を行った。特に、ボルバキアが標的とする宿主雌生殖細胞の P body 構成因子について、ボルバキアによる RNA ウイルスの増殖抑制への関与について検討した。その結果、ヤブカ培養細胞にて Dengue ウイルス複製サイトに複数の P body 因子が集積することが明らかとなった。また、母性 RNA-P body 相互作用攪乱に関与するボルバキアタンパク質 TomO によって Dengue ウイルスの増殖が抑制された。加えて、ボルバキアは Dengue ウイルス複製初期のウイルス RNA の動態に影響を与え、TomO も同様の効果を示すことが明らかとなった。

#### II. ヒトスジシマカ卵の越冬メカニズムにおける遺伝的基盤の解明

越冬は、冬季に気温が低下する高緯度地域の生物一般に観察される現象である。ヤブカの一つであるヒトスジシマカはアジアに広く生息するが、東南アジアなどの熱帯地域に棲むものは、通年で卵から成虫までの生活環を繰り返す一方、温帯地域に棲む同種は、晩秋に越冬卵を形成する。越冬卵の内部では一齢幼虫まで発生が進行するが、そこで一旦発育を停止し、気温が上昇する初夏になって初めて孵化する。この間、低温、乾燥、飢餓などのストレスに耐性を示す。ヒトスジシマカ卵の越冬メカニズムを解明するため、我々は異なる2系統(温帯系統と熱帯系統)の存在に着目した。日本とマレーシアでそれぞれ採取された系統について、越冬条件下で飼育後に産卵させ、その孵化率を調べた。その結果、マレーシア系統の卵は82%が孵化したが、日本系統の卵

では1%未満であり、ほぼ全てが越冬卵として形成された。このことから、前者は熱帯系統、後者は温帯系統であることが示された。次に、これら2系統において、RNA-seqにより経時的・網羅的に胚発生期の遺伝子発現変化を比較したところ、ストレス耐性遺伝子などの候補が同定された。その上、孵化行動への神経伝達制御系の重要性から、神経ペプチド関連遺伝子群の変動に注目した。キイロショウジョウバエの神経ペプチドとその受容体遺伝子のうち、33個についてRNAiによる機能阻害を行ったところ、正常な胚発生に必須な9個の遺伝子が同定された。これらに対応するヒトスジマカ相同分子の中で、温帯系統の越冬卵と、熱帯系統の通常卵の間で著しく発現量が異なるのは、*capa* 遺伝子のみであった。現在、CRISPR/Cas 9システムにより、温帯系統の*capa* 遺伝子ノックアウト系統の確立を試みており、今後*capa* 遺伝子の越冬卵形成及び維持への機能を評価したい。

#### 「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。本年度は、本センターが中心となって獲得したAMEDの大型研究費の4年度目にあたる。ポストドク研究者1名・大学院生1名を新たにに加え、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2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2回)。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) Sombié A<sup>1)</sup>, Saiki E, Yaméogo F<sup>1)</sup>, Sakurai T, Shirozu T<sup>2)</sup>, Fukumoto S<sup>2)</sup>(<sup>2</sup> Obihiro Univ Agriculture Veterinary Med), Sanon A<sup>1)</sup>, Weetman D<sup>3)</sup>, McCall PJ<sup>3)</sup>(<sup>3</sup> Liverpool Sch Tropical Med), Kanuka H, Badolo A<sup>1)</sup>(<sup>1</sup> Université Ouaga 1 JKZ). High frequencies of F1534C and V1016I kdr mutations and association with pyrethroid resistance in *Aedes aegypti* from Somgandé (Ouagadougou), Burkina Faso. Trop Med Health 2019; 47: 2.

### II. 総説

- 1) 小田川太一, 嘉糠洋陸. 保育と保健最新情報なぜ蚊は血を吸うのか 蚊の行動と感染症. 保育と保険 2018; 24(2): 54-5.

### III. 学会発表

- 1) Kanuka H. Dissecting molecular mechanism of blood sucking behavior in *Aedes aegypti*. Symposium on Mosquito Sensory Biology and Control. Zhunan, Aug.
- 2) Kanuka H. Boosting new arms to tackle pathogen-vector insects. 第17回あわじ感染と免疫国際フォーラム. 淡路, 9月.
- 3) Kanuka H. Dissecting molecular mechanism of blood sucking behavior in *Aedes aegypti*. The 2nd International Conference for Vector-borne Diseases. Shenzhen, Oct.
- 4) Chen X, Matsuzaki Y, Yamaji K, Aiuchi D, Kanuka H. Dissecting molecular interaction between entomopathogenic fungi and mosquito. 第41回日本分子生物学会年会. 横浜, 11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。私立大学研究ブランディング事業における本センターの主な研究テーマは、疲労を予防・回復させることで疲労に対するレジリエンスを強化できる栄養成分の同定、疲労および疲労が危険因子となる疾患の発症機構の解明、疲労に対する運動療法の客観的効果の判定とより効果的な運動療法の開発となっている。

#### II. 研究テーマ

1. 唾液中 HHV-6, 7 による疲労測定法の確立
2. 疲労のシグナル伝達経路と原因物質の解明

3. 疲労回復因子の同定と疲労回復機構の解明
4. 疲労によるうつ病発症機構の解明
5. 疲労のアルツハイマー病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. 運動負荷及びうつ病患者における疲労の分子機構 真核生物翻訳開始因子(eIF)2 $\alpha$ リン酸化関連シグナルの検討

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、ストレス応答機構として知られる eIF2 $\alpha$  のリン酸化が疲労によって生じることを動物モデルで示した。しかし、ヒトの疲労において eIF2 $\alpha$  リン酸化関連シグナルの関与は明らかでない。そこで、本研究では、運動負荷による急性の疲労負荷及び、易疲労感を感じるうつ病患者において、eIF2 $\alpha$  リン酸化関連シグナルの変化を検討した。

基礎疾患のない健康な者にエルゴメーターを用いて、無酸素性代謝閾値(AT)80%の強度で4時間運動負荷を与えた。さらに、うつ病患者、運動負荷前の健常人を対象とした。

全血から RNA を精製し、real-time RT-PCR 法で、eIF2 $\alpha$  のリン酸化によって上昇することが知られる ATF3 及び eIF2 $\alpha$  脱リン酸化酵素である GADD34 の mRNA 変化を定量した。この結果、急性の運動負荷にて、ATF3 及び GADD34 mRNA は負荷前と比較し有意に上昇した。それに対して、うつ病患者では健常人と比較し、ATF3 mRNA の有意な変化を認めなかったが、GADD34 mRNA の低下を認めた。

ATF3, GADD34 の上昇は eIF2 $\alpha$  のリン酸化が生じていることを示し、eIF2 $\alpha$  リン酸化関連シグナル

はヒトの疲労においても関与することが示された。また、ATF3の測定は、急性疲労の客観的評価としても有用となることが示唆された。さらに、うつ病患者ではGADD34が低下していることから、eIF2 $\alpha$ 脱リン酸化能が低下し、eIF2 $\alpha$ のリン酸化が生じやすい状態であることが示唆された。eIF2 $\alpha$ リン酸化関連シグナルが急性の疲労のみならず、病的疲労を生じるうつ病患者においても関連することが示唆された。

## 2. 乳酸が疲労メカニズムに与える影響の解析

乳酸は1808年に運動に伴って筋肉から生成されることが報告されて以来、長年疲労との関連が指摘されている物質である。以前は運動の強度依存的に増加する乳酸が筋肉のアシドーシスを引き起こし、疲労を誘導すると考えられていた。しかし近年、乳酸はpHやエネルギーのバランサーとして寄与し、「シグナル伝達分子」として運動への適応力（疲労回復）に関与していると考えられるようになった。しかしながら、疲労のメカニズムがこれまで不明であったため、乳酸と疲労の関連性を明確に示す証拠は得られていない。我々は、疲労および疲労回復のマーカーとなる因子の特定に成功したので、乳酸がどの様に疲労のメカニズムに関与しているのかを明らかにすることを目的とした。

血液中の乳酸が疲労に寄与するかどうかを検討するため、マウスに乳酸を静脈投与し、疲労因子の発現を解析した。この結果、血液中への乳酸の投与が肝臓で酸化ストレスを誘導し、疲労シグナル伝達が誘導されることが分かった。

## 「点検・評価」

現在、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」の研究遂行に向けて全力で取り組んでいる。疲労の分子メカニズムの解明を推進によって、栄養成分や運動療法が疲労に与える影響を客観的に判定することが可能となった。このことにより、本当に疲労を軽減できる栄養成分の同定や、科学的根拠を持つ運動療法の開発に寄与する手段を得ることができた。

## 安定同位体医学応用研究センター

教授：松浦 知和

教授：岩本 武夫

教授：岡野 孝

教授：高田 耕司

教授：中田 浩二

准教授：草刈洋一郎

## 教育・研究概要

NASHモデル雌SDT 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呼吸試験(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、循環器疾患200症例でのFGBTによる肝臓インスリン抵抗性評価を行い学術集会で発表した。

## 「点検・評価」

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・NASH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、倫理委員会承諾のもと、200症例のデータを集積し、解析した。

3. <sup>13</sup>C呼吸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) Nomoto H, Maehashi H, Shirai M, Nakamura M, Masaki T, Mezaki Y, Park J, Aizawa M, Ohkawa K, Yoshida K, Matsuura T. Bio-artificial bone formation model with a radial-flow bioreactor for implant therapy-comparison between two cell culture carriers: porous hydroxyapatite and  $\beta$ -tricalcium phosphate beads. Hum Cell 2019; 32(1): 1-11.

### II. 総説

1) 松浦知和, 江崎裕敬, 中村まり子, 目崎喜弘, 政木隆博. 空腹時<sup>13</sup>C-glucose呼吸試験による肝臓インスリン抵抗性の簡易診断法. Radioisotopes 2019; 68(2): 59-64.

2) 中田浩二, 秋月撰子, 羽生信義, 松浦知和. 【消化

管機能検査 update】機能性ディスペプシアの診断.  
消化器・肝臓内科 2019;5(2):147-55.

### III. 学会発表

- 1) 江崎裕敬, 綾部誠人, 政木隆博, 越智小枝, 目崎喜弘, 中山律子, 池脇克則, 松浦知和. 循環器病専門クリニックの受診者を対象とした空腹時<sup>13</sup>C グルコース呼気試験を用いた肝臓インスリン抵抗性の検討. 第5回肝臓と糖尿病・代謝研究会. 米子, 7月.
- 2) 政木隆博, 松浦知和, 江崎裕敬, 目崎喜弘, 越智小枝, 中村まり子, 中山律子. 非アルコール性脂肪性肝炎症例における空腹時<sup>13</sup>C-glucose呼気試験による肝臓インスリン抵抗性の評価. 第5回肝臓と糖尿病・代謝研究会. 米子, 7月.
- 3) 中村まり子, 政木隆博, 目崎喜弘, 横山 寛, 松浦知和, 肥満・II型糖尿病発症モデルラットを用いた空腹時<sup>13</sup>C-glucose呼気試験による肝臓インスリン抵抗性の検討. 第10回日本安定同位体・生体ガス医学応用学会大会. 横浜, 9月.

## バイオフィーム研究センター

- 教授：金城 雄樹 感染免疫学, 細菌学, 真菌学  
(細菌学講座)
- 教授：堀 誠治 感染症, 感染化学療法, 薬物の安全性  
(感染制御科)
- 教授：矢永 勝彦 消化器外科  
(外科学講座(消化器外科))
- 教授：丸毛 啓史 膝関節外科, 骨・靭帯の生化学  
(整形外科科学講座)
- 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  
(麻酔科学講座)
- 教授：穎川 晋 前立腺癌, 泌尿器悪性腫瘍, 腹腔鏡手術  
(泌尿器科学講座)
- 教授：岩本 武夫 生化学・分子生物物理  
(基盤研究施設(分子細胞生物学))
- 教授：高田 耕司 分子細胞生物学, 病態生化学  
(国領校(生物学研究室))
- 教授：海渡 健 臨床血液学  
(臨床検査医学講座/中央検査部)
- 准教授：岩瀬 忠行 細菌学, 分子生物学  
(細菌学講座)
- 准教授：杉本 真也 細菌学, 分子生物学  
(細菌学講座)
- 准教授：堀野 哲也 細菌感染症, HIV 感染症, 抗菌化学療法  
(感染制御科)
- 准教授：荒屋 潤 呼吸器病学  
(内科学講座(呼吸器内科))
- 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  
(心臓外科学講座)
- 講師：田嶋亜紀子 細菌学, 分子生物学  
(細菌学講座)
- 講師：奥田 賢一 細菌学, 分子生物学  
(細菌学講座)
- 講師：村井 法之 生化学, 分子生物学  
(分子生物学講座)
- 講師：河野 緑 臨床微生物学  
(臨床検査医学講座)

### 教育・研究概要

本センターは基礎と臨床が共同し、臨床検体から分離したバイオフィームの細菌叢を網羅的に解析し、バイオフィーム形成における各細菌の役割と疾患との関連性を解明することにより、バイオフィーム感染症に対する診断法・予防法の開発を目指している。また、バイオフィーム形成メカニズムの解明とバイ



オフィウム形成を阻害する物質の探索を行い、バイオフィウム感染症治療薬の開発を目指した研究を推進している。

## I. 次世代シーケンサーを用いた中心静脈カテーテルに付着した細菌 DNA の網羅的解析

細菌の 16S rDNA を標的とした次世代シーケンシング (NGS) によりカテーテル関連感染症 (CRI) の原因菌の同定を行い、従来の培養法との比較を行った。対象とした 156 例中 125 例は症状のないルーチン除去であり、31 例は CRI の疑いで CVC が除去された。CVC から抽出した DNA から細菌 16S rDNA の PCR による増幅を行い、NGS による解析を行った結果、156 例中 14 例 (9.0%) が NGS 陽性であった。14 例中 9 例は CRI が疑われたグループであり、5 例はルーチン除去グループであった。CRI が疑われたグループにおいて NGS と培養法の結果はよく一致し、感度と特異度はそれぞれ 80.0% と 76.9% であった。培養法と NGS がともに陽性であった 4 例において、培養法によって検出された細菌はすべて NGS でも検出された。そのうち 1 例では、培養法では *Klebsiella pneumoniae* のみが同定されたが、NGS では *Klebsiella* に加え *Staphylococcus* と *Enterobacteriaceae* が検出された。一方、ルーチン除去グループにおける NGS の偽陽性率は、4.0% と低かった。結論として、細菌の 16S rDNA を標的とした NGS による CVC 検体の細菌組成解析により CRI の原因となる病原体を検出することができ、CRI の診断に応用できる可能性が示唆された。

## II. バイオフィウムの立体構造における分泌タンパク質 Eap の重要性

附属病院で患者から分離された MRSA 臨床分離株 MR23 は、分泌タンパク質 Eap を多量に含むタンパク質性のバイオフィウムを形成する。これまでの研究で、1. Eap と細胞壁アンカータンパク質 SasG がバイオフィウム形成量を規定する上で Redundant に機能すること、2. SasG は細胞壁に共有結合した状態でバイオフィウム形成に寄与すること、3. SasG は DNA に結合し、その分解を抑制すること、4. *eap* と *sasG* の二重遺伝子欠損株はカイコに対する病原性が低下することを見出した。次に、RNA に結合する蛍光プローブであるチオフラビン T を用いてバイオフィウムを染色し、共焦点レーザー顕微鏡を用いて観察した。その結果、野生株や  $\Delta sasG$  株では分厚く凹凸の大きいバイオフィ

ウムが観察されたのに対し、 $\Delta eap$  株では厚く平坦なバイオフィウムが観察され、 $\Delta eap \Delta sasG$  株では薄く平坦なバイオフィウムが観察された。この結果は、Eap が複雑なバイオフィウムの構造形成に寄与することを示唆している。以上より、Eap と SasG はバイオフィウムの形成量の点では相補的に機能するが、バイオフィウムの立体構造構築の点では異なる機能を有することがわかった。従来の研究では、バイオフィウム形成に関わる単一の分子に着目したものが主であったが、今後、単一の分子だけでなく複数の分子を同時に解析することで、バイオフィウム形成の分子機構の理解が一層深まると考えられる。

## III. バイオフィウム内での RNA の安定化のメカニズム

黄色ブドウ球菌は、健康者の 3 割に常在する細菌である。しかし、高いバイオフィウム形成能を有するため、血管内留置カテーテルや人工関節などの生体内に挿入された人工物にバイオフィウムを形成し、難治性感染症を引き起こす。このような感染症に対する新しい予防・治療法の開発には、バイオフィウム形成の分子基盤の理解が重要である。黄色ブドウ球菌が形成するバイオフィウムの構成成分として、多糖、タンパク質、DNA については、これまでに多くの解析がなされている。我々は、附属病院の臨床検体から分離された MRSA の MR10 株を用いて、RNA がバイオフィウムの構成成分であることを見出した。しかし、環境中では容易に分解されやすい RNA がバイオフィウム内で安定的に存在できる機序は明らかでなかった。本研究では、MR10 株の多糖産生量が多いことに着目し、多糖と RNA の関係について、共焦点レーザー顕微鏡による局在観察と表面プラズモン共鳴法による相互作用解析を行った。その結果、RNA は細胞外多糖と結合することでバイオフィウム内に局在していることが分かった。また、MR10 株のゲノム DNA を次世代シーケンサーで解析し、既知の黄色ブドウ球菌のゲノム DNA と比較したところ、黄色ブドウ球菌の DNase/RNase 活性を規定する遺伝子 *nucA* が完全に欠損していることが分かった。そこで、黄色ブドウ球菌 Newman 株の intact な *nucA* をプラスミドに連結し、MR10 株で発現させたところ、バイオフィウム形成が顕著に阻害された。以上より、バイオフィウム内での RNA の安定的な保持には、多糖の産生だけでなく *nucA* の欠損も重要であることがわかった。

#### IV. バイオフィーム形成に重要なアミロイド線維 Curli の形成を制御するメカニズムの解明

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（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。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のフォールディングと、Curliの構成タンパク質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が極めて重要な役割を果たすことを明らかにした。また、茶カテキンEGCGを用いたCurli形成の阻害法を考案し、その作用機序の一端を明らかにした。さらに、CsgAのペリプラズムにお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、現在それらの詳細な機能を解析中である。これらの知見は、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。

#### V. 大気圧走査電子顕微鏡（Atmospheric Scanning Electron Microscopy: ASEM）を用いたバイ オフィームの液中高分解能観察

ASEMは、解放環境の水溶液中で細胞を直接観察できる電子顕微鏡である。本研究では、ASEMを用いて種々の細菌の形態やバイオフィームを観察した。重金属染色、正荷電ナノゴールドラベルなどにより、ブドウ球菌や大腸菌のバイオフィームとそれらのマトリクス成分（アミロイド線維Curli、鞭毛、菌体外DNA、分泌タンパク質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。また、附属病院で分離されたメチシリン耐性黄色ブドウ球菌臨床分離株MR23のバイオフィーム形成に関わる分泌タンパク質Eapおよび細胞壁アンカータンパク質SasGの遺伝子欠損株を作製し、そのバイオフィームの構造をASEMを用いて比較した。その結果、Eapのみが菌の凝集体形成において重要な役割を担うことを明らかにした。さらに、JST ERATOプロジェクトの一環として、*Paracoccus* 属細菌や *Leptothrix* 属細菌の Dish 表面への付着過程をASEMを用いて観察することが出来た。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。

#### 「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：金城雄樹）とバイオフィーム感染症研究コア（リーダー：堀 誠治・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、国立感染症研究所等）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。さらに、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実施してきた。

2018年度の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患者から抜去された中心静脈カテーテルに付着した細菌叢の網羅的解析が上げられる。これらの成果は、本センターが主体となって4報の英文原著論文として報告した。そのなかには、編集者が選ぶEditor's Picksに選出されたものや雑誌の表紙を飾ったものも含まれる。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り、今後も継続的な研究成果の発信が期待できる。さらに、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、AMED、JST ERATO、および各種財団助成金の獲得にも繋がっている。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、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) Sugimoto S, Arita-Morioka K<sup>1)2)</sup>(<sup>1</sup> Fukuoka Dent Coll), Terao A, Yamanaka K<sup>2)</sup>, Ogura T<sup>2)</sup>(<sup>2</sup> Kumamoto Univ), Mizunoe Y. Multitasking of Hsp70 chaperone in the biogenesis of bacterial functional amyloids. *Commun Biol* 2018; 1: 52.
- 2) Arita-Morioka K<sup>1)2)</sup>, Yamanaka K<sup>2)</sup>, Mizunoe Y, Tanaka Y<sup>1)</sup>(<sup>1</sup> Fukuoka Dent Coll), Ogura T<sup>2)</sup>(<sup>2</sup> Kumamoto Univ), Sugimoto S. Inhibitory effects of Myricetin derivatives on curli-dependent biofilm formation in *Escherichia coli*. *Sci Rep* 2018; 8(1): 8452.
- 3) Abe M<sup>1)2)3)</sup>, Kinjo Y, Ueno K<sup>1)</sup>, Takatsuka S<sup>1)</sup>, Nakamura S<sup>1)</sup>, Ogura S<sup>3)</sup>, Kimura M<sup>3)</sup>, Araoka H<sup>3)4)</sup>, Sadamoto S<sup>5)</sup>, Shinozaki M<sup>5)</sup>, Shibuya K<sup>5)</sup>(<sup>5</sup> Toho Univ), Yoneyama A<sup>3)4)</sup>(<sup>3</sup> Toranomon Hosp, <sup>4</sup> Okinaka Memorial Inst Med Res), Kaku M<sup>2)</sup>(<sup>2</sup> Tohoku Univ), Miyazaki Y<sup>1)</sup>(<sup>1</sup> NIID). Differences in ocular complications between *Candida albicans* and non-*albicans* *Candida* infection analyzed by epidemiology and a mouse ocular candidiasis model. *Front Microbiol* 2018; 9: 2477.
- 4) Okuda K, Yoshii Y, Yamada S, Chiba A, Hironaka I, Hori S, Yanaga K, Mizunoe Y. Detection of bacterial DNA from central venous catheter removed from patients by next generation sequencing: a preliminary clinical study. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2018; 17(1): 44.
- 5) Takatsuka S<sup>1)</sup>, Inukai T<sup>1)</sup>, Kawakubo S<sup>1)2)</sup>(<sup>2</sup> Waseda Univ), Umeyama T<sup>1)</sup>, Abe M<sup>1)</sup>, Ueno K<sup>1)</sup>, Hoshino Y<sup>1)</sup>, Kinjo Y, Miyazaki Y<sup>1)</sup>, Yamagoe S<sup>1)</sup>(<sup>1</sup> NIID). Identification of a novel variant form of *Aspergillus fumigatus* CalC and generation of anti-CalC monoclonal antibodies. *Med Mycol J* 2019; 60(1): 11-6.
- 6) Ueno K<sup>1)</sup>, Urai M<sup>1)2)</sup>(<sup>2</sup> Tokyo Univ Agriculture), Sadamoto S<sup>3)</sup>, Shinozaki M<sup>3)</sup>, Takatsuka S<sup>1)</sup>, Abe M<sup>1)</sup>, Otani Y<sup>1)4)</sup>, Yanagihara N<sup>1)4)</sup>, Shimizu K<sup>4)</sup>, Iwakura Y<sup>4)</sup>(<sup>4</sup> Tokyo Univ Sci), Shibuya K<sup>3)</sup>(<sup>3</sup> Toho Univ), Miyazaki Y<sup>1)</sup>(<sup>1</sup> NIID), Kinjo Y. A dendritic cell-based systemic vaccine induces long-lived lung-resident memory Th17 cells and ameliorates pulmonary mycosis. *Mucosal Immunol* 2019; 12(1): 265-76.

### II. 総説

- 1) 杉本真也. News & Hot Paper Digest 細菌から発見されたセルロースの新規な修飾. *実験医* 2018; 36(11): 1880-1.
- 2) 杉本真也. Opinion こんなところにも!? バイオ

フィルム研究の魅力. *実験医* 2018; 36(16): 2823.

### III. 学会発表

- 1) 杉本真也, 山中邦俊<sup>1)</sup>, 小椋 光<sup>1)</sup>(<sup>1</sup> 熊本大), 水之江義充. 8型分泌装置に依存する Curli 形成の制御機構の解明. 第15回21世紀大腸菌研究会. 南陽, 5月.
- 2) 米本圭吾, 千葉明生, 杉本真也, 斎藤 充, 金城雄樹, 丸毛啓史, 水之江義充. Redundant and distinct roles of secreted Eap and cell wall-anchored SasG in biofilm formation and pathogenesis of *Staphylococcus aureus*. 第32回日本バイオフィーム学会学術集会. 宇都宮, 7月.
- 3) 奥田賢一, 長堀隆一, 山田聡美, 杉本真也, 佐藤主税<sup>1)</sup>, 佐藤真理<sup>1)</sup>(<sup>1</sup> 産業技術総合研究所), 岩瀬忠行, 橋本和弘, 金城雄樹, 水之江義充. ペースメーカーより分離された *Propionibacterium acnes* が形成するバイオフィームの生化学的性質と構造. 第32回日本バイオフィーム学会学術集会. 宇都宮, 7月.
- 4) Sugimoto S, Arita-Morioka K (Fukuoka Dent Coll), Terao A, Yamanaka K<sup>1)</sup>, Ogura T<sup>1)</sup>(<sup>1</sup> Kumamoto Univ), Mizunoe Y, Kinjo Y. Regulation of bacterial amyloid biogenesis by molecular chaperones and proteases. International Symposium on "Proteins; from the Cradle to the Grave". Otsu, Aug.
- 5) 金城雄樹. (大会企画シンポジウム: アゲラスフィンから始まったNKT細胞研究と, その最前線) iNKT細胞を介する生体防御. 第62回日本薬学会関東支部大会. 東京, 9月.
- 6) 金城雄樹, 上野圭吾<sup>1)</sup>, 定本聡太<sup>2)</sup>, 篠崎 稔<sup>2)</sup>, 大谷淑子<sup>1)3)</sup>, 柳原 尚<sup>1)3)</sup>, 清水公德<sup>3)</sup>(<sup>3</sup> 東京理科大), 澁谷和俊<sup>2)</sup>(<sup>2</sup> 東邦大), 宮崎義継<sup>1)</sup>(<sup>1</sup> 国立感染症研究所). (シンポジウム3: 真菌と宿主攻防の最前線) クリプトコックス・ガッティの莢膜多糖による免疫回避機構及び樹状細胞ワクチンを用いた感染防御機構の解析. 第62回日本医真菌学会総会・学術集会. 東京, 9月.
- 7) 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 野村ERATO 集団微生物制御プロジェクト会議. つくば, 9月.
- 8) Chiba A, Mizunoe Y, Kinjo Y, Sugimoto S. Extracellular RNA contributes to robust biofilm organization. 8th ASM (American Society for Microbiology) Conference on Biofilms. Washington, D.C., Oct.
- 9) Sugimoto S, Arita-Morioka K<sup>1)</sup>, Terao A, Yamanaka K<sup>2)</sup>, Ogura T<sup>2)</sup>(<sup>2</sup> Kumamoto Univ), Tanaka Y<sup>1)</sup>(<sup>1</sup> Fukuoka Dent Coll), Kinjo Y, Mizunoe Y. Regulation of bacterial amyloid biogenesis by multitasking molecular chaperon DnaK. 8th ASM (American Soci-

- ety for Microbiology) Conference on Biofilms. Washington, D.C., Oct.
- 10) 岩瀬忠行, 金城雄樹. バクテリオファージ由来遺伝子 pmoAB による宿主細菌の遺伝子発現と病原性のコントロール. 第 135 回成医学会総会. 東京, 10 月.
  - 11) 米本圭吾, 千葉明生, 杉本真也, 斎藤 充, 金城雄樹, 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と病原性における Eap と細胞壁にアンカーした SasG の多様な機能の解明. 第 33 回日本整形外科学会基礎学術集会. 奈良, 10 月.
  - 12) 林崎浩史, 金城雄樹, 大石和徳 (国立感染症研究所). 抗 PspA 抗体による肺炎球菌排除機構の解析. AMED ACT-M 班会議. 大阪, 10 月.
  - 13) 金城雄樹. (教育講演 8) 肺炎球菌感染症: ワクチンの研究. 第 67 回日本感染症学会東日本地方学術集会・第 65 回日本化学療法学会東日本支部総会合同学会. 東京, 10 月.
  - 14) 杉本真也, 山中邦俊<sup>1)</sup>, 小椋 光<sup>1)</sup>(<sup>1</sup> 熊本大), 水之江義充, 金城雄樹. バイオフィルム形成に重要なバクテリア細胞外アミロイド形成の制御機構. 第 41 回日本分子生物学会年会. 横浜, 11 月.
  - 15) 米本圭吾, 千葉明生, 杉本真也, 斎藤 充, 金城雄樹, 丸毛啓史, 水之江義充. 黄色ブドウ球菌のバイオフィルム・病原性における分泌タンパク質 Eap と細胞壁アンカータンパク質 SasG の多様な機能の解明. 第 41 回日本分子生物学会年会. 横浜, 11 月.
  - 16) 金城雄樹. NKT 細胞の $\alpha$ ガラクトシルセラミド類似細菌糖脂質の認識および感染免疫における役割. 第 24 回日本エンドトキシン・自然免疫研究会. 横浜, 12 月.
  - 17) Takatsuka S<sup>1)</sup>, Hayashizaki K, Ueno K<sup>1)</sup>(<sup>1</sup> NIID), Kubo M (Tokyo Univ Sci), Kinjo Y. The critical role of IL-21<sup>+</sup> NKT cells in the formation of germinal center B cells by a protein-based pneumococcal vaccine. 第 47 回日本免疫学会学術集会. 福岡, 12 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. プロゲステロンによる黄色ブドウ球菌バイオフィルム形成メカニズム. 第 8 回家畜感染症学会学術集会. 福岡, 12 月.
  - 19) 金城雄樹. (特別講演 1) 高病原クリプトコックスに対する感染防御機構. 第 2 回東北医真菌研究会. 仙台, 12 月.
  - 20) 金城雄樹, 高塚翔吾<sup>1)</sup>, 川久保俊<sup>1)</sup>, 林崎浩史, 宮崎義継<sup>1)</sup>(<sup>1</sup> 国立感染症研究所). 糖脂質に着目した肺炎球菌感染防御. 第 5 回糖鎖免疫研究会. 東京, 2 月.

# 臨床研究支援センター

特命教授：景山 茂 臨床薬理学，糖尿病，高血圧，レギュラトリーサイエンス  
教授：西川 正子 医学生物統計学  
特任准教授：保野 慎治 臨床疫学，循環器病，生活習慣病  
特任准教授：千田 実 レギュラトリーサイエンス  
講師：高橋 翔 数理統計学，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、2018年4月から2019年3月までの相談は64課題であった。相談内容の内訳は、研究計画の立案16課題、プロトコル作成及び統計解析方法25課題、割付表作成・薬剤割付4課題、解析方法の相談24課題、解析実施7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5課題、AMED及び文部科学省研究費申請書作成相談10課題、特定臨床研究への移行対応5課題であった。

相談を依頼した学内の部署と課題数は、内視鏡医学講座10課題、耳鼻咽喉科学講座5課題、生化学講座、糖尿病・代謝・内分泌内科は各4課題、腎臓・高血圧内科、泌尿器科学講座は各3課題、腫瘍・血液内科、外科学講座、消化器外科、整形外科科学講座、麻酔科学講座、脳神経外科学講座、リハビリテーション医学講座、柏病院消化器・肝臓内科は各2課題、神経内科、呼吸器内科、精神医学講座、小児科学講座、放射線医学講座、心臓外科学講座、上部消化管外科、乳腺・内分泌外科、産婦人科学講座、救急医学講座、病理部、遺伝子治療研究部、再生医学研究部、葛飾医療センター消化器・肝臓内科、葛飾医療センター外科、第三病院小児科、第三病院放射線部、第三病院外科、柏病院外科は各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2018年10月に、「循環器疾患のビッグデータとClinical Innovation Network (CIN)」(国立循環器病研究センター循環器病統合情報センター長 宮本恵宏氏)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回を2018年6月(臨床研究支援センター 景山 茂、西川正子)および2018年10月(臨床研究支援センター 景山 茂、西川正子、高橋 翔)に、応用編1回(臨床研究支援センター 西川正子、高橋 翔)を2019年3月に開催した。

従来の「疫学研究に関する倫理指針」と「臨床研究に関する倫理指針」が統合され、2015年4月より「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」が施行された。また、2018年4月より「臨床研究法」が施行され、本学においても認定臨床研究審査委員会を設置した。倫理指針もしくは法に則って研究を実施するために必要な研究計画書、同意説明文書、モニタリングの手順書等の雛形を作成し、センターのホームページに掲載している。モニタリングについては、実施支援、あるいは必要に応じ臨床研究コーディネーター(clinical research coordinator: CRC)がモニターとして直接モニタリング業務を行うなど、適正な研究の遂行を支援している。

臨床試験を積極的に実施している講座を中心に、臨床研究連絡委員を選任し、試験の進捗やモニタリングの実施の確認、研究分担者等への教育プログラム参加の調整等、連絡委員を通じて各講座に通知し、周知を依頼している。

倫理委員会は2014年4月より第1倫理委員会と第2倫理委員会に改組され、事務局は学事課から当センターに移管された。事務局の専門性を高めるために事務局機能の一部を外部委託した。又、2014年11月に倫理委員会申請システムが導入された。研究者に、審査資料の作成のための、研究計画書、同意説明文書の雛形、倫理指針を盛り込んだ作成マニュアルや、他の研究機関との業務委託契約、覚書等のサンプルを提供し、研究目的・方法に応じて

過不足なく審査資料が整えられるようにしている。

当センターと従来から設置されている附属病院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CRCは、当センターを2015年2月より兼務している。

慈恵大学の4病院（本院、葛飾医療センター、第三病院、柏病院）において、災害時対策の一環として「SS-MIX (Standardized Structured Medical record Information eXchange) 2 標準化ストレージ」を用いた電子カルテから診療データを抽出システムが構築された。当センターでは、臨床研究へ利活用することを目的に、各診療科と連携し本システムを基盤とした疾患レジストリーの構築を進めている。

研究は、当センターの性質上、様々な臨床研究に参加している。糖尿病・代謝・内分泌内科との共同では、HbA1c、血圧、BMI、脂質等の薬力学変数には概年リズムがあることを明らかにした。また、2型糖尿病患者の薬物治療定常状態における周年リズムを加味した母集団薬力学 (PD) モデルの開発を行った。すなわち、測定月を考慮したHbA1cの変動や絶対値を評価することがリスク予測の精度を向上させると考えられるが、日常診療では、HbA1cを毎月測定するのは医療費的に難しい。スパースに採取されたデータでHbA1cなどの経時的プロファイルを推測できるように、PDモデリングの考え方を応用し、リアルワールドでの条件下でHbA1c、血圧の経時的プロファイルのモデル構築と解析プログラムの作成を行った。

#### 【点検・評価】

1. 2014年4月の当センターの設置後、倫理指針の改訂さらには臨床研究法が施行されたことから、引き続きスタッフ及び支援内容を充実していく必要がある。

2. 臨床研究の支援組織は大学組織としての「臨床研究支援センター」と附属病院組織としての「治験センター」の両者が存在する。両者を一体化するに足る十分な場所が現在無いが、外来棟竣工の折には学内の適切な場所に両センターを1つの組織として設けることが望ましい。当面、両センターの運営は一体化して行っている。

3. 2018年度の臨床研究支援相談は64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、臨床研究連絡委員会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。昨今の臨床研究を取り巻く環境の変化は大きく、各講座において臨床研究についてより指導的な役割を果たして頂けるよう、臨床研究連絡委員の在り方について見直しが必要である。

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) Kuwabara J<sup>1)</sup>, Kuwahara K (Shinsyu Univ), Kuwabara Y<sup>1)</sup>, Yasuno S, Nakagawa Y<sup>1)</sup>, Ueshima K<sup>1)</sup>, Kimura T<sup>1)</sup> (1 Kyoto Univ). Cross-sectional study of the association between day-to-day home blood pressure variability and visceral fat area measured using the dual impedance method. PLoS One 2018; 13(11): e0206945.
- 2) Liu J<sup>1)</sup>, Yasuno S, Oba K (Univ Tokyo), Konda M<sup>1)</sup>, Ichihara C<sup>1)</sup>, Kitao H<sup>1)</sup>, Kuwabara Y<sup>1)</sup>, Ueshima K<sup>1)</sup> (1 Kyoto Univ). Long-term effects of antihypertensive therapy on cardiovascular events and new-onset diabetes mellitus in high-risk hypertensive patients in Japan. J Hypertens 2018; 36(9): 1921-8.
- 3) Nakao YM<sup>1)</sup>, Miyamoto Y<sup>1)</sup>, Ueshima K<sup>2)</sup>, Nakao K<sup>1)</sup>, Nakai M<sup>1)</sup>, Nishimura K<sup>1)</sup>, Yasuno S, Hosoda K<sup>1)</sup>, Ogawa Y (Kyushu Univ), Itoh H (Keio Univ), Ogawa H<sup>1)</sup>, Kangawa K<sup>1)</sup> (1 Natl Cardiovascular Ctr), Nakao K<sup>2)</sup> (2 Kyoto Univ). Effectiveness of nationwide screening and lifestyle intervention for abdominal obesity and cardiometabolic risks in Japan: the metabolic syndrome and comprehensive lifestyle intervention study on nationwide database in Japan (MetS ACTION-J study). PLoS One 2018; 13(1): e0190862.
- 4) Koda M<sup>1)2)</sup>, Hanaoka H<sup>2)</sup>, Sato T<sup>2)</sup>, Fujii Y<sup>2)</sup>, Hanawa M<sup>2)</sup>, Takahashi S, Furuya T<sup>2)</sup>, Ijima Y<sup>2)</sup>, Saito J<sup>2)</sup>, Kitamura M<sup>2)</sup>, Ohtori S<sup>2)</sup> (2 Chiba Univ), Matsumoto Y<sup>1)</sup>, Abe T<sup>1)</sup>, Watanabe K<sup>3)</sup>, Hirano T<sup>3)</sup>, Ohashi M<sup>3)</sup>, Shoji H<sup>3)</sup>, Mizouchi T<sup>3)</sup>, Takahashi I<sup>3)</sup> (3 Niigata Univ), Kawahara N<sup>4)</sup>, Kawaguchi M<sup>4)</sup>, Orita Y<sup>4)</sup>, Sasamoto T<sup>4)</sup>, Yoshioka M<sup>4)</sup>, Fujii M<sup>4)</sup>, Yonezawa K<sup>4)</sup>, Soma D<sup>4)</sup> (4 Kanazawa Med Univ), Taneichi H<sup>5)</sup>, Takeuchi D<sup>5)</sup>, Inami S<sup>5)</sup>, Moridaira H<sup>5)</sup>, Ueda H<sup>5)</sup>, Asano F<sup>5)</sup>, Shibao Y<sup>5)</sup> (5 Dokkyo Med Univ), Aita I<sup>6)</sup>, Takeuchi Y<sup>6)</sup> (6 Tsukuba Med Ctr),

- Mimura M<sup>7)</sup>, Shimbo J<sup>7)</sup>, Someya Y<sup>7)</sup>, Ikenoue S<sup>7)</sup>, Sameda H<sup>7)</sup>, Takase K<sup>7)</sup> (<sup>7</sup> Funabashi Municipal Med Ctr), Ikeda Y<sup>8)</sup>, Nakajima F<sup>8)</sup>, Hashimoto M<sup>8)</sup>, Ozawa T<sup>8)</sup> (<sup>8</sup> Chiba Rosai Hosp), Hasue F<sup>9)</sup>, Fujiyoshi T<sup>9)</sup>, Kamiya K<sup>9)</sup> (<sup>9</sup> Kimitsu Chuo Hosp), Watanabe M<sup>10)</sup>, Katoh H<sup>10)</sup> (<sup>10</sup> Tokai Univ), Matsuyama Y<sup>11)</sup>, Yamamoto Y<sup>11)</sup>, Togawa D<sup>11)</sup>, Hasegawa T<sup>11)</sup>, Kobayashi S<sup>11)</sup>, Yoshida G<sup>11)</sup>, Oe S<sup>11)</sup>, Banno T<sup>11)</sup>, Arima H<sup>11)</sup> (<sup>11</sup> Hamamatsu Univ Sch Med), Akeda K<sup>12)</sup>, Kawamoto E<sup>12)</sup>, Imai H<sup>12)</sup>, Sakakibara T<sup>12)</sup>, Sudo A<sup>12)</sup> (<sup>12</sup> Mie Univ), Ito Y<sup>13)</sup>, Kikuchi T<sup>13)</sup>, Osaki S<sup>13)</sup> (<sup>13</sup> Kobe Red Cross Hosp), Tanaka N<sup>14)</sup>, Nakanishi K<sup>14)</sup>, Kamei N<sup>14)</sup>, Kotaka S<sup>14)</sup> (<sup>14</sup> Hiroshima Univ), Baba H<sup>15)</sup>, Okudaira T<sup>15)</sup>, Konishi H<sup>15)</sup>, Yamaguchi T<sup>15)</sup> (<sup>15</sup> Nagasaki Rosai Hosp), Ito K<sup>16)</sup>, Katayama Y<sup>16)</sup>, Matsumoto T<sup>16)</sup>, Matsumoto T<sup>16)</sup>, Idota M<sup>16)</sup> (<sup>16</sup> Chubu Rosai Hosp), Kanno H<sup>17)</sup>, Aizawa T<sup>17)</sup>, Hashimoto K<sup>17)</sup>, Eto T<sup>17)</sup>, Sugaya T<sup>17)</sup>, Matsuda M<sup>17)</sup> (<sup>17</sup> Tohoku Univ), Fushimi K<sup>18)</sup>, Nozawa S<sup>18)</sup>, Iwai C<sup>18)</sup> (<sup>18</sup> Gifu Univ), Taguchi T<sup>19)</sup>, Kanchiku T<sup>19)</sup>, Suzuki H<sup>19)</sup>, Nishida N<sup>19)</sup>, Funaba M<sup>19)</sup> (<sup>19</sup> Yamaguchi Univ), Yamazaki M<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> Univ Tsukuba). Study protocol for the G-SPIRIT trial: a randomized placebo-controlled, double-blinded phase III trial of granulocyte colony-stimulating factor-mediated neuroprotection for acute spinal cord injury. *BMJ Open* 2018; 8 (5) : e019083.
- 5) Fujita M<sup>1)</sup>, Sugiyama M<sup>2)</sup>, Sato Y<sup>1)</sup>, Nagashima K<sup>1)</sup>, Takahashi S, Mizokami M<sup>2)</sup> (<sup>2</sup> Natl Ctr Global Health Med), Hata A<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> Chiba Univ). Hepatitis B virus reactivation in patients with rheumatoid arthritis: analysis of the National Database of Japan. *J Viral Hepat* 2018; 25(11) : 1312-20.
- 6) Sato Y<sup>1)</sup>, Akagi R<sup>1)</sup>, Akatsu Y (Toho Univ), Matsuura Y<sup>1)</sup>, Takahashi S, Yamaguchi S<sup>1)</sup>, Enomoto T<sup>1)</sup>, Nakagawa R<sup>1)</sup>, Hoshi H<sup>1)</sup>, Sasaki T<sup>1)</sup>, Kimura S<sup>1)</sup>, Ogawa Y<sup>1)</sup>, Sadamasu A<sup>1)</sup>, Ohtori S<sup>1)</sup>, Sasho T<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> Chiba Univ). The effect of femoral bone tunnel configuration on tendon-bone healing in an anterior cruciate ligament reconstruction. *Bone Joint Res* 2018; 7 (5) : 327-35.
- 7) Fujita M<sup>1)</sup>, Sato Y<sup>1)</sup>, Nagashima K<sup>1)</sup>, Takahashi S, Hata A<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> Chiba Univ). Medical costs attributable to overweight and obesity in Japanese individuals. *Obes Res Clin Pract* 2018; 12(5) : 479-84.
- 8) Goda K, Fujisaki J<sup>1)</sup>, Ishihara R<sup>2)</sup>, Takeuchi M (Nagaoka Red Cross Hosp), Takahashi A<sup>3)</sup>, Takaki Y (Ashiya Central Hosp), Hirasawa D (Sendai Kousei Hosp), Momma K<sup>4)</sup>, Amano Y (New Tokyo Hosp), Yagi K<sup>5)</sup>, Furuhashi H, Shimizu T<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> Japanese Foundation Cancer Res, Cancer Inst Hosp), Kanetsaka T<sup>2)</sup> (<sup>2</sup> Int Cancer Inst), Hashimoto S<sup>5)</sup> (<sup>5</sup> Niigata Univ), Ono Y (Fukuoka Univ), Yamagata T (Sendai City Med Ctr), Fujiwara J<sup>4)</sup> (<sup>4</sup> Tokyo Metropolitan Cancer Infectious Disease Ctr Komagome Hosp), Azumi T (Int Univ Health Welfare), Nishikawa M, Watanabe G (Niigata Cancer Ctr Hosp), Ohkura Y (Pathology Cytology Ctr), Oyama T<sup>3)</sup> (<sup>3</sup> Saku Central Hosp Advanced Care Ctr). Newly developed magnifying endoscopic classification of the Japan Esophageal Society to identify superficial Barrett's esophagus-related neoplasms. *Esophagus* 2018; 15(3) : 153-9.
- 9) 福島東浩, 澁谷有香, 小林秀嗣, 西川正子, 庄司和広. 術後の抜管に要する時間への影響因子 麻酔薬の種類か麻酔科医の熟練度か. *日臨麻会誌* 2019; 39(1) : 1-8.

### III. 学会発表

- 1) Otaga M (Natl Inst Public Health), Nishikawa M, Tsutsui T (Hyogo Pref Univ). (Poster) Analysis of cause-specific hazards for discharge of hospitalized patients in acute phase hospitals in Japan using intensity of nursing care needs indexes as time-dependent variables. *IBC 2018 (X X IX International Biometric Conference)*. Barcelona, July.
- 2) Nishikawa M, Sakamoto M, Matsutani D. (Poster) Population pharmacodynamics modeling for circannual rhythms of HbA1c, Blood pressure, Lipid parameters, Body weight and BMI in type2 diabetic patients in steady state on drug treatment. *IBC 2018 (X X IX International Biometric Conference)*. Barcelona, July.
- 3) Nemoto A (Teikyo Univ), Nishikawa M. (Poster) Determining sample size for testing a specific hypothesis in population pharmacokinetic analysis when using Bayesian approach with prior information. *IBC 2018 (X X IX International Biometric Conference)*. Barcelona, July.
- 4) 坂本昌也, 西川正子, 松谷大輔, 宇都宮一典. (口頭) 日本人2型糖尿病患者におけるHbA1c, 血圧, 脂質, 体重の概年リズムの関係に関する検討. 第61回日本糖尿病学会年次学術集会. 東京, 5月.
- 5) 西川正子, 坂本昌也, 松谷大輔. (口頭) 2型糖尿病患者の薬物治療定常状態における周年リズムを加味した母集団薬力学モデルの開発-HbA1cと血圧を薬力学変数として-. 日本計算機統計学会第32回シンポジウム. 彦根, 11月.

#### IV. 著 書

- 1) 平川晃弘<sup>1)</sup>, 五所正彦<sup>2)</sup>監訳, 安藤英一 (アステラス・アムジェン・バイオフーマ), 五所正彦<sup>2)</sup>, 佐藤泰憲 (慶應義塾大), 高橋 翔, 竹内久朗 (大日本住友製薬), 長島健悟<sup>3)</sup>, 中水流嘉臣<sup>4)</sup>, 野間久史<sup>3)</sup> (<sup>3</sup> 統計数理研究所), 平川晃弘<sup>1)</sup>(<sup>1</sup> 東京大), 藤井陽介<sup>4)</sup>, 松岡伸篤<sup>4)</sup>(<sup>4</sup> ファイザー), 松永信人 (協和発酵キリン), 丸尾和司<sup>2)</sup>(<sup>2</sup> 筑波大), 山田雅之 (キッセイ薬品工業) 翻訳. 臨床試験のためのアダプティブデザイン. 東京: 朝倉書店, 2018.
- 2) 西川正子. 第 I 部: 医学研究における統計的方法: 基本から発展まで 7. 計数データの解析 7.7. カッパ係数 9. 生存時間解析 9.7. 区間打ち切りデータの解析, 9.8. 競合リスク, 9.9. 有害事象の経時的発現状況の推測. 丹後俊郎 (医学統計学研究センター), 松井茂之 (名古屋大) 編. 医学統計学ハンドブック. 新版. 東京: 朝倉書店, 2018. p.158-61, 207-16.



# 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

初年次の生物学教育として、医学科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, 113名), 「自然科学入門演習」(生物系)(12コマ, 96名), 「生命基礎科学実習」(生物系)(52時間, 113名), および, 看護学科対象の「自然科学総論・生物学」(10コマ, 60名), 「生物学実験」(23時間, 33名)を担当した。この他, 研究室配属「プロテオスタシスの破綻に伴う細胞内現象の解析」(6週間, 医学科3年生1名), 並びにコース総合教育のユニット「教養ゼミ」(12コマ)の「海の生物の探索臨海実習@佐渡島」(医学科1年生9名・6年生1名)と「生命を観ること探ること」(医学科1年生2名)を担当した。

#### II. 研究

##### 1. プロテオスタシスの破綻を伴う細胞毒性の研究：難溶性ユビキチン化タンパク質を指標とした評価系の構築と標準化 (高田)

真核細胞は内部環境を安定した状態に保つため, 様々な分子機構を備えている。ユビキチン-プロテアソーム系とオートファジー系もそうした機構の一部であり, 合目的に不要なタンパク質を分解することで細胞内タンパク質の恒常性(プロテオスタシス)を維持する。その際, プロテアソームはポリユビキチン修飾されたタンパク質を, オートファジー系はユビキチン受容分子 p62 を介してポリユビキチン含有凝集体を分解処理するため, 細胞内のポリユビキチン量はプロテオスタシスの状態を反映する。上皮系細胞に EC<sub>50</sub> (半数致死濃度) 相当の有害重金属カドミウムを暴露すると細胞死に先行して難溶性ポリユビキチン量が顕著に増加するため, 我々は, この現象をプロテオスタシスの破綻を伴う細胞毒性(プロテオスタシス毒性)と位置づけ, 生物学的意義の解明に努めている。昨年度に引き続き, この毒

性評価系を構成する「細胞培養, 細胞死検定, 細胞抽出, 試料調製, タンパク定量, ポリユビキチン定量」の各作業の省力化を進めるとともに, 各種化学物質の毒性の解析に応用するため, 分析プロトコルの標準化を図った。すなわち, 第一段階は, 培養細胞に対する被験物質の 48 時間暴露条件での EC<sub>50</sub> を求める。第二段階は, EC<sub>50</sub> 前後の被験物質に 24 時間暴露した同細胞を回収し, 1% Triton X-100 で抽出される「易溶性画分」と 1% Triton X-100 に不溶で 2% SDS で抽出できる「難溶性画分」を調製する。最終段階では, 両画分のタンパク質とポリユビキチンを定量し, EC<sub>50</sub> 濃度の被験物質によって難溶性ポリユビキチン量が有意に増加する場合をプロテオスタシス毒性陽性と判定する。上皮系細胞を用いてこの評価基準で検討したところ, カドミウム, メチル水銀, 亜ヒ酸は強度の陽性, 六価クロムは軽度の陽性, パラコートは陰性と判定された。今後, 様々な化学物質を系統的に分析することで本毒性の分子機序を探索する。

##### 2. スギ花粉中の $\beta$ -1,3-glucan (BG) 局在 (平塚)

スギ花粉に含まれる BG の免疫賦活作用を明らかにするため, 花粉中の BG の局在を免疫組織学的に解析した。その結果, BG は花粉外壁および生殖細胞の細胞壁に局在することが明らかとなった。花粉外壁に局在する BG は吸水にともなう花粉外壁の破裂により外部に露出した。共同研究者らは花粉粒及びその外壁成分が BG 受容体依存的に TNF- $\alpha$  と IL-6 産生を誘導することを明らかにしており, スギ花粉症発症・増悪において, スギ花粉の外壁に存在する BG が BG 受容体依存的に自然免疫系を刺激し, 花粉アレルギーに対する免疫応答を促進させることが示唆された。

### 「点検・評価」

#### 1. 教育

医学科 1 年生の演習と授業については, 約 5 年, 内容と方法の見直しを進めてきたため, これまでの記録を比較し, 教育的効果を検証した。前期科目コース生命基礎科学のユニット「自然科学入門演習」(生物系)では, 受験時, 生物非選択者数の増加に伴い, 過去 5 年間 (2014~2018 年度) の受講者数は, 58, 76, 84, 75, 96 名と増加してきたが, 定期試験で 100 点満点中 60 点未満の再試験対象者の割合 (再

試験率)は、17, 22, 23, 27, 14%と推移し、減少に転じる兆しが認められた。全員必修のユニット「細胞の生物学」を前期・後期別に分析したところ、前期の再試験率の推移は、32, 28, 28, 22, 18%であり、減少傾向にある。一方、後期の再試験率は、27, 20, 15, 20, 27%と推移し、2年前までの改善傾向から反転して元の水準に戻っていた。この原因を探るため、同科目後期の過去5年間の出席率の平均値を求めたところ、47, 68, 52, 59, 46%と推移しており、2018年度が過去最低であった。また、2018年度の同科目後期の出席率と成績の関係を高出席率群(欠席数0~2, n=34)と低出席率群(出席数0~1, n=38)と比較したところ、定期試験の平均値±標準偏差は、前者68.6±11.1, 後者63.7±14.3 (t検定,  $p=0.105$ ), 再試験対象者の数は、前者7名, 後者14名と判明し、有意ではないもの出席率と成績の相関傾向が示唆された。次年度以降、特に後期において、学修意欲の向上を図りたい。

医学科のユニット「生命基礎科学実習」(生物系)では、ラットの解剖実習での数多くの質問に対応するため、昨年度に引き続き、他講座の教員に協力を要請した。その結果、木村直史教授(薬理学講座・医学教育研究室)と石橋由朗准教授(外科学講座・教育センター)に複数回ご支援いただいた。また、PCR実習では、学生の動機付けを高めるため、各個人が選び持ち寄った試料(食肉加工品等)を分析する課題も組み込んだ。事後アンケートでは、学生はこれらの項目により高い関心を示していた。この他、オプション実習「ラット脳・神経系の解剖」には有志の学生が過去最多の30名参加し、上記の教養ゼミの体験型科目の受講者も増加する等、学びの意欲の高い学生にある程度応えることができた。

看護学科では、実習科目「生物学実験」の新規項目として、マウス系統間の行動を比較する「マウスの行動解析」を立案し、実施した。事後アンケートでは、複数の学生から、モデル動物マウスを知るよい機会になった等、肯定的な感想を得た。

## 2. 研究

### 1) 難溶性ポリユビキチン量を指標とした細胞毒性等の評価系の検討(高田)

本年度の研究活動の一部は、早稲田大学大学院理工学研究科 加藤尚志教授グループとの共同研究として遂行し、その成果を大学院生 天沼諒太氏の修士論文「ポリユビキチン修飾を指標とした金属イオンの細胞毒性機序の解析」にまとめることができた。また、医学科4年生から、コース医学総論Ⅳのユニット「医学研究Ⅳ」への申請を目的として、自主的な

実験を行いたいとの申し出があり、関連する研究課題について予備的な研究を開始した。時間・人員等の研究環境は依然として厳しいものの、今後有志の若者とともポリユビキチン定量を軸とする研究の進展を図りたい。

### 2) 花粉中のBGの局在と自然免疫賦活化作用に関する解析(平塚)

今年度はスギ花粉中のBGの局在について免疫組織学的方法を用いて解析した。BGはBG受容体依存的に自然免疫系を刺激し、花粉アレルゲンに対する免疫応答を促進させると考えられ、今後は他の花粉症原因花粉についても解析を行いたい。

## 研究業績

### Ⅲ. 学会発表

- 1) 高田耕司, 平河多恵. (口頭) ポリユビキチン鎖を定量することで何がわかるか? 第19回 Pharmacology-Hematology シンポジウム: 私達に迫るパラダイムシフト. 東京, 8月. [Pharmacology-Hematology Symposium 講演要旨集 2018: 19回: 45]
- 2) 高田耕司, 平河多恵. (ポスター) ポリユビキチン定量による化学物質の細胞傷害評価系の構築. 第91回日本生化学会大会. 京都, 9月. [日本生化学会大会プログラム・講演要旨集 2018: 91回: 2P-032]
- 3) 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>, Wabiko H<sup>1)</sup>, Akagi H<sup>1)</sup> (<sup>1)</sup> Akita Pref Univ). (Poster) An L-arabinokinase is required for pollen development in higher plants. The 25th International Congress on Sexual Plant Reproduction. Gifu, June.
- 4) 上田健治<sup>1)</sup>, 角田美穂<sup>1)</sup>, 村上若奈<sup>1)</sup>, 平塚理恵, 櫻井健二<sup>1)</sup>, 渡辺明夫<sup>1)</sup>, 高橋秀和<sup>1)</sup>, 赤木宏守<sup>1)</sup> (<sup>1)</sup> 秋田県立大). (ポスター) イネの花粉形成に関わるカロース合成遺伝子の解析. 日本植物学会第82回大会. 広島, 9月.
- 5) 平塚理恵, 鈴木智子(日本女子大). (ポスター) ヤブラン雄原細胞の栄養細胞内への取り込み-FE-SEMによる準超薄連続切片観察-. 日本植物学会第82回大会. 広島, 9月.

## 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

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。実際、米国で多くの大学で医学部入学志願者に課されるMCAT試験ではかなり現実的な物理の問題が出題される。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。講義ではMCAT試験で課される問題は難なくクリアできるレベルを目標に据え、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、できるだけ実験の原理、測定の方法が分かり易い実験テーマ、実験器具を改良、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. フォノニックメタマテリアル用いた最適化超音波脳刺激

2018年度より、科研費・基盤研究(C)の支援を受け、脳梗塞の非侵襲的治療を目的として、超音波を閉塞部にフォーカスさせるための、頭蓋骨や脳もフォノニック材料として組み入れたフォノニック構造を研究している。頭部外に配置するフォノニック構造は、マイクロチューブ内に液体金属を通し作成し、液体金属の分布をリアルタイムで制御することにより、最適なフォノニック構造を作り出し、超音波を閉塞部に正確にフォーカスさせることを目標としている。

### 2. 格子振動するフォノ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、誘電体のフォノニック結晶よりも効率的に高調波の発生のみならず、入射光が増幅されること、入射波の無い場合に動的カシミア効果などを見出してきた。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ニック構造の最適化設計  
カワセミ等の鳥の羽枝の色はスポンジ状の内部構造による光散乱に依る。スポンジ構造をランダム・

ポーラス構造として光学特性を高精度な数値計算法である有限要素法を用いて解析することにより、構造色およびクローキング現象を調べている。

### 4. 強磁性ポッツ模型のマルチグリッドモンテカルロシミュレーション

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解析の方法を基から改善することによって、処理の遅い計算過程の一部の遅延を回避した。

## 「点検・評価」

### 1. 教育

2018年度まで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)は9テーマの中から5テーマを割り振り、2週で1テーマの実験を行ってきたが、学生より自分たちで選択したい、テーマに負担の差を改善して欲しいとの要望から、2019年度より、実習テーマを10テーマとし、1週で1テーマの実験を行い、全ての学生が前10テーマの実験を行うように変更することとした。それに伴い、実験テーマの見直し、追加、実験のローテーションのシミュレーションを行った。また、1テーマの人数が増えることから、よりコストのかからない方法での実験が実施できるように測定方法の変更、実験器具の工夫を行った。

ユニット「生命の物理学」では、これまで前期前半は入試で物理を選択した学生と物理を選択しなかったものを分けて講義をし、前期後半から両者が同じ講義を受ける体制を取ってきたが、2019年度より両者それぞれ別クラスで講義することとし、第1回目だけは両者合同で医学の中でどのように物理の素養、知識が要求されるのかのガイダンスを行うこととした。それに伴い、DVD、臨床用教科書などからガイダンス用教材を作成した。

### 2. 研究

#### 1) フォノニックメタマテリアル用いた最適化超音波脳刺激

科研費・基盤研究(C)に採択された。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、その計算結果に基づき、Texas A & M Universityの亀岡 遵准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を測定した。その結果、ポリマーによる超音

波の吸収は十分小さく、音響レンズの材料として採用できることが分かった。また、これまで液体金属の配置の計算で収束性に問題があったが、フネレルレンズの形状を初期形状とすることで最適形状への集束性を大幅に改善できることが分かった。この結果は、ICMAT 2019 (10th International Conference on Materials for Advanced Technologies) (シンガポール)において発表予定である。また、シンプルで解析的に取り扱えるモデルを用いて、周りの環境による頭蓋骨内への超音波の透過の様子を調べ、液体金属を用いなくとも、頭部を水に近い特性を持つ物質で囲むことにより、その中に空気の層を導入するだけで頭蓋骨内に焦点を持つ音響レンズを作製可能であることを示し、更に、ホログラフィーと同様の手法を用いて、頭蓋骨を考慮した音響レンズ、複数焦点の音響レンズを設計した。この成果も ICMAT 2019 において発表予定である。

#### 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。複素エネルギー平面での擬バンド構造を調べることで、この増幅は孤立した準束縛状態で起こっていることを見出した。この研究成果を Metamaterials'2018 において発表した。また、この結果から局在状態を実現できれば入射波の増幅が可能であるとの発想から、厚みがランダムな金属フォトニック結晶、フォトニックアモルファスでも弱局在状態を介して増幅が起こることを示した。この成果は日本物理学会 2018 年秋季大会において発表し、ICMAT 2019 において発表予定である。

#### 3) 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

マルチグリッド法よりも従来の単独クラスター法の方が依然として、総合的な計算時間の点で有利であることが判明した。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Ueta T. Wave functions and phase shifts of amplified modes within a vibrating metallic photonic crystal. *Procedia Eng* 2017; 216: 152-67.
- 2) Ueta T. Resonance with virtual bound states and amplification within a vibrating 1D photonic crystal. 12th International Congress on Artificial Materials for Novel Wave Phenomena (Metamaterials) 2018; 407-9.
- 3) 齋藤優里<sup>1)</sup>, 安藤 真<sup>1)</sup>, 荒上祐一<sup>1)</sup>, 高橋 徹<sup>1)</sup>,

植田 毅, 飯盛浩司<sup>1)</sup>, 松本敏郎<sup>1)</sup>(<sup>1)</sup>名古屋大). 超音波収束を用いた脳梗塞医療を援用するためのトポロジー最適化システムの開発. 計算力学講演会講演論文集 2018; 31: 223.

### III. 学会発表

- 1) 植田 毅. (領域 5: 光物性) 振動する乱れた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 2018 年秋季大会. 京田辺, 9 月. [日本物理学会講演概要集 2018; 73(2): 1062]
- 2) 東辻浩夫 (元岡山山大), 荒船次郎<sup>1)</sup>, 飯尾俊二 (元電気通信大), 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<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>元東京大), 松澤通生<sup>2)</sup> (<sup>2)</sup>東工大), 三間興典 (光産業創生大学院大), 大和地伸雄 (千葉県立佐倉高等学校). (領域 13: 物理教育, 物理学史, 環境物理) 物理チャレンジ 2018 報告: II 第 2 チャレンジ理論問題. 日本物理学会 2018 年秋季大会. 京田辺, 9 月. [日本物理学会講演概要集 2018; 73(2): 2738]
- 3) 齋藤優里<sup>1)</sup>, 安藤 真<sup>1)</sup>, 荒上祐一<sup>1)</sup>, 高橋 徹<sup>1)</sup>, 植田 毅, 飯盛浩司<sup>1)</sup>, 松本敏郎<sup>1)</sup>(<sup>1)</sup>名古屋大). (OS06-1: 形状・トポロジー最適化) 超音波収束を用いた脳梗塞医療を援用するためのトポロジー最適化システムの開発. 日本機械学会第 31 回計算力学講演会. 徳島, 11 月. [計算力学講演会講演論文集 2018; 31: 223]
- 4) Ueta T. (Theory and Modeling III) Resonance with virtual bound states and amplification within a vibrating 1D photonic crystal. Metamaterials'2018 (The 12th International Congress on Artificial Materials for Novel Wave Phenomena). Espoo, Aug.
- 5) 加園克己. (領域 11: 物性基礎論, 統計力学, 流体物理, 応用数学, 社会経済物理) 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 II. 日本物理学会第 74 回年次大会. 福岡, 3 月. [日本物理学会講演概要集 2019; 74(1): 2665]

### 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. 日本環境測定協会編. 環境計量士国家試験対策 e ラーニング (電子ブック) 環境計量士国家試験問題の正解と解説第 68 回 (第 44 回). <https://www.jemca.or.jp/e-learning/>

# 化 学

教授：岡野 孝 有機化学  
准教授：小宮 成義 有機化学

## 教育・研究概要

### I. NHC (N-heterocyclic carbene) 触媒反応の含フッ素有機化合物合成への展開

NHC は、ビタミン B<sub>1</sub> に代表される芳香族性により非常に安定化された炭素陰イオンのことで、これらを触媒に用いて有機合成反応を行うと有害金属を用いないので、環境的に優れた有機触媒として、最近注目されている化学種である。ビタミン B<sub>1</sub> の活性から考えられるように、アルデヒドからアシル陰イオン等価体を生成する効果がある。しかし、生物活性が期待される含フッ素有機化合物合成のために、含フッ素アルデヒドを出発物質に用いても、フッ素の特異性からすでに知られている NHC 触媒反応でも起こらない可能性が考えられた。特に、トリフルオロアセトアルデヒドは不安定で水和物でしか得られないため、NHC を発生させるための強塩基性条件に合わない基質である。最近、塩基性を使わずに NHC を発生させる前駆体が開発され市販されるようになった。この前駆体を用いて NHC 発生条件を検討した。

### II. オリゴメチレンで架橋された白金 NCN ピンサー錯体の合成と位置選択的白金-水素相互作用

遷移金属錯体の金属原子と有機分子の水素原子間で発生する金属-水素相互作用は、金属の d 軌道の関与する錯体反応性に関する基礎研究や有機分子中の不活性水素の活性化の観点で重要なテーマである。本研究では、オリゴメチレンを架橋鎖に持つ、新規なストラップ型構造を有する白金 NCN ピンサー錯体を設計し、中心金属と架橋鎖の間に位置選択的な白金-水素相互作用を発現させることに成功した。具体的には、まず、メチレン鎖長 11~13 の長さを有する渡環型白金ピンサー錯体の合成を行った。本錯体は、単結晶 X 線構造解析、および、<sup>1</sup>H および 2D NMR 測定の結果から、結晶状態、溶液状態にかかわらず、長鎖メチレン鎖が配位平面の上方をブリッジすることにより強固に配座の固定されたストラップ型構造を持つことが明らかとなった。メチレン鎖長の異なる 3 つの錯体の <sup>1</sup>H NMR の比較から、特定のメチレン鎖水素と中心金属の間に、鎖長に依存した位置選択的な相互作用が存在するこ

とが明らかとなった。DFT 計算に基づく NBO 解析の結果、それらの分子内 Pt-H 相互作用は、水素結合型であ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、物理化学の基礎的分野を含めた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) NHC が関与する反応にはベンゾイン縮合や Stetter 反応があるが、Stetter 反応はアシルアニオンに C<sub>3</sub> ユニットを結合させることができる重要な合成反応である。今回、ベンゾイン縮合の再現は可能であったが、本来の目的の Stetter 反応の成功には至っていない。カルバニオン受容体の構造等に工夫が必要と考えられ、さらに検討を進める。

2) オリゴメチレン鎖で架橋した新規なストラップ型構造を有する白金 NCN ピンサー錯体をはじめ合成した。本錯体を用いて、固体中、溶液中にかかわらず、中心金属と架橋鎖の間に位置選択的な白金-水素相互作用を発現させることが可能になり、有機金属化学分野における新しい基礎的な知見を与えることができた。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Komiya N, Hosokawa T<sup>1)</sup>, Adachi J<sup>1)</sup>, Inoue R<sup>1)</sup>, Kawamorita S<sup>1)</sup>, Naota T<sup>1)</sup> (<sup>1)</sup> Osaka Univ), Regio-specific remote Pt-H interactions in oligomethylene-vaulted (N<sup>-</sup>C<sup>-</sup>N)-pincer Pt<sup>II</sup> complexes. *Eur J Inorg Chem* 2018; 4771-8.
- 2) Maeda T<sup>1)</sup>, Kuwajima Y<sup>1)</sup>, Akita T<sup>1)</sup>, Iwai Y<sup>1)</sup>,

Komiya N, Uchida Y<sup>1)</sup>, Naota T<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> Osaka Univ), Helicity control of supramolecular gel fiber consisting of achiral Ni<sup>II</sup> complex in chiral nematic solvent. Chemistry 2018; 24(48): 12546-54.

3) Iwata S<sup>1)</sup>, Takahashi H<sup>1)</sup>, Ihara A<sup>1)</sup>, Hiramatsu K<sup>1)</sup>, Adachi J<sup>1)</sup>, Kawamorita S<sup>1)</sup>, Komiya N, Naota T<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> Osaka Univ). Syntheses, structures and solid-state phosphorescence characteristics of *trans*-bis(salicylaldiminato) Pt (II) complexes bearing perpendicular *N*-aryl functionalities. Transition Metal Chemistry 2018; 43(2): 115-25.

### III. 学会発表

1) 植野和志<sup>1)</sup>, 片倉直樹<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). ビレニルエチニル部位を有するトランス-ビス(チオサリチルアルジミナト)白金錯体の折れ曲り構造変化に基づく発光制御. 日本化学会第99春季年会. 神戸, 3月. [日本化学会第99春季年会講演予稿集 2019; 1PA-122]

## 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. 日本国憲法の平和主義と軍事研究 憲法学の視点から. 法の科学 2018; 49: 91-7.

## 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, その思考にもとず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で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, アドルノの「晩

年様式」論を彼の名著『否定弁証法』特にそのアウシュヴィッツ以後の哲学という性格との関連で考察した。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) 三崎和志, アドルノの《晩年様式》論. 経済系: 関東学院大学経済経営学会研究論集 2019; 276: 50-73.

## 日本語教育

教授: 野呂幾久子 コミュニケーション

### 教育・研究概要

#### 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するコミュニケーションの力(自分を知らず, 他者を知る)」を身につけることを目標に授業を行った。

#### II. 主観的幸福感とレジリエンスに関する研究

日本の就労者の主観的幸福感とレジリエンスの程度, および性別, 年齢による影響について研究を行った。

#### 「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. 主観的幸福感とレジリエンスに関する研究

日本の就労者 480 名を対象に, 主観的幸福感およびレジリエンスの程度を調べる調査を行った。その結果, 主観的幸福感, レジリエンスともに, 60 代以上(男女とも)で高く, 30 代以下の男性で低いことが明らかになった。この結果を日本発達心理学会第 30 回大会で発表した。

## 研究業績

### III. 学会発表

- 1) 青山郁子, 渡辺弥生, 野呂幾久子. 主観的幸福感とレジリエンスの認知の年齢層による違い, 日本発達心理学会第 30 回大会, 東京, 3 月.

## IV. 著書

- 1) 野呂幾久子, 川野雅資. 第 6 章: さまざまな分析方法からわかる看護師のコミュニケーション技術 F. RIAS 分析からわかるコミュニケーション技術. 川野雅資編著. 会話分析でわかる看護師のコミュニケーション技術. 東京: 中央法規出版, 2018. p.154-63.

## 数 学

教授: 横井 勝弥 位相幾何学  
講師: 長谷川泰子 整数論

### 教育・研究概要

#### I. 位相的及び代数的な次元に関する研究

局所的に良質な空間における次元の振る舞いについて考察を行い, 良質空間における次元関数に関して基礎理論を構築中である。

#### II. Conley 指数理論と LS-category についての研究

離散型 Conley 指数理論を利用して, 孤立不変集合に対して Lusternik-Schnirelmann category タイプの指数を導入し, Morse 分解における評価式を多様体上の力学系に関して示した (Lusternik-Schnirelmann category based on the discrete Conley index theory. Glasgow Mathematical Journal (to appear)). また, 無限次元多様体理論を用いて, 境界上における局所的な Conley 指数と大域的な Conley 指数の関係を調べ, 上記指数の関係式を得た。現在は Borsuk shape category に関する応用的研究について取り組んでいる。

#### III. 多変数保型形式の整数論への応用

アイゼンシュタイン級数は保型性と呼ばれる対称性を持つ級数であり, 整数論の重要な問題のひとつであるフェルマーの最終定理の証明に用いられた。その多変数への一般化となる実解析的ジークルアイゼンシュタイン級数のロラン展開における第二項目を明示し, 現れた関数の保型性や調和性を明らかにした。

#### 「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・EBM のユニット「医学統計学」(2

年), コース基礎医科学 I の「自然と生命の理」(2 年) などの講義内容の接続を意識して「しくみがわかる」ことを目標とする理論的な部分を強調した講義を行った。次年度以降においても「本質がわかる」, 「よく考える」ことの大切さを学生に伝える様な講義を工夫しながら行いたい。

## 2. 研究

論文の査読, レビューや学術専門誌の編集委員を勤め, 数学会への貢献を行った。

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, Borsuk shape category の Conley 指数への応用を図る。

III. 実解析的ジエールアイゼンシュタイン級数のロラン展開における第二項目が数論幾何学的な対象とどのように結びついているかを明らかにしたい。

## 研究業績

### III. 学会発表

- 1) 長谷川泰子. (口頭) Extension of the Chawla-Selberg formula. 第 11 回数論女性の集まり. 東京, 6 月.
- 2) Hasegawa Y. (Invited Talk) The second term of Siegel-Eisenstein series. Value Distribution of Zeta and L-functions and Related Topics. Wako, Mar.

### V. その他

- 1) 長谷川泰子. Extension of Chawla-Selberg formula. 「第 11 回数論女性の集まり」報告集 2018 ; 61-7.

## 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

1. コース外国語 I のユニット「一般英語 I」は, 総合的な英語コミュニケーション技能の上達を眼目としているが, これには, 聞いてから話せて読めてから書けるようになる, インプットはアウトプットに先行する, という言語習得の順序がある。したがって, 初年次の特に早い段階からは, 英語の発音を聞き分けてそれに対応する綴り字と関連づける技能, ひいては聞いた英語の文字起こしができるディクテーション能力の向上が最優先課題である。そのため授業時間外でも率先して英語を聞いて学びとる習

慣を身に付けるように, 英語の医療ドラマを音源とした聞き取り筆写の練習を定期的実施した。また, 医者と患者のダイアログを執筆し TOEIC Part 2 形式のリスニング Q&A クイズにして取り組んだ。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 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, バリエーション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」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 Paston 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、行ったものを参考にしている。この成果を Paston 家の書簡集に応用する研究を続けており、その成果を英国のリーズにおける 2018 年の国際中世英語学会で発表した。

## 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)

英語の自律学習への意欲を向上させる教材や課題、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) の著者として、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

1) 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 式のライティング考査でも入学時に比べると学生は多くの英文をタイプ打ちで書けるようになった。さらに毎週の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、まずリスニングによるインプットを優先して、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。

2) 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。

3) 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「英語専門文献抄読演習」では、基礎や臨床の教員から英語の指導を受けることで、学生の専門的な内容を英語で読む力が増加し、どちらも英語学習の意欲の向上に貢献した。

4) 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 2018 年 7 月に行われた国際中世英語学会と、愛知教育大学で 2018 年 12 月に行われた「日本中世英語英文学会において、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 III」が、文部科学省による検定の認可を受け、2019 年 2 月に発行され、その指導書が 2019 年 3 月に発行された。

## 研究業績

### III. 学会発表

- 1) Ohara O. (Oral) Margaret Paston's letters changing or not changing—a pragmatic approach in the analysis of characters of the topics in her letters. The International Medieval Congress 2018. Leeds, July.
- 2) 小原 平. (口頭) Margaret Paston の書簡における amnuenses 達の役割. 日本中世英語英文学会第 34 回全国大会. 刈谷, 12 月.

### 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 III. New Edition. 東京: 桐原書店, 2019.

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), 笹部宜雅 (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 III Teacher's Book. New Edition. 東京: 桐原書店, 2019.

## 初修外国語研究室

教授: 鈴木 克己     ドイツ文学

### 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きた人たちの第二, 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。これまで出版された彼の長編・中編小説6作品における父性と母語との関係を考察した。とりわけ小説中の父親不在は何を意味するのかを。彼のこれまでの作品の全てに父の国イラクが登場するが, それは父を知ろうとするファタハの父へのアプローチの一つの表れではないかということ, 科研費報告論集で論及した。

さらに, 2016年のシンポジウム「現代世界-欧州・中東-を《文学》から考える」でラフィク・シャミに関して発表したが, その後, 彼の新作が出版され, 2年経ってシャミに関して状況はどう変わっているかについて口頭発表をした。

### 「点検・評価」

初修ドイツ語については, 初級文法を網羅するだけでなく, 比較的長い文章を, 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, 2015年9月の世界文学・語圏横断ネットワークでイリヤ・トロヤノフについて口頭発表したものを加筆訂正し論文として出版した。

### 研究業績

#### I. 原著論文

1) 鈴木克己. Father land/Mother tongue ドイツ語作家シェルコ・ファタハにおける祖国と言語. ワタン(祖国)とは何か: 中東現代文学における Watan/Homeland 表象: 科学研究費補助金 (基盤研究 (B) (2015-2018)): 現代中東の「ワタン (祖国)」的心性をめぐる表象文化の発展的研究」成果報告書 2019; 275-89.

#### III. 学会発表

1) 鈴木克己. 自由への傷, そして物語は終わらないーラフィク・シャミ『サミと自由への願望』. 第23回中東現代文学研究会. 京都, 1月.

#### IV. 著書

1) 鈴木克己. 第2部: 論文 イリヤ・トロヤノフ『世界収集家』に見る越境の諸. 越部暹先生追悼論集編集部編. 追悼越部暹先生: ドイツ演劇・文学研究. 長久手: 越部暹先生追悼論集編集部, 2018. p.183-200.

# 〈看護学科〉

## 基礎看護学

教授：田中 幸子	基礎看護学
教授：佐藤 紀子	基礎看護学
教授：谷津 裕子	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. 「生活過程援助実習」では初めて受け持ち患者を持ち看護実践を行っている。受け持ち患者と初めはコミュニケーションをうまく図れず援助もうまく行えないが、実習の後半には信頼関係を築き患者のニーズをしっかりと把握して看護援助できるようになり、今後の学習において大変重要な実習となっている。

#### II. 研究

1. 看護職者の健康的な働き方を分析することを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。また、看護の歴史の継承を促進するためのオーラルヒストリー研究の実態調査を行っており、その研究成果は、日本看護歴史学会で発表した。

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。また、国際看護に関する研究動向に関する統合的文献レビューにも取り組んでいる。

### 「点検・評価」

#### 1. 教育

1) 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) 小野さやか, 田中幸子, 香取洋子 (北里大), 酒井一博 (大原記念労働科学研究所). 看護系大学教員における職業性ストレスの実態－職位, 大学院就学状況別の比較から－. 看護経済・政策研究学会誌 2018; 1(1): 12-20.
- 2) 宮子あずさ, 菊池麻由美, 佐藤紀子. 効果的な臨床看護研究指導の探求 文献の活用を中心に. 東京女医大看会誌 2018; 13(1): 54-60.
- 3) Aoki N. Sense of learning achievement for excretion assistance techniques through on-campus training and on-site clinical training for nursing students. Nursing & Primary Care 2018; 2(5): 1-7.

### II. 総説

- 1) 糸賀大地, 佐藤紀子. 看護師の医療事故へのおもいに関する研究の現状と課題 医療安全の歴史の変遷を踏まえて. 東京女医大看会誌 2018; 13(1): 28-33.
- 2) 戸塚絵巳, 佐藤紀子. 中堅看護師の現状とジェネラ

リスナー育成の可能性. 東京女医大看会誌 2018; 13(1): 42-7.

- 3) 花田友理, 佐藤紀子. 周産期母子医療センターに勤務する助産師の仕事の現状と可能性. 東京女医大看会誌 2018; 13(1): 48-53.
- 4) 羽入千悦子. 看護における臨床判断力の教育方法に関する国内外の文献レビュー. 武蔵野大看研紀 2019; 13: 41-8.
- 5) 大久保暢子<sup>1)</sup>, 軽部奈弥子<sup>1)</sup>, 小林由紀恵(新潟大), 佐竹澄子, 武田希帆子<sup>1)</sup>, 酒井宏実<sup>2)</sup>, 杉山理恵<sup>1)</sup>(<sup>1</sup> 聖路加国際大), 百田武司(日本赤十字広島看護大), 丸山理恵(聖路加国際病院). 失語症発症で戸惑う急性期患者の気持ちの様相 国内外の文献検討の結果から. 日ニューロサイエンス看会誌 2018; 4(2): 57-65.

### III. 学会発表

- 1) 小野 桂(神奈川県立図書館), 川原由佳里(日本赤十字看護大), 川上裕子(亀田医療大), 田中幸子. 看護史分野におけるオーラルヒストリーを活用した研究文献の状況. 第32回日本看護歴史学会学術集会. 呉, 8月. [第32回日本看護歴史学会学術集会抄録集 2018; 104-5]
- 2) 若林留美, 山口紀子, 原三紀子, 池田真理, 山内典子, 安田妙子, 原 美鈴, 内田朋子, 小泉雅子, 工藤順子, 河合麻衣子, 三好麻実子, 佐藤紀子. 「熟達者の実践と新人の豊かな感性から学びあう」教育体制における熟達した看護職員の学び. 第38回日本看護科学学会学術集会. 松山, 12月.
- 3) 安田妙子, 小泉雅子, 工藤順子, 河合麻衣子, 池田真理, 若林留美, 山内典子, 内田朋子, 原 美鈴, 山口紀子, 原三紀子, 三好麻実子, 佐藤紀子. 「熟達者の実践と新人の豊かな感性から学びあう」教育体制における新人看護師の学び. 第38回日本看護科学学会学術集会. 松山, 12月.
- 4) 山内典子, 池田真理, 原 美鈴, 若林留美, 安田妙子, 内田朋子, 小泉雅子, 山口紀子, 工藤順子, 原三紀子, 河合麻衣子, 三好麻実子, 佐藤紀子. 「熟達者の実践と新人の豊かな感性から学びあう」教育体制における看護管理者の学び. 第38回日本看護科学学会学術集会. 松山, 12月.
- 5) 三好麻実子, 佐藤紀子, 内田朋子, 河合麻衣子, 工藤順子, 小泉雅子, 原三紀子, 原 美鈴, 安田妙子, 山内典子, 山口紀子, 若林留美, 池田真理. 「熟達者の実践と新人の豊かな感性から学びあう」教育体制の開発に向けた検討. 第38回日本看護科学学会学術集会. 松山, 12月.
- 6) 今村仁美, 佐藤紀子. 臨床看護師にとっての看護基礎教育での教員経験の意味. 日本看護学教育学会第

28回学術集会. 横浜, 8月.

- 7) 糸賀大地, 佐藤紀子. キャリア基盤形成期にある看護師にとってのインシデント. 日本看護学教育学会第28回学術集会. 横浜, 8月.
- 8) 戸塚絵巳, 佐藤紀子. 急性期病院に勤務する30代看護師の仕事への「思い」の様相. 日本看護学教育学会第28回学術集会. 横浜, 8月.
- 9) 宮本加奈子, 佐藤紀子. 病棟に勤務する認定看護師の同僚看護師とともに行う看護実践. 日本看護学教育学会第28回学術集会. 横浜, 8月.
- 10) 花田友理, 佐藤紀子. 周産期母子医療センターに勤務する30歳前後の助産師の経験. 日本看護学教育学会第28回学術集会. 横浜, 8月.
- 11) 佐藤紀子. (基調講演) フォレンジック看護を創造する. 日本フォレンジック看護学会第5回学術集会. 新潟, 9月.
- 12) 佐藤紀子. (講演2) 看護職生涯発達学から見た看護基礎教育. 第30回日本看護学会協議会学会. 鹿児島, 8月.
- 13) 佐藤紀子. (教育講演I) 救急看護における看護師の臨床の『知』. 第20回日本救急看護学会学術集会. 和歌山, 10月.
- 14) 羽入千悦子. 臨床判断力の教育方法に関する文献レビュー. 第38回日本看護科学学会学術集会. 松山, 12月. [日看科学会講集 2018; 38回: P2-11-14]
- 15) 青木紀子. 排尿や排便に適した排泄姿勢に関する文献レビュー. 日本看護技術学会第17回学術集会. 青森, 9月.
- 16) Aoki N. Investigation of the optimal defecation posture in beds for providing adequate intra-abdominal pressure. 22nd East Asian Forum of Nursing Scholars (EAFONS2019). Singapore, Jan.
- 17) Takasuka A, Tanaka S. Present status of international nursing education including liberal arts in Japan. 22nd East Asian Forum of Nursing Scholars (EAFONS2019). Singapore, Jan.
- 18) 窪田 静(愛媛県立医療技術大), 大宮裕子(西部文理大), 大久保暢子(聖路加国際大), 佐竹澄子, 小林由美<sup>1)</sup>, 佐々木杏子<sup>1)</sup>(<sup>1</sup> 神奈川県立保健医療大). (交流セッション4) 摩擦軽減用具を用いたポジショニングケア 「看護運動学」の萌芽へ. 日本看護技術学会第17回学術集会. 青森, 9月.

### IV. 著 書

- 1) 佐藤紀子. 第9章: 看護キャリア開発 新人看護師教育ープリセプター制度. 小池智子(慶應義塾大), 松浦正子(神戸大), 中西睦子(元国際医療福祉大)編. 看護サービス管理. 第5版. 東京: 医学書院, 2018. p.224-9.

- 2) 中木高夫 (元天理医療大), 谷津裕子. 第1章: 質的看護研究の基礎としての「体験」の意味—ディルタイ解釈学の伝統を継ぐドイツ語圏の哲学者の文献検討とその英語・日本語訳の比較から—. 中木高夫, 谷津裕子, 永田 明 (長崎大). 質的看護研究の基礎づけ. 東京: 看護の科学社, 2018. p.1-25.
- 3) 中木高夫 (元天理医療大), 谷津裕子, 神谷 桂. 付録: 看護学研究論文における「体験」「経験」「生活」の概念分析. 中木高夫, 谷津裕子, 永田 明 (長崎大). 質的看護研究の基礎づけ. 東京: 看護の科学社, 2018. p.92-120.

## V. その他

- 1) 田中幸子. 東京慈恵会医科大学 大学院看護学専攻の歩み. 生命と倫理 2019; 6: 59-66.

## 成人看護学

教授: 中村 美鈴	クリティカルケア看護学, 周手術期看護学, 救急看護学
教授: 佐藤 正美	がん看護学, 緩和ケア
教授: 永野みどり	創傷ケア, 看護サービスマネジメント
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: 室岡 陽子	周手術期看護学, リハビリテーション看護学, 創傷ケア
講師: 大坂和可子	周手術期看護学, がん看護学, 看護情報学
講師: 明神 哲也	クリティカルケア看護学, 急性期看護学

### 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臨床看護学の慢性期・周手術期・がん・急性期の領域について学内で教授し、慢性期および周手術期看護学実習では病院での看護実践での臨地実習をとおして、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。成人看護学の教員全員で担当する「成人看護実践論」、「看護過程Ⅱ」では、シラバスに対応した内容を科目の主担当者を中心に、新たな事例等を作成して学生のグループワークを主とした演習を実施した。授業方法は、従来通りグループ学習を基盤としたPBLの方法を継続した。学修評価のグループメンバーの貢献度についてピア評価も引き続き実施した。学生による授業評価は概ね肯定的であったが、一部の学生から、正解や達成感を望む意見があった。

実習指導においては、年度に引き続き、急性期・慢性期の担当を偏らずに指導する体制で実習に取り組んだ。本年度のように新しい教員が3人入り、年度途中で1人が退職するような教員のオリエンテーションや担当の変更等があるような状況でも、対応することができたのは、この急性・慢性横断の実習指導体制も一要因になったと考えられる。また臨地においては、実習指導教員と臨床実習指導者との振り返りをして、引き続き連携を深めた。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、適切な相互作用をしながらの実習指導が期待される。

## II. 研究

### 1. クリティカルケア看護に関する研究

#### 1) 急性・重症患者の回復を促す看護実践モデルに関する研究

クリティカルケアに関与する専門看護師に半構成的面接法にてインタビューを用いて、回復を促す看護実践を見出し、実践モデル案を作成した。このモデルの臨床応用を検証するために、臨床看護師を対象に調査を実施し、データ回収中である。

#### 2) 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ている。特にシミュレーションとリフレクションの組み合わせが、メタ認知を高めることに寄与することが推察され、その実証に向けたプログラム評価尺

度を開発中である。さらに、現場に活用可能なモデルへ発展させるための要素の抽出も行った。

## 2. 周術期看護に関する研究

1) これまでドレーン排液の色指標は、臨床上、確立されておらず、現状では、その時々に関与する医師・看護師の経験知に基づく判断であり、その判断にはばらつきがある。そこで、未開拓であった血液成分の組成や色分析から、ドレーン排液の色指標の創出までを目的とし、その臨床応用までを目指し、研究を推進している。

## 3. 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の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評価研究、ならびに多職種協働の包括ケアシステムモデル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の評価として無作為化比較試験を行った。また、多職種協働の包括ケアシステムモデルを開発するために、がん化学療法に伴う末梢試験障害を抱える患者へのかかわりや多職種連携の現状について医師、看護師、薬剤師、理学療法士、作業療法士を対象とした質的研究を行った。

### 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かかり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。本年度はインターネットを活用した実態調査を行うための研究計画書の作成等を行った。

## 4. その他に関する研究

### 1) ストーマ造設術患者のQOLに関わる生活特性に関する研究

直腸がんによりストーマを造設した患者を対象に、セルフケア習得とストーマ周囲皮膚障害に関連した患者の身体的要因と社会的要因の情報を診療記録から収集し、分析した論文を作成して投稿した。

2) 入院時褥瘡保有患者の生活特性に関する研究  
入院時褥瘡保有患者の生活特性に関する研究の計画書を作成し、学内の倫理委員会で承認を得た。4附属病院の6人の皮膚排泄ケア認定看護師のうち、

各病院から1人ずつ4人と研究分担者がエキスパートパネルを開き、調査項目を洗練した。来年度は、4附属病院の臨床研究実施確認の承諾を得て、本格的にデータ収集を始める予定である。

### 3) 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データ収集を実施した。収集したデータより、ミニシート使用による組織血流量の増加、接触部体圧の減少を認めた。今後、新規用具の開発につなげられるように分析していく予定である。

### 4) 踵部の圧力およびずれ力の測定とドレッシング材による低減効果の検証

研究の目的は、頭側挙上時の、踵の圧力・ずれ力を測定するとともに、ドレッシング材により圧力・ずれ力が低減されるかを検討した。対象者は30歳以上の健常人とし、臥床した状態から頭側挙上した際の角度毎の踵部の圧力・ずれ力の測定、ならびにフィルム材(A群)、低摩擦ハイドロコロイド材(B群)シリコンフォーム材(C群)の3種類のドレッシング材貼付時の皮膚表面に加わる圧力・ずれ力を3軸触覚センサーにて測定した。今後分析を進めていく予定である。

## 「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」、「看護過程Ⅱ」について話し合いを重ねて進めたが、新メンバーが3人と多いこと、準備時間が短いことなどから、演習等での教員の役割や分担の認識が異なっていたことがあった。次年度は早い時期からの企画検討し、認識の統一が望まれる。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教授2名、講師1名が新規に着任、新しいメンバーとなり成人看護学領域全体で協力して教育や組織運営を実施した。慢性期領域の講師が2018年12月に中途退職することに伴い、領域内全教員で協力して授業および実習指導体制や会計などの事務役割の修正をして予定通りの講義・実習や事務処理ができた。

研究においては、新たに外部資金を獲得した教員もおり、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) Nagano M, Ogata Y, Ikeda M, Tsukada K, Tokunaga K, Iida S. Peristomal moisture-associated skin damage and independence in pouching system changes in persons with new fecal ostomie. *J Wound Ostomy Continence Nurs* 2019; 46(2) : 137-42.

### II. 総説

- 1) 大坂和可子, 山内英子. 乳房再建を含む乳癌術式決定における患者中心の意思決定支援とディジションエイド活用の動向. *Oncoplast Breast Surge* 2018 ; 3(3-4) : 51-8.

### III. 学会発表

- 1) Nakamura M, Yoshida N, Matunuma S, Machida M, Moro E, Akashi K, Utsunomiya A, Marutani S. Challenge of developing nursing practice models for the facilitation of critical patients' recovery. 10th ICN NP/APN (International Conference for Nurse Practitioner/Advanced Practice Nursing) Conference. Rotterdam, Aug.
- 2) 中村美鈴, 明神哲也, 阿久津美代, 宇都宮明美, 福田美和子, 室岡陽子. PICS (Post-Intensive Care Syndrome) 予防のための確かな高度看護実践とシームレスな組織創り. 第38回日本看護科学学会学術集会. 松山, 12月.
- 3) Komizunai S, Shinji N, Konno A, Kanai S, Asaka T, Nakamura M, Inoue S, Murata E, Mani H, Colley N. Possibility of simultaneous monitoring of motion-eye trajectory with a simulation-based training for endotracheal suctioning: a novel approach. IMSH (International Meeting on Simulation in Healthcare) 2019. San Antonio, Jan.
- 4) Ninomiya S, Konno A, Kanai S, Asaka T, Nakamura M, Inoue S, Komizunai S, Murata E, Mani H, Colley N. Development of sensing load system on the surface of simulated bronchial membrane. IMSH (International Meeting on Simulation in Healthcare) 2019. San Antonio, Jan.
- 5) コリー紀代, 小水内俊介, 近野 敦, 金井 理, 浅賀忠義, 中村美鈴, 井上創造, 村田恵理, 萬井太規,

二宮伸治. 視線移動量を用いた気管内吸引シミュレータの教育評価の検討 (優秀演題賞). 第51回日本小児呼吸器学会. 札幌, 9月.

- 6) 宇都宮明美, 細堂順一, 中村美鈴. 開心術を受ける高齢患者への多職種によるフレイル予防介入への取り組み. 第38回日本看護科学学会学術集会. 松山, 12月.
- 7) 佐藤正美. 排便障害によるQOL低下をいかに治療シケアするか “combat or cope with”. 第28回骨盤外科機能温存研究会. 千葉, 6月. [日外科系連会誌 2018 ; 43(5) : 982]
- 8) 佐藤正美. (会長講演) 看護診断の原点にかえろウークライアントの健康な生活に有益な看護介入に向けて-. 第24回日本看護診断学会学術大会. 東京, 7月. [看護診断 2018 ; 23(2) : 36]
- 9) 佐藤正美. (ポスター) 看護師と薬剤師との連携に関する文献研究. 第11回日本保健医療福祉連携教育学会学術集会. 阿見, 8月. [第11回日本保健医療福祉連携教育学会学術集会プログラム・抄録集 2018 ; 46]
- 10) 佐藤正美, 務台理恵子, 望月留加. 調剤薬局に訪れるがん患者・家族から薬剤師が受ける相談内容 看護師との連携を目指して. 第38回日本看護科学学会学術集会. 松山, 12月. [日看科学会講集 2018 ; 38回 : 416]
- 11) 菊池麻由美, 高島直美, 佐藤正美, 藤村龍子. 看護診断「意思決定葛藤」の診断上の課題. 第24回日本看護診断学会学術大会. 東京, 7月. [看護診断 2018 ; 23(2) : 88]
- 12) 角田真由美, 佐藤正美, 石川幹子, 青木祥子, 栗田美紀, 望月留加, 務台理恵子, 細川舞. (ポスター) 緩和ケアリンクナースをメンバーとした事例検討会での学びの分析. 第33回日本がん看護学会学術集会. 福岡, 2月. [日がん看会誌 2019 ; 33(Suppl.) : 190]
- 13) 務台理恵子, 望月留加, 佐藤正美, 川口利子. (ポスター) 外来化学療法を受けるがん患者が初回治療前に抱える気がかりに関する検討. 福岡, 2月. 第33回日本がん看護学会学術集会. 福岡, 2月. [日がん看会誌 2019 ; 33(Suppl.) : 244]
- 14) 柳 朝子, 新井美智子, 高島淳生, 望月留加, 佐藤正美. (ポスター) EGFR 阻害薬による爪囲炎及び爪囲炎に対するセルフケアの実態～皮膚障害ケアの検討～. 第3回日本がんサポーターティブケア学会学術集会. 福岡, 8月. [日本がんサポーターティブケア学会学術集会プログラム・抄録集 2018 ; 3 : 118]
- 15) 永野みどり. (シンポジウム1 : 麻酔管理下の患者の安全管理) 麻酔管理下の皮膚損傷の予防. 看護薬理学カンファレンス 2018 in 東京. 東京, 10月. [看護薬理学カンファレンス 2018 in 東京抄録集 2018 ; 7]
- 16) 室岡陽子, 武田利明. 可搬型血流改善シートの褥瘡

予防効果の検証. 第20回日本褥瘡学会学術集会, 横浜, 9月. [褥瘡会誌 2018; 20(3): 316]

- 17) Osaka W, Yonekura Y, Arimori N, Aoki Y, Danya H, Fujita M, Hagiwara K, Nakayama K. Development of the Japanese version of the International Patient Decision Aids Instrument (IPDASi ver. 4.0): translation and linguistic validation. 16th International Conference on Communication in Healthcare (ICCH 2018). Porto, Sept. [16th International Conference on Communication in Healthcare Abstract 2018; 52]
- 18) 大坂和可子, 青木頼子, 江藤亜矢子, 北奈央子, 有森直子, 中山和弘. (ポスター) 意思決定の葛藤尺度短縮版 (SURE test) の日本語版開発 - 言語的妥当性の検討 -. 第38回日本看護科学学会学術集会, 松山, 12月. [日看科学会講集 2018; 38回: 385]

#### IV. 著 書

- 1) 永井英雄 (茨城県立中央病院・茨城県地域がんセンター) 監修, 佐田尚宏 (自治医科大), 中村美鈴編. ドレーン & チューブ管理マニュアル: 特定行為に役立つ, 臨床に活かす. 改訂第2版. 東京: 学研メディカル秀潤社, 2019.
- 2) 佐藤正美. 第1部: 急性期看護概論 3. 急性の状態にある患者と家族に対する看護, 第2部: 周手術期看護 第VI章: 事例で考える周手術期看護 11. 排泄機能の再確立 ①低位前方切除術. 林 直子 (聖路加国際大), 佐藤まゆみ (千葉県立保健医療大) 編. 成人看護学: 急性期看護 I: 概論・周手術期看護. 改訂第3版. 東京: 南江堂, 2019. p.29-31, 344-63.
- 3) 佐藤正美. 第13章: 排泄機能障害のある成人への援助. 林 直子 (聖路加国際大), 佐藤まゆみ (千葉県立保健医療大) 編. 成人看護学. 東京: 放送大学教育振興会, 2018. p.243-64.

#### V. その他

- 1) 佐藤正美. 看護診断は, 臨床でどう役立つ? 教育でどう教える? Expert Nurse 2018; 34(7): 112-5.
- 2) 佐藤正美. 看護診断の原点にかえろう クライエントの健康な生活に有益な看護介入に向けて. 看護 2019; 24(1): 40-5.
- 3) 福田美和子. 【査読者の視点を学ぶ - 質的研究論文のための査読セミナーから】 査読を経て論文はどう変わるか [模擬査読において得られたことと査読をめぐって考えること・1] 査読者と投稿者の共通言語としての査読ガイドライン. 看護 2018; 51(1): 29-31.
- 4) 室岡陽子. 【知らないといけない! 看護ケアのギモン Part 2】 (Part 3) 感染管理膀胱留置カテーテル挿入中に, 膀胱洗浄は必要? Expert Nurse 2018; 34(9): 108-9.

## 老年看護学

教授: 梶井 文字 老年看護学  
准教授: 中島 淑恵 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, 2年次である。

##### 1. 老年看護学概論 (新カリキュラム科目)

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変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事ができるような教育方法を検討し, また高齢者の疑似体験や実際の大学周辺の地域に在住する高齢者との交流等の演習を通じて, 健康な高齢者の理解を深めるように教授した。

##### 2. 老年看護方法論 I (新カリキュラム科目)

2年次後期の老年看護方法論 I 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, 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, 急性期および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・社会面の特性を理解し、退院後の自立支援に向けたリハビリテーションを生かした看護過程を実践し、関連の多職種連携におけるチーム医療、看護職の役割について教授した。

##### 2) 老年看護学実習 II

障害を抱えながら、地域で生活する高齢者とその家族の特性を理解し、地域の保健・医療・福祉サービス機関と連携しながら、高齢者が地域で生活し続けるための継続看護を実践するための能力と態度を養うため、4年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4つである。

1. 高齢者の在宅継続転倒予防プログラムと検知・支援モニタリング方法の開発と評価（科学研究費補助金・基盤研究（B）・2018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ヶ月後、6ヶ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。2018年度の対象者は、5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・2018年度）

潜在看護職における、地域で生活する認知症の人と家族介護者の看護支援への関心、認知症の人と家

族支援に必要な学習ニーズ、ワークライフバランスを考慮した支援活動に対する希望、今後の活動の場、ならびに収入等の育成に必要な課題についてを明らかにし、報告書を作成した。

3. 第三病院地域連携型認知症疾患医療センター、狛江市、看護学科との連携による研究で「認知症者の家族介護者の困りごと」調査を実施し、家族介護者の居住地域によって、狛江市とそれ以外の地域別の分析を行い、報告書にまとめた。（2018年度高齢社会対策区市町村包括補助事業）

##### 4. 音楽併用リハビリテーションによる臨床音楽による癒し感の生理・心理的定量化手法の開発

脳卒中による中等度麻痺患者が継続的なリハビリテーションに取り組み、身体的な機能回復を促進するためのセルフマネジメントプログラムを確立することを目的として、音楽併用リハビリの効果を検証し、看護支援プログラムを開発している。そのために、情動が運動意図に及ぼす影響について明らかにするため、基礎的検討として、ボタン押し運動における運動準備脳電位（MRCP）に影響を与えた要因を特定した。明確なリズムで、調性やメロディーが心地よい、迫力がある、適切な音量でリハビリに併用する音楽を提示したときに、MRCPの振幅が増大し、運動意図が高まることで随意運動の準備状態を向上させる可能性があることがわかった。この結果に基づき、中等度麻痺患者の情動と運動機能の関係を調査する予定である。（科学研究費補助金・基盤研究（C）・2018年度）

## 「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、2017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、また地域包括ケアシステムにおける看護の役割に関する学習を深められるよう、授業内容・演習内容を改善することができた。

### 2. 研究

研究活動については、領域構成員がそれぞれに研究テーマを持ち積極的に研究を遂行している。外部の競争的資金である科学研究費補助金による2研究を昨年度に継続して、外部の分担研究者と共に実施できている。また第三病院認知症疾患医療センター、狛江市との共同研究も実施できた。現在データを分析中のデータも含め、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) 梶井文子. (シンポジウム: 次世代につなぐ健康・栄養システムとその実践について考える) 今後の健康・栄養ケアに関わる専門職連携教育 (IPE) で重視すべき視点. 第18回日本健康・栄養システム学会大会. 横須賀, 6月.
- 2) 久保善子, 佐竹澄子, 高橋 衣, 梶井文子, 石川純子, 望月留加, 嶋澤順子, 北 素子. (ポスター) 看護系大学生の主体的学修行動の検討. 日本看護学教育学会第28回学術集会. 横浜, 8月. [日看教会講集2018; 28回: 134]
- 3) 亀澤ますみ, 梶井文子. (ポスター) 看護学生の自己理解・他社理解に関する文献検討. 日本看護学教育学会第28回学術集会. 横浜, 8月. [日看教会講集2018; 28回: 180]
- 4) 梶井文子, 永澤成人, 草地潤子, 千吉良綾子, 新野直明, 福川康之, 小野口航, 櫻井尚子, 高橋 仁, 吉田啓晃, 小沼宗大. (ポスター) 地域在住高齢者におけるスマートフォンを用いた多因子介入転倒予防プログラム後の変化~24週間の転倒発生, 認識ならびに行動~. 日本転倒予防学会第5回学術集会. 浜松, 10月. [日転倒予会誌2018; 5(2): 135]
- 5) 梶井文子. (ポスター) 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再教育プログラム開発に必要なニーズ. 第38回日本看護科学学会学術集会. 松山, 12月. [日看科学会講集2018; 38回: 292-3]
- 6) 嶋澤順子, 梶井文子, 細坂泰子, 田中幸子, 内田 満, 北 素子. (交流セッション21) 東京慈恵会医科大学医学部看護学科におけるディプロマ・ポリシーを真に達成する教育改革への挑戦. 日本看護学教育学会第28回学術集会. 横浜, 8月. [日看教会誌2018; 28(学術集会講演集): 97]
- 7) 中島淑恵, 美馬達哉, 梶井文子. (ポスター) 音楽を併用した随意運動での運動関連電位に影響を与える情動因子の検討. 第48回日本臨床神経生理学会学術集会. 東京, 11月.
- 8) 中島淑恵, 梶井文子. (口頭) 音楽を併用した随意運動意図に影響を与える情動因子の検討. 第38回日本看護科学学会学術集会. 松山, 12月. [日看科学会講集2018; 38回: 97-8]

### Ⅳ. 著 書

- 1) 梶井文子. 第4章: 高齢者にみられる症状と看護 2. 痛み, 3. 発熱, 8. 浮腫, 9. 皮膚症状 (スキンケア), 10. 低栄養, 第5章: 高齢者のQOLを高

める専門的な看護技術 3. 食事のケア. 島内 節 (人間環境大), 内田陽子 (群馬大) 編. これからの高齢者看護学: 考える力・臨床力が身につく. 京都: ミネルヴァ書房, 2018. p.114-22, 134-46, 167-70.

- 2) 梶井文子. 第1章: 栄養と食事の自立を促すケアとアウトカム評価 1. 食事摂取と栄養バランスのケアとアウトカム評価. 島内 節 (人間環境大) 編著. 現場で使える在宅ケアのアウトカム評価: ケアの質を高めるために. 京都: ミネルヴァ書房, 2018. p.9-16.
- 3) 梶井文子. V. 医療と栄養 3. 栄養アセスメント, VI. 福祉と栄養 2. 栄養ケアマネジメント. 渡邊早苗 (女子栄養大), 寺本房子 (川崎医療福祉大), 松谷美和子 (国際医療福祉大), 土谷昌広 (東北福祉大), 小野若菜子 (聖路加国際大) 編. 健康と医療福祉のための栄養学: 身体のしくみと栄養素の働きを理解する. 東京: 医歯薬出版, 2018. p.101-3, 119-22.
- 4) 梶井文子. 第6章: 老年看護の対象とのかかわり VI. 健康的で尊厳ある暮らしに向けて ①コミュニケーションへの援助, ②自立支援・介護予防への援助, 第7章: 老年期に特有な健康障害と看護 II. 高齢者に特徴的な症状・メカニズムと看護 ④低栄養. 奥野茂代 (長野県看護大), 大西和子 (鈴鹿医療大, 三重大) 監修, 百瀬由美子 (愛知県立大) 編. 老年看護学: 概論と看護の実践. 第6版. 東京: ヌーヴェルヒロカワ, 2019. p.202-10, 255-62.

### V. その他

- 1) 梶井文子. 【在宅において「食べること」をささえる】在宅療養者の「食べること」を支援する必要性. 日在宅ケア会誌2018; 22(1): 5.
- 2) 梶井文子. 事業活動報告 No.2 平成29年度分野連携アクティブ・ラーニング対話集の結果報告 III. 開催プログラム及び開催結果 6. 栄養学・薬学・医学・歯学・看護学グループ. 大学教育と情報2018; 2: 57.
- 3) 梶井文子. 潜在・就業看護職における認知症者と家族介護者への支援活動に関するニーズ. 平成27-29年度挑戦的萌芽研究 地域在住の認知症者・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報告書2019; 1-69.
- 4) 梶井文子. 狛江市ならびに周辺地域における「家族介護者の困りごと調査」. 平成30年度高齢社会対策区市町村包括補助事業「認知症の人と家族を支える医療機関連携介護者支援事業」報告書2019; 1-135.

## 精神看護学

教授：小谷野康子 精神看護学  
准教授：山下真裕子 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、方法論Ⅰ、方法論Ⅱ、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。講義に加え防衛機密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。

精神看護学方法論Ⅰ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、精神科医療における倫理的課題についてディベートを取り入れて考察する機会を設けた。また、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。

今年度、旧カリキュラムの精神看護学方法論が最終年度となった。演習コマであり、学生にとっては非常に手ごたえのあるボリュームであるが、核となる人間関係論やセルフケア理論を学びながら事例の看護過程の展開も行う。精神看護の実技も含め、実習前の集大成としてまとめる貴重な学修内容でもある。eラーニングシステムを活用しながら学生との双方向性学習を心掛けた。次年度は新カリキュラムの精神看護学方法論Ⅱへ一部を引き継いでいくこととなる。

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期閉鎖病棟、スーパー救急閉鎖病棟、急性期治療病棟での実習となり、様々な疾患、病期、発達段階の対象を受け持ち、専門性の高い学修となった。

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、森田療法センターの3か所で実習を行った。地域での実習は就労支援B型事業所(クラブハウス)で当事者と活動とともにし、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。森田療法センターでは、対象の特徴を理解し、森田療法における看護師の役割について理解を深めた。精神科病院の実習は、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。

#### II. 研究

精神看護学での研究活動を以下に示す。

1. 知的障害を伴わない青年・成人期自閉症スペクトラム(ASD)支援者の困難感の分析－精神科デイケア等141施設の調査結果－(小谷野康子、順天堂精神医学研究所助成金)

本研究は、精神科デイケア等において知的障害を伴わない青年・成人期ASD者を支援している医療的支援スタッフの困難について明らかにすること本研究の目的とした。WAM NETで公開されている精神科デイケア等のスタッフを対象に、自記式質問紙調査を実施した。質問紙の回収率は、1,037部中148部(14.3%)であった。有効回答の141を分析の対象とした。対象の平均経験年数は12年6ヶ月、44%が精神保健福祉士で、看護師は29.8%であった。調査の結果、専門的研修に参加した経験のある者は67.4%と高く、支援スタッフの92.2%には相談できる支援者がいたが、92.9%の人がASDに対する支援に困難を感じていた。困難の内容は対象の行動特性(56.7%)、当事者メンバー間の調整(27%)、支援展開(31.9%)、家族・職場の対応(17.7%)であった。困難感の自由記載についての分析の結果では、支援者のASD支援困難感について、102のコードから「支援者側の知識不足」、「対象の行動特性」、「課題解決に向けての困難感」、「他のメンバーとの調整」、

「就労環境の調整」, 「家族の調整」, 「支援展開」の7のカテゴリーと, 25のサブカテゴリーが抽出された。

2. 精神障がい者の地域生活におけるセルフマネジメント評価尺度の開発 (山下真裕子, 科学研究費補助金・基盤研究 (C), 2018年度)

精神障がい者が地域生活を送る上で必要なセルフマネジメント行動を抽出し, それを基に60項目の尺度を作成した。精神科病院に入院する患者191名を対象に, 質問紙調査を実施し, 現在尺度の信頼性, 妥当性を検討中である。

3. 精神科救急医療における民間救急と入院受け入れ病院の連携に関する研究－民間救急における患者移送についての聞き取り調査－ (石川純子, 看護学科研究費助成, 2018年度)

東京都における患者移送の実態調査を行っている。現在, 引き続きデータ収集中である。

## 「点検・評価」

### 1. 教育

精神看護学の授業はディプロマポリシーの「倫理的姿勢」や「課題解決能力」, 「メンバーシップ・リーダーシップ」を涵養する科目である。授業開始の冒頭でそれら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ための動機づけを強化する必要がある。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。

### 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, Watanabe H. Analysis of the difficulties experienced by service providers supporting adolescents and adults having autistic spectrum disorder without intellectual disabilities—survey results from

141 psychiatry day-treatment institut. 順天堂精神医学研究所紀要 2018; 29: 55-8.

2) 山下真裕子, 藪田 歩, 伊関敏男. 地域定着支援を実施する支援者の認識する精神障がい者が地域で暮らすために必要な要素. 日精保健看会誌 2018; 27(1): 82-90.

3) Yamashita M. Theory of self-care for people with mental disability in a community. Journal of Practical and Professional Nursing 2018; 2(1): 003.

### III. 学会発表

1) Koyano Y, Watanabe H. Difficulties associated with the support for autism spectrum disorders (ASD) in adolescence and adulthood in psychiatry day-treatment institutions for persons with psychiatric disabilities—the results of 141 psychiatry day-treatment institutions-. IEPA 11th International Conference on Early Intervention in Mental Health. Boston, Oct. [Early Interv Psychiatry 2018; 12(S1): 169]

2) Koyano H, Koyano Y, Prevalence and trend in alcohol use disorders in Japanese diabetic patients. STTI (Sigma Theta Tau International) 29th International Nursing Research Congress. Melbourne, July. [Sigma Theta Tau International Nursing Research Congress 2018; 7]

3) 小谷野康子. 弁証法的行動療法スキルトレーニングによる感情変容－介入1年半の事例分析. 第38回日本看護科学学会学術集会. 松山, 12月. [日看科学会講集 2018; 38回: 257]

4) 山下真裕子. 地域で暮らす精神障がい者が認識する地域生活に必要な要素. 第38回日本看護科学学会学術集会. 松山, 12月. [日看科学会講集 2018; 38回: 256]

5) 久保善子, 佐竹澄子, 高橋 衣, 梶井文子, 石川純子, 望月留加, 嶋澤順子, 北 素子. 看護系大学生の主体的学修行動の検討. 日本看護学教育学会第28回学術集会. 横浜, 8月. [日看教会講集 2018; 28回: 134]

6) 石川純子, 横溝 愛<sup>1)</sup>, 塩月玲奈 (中山病院), 西山晃好<sup>1)</sup> (吉祥寺病院). 精神科救急医療における患者移送に関する研究－東京都における民間救急の実態調査(第1報)－. 第26回日本精神科救急学会学術総会. 那覇, 11月. [日精救急会抄集 2018; 26回: 107]

## 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。4年生総合実習（小児臨床看護コース）では、Family-centered care コースと小児地域連携コースを設定し、地域連携と多職種連携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、小児がん経験者の長期フォローアップに関する研究、発達障害児に関する研究に取り組んでいる。

### I. 子どもに携わる看護師の子どもの権利擁護実践尺度の開発

本研究は、子ども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を検証する。先行研究を基に尺度案を抽出し、小児看護教育、小児看護に携わる教員・看護師を対象に、尺度項目およびスケールの内容妥当性を検討し31項目の尺度案を作成した。さらに尺度案を関東圏内の小児専門病院5施設および関東圏内大学

病院25施設計30施設の627名に無記名自記式質問紙調査票で調査を実施した。有効回収率は58.2%であった。項目分析、因子分析の結果、「子どもと家族を理解し支援する力」、「子どもの権利を擁護していない医療スタッフと調整する力」、「子どもへの説明と意思を変更確認する力」の3因子19項目が抽出された。Cronbach's  $\alpha$ 係数は0.86と、ある程度の内容妥当性が示された。調査対象を変更拡大し尺度項目・基準関連妥当性の検討課題があるが、精度を高める事で、妥当性と信頼性を確保し実用性のある尺度となる可能性が確認できた。

### II. 小児がんをもつ乳幼児の心理社会的発達の危機と親子の関係性

小児がんの治療開始後、患児が様々な状況的危機に直面しながら発達課題に取り組み、乗り越えることは容易ではない。近年、治療後の身体的晩期合併症、

成長発達過程における心理社会的晩期合併症が報告されている。網膜芽細胞腫（RB）をもつ乳幼児の発達特性と母子相互作用に関する調査の結果、患児（ $n=13$ ）の発達指数（DQ）は2歳時に低下し、特に両眼性腫瘍の患児のDQは2歳時に発達障害の境界域へ低下した。また、DQが低いほど問題行動が出現した。1歳時から発達の遅れ（ $DQ<70$ ）を示した視覚障害のある患児（ $n=5$ ）は、笑顔がなく母親の顔や目を見ないなどの行動の特徴がみられ、母子相互作用が障害されていた。長期フォローアップにおいて、多職種が発達と育児の視点を持ち、治療中から良好な母子の関係性を促進し、その後の発達の基盤をつくることは重要である。

### III. 小児がん経験者の復学後における生活上の困難と対処

本研究の目的は、入院治療を終了した小児がん経験者の退院後の成長過程に経験する困難と対処およびサポートの実態を明らかにすることとした。小児がん経験者9名を対象に、1時間程度の半構造化面接を行い、質的記述的分析を行った。小児がん経験者の退院後の成長過程に経験した困難は、「化学療法後の体力低下による長期間の授業の欠席」、「治療後の体力低下や運動機能障害による学校生活上の制限」、「体力低下による仲間との集団行動の難しさ」、「年度途中から新しい仲間に入る難しさ」、「自己の身体と友達とのコミュニケーションに対する自信喪失」、「同年齢の友達とのコミュニケーションに対する違和感」、「病気に対する担任や友達の気遣いに対する抵抗感」、「入院前と復学後の自己の違いの自覚と意欲の低下」、「学習空白による学力の低下と学習の遅れを取り戻す困難さ」、「入院による長期欠席に伴う進学上の不利」、「治療後の晩期障害による普通校への通学継続の困難」、「成人期まで持続する慢性的な体調不良による気分の落ち込み」、「仕事により身体にかかる負担と制限に対するもどかしさ」が抽出され、学校生活や仕事に関連していた。対処は9カテゴリーが抽出された。

### IV. A prospective study of relationships between developmental characteristics of four-to five-year-old infants after retinoblastoma treatment and parenting stress

本研究の目的は、RBの治療を終え、4歳から5歳時期の幼児について、1. 母親が認識する幼児の行動特性、2. 母親の育児ストレスの実態を探索することとした。経過観察中の幼児の母親20名を対

象に、1. 日本版 Strength and Difficulties Questionnaire (SDQ), 2. 日本版 Parenting Stress Index (PSI) を用い、6ヶ月間隔で2回の前向き調査を実施した。横断および縦断分析にはSPSS23 (IBM) を使用した。

Time 1 の幼児の月齢の中央値は49.0 (48-65) ヶ月で、発達検査によるDQは100 (93-100)であった。診断時の月齢は10.5 (0-38) ヶ月、治療期間は9.5 (2.5-48) ヶ月であった。PSIとSDQの2時点の得点に有意差はみられなかった。PSI下位尺度では、“Mood”がハイリスクを示す確率が高く、Time 2にSDQの“Conduct problems Scale”との有意な正の相関がみられた ( $\rho = .84, p < .001$ )。また、“More problems/worries”が2時点ともに標準得点より有意に高く ( $p < .05$ )、SDQの“Prosocial scale”は、Time 1に6名 (30.0%)、Time 2に4名 (20%) がhigh needを示し、Time 2に“More problems/worries”と有意な負の相関を示した ( $\rho = .59, p < .01$ )。“Total difficulties score”は、“Child Domain Total” ( $\rho = .81, p < .001$ )、“Role restriction” ( $\rho = .62, p < .01$ )、“Depression” ( $\rho = .69, p < .01$ )との相関がみられた。

#### V. 知的障害が軽度な発達障害児の入院中の関わりに対する看護師の認識とその関連要因

知的障害がないあるいは軽度な、発達障害児の入院中の関わりに対する、看護師の認識、およびその認識との関連要因について、以前学会発表した内容にさらに分析を重ねた。その結果、発達障害児との関わりはやや困難であり、あまり自信が無いと感じていた。発達障害児との関わりの困難感には「発達障害児の年齢」、「発達障害児と関わった人数」、「親の面会状況」が関連していた。これらは2019年に日本育療学会誌に掲載予定である。

#### 「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

### II. 総説

- 1) 永吉美智枝. 【小児・周産期の看護と乳幼児精神保健-多職種連携による育児支援-】小児がんをもつ乳幼児の心理社会的発達の危機と親子の関係性 網膜芽細胞腫を発症した乳幼児の発達特性と母親への支援. 乳幼医・心理研 2018; 27(2): 139-47.

### III. 学会発表

- 1) 高橋 衣, 瀧田浩平. 子どもに携わる看護師の子どもの権利擁護実践尺度の開発-信頼性と妥当性の検証-. 日本小児看護学会第28回学術集会. 名古屋, 8月.
- 2) 久保善子, 佐竹澄子, 高橋 衣, 梶井文子, 石川純子, 望月留加, 嶋澤順子, 北 素子. 看護系大学生の主体的学修行動の検討. 日本看護学教育学会第28回学術集会. 横浜, 8月.
- 3) Nagayoshi M, Saito Y, Adachi K, Takahashi Y, Tanigawa K. Difficulties and coping actions of childhood cancer survivors in their life after returning to their school. The 50th Congress of the International Society of Paediatric Oncology (SIOP 2018). Kyoto, Nov.
- 4) Nagayoshi M, Hirose Y. A prospective study of relationships between developmental characteristics of four- to five-year-old infants after retinoblastoma treatment and parenting stress. The 50th Congress of the International Society of Paediatric Oncology (SIOP 2018). Kyoto, Nov.
- 5) 永吉美智枝, 齊藤淑子, 足立カヨ子, 高橋陽子, 谷川弘治. 小児がんをもつ患児への病院内教育における教員の関わり 小児がんの長期入院治療における教育の専門性. 日本特殊教育学会第56回大会. 大阪, 9月.
- 6) Sugiuchi M, Nagayoshi M, Takahashi K. Roles of fathers of 0-3-year-olds in double-income households, and related factors. 16th WAIMH (World Association for Infant Mental Health) World Congress. Rome, May.

### V. その他

- 1) 永吉美智枝. 「病気の子ども・家族を支えるために~小児医療の現場から~」小児医療の現状と病弱教育へのニーズ. 病気の子ども医療教 2018; 24: 73-7.

## 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・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5つである。

#### 1. 乳幼児をもつ父親の育児と虐待の様相

父親を対象に育児不安や虐待不安の具体的な内容を語りの中から探索的に検討した。11名の研究参加者のインタビューから497のコードを抽出し, 5つのカテゴリーに分類した。父親は育児の中でしつけと虐待の境界が狭く, しつけが虐待に結びつきやすいことが明らかになった。「漠然とした育児に対する畏怖」, 「父親の育児への関わりにくさ」, 「虐待が入り込む育児の隙間」に介入を行い, しつけから虐待への移行を阻害する必要性が示唆された。

#### 2. 日本語版 Quality Assessment Tool for Quantitative Studies (J-QATQS) の等価性を担保した作成および信頼性の検討

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-QATQS) 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-QATQS は利便性を鑑みチャート形式で作成した。作成したJ-QATQS を和文の看護研究21本を用いて評価し, 検者間信頼性を算出し, いずれも高い信頼性が得られた。

#### 3. NICU (Neonatal Intensive Care Unit) に入院した早産児の退院時栄養方法に影響する要因：完全母乳栄養群と混合栄養群の比較

本研究では, NICU に入院した早産児の退院時栄養方法における関連要因を明らかにし, その影響力の強さを検討することを目的とした。無記名自記式質問紙調査による関係探索的研究であり, 全国11施設の総合周産期センターで264部を回収し分析した。多変量解析を行い, 1) 退院時母乳分泌量が1日500mL以上 (OR=32.07, 95%CI=7.59-135.41,  $p<0.001$ ), 2) 夫に母乳相談をした (OR=9.23, 95%CI=1.99-43.16,  $p=0.01$ ), 3) 妊娠中に母乳栄養を希望 (OR=5.18, 95%CI=1.08-24.76,  $p=0.04$ ), 4) 直接授乳後に追加授乳をしない (OR=4.78, 95%CI=1.18-19.41,  $p=0.03$ ) の4要素が完全母乳栄養に寄与する要因であることが明らかに

なった。

4. 夫立ち会い分娩における夫への支援に対する助産師の認識：夫への関わりの困難感に焦点を当てて

夫立ち会い分娩における夫への支援に対する助産師の認識について、夫への関わりの困難感について明らかにした。5名の研究参加者のインタビューから、夫立ち会い分娩における夫への支援に対する助産師の認識は、「分娩体験を共有し妻のことを理解しようとする姿勢を夫に期待する」、「夫婦の分娩への満足感を高めるために助産師としての責務を果たす」、「産後を見据え夫婦に継続的に関わる」、「夫立ち会い分娩の経験が夫の成長につながる」の4つのカテゴリーが抽出された。夫立ち会い分娩における夫への関わりの困難感は、「夫支援の煩わしさ」、「理想像に反する夫への関わりの破綻」、「夫への継続支援の限界」、「医師と助産師の夫立ち会い分娩の意味づけの違い」、「助産師のマンパワー不足」の5つのカテゴリーが抽出された。

5. 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。

### 【点検・評価】

学部教育では授業評価において比較的高い評価を得られていた。今後、学生と教員との双方向性の授業となるよう教授方法を検討していく必要がある。

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, 茅江江子 (秀明大). 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. 母性衛生 2019; 59(4): 896-905.

- 2) 濱田真由美, 佐々木美喜 (城西国際大), 住谷ゆかり<sup>1)</sup>, 鈴木健太<sup>1)</sup>, 仁昌寺貴子<sup>1)</sup> (<sup>1)</sup> 日本赤十字看護大). 授乳を行う母親の体験 質的研究のメタ・サマリー. 日看研会誌 2018; 41(5): 875-89.

### III. 学会発表

- 1) Hososaka Y, Kayashima K (Shumei Univ). (Poster) Utilization of four-frame comic manga in childcare support in Japan: focusing on the boundary between discipline and abuse. 16th WAIMH (World Association for Infant Mental Health) World Congress. Rome, May.
- 2) Kashiwazaki M, Hososaka Y. (Poster) A literature review of factors related to breastfeeding in Japan. 16th WAIMH (World Association for Infant Mental Health) World Congress. Rome, May.
- 3) 佐藤さとみ, 細坂泰子. (口頭) 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～. 第59回日本人間ドック学会学術大会. 新潟, 8月.
- 4) 嶋澤順子, 梶井文子, 細坂泰子, 田中幸子, 内田 満, 北 素子. (交流セッション 21) 東京慈恵会医科大学医学部看護学科におけるディプロマ・ポリシーを真に達成する教育改革への挑戦. 日本看護学教育学会第28回学術集会. 横浜, 8月.
- 5) 一木ひとみ (富士通), 細坂泰子, 櫻井尚子. (ポスター) 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に関する研究. 第28回日本産業衛生学会全国協議会. 東京, 9月.
- 6) 細坂泰子, 柏崎真由. (ポスター) 日本語版 Quality Assessment Tool for Quantitative Studies (J-QAT) の作成および検者間信頼性の検討. 第38回日本看護科学学会学術集会. 松山, 12月. [日看科学会講集 2018; 38回: 553]
- 7) Hamada M. (Poster) Literature review regarding antenatal breastfeeding education designed to alleviate difficulties in breastfeeding. 16th WAIMH (World Association for Infant Mental Health) World Congress. Rome, May.
- 8) 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), 小坂橋喜久代 (京都橘大), 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 13) 看護学術用語の検討 Part 2-2011年版の改訂に向けて. 第38回日本看護科学学会学術集会. 松山, 12月. [日看科学会講集 2018; 38回: 402]
- 9) 濱田真由美. (ポスター) 医療系論文における母乳育児関連研究の動向と学際的特徴. 第38回日本看護科学学会学術集会. 松山, 12月. [日看科学会講集 2018; 38回: 632] 地域看護学



## 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の継続研究として実施している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である。在宅精神障害者の地域生活移行支援において重視される退院直後の集中ケアにおける訪問看護の機能を明らかにすることを目指し、国内外の研究動向の整理を行い、公表した。次いで、多様な地域にある独立型訪問看護ステーションでの調査を進めている。2つ目は、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。また、近隣地区の住民が関係者と協働しながら互助の仕組みづくりを目指すプロセスの解明に向けてアクションリサーチを開始し、この一環として避難行動要支援者の実態調査を実施した。

さらに、第三病院との共同研究では、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て調査を実施し、分析結果を学内の研究会で報告した。

### 「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) Kubo Y, Hatono Y (Kyushu Univ), Kubo T (Natl Inst Occupational Safety Health), Shimamoto S (Tokai Univ), Nakatani J (Univ Occupational Environmental Health). Relationship between job and home life satisfaction and demographic characteristics among occupational health nurses in Japan. 日職災医学会誌 2018; 66(4): 289-97.
- 2) 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 (Tsukuba Int Univ). Barriers to effective case management for disabled patients on hemodialysis. Ther Apher Dial 2018; 22(2): 133-41.
- 3) 久保善子, 鳩野洋子 (九州大), 久保智英 (労働安全衛生総合研究所), 島本さと子 (東海大), 中谷淳子 (産業医科大). 産業看護職のキャリアアンカーに影響する要因の検討. 日職災医学会誌 2018; 66(6): 476-85.

#### III. 学会発表

- 1) 久保善子, 鳩野洋子 (九州大), 久保智英 (労働安全衛生総合研究所), 島本さと子 (東海大), 中谷淳子 (産業医科大). どのような働き方が産業看護職の仕事の満足度の向上に結びつくのか? : 属性による検討. 第91回日本産業衛生学会. 熊本, 5月.
- 2) Shimasawa J, Osawa M (Gunma Prefectural Coll Health Sci), Ueno M (Shonan Med Coll), Shimizu Y, Kubo Y. Post-discharge support for persons with mental illness: a nursing research review. 4th International Conference on Public Health (ICOPH 2018). Bangkok, July.
- 3) 久保善子, 梶井文子, 高橋 衣, 望月留加, 佐竹澄子, 石川純子, 嶋澤順子, 北 素子. 看護系大学生の主体的学修行動の検討. 日本看護学教育会第28回学術集会. 横浜, 8月.
- 4) 大澤真奈美, 斎藤 基, 飯田苗恵, 鈴木美雪, 塩ノ谷朱美, 坪井りえ (群馬県民健康科学大), 嶋澤順子. 精神科訪問看護師の離職意向と職務満足感との関連. 日本地域看護学会第21回学術集会. 岐阜, 8月.

- 5) 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). 都市部在住高齢者の健康に関する不安に関連する要因非独居高齢者との比較. 第77回日本公衆衛生学会総会. 郡山, 10月. [日公衛会抄集 2018; 77回: 418]
- 6) 杉原陽子(首都大学東京), 杉澤秀博(桜美林大), 清水由美子, 小池友佳子(神奈川県立保健福祉大). 地域在住高齢者の低栄養リスクに関連する心理社会的要因 属性別にみた要因の差異. 第77回日本公衆衛生学会総会. 郡山, 10月. [日公衛会抄集 2018; 77回: 556]
- 7) 小池友佳子(神奈川県立保健福祉大), 杉原陽子(首都大学東京), 杉澤秀博(桜美林大), 清水由美子. 要支援認定者の介護保険サービス利用パターンと身体活動の関連. 第77回日本公衆衛生学会総会. 郡山, 10月. [日公衛会抄集 2018; 77回: 430]

#### IV. 著 書

- 1) 嶋澤順子. 第2章: 地区活動の展開過程 V. 事例解説編. 牛尾裕子(兵庫県立大), 佐藤紀子(千葉県立保健医療大), 田村須賀子(富山大) 編. ワークブック地域/公衆衛生看護活動事例演習. 東京: クオリティケア, 2019. p.70-9.

## 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。継続的に教育評価研究を実施するとともに, 各教員の関心テーマに沿った研究を進めている。

### I. 在宅看護学実習における学生の患者情報の管理の認識と行動

昨今インターネットやSNSの普及により, 不特定多数の情報の収集, 発信が容易にできる環境となっており, 学生が情報管理の認識を高め, 適切な情報管理を行うことができるよう教育的に関わる重要性が高まっている。学生が在宅看護学実習において情報管理の認識を高め, 安全な情報管理を行うこ

とが出来よう教育的関わりの示唆を得ることを目的として研究に取り組んでいる。今後は学生の患者情報に対する認識と管理の実際について調査を行っていく予定である。

### II. 急性期病院における認知症高齢者ケースの退院支援プロセス構築の研究

近年, 認知症を有する高齢者が他の疾患の治療を目的として急性期病院に入院する機会が増えているが, その退院支援は困難ケースに挙げられる。認知症特有の困難性に対応した退院支援モデルを開発するため, 急性期病院の退院支援部門の看護師が関わる認知症高齢者の退院支援プロセスを明らかにすることを目的として, 複数ケーススタディ法を用いた研究に取り組んでいる。

### III. 予期せぬ再入院

日本では増加し続ける医療費の中で, 入院治療費を削減するためには, 患者・家族に対して適切な退院支援を行い, 再入院をせず, 地域で安全に安心して療養生活を継続する必要がある。そこで, 再入院予防のための退院支援に関する国内外の文献レビューを通して, これまでの研究動向を見極め, 具体的な退院支援の内容・効果と今後の課題を明らかにするとともに, 急性期病院における現状を明らかにしていく予定である。

### IV. 複数の訪問看護事業所を利用する小児の訪問看護事業連携モデル開発

在宅で生活する医療的ケアを必要とする小児は増加しており, 合わせて小児の訪問看護の需要も増えている。しかしながら小児を対象とした訪問看護を実施できる事業所と看護師は限られている現状にある。訪問看護事業所は小規模が多いことから, 小規模訪問看護事業所が連携し合うことにより在宅で療養する小児やその家族に対する支援体制強化が可能となると考える。そこで, 複数の訪問看護事業所を利用する小児の訪問看護事業所モデル開発を行う研究に取り組んでいる。

### 「点検・評価」

在宅看護学では, 積極的にアクティブラーニングを取り入れるとともに, 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。また, 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。その検証に取り組むことを進めていく。各教員が取り組んでいる研究は、いずれも在宅看護学領域では重要なテーマであり、領域内でサポートしあい、さらに発展的に取り組んでいくとともに、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

### Ⅲ. 学会発表

- 1) 杉山友理, 北 素子, 遠山寛子, 石橋史子. (ポスター) 看護学実習における患者情報の取り扱いに関する文献検討. 第38回日本看護科学学会学術集会. 松山, 12月. [日看科学会講集 2018 ; 38回 : 551]
- 2) 遠山寛子, 杉山友理, 北 素子, 石橋史子. (ポスター) 予期せぬ再入院に対する退院支援に関する国内外の研究動向と具体的な支援内容と効果. 第38回日本看護科学学会学術集会. 松山, 12月. [日看科学会講集 2018 ; 38回 : 327-8]
- 3) 加瀬美郷 (東千葉メディカルセンター), 北 素子. (口頭) ICUで身体拘束を受けた患者の体験. 第38回日本看護科学学会学術集会. 松山, 12月. [日看科学会講集 2018 ; 38回 : 172]
- 4) 川戸ゆかり, 北 素子. (口頭) 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. 第38回日本看護科学学会学術集会. 松山, 12月. [日看科学会講集 2018 ; 38回 : 95-6]
- 5) 朝倉真奈美, 赤間美穂, 内木場あゆみ, 北 素子, 品川俊一郎, 中島 朋, 矢野勝治, 泉 祐介, 八代直子, 遠山寛子, 杉山友理. (口頭) 急性期病院における認知症高齢者の手術決定時から退院後1ヵ月のプロセス 予定入院で手術を受ける患者への認知症ケアチーム介入の効果. 第19回日本認知症ケア学会大会. 新潟, 6月. [日認知症ケア会誌 2018 ; 17(1) : 290]

### Ⅳ. 著 書

- 1) 北 素子. 第4章:高齢者と家族への看護:家族形態と社会問題. 奥野茂代(長野看護大), 大西和子(鈴鹿医療科学大, 三重大)監修, 百瀬由美子(愛知県立大)編. 老年看護学:概論と看護の実践. 第6版. 東京:ヌーヴェルヒロカワ, 2018. p.94-112.

## 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・看護学研究のうち倫理指針に基づく医学系研究について、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。

また、2018年4月より臨床研究法が施行され、医学系研究のうち臨床研究法に基づく特定臨床研究は国が認定した臨床研究審査委員会にて審査される。本学は2018年11月に学校法人慈恵大学臨床研究審査委員会として認定を受けた。

### (委員会の審査件数)

2018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	88件	229件
第2倫理委員会	402件	278件
合計	490件	507件

### (教育研修の開催状況)

医学系研究に関する倫理や科学的知識を身につけさせるため、臨床研究支援センターと連携して研究者等を対象に講習会を開催した。講習会には倫理委員会講習会の他、臨床試験セミナーや大学院公開講義が含まれる。倫理委員会へ申請する際に受講が必要な講習会として20回開催し、受講者は1,583名であった。

また講習会に参加できない研究者には代替措置として国立がん研究センターが実施するe-learningの教育プログラムの受講を推奨し、650名が受講した。

### (報告)

毎月第1月曜日に第1倫理委員会および第2倫理委員会を開催し、2018年度は各々11回開催した。

2018年4月に施行された臨床研究法では、現在実施している医学系研究のうち法の適用をうける特定臨床研究は経過措置期間内(2019年3月まで)に臨床研究法に基づく手続きを行わなければならない。そこで臨床研究支援センターと連携して倫理委員会で承認され学内で実施されている全研究(約1,300件)に対して、法の適用を受ける特定臨床研究に該当するか否かの調査を行った。更に特定臨床研究に該当する可能性が高い研究で経過措置期間を超えて実施するか否かの調査を行った。経過措置を超えて実施するものは法へ移行申請するよう指導し、一方経過措置期間内に中止・終了するものは中止・終了の手続きを行うよう指導した。

## 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38号(2018年度版(平成30年度版))』をお届けいたします。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2018年度における学事関係の動きや各講座・研究施設の教育・研究活動の概要を俯瞰することができます。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、教育・研究年報編集委員会が強化されました。具体的には2019年9月から教育担当副学長、研究担当副学長、Jikeikai Medical Journal 編集委員会委員長に委員としてご参加頂き、電子版の発行などを見据え、本年報の今後のあり方について議論を深めてゆきたいと思っております。本年報への皆様からの忌憚ないご意見をお寄せ頂きますよう、お願い申し上げます。

さて、2018年度を振り返ると、『教育・研究年報』の編集委員であり、何より学校法人慈恵大学の専務理事として大学を支えてきて頂いた高木敬三先生が、2018年7月29日にご逝去されたことが第一に大きな出来事として挙げられます。高木敬三先生の

ご遺志を継いで、『教育・研究年報』及び学術情報センターの更なる発展に努めて参りたいと改めて思います。また、大学は学祖高木兼寛先生との縁が深い鹿児島大学医学部と包括的連携協定を結びました。英国医学に源流をおくのは日本では、この両大学のみであり、教育・研究・診療の面で一層の連携が図られることは大変意義深いと思っております。

このあとがきを書いている現在、新外来棟の概観が明らかになっており、2020年1月の開院にむけて、着々と準備が進められております。東京オリンピックの開催も1年を切りました。ラグビーワールドカップも大変盛り上がりました。本学の全ての関係者が心をひとつにして、がっちりスクラムを組んで、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。

2019年11月1日

編集委員長：南沢 享

編集委員：谷口郁夫、柳澤裕之、大橋十也、  
吉村道博、相曾好司郎、北川正路

# 索引

## 0～9

1型糖尿病	[糖 内]	122
12-LOX	[糖 内]	122
<sup>13</sup> C呼気試験法	[臨 検 医]	235
2型糖尿病	[糖 内]	122
3p22領域	[病 理]	67
8型分泌装置	[バイフセ]	322

## 記号

β-1,3-glucan	[医 国 領]	331
β-TCP	[整 形]	181
β-ラクタム系抗菌薬	[細 菌]	76

## A

A型GABA受容体	[解・肉神]	44
ACLS	[救 急]	231
AD	[ウイルス]	73
AdV	[基 分 遺]	296
Advanced Glycation End-products	[整 形]	181
AGEs	[整 形]	181
AI	[超 音 波]	280
AIH	[消 内]	93
ALL	[腫 血 内]	127
amino-cupric-silver法	[神経病理]	260
AML	[腫 血 内]	127
ANCA関連血管炎	[小 児]	148
ARID1A	[産 婦]	201
ASEM	[バイフセ]	322
ASL	[精 神]	144
Atmospheric Scanning Electron Microscopy	[バイフセ]	322
ATP	[分 生 理]	50
	[熱 医]	81
	[神経病理]	260
ATP合成酵素	[分 生 物]	61
ATPクエン酸リアーゼ	[薬 理]	64
アデノシン受容体	[基 分 遺]	296
アデノウイルスベクター	[小 児]	148
アデノ随伴ウイルスベクター	[環 保 医]	85
亜鉛	[実 動]	305
アフリカトリパノソーマ	[医 国 領]	331
亜ヒ酸	[医 国 領]	331
アイゼンシュタイン級数	[悪 腫 治]	272
アジュバント	[眼 ]	210
アクアポリン4	[分 生 理]	50
アクチン	[皮 ]	154
悪性黒色腫	[分 生 理]	50
悪性高熱	[皮 ]	154
悪性末梢神経鞘腫瘍	[実 動]	305
アミノグラム	[バイフセ]	322
アミロイド線維	[分 生 物]	61
アンチザイム		

アンチザイムインヒビター	[分 生 物]	61
安全管理	[臨 検 医]	235
アパシー	[リ ハ]	227
アポトーシス	[呼 内]	135
	[神経病理]	260
アレルギー	[薬 理]	64
アルギン酸ナトリウム	[先内視治]	265
アルツハイマー病	[ウイルス]	73
アセチル CoA	[分 生 物]	61
アセチルコリン	[薬 理]	64
アセチルポリアミン	[分 生 物]	61
アストロ細胞	[解・肉神]	44
アトピー性皮膚炎	[小 児]	148
	[皮 ]	154
	[解・肉神]	44
圧受容反射	[糖 内]	122
圧受容器		

## B

B型肝炎ウイルス	[基 遺]	296
basal subtype	[病 理]	67
BAT	[分 免]	275
BCSC	[呼乳内外]	170
BD	[消 内]	93
BDM	[分 生 理]	50
BE	[内 視]	240
BG	[医 国 領]	331
BISモニター	[リ ハ]	227
BLS	[救 急]	231
BPSD	[精 神]	144
Breast cancer stem cells	[呼乳内外]	170
Bv8/prokineticin 2	[リ 内]	112
梅毒	[感 染]	245
バイオフィーム	[バイフセ]	322
バイオフィームライフサイクル	[細 菌]	76
バイオマーカー	[環 保 医]	85
	[消 内]	93
バルーン式小腸内視鏡	[内 視]	240
ベーチェット病	[消 内]	93
ベクター	[熱 医]	81
	[実 動]	305
鞭毛	[バイフセ]	322
便中カルプロテクチン	[消 内]	93
弁温存基部置換術	[心 外]	196
便潜血検査	[消 内]	93
ベンゾジアゼピン	[薬 理]	64
ビデオ喉頭鏡	[麻 酔]	221
鼻副鼻腔	[耳 鼻]	216
鼻内法 DCR	[眼 ]	210
微小核	[分 生 物]	61
ビタミン A	[臨 検 医]	235
ビタミン D	[分 疫]	287
母乳育児	[看 護 学]	341







敗血症	[総 診]	140			
	[小 児]	148			
	[麻 酔]	221	IBD	[消 内]	93
肺機能	[呼乳内外]	170	ICLS コース	[救 急]	231
肺高血圧	[細 生]	54	ICP-2	[総 診]	140
	[小 児]	148	ICT	[脳 外 科]	186
肺呼吸	[薬 理]	64	ICT 医療	[先医技研]	294
ハイテクナビゲーション手術室	[高 医 研]	311	IDH	[ 放 ]	159
白血病	[小 児]	148	IgA 腎症	[腎 内]	106
白内障	[ 眼 ]	210	IgM 産生	[M E]	277
半盲	[ 眼 ]	210	IL-31	[分 免]	275
反復性経頭蓋磁気刺激	[リ ハ]	227	in vitro 小核試験	[環 保 医]	85
半球間抑制理論	[リ ハ]	227	IoT	[先医技研]	294
発生	[細 生]	54	IPMN	[消 内]	93
発生率	[臨 疫]	289	iPS 細胞	[腎 内]	106
発現	[解・肉神]	44		[小 児]	148
発達	[看 護 学]	341		[産 婦]	201
平和主義	[医 国 領]	331		[再 生 医]	292
変動	[糖 内]	122	Isocitrate dehydrogenase	[ 放 ]	159
変異	[解・肉神]	44	位置選択的白金-水素相互作用	[医 国 領]	331
変異抗原	[悪 腫 治]	272	イデベノン	[ 眼 ]	210
扁桃体	[神 科]	282	遺伝子	[ 眼 ]	210
	[臨床医研]	313	遺伝子治療	[小 児]	148
ヘルペス	[ 皮 ]	154		[宇 宙]	258
ヘルペスウイルス	[ウイルス]	73		[遺伝子治]	269
ヒアルロン酸ナトリウム	[先内視治]	265		[基 分 遺]	296
皮膚筋炎	[リ 内]	112	遺伝子発現	[ウ イ ル ス]	73
非破壊的3次元的可視化	[心 外]	196	遺伝子組換え米	[分 免]	275
非荷重	[体 力]	256	遺伝子多型解析	[分 疫]	287
非関連子宮頸部腺癌	[病 理]	67	遺伝要因	[基 分 遺]	296
光遺伝学	[薬 理]	64	医学部外部評価	[教 育 セ]	39
	[神 科]	282	医学英語	[医 国 領]	331
	[臨床医研]	313	医学教育	[教 育 セ]	39
	[医 国 領]	331	医学総論	[教 育 セ]	39
光の増幅	[ 歯 ]	250	育児不安	[看 護 学]	341
腓骨	[分 生 理]	50	胃の粘膜下層浸潤癌	[病 理]	67
比熱	[ウイルス]	73	飲酒習慣	[臨 疫]	289
疲労	[ウイルス]	73	インスリン受容体遺伝子	[小 児]	148
疲労のメカニズム	[ウイルス]	73	インスリン抵抗性	[糖 内]	122
ヒトヘルペスウイルス6	[先内視治]	265	インターフェロノン	[悪 腫 治]	272
ヒト胃がん細胞株	[ 皮 ]	154	インターロイキン31	[分 免]	275
ヒト乳頭腫ウイルス	[ウイルス]	73	医療コミュニケーション	[臨 疫]	289
ヒトサイトメガロウイルス	[心 外]	196	医療の質評価	[臨 疫]	289
ヒト心臓刺激伝導系	[衛 動 セ]	318	胃切除後障害	[臨 検 医]	235
ヒトスジシマカ	[法 医]	90	異食症	[環 保 医]	85
法医病理学	[法 医]	90	位相差CT画像	[心 外]	196
法医中毒学	[医 国 領]	331	遺体	[解・肉神]	44
保型形式	[看 護 学]	341	痛み	[痛 み セ]	317
保健師	[リ ハ]	227	医用画像解析	[高 医 研]	311
歩行	[リ ハ]	227			
歩行パターン	[分 生 物]	61			
翻訳フレームシフト	[R I]	307	Jリーグプロサッカー選手	[ス ポ 医]	262
放射性降下物	[法 医]	90	JAMP	[救 急]	231
放射性炭素分析	[ 放 ]	159	JATEC コース	[救 急]	231
放射線療法	[R I]	307	若年性脳梗塞	[神 内]	100
放射線耐性			ジビエ	[感 染]	245

自動車運転再開	[リ ハ]	227	拡張型心筋症	[循 内]	114
自動挿入内視鏡機器	[先内視治]	265	核磁気共鳴	[宇 宙]	258
次元	[医 国 領]	331	角膜	[分 生 理]	50
慈恵患者安全気道管理コース	[救 急]	231	冠動脈造影	[眼 ]	210
自己血	[輸 血]	253	肝炎ウイルス	[循 内]	114
自己免疫性肝炎	[消 内]	93	肝癌幹細胞	[臨 検 医]	235
自己免疫性肺炎	[消 内]	93	看護実践	[消 内]	93
自己蛋白	[分 免]	275	看護教育	[看 護 学]	341
軸索	[解・肉神]	44	看護の歴史	[教 育 セ]	39
軸索輸送	[再 生 医]	292	看護倫理教育	[看 護 学]	341
腎動脈奇形	[放 ]	159	看護支援プログラム	[看 護 学]	341
腎不全	[腎 内]	106	看護師の輸血教育	[輸 血]	253
腎移植	[腎 内]	106	肝移植	[消 外]	163
尋常性疣贅	[皮 ]	154	カンジダ眼内炎	[細 菌]	76
人工知能	[超 音 波]	280	関連遺伝子	[基 分 遺]	296
人工膝関節置換術	[整 形]	181	幹細胞	[生 化]	58
腎臓	[解・組発]	46	幹細胞治療	[泌 ]	206
自律神経	[解・肉神]	44	肝細胞癌	[消 内]	93
自殺遺伝子療法	[分 免]	275	幹細胞マーカーSALL4	[消 外]	163
次世代シーケンサー	[バイフセ]	322	感染	[消 内]	93
次世代シーケンシング	[バイフセ]	322	乾癬	[熱 医]	81
持続血糖モニター	[糖 内]	122	乾癬性関節炎	[皮 ]	154
情動	[神 科]	282	感染性心内膜炎	[放 ]	159
	[臨床医研]	313	関節	[心 外]	196
上肢関節転換	[R I]	307	関節円板	[解・組発]	46
ジョージ・ハーバート・ミード	[医 国 領]	331	関節炎リウマチモデル	[歯 ]	250
静脈血栓	[神 内]	100	関節リウマチ	[神 科]	282
除神経	[体 力]	256	間質性膀胱炎	[リ 内]	112
樹状細胞	[脳 外 科]	186		[細 菌]	76
	[悪 腫 治]	272		[泌 ]	206
	[G M P]	310		[病 理]	67
樹状細胞治療	[小 児]	148	肝小葉	[痛 み セ]	317
樹状細胞ワクチン	[消 内]	93	緩和	[内 視]	240
重金属	[医 国 領]	331	緩和医療	[精 神]	144
循環セルフリーDNA	[産 婦]	201	緩和ケア	[病 理]	67
準束縛状態	[医 国 領]	331	肝臓の組織計測	[内 視]	240
授乳	[看 護 学]	341	カプセル内視鏡	[感 染]	245
受診意図	[環 保 医]	85	カルバペネム系抗菌薬	[体 力]	256
重症急性肺炎	[感 染]	245	加齢	[薬 理]	64
術中ナビゲーション	[高 医 研]	311	カルシウムチャネル	[神 経 病 理]	260
術前化学療法	[呼乳内外]	170	顆粒球コロニー刺激因子	[神 経 病 理]	260
			顆粒球コロニー刺激因子受容体	[薬 理]	64
			顆粒細胞	[小 血 外]	176
			下肢虚血再灌流	[環 保 医]	85
			過食症	[呼 内]	135
			活性酸素種	[糖 内]	122
			下垂体	[臨 疫]	289
			家庭医療	[バイフセ]	322
			カテキン	[循 内]	114
			カテーテルアブレーション	[バイフセ]	322
			カテーテル関連感染症	[小 児]	148
			滑脳症てんかん	[小 児]	148
			川崎病	[医 国 領]	331
			カワセミ	[悪 腫 治]	272
			可溶性 OX40	[分 免]	275
			痒み		

K

KORTUC 療法	[放 ]	159			
蚊	[熱 医]	81			
カドミウム	[医 国 領]	331			
花粉	[医 国 領]	331			
花粉症	[医 国 領]	331			
化学遺伝学	[神 科]	282			
化学受容反射	[解・肉神]	44			
化学療法	[消 内]	93			
	[腫 血 内]	127			
介護負担感	[リ ハ]	227			
潰瘍性大腸炎	[解・組発]	46			
	[消 内]	93			

家族介護者	[看護学]	341	抗 TNF- $\alpha$ 抗体	[消内]	93
頸部貼付型超音波	[神内]	100	高分子ミセル	[M E]	277
経皮的 dual SAI スクリュー法	[整形]	181	高分子ミセル MRI 造影剤	[M E]	277
経皮的動脈塞栓術	[消内]	93	好中球	[リ内]	112
経験	[看護学]	341	行動科学	[臨床]	289
経結膜法	[眼]	210	子どもの権利擁護	[看護学]	341
蛍光分子診断	[先内視治]	265	好塩基球活性化試験	[分免]	275
蛍光イメージング	[先内視治]	265	光学部径	[眼]	210
経口免疫療法	[分免]	275	膠芽腫	[放]	159
痙縮	[リハ]	227		[G M P]	310
計測	[解・肉神]	44	コホート	[臨床]	289
形態	[バイフセ]	322	高次脳機能障害	[リハ]	227
血管外科	[小血外]	176	高次脳機能障害者支援	[リハ]	227
血管内治療	[小血外]	176	孤児性	[解・肉神]	44
血管新生	[リ内]	112	甲状腺機能低下症	[小児]	148
血管新生関連因子	[リ内]	112	甲状腺腫瘍	[放]	159
血管腫	[皮]	154	光感受性物質	[先内視治]	265
ケモカイン	[リ内]	112	光感受性抗体化合物	[先内視治]	265
憲法	[医国領]	331	高血圧	[腎内]	106
健康的な働き方	[看護学]	341		[糖内]	122
肩鎖関節完全脱臼	[整形]	181	呼気	[臨床医研]	313
顕性梅毒	[感染]	245	呼気試験	[安同セ]	321
血栓症	[消内]	93	骨格筋	[分生理]	50
血圧変動	[糖内]	122		[宇宙]	258
血圧計	[先医技研]	294	国際看護	[看護学]	341
血液心筋保護	[心外]	196	肛門機能検査	[消外]	163
血液透析患者	[看護学]	341	コモンマーモセット	[実動]	305
血糖変動	[糖内]	122	小麦アナフィラキシー	[基分遣]	296
気道上皮細胞	[呼内]	135	コミュニケーション	[医国領]	331
機械学習	[超音波]	280	コネクチン	[体力]	256
気管支肺異形成症	[小児]	148	コンサルテーション・リエゾン	[精神]	144
気管支喘息	[呼内]	135	カラーゲン誘導性関節炎	[リ内]	112
気管挿管教育	[麻酔]	221	高齢化社会	[先内視治]	265
機器開発	[先内視治]	265	コレステロール	[糖内]	122
筋膜炎	[リ内]	112	氷	[分生理]	50
キナーゼ	[生化]	58	孤立性線維性腫瘍	[神経病理]	260
筋原線維	[細生]	54	格子間隔	[体力]	256
筋萎縮	[宇宙]	258	格子振動	[医国領]	331
筋萎縮性側索硬化症	[神内]	100	高周波振動	[小児]	148
筋ジストロフィー	[宇宙]	258	抗腫瘍効果	[先内視治]	265
筋管	[分生理]	50	孤束核	[解・肉神]	44
菌血症	[感染]	245	抗痛覚作用	[分免]	275
筋硬度	[体力]	256	骨粗鬆症	[整形]	181
筋弛緩薬	[麻酔]	221	骨髄異形成症候群	[臨床]	235
近赤外光	[先内視治]	265	骨髄移植	[小児]	148
近赤外光線治療法	[消内]	93	興奮性シナプス	[解・肉神]	44
	[先内視治]	265	構造色	[医国領]	331
筋線維芽細胞	[呼内]	135	クマムシ	[R I]	307
筋小胞体	[細生]	54	クリオプレシピテート	[輸血]	253
筋萎縮	[体力]	256	クリティカルケア	[看護学]	341
菌体外 DNA	[バイフセ]	322	クローン病	[消内]	93
金属フォトリソグラフィ	[医国領]	331	クルクミン	[R I]	307
寄生虫	[熱医]	81	苦痛	[痛みセ]	317
気腫性嚢胞	[放]	159	キャリアサポート	[教育セ]	39
基底膜	[解・組発]	46	共分構造分析	[循内]	114
抗 PEG 抗体	[M E]	277	教育 IR	[教育セ]	39

教育プログラム	[看護学]	341	慢性痛	[麻酔]	221
虚血性疾患	[再生医]	292	マラリア	[神科]	282
虚血性心疾患	[循内]	114	末梢血単核球	[実動]	305
局所回路	[解・肉神]	44	マスト細胞	[悪腫治]	272
局所神経	[解・肉神]	44	マトリックスメタロプロテアーゼ	[薬理]	64
共生細菌	[衛動セ]	318	マウス	[臨検医]	235
狭帯域フィルター内視鏡	[内視]	240	メチル化	[神経病理]	260
共用試験	[教育セ]	39	メチル水銀	[臨床医研]	313
拒絶反応	[呼乳内外]	170	メチシリン耐性黄色ブドウ球菌	[ウイルス]	73
吸血	[熱医]	81	めまい	[医国領]	331
休眠細菌	[細菌]	76	免疫アレルギー疾患対策	[細菌]	76
急性骨髄性白血病	[腫血内]	127	免疫チェックポイント阻害薬	[バイフセ]	322
急性リンパ性白血病	[腫血内]	127	免疫原性	[耳鼻]	216
急性胆嚢炎	[消内]	93	免疫療法	[基分遣]	296
<b>L</b>					
LC-MS	[整形]	181	免疫チェックポイント阻害薬	[消内]	93
leukocyte mono-immunoglobulin-like receptor 3	[細菌]	76	メラトニン	[M E]	277
LGBT	[臨疫]	289	メタ・サマリー	[脳外科]	186
LMIR3	[細菌]	76	メタゲノム解析	[薬理]	64
Lp (a)	[臨検医]	235	メタリックステント留置術	[看護学]	341
luminal subtype	[病理]	67	ミード	[臨検医]	235
<b>M</b>					
M1 受容体	[薬理]	64	未破裂脳動脈瘤	[内視]	240
MHE	[消内]	93	ミネラルコルチコイド	[医国領]	331
microRNA	[産婦]	201	ミオシン	[脳外科]	186
miR-155	[解・組発]	46	ミトコンドリア	[糖内]	122
MMP	[臨検医]	235	水	[分生理]	50
MPS II	[遺伝子治]	269	モデルマウス	[心外]	196
MRI	[リ内]	112	モデルラット	[分生理]	50
MRI 造影剤	[小児]	148	目標指向型輸液療法	[小児]	148
mRNA	[M E]	277	網膜	[小児]	148
MRSA	[神科]	282	網膜芽細胞腫	[麻酔]	221
Multidisciplinary rehabilitation	[再生医]	292	モニタリング	[眼]	210
muscle echo intensity	[再 生 医]	292	モノクローナル抗体	[看護学]	341
MYCN	[M E]	277	モンテカルロシミュレーション	[臨検支セ]	327
マゴットセラピー	[神 科]	282	森田療法	[先内視治]	265
マイクロバブル	[再 生 医]	292	モルヒネ	[医国領]	331
マイクロダイセクション法	[M E]	277	モーションキャプチャ	[精神]	144
マイクロサテライト	[神経病理]	260	ムコ多糖症 II 型	[分免]	275
マイトファジー	[細菌]	76	無細胞翻訳系	[高医研]	311
末期腎不全	[リハ]	227	無症候性梅毒	[小児]	148
マンガン造影 MRI 法	[リハ]	227	ムスカリン	[遺伝子治]	269
慢性 C 型肝炎	[分生物]	61	<b>N</b>		
慢性閉塞性肺疾患	[熱医]	81	n-3 PUFA	[消内]	93
慢性腎臓病	[超音波]	280	N-heterocyclic carbene	[医国領]	331
慢性骨髄性白血病	[病理]	67	NAC	[呼乳内外]	170
慢性肉芽腫症関連腸炎	[病理]	67	Narrow Band Imaging	[内視]	240
慢性疼痛	[呼内]	135	NBI	[内視]	240
	[腎内]	106	NEC	[消内]	93
	[腫血内]	127	Neo adjuvant chemotherapy	[呼乳内外]	170
	[小児]	148	NET	[消内]	93
	[リ内]	112	neuromodulation	[精神]	144
	[麻酔]	221			



パラフェニレンジアミン	[分 免]	275	リン酸化	[生 化]	58
パラコート	[医 国 領]	331		[ウイルス]	73
ペリプラズム	[バイフセ]	322	臨床疫学	[臨 疫]	289
ピロリ菌	[消 内]	93	臨床研究	[臨 疫]	289
ポラプレジンク	[環 保 医]	85		[臨検支セ]	327
ポリアミン	[分 生 理]	50	臨床研究法	[臨検支セ]	327
	[分 生 物]	61	臨床研究コーディネーター	[薬 治]	286
	[体 力]	256	臨床倫理	[総 診]	140
ポリエチレングリコール	[M E]	277	臨床倫理コンサルテーションチーム	[総 診]	140
ポリグルタミン酸	[M E]	277	臨床試験	[薬 治]	286
ポリプテルス	[解・組発]	46		[分 疫]	287
ポリユビキチン	[医 国 領]	331	臨床薬理学	[臨検支セ]	327
プライマリ・ケア国際分類第2版	[総 診]	140	リサーチネットワーク	[薬 治]	286
プライマリケア	[臨 疫]	289	リウマチ性疾患	[臨 疫]	289
ブレセブシン	[総 診]	140	老人性色素斑	[リ 内]	112
ブリン受容体	[薬 理]	64	老化	[皮 膚]	154
プロサボシン欠損症	[神経病理]	260	六価クロム	[呼 内]	135
プロスタグランジン	[細 生]	54	涙道内視鏡	[医 国 領]	331
プロテアーゼ	[バイフセ]	322	涙嚢腫瘍	[眼 科]	210
プロテオスタシス	[医 国 領]	331	緑内障	[眼 科]	210
プロトコール	[臨検支セ]	327	緑膿菌	[細 菌]	76
プルキンエ細胞	[薬 理]	64			

Q

QT 延長症候群	[小 児]	148
----------	-------	-----

R

RA	[リ 内]	112
Rapid Response System	[救 急]	231
RB	[看 護 学]	341
Real Time PCR	[神経病理]	260
RhD 不適合妊娠	[産 婦]	201
Rho-kinase	[糖 内]	122
RNA 結合タンパク質	[再 生 医]	292
rTMS	[リ ハ]	227
ラフィク・シャミ	[医 国 領]	331
ライソソーム	[遺伝子治]	269
卵	[衛 動 セ]	318
ランダム・ポーラス構造	[医 国 領]	331
乱視	[眼 科]	210
卵巣明細胞癌	[産 婦]	201
卵巣漿液粘性境界悪性腫瘍	[放 射]	159
レチノイン酸	[産 婦]	201
霊長類	[再 生 医]	292
レジリエンス	[医 国 領]	331
レンチウイルスベクター	[小 児]	148
レーザー	[皮 膚]	154
リアノジン	[分 生 理]	50
リアルタイムイメージング	[高 医 研]	311
力学系	[医 国 領]	331
リンパ節、肝転移予測因子	[病 理]	67
リンパ節転移リスク	[病 理]	67
リンパ節転移予測因子	[病 理]	67
臨界期	[解・肉神]	44
倫理指針	[臨検支セ]	327

S

SM 癌	[病 理]	67
Somnology	[精 神]	144
sOX40	[悪 腫 治]	272
SS-MIX	[薬 治]	286
Standardized Structured Medical record Information		
eXchange	[薬 治]	286
STK11	[産 婦]	201
サブユニット	[解・肉神]	44
細胞分化	[実 動]	305
細胞分裂	[分 生 物]	61
細胞毒性	[医 国 領]	331
細胞外多糖	[バイフセ]	322
細胞壁	[細 菌]	76
細胞壁アンカータンパク質	[バイフセ]	322
細胞壁結合タンパク質	[細 菌]	76
細胞膜表面	[先内視治]	265
細胞傷害性 T 細胞	[分 免]	275
細胞周期	[生 化]	58
再活性化	[ウイルス]	73
再生不良性貧血	[臨 検 医]	235
再生医療	[G M P]	310
	[腎 内]	106
サイトカイン	[悪 腫 治]	272
産業看護職	[看 護 学]	341
三叉神経	[薬 理]	64
三叉神経痛	[歯 科]	250
三尖弁輪形成術	[心 外]	196
サリドマイド	[小 児]	148
サルコメア	[細 生]	54
	[体 力]	256
サルコリピン	[宇 宙]	258
サテライト細胞	[分 生 理]	50

左右短絡疾患症例	[心 外]	196	診断支援	[超 音 波]	280
生物統計学	[臨 疫]	289	心エコー	[循 内]	114
生後発達	[解・肉神]	44	心不全	[細 生]	54
成人看護学	[看 護 学]	341		[循 内]	114
正常圧水頭症	[神 内]	100		[小 児]	148
生活環	[実 動]	305	真核生物翻訳開始因子 2 $\alpha$	[ウイルス]	73
生活習慣病	[糖 内]	122	神経芽細胞腫	[分 生 物]	61
性器ヘルペス	[皮 膚]	154	神経変性疾患	[再 生 医]	292
静止張力	[体 力]	256	神経回路	[解・肉神]	44
精神保健福祉法	[看 護 学]	341	神経内分泌癌	[消 内]	93
精神看護	[看 護 学]	341	神経内分泌腫瘍	[消 内]	93
精神疾患	[ウイルス]	73	神経内視鏡	[脳 外 科]	186
青黛	[消 内]	93	神経線維腫症	[皮 膚]	154
生態・進化	[細 菌]	76	神経死	[リ ハ]	227
生体ガス	[臨床医研]	313	神経障害性疼痛	[リ 内]	112
生体ガスバイオマーカー	[総 診]	140	心血管	[糖 内]	122
生体恒常性	[薬 理]	64	新規感染症治療法	[細 菌]	76
脊柱変形	[整 形]	181	心筋虚血	[循 内]	114
脊椎動物	[薬 理]	64	心機能	[細 生]	54
脊髓空洞症	[脳 外 科]	186	心筋細胞	[細 生]	54
脊髓損傷患者	[リ ハ]	227	心筋症	[糖 内]	122
潜伏感染	[ウイルス]	73	心筋代謝	[細 生]	54
センチネルリンパ節	[消 外]	163	新抗原	[分 免]	275
	[呼乳内外]	170	私立大学戦略的研究基盤形成支援事業	[痛 み セ]	317
	[呼 内]	135	視細胞	[眼]	210
線維芽細胞	[神 内]	100	示差走査熱量測定法	[分 生 理]	50
潜因性脳梗塞	[薬 理]	64	視神経膠腫	[眼]	210
線条体	[痛 み セ]	317	視神経脊髄炎	[眼]	210
先端医学推進拠点	[小 児]	148	脂質変動	[糖 内]	122
先天性心疾患	[看 護 学]	341	脂質異常症	[糖 内]	122
潜在看護職	[消 内]	93	視床下部	[解・肉神]	44
潜在性脳症	[薬 理]	64	シトルリン化	[リ 内]	112
セロトニン	[R I]	307	失語症	[リ ハ]	227
セシウム	[リ ハ]	227	しつけ	[看 護 学]	341
社会的行動障害	[医 国 領]	331	質量分析器	[基分細生]	299
シャミ	[眼]	210	質的研究	[臨 疫]	289
斜視	[医 国 領]	331	視野	[眼]	210
シェルコ・ファタハ	[眼]	210	自然気胸	[呼乳内外]	170
視放線	[熱 医]	81	小腸クローン病	[病 理]	67
糸状菌	[病 理]	67	小腸内視鏡	[先内視治]	265
子宮頸部腺癌	[病 理]	67	消化管原発悪性リンパ腫	[消 内]	93
子宮頸部腺扁平上皮癌	[産 婦]	201	消化器癌	[分 疫]	287
子宮頸がん	[病 理]	67	食道がん	[腫 血 内]	127
子宮内膜癌肉腫	[病 理]	67	食道癌	[内 視]	240
子宮体部腫瘍	[細 生]	54	食後高血糖	[環 保 医]	85
心房筋	[循 内]	114	食品成分	[環 保 医]	85
心房細動	[総 診]	140	食物アレルギー	[小 児]	148
心肺蘇生不要指示	[教 育 セ]	39		[分 疫]	287
シミュレーション教育	[薬 理]	64	小児がん	[看 護 学]	341
シナプス伝達	[神 科]	282	小児外科	[小 血 外]	176
	[解・肉神]	44	小脳皮質	[薬 理]	64
シナプス除去	[神 科]	282	硝子体手術	[眼]	210
シナプス可塑性	[臨床医研]	313	手術シミュレータ	[高 医 研]	311
	[解・肉神]	44	主観の幸福感	[医 国 領]	331
シナプス後電流	[薬 理]	64			
シナプス小胞	[放]	159			
シンチグラフィ					





予後	[悪腫治]	272
予後予測因子	[悪腫治]	272
腰方形筋損傷	[スポ医]	262
四次元動作解析	[高医研]	311
四次元人体モデル	[高医研]	311
抑制性受容体	[細菌]	76
抑制性シナプス	[解・肉神]	44
容量過負荷	[心外]	196
ユビキチン	[医国領]	331
ユビキチン非依存的	[分生物]	61
ユビキチンリガーゼ	[体力]	256
有限要素法	[医国領]	331
輸血	[輸血]	253

## Z

ZEB1	[R I]	307
在宅医療	[臨疫]	289
在宅看護学	[看護学]	341
在宅精神障害者	[看護学]	341
在宅死	[臨疫]	289
ゼブラフィッシュ	[解・組発]	46
前房深度	[眼]	210
全基部置換術	[心外]	196
前脳基底核	[薬理]	64
前立腺癌	[病理]	67
	[泌]	206
喘息	[小児]	148
前頭葉	[リハ]	227
造血幹細胞	[小児]	148
造血幹細胞移植	[腫血内]	127
頭蓋顔面外科	[脳外科]	186
頭蓋内ステント	[脳外科]	186
	[先医技研]	294

---

東京慈恵会医科大学 教育・研究年報

第 38 号 (2018 年 4 月～2019 年 3 月)  
(平成 30 年 4 月～平成 31 年 3 月)

〔非売品〕

2019 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)

---

