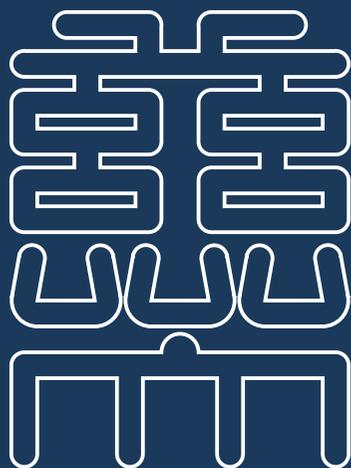


東京慈恵会医科大学

教育・研究年報



2019

東京慈恵会医科大学

教育・研究年報

第 39 号

2019年4月～2020年3月
(平成31年4月～令和2年3月)

2019

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 2019 年度版（令和元年度版）』を刊行いたします。

2019 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、ディプロマポリシー、カリキュラムポリシー、アドミッションポリシーに基づいた改革を進めました。医学科では、世界標準の医学教育と卒前・卒後教育の連動を課題として、臨床実習の拡充、アウトカム基盤型の教育体制の整備に取り組んでいます。看護学科では、問題解決能力と地域連携能力の涵養に重点を置いたカリキュラムを導入しています。看護学専攻大学院では、2019 年 4 月に博士課程が開始され、看護学高等教育が学士から博士まで整備されました。研究面では、先端的かつ特色ある研究の促進、研究倫理教育、外部競争的資金の活用、学内・学外連携により、医学・看護学研究の推進を図りました。

2020 年 1 月には、西新橋キャンパスに新外来棟と母子医療センターが開院し、病院における教育・研究機能も強化されました。新外来棟には、セルプロセッシングセンター（CPC）が設置され、未来医療の拠点となることが期待されます。

2019 年度は、学祖・高木兼寛先生の生誕 170 年に当たります。9 月には、高木先生の生誕地である宮崎市にて高木兼寛顕彰会・宮崎市の主催で講演会・式典・祝賀会が、6 月と 9 月には本学にて記念講演会が開催されました。また、3 月には宮崎大学と包括的連携協定を締結し、教育面、研究面での連携を深める予定です。各行事を通し、本学の建学の精神である「病気を診ずして病人を診よ」への理解を深めております。

年度末には、新型コロナウイルス感染症の影響を受け、次年度 4 月からの遠隔授業のための教材作成に対応しました。

本年報には、2019 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]	産婦人科学講座……………[産 婦]
カリキュラムの変遷と現状……………[カリキュ]	泌尿器科学講座……………[泌]
学術情報センター……………[学 情 セ]	眼科学講座……………[眼]
生涯学習センター……………[生 涯 セ]	耳鼻咽喉科学講座……………[耳 鼻]
教育センター……………[教 育 セ]	麻酔科学講座……………[麻 酔]
臨床研究支援センター……………[臨検支セ]	リハビリテーション医学講座……………[リ ハ]
東京慈恵会医科大学雑誌……………[慈 医 誌]	救急医学講座……………[救 急]
Jikeikai Medical Journal……………[J M J]	臨床検査医学講座……………[臨 検 医]
解剖学講座 (肉眼・神経)……………[解・肉神]	内視鏡医学講座……………[内 視 鏡]
解剖学講座 (組織・発生)……………[解・組発]	臨床薬理学講座……………[臨 薬 理]
分子生理学講座……………[分 生 理]	感染制御科……………[感 染]
細胞生理学講座……………[細 生]	歯科……………[歯]
生化学講座……………[生 化]	輸血部・細胞治療部……………[輸 血]
分子生物学講座……………[分 生 物]	体力医学研究室……………[体 力]
薬理学講座……………[薬 理]	宇宙航空医学研究室……………[宇 宙]
病理学講座……………[病 理]	神経病理学研究室……………[神経病理]
ウイルス学講座……………[ウイルス]	スポーツ医学研究室……………[ス ポ 医]
細菌学講座……………[細 菌]	先進内視鏡治療研究講座……………[先内視治]
熱帯医学講座……………[熱 環 医]	環境アレルギー学講座……………[環 ア レ]
環境保健医学講座……………[環 保 医]	遺伝子治療研究部……………[遺伝子治]
法医学講座……………[法 医]	悪性腫瘍治療研究部……………[悪 腫 治]
内科学講座 (消化器・肝臓内科)……………[消 内]	分子遺伝学研究部……………[分子遺伝]
内科学講座 (神経内科)……………[神 内]	医用エンジニアリング研究部……………[M E]
内科学講座 (腎臓・高血圧内科)……………[腎 内]	超音波応用開発研究部……………[超 音 波]
内科学講座 (リウマチ・膠原病内科)……………[リ 内]	神経科学研究部……………[神 科]
内科学講座 (循環器内科)……………[循 内]	分子疫学研究部……………[分 疫]
内科学講座 (糖尿病・代謝・内分泌内科)……………[糖 内]	臨床疫学研究部……………[臨 疫]
内科学講座 (腫瘍・血液内科)……………[腫 血 内]	再生医学研究部……………[再 生 医]
内科学講座 (呼吸器内科)……………[呼 内]	先端医療情報技術研究部……………[先 医 技]
内科学講座 (総合診療内科)……………[総 診]	基盤研究施設……………[基 盤]
精神医学講座……………[精 神]	実験動物研究施設……………[実 動]
小児科学講座……………[小 児]	アイソトープ実験研究施設……………[R I]
皮膚科学講座……………[皮]	GMP 対応細胞・バクテリア産生施設……………[G M P]
放射線医学講座……………[放 射]	高次元医用画像工学研究所……………[高 医 研]
外科学講座 (消化器外科)……………[消 外]	臨床医学研究所……………[臨床医研]
外科学講座 (呼吸器外科、乳腺・内分泌外科)……………[呼乳内外]	痛み脳科学センター……………[痛 み セ]
外科学講座 (小児外科、血管外科)……………[小 血 外]	衛生動物学研究センター……………[衛 動 セ]
整形外科学講座……………[整 形]	疲労医科学研究センター……………[疲 労 セ]
脳神経外科学講座……………[脳 外 科]	安定同位体医学応用研究センター……………[安 同 セ]
形成外科学講座……………[形 成]	バイオフィーム研究センター……………[バイフセ]
心臓外科学講座……………[心 外]	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	竹 森	重	1
看護学科	学科長	北	素 子	3
カリキュラムの変遷と現状				5
医学科西新橋校	教学委員長	竹 森	重	5
国領校	副教学委員長	野 呂	幾久子	8
2019年度カリキュラムの概要				10
看護学科	教学委員長	田 中	幸 子	21
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	23
看護学専攻	専攻長	中 村	美 鈴	31
学術情報センター	センター長	南 沢	享	33
生涯学習センター	センター長	安 保	雅 博	41
教育センター	センター長	福 島	統	42
臨床研究支援センター	センター長	敷 島	敬 悟	46
東京慈恵会医科大学雑誌	編集委員長	安 保	雅 博	47
Jikeikai Medical Journal	編集委員長	吉 村	道 博	50
講座， 研究部および研究室の主要研究業績 〈医 学 科〉				
講座（特設診療科を含む）				
基礎医学				51
解剖学講座（肉眼・神経）	教授	河 合	良 訓	51
解剖学講座（組織・発生）	教授	岡 部	正 隆	53
分子生理学講座	教授	竹 森	重	56
細胞生理学講座	教授	南 沢	享	60
生化学講座	教授	吉 田	清 嗣	63
分子生物学講座	教授	松 藤	千 弥	67
薬理学講座	教授	榎 山	俊 彦	69
病理学講座	教授	松 藤	千 弥	72
ウイルス学講座	教授	近 藤	一 博	78
細菌学講座	教授	金 城	雄 樹	81
熱帯医学講座	教授	嘉 糠	洋 陸	84
環境保健医学講座	教授	柳 澤	裕 之	87
法医学講座	教授	岩 楯	公 晴	92
臨床医学				95
内科学講座（消化器・肝臓内科）	教授	猿 田	雅 之	95
内科学講座（神経内科）	教授	井 口	保 之	102
内科学講座（腎臓・高血圧内科）	教授	横 尾	隆	108
内科学講座（リウマチ・膠原病内科）	教授	黒 坂	大太郎	114
内科学講座（循環器内科）	教授	吉 村	道 博	116
内科学講座（糖尿病・代謝・内分泌内科）	教授	西 村	理 明	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	134
内科学講座（総合診療内科）	教授	平 本	淳	139
精神医学講座	教授	繁 田	雅 弘	143
小児科学講座	教授	井 田	博 幸	147
皮膚科学講座	教授	朝比奈	昭 彦	153
放射線医学講座	教授	尾 尻	博 也	158
外科学講座（消化器外科）	教授	矢 永	勝 彦	161
外科学講座（呼吸器外科， 乳腺・内分泌外科）	教授	大 塚	崇 生	168
外科学講座（小児外科， 血管外科）	教授	大 塚	隆 生	173
整形外科学講座	教授	丸 毛	啓 史	178

脳神経外科学講座	教授	村山雄一	184
形成外科学講座	教授	宮脇剛司	191
心臓外科学講座	教授	國原孝	195
産婦人科学講座	教授	岡本愛光	200
泌尿器科学講座	教授	穎川晋	206
眼科学講座	教授	中野匡	211
耳鼻咽喉科学講座	教授	小島博己	217
麻酔科学講座	教授	上園晶	223
リハビリテーション医学講座	教授	安保雅博	229
救急医学講座	教授	武田聡	234
臨床検査医学講座	教授	松浦知和	238
内視鏡医学講座	教授	炭山和毅	244
臨床薬理学講座	教授	志賀剛	248
感染制御科	教授	堀誠治	251
歯科	教授	林勝彦	255
輸血部・細胞治療部	教授	田崎哲典	257
研究室			260
体力医学研究室	教授	竹森重	260
宇宙航空医学研究室	教授	南沢享	262
神経病理学研究室	教授	松藤千弥	265
スポーツ医学研究室	教授	丸毛啓史	267
寄付講座			270
先進内視鏡治療研究講座	教授	田尻久雄	270
環境アレルギー学講座	教授	齋藤三郎	273
総合医科学研究センター	センター長	大橋十也	275
遺伝子治療研究部	教授	大橋十也	275
悪性腫瘍治療研究部	准教授	村橋睦了	279
分子遺伝学研究部	教授	玉利真由美	281
医用エンジニアリング研究部	教授	横山昌幸	284
超音波応用開発研究部	准教授	中田典生	286
神経科学研究部	教授	加藤総夫	288
分子疫学研究部	教授	浦島充佳	292
臨床疫学研究部	教授	松島雅人	294
再生医学研究部	教授	岡野ジェイムス洋尚	296
先端医療情報技術研究部	准教授	高尾洋之	299
基盤研究施設	教授	馬目佳信	301
実験動物研究施設	教授	嘉糠洋陸	306
アイソトープ実験研究施設	教授	尾尻博也	308
GMP 対応細胞・ベクター産生施設	准教授	村橋睦了	311
高次元医用画像工学研究所	准教授	服部麻木	312
臨床医学研究所	教授	大橋十也	314
先端医学推進拠点群			319
痛み脳科学センター	教授	加藤総夫	319
衛生動物学研究センター	教授	嘉糠洋陸	320
疲労医学科学研究センター	教授	柳澤裕之	322
安定同位体医学応用研究センター	教授	松浦知和	324
バイオフィルム研究センター	教授	金城雄樹	325
医学科国領校			329
〈看護学科〉			339
倫理委員会の年間報告	委員長	堀誠治	355
		岩楯公晴	355
あとがき	編集委員長	南沢享	356
索引			357

学 事 報 告

医学科

医学科長 竹 森 重

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。2015年から国際標準に沿って診療参加型臨床実習 Clinical Clerkship を含めた臨床実習の拡充を行い、2017年度からは二日間にわたる卒業前の臨床実技試験としての Post-Clinical Clerkship OSCE を実施している。

なお、本学は2010年度以降、数多くの文部科学省GP事業の採択を受けており、これらは本学の教育が我が国の医学教育をリードするものとして高く評価されたものである。

また、文部科学省は、医師不足を鑑み、医師確保に係る実効ある取組を前提に定員増を認めることとなり、本学では2009年度から入学定員を100名から105名に増員した。さらに2011年度からは、地域の医師確保等の観点から東京都地域枠として5名を増員し、現在の入学定数は110名である。

2. 歴代校長ならびに学長

初代校長	高木 兼寛
二代校長	実吉 安純
初代学長	金杉英五郎
二代学長	高木 喜寛
三代学長	永山 武美
四代学長	寺田 正中
五代学長	矢崎 義夫
六代学長	樋口 一成
七代学長	名取 禮二

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

なお、松藤千弥学長は2019年4月1日付で再任（任期：3年間）された。また、橋本和弘副学長は同日付で再任（任期：2年間）され、柳澤裕之教授と大橋十也教授が副学長に就任（任期：2年間）した。

医学科長・教学委員長には竹森 重教授が就任（任期：3年間）した。

3. 卒業生

本年度卒業試験に合格し、「卒業証書・学位記」を授与された者は、109名、うち男子66名、女子43名である。1881年、本学創立以来の卒業生総数は13,798名となった。

4. 教職員ならびに学生数

2020年2月1日現在、医学科の教員数は1,428名で、その内訳は次の通りである。

名誉教授 32名

教授 174名

客員教授 160名

准教授 116名

講師 153名

助教 793名

一般職員数は4,163名である。

2020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161名、医学科学生670名である。

5. 教授・准教授任命

2019年度における講座担当教授の任命は次の通りである。

西村 理明

内科学講座（糖尿病・代謝・内分泌内科）

2019年4月1日付

この他、教授17名、客員教授17名、臨床専任教授4名、特任教授3名、准教授23名、特任准教授5名が任命された。

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76名に授与され、本年度は「山下博史」

に授与された。

同窓会賞は成績優秀者に授与される賞で「久保優芽佳」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、2017年度より保護者会賞に名称変更となり、「宮崎 藍」に授与された。

7. 大学院医学研究科医学系専攻博士課程修了者

2019年3月～2020年2月までの大学院修了者は30人で、大学院設置以来現在までの修了者は1,125人である。

8. 学位受領者

2019年3月～2020年2月までの学位受領者は大学院修了者を含め72人で、現在までに医学博士、または博士（医学）の学位を授与された総数は4,410人である。

9. 解剖体数

2019年10月28日、第115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88体、司法解剖と行政解剖を合わせた法医解剖855体、学生教育の教材としての系統解剖49体、計992体である。現在までの本学取扱い解剖体数は41,530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。そして、2020年1月より附属病院（本院）の新外來棟および母子医療センター（N棟）が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：369床、第三病院：581床、柏病院：664床、合計2,689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井田博幸教授である。

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28年目となり、25回目の卒業生を送り出すに至った。学生定員数は、開設時30名だったが、2007年度に40名に増員、さらに2013年度から60名に増員した。

看護学科では、人間の尊厳に基づいた心豊かな人間性を形成し、専門的・社会的要請に応じられる看護の基礎的能力を養い、看護学の発展に貢献できる創造性豊かな資質の高い看護実践者を育てることを教育理念としており、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、看護学科の特徴でもある縦断的カリキュラムとしての看護総合演習では、主体的学習力を促進するために、e-ポートフォリオを用いた教育を2013年度から導入した。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。2018年度には、看護学科および看護学専攻大学院と地域住民、地方自治体、地域の保健・医療・福祉機関が連携し、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の場となるよう体制整備を進めている。

2019年7月6日には大学と保護者との関係を密にし、在学生の健全な精神・強さと優しさを兼ね備えた人間成長の支援・学術の進歩を図り、併せて大学教育に協力することを目的とする東京慈恵会医科大学医学部看護学科保護者会が設立され、卒業式に

は初めての保護者会賞を贈呈した。

2. 歴代学科長

初代学科長 吉武香代子
二代目学科長 斎藤 禮子
三代目学科長 栗原 敏
四代目学科長 藤村 龍子
五代目学科長 櫻井美代子
六代目学科長 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、2019年度「卒業証書・学位記」を授与された者は、女子58名、男子0名、合計58名であり、1992年の看護学科開設以来の卒業生総数は955名である。

4. 教員ならびに学生数

2020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 14名
准教授 4名
講師 13名
助教 7名

2020年3月1日現在の看護学科学生数は237名である。

5. 教授委嘱

2019年度における教授の委嘱は次のとおりである。

深井喜代子 基礎看護学

2019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「月浦詩織」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、「永野真弓」に授与された。また保護者会賞は、教員の投票によるe-ポートフォリオ大賞選考会において、4年間にわたりe-ポートフォリオを有効に活用し、自身のビジョンと目標

を明確にしながら主体的に学修を進めたことを評価され、最優秀に選ばれた学生に授与される賞で、「河合祐希乃」に授与された。

さらに日本私立看護系大学協会会長表彰は、慈大賞および同窓会賞に続く成績優秀学生に授与される賞で、「山崎友里加」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 竹 森 重

1. 教学委員会

前任宇都宮一典医学科教学委員長の退任に伴い竹森 重が医学科教学委員長として就任し、医学科教学委員会の新体制がスタートした。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16名の18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。

竹森 重(教学委員長)、横尾 隆(副教学委員長)、野呂幾久子(副教学委員長、1学年担当)、繁田雅弘(学生部長)、嘉糠洋陸(副学生部長、3学年担当)、横井勝弥(副学生部長)、南沢 享(国際交流副センター長、2学年担当)、岡本愛光(学生保健指導委員長、4学年担当)、武田 聡(5学年担当)、大木隆生(6学年担当)、岡部正隆(カリキュラム委員長)、宮田久嗣(学生支援委員長)、靱山俊彦(教育資源委員長)、中村真理子(教育プログラム評価委員長、教員評価検討委員長、IR部門)、石橋由朗(試験委員長)、常喜達裕(臨床実習教育委員長)、鈴木英明(東京都地域枠担当)、柳澤裕之(副学長)。

2. 2019年度医学科の進級、2019年度卒業者

2019年度各学年の学生数および進級、2019年度卒業は以下のとおりである。

1年：113名 進級：109名 留年：4名
2年：111名 進級：106名 留年：3名
退学：2名
3年：112名 進級：111名 留年：1名
4年：108名 進級：108名
5年：118名 進級：118名
6年：109名 卒業：109名
合計：671名

3. カリキュラムの改編等について

ディプロマポリシーに定めた卒業時までまでに修得しておくべき知識や技能を身に付けさせるため、アウトカム基盤型教育検討WGを設置し、1～2年生、3～4年生に分けてカリキュラム見直しを図った。また、冬季より新型コロナウイルス感染症流行に

伴い学生の安全性を考慮に入れ、2020年2月末より各学年の実習に関して時差通学を実施し、2020年3月上旬には、国内外の医療関係機関での実習・見学を取りやめた。感染症流行の長期化を懸念し、次年度の授業準備として、遠隔授業の体制構築を進めた。

4. 医学科学生教学検討会議

開催日：2019年7月11日(木)、12月17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。今年度より懇談会から会議として位置づけ、名称を変更した。また、学生会委員を教学委員同様に本会議の委員とした。

5. Faculty Development「医学教育者のためのワークショップ」

2019年4月以降の開催および参加者数は以下の通りである。

- ・スタートアップ研修 Faculty Development
日 時：2019年4月16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(27名、実行委員12名)
- ・Post-CC OSCE 評価者トレーニング Faculty Development
日 時：2019年7月20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(63名、実行委員27名)
- ・OSCE 評価者トレーニング Faculty Development
日 時：2019年8月3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(54名、実行委員11名)
- ・臨床実習前医療面接実習教員養成 Faculty Development
日 時：2019年11月9日(土)

場 所：西新橋校

テーマ：臨床実習前医療面接実習教員養成
修了受領者（18名，実行委員5名）

- ・初年次教育に関するワークショップ Faculty Development

日 時：2019年11月30日（土）

場 所：国領校

テーマ：初年次教育に関するワークショップ
修了受領者（23名，実行委員9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：2020年1月18日（土）

場 所：西新橋校

テーマ：臨床実習現場におけるEBMの指導
修了受領者（14名，実行委員2名）

6. 医師国家試験

試験日(第114回)：2020年2月8日(土)～9日(日)

合格者発表日：2020年3月16日(月)

受験者数：112人 合格者：106人 合格率94.6%
(全国平均92.1%) (全国33位，私立14位)

新卒受験者：109人 合格者：104人 合格率95.4%
(全国平均94.9%)

既卒受験者：3人 合格者：2人

7. 退任記念講義，退任記念式典，退任記念パーティー

開催日時：2020年1月31日(金)14時

開催場所：大学1号館3階講堂

演者及び演題：

- ・矢永勝彦教授（外科学講座（消化器外科））
「Academic Surgeonの育成を目指して」
- ・丸毛啓史教授（整形外科学講座）「大学生活の道のり－寒翁が馬（その2）」

各分野で活躍された2名の教授の経歴やこれまでの思い出，研究への熱意など，とても有意義な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 重教学委員長から同じく定年退任される8名，堀 誠治教授（感染制御科），谷 諭教授（脳神経外科学講座），岡 尚省教授（内科学講座（神経内科）），伊介昭弘教授（歯科），川村哲也教授（大学直属），清田 浩教授（泌尿器科学講座），新美茂樹教授（産婦人科学講座），小原 平教授（英語研究室），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. 医学科オープン・キャンパス

開催日：2019年8月14日（水），15日（木）

開催場所：2号館講堂

当日は学長挨拶，本学の医学教育，卒業生のキャリアパス，本学の入試が求めるもの，学生代表による入試準備・大学生活・大学での勉強，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。

9. 学祖の墓参ならびに学長，教学委員と学生の懇親会

2019年10月12日（土）に予定していた学祖の墓参は，台風19号の影響により中止となった。しかし，今年度は，学祖誕生170周年の節目の年であるため，規模を縮小して2019年11月16日（土）に墓参を実施した。墓参後，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。

10. 臨床実習の共用試験

医学科4年生（108名）を対象に2019年8月19日（月）に西新橋校大学1号館4階講堂にてCBTを実施した。また，2019年8月24日（土）に西新橋校大学1号館8階演習室および7階実習室にてOSCEを実施した。結果，全員合格しStudent Doctorsとして認定された。

医学科6年生（109名）を対象に2019年9月20日（金），21日（土）に西新橋校大学1号館8階演習室および7階実習室にて診療参加型臨床実習の終了要件となるPost-CC OSCEを実施した。今年度は，全国トライアル参画最後の年となり，機構課題3課題を含む全12課題の試験を滞りなく実施し，次年度の共用試験を向かえる体制が整備された。なお，医学科6年生については，全員合格した。

11. 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こと，入学者選抜，Post-CC OSCE，高大接続，学生のアンプロフェッショナルな行動，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。
2019年度の開催日および当番校は以下の通りである。

第42回：2019年6月5日（水）東京医科大学

第43回：2019年11月28日（木）東邦大学

医学科国領校

副教学委員長 野 呂 幾久子

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18年目を迎え、国領校での1年間の教育体制は定着している。

国領校教員が担当する主なコースは、1年次：総合教育、生命基礎科学、外国語Ⅰ、医学総論Ⅰ、医療情報EBMⅠ、2年次：外国語Ⅱ、医療情報EBMⅡ、3年次：外国語Ⅲ、4年次：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2019年6月27日（木）、後期は2020年1月7日（火）に開催した。また、医学科1年生と看護学科1年生の学生会委員の顔合わせを兼ねた懇談会を2019年7月2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名～6名）は、学生1名当たり前期・後期に各1回実施した。

2. 入学式およびオリエンテーション

1) 2019年度入学式は4月11日（木）に挙行され、109名（東京都地域枠4名）の新入生を迎え1年生113名が在籍した。これらのうち109名の学生が進級した（4名は留年）。

新入生オリエンテーション（学内）が2019年4

月12日（金）、本年度の学生会クラブ紹介は、2019年4月15日（月）～25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）の講演、ならびに2018年度より実施を開始した、本学顧問弁護士による特別講演「医師・医学生・看護師・看護学生の犯罪行為とその責任」を開催した。

3) 2010年度より実施の救急医学講座・救急部スタッフによる救急蘇生実習を昨年度同様に看護学科新入生と共修で実施した。

4) 医学科・看護学科新入生のためのスタートアップ研修は、昨年と同様にユニット「医療総論演習」4コマ分とし、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：野呂幾久子（副委員長）、横井勝弥（副学生部長）、鈴木英明

カリキュラム委員会：小澤隆一、高田耕司、藤井哲郎、アラン・M・ハウク、鈴木英明

学生部委員会：横井勝弥（副委員長）、小澤隆一（東医体理事）、鈴木克己、平塚理恵、鈴木英明

学生相談室委員会：横井勝弥

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）

教育研究助成委員会：高田耕司

教育施設委員会：植田 毅

教育プログラム評価委員会：岡野 孝

図書館国領分館運営委員会：三崎和志（分館長）、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）、小宮成義、長谷川泰子、鈴木英明

教授会議出席者：岡野 孝、鈴木克己、横井勝弥

4. 教員の異動

新任：

アラン・M・ハウク（教授、外国語教室英語研究室）（2019年4月1日付）

ディビット・チェバスコ, 平井 徹, (講師, 非常勤: 外国語) (2019年4月1日付)

和田美月, 河田尚暉, 松森航平, 五十嵐菜々子, 梶野祐人 (助手, 非常勤: 生命基礎科学実習) (2019年4月1日付)

加藤万吏乃 (講師, 非常勤: 総合教育) (2019年12月1日付)

退任:

小原 平 (教授, 外国語教室英語研究室) (2020年3月31日付)

磯崎三喜年, 木下未果子, 泉 京鹿, 染谷悦男 (講師, 非常勤: 総合教育・外国語) (2020年3月31日付)

川崎洸司, 小俣和輝, 河田尚暉, 藤谷 万, 信岡慶一 (助手, 非常勤: 生命基礎科学実習) (2020年3月31日付)

5. Faculty Development

2019年度は以下のとおり開催した。

- ・2019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: 2019年11月30日(土)

場 所: 国領校220講義室

テーマ: 初年次教育の課題と展望, および西新橋の教育との連携

初年次教育については, その重要性は共有されているものの, 実際に国領校でどのような教育が行われてきたのか, 今後どのような教育を目指すのかについては, 国領校教員の間でも情報が共有されているとは言い難く, 今回のFaculty Developmentでは, まず各教室の担当者から教育の課題と展望について報告し, 初年次教育についての教員間の情報共有を図り, それを踏まえて, 国領校と西新橋校の教育連携の現状と今後の可能性について意見交換を行い, 本学の6年間の教育の中で, 専門教育と有意な連携を持つ初年次教育のあり方について協議した。

6. その他

1) 行事として, 医学科保護者会春季総会(2019年6月1日(土))が国領キャンパスで開催された。

2) 災害対策として例年1年生(医学科・看護学科)を対象に実施している大規模災害を想定した避難訓練(2019年5月24日(金))を実施した。また, 災害対策備蓄品のうち非常用飲料水の更新購入を行った。

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。(2019年6~9月末)

2019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：中村真理子

3. コースの教育活動の概要：コース医学総論Ⅰは、必修ユニットとして「新入生オリエンテーション」、「医学総論Ⅰ演習」、「医療総論演習」、「Early clinical exposureⅠ」、「Early clinical exposureⅡ」、「病院見学実習」、「救急蘇生実習」、「前臨床実習Ⅰ：福祉体験実習」、自由選択ユニットとして「プライマリケア・選択学外臨床実習」、「医学研究Ⅰ」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と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」、「医療総論演習」の中で「スタートアップ研修」、「救急蘇生実習」を医学科・看護学科共修で実施し、さらに「Early clinical exposureⅠ」および「病院見学実習」を実施した。「医学総論Ⅰ演習」前期では、病気や一人ひとりの患者に多様性があること、EBMとNBMの考え方について学ぶ機会を提供し、さらに実践的な演習として血圧・心拍数の測定と手洗い実習を組み込んで、その結果の解釈と説明をする機会を設けた。「医学総論Ⅰ演習」後期では、医学研究への動機付けを図るために、医学の基礎・応用研究について学ぶ機会を提供した。また、実際に一般市民であるあけぼの会の方の血圧を測定して説明することを通じて、医療コミュニケーションやプロフェッショナルリズムについて体験して振り返ることを目指した。「医療総論演習」では、医療倫理、コミュニケーション、言語技術、グループダイナミクス、医療安全、チーム医療などをテーマとして、協同学修の方略を用いて、医学科と看護学科との共修授業を実施した。一般市民との対話では医療コミュニケーションの基礎を学べるようにした。全人的医療、コミュニケーションおよびチームワーキングの重要性を体験的に学修するために、地域の授産・更生施設において「福祉体験実習」を行った。学年末に「Early clinical exposureⅡ」を医学総論の総括として実施した。

コース医学総論Ⅱは、必修ユニットとして「学年オリエンテーション」、「医学総論Ⅱ演習」、「学年研修Ⅱ」、「前臨床実習Ⅱ：重症心身障害児療育体験実習、地域子育て支援体験実習」から構成されている。「医学総論Ⅱ演習」では、従来からの自己評価の心理学、情報検索演習、薬害問題（薬害肝炎、HIV発見の歴史）、薬物乱用防止のためのシミュレーションに加え、医療コミュニケーション教育の継続性を

考えて、あけぼの会の方の血圧を測定する演習を新たに組み入れた。「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ついての認識を深め、今後の患者との接し方についても考察できる様にした。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及び重症心身障害児療育体験実習を行った。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、他職種連携のチーム医療及び疾病予防・健康維持推進活動などを体験的に学ぶために「プライマリケア・選択学外臨床実習」を、研究を志向する学生のために「医学研究Ⅱ」を選択ユニットとして設けている。

4. コースの教育活動の点検・評価：スタートアップ研修では、学生間および学生と教員間のコミュニケーションを促進するという目的は、一定の成果をあげることができたと考えられる。「Early clinical exposure」は1年次のユニット中では一貫して学生から高い評価を受けている。「医学総論Ⅰ演習」では、血圧や脈拍を測定するという単なる技能演習ではなく、多様性の理解や患者への配慮やコミュニケーションなどを含め、生命現象への理解を臨床教育との関連において深めることを目的とし、6年間のカリキュラムの中で初年次としての成果を上げていると評価できる。先端的な医学研究について情報提供することにより、医学研究への動機付けの成果をあげた。「医療総論演習」は看護学科との共修で実施しており、将来、医療現場で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。自ら考えて問いを発することを目的に、本演習ではグループでの協同学習の手法を取り入れ、グループダイナミクスについて考察する機会も設け、グループで行動することの是非について認識できたと考えられる。「福祉体験実習」は臨床実習へ向けての第一歩として、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てフィードバックを得る機会として重要と考えられる。2年次実施の学外実習（前臨床実習Ⅱ）は、子供とその家族が対象となるため、学生は困難な場面にも遭遇するが、1年次との比較において、個々の学生の精神的成長を評価することができた。「自己評価の心理学」では、自己の性格傾向のスペクトラムについてコンピュータによる質

問で即時のフィードバックを可能とし、自己認知の気づきとしてユニークである。医療の現場における倫理的・社会的問題として薬害問題を取り上げ、患者の困難と医師としての適切な行動について認識できたと考えられる。あけぼの会の方をお迎えして血圧を測定し、適切な態度で接することとエビデンスを基にした説明ができることについて、一定の成果をあげた。医学総論では高い言語技術力を求めており、総括的評価としてのレポートでは、必要とする信頼度の高い情報を収集し、それを基に論理的な文章を構築できるかで評価した。教員評価の後に自身での振り返りの時間を設け、内省する機会を得てレポート作成能力向上につながったことを確認している。

1. コース名：医学総論Ⅲ～Ⅵ

2. コース責任者：福島 統

3. コースの教育活動の概要：コース医学総論Ⅲでは、「学年オリエンテーション」「医学総論Ⅲ演習」, 「学年研修Ⅲ」, 「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、「学年オリエンテーション」, 「医学総論Ⅳ演習」, 「学年研修Ⅳ」, 医学総論Ⅴでは、「医学総論Ⅴ演習」, 「学年研修Ⅴ」, 「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ている。学年を超えて「CPC」が3年次から6年次に選択必修として、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」を自由選択ユニットとして開講している。看護学科との共修授業として、1年次の医療総論演習と5年次の医療倫理演習がある。医学総論演習は1年次から5年次まで継続的に開講され、「医学総論Ⅲ演習」では、プロフェッショナルリズム、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とし、医療の様々な問題について学修する中で、医師の社会的役割について自分なりに課題を見つけて努力することを目標とした。「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、臨床実習オリエンテーション、白衣授与式、全科臨床実習中間報告会、看護学科との医療倫理の共修演習、がん患者さんをお呼びしての difficult news telling、アドバンスケアプランニング、医療保険制度、東京都地域医療、などをテーマとして必修演習とし

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・選択学外臨床実習」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」を設けた。これは学生時代に論文発表や学会発表を行った場合、それを成果主義に基づき単位化し、学生が本学の基礎系大学院に進学する際には、単位互換可能な学修として規定する仕組みになっている。

4. コースの教育活動の点検・評価：2015年度の4年生から臨床系の新カリキュラムがスタートしたため、コース医学総論Ⅳ, Ⅴ, Ⅵを学年進行に沿って改編し、2017年度に医学総論の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、5年を経過して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のとして自己評価している。

あけぼの会の支援を受けて「市民参加の授業」を少しずつ拡大している。また、患者参加の授業も視覚障害者、腎移植患者、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ことが知られている。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」で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、学生の飲酒問題をはじめとした学生生活や学修活動上での困難などについて、学生同士が話し合う機会を増やす必要を感じていた

ため、今年度から各学年に「学年研修」が導入された。学生が主体となってプログラムの作成から実施までが行われ、学生同士の啓発がなされていた。

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。本学が定めている「卒業時コンピテンス・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を充実させていく必要がある。臨床の場に出た学生が、行動科学や医療社会学の内容について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対して、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を考えていく必要がある。

1. コース名：総合教育

2. コース責任者：小澤隆一

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

「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、量子現象入門、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、Mathematicaを用いた機械学習(Deep Learning)入門、R言語を用いた単一細胞トランスクリプトーム解析

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」は英語熟達度別のクラス編成をし、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、特に早い時期から英語の音声聞き取れる能力の土台を築き、教室外でも英語を聞く事前学習の習慣を身につけさせるために、TOEFLの語彙とキーセンテンスを読み上げたりリスニング教材を作成し、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形式で医療関連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健康関連の英語を扱った教科書やITC教材を採用し、全員が英語でのコミュニケーションを学んだ。これらの結果として「一般英語Ⅰ」の学年末のTOEFL ITP試験では過半数の学生が満点を取得した。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、作文力の演習には高い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・フランス語の文法事項に関しては、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。そこで今年度も、履修者数の制限を実施した。中国語に関しては現在1クラスでの開講であるが、次年度よりドイツ語・フランス語と同様に2クラスでの開講を準備している。フランス語のクラスにおいても、中国語同様に文法と並んで音声訓練を重視した授業を行った。近年初年時の文法項目を少なくする傾向にあるが、本ユニットではかつて2年間開設されていた時と同じように、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の一般的な意義は、将来の医学研究に役立つ語学力と、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3単位の必修科目であり、「一般英語Ⅱ」のユニットによって構成され、演習場所も、国領校から西新橋校へ移動する。初年度に履修

したコース外国語Ⅰのユニット「一般英語Ⅰ」の目標リストに加えて、医学という専門的な分野における様々な状況に対応した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ている。

コース外国語Ⅲは2単位の必修科目であり、「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。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、技能の習得を目指している。

コース外国語Ⅳは1単位の必修科目であり、「医学実用英語Ⅱ」のユニットからなる。医学英語の専門用語を半期で習得することを目指している。

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、語学の専門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、将来の留学準備のためのTOEFL、IELTS等の演習に及ぶ、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、学生の望むテーマ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、密度の高い演習が小部屋で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、多肢選択問題を利用して、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た。それに伴い、演習で使用するハンドアウトや演習問題の内容を、より学生が理解しやすくなるように改良を加えた。

1. コース名：生命基礎科学

2. コース責任者：岡野 孝

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

「自然科学入門演習」は、自然科学3分野の中で、高等学校で選択履修してこなかった科目のためのリメディアル教育としての目的と、自然科学3分野での基礎学力の底上げを目指して開講している。「生命の物理学」・「生体物質の化学」・「細胞の生物学」では、それぞれの分野での専門的基礎知識を体系的に学び、基礎医科学との連携を図っている。また、「生命基礎科学実習」では、自然科学的研究態度、技法の体得や実習報告のまとめ方の学修を目的とし、大きな単位数を設定している。

4. コースの教育活動の点検・評価：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82名(物理・化学選択者)、物理分野受講者28名(生物・化学選択者)、化学分野受講者1名(物理・生物選択者)であった。「生命基礎科学実習」では、文書作成が苦手な、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増加しているため、引き続き特別に指導を強化している。

1. コース名：医療情報・EBM I～IV

2. コース責任者：柳澤裕之

3. コースの教育活動の概要：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、コンピュータ・ソフトウェアの使い方と医学統計学の基礎知識、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」ユニットは2グループにわけて90分×12回、「コンピュータ演習アドバンス」は90分×12回行った。

2年生は、ユニット「医学統計」として90分×10回行った。

3年生は、ユニット「Evidence-based clinical practice I」として180分×8回行った。

4年生は、ユニット「Evidence-based clinical practice II」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：自然科学系の準備教育の一部を基礎医学に取り込み、1年次までの教育を活かしながら医学への入門とすることを理念の一つに基礎医科学 I のコースは構築された。しかしコース開設以来、基礎医学の総論としての比重と共に、医学の学び方を身につけるためのコースとしての役割が大きくなってきている。医学知識を知識の断片として収納していくのではなく、医学関連の現象の解釈と予測に活かせる形で定着させながら学びを進める技能が習得されるよう工夫を凝らしている。医学的実例を交えた演習・実習、レポート課題や、その達成度評価を意識した試験などである。引き続きコース基礎医科学 II では臓器別の各論が高密度で教授されるため、コース基礎医科学 II の学習が始まってから医学の学び方を身につけていたのでは多くの学習時間を無駄にしてしまうことになる。

コースは具体的には、生体構造の基本構築を学ぶ「細胞から個体へ」のユニット、細胞の生命活動のもととなる生化学反応の実際と制御を学ぶ「分子から生命へ」のユニット、あらゆるレベルにおいて生命活動が従う自然の摂理を理化学的にとらえる「自

然と生命の理」のユニット，生体の機能単位間の調節を学ぶ「生体調節のしくみ」のユニットの4ユニットで構成されている。

学術への姿勢の変化や，科学的・論理的な理解力・記述力，さらには読解力・聞き取り能力の低下が進行しているのを感じながら，各ユニットが協力して工夫を凝らしている。1年次課程との協働で着実な初年次教育課程を構築することを目指した討議も開始された。

4. コースの教育活動の点検・評価：コース基礎医学Ⅱが始まるまでに医学の学び方を身につけられない学生は年々増加しており，学生の変化に教員の対応が追いついていない。1年次から2年前期のコース基礎医学Ⅰの履修期間までを通じた実効ある初年次教育システムの検討を，自律して学ぶ姿勢を身につけさせるという目的を見失わないよう注意しながら急ぐべきである。レポートの提出期限の順守などの基本的学習態度に問題が残る学生も少なくない。2年次以降にこうした基本的問題の解決を先送りにすることのないよう，2年次までの担当教員には教育指導に対する意識変革が求められることになろう。

1. コース名：基礎医学Ⅱ

2. コース責任者：岡部正隆

3. コースの教育活動概要：コース基礎医学Ⅱは2年生後期に実施され，コース基礎医学Ⅰに引き続き基礎医学教育を担うものである。人体を構成する各臓器，器官系，および機能調節系についてその正常機能と肉眼的・組織学的構造を系統的に理解し，臓器間，および器官系間の相互関係を学ぶ。本コースは以下の各ユニットにより構成されており，各ユニット責任者を括弧書きで示した。「基礎医学Ⅱ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」(草刈洋一郎)，「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)，「神経系」(榎山俊彦)，「ヒトの発生」(岡部正隆)，「形態系実習」(岡部正隆)，「機能系実習」(榎山俊彦)。尚，ユニット「呼吸器系」，「神経系」，「形態系実習」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学Ⅱ総合試験，

コース基礎医学Ⅱ口頭試験および実習演習評価として行われた。現行カリキュラムではこのコース基礎医学Ⅱの評価から総合試験制度を利用する。コース基礎医学Ⅱ総合試験は900点満点で採点し，MCQ問題(CBT)が配点の50%，論述問題が配点の50%を占め，60%以上の得点で合格とした。コース基礎医学Ⅱ口頭試験では，事前に与えられた課題について口頭発表を中心に口頭試験を行い，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：冊子体としてコース基礎医学Ⅱ学習ガイドを作成し，学生と担当教員に配布した。本年度は総合試験委員会(委員長：草刈洋一郎)と口頭試験委員会(委員長：山口真紀)が改組され，新しい体制の下で試験が行われた。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。2019年度の総合試験は6日に分けて実施された。昨年度までは論述試験後にCBTを行っていたが，本年度は前半の2日でCBTによるMCQ問題を解き，その後4日で論述問題による記述式試験を行った。学修内容の全体に関して基本的事項を問い，その後領域別に日にちを変えて論述問題を解かせることで，試験期間が気づきの多い復習の時間になるように仕向けた。口頭試験は，昨年度まで行っていた顕微鏡を用いた口頭試験を廃止し，コース基礎医学Ⅱの各ユニットの学修内容の関連の深さで分類した3つの領域毎に口頭試験を実施した。これはユニット間の関連やユニットをまたぐ質疑応答をより行いやすいように工夫したものである。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ことを目的とし，事前に設定された3つの領域毎の課題の中から，口頭試験開始後に指定された1つの領域について，学生はパワーポイント1枚で口頭発表を行い，発表内容を中心に質疑応答を行った。学生は2回の口頭試験を行ったが，1回目で成績優秀な学生は2回目の口頭試験は免除とした。新しい口頭試験の方法を各学生に適切な時間をかけて十分に評価することができた。今後は，9月から始まる13のユニットの教育内容とその段階的な進行に関して，時間割を整える必要も指摘されており，コース基礎医学Ⅰにおける学修内容との関連もより意識させるための方策を検討する必要がある。

1. コース名：臨床基礎医学

2. コース責任者：嘉糠洋陸

3. コースの教育活動の概要：コース臨床基礎医学は、通年単位のコースである。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。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ある。

前期は16のユニットから構成される。講義系が13、実習系が2、演習系が1である。講義系ユニットには「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」、実習・演習系ユニットには「病理学総論実習」、「免疫学実習」、「症候学演習」がある。

例年に倣い、病変または疾病の原因、発生機序、組織・臓器の形態的变化および機能的障害、疾病の個体に与える影響、免疫の基礎、栄養学など、疾患理解の基礎となることが講義された。また、ヒトに対する理解を深めるため、受精、出生、成長、老化の時間的観点からヒトへのアプローチを試みる「ヒトの時間生物学」、人間を心理的、精神的側面から捉える「行動科学」、職業や社会生活ともかかわりの深い「中毒学」なども講義された。また、診断あるいは治療と関連して、放射線医学の基礎、薬物治療の基礎、和漢薬の基礎が講義された。「病理学総論実習」では、病変の基本的組織像、解剖例を使用して、臓器の肉眼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、免疫にかかわる仕組みを理解するために、免疫系細胞、抗体、またその応用手法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、テュートリアル形式で長年実施されており、学生への浸透度も高い。

後期は8のユニットから構成される。講義系が4、実習系が3、演習系が1となっている。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」、実習・演習系として「細菌学実習」、「ウイルス学実習」、「寄生虫学実習」、「感染・免疫テュートリアル」からなる。

微生物は生命現象そのものとのつながりが深く、多種多様な感染症の原因となる。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。このような状況にあって、微生物学における教育では、単なる感染症の知識の詰め込みに留まらない高度な内容が求められる。

講義ユニットでは、病原体のもつ性質・特徴を理解し、病原体を通じた生命現象の理解に力を入れている。また、これらの病原体によって生じる感染症の病態、治療法、感染制御に関しても学ぶ。これらを理解することで、感染症に関する臨床医学への橋渡しとなるのみならず、原因不明の難病など、微生物が関係すると考えられる疾患の研究に対処するための基礎力を身につけることが本コースのひとつの目標となっている。実習ユニットでは、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。演習ユニットの「感染・免疫テュートリアル」は、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、エピソードメイキング論文、微生物に関する最近の話題など、学生が考えるための資料を提示した。これらを通して、感染・免疫に関する考えを自らまとめ、微生物に関して深く考える機会を与えることを目的とした。

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

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

当該年度も講義における学生の出席状態は芳しくなく、遅刻、途中退席なども目立った。このような状態に対して、厳しく対処できる枠組みよりも、より魅力的な講義内容へのブラッシュアップ、ユニットで教育する内容の再検討、自己学習の時間・機会の提供など、新しい医学教育へ向けた取り組みが必

要な時期に差し掛かっていると考える。加えて、講義・実習の確実な学修を通じて自身に知を蓄積させることが、将来真摯な態度で患者を診ることにつながることを、学生自らが悟るような教育も重要なことと考える。現実には、試験をクリアすればよいと考える学生も多分に存在し、十分な学習をしないまま試験を迎える学生が目についた。上級学年での臨床科目への橋渡しとして、適切な学習態度を身につけるべく新しい工夫が必要であると認識する。

1. コース名：社会医学Ⅰ

2. コース責任者：岩橋公晴

3. コースの教育活動の概要：コース社会医学Ⅰは、社会医学のうち法医学に関係する領域からなる。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：コース社会医学Ⅱは、ユニット「衛生学公衆衛生学オリエンテーション」と「衛生学公衆衛生学」よりなる。講義内容は、オリエンテーション（1コマ）、概論（1コマ）、疫学・保健統計（4コマ）、環境衛生（4コマ）、社会福祉・社会保障制度・医療保障制度・医療経済・国民医療費（3コマ）、母子保健・学校保健・成人保健・高齢者保健（4コマ）、医療法規・倫理・安全（2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：本コースの学習ガイド冊子を配布した上で、講義毎の配布資料で補足した。出席を毎回確認しモニタリングしたところ、開講当初は比較的好かったが、以後徐々に減少し、その後は10%前後であった。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ことにより、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、研究医の育成や、メディカルイノベーション発展への社会的要請に応えるために重要なコースであると考えている。学生は習得した基礎医学の知識すべてを動員し、これまで学んで来たことがどのように見出されてきたのか、どのように役立つかを知り、常識や既存の知識を疑う心も養う。

学生は実際の研究室に配属されるが、2010年度より研究室配属の期間を従来の4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。

学生の配属希望が、楽な指導を行う教員に集中する傾向があるため、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：研究室配属の成果については、配属先とよく相談し、可能であれば、成医会等で発表する。実験結果については、学生同士や教員とよくディスカッションを行い、最終的に、それまでの研究成果をレポートとしてまとめ、教員による指導、添削を経た後、提出する。

研究室配属実施後の学生の反応は良好で、学生会でのアンケート調査でも、学習効果があった実習であるとの評価を得た。2015年度より、MD-PhDコースが開始され、研究室配属もMD-PhDコースの研

究期間として利用することが可能となった。MD-PhD コースの一環として研究を行う可能性のある学生もいると思われるが、実際にこのような利用をしたかどうかは、学生の卒後の進路を見ないと判定できないので、この部分に関する評価には時間を要すると考える。

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ことが、カリキュラム上の課題として挙げられている。

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年度から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。また、2019年度は学生の強い要望があったため、学生の能動的な研究活動に配慮し、当初受け入れ予定のない講座・研究室に対しても、打診し、配属を行った。

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、それによ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。リモート講義や Web を使ったコミュニケーションの場の提供も必要であろう。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：岡本愛光

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、2019年8月30日（金）に白衣授与式が行われ、学生代表による宣誓の後、竹森 重医学科長、井田博幸附属病院長から、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、臨床系のテュートリアルや講義が行われ、臨床実習と交互に実施することによって、活きた知識を身に付けることを図った。

4. コースの教育活動の点検・評価：臨床実習の評価は、学生自身が記入し、インターネット上で閲覧できるe-ポートフォリオによって行った。各科の評価不合格価が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（2020年1月6日（月））、後期試験（2020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：横尾 隆

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ルリズムを育成する。実習は主として、第一線の医療を担う附属病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。学生は教科書の知識だけでなく、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。

2019年7月4日（木）、8月30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：2019年12月23日（月）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、附属病院や教育病院での学習環境の不備などの指摘があった。教育病院の実習状態については、本年度からFace to Faceでの意見交換が可能になるように2019年11月25日（月）に拡大臨床実習教育委員会の後、

各施設の教育担当者と懇談会を開催し書面では伝わりにくい意見交換を十分時間をかけて行った。新型コロナウイルス蔓延にともなう措置として2020年4月以降の実習を見合わせる事が決定した。今後はより効率的な指導を行い、変則的になると思われるがポストクリニカルクラークシップOSCEを出れば行って評価をしたいと考えている。

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，小谷野康子（1学年担当），中村美鈴，嶋澤順子（2年生担当），梶井文子（3年生担当），高橋 衣（4年生担当），

学生委員会：委員長 小谷野康子（学生部長），内田 満（保健担当），望月留加，山下真裕子，中島淑恵，高橋 衣（オブザーバー）

カリキュラム委員会：委員長 高橋 衣

臨地実習委員会：委員長 梶井文子

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 谷津裕子

大学自己点検・評価看護学科委員会：委員長 嶋澤順子

FD委員会：委員長 梶井文子

研究委員会：委員長 細坂泰子

看護学科防火・防災委員会：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 中島淑恵

広報委員会：委員長 佐藤正美

就職・進路指導委員会：委員長 高橋 衣

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，2019年4月2日（火）に西新橋において医学科科と合同で行われ，新入生60名（うち男子1名，女子59名）が入学した。シンポジウムでは，「生涯発達とキャリア発達のために」というテーマで，福家貴氏（第20期生），浅川友祈子氏（第19期生），能登恵子氏（第17期生）の3名に仕事，進学，子育て等の経験に基づく話を聞き，生涯のキャリアデザインとそのための在学中の学修への取り組みについて講演をしてもらった。スタートアップ研修は，2019年4月16日（火）に西新橋校2号館講堂にて実施した。

3. 2019年度の看護学科在学生

1年生：60名，2年生：59名，3年生：61名，4年生：58名，合計238名（2019年4月1日）。

4. 2019年度カリキュラムの概要

2019年度新カリキュラムが，3年目を迎え，1年生と2年生，3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。また，シンガポール国立大学（NUS）と慈恵大学との間で締結されたMoAに基づき，2019年7月8日（月）～12日（金），NUSの2年生2名が第三病院，附属病院等において研修を行った。2020年3月9日（月）～13日（金）にNUSで予定されていた本学2年生2名の研修はCovid-19のため中止となった。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21名が履修した。選択科目の国際看護実践では2020年3月3日（火）～11日（水），3年生15名が米国オレゴン州ポートランドの看護研修に参加する予定であったが，Covid-19のため中止となった。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。2019年9月23日（月）～10月11日（金）に看護学科4年生2名がセントトーマス病院で2週間，2019年10月28日（月）～11月22日（金）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。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

2019年8月24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59名が「誓いの言葉」を述べた。3年生の学生会長から「ともし火」が継承された。

6. 学生, 教学委員, 学生委員会, カリキュラム委員合同FD・SD会議

2019年7月10日(水)に開催し、授業、施設改善等について意見交換を行った。課題提出日の重複については、次年度は重複しないよう調査を行い、事前に調整することとした。

7. Faculty Development

ヒヤリハット・インシデント・アクシデントシートおよびインシデント報告書の運用の仕方・報告の仕組み・項目など全体的な課題を抽出し、改善案を提案することを目的に、「実習におけるヒヤリハット場面の教材化の課題と方策の検討」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109回看護師国家試験は58名が合格(合格率100%)、第106回保健師国家試験は、20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、「最適の医療を提供するための臨床医学を支える研究者の育成と将来を担う医師の育成に携わる優れた指導者の養成」を理念とした。

1. 2019年度入学者選抜および入学生

1) 入学試験

第1次募集

出願期間：2018年8月27日(月)～9月15日(土)

試験日：2018年9月29日(土)に外国語(英語)、小論文、面接が行われた。

応募者19名・受験者18名・合格者18名・入学者16名

第2次募集

出願期間：2018年12月25日(火)～2019年1月12日(土)

試験日：2019年1月26日(土)に外国語(英語)、小論文、面接が行われた。

応募者25名・受験者25名・合格者25名・入学者24名

2) 入学生および派遣科

2019年度の入学者は40名(内、社会人14名)となった。また、大学院生の総数(1～4年)は163名となった。2019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) 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「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コースを設けており、2019年度は計17名の大学院生が新規受講登録をした。

2. 2019年度の主な行事・カリキュラム

1) 2019年度大学院の入学式は2019年4月2日(火)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2020年1月25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
- ・臨床試験方法論
- ・脳・神経科学研究法概論
- ・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
- ・認知症医療における多職種協働
- ・大学院生研究発表会

2) 選択カリキュラムは、2020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) 2019年7月18日(木)に、学内講師による大学院特別講義を開催した。(表2)

4) 2019年7月18日(木)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2019年11月16日(土)と2019年12月21日(土)の計2回、5階講堂に

て開催された。第1回に16名、第2回に15名の計31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) 連携大学院生による研究発表会を2020年1月16日(木)に国立がん研究センター第1会議室にて開催し、5名の連携大学院生が研究発表を行った。

3. 2019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36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65名と雇用契約を結んだ。

3) 研究科教員の任用

林 勝彦教授：授業細目「口腔科学」
(2019年5月1日付)

志賀 剛教授：授業細目「臨床薬理学」
(2019年7月1日付)

鈴木 正彦教授：授業細目「神経内科学」
(2020年1月1日付)

村上 秀友教授：授業細目「神経内科学」
(2020年3月1日付)

佐村 修教授：授業細目「産婦人科学」
(2020年3月1日付)

4) 大学雇用のポスト・ドクトラル・フェローに8名より新規申請があり、3名を採択した。継続申請1名も採択した。

5) 2019年度における学位取得者は大学院修了による34名、論文提出による48名の計82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63回)試験は2019年5月25日(土)に行い、応募者41名、受験者41名、合格者34名であった。第2回(通算64回)試験は2019年10月26日(土)に行い、応募者38名、受験者38名、合格者30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、9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14名(大学院生10名、助教4名)から申請があり、14名全員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29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、2019年度は継続申請2件と新規申請に応募

のあった7件のうち2件、計4件を採択した。(表6)

11) 東京慈恵会医科大学萌芽の共同研究推進費について、2019年度は応募件数21件のうち5件を採択した。(表7)

12) 第5回東京慈恵会医科大学伊達会賞受賞者を2018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3点の変更を承認した。

(1) 学位論文審査の評価基準を改定し、A評価25~23点、B評価22~18点、C評価17点~15点、D評価14点以下とした。2019年12月21日申請分より、新基準の適用とする。

(2) 審査結果報告および総合最終評価を2020年度の学位取得者よりフィードバックすることとした。

(3) 短報を学位論文とする学位申請について、学位申請の手引きに「博士(医学)に関する学位論文審査施行細則」内該当項目を追加するとともに、「短報(Letter, Correspondence, Short report)は原則除外するが、大学院委員会で十分価値があると認めた場合には、受理することがある。」の表現の補足として、「十分価値がある」とは、論文の新規性・原著性に加え、学位論文作成の教育的意義(自立して研究活動を行うのに必要な高度の研究能力の涵養)を達成するために必要な質と量(概ね一般の原著論文1編分)の研究を行った上で論文の結論が導き出されているかという点を重視する旨を追記対応することとした。

15) 「研究生に関する規程」を改定し、第7条(修了・退学)在学期間延長の表記について、学位取得後も在学延長願の提出をもって1年を限度に在学延長が可能な旨を追記した。また、第6条(在学期間)に定める在学期間を超えた場合には前月末日を退学日とし、規定に追記した。

16) 看護学専攻博士課程の新設に伴い、医学系専攻博士課程を対象としている「論文提出資格取得のための外国語試験施行細則」と「英語試験の免除について(運用基準)」内の名称表記を修正した。

17) 日本学術振興会特別研究員(DC1, DC2)採用者について、報酬支給制限の一部緩和を受け、2020年度より週20時間未満の勤務遵守を条件にティーチング・アシスタント、リサーチ・アシスタント、リサーチ・レジデントとしての勤務を可能とし、報奨金制度は取り止めることとした。

18) 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、看護学専攻と区別をつけるために「医学系専攻」の表記を追加し、2020年4月1日付で改定となる東京慈恵会医科大学大学院学則の表現に準じ、カリ

キュラムポリシー内、MD-PhDコースに関する説明とディプロマポリシー内、学位論文審査の流れに関する説明について改定した。

19) 大学院医学研究科医学系専攻博士課程公式サイトのリニューアルを行い、関係者専用ページとしてパスワードを付与したコンテンツ((1)執筆依頼等、(2)公開審査情報、(3)規則・各種マニュアル・リンク等)を追加した。

表1 1年生名簿

	氏名	派遣科	再派遣科	
1	渡辺 祐哉	包括がん医学		社会人
2	上井 康寛	呼吸器内科学	細菌学講座	
3	神岡 洋	消化器内科学	生化学講座	
4	大越 裕人	環境保健医学		
5	川本 浩徳	呼吸器内科学		
6	渡邊 直昭	呼吸器内科学	国立がん研究センター研究所細胞情報学分野	
7	河村 篤	消化器内科学		
8	松岡 諒	小児科学	国立成育医療研究センター研究所免疫アレルギー・感染研究部	
9	角皆 季樹	小児科学		
10	有村 聡士	循環器外科学		
11	笠原 佑太	産婦人科学		
12	伊藤 研	小児科学		
13	中條恵一郎	包括がん医学		社会人
14	川邊万佑子	腎臓内科学	分子疫学研究部	
15	高橋 弘武	循環器内科学		
16	山村 倫啓	産婦人科学	国立成育医療研究センター周産期病態研究部	
17	長谷川泰隆	分子疫学		社会人
18	伊藤 景紀	泌尿・生殖器科学	国立がん研究センター研究所細胞情報学分野	
19	都倉 桃子	分子腫瘍学		社会人
20	山田 理沙	精神医学		
21	柳垣 充	消化器外科学	遺伝子治療研究部	
22	今関 洋	包括がん医学		社会人
23	松井 基浩	分子疫学		社会人
24	立石 晶子	包括がん医学		社会人
25	丸本 裕和	腎臓内科学		
26	畑中彩恵子	腎臓内科学	日本医科大学大学院	
27	鈴木 詩織	包括がん医学		社会人
28	下田由季子	包括がん医学		社会人
29	菊地 亮	人体病理学・病理形態学		
30	成澤 知美	ライフスタイル医学		社会人
31	下山 雄也	消化器外科学	生化学講座	
32	松本 直人	腎臓内科学		

33	中野 薫	人体病理学・病理形態学		社会人
34	高橋 紘	糖尿病・内分泌内科学		
35	中條 圭介	リハビリテーション医学		
36	星野 理	循環器外科学		社会人
37	日向 佑樹	地域医療プライマリケア医学		社会人
38	中野 貴文	消化器外科学	九州大学別府病院外科	
39	山田 大輔	放射線医学		社会人
40	中西 智博	麻酔科学・侵襲防御学	細胞生理学講座	

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18日	11時30分～13時00分	5階講堂	石渡 賢治 教授
特別講義Ⅱ	7月18日	14時00分～15時30分	5階講堂	金城 雄樹 教授
特別講義Ⅲ	7月18日	15時40分～17時10分	5階講堂	國原 孝 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9回)	40万円
2	分子生理学講座	竹森 重 教授	分子レベルに深化する筋肉研究の諸分野を細胞・組織・個体レベルの機能的統合で推進する	40万円
3	分子生物学講座	松藤 千弥 教授	ポリアミンと核酸の共進化(第18回)	40万円
4	熱帯医学講座	嘉糠 洋陸 教授	第6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」	40万円
5	形成外科学講座	二ノ宮邦稔 教授	顔面骨の発生メカニズムの解明、構造解析による治療への応用	40万円
6	心臓外科学講座	國原 孝 教授	大動脈弁形成術の手術手技習得のための講演ならびにwetlabの開催	22.5万円
7	心臓外科学講座	坂東 興 教授	成人心臓血管外科手術における術中因子が早期及び遠隔期予後に及ぼす影響に関する前向きレジストリ研究	22.5万円
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)	40万円
9	人間科学教室	三崎 和志 教授	生命倫理教育の質的向上の可能性の探求	15万円

表4 同窓会振興資金による海外派遣助成推薦者

	氏名	大学院生(派遣科名/再派遣科名)・助教(所属)	職名	国名	派遣先(研究機関, 学会名)	研究(発表)課題等
1	山村 倫啓	産婦人科学/国立成育医療研究センター周産期病態研究部	大学院1年	ドイツ	World Congress on Ultrasound in Obstetrics and Gynecology	Oligohydramnios with multiple cysts of bilateral fetal kidneys during pregnancy without evidence of pulmonary hypoplasia after birth: a case report
2	畑中彩恵子	腎臓内科学	大学院1年	アメリカ	American Society of Nephrology	慢性腎臓病患者における推定尿アンモニウム値の有用性について

3	浮地里佳子	糖尿病・内分泌内科学／神経科学研究部	大学院 2年	韓国	The 10th IBRO World Congress of Neuroscience	Clarifying the brain mechanism underlying the link between social hierarchy and glucose metabolism
4	横溝 陵	産婦人科学／国立成育医療研究センター研究所細胞医療研究部再生医療センター	大学院 2年	香港	The 9th Congress of ASPIRE (ASPIRE2019)	The impact on assisted reproductive technology in the patients who underwent uterine artery embolization
5	伊藤 晶彦	呼吸器内科学	大学院 2年	スペイン	ERS 2019	慢性閉塞性肺疾患 (COPD) 合併サルコペニア発症における Parkin の関与
6	寺内 稜	眼科学	大学院 2年	カナダ	ARVO Annual Meeting 2019	Minocycline suppresses microglial Ccr2 expression in inherited retinal degeneration
7	阿久津泰伴	耳鼻咽喉科・頭頸部外科学／分子疫学研究部	大学院 3年	アメリカ	Brigham and Woman's Hospital Dept of Pathology (他研究室との勉強会・意見交換会)	消化管癌術後のビタミンD介入ランダム化比較試験の事後解析シリーズ
8	高田 直樹	消化器外科学／遺伝子治療研究部	大学院 3年	アメリカ	14th Annual Academic Surgical Congress	Combination Radiotherapy with NF- κ B inhibitor enhances antitumor effect of gallbladder cancer
9	市川 晶博	呼吸器内科学	大学院 4年	スペイン	ERS 2019	Chaperone-mediated autophagy-dependent chemoresistance in non-small cell lung cancer
10	杉山 佳史	地域医療プライマリケア医学	大学院 4年	カナダ	The North American Primary Care Research Group (NAP-CRG) the 2019 Annual Meeting	Association between alcohol consumption/alcohol use disorders and patient complexity in a primary care setting of Japan
11	榎 啓太郎	放射線医学講座	助教	スペイン	Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe (CIRSE)	Risk factors for urinary collecting system (UCS) injury of renal cryoablation
12	原 裕子	内視鏡医学講座	助教	アメリカ	Digestive Disease Week (DDW)	Long-term outcomes in the patients with pT1a-mm/T1b-sml esophageal squamous cell carcinoma preceding endoscopic resection
13	篠原 玄	心臓外科学講座	助教	ポルトガル	33rd EACTS Annual Meeting	Atrioventricular conduction pathway in hearts with right isomerism of the atrial appendages using non-destructive imaging method
14	村松 宏一	心臓外科学講座	助教	ポルトガル	33rd EACTS Annual Meeting	Evaluation of prolonged regional oxygen desaturation in acute type A aortic dissection repair

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	里井 義尚	地域医療プライマリケア医学	研究1：都市部無床診療所における緊急紹介症例の特徴と傾向：ケースコントロール研究および後向きコホート研究 研究2：かかりつけ医の交代が患者に及ぼす影響：質的研究	
2	2	岩田 啓芳	地域医療プライマリケア医学	骨盤内炎症症候群に関する診断精度のメタアナリシス	
3	2	武井 淳	脳神経外科学	悪性腫瘍治療研究部	悪性脳腫瘍初代培養細胞および同細胞由来 glioma stem-like cells のネオアンチゲン探求に関する研究
4	2	小田川太一	熱帯医学・医動物学		vDNA を介した蚊とアルボウイルスの相互関係の解明
5	2	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	日本人2型糖尿病患者の血糖改善を目的とした個別化食事指導介入効果の検証：無作為化試験
6	2	浮地里佳子	糖尿病・内分泌内科学	神経科学研究部	糖代謝発症に社会的階位が及ぼす影響の脳機構の解明
7	2	横溝 陵	産婦人科学	国立成育医療研究センター研究所細胞医療研究部再生医療センター	卵巣高異型度漿液性癌における microRNA-34a のバイオマーカーとしての有用性
8	2	伊藤 晶彦	呼吸器内科学		COPD 関連サルコペニアにおける Parkin の関与について
9	2	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	温度応答性培養基材を用いた iPS 由来気道上皮細胞シートによる中耳再生医療の検討
10	2	松田 麻未	臨床検査医学		フラビウイルスの一回感染症ウイルスを用いた診断系の確立と利用
11	2	谷合 智彦	消化器外科学	遺伝子治療研究部	スフィンゴ脂質代謝抑制による抗癌剤耐性膀胱癌における新規治療法の検討
12	2	森田 康平	脳神経外科学		既存の脊椎内固定具の有害事象低減を図る新型デバイスの開発
13	2	今泉 佑太	消化器外科学	生化学講座	大腸がん幹細胞における Pim-1 遺伝子の機能解析
14	2	福島宗一郎	血管外科学	再生医学研究部	生体内組織形成術 (In Body Tissue Architecture: IBTA) 由来の生体吸収性ステントグラフトの安全性・有効性の検証
15	3	吉田絵理子	地域医療プライマリケア医学		日本の医学部・医科大学における LGBT 教育実践の現状調査
16	3	阿久津泰伴	耳鼻咽喉科・頭頸部外科学	分子疫学研究部	ビタミン D の消化管癌に対するプラセボ対照ランダム化比較試験におけるバイオマーカー探索
17	3	本澤 訓聖	糖尿病・内分泌内科学	群馬大学生体調節研究所	新しい α 細胞株の樹立
18	3	田中 祥朗	循環器内科学		虚血性心疾患・心不全における尿酸, キサンチンオキシダーゼ (XO: Xanthine Oxidase) の病態生理学的意義に関する研究

19	3	馬場 俊輔	小児科学	細胞生理学講座	左心疾患に伴う肺高血圧モデルラットによる肺高血圧の病態メカニズムの解明
20	3	河合 裕成	消化器外科学	国立国際医療研究センター肝炎・免疫研究センター	非炎症性肝線維化・発癌機構の機序解明
21	3	松谷 大輔	糖尿病・内分泌内科学		2型糖尿病モデルラットに対するSGLT2阻害薬の心不全重症化予防における12-LOXの関与の検討
22	3	川島 雅晴	腫瘍・血液学	東海大学総合医学研究所造血腫瘍分野	腫瘍と単球の直接接触阻害により、単球のPD-L1/2チェックポイント阻害を促す新規免疫治療の試み
23	3	平野 雅史	膠原病内科学		関節炎におけるprokineticin receptor 2の役割の検討
24	3	山下 祐	整形外科	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科	骨リモデリング制御機構の解明
25	3	岡部 宏文	麻酔科学・侵襲防御医学		二酸化炭素を用いた脊髄虚血に対する新たな治療戦略
26	3	金 義道	眼科学	東京都医学総合研究所視覚病態プロジェクト	アデノ随伴ウイルスベクターを用いた視神経再生と視機能回復
27	3	溝渕 圭	眼科学		次世代シークエンサーを用いた日本人における遺伝性網膜疾患の原因遺伝子検索
28	3	奥田 崇雄	麻酔科学・侵襲防御医学	神経科学研究部	慢性痛関連Functional Connectomeの解析
29	4	江崎 裕敬	臨床検査医学		肝臓インスリン抵抗性と虚血性心疾患の関連についての検討

表6 医学研究科研究推進費採択者

(新規申請)

	申請者	授業細目名	研究課題	年次計画	申請額／千円	採択額／千円
1	松藤 千弥	生化学・分子機能学	がん細胞増殖におけるアンチザイムの役割	1／2年	3,000	3,000
2	嘉穂 洋陸	熱帯医学・医動物学	寄生虫卵内服療法におけるヒト腸内細菌叢ダイナミクス	1／1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	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	2／2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	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		
大塚 崇	外科学講座（呼吸器外科）	ウイルス学講座	胸部外科手術でのロボット手術を含む術式の外科医に対する影響の検討	2,000
炭山 和毅	内視鏡医学講座	細菌学講座 内科学講座（消化器・肝臓内科）	バイオフィルムを介した胆管ステント閉塞メカニズムの解明	2,000
山田 幸司	生化学講座	外科学講座（下部消化管外科） 基盤研究施設	型破り分泌を標的とした革新的な大腸がん治療戦略	2,000
常喜 達裕	内科学講座（総合診療内科）	環境保健医学講座 臨床検査医学講座 慈恵医大晴海トリートメントクリニック	人工知能（AI）を用いた喫食量自動算出システムの開発	1,777
朝比奈昭彦	皮膚科学講座	ウイルス学講座	屋外スポーツにおける紫外線が競技パフォーマンスに与える影響の検討	2,000

表8 第5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
横山 賢一	甲1087号	2018年11月28日	Pulmonary vein re-mapping after cryoballoon ablation for atrial fibrillation. (クライオバルーンによる心房細動カテテルアブレーション後の肺静脈内残存電位の評価)	Europace
川田 典靖	乙3234号	2018年12月26日	Redefinition of tricuspid valve structures for successful ring annuloplasty. (正確な三尖弁輪形成のための解剖学的研究)	Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery
齋藤那由多	甲1100号	2019年3月13日	Involvement of Lamin B1 reduction in accelerated cellular senescence during COPD pathogenesis. (慢性閉塞性肺疾患病態における細胞老化亢進へのLamin B1発現低下の役割)	Journal of Immunology

大学院医学研究科看護学専攻

専攻長 中村美鈴

1. 教育課程の目的

2019年度4月より、看護学専攻では、博士後期課程が開設され、これまでの修士課程は博士前期課程と名称変更された。博士前期課程における教育の目的は、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。分野には、成人看護学分野・がん看護学分野・看護管理学分野・母子健康看護学分野・地域連携保健学分野がある。また、クリティカルケア看護学領域・がん看護学領域・在宅看護学領域では、高度実践看護師教育課程(38単位)を開設し、専門看護師を育成している。

博士後期課程における教育の目的は、大学設置基準第4条および学校教育法施行令第23条に基づき、看護学および看護実践の発展に貢献できる優れた教育者、管理者、研究者の養成を主眼として、看護学分野における高度な研究能力と、人間中心の最善の看護を提供できる人材を教育する能力を養い、その基礎となる豊かな学識を深めることである。分野は実践開発看護学分野を置き、基盤創出看護学領域・先進治療看護学領域・予防推進看護学領域・地域包括看護学領域の4つの領域がある。

2. 2019年度入学生

博士前期課程の2019年度入学者は8名である。領域別入学者は、クリティカルケア看護学5名、看護管理学1名、老年看護学1名、在宅看護学1名である。

博士後期課程の2019年度入学者は3名である。領域別入学者は、先進治療看護学1名、予防推進看護学1名、地域包括看護学1名である。

在籍者数は、前期課程23名、後期課程3名を併せて、合計26名となった。

なお、前期課程学生3名が2019年9月21日に終了したため、それ以降の前期学生数は、20名となった。

3. 2019年度入学選抜および入学生

入学説明会を2019年7月2日(火)に実施し、参加者は29名であった。入学試験出願期間は2019年8月1日(水)~31日(金)であった。出願資格認定試験は2019年9月8日(日)に実施し、志願者は1名であり合格した。博士前期試験の入学試験は、2019年9月15日(日)に専門科目と外国語(英語)および面接を実施した。その結果、12名の応募があり、10名が合格した。後期課程の入学試験は、2019年9月8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、6名の応募があり、3名が合格した。

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2020年1月18日(土)看護学専攻大講義室にて開催し、前期課程・後期課程の学生8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1)

5. 2019年度修了生

修士論文発表会を2020年2月22日(土)大学管理棟にて開催し、学生10名の研究発表があり活発な質疑が行われた。修士論文が2020年2月25日(火)に提出され、10名が修士(看護学)を取得した。(表2)

6. 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。また、高度実践看護師教育課程(クリティカルケア看護)は、日本看護系大学協議会から2019年1月11日付にて認可された。その認可に伴い、成人看護学分野(急性・重症患者学)から、成人看護学分野(クリティカルケア看護学)とした。

7. 看護学専攻 Faculty Development 講演会

今回は、質的研究のエビデンスの活用のために、質的研究におけるシステマティックレビューの方法を学ぶことを目的に講演を開催テーマ「質的研究の

システマティックレビュー」について、講師は、今野理恵教授（兵庫医療大学）にて、2019年9月14日（土）13～16時に、管理棟大講義室で実施し、看護学科教員と大学院学生を含む参加者26名であった。

表1 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

表2 2019年度修了生

氏名	専攻分野	研究テーマ
横山 恵	地域連携保健学	脳神経外科病棟における初発脳卒中高齢患者の胃瘻造設をめぐる代理意思決定した家族員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 の特徴
塚田 容子	急性・重症患者看護学	看護師が捉える急性重症患者に安心の感覚をもたらす看護実践の構造
青木 祥子	がん看護学	症状を抱えながらがん薬物療法と就労を継続する再発進行がん患者の体験
安藤 禎子	がん看護学	免疫チェックポイント阻害薬による治療を受けるがん患者へ専門看護師・認定看護師が行う有害事象マネジメントの実践と難しさ
犬童千恵子	看護管理学	回腸導管造設術後の高齢者が体験する尿路ストーマのセルフケアにおける困難と対処
横山 利香	看護管理学	一般病棟で働く看護師が患者から受けた暴力の実態、およびそのストレス反応に対する影響因子の探索
土屋 沙織	母子健康看護学	病棟看護師の勤務帯リーダー役割自己評価と職務エンパワメントの関連

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、管理・運営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
72,271	34,944	63,395	91,390	262,000	1,551	2,213
受入誌（冊子）数				電子ジャーナル提供数		
和		洋		和	洋	
種		種		種	種	
560		89		1,392	7,095	

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
5,532,188	18,156,239	23,688,427	0	0

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
7,600	1,380	1,715	2,417	33,056	108,588

*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、管理・運営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、教職員からの推薦、学生からの希望、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。なお、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）」にリストされている図書・雑誌は優先的に購入した。

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・データベースの大学ネットワーク上での利用のために、ホームページに電子ジャーナルタイトル一覧やデータベース利用マニュアルを掲載したり、教職員を対象としたデータベース講習会を随時開催した（2019年度参加：延べ51名）。また、電子ジャーナル・データベースを学外から利用するための「リモートアクセスサービス」の運用も継続した（2019年度新規登録：331名）。

2019年8月に、大学にて抄録・引用文献データベース Scopus（エルゼビア社）が導入された。Scopusの活用促進は学術情報センターが担当することとなり、2019年11～12月に西新橋キャンパス、葛飾医療センター、第三病院、柏病院にて、エルゼビア社講師による説明会を開催した。

電子ジャーナル・データベースの2020年度利用契約では、2019年度の内容を継続することを基本的な方針としたが、電子ジャーナルに関しては、値上がりへの対応のため、利用単価（契約額／利用回数）の高額な10誌の購読を2019年12月末で中止した。なお、エルゼビア社の電子ジャーナル約2,000誌の Pay Per View による利用を継続した（2019年利用：8,841件）。

3) 図書館システムの管理に関すること

2017年7月にリプレースされた図書館システム（リコー社「リメディアオ」）を円滑に運用できるように管理した。

2018年度からマイライブラリ機能（利用登録者222名（2019年度末））を利用して、インターネット経由による貸出延長・予約、分院からの複写申込を可能としてきた。2019年4月からは、西新橋教職員からのマイライブラリによる複写申込の受付も開始した。

図書館システムのバージョンアップ（2019年10月末）により、「お知らせ」と「カレンダー」をインターネット上に掲載することが可能となり、利用者へのインターネット経由での連絡事項を即時に公開できるようになった。

4) 図書館利用の支援に関すること

演習関係の支援として、医学科1～3年、看護学科1、3年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情報検索演習を担当した。

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）。

施設課による整備として、2019年7～9月に、図書館入退館ゲートシステム／図書無断持ち出し防止システムの交換工事、図書館2階の男子／女子トイレの改修（男子トイレドア塗装、女子トイレドア塗装・便座交換）、図書館入口LED照明の設置、図書館入口監視カメラの設置、1階閲覧室ケースマッチ用パソコン8台の図書館入り口付近から1階閲覧室奥への移動が実施された。

医学科学生会からの要望により、試験期間である2019年8月10～25日と2019年11月16日～2020年1月13日の土・日・祝日の開館時間を延長・変更した（土曜日：8：00～21：00開館（通常8：00～19：00）、日曜日：13：00～21：00開館（通常9：00～17：00）、祝日：13：00～21：00開館（通常休館））。

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2018（第38号）』、『Research Activities 2018』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』、『Research Activities』、『教育・研究年報』の内容を登録した。また、学位審査の結果要旨、主論文の学術リポジトリへの登録作業、主論文を登録

する際の著作権関連の問合せへの対応を担当した（2019年度学術リポジトリ登録：326件、閲覧26,206件）。

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、2019年度は以下の4テーマにて開催された。

- ・「差が出る研究テーマ選択の考え方～臨床研究法施行をうけて～」(2019年5月14日) (参加68名) 江田 誉先生(2002年卒, 千葉大学大学院医学研究院整形外科学客員教授, ファイザー株式会社骨粗鬆症エリア推進チーム担当部長)
- ・「質の高い論文は質の高い研究計画から生まれる」(2019年5月16日) (参加64名) 西川正子教授(臨床研究支援センター)
- ・「Treatable Signs and Symptoms of Japanese Medical Writing」(2019年5月28日) (参加65名) 岡崎真雄教授(学術情報センター医学英語研究室)
- ・「Understanding aspects of formal academic writing」(2019年5月30日) (参加53名) 小原 平教授, ジョン・スーリア講師(英語研究室)

8) 剽窃・盗用チェックシステムの運用

2016年11月に導入された剽窃・盗用チェックシステム Turnitin Feedback Studio に関して、医学科の授業（病院業務実習，コース医学総論Ⅴ）での使用，大学院講義「医の倫理」での説明のほか，前年度に引き続き，学内教員の利用登録を担当した（2019年度新規利用登録：14名）。

9) その他

(1) 図書館利用規則の改定，利用細則の制定

飲食に関して密閉できる容器に入った飲み物の館内（西新橋・国領）での飲用を認めることとなったため，図書館利用規則を改定した（2019年7月25日付）。さらに，図書館利用細則を制定し（2019年7月25日付），利用規則違反者に対するペナルティを定めた。

(2) 自然災害時の臨時閉館・休館に関する内規の制定

学術情報センターの対応を定めた内規について学術情報センター運営委員会で承認され（2019年12月25日），制定した。

(3)『東京慈恵会医科大学大学記録第Ⅸ号（平成26年度～30年度）』の編集

『東京慈恵会医科大学大学記録第Ⅷ号（平成20年度～25年度）』に引き続き編集作業を担当し、2019年4月に各部署に執筆依頼をして、2020年3月末に発行となった。

(4)「コミュニケーションが医療を変える」講演会の共催

公益財団法人生存科学研究所の主催により2019年11月10日に大学1号館3階講堂にて開催された講演会を共催した。

(5)新型コロナウイルスの感染拡大防止のための休館

2020年3月30～31日の開館時間を短縮、2020年4月1日から休館とすることとした。

「点検・評価」

図書館の管理運営は、図書館委員会で審議される(学術情報センター図書館委員会規程(2019年4月1日改定))。2019年4月、規程に基づいて、学術情報センター長の指名により新たな図書館委員が選出され、委員会が再構成された。2019年度は、図書館委員会は一定出席者数のもとで開催され、またメーリングリストも利用され、各審議事項に関して円滑に意見交換をする環境が整い、図書館の管理運営の充実を図ることができた。

図書・雑誌、電子ジャーナル・データベースの購入選定、利用環境整備、図書・雑誌の除籍は、図書館委員会の審議により進められた。購入選定は、「蔵書構築マニュアル(2003年4月制定)」に基づき、特定分野に偏らず、また利用者が限定される専門書は対象としないとの方針により進めている。なお、和図書は医学関連の新刊図書を全般的に購入しているが、個人での購入・活用を意図した図書もあるため、和図書の選定方法の見直しも課題として挙げられた。

電子ジャーナルは、パッケージでの契約が主流であるため、値上がりへの対応は、個別購入タイトルから利用単価の高額なものの中止となってしまう。研究者数の少ない分野の雑誌について考慮したり、パッケージ契約から個別契約への切り替えの可能性について確認する必要がある。また、Pay Per Viewの利用件数の増加に対しては、図書館にて利用登録者と利用者ごとのダウンロード回数を把握できるように、2020年度から利用登録方法を変更することとした。電子ジャーナルの利用経費については、受益者負担に関する議論及び他大学の事例の調

査を開始した。

オープンアクセス論文については、質や費用の問題が指摘されており、学術情報センターが、投稿者に対して、投稿誌選定を支援する体制の整備が今後の課題である。

学術情報センター運営委員会には、医学科・看護学科学生に出席を依頼し、学生からの要望を聞く機会としている。医学科学学生会からの要望により、2018年度に引き続き、試験期間の土・日曜日・祝日の開館時間を試験的に変更した。希望する開館時間については、学生のアンケート回答でも一致した意見はなく、開館時間変更の効果を図書館委員会にて確認し、次年度以降の実施方法を審議することが求められる。

担当雑誌・年報の編集について、『東京慈恵会医科大学雑誌』と『Jikeikai Medical Journal』の編集に関しては、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合同委員会で、『Research Activities』に関しては、同合同委員会と教育・研究年報編集委員会で、『教育・研究年報』に関しては、教育・研究年報編集委員会にて審議がなされた。『教育・研究年報』と『Research Activities』について、冊子体を中止して電子化を進めていくことや掲載内容を見直すことに関してあまり審議されてこなかった。編集委員会が機能するようになり、編集内容を見直す必要性について合意がなされ、次年度(2020年度版)にむけて議論を続けていくことになった。

図書館国領分館

分館長 三崎 和志

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
67,135	11,387	10,186	3,938	92,646	2,184	1,742

受入誌(冊子)数

和	洋
種 182	種 42

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 7,227,881	円 4,762,119	円 11,990,000	円 615,600	冊 298

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 6,818	件 341	件 19

2. 主な事項

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。国領分館の管理運営に関する事項は、国領分館運営委員会で審議した。そのほか、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、学生用資料に関する事項は国領分館学生図書委員会にて対応した。国領分館の図書・雑誌購入に看護学科の事情を反映するために、看護学科図書委員会に国領分館職員が出席した。

2020年度から医学科1年の情報リテラシー教育に参加することとなり、2020年3月から国領校情報教育支援委員会に出席した。

新型コロナウイルスの感染拡大防止のため、2020年3月30～31日の開館時間を短縮、2020年4月1日から休館とすることとした。

「点検・評価」

国領分館運営委員会の役割と活動内容を明確にするために、「学術情報センター図書館国領分館運営委員会規程」を制定した（2019年6月1日付）。

図書の利用促進のため、教員に講義の参考となる図書の推薦を依頼し、購入した図書を館内掲示、ホームページで推薦図書として案内した。また、教職員による図書紹介を新着図書案内に掲載した。看護学分野の電子ブックの普及が進んでいるため、今後の導入の可能性を考えるために、電子ブックの機能や利用事例の調査をした。

標 本 館

1. 標本・視聴覚資料

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	1,917 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) 標本館に関して

各種標本のメンテナンス（補修、ケース交換、ホルマリン液補充）、標本展示室の清掃を実施した。プラスチック標本作製中止（2018年度）に伴い、施設課により、2019年9月に老朽化したフリーザーの解体・廃棄がなされた。

新型コロナウイルスの感染拡大防止のため、2020年3月30日から休館とすることとした。

2) 総合展示に関して

2020年1月20～31日に、大学1号館ロビー、高木2号館地下1階ロビーにて総合展示を開催した（1テーマ）。

・「日本人晒浄頭蓋骨の下顎窩の解剖学的研究、ならびにそれを応用した顎関節症治療時の顎関節腔穿刺時の頭蓋窩損傷の偶発症についての検討」伊介昭弘教授（歯科）

3) 学会用備品の貸出に関して

高木会館減築・耐震補強工事に伴うエレベーター停止（2019年2月1日～5月6日）以降、マイクアンプは図書館カウンターにて貸出をすることとした。机、いすは、エレベーター停止時はF棟、エレベーター再開後は標本館にて保管している。

「点検・評価」

標本館の管理運営は、標本館委員会にて審議された（「東京慈恵会医科大学学術情報センター標本館規程」（2018年10月1日制定））（委員長：橋本尚詞教授）。

標本館の利用環境の改善のため、標本の補修・ケース交換を進めている。2019年度は、肺、肝臓

の標本 53 点について補修・ケース交換をした。その際、病変部位が確認できるように標本を入れる向きにも注意し、必要に応じ解説を加えた。

視聴覚資料（DVD/CD、ビデオ）を標本館から図書館1階閲覧室へ移動することを予定していたが、保管・視聴スペースの確保が進まず、次年度の対応となった。視聴覚資料は利用が少ないため（2019年度貸出：1件）、利用しやすい環境の整備が課題である。

写 真 室

1. 年間実績

- 1) 撮影・スライド作成：135件（5,341枚）
- 2) ビデオ編集機の利用：72件（502.5時間）
- 3) コンピュータによるカラープリント作成（ポスター作成含む）：628件（11,693枚）
- 4) 35mmスライド画像入力サービス：1件（700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。

高木会館減築・耐震補強工事に伴うエレベーター停止期間（2019年2月1日～5月6日）以降、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階事務室にて受け付けている。2019年10月からは、写真室事務室を高木会館2階事務室内に移動して、ビデオ編集業務以外は、図書館事務室と同フロアーの高木会館2階事務室にて対応している。

レントゲンフィルムのプリント複製サービスの中止（2016年度末）に伴い、現像機の分解・撤去作業が実施された（2019年11月）。

- 2) 本学の広報活動の支援

学内施設や各種行事の写真の撮影・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、広報活動を支援した。

「点検・評価」

写真室の管理運営については、標本館委員会で審議されていたが、2019年度からは、学術情報セン

ター運営委員会で審議されることとなった。

新型コロナウイルス感染防止への対応として、学内各部署にてオンラインやCD-ROMによる教材・研修資料の作成が増加しており、2020年3月以降、写真室には教材・研修資料用の写真・ビデオ撮影の依頼が寄せられた。

写真室では、写真撮影だけでなく、画像ファイル加工、プレゼンテーション資料作成などにも対応しているため、学術情報センター運営委員会にて、現在の「写真室」という名称を、より業務内容を反映した名称に変更するのが適切ではないかの指摘がなされている。

史 料 室

1. 年間実績

- 1) 利用状況

	利用者数（件）		合計（件）
	学内	学外	
見学・資料閲覧	15	44	59
	50	21	
資料提供・貸出	51	19	70
	19		

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、卒業アルバムや寄贈資料のデジタル化、見学者の案内、問合せへの回答のための調査を実施した。

2019年9月に展示ケース内の展示物（学祖軍医礼服・肖像画・勲章ほか全18点）にカビが付着したため、2019年11～12月に、株式会社エフシージー総合研究所にカビ付着調査・カビ除去を依頼し、2020年3月27日～4月3日に関東港業株式会社（芝浦）にて展示物18点の燻蒸、2020年4月3日以降は、カビの再発生を防ぐために、定温・定湿・防塵の倉庫（三井倉庫株式会社大手町トランクルーム）に保管する準備を整えた。

「点検・評価」

本学の2019年度～2021年度中期事業計画に挙げられている「デジタル史料室案の作成」は、史料室が担当する内容である。2019年度は具体的な案は構想できなかったが、今後、史料室の機能も考慮して取り組む予定である。

カビが付着した展示物 18 点は、学内に湿度管理されたスペースが用意できるまで倉庫保管となる。定湿スペース設備の工事の計画の際は、将来の史料室の移転場所や公開内容についても考慮することが必要となる。

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

2019 年度の担当は、以下のとおりである。

1. 医学科 2 年：コース外国語Ⅱのユニット「一般英語Ⅱ」(30 コマ)
2. 医学科 3 年：コース外国語Ⅲのユニット「医学実用英語Ⅰ」(20 コマ)

「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インターナショナル・カフェ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. 海外協定校の拡大

2019 年 7 月、松藤学長、北看護学科長、芦田国際交流センター長、内田国際交流センター運営委員が、オーストラリアの The University of Queensland を訪問し、当大学の副総長や医学部部長等 10 名と意見交換を行い交流を深めた。

2019 年度は以下の 4 大学との交流協定を新たに締結した。

1. The University of Hong Kong (香港) 2019 年 6 月
2. The University of Queensland (オーストラ

リア) 2019 年 7 月

3. Mayo Clinic College of Medicine and Science (米国) 2019 年 11 月
4. Medizinische Universität Wien (オーストリア) 2020 年 2 月

II. 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、2019 年 4 月～2020 年 3 月の期間で 69 名(男子学生 33 名、女子学生 36 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。

III. 海外選択実習生

応募者を面接して審議した結果、以下の通り教授会議にて 2019～2020 年度実習生として推薦した。しかしながら、新型コロナウイルス感染拡大の影響により多くの学生が実習中止となった。

- ・ King's College London GKT School of Medical Education 5 名 (3 名実習中止)
- ・ Ludwig-Maximilians-Universität München 2 名 (1 名実習中止)
- ・ National Taiwan University 4 名 (3 名実習中止)
- ・ University of California, Los Angeles (UCLA) David Geffen School of Medicine 3 名 (3 名実習中止)
- ・ Stanford University 2 名 (1 名実習中止)
- ・ National University of Singapore 3 名 (1 名実習中止)
- ・ Chulalongkorn University 1 名
- ・ University of Hawaii John A. Burns School of Medicine 1 名 (1 名実習中止)
- ・ Seoul National University 2 名 (2 名実習期間短縮)
- ・ The University of Hong Kong Li Ka Shing Faculty of Medicine 2 名 (2 名実習中止)
- ・ The University of Queensland 2 名 (2 名実習中止)
- ・ Mayo Clinic College of Medicine and Science 2 名 (2 名実習中止)

IV. 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 2019 年 8 月 13 日 (1 年生 4 名参加), 2019 年

8月14日（1年生5名参加）、2019年8月15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

2019年11月2日（5年生18名参加）※講義・練習：2019年10月19日

2019年11月9日（5年生19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

2019年12月7日（5年生15名参加）※講義・練習：2019年11月16日

2019年12月14日（5年生16名参加）

V. 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

2020年2月17日（3年生14名参加）

VI. 海外実習・留学支援セミナーの開催

2019年10月4日に南 太郎博士（ブラウン大学医学部）による海外実習・留学支援セミナーを開催した。

VII. 選択実習（国外）報告会、医学科海外選択実習報告会の開催

2019年9月28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、2019年度後輩向け海外課外実習体験発表会を開催した。2019年12月7日に2019年度海外選択実習成果報告会を行った。2019年度海外選択実習生15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。

VIII. 危機管理セミナーの開催

2019年7月5日、2019年12月23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。

IX. 第3回慈恵－Mayo Clinic ジョイントシンポジウムの開催中止

2020年3月19日に第3回慈恵－Mayo Clinic ジョイントシンポジウムを開催するため準備を進めたが、新型コロナウイルス感染拡大により、講演者の来日が困難となったため中止となった。併せて、2020年3月23日にMayo Clinic Dr. James S Newmanのシミュレーション実習を開催するため準備を進めたが、これも新型コロナウイルス感染拡大を受けて

中止となった。

X. 「IELTS セミナー」、 「TOEFL iBT テストスキルアップセミナー」の開催

2019年12月18日にIELTSセミナーを開催した。また、2019年12月9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2名30万円、後期1名10万円

応募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：2017年度選考者1名153万円（3年目）、2018年度選考者1名366万円（2年目）、2019年度選考者1名366万円（1年目）

2020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：13名206万円

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2019年度海外留学支援制度（協定派遣・協定受入）：6名56万円（派遣）、9名72万円（受入）

協定校での選択実習希望の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、協定校からの海外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は69名で、前年度より半減した。新型コロナウイルス感染拡大による渡航禁止や受入中止などの影響が大きかった。海外で選択実習を行う学生は22名で前年度よりも増加した。海外で選択実習を行う学生には、英語医療面接実習の実施のほか、各種セミナーの開催、奨学金の手配などの支援を行った。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）に於いてもほぼ毎回実習生か

らの発表があり、盛況であった。第3回慈恵－Mayo Clinic ジョイントシンポジウムと、Mayo Clinic で行われている実践的なシミュレーション教育の開催に向けて、双方の担当者間で綿密な準備を進められた。新型コロナウイルス感染拡大の影響を受けて2019年度での開催は中止となったが、次回開催を目指し良好な関係を継続していく。

研究業績

Ⅲ. 学会発表

- 1) 原田芳巳, 平山陽示, 倉田 誠, 芦田ルリ, 黒須三恵. (口頭) 『ユネスコ生命倫理コアカリキュラム』(Section 2: Study material) を用いた臨床倫理ワークショップ. 第51回日本医学教育学会大会. 京都, 7月. [医教育 2019; 50(Suppl.) : 126]
- 2) 及川沙耶佳, 芦田ルリ, 武田 聡. (口頭) Cultural competency のシナリオ開発に向けた本邦在住外国人の意識調査について. 第51回日本医学教育学会大会. 京都, 7月. [医教育 2019; 50(Suppl.) : 178]
- 3) 芦田ルリ. (セッション3: 特色ある教育・研究の取り組み) 慈恵医大・国際交流センターの取り組み: イギリス医学との交流. 鹿児島大学医学部および鹿児島大学大学院医歯学総合研究科・東京慈恵会医科大学包括的連携に関する協定に基づく学術交流第1回合同シンポジウム. 東京, 7月.
- 4) Ashida R. (Oral) Training faculty to care for patients with cultural humility – an immediate need towards the 2020 Olympics. 5th International Conference on Faculty Development in the Health Professions. Ottawa, Sept.

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・教授)
西村 理明 (内科学講座・教授)
鳥海弥寿雄 (外科学講座・教授)
武石 昌則 (同窓会)

1. 年間の利用者

1) 2020年3月末現在登録者は165名、(うち港区医師会31名、中央区医師会6名)である。この1年の新規登録者数はなし、物故者は8名である。年間の利用者は316名、延利用者数8,382名である。

2. 活動

1) 2019年8月1日(木)午後7時より大学1号館講堂および2号館講堂において第40回慈恵医大夏季セミナー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239名であった。演者と演題は次のとおりである。

- (1) AI時代の内視鏡診断治療
炭山和毅 (内視鏡医学講座)
- (2) 大腸癌手術～安全性と術後QOL向上を目指して～
衛藤 謙 (外科学講座)

2) 月例セミナーは2019年4・6・11月、2020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。

(2019年4月)

- ・外来でみる足の疾患
窪田 誠 (整形外科)
- ・外来でみる股関節の疾患
藤井英紀 (整形外科)

(2019年6月)

- ・前立腺癌の病理
鷹橋浩幸 (病院病理部)
- ・前立腺癌の臨床
木村高弘 (泌尿器科)

(2019年11月)

- ・パーキンソン病の“気づき”から診断・治療まで
大本周作 (神経内科)
- ・高齢者に最適な心臓手術とは？
國原 孝 (心臓外科)

(2020年2月)

- ・貧血の診かた
島田 貴 (腫瘍・血液内科)
- ・肝臓病検査の現在と未来
政木隆博 (臨床検査医学)

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。2020年3月で312号となっている。

4) 「生涯学習シリーズ」を作成し、慈大新聞2019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
講師：鈴木 英明 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、2019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：中村真理子）が活動している。

I. 学内卒前教育・大学院教育・看護キャリア支援

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、中村教授は医学総論Ⅰ～Ⅱのコース責任者、「医療総論演習」、「Early clinical exposureⅡ」、「医学総論Ⅱ演習」、「医学総論Ⅲ演習」のユニット責任者、尾上教授は「基本的臨床技能実習」、「臨床医学演習

（テュートリアル）のユニット責任者、岡崎講師は「在宅ケア実習」、「病院業務実習」、「医学総論Ⅴ演習」、「家庭医実習」のユニット責任者、鈴木講師は「医学総論Ⅰ演習」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、石橋准教授、岡崎講師は共通カリキュラムの医学教育学を担当した。

学内委員会活動として、中村教授は「教育プログラム評価委員会」、「教育評価検討委員会」の委員長、尾上教授は「4年次OSCE委員会」、「臨床医学Ⅱ総合試験委員会」、「医学総括試験委員会」の委員長、石橋准教授は「試験委員会」、「共用試験問題検討委員会」、「Post CC-OSCE委員会」の委員長を務めた。

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、学内看護職を対象とした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。本年度より、学内を含む地域の看護職を対象とした「認定看護管理者教育課程ファーストレベル」（定員30名）を開始した。挟間主事は、看護学科において「災害看護論」、「救急看護論」、大学院看護学専攻博士前期課程へは「コンサルテーション論」、「クリティカルケア看護学演習Ⅳ」を担当した。

II. 教育IR

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。

III. シミュレーション教育施設

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。

IV. 卒前FD・SD

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、臨床実習前医療面接実習教員養成 FD に参加した。岡崎講師は臨床実習前医療面接実習教員養成 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、Post-CC OSCE 評価者トレーニング、効率的な学生指導法－臨床実習における EBM の指導－に参加した。

V. 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。岡崎講師は臨床研修医の SEA セッションのタスクを務めた。

VI. 附属病院での看護系 SD

挟間主事は、附属 4 病院に対し「看護師静脈注射 IV レベル 4」の基準および教育プログラムの作成、「慈恵 ICLS」、「慈恵 BLS」、「慈恵 PBLs」、「慈恵患者安全緊急気道管理コース」、「慈恵 RRS」にインストラクター・ファシリテーターとして参加した。挟間主事は、附属病院看護部のシミュレーション教育「看護師静脈注射研修レベル 3」ナースの実技演習、手術部・放射線部の「レベル 4 ナース」の実技演習、4 部署の「急変対応チームシミュレーション勉強会」の企画・運営に参画した。柏病院看護部の匠ナース（院内認定看護師）への「コンサルテーション論」を担当した。

VII. 学外での FD・SD 活動、委員会活動など

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、「社会に開かれた医学教育」を主題とし、英国での患者・市民が参加する医学教育 (Patient and public involvement in undergraduate medical education) の実践の紹介と、医師養成課程にどのように社会のニーズを取り入れ、英国の医学教育がどのように変化してきたのかを話題に取り上げた。日本からは、市民が医学教育関係や医療行政に参加している活動、患者の声を医学生に届ける活動、そして本学が行っている患者・市民参加の授業実践の紹介を行った。中村教授はフォーラムの講師として話題提供と総合討論に参加した。中村教授は医学教育振興財団審査委員を努めた。

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。

日本医学教育評価機構 (JACME) の他医学部外部評価の活動で、福島教授は企画・運営部会長として機構の運営に関わるとともに、旭川医科大学、佐賀大学医学部での評価員主査を、中村教授は久留米大学医学部での評価員主査を務め、評価者養成ワークショップ、自己点検評価書書き方講習会の講師を務めた。また中村教授は評価委員会、調査・解析委員会、研修委員会の各委員としての活動を行なった。

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 機構派遣監督者として順天堂大学医学部、熊本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 モニターとして東京医科大学、東邦大学に派遣された。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) 委員会医学系運営委員会の委員、同実施管理小委員会委員、同認定評価者養成・管理小委員会委員、同学修評価項目・課題管理小委員会委員長、同模擬患者養成小委員会委員を務め、Post-CC OSCE の視察委員として福井大学、富山大学、宮崎大学、岩手医科大学、大阪大学へ派遣された。また、標準模擬患者養成担当者講習会の講師 (2 回)、臨床実習後 OSCE 認定評価者講習会 (東京、金沢、愛知など計 5 回) での講師を務めた。

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関東労災病院の訪問調査に派遣された。鈴木講師は日本小児連絡協議会合同委員会「小児と小児歯科の保健検討委員会」委員を務めた。日本医学教育学会の活動では、福島教授は副理事長を、中村教授は学会誌編集委員、卒前教育委員を務めた。また、中村教授は筑波大学医学教育 IR センター外部委員を務めた。高橋部門長は、日本看護協会専門看護師制度委員および昭和大学看護キャリア開発・研究センター教育委員を務めた。

Ⅷ. 文部科学省、厚生労働省、東京都などでの活動

挾間主事は、厚生労働省からの DMAT 要請により、客船から病院への COVID-19 患者搬送を行い、地域貢献として、JANP センターの要請で市大学プラットフォーム WG 協賛「調布市商工まつり救護室」に看護師として派遣された。

福島教授は、文部科学省関係では、令和元年度「職業実践専門課程による先進的取組の推進 職業実践専門課程における第三者評価の実用化に関する調査研究」に第三者評価の仕組み構築委員、柔道整復師養成分野第三者機関等検討部会の委員、および看護師養成分野の評価基準等策定部会部会長として参加し、令和元年度文部科学省受託事業「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事業成果報告書」及び「職業実践専門課程第三者評価マニュアル（改訂版）」の作成にかかわった。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および医師国家試験事業外 11 試験事業一式に係る総合評価委員会委員、東京都関係では、東京都地域医療対策協議会委員、東京都地域医療支援センター運営委員会委員および東京都外来医療計画・医師確保計画策定プロジェクトチーム委員を務めた。

Ⅸ. 学外での医学教育学・医療者教育論の大学院講義

1. 東邦大学医学研究科博士課程医学専攻
2. 日本体育大学保健医療学研究科保健医療学専攻

X. 学外での FD・SD 活動

1. 防衛医科大学校
2. 山梨大学医学部附属病院
3. IMS 医療安全管理者養成講習会
4. 医療研修推進財団理学療法士・作業療法士・言語聴覚士養成施設教員講習会
5. 昭和大学
6. 久留米大学医学部
7. 産業医科大学
8. 帝京大学医学部
9. 兵庫医科大学
10. 兵庫医科大学病院認定看護師教育課程
11. 厚生労働大臣指定柔道整復師専科教員認定講習会
12. 岐阜大学医学部
13. 文教大学保健技術学部

14. 関西医科大学
15. 山梨大学医学部教授会
16. 高知大学医学部
17. 大分大学医学部教授会
18. 昭和大学看護キャリア開発・研究センター認定看護管理者教育課程
19. 山形県看護協会認定看護管理者教育課程
20. 華学園栄養専門学校管理栄養士科
21. 東京急行電鉄株式会社東急病院「救急看護研修」
22. 港区医師会歯科医師会薬剤師会「災害トリアージ訓練講習会」
23. 社会医学技術学院（アクティブラーニングのための FD、臨床実習指導医講習会）
24. 日本リハビリテーション専門学校
25. 福井大学

「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。今年度は新たな教学委員会体制での組織づくりと活動開始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、国立病院長会議、医学教育振興財団、日本医学教育評価機構（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。文部科学省受託事業では看護専門学校のための外部評価基準の作成も行い、医学だけでなく看護学関係への活動が広がりつつあることは評価できる。

研究業績

Ⅲ. 学会発表

- 1) 福島 統. (シンポジウム 4-2-4 : グローバル化時代の卒前-卒後-生涯医学教育) 医学教育の質保証はなぜ必要か? 第30回日本医学会総会 2019 中部. 名古屋, 4月.
- 2) 福島 統. (特別講演) 医療者教育における職業教育の視点-卒業後に職業を通じて社会で生きるための教育-. 第4回日本薬学教育学会大会. 豊中, 8月.
- 3) Yoshida E, Okazaki F, Fukushima O, Matsushima M. Cross sectional survey of education on LGBT contents in medical school in Japan. 47th North American Primary Care Research Group (NAPCRG) Annual Meeting. Toronto, Nov.
- 4) 中村真理子. (総合討論: 社会に開かれた医学教育) 市民・患者さんが参加する医学教育. 第31回医学教育指導者フォーラム. 東京, 7月.
- 5) 恒川幸司, 中村真理子, 岡田聡志, 浅田義和, 菰田孝幸, 椎橋実智男. (プレコングレスワークショップ4) 第1回医療系 IR 友の会ミーティング. 第51回日本医学教育学会大会. 京都, 7月.
- 6) 中村真理子. (シンポジウム: 医療者像のパラダイム変化の中でアウトカム基盤型教育の質保証をどう進めるのか) アウトカム基盤型教育の質保証と IR. 第75回医学教育セミナーとワークショップ. 岐阜, 1月.
- 7) 吉田絵里子, 岡崎史子, 松島雅人. (口頭) 日本の医学生に対する LGBT 当事者による授業の成果. 第10回プライマリ・ケア連合学会学術大会. 京都, 5月.
- 8) 岡崎史子. (シンポジウム 14: シムリンピックから post CC OSCE へ-特に大学独自課題について-) Post-CC OSCE 大学独自課題作成支援ワークショップの経験から. 第51回医学教育学会総会. 京都, 7月.
- 9) 岡崎史子. (シンポジウム 11: 生涯にわたる医師の学習履歴をつなぐには?) 慈恵医大における臨床実習の学習履歴について. 第51回医学教育学会総会. 京都, 7月.
- 4) 福島 統, 椎橋実智男, 山岡章浩. 座談会「医学教育における職業教育の視点」. 医教育 2019; 50(4): 315-28.
- 5) 中村真理子. 医学教育分野別評価と IR. JACME Newsletter 2020; 5: 1-4.

V. その他

- 1) 福島 統. 【学会誌 50 巻発行記念】 4. 歴代編集委員長の言葉 編集委員会の移り変わり. 医教育 2019; 50(2): 143-4.
- 2) 福島 統. 【学会誌 50 巻発行記念】 6. 現在の学会誌編集委員からのメッセージ 2000年に編集委員になって. 医教育 2019; 50(2): 150.
- 3) 奈良信雄, 寺野 彰, 友田幸一, 福島 統, 服部雄幸, 別所正美, 小栗典明. 座談会「日本医学教育評価機構 (JACME) の現状と課題について」. 医学振興 2019; 88: 8-35.

臨床研究支援センター

センター長 敷 島 敬 悟

教 授：敷島 敬悟 眼科学
教 授：西川 正子 医学生物統計学
准教授：保野 慎治 臨床疫学，循環器病，生活習慣病
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。2019年4月から当センター長は景山 茂教授から敷島敬悟教授に交代した。

臨床研究支援に関する相談は2014年9月より開始し、2019年4月から2020年3月までの相談は81課題（新規の支援申込みは40課題）であった。新規支援申込みの相談内容の内訳は、研究計画の立案23課題、プロトコル作成及び統計解析方法19課題、割付表作成・薬剤割付4課題、解析方法の相談20課題、解析実施5課題、論文作成1課題、公的研究費申請書作成相談10課題、特定臨床研究5課題であった。支援継続課題については、プロトコル作成及び統計解析方法2課題、割付表作成・薬剤割付1課題、解析方法の相談9課題、解析実施7課題、論文作成7課題、公的研究費申請書作成相談2課題であった。結果として、採択された論文は4報、公的資金採択課題は2課題であった。

当センターは、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年より薬物治療学研究部と協力して「臨床試験セミナー」を開催していたが、2019年4月以降は当センターが「臨床試験セミナー」を開催している。本年度は2019年12月に、「臨床研究入門」（臨床薬理学講座 志賀 剛氏）を、2020年1月に、「PMDAにおける医薬品等の承認審査と相談」（独立行政法人医薬品医療機器総合機構新薬審査第五部 平田雅一氏）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年度より開始した「明

日から活かせる生物統計学 教育研修プログラム」を廃止し、今年度からは大学院共通カリキュラムの選択科目に「臨床試験方法論」（9コマ・1単位）を開講した。本講義は公開講座とし、大学院生のみならず教職員も参加可能とした。

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2018年11月に認定臨床研究審査委員会を設置した。臨床研究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、審査申請書類と合わせセンターのホームページに掲載している。本年度は、倫理委員会申請システムを臨床研究法に対応した申請システムに改修した。さらに、臨床研究法下を実施される研究については、病院長による適正な実施の確認が必要であるため、病院長から指名された臨床研究コーディネーター（clinical research coordinator: CRC）が確認調査を行うなど、適正な研究の遂行に寄与している。

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療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。これに伴い治療センターのCRCは、当センターを2015年2月より兼務している。

2018年に慈恵大学の4病院（附属病院、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」が導入され、電子カルテから診療データを抽出可能となった。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SS-MIX2を基盤とした疾患レジストリシステム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研究では、昨年度2型糖尿病患者のHbA1c、血圧、BMI、脂質等には概年リズムがあることを明らかにしたので、今年度は、ガイドラインの治療目標値の達成率にも概年リズムがあると予想し、Japan Diabetes Clinical Data Management Study Group (JDDM)に登録された2年間で12回以上の測定値がある4,678名の患者データの解析を行った。HbA1cの目標値は7%以下がいいのか、8%以下でいいのか、現在、国内外の学会で活発に議論されている。本研究では両方の目標値を検討した。HbA1c、血圧(<130/80mmHg)、LDLコレステロール(<100mg/dl)のいずれの達成率も夏に高く冬に低くなるという季節変動が見られた。特に拡張期血圧(SBP)では夏冬の差が大きかった。夏季、冬季、それぞれの達成率の低下と関連が見られる患者背景などを探索し、年齢65才以上やBMI \geq 25kg/m²とSBP、罹病期間10年以上とHbA1c(<7%)それぞれの達成率低下との関連性を認めた。インスリン使用とSU剤使用は3つの指標全部の低下と関連していた。AMED研究費による研究関連として、腎臓・高血圧内科との共同研究では、後方視的に収集された全国的なIgA腎症患者1,065名のデータ解析を3通りの観点から行い、いずれの解析結果も、腎生検後1年以内の治療法として、扁桃腺摘出手術は、従来治療法の併用方法によらず腎生存率を改善する可能性があることを示した。また内視鏡医学講座とのAMED研究費による共同研究では、大腸内視鏡における内視鏡診断支援(AI)プログラムの精度検証試験(RCT)のプロトコルを作成し、CRB審査通過後、試験が開始され、全被験者のエントリーが終了した。解析プログラム作成に着手している。

「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。特に、データの信頼性確保に関する基盤整備が急務である。

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。将来的には両センターを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. 2019年度の臨床研究支援相談は81課題あり、本学の臨床研究のレベル向上に寄与した。

4. 2015年度から臨床研究を積極的に行っている講座を中心に、臨床研究連絡委員を選出してもらっている。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. 教職員に対する臨床研究に関する教育の場として、大学院共通カリキュラムの選択科目に「臨床試験方法論」を開講するとともに「臨床試験セミナー」を定期的で開催しているが、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) 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_{1c}, blood pressure, and cholesterol among patients with type 2 diabetes: a nationwide population-based study (ABC Study: JDDM49). *Diabetes Care* 2019; 42(5): 816-23.
- 2) Hirano K, Matsuzaki K, Yasuda T, Nishikawa M, Yasuda Y, Koike K, Maruyama S, Yokoo T, Matsuo S, Kawamura T, Suzuki Y. Association between tonsillectomy and outcomes in patients with immunoglobulin a nephropathy. *JAMA Network Open* 2019; 2(5): e194772.
- 3) Kamba S, Kobayashi M, Koizumi A, Ono S, Hara Y, Shimamoto N, Matsui H, Furuhashi H, Ohya TR, Tamai N, Nishikawa M, Nakajima K, Sumiyama K. Intra-abdominal pressure during endoscopic full-thickness resection comparing manual and automatic control insufflation: a block-randomized porcine study. *Surg Endosc* 2020; 34(4): 1625-33.
- 4) Ueda R, Nishizaki Y, Homma Y, Sanada S, Otsuka T, Yasuno S, Matsuyama K, Yanagisawa N, Nagao M, Fujibayashi K, Nojiri S, Seo Y, Yamada N, Devos P, Daida H. Importance of quality assessment in clinical research in Japan. *Front Pharmacol* 2019; 10: 1228.
- 5) Fujita M, Nagashima K, Takahashi S, Hata A. In-

equality within a community at the neighborhood level and the incidence of mood disorders in Japan : a multilevel analysis. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2019 ; 54(9) : 1125-31.

- 6) Koshizaka M, Ishikawa K, Ishibashi R, Maezawa Y, Sakamoto K, Uchida D, Nakamura S, Yamaga M, Yokoh H, Kobayashi A, Onishi S, Kobayashi K, Ogino J, Hashimoto N, Tokuyama H, Shimada F, Ohara E, Ishikawa T, Shoji M, Ide S, Ide K, Baba Y, Hattori A, Kitamoto T, Horikoshi T, Shimofusa R, Takahashi S, Nagashima K, Sato Y, Takemoto M, Newby LK, Yokote K, PRIME-V study group. Comparing the effects of ipragliflozin versus metformin on visceral fat reduction and metabolic dysfunction in Japanese patients with type 2 diabetes treated with sitagliptin : a prospective, multicentre, open-label, blinded-end-point, randomised controlled study (PRIME-V study). *Diabetes Obes Metab* 2019 ; 21(8) : 1990-5.
- 7) Fujita M, Nagashima K, Takahashi S, Suzuki K, Fujisawa T, Hata A. Handheld flow meter improves COPD detectability regardless of using a conventional questionnaire : a split-sample validation study. *Respirology* 2020 ; 25(2) : 191-7.
- 8) Suichi T, Misawa S, Takahashi S, Sekiguchi Y, Shibuya K, Amino H, Tsuneyama A, Suzuki Y, Nakamura K, Sato Y, Kuwabara S. Prevalence, clinical profiles, and prognosis of POEMS syndrome in Japanese nationwide survey. *Neurology* 2019 ; 93(10) : e975-83.
- 9) Sasaki T, Tsuboi N, Okabayashi Y, Haruhara K, Kanzaki G, Koike K, Kobayashi A, Yamamoto I, Takahashi S, Ninomiya T, Shimizu A, Rule A, Bertram J, Yokoo T. Estimation of nephron number in living humans by combining unenhanced computed tomography with biopsy-based stereology. *Sci Rep* 2019 ; 9(1) : 14400.
- 10) 榎本駿平, 西川哲夫, 西川正子. 生存時間解析における Greenwood 式標準誤差推定の性能評価 : 無増悪生存率の各時点ごとの区間推定. *武蔵野大学数理工学センター紀要* 2020 ; 5 : 1-26.

IV. 著 書

- 1) 西川正子. *Kaplan-Meier法 : 生存時間解析の基本手法 (統計学 One Point 12)*. 東京 : 共立出版, 2019.

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)
須賀 万智 (環境保健医学講座教授)
鈴木 正彦 (内科学講座教授)
横尾 隆 (内科学講座教授)
黒坂大太郎 (内科学講座教授)
本郷 賢一 (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)
佐藤 正美 (看護学科教授)
福田美和子 (看護学科准教授)

(2020年3月31日現在)

2. 編集および発行状況

第134巻1号から134巻5号を編集・刊行した。
各号発行部数は800部。

3. 投稿と出版の状況

前年度からの繰り越し10編に加え、当該年度は新規に12編を受け付け、合わせて22編の審査と編集に係る事務を行った。このうち14編が出版に至った。内訳は以下の通り。原著5編、症例報告4編、記事5編。記事は愛宕臨床栄養研究会第87回と88

回、成医会葛飾支部例会の第119回と第120回、筋生理の集い2018年度報告であった。分野別は、原著はリハビリテーション医学2編、病理学1編、看護学1編、外科学1編。症例報告は外科学2編、整形外科学2編。

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

松浦知和教授(臨床検査医学講座)がJikeikai Medical Journal 副編集委員長を兼ねることになった。

橋本尚詞教授(解剖学講座)がJikeikai Medical Journal 編集委員を兼ねることになった。

新たに黒坂大太郎教授(内科学講座リウマチ・膠原病内科)、本郷賢一教授(内科学講座循環器内科)、佐藤正美教授(看護学科)が就任した。

5. 医学論文書きかた講習会の開催

標記講習会をJikeikai Medical Journal 編集委員会と共催で開催した。詳細はJikeikai Medical Journal 編集委員会の年間報告を参照されたい。

6. 投稿規程の改定

投稿規程を2019年7月9日付で改定した。本学倫理委員会の承認番号記載について定めた。

Jikeikai Medical Journal

編集委員長 吉村道博

1. 編集委員

委員長：吉村 道博（内科学講座教授）
副委員長：松浦 知和（臨床検査医学講座教授）
委員：橋本 尚詞（解剖学講座教授）
竹森 重（分子生理学講座教授）
南沢 享（細胞生理学講座教授）
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）
繁田 雅弘（精神医学講座教授）
尾尻 博也（放射線医学講座教授）
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）

(2020年3月31日現在)

2. 編集および発行状況

第66巻を編集し、1号から4号を合併して刊行した。発行部数は500部。Research Activities（英文研究年報）に関する議論はJikeikai Medical Journal編集委員会ではなく、「教育・研究年報編集委員会」にて扱うことになった。Jikeikai Medical Journal編集委員長は当該委員会の委員として加わっていただく。

3. 投稿と出版の状況

前年度からの繰り越し3編に加え、当該年度は新規に8編を受け付け、合わせて11編の審査と編集に係る事務を行った。このうち6編が出版に至った。内訳は以下の通り。総説1件、原著4編、症例報告

1編。分野別では、総説1編は生化学であった。原著は法医学1編、看護学1編、外科学が2編であった。症例報告1編は外科学であった。

4. 国内・外への送付状況

他大学・研究機関への配付は2020年3月31日現在、国内127機関、海外11機関である。

5. 編集委員の交代

編集委員長に吉村道博教授（内科学講座循環器内科）が任命された。

松浦知和教授（臨床検査医学講座）が副編集委員長に任命された。松浦教授は東京慈恵会医科大学雑誌編集委員を兼任している。

東京慈恵会医科大学雑誌編集委員の橋本尚詞教授（解剖学講座）が編集委員も兼任することになった。

尾尻博也教授（放射線医学講座）が新たに編集委員に任命された。

矢永勝彦教授（外科学講座）は定年のため2020年3月31日をもって退任となった。

6. 投稿規程の改定

投稿規程を2019年7月9日付で改定した。本学倫理委員会の承認番号記載について定めた。

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	差が出る研究テーマ選択の考え方～臨床研究法施行をうけて～	江田誉先生（2002年卒、千葉大学大学院医学研究院整形外科学客員教授、ファイザー株式会社骨粗鬆症エリア推進チーム担当部長）	5月14日（火） 18:00～19:30	大学1号館 6階講堂	68名
第2回	質の高い論文は質の高い研究計画から生まれる	西川正子教授（臨床研究支援センター）	5月16日（木） 18:00～19:30	大学1号館 6階講堂	64名
第3回	Treatable Signs and Symptoms of Japanese Medical Writing	岡崎真雄教授（学術情報センター医学英語研究室）	5月28日（火） 18:00～19:30	大学1号館 6階講堂	65名
第4回	Understanding aspects of formal academic writing	小原 平教授、ジョン・スーリア講師（英語研究室）	5月30日（木） 18:00～19:30	大学1号館 6階講堂	53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
准 教授：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、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、ミズーリ大学との共同研究も行われた。

「点検・評価」

1. コース基礎医学Iのユニット「細胞から個体へ」(講義・実習)、コース基礎医学IIのユニット「循環器系」をはじめ、「泌尿器系」、「生殖器系」の講義、および「形態系実習(解剖)」、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担当した。また、慈恵第三看護専門学校における「解剖生理学I」の講義も担当している。医学科の解剖実習では、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. Cooperative phase adaptation and amplitude amplification of neuronal activity in the vagal complex: an interplay between microcircuits and macrocircuits. Front Syst Neurosci 2019; 13: 72.

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：重谷 安代 神経発生学，進化発生学

教育・研究概要

I. マウス遠位結腸粘膜内の血管系

潰瘍性大腸炎の代表的モデルマウスであるデキストラン硫酸ナトリウム (Dextran Sulfate Sodium: DSS) の経口投与による DSS 大腸炎について、その発症過程や病理変化を詳細に解析したところ、初期変化として血漿タンパク質の漏出、粘膜固有層への出血が観察され、発症機序として粘膜内の血行動態が深く関与することが示唆された。

ところで、DSS 大腸炎が生じる遠位結腸には、上腸間膜動脈の枝と下腸間膜動脈の枝が分布し、粘膜下組織内で動脈叢を形成することは各種動物で報告されているが、粘膜内の血管系については、細動脈が粘膜固有層に入ると、陰窩の間を上行して粘膜上皮直下で陰窩開口部を取り囲む毛細血管網を形成し、そこから出た細静脈が陰窩の間を下行し、粘膜下の静脈叢に注ぐとあるのみである。そこで、蛍光標識ゼラチンを血管内に満たしたマウス結腸の全載標本を共焦点レーザー顕微鏡で観察し、三次元再構築ソフトのイマリスを用いて立体再構築し、結腸の血管系を詳細に観察した。

その結果、間膜附着部に沿って縦走する太い動静脈から一定間隔ごとに輪走する枝が分枝し、粘膜下組織内で隣り合う枝の間で吻合が起こり、動脈叢や静脈叢を形成するのは既報の通りであった。この動脈叢から分枝した細動脈は粘膜筋板を貫いて粘膜固有層に入ると、陰窩底周辺で分枝と吻合を繰り返して動脈叢を形成し、そこから出た枝が陰窩の間を粘膜上皮直下にまで上行していた。そして、粘膜上皮直下では陰窩の開口部を取り囲む六角形の繰り返し構造の毛細血管網を形成し、そこから細静脈が陰窩の間を下行し、陰窩底周辺で周囲からの細静脈が合流しつつ少しだけ横走し、粘膜筋板を貫いて粘膜下の静脈叢に注いでいた。すなわち、結腸の粘膜固有層では、陰窩底周囲と粘膜上皮直下の2ヶ所で血管叢を形成していることが明らかとなった。

DSS 大腸炎の初期変化として粘膜固有層への出血があるが、これは粘膜固有層深部で起こっており、

細動脈あるいは細静脈からの出血と考えられる。粘膜上皮側から入ってきた DSS によって、なぜ固有層深部で出血が起こるのか、この部位の血管には何か構造的問題があるのか、を明らかにできれば、炎症性腸疾患の発症・再発の予防や治療の一助となることが期待される。

II. 原始的硬骨魚ポリプテルスの側線後方移動時における表皮基底膜の変化

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、体表にエナメル質の鱗を持つ原始的な魚の特徴を示す。その原始的硬骨魚であるポリプテルスにおいて感丘の形成過程を調べることは側線の多様性の原点を知る上で有意義である。我々はポリプテルスの体躯側線の後方移動時に表皮基底膜が再編成されることを明らかにした。

側線感丘を構成する最初の細胞はプ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端まで達する。このとき感丘直下には PAM 染色陽性かつ SEM 電子顕微鏡で認められるような基底膜は存在せず、そして抗神経細糸関連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おいて基底膜を再編成することが示唆された。

III. 腎臓におけるマウス *Glial cell missing 1 (Gcm1)* 遺伝子の機能解析

GCM 遺伝子は無脊椎動物から脊椎動物まで保存されている転写因子で、哺乳類では胎盤の形成に重要であることが知られている。マウスにおいて *Gcm1* の欠損は胎盤形成不全を引き起こし、胎齢 10 日で致死となる。生体において *Gcm1* は腎臓に発現があることが報告されているが、胎生致死であることからその機能は明らかでなかった。我々は *Gcm1* の DNA 結合配列を loxp で挟んだ Flox マウスを作製し、腎臓特異的に発現する *WT1-Cre* マウスと掛け合わせるにより、腎臓特異的に *Gcm1*

を欠損したマウスの解析を行った。解析の結果 *Gcm1* を欠損しても腎発生には影響を与えずまた、成熟後においても腎臓の大きさや機能に差がないことが明らかとなった。しかしながら、腎動脈を結紮し虚血障害を行うと、*Gcm1* 欠損腎では線維化が正常腎に比べ著しく減少することを明らかにした。また、*Gcm1* 欠損腎では線維化に関わっていると報告されている *Tgf-β* の発現が減少していることを突き止め、*Gcm1* が直接または間接的に *Tgf-β* の発現をコントロールしていることを明らかにした。また、*Gcm1* 欠損腎では細胞増殖が低下することも明らかにした。培養細胞を用いた実験により、*Gcm1* は *Tgf-β* の発現を上昇させそれにより、細胞増殖が促進される可能性を示した。これらの実験から、*Gcm1* が腎臓の虚血障害時の細胞増殖と線維化に関わることを明らかにした。この結果は慢性腎不全などで問題になる線維化に対して、*Gcm1* を制御することで、線維化を食い止める可能性が示唆され、今後の腎疾患の治療に応用可能な大変重要な成果に結びついた。

IV. DSS 腸炎誘発時における Tenascin C (TNC) の動態と機能解析

潰瘍性大腸炎 (Ulcerative colitis: UC) は、大腸のびまん性非特異性炎症で、腸管粘膜バリア機能の異常が病態に関与していると考えられている。粘膜上皮細胞は、間質細胞や細胞外マトリックスとの相互作用によって恒常性を維持している。我々は、粘膜上皮細胞と間質細胞を裏打ちし支持する細胞外マトリックスの解析が、腸管粘膜バリア機構の解明に必須であると考えた。そこで細胞外マトリックスの TNC に注目し、腸炎誘発時における粘膜上皮障害との関連性を解析し、腸管粘膜バリア機構への関与を検証している。今回、UC のモデルマウスとして頻用される DSS 誘発腸炎マウスを用いて、腸炎誘発時における TNC の発現を免疫組織化学染色で観察した。その結果、正常大腸粘膜において、TNC は粘膜上皮直下の粘膜固有層の微小血管周囲に発現しており、炎症の進行に伴い、粘膜固有層の浅層から深層へと発現分布が変化していった。このことは TNC が炎症に抑制的に機能していると考えられる。現在、ヒトの UC の検体において、TNC の発現分布を免疫組織化学染色で検証している。これらのデータをもとに、上皮細胞、間質組織、および細胞外マトリックスの関係性を明確にすることで、大腸粘膜の恒常性維持機構を解明する。

V. ゼブラフィッシュの器官サイズを規定する分子機構

個体成長と個々の器官サイズ成長との関係性は、アイソメトリック成長 (器官と個体がサイズ比を維持して成長) と、アロメトリック成長 (器官と個体とのサイズ比が変化する成長) との 2 つに大別される。小型魚類であるゼブラフィッシュの尾鰭は、稚魚期において扇型の形態をとるが、幼魚期に双葉型へと変形成長を遂げ、成魚となる過程では形態を変形させずに成長を続ける。尾鰭という 1 つの器官が成長期特異的な形態変化をおこす分子機構を明らかにするために、我々は形態計測による成長期の区分化を行った。

尾鰭の骨長と体長の計測結果から、標準体長 (吻部から椎骨尾部まで) が 6.92mm に達するまでの幼魚期においてポジティブアロメトリック成長 (体長よりも鰭サイズが大きく成長) を示す一方で、成魚に至るまではアイソメトリック成長を示す傾向がみられた。成長変化点前後で変動する因子を探索するために、リアルタイム PCR 法による遺伝子発現量比較を行い、候補と予想される RNA (*msxb*, *mps1* 遺伝子) および 4 種の microRNA について発現量変動を見いだした。今後は作製中のゲノム編集個体について形態・成長様式の計測を行う予定である。

VI. ポリプテルスにおける絨毛膜特異的転写因子 GCM1 の解析

転写因子 GCM1 は哺乳類において胎盤絨毛や栄養膜合体層の発生に必須である。我々は、この GCM1 の役割を明らかにし、哺乳類が胎盤を獲得したプロセスを進化発生的に考察する試みを行っている。最近我々は、*Gcm1* 遺伝子が原始的条鰭類魚類であるポリプテルスのゲノム中に保持されていることを見出した。そこで、講座所有のポリプテルスゲノムから *Gcm1* 遺伝子をクローニングし、ホールマウント in situ hybridization 法によってポリプテルス胚での遺伝子発現を解析した。その結果、外鰓表面と卵黄囊の表皮下に点在する細胞において発現が観察された。これらの細胞は体液のミネラルバランスのホメオスタシスを維持している塩類細胞である可能性が示唆された。また、電子顕微鏡による観察により、これら細胞は細胞内に大きな液胞状の構造を有していることも明らかにした。現在、ポリプテルスの *Gcm1* 発現細胞におけるホメオスタシスの維持に関わるタンパク質の免疫染色や液胞状の構造物の質量分析など、組織学的・生理学的な解析を進めている。

「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3年生1名、5年生3名、6年生2名であったが、このうち、3年生の大嶋理香、5年生の佐野 瞳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3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2019年7月20日に2号館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9回目となる。脊椎動物の解剖学、発生学、進化学、ゲノム科学、古生物学の各分野の研究者間における研究交流を図るもので、今年は78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) Hirasaki Y, Seino Y, Okabe M. The “handmade” heart model as a learning tool to facilitate understanding of the three-dimensional cardiac anatomy. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2019; 33(5): 1483-5.
- 2) Kamejima S, Tatsumi N, Anraku A, Suzuki H, Ohkido I, Yokoo T, Okabe M. Gcm1 is involved in cell

proliferation and fibrosis during kidney regeneration after ischemia-reperfusion injury. *Sci Rep* 2019; 9(1): 7883.

- 3) Shono T, Thiery AP, Cooper RL, Kurokawa D, Britz R, Okabe M, Fraser GJ. Evolution and developmental diversity of skin spines in pufferfishes. *iScience* 2019; 19: 1248-59.

III. 学会発表

- 1) Shono T, Thiery AP, Cooper RL, Kurokawa D, Britz R, Okabe M, Fraser GJ. (Poster) Evolution and development of dermal spines in pufferfishes. 52nd Annual Meeting of the Japan Society for Developmental Biology. Osaka, May.
- 2) 庄野孝範. フグの硬組織をモデルにした進化発生学. 第5回ユニーク会. 京都, 8月.
- 3) 大嶋理香, 辰巳徳史, 姫岩翔子, 長澤竜樹, 矢野十織, 岡部正隆. (ポスター) 鰾は条鰭類が獲得した新規器官なのか? 第136回成医会総会. 東京, 10月.
- 4) 古賀夢乃, 矢野十織, 岡部正隆. ゼブラフィッシュの形態形成において尾鰭のプロポーションを規定する因子の探索. 第42回日本分子生物学会年会. 福岡, 12月.
- 5) 庄野孝範, 矢野十織, 三宅 力, 岡部正隆. (口頭) 原始的条鰭類魚類ポリプレテスの Gcm1 発現細胞から考察する哺乳類の胎盤の起源. 第125回日本解剖学会総会・全国学術集会. 宇部, 3月. (誌上開催)
- 6) 大嶋理香, 辰巳徳史, 姫岩翔子, 長澤竜樹, 矢野十織, 岡部正隆. (ポスター) ゼブラフィッシュの内胚葉発現遺伝子地図から観る肺と鰾の相同性の検証. 第125回日本解剖学会総会・全国学術集会. 宇部, 3月. (誌上開催)
- 7) 佐野 瞳, 矢野十織, 川上浩一, 岡部正隆. (ポスター) ゼブラフィッシュ膜内化骨における even-skipped homeobox 1 遺伝子発現の骨折応答性惹起. 第125回日本解剖学会総会・全国学術集会. 宇部, 3月. (誌上開催)
- 8) 辰巳徳史, 庄野孝範, 隅山健太, 姫岩翔子, 長澤竜樹, 矢野十織, 岡部正隆. (ポスター) 条鰭類に残存する Tbx4 肺エンハンサーの意義. 第125回日本解剖学会総会・全国学術集会. 宇部, 3月. (誌上開催)

IV. 著 書

- 1) 矢野十織. 第1部: 脊椎動物4億年の進化の中での魚 第3章: 硬骨魚類の多様な生存戦略がもたらす進化. 神田真司編著. 遺伝子から解き明かす魚の不思議な世界: 水面下で起きた4億年の進化物語. 東京: 一色出版, 2019. p.66-89.

分子生理学講座

講座担当教授：竹森 重 筋生理学, 体力医学,
生物物理学
准 教 授：山口 眞紀 筋生理学, 体力医学,
生物物理学
准 教 授：山澤徳志子 筋生理学, 薬理学,
体力医学, 生物物理学

教育・研究概要

I. 示差走査熱量測定 (DSC) 法による骨格筋細胞内の水性状解析

骨格筋細胞を核磁気共鳴 (NMR) 法, 核磁気共鳴画像 (MRI) 法を用いて測定すると少なくとも 5 種類の状態の異なる水があることがこれまでの研究で明らかになっている。この水分子と周りの分子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。そこで他の異なる観点で水分子状態を測定する方法の一つとして, 我々は DSC 法を用いている。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することが出来る。

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 -24°C や -21°C に融解ピークをもつ水が少なくとも 2 種類あり, 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変性, 除去したスキンドファイバーでは融解ピークの大きさの変化が生じることから, これらはミオシンフィラメントやアクチンフィラメントに由来していると考えられた。

今年度はまず -80°C から $+20^{\circ}\text{C}$ まで温度上昇させる間の積算比熱に着目した解析を行った。積算比熱はミオシンの変性ではあまり変わらないのに対して, アクチンの変性には大きく依存して低下が認められた。特に溶液の要因を差し引き, タンパク重量当たりの積算比熱を見積もるとミオシン除去では 150% 程度に積算比熱が増加し, アクチンの除去では 25% 程度に低下した。このことからアクチンが大きな熱貯めとして働いており, 鈴木らが提唱しているようにアクチンの周りにバルクの水よりも動きやすいハイパーモバイル水が存在することが示唆された。

更に融解ピークの発現がサルコメア構造の存在を

必須とするかを調べるためにミオシンを精製しミオシンフィラメントの DSC 測定を行った。ミオシンの精製にはウシガエルの縫工筋を用い, 破碎処理後の遠心分離により筋原線維を精製した後, 高イオン強度で処理することでミオシンを抽出した。抽出したミオシンをフィラメント化して DSC 測定を行ったところ, -24°C や -21°C の融解ピークが観察されることを確認した。

II. 筋疾患に関与する変異リアノジン受容体 (RyR1) の解析

筋小胞体膜に存在し, Ca^{2+} 誘発性 Ca^{2+} 放出 (Ca^{2+} -induced Ca^{2+} release: CICR) の特性を担う RyR1 には, 300 種類以上の点突然変異が同定されており, 悪性高熱症 (malignant hyperthermia: MH) やセントラルコア病 (CCD) 等の筋疾患を引き起こすと考えられている。RyR1 の変異の大部分は, 3 箇所「ホットスポット」領域に見出されているが, たった一つのアミノ酸変異が, この巨大なイオンチャネル蛋白分子の働きを変調する制御機構は未だ不明である。RyR1 のホットスポット領域の 1 つである N 末端領域 (NTD) 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することにより, これまでに機能解析をした MH 変異体および野生型 (WT) RyR1 について分子動力学 (MD) 計算を行った。NTD は 3 つのサブドメイン (A~C) から構成されるが, NTD の MD 計算の結果, サブドメインの境界に位置し CICR 活性を亢進する R402C 変異体は, BC サブドメインが旋回していることが明らかになった。そこで構造変化の原因を追究するため, NTD 内で形成される全てのアミノ酸残基間の相互作用 (塩橋/水素結合) を解析した。WT では, R402 を含んだ 4 種類の塩橋/水素結合ネットワークが形成されていたが, R402C 変異体では R402-D61 と R402-E40 の塩橋/水素結合が消失したことにより, サブドメイン間の安定性が悪くなり, 立体構造が変化したと考えられた。このように Ca^{2+} 応答の異常を構造的特徴と結びつけることにより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. 骨格筋筋萎縮や増殖を制御する因子の究明と臨床への応用

骨格筋線維の間に存在する幹細胞である「サテライト細胞」は *in vitro* で伸展刺激を加えると増殖能

が増すという報告がある。しかしこの機構の詳細は不明である。そこで、伸展位に固定した骨格筋には筋サテライト細胞刺激因子が含まれるのではないかと仮説を立て、片肢をギプス固定したマウスの骨格筋から作成した抽出液が、マウスの単離サテライト細胞の増殖にどのような影響を及ぼすか検討した。

ギプスにて伸展位に固定したマウス骨格筋からの抽出液の作成は、以下の方法で行った。まずマウスを麻酔下で後肢を伸展した状態でギプス固定、2日後にマウスを安楽死させ、ギプス固定側と無拘束側の骨格筋を摘出した。摘出した骨格筋はホモジェナイズの後に遠心分離をし、上清を採取し、280nmで吸光度を測定した後に筋抽出液として保存した。

マウス骨格筋サテライト細胞の採取と培養は以下の方法で行った。マウス両下肢の骨格筋を採取し、37℃ 60分の酵素処理によりサテライト細胞を採取し、増殖培地にて5日間培養した。この際に、ギプス固定有・無の条件で作成した4種類の抽出液（ギプス固定側前脛骨筋（TA）／長趾伸筋（EDL）、ギプス固定側腓腹筋（GAS）／足底筋PLA、無拘束側TA/EDL、無拘束側GAS/PLA）を0.34mg/mlまたは0.68mg/mlの濃度で加えた。期待に反して、同一筋群で比較すると伸展状態で固定をした筋から作成した抽出液により強い増殖促進効果は認められなかった。筋が受動的に伸展をうけることはサテライト細胞の増殖因子を刺激しないのではないかと考えられた。しかし同一筋群でギプス固定側と無拘束側の筋からそれぞれ作成した抽出液の効果を比べると、無拘束側のほうがギプス固定側よりも増殖効果が大きい傾向が認められた。そこで本実験の結果を「伸展固定側から採取した抽出液を加えた群」と「無拘束側から採取した抽出液を加えた群」に二別して平均値をとりなおしてみたところ、「伸展固定側から採取した抽出液を加えた群」より「無拘束側から採取した抽出液を加えた群」の方が細胞数が有意に多いことがわかった。つまり、*in vitro*の結果から予測した受動的な伸展刺激よりも、能動的な運動を繰り返した方がより多くの増殖因子が分泌されると考えられた。

IV. 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

サテライト細胞は、休止している筋芽細胞であり、骨格筋が損傷されると活性化され、既存の骨格筋線維に融合することなどにより筋修復ないしは筋再生を行う。

昨年度までに、サテライト細胞から分化させた筋

線維の主たるミオシンアイソフォームは大人のマウスに発現している型（I～IIa, IIx, IIb（速筋型）～EO（外眼筋型）とは異なる移動度を示し、その移動度は、embryonic myosin heavy chainを主とする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ることを明らかにした。サテライト細胞は由来筋が異なっても一度共通のアイソフォームを経、その後細胞内外の機械的・化学的シグナルによってそれぞれの部位特異的なアイソフォームとなると考えられた。

本年度はこれに加えて、基盤研究室 岩本武夫先生に受託し、質量分析に基づくアイソフォーム発現解析を行った。サテライト細胞のミオシンの解析により、embryonic myosin heavy chainとともにMYH7B由来 cardiac betaの発現が確認された。これは胎児期の心臓などでの発現が報告されているものである。本アイソフォームが検出されたことについての妥当性と意義については今後の検討課題と考える。

「点検・評価」

1. 研究

1) DSC法による骨格筋細胞内の水性状解析

今年度は精製したミオシンフィラメントのDSC測定を実施し、-24℃や-21℃の融解ピークを観察することができた。しかし除膜筋線維の実験条件と比べると、濃度の問題や試料中に含まれる水の割合の違いなど、検討すべき問題は残されている。次年度は精製フィラメントの濃度を高め除膜筋線維の条件に近づけることや、解析法の改善を行うとともに、精製アクチンフィラメントでの測定の準備を進めていく。

2) 筋疾患に関する変異リアノジン受容体の解析

今年度は計算時間を250ナノ秒まで延長して解析し、また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。次年度は、点変異により主にカテコラミン誘発性多形性心室頻拍（CPVT）を引き起こすと示唆されている心臓に発現するRyR2についてRyR1と同じ手法でMD計算を行う。RyR2についても、N末端領域はX線結晶構造が解かれているので、この構造を用いてMD計算を行うことができる。RyR2にもRyR1で見出された塩橋／水素結合ネットワーク形成に関与するアミノ酸残基が保存されていることが一次構造により確かめられているので、これらに人工的変異（アラニン置換）を導入してMD計算を実施する予定

である。

3) 骨格筋筋萎縮や増殖を制御する因子の究明と臨床への応用

In vitro の報告から予測された受動的な伸展刺激よりも、能動的な運動を繰り返した方がより増殖因子の分泌に効果的であることが示唆された。同様な傾向はウサギ外眼筋にて上直筋を手術した際の拮抗筋においても観察されたことから、次年度はこの効果の発現機構をより追及し、臨床応用へとつなげることも目指していく。

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。

コース基礎医科学Ⅰのユニット「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ているが、本年度は更にコース基礎医科学Ⅱとの連携を深めることを意識し、酸塩基平衡と腎臓での物質輸送の概要を物理化学的観点から捉える講義を新設した。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方式を、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。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。昨年まで行っていた「PCを用いた生命現象に関する時間変化のシミュレーション実習」は、方法に改善の余地が認められたため一度とりやめとし、コース基礎医科学Ⅱのユニット「感覚器系」に繋がる「弁別閾値の測定」を新規テーマとして導入した。

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。また試験では、ユニット全体での統合がなされているかを意識した問題となるように工夫した。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Yamazawa T, Ogawa H, Murayama T, Yamaguchi M, Oyamada H, Suzuki J, Kurebayashi N, Kanemaru K, Oguchi K, Sakurai T, Iino M. Insights into channel modulation mechanism of RYR1 mutants using Ca^{2+} imaging and molecular dynamics. *J Gen Physiol* 2020; 152(1): e201812235
- 2) Sugi H, Yamaguchi M, Ohno T, Okuyama H, Yagi N. X-ray diffraction studies on the structural origin of dynamic tension recovery following ramp-shaped releases in high-Ca rigor muscle fibers. *Int J Mol Sci* 2020; 21(4): 1244.

II. 総説

- 1) Ogawa H, Kurebayashi N, Yamazawa T, Murayama T. Regulatory mechanisms of ryanodine receptor/ Ca^{2+} release channel revealed by recent advancements in structural studies. *J Muscle Res Cell Motil* 2020 Feb 10. [Epub ahead of print]

III. 学会発表

- 1) Yamazawa T, Ogawa H, Yamaguchi M, Murayama T, Oyamada H, Suzuki J, Kurebayashi N, Kanemaru K, Oguchi K, Sakurai T, Iino M. (Poster) Molecular dynamics and Ca^{2+} imaging of mutant type 1 ryanodine receptors. Gordon Research Conference, Lucca, June.
- 2) 渡辺 賢, 石田行知, 中原直哉, 山村 聡. (口頭) 消化管虚血による消化管平滑筋収縮機能と構造の変調. 第29回日本病態生理学学会大会. 東大阪, 8月.
- 3) 渡辺 賢, 石田行知, 中原直哉, 劉 英明. (シンポジウム) 細いフィラメント制御とスキンド盲腸紐収縮・弛緩. 第61回日本平滑筋学会総会. 名古屋, 8月.
- 4) 山澤徳志子. (口頭) 分子動力学計算とカルシウムイメージングによるリアノジン受容体制御機構の解析. 生理学研究所研究会「シグナル動態の可視化と操作に基づく多階層機能解析の新展開」. 岡崎, 9月.
- 5) 山澤徳志子, 小林琢也, 呉林なごみ, 野口 悟, 井上高良, 井上由紀子, 西野一三, 櫻井 隆, 村山 尚. (口頭) リアノジン受容体変異マウスを用いた悪性高熱症病態解析. 第74回日本体力医学会大会. つくば, 9月.
- 6) 山口真紀, 栗原 貫, 中原直哉, 大野哲生, 山内秀樹, 平野和宏, 山澤徳志子, 竹森 重. (ポスター) 外眼筋の構造的特徴の探求. 第74回日本体力医学会大会. つくば, 9月.
- 7) 河原巧紘, 山口真紀, 山澤徳志子, 秋山暢丈, 竹森 重. (ポスター) 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74回日本体力医学会大会. つくば, 9月.
- 8) 池田道明, 大野哲生, 中原直哉, 山口真紀, 山澤徳志子, 森本 茂, 竹森 重. (口頭) 爪の伸びの季節変動解釈のための爪重量密度測定から-爪の中の水の状態. 第74回日本体力医学会大会. つくば, 9月.
- 9) 森本 茂, 山口真紀, 竹森 重. (口頭) 筋力保持中に見られる運動単位筋振動信号の振幅増強は活動後の振幅増強に繋がるか? 第74回日本体力医学会大会. つくば, 9月.
- 10) 山澤徳志子, 小川治夫, 山口真紀, 村山 尚, 小山田英人, 呉林なごみ, 鈴木純二, 金丸和典, 小口勝司, 櫻井 隆, 飯野正光. (ポスター) 変異リアノジン受容体の分子動力学シミュレーション. 日本生物物理学会第57回年会. 宮崎, 9月.
- 11) 中原直哉, 大野哲生, 木村雅子, 木村澄子, 竹森 重. (ポスター) 熱測定で評価した骨格筋内の水と筋タンパクの相互作用. 第136回成医会総会. 東京, 10月.
- 12) 山澤徳志子, 小川治夫, 村山 尚, 山口真紀, 小山田英人, 鈴木純二, 呉林なごみ, 金丸和典, 小口勝司, 櫻井 隆, 飯野正光. 分子動力学計算による変異リアノジン受容体チャネル変調機構. 第249回生理学東京談話会. 千葉, 11月.
- 13) 山口真紀, 中原直哉, 大野哲生, 山内秀樹, 平野和宏, 山澤徳志子, 竹森 重. (口頭) 外眼筋線維の構造的特徴. 筋生理の集い. 東京, 12月.
- 14) Yamazawa T, Ogawa H, Murayama T, Yamaguchi M, Oyamada H, Suzuki J, Kurebayashi N, Kanemaru K, Oguchi K, Sakurai T, Iino M. (Poster) Molecular dynamics and Ca^{2+} imaging of mutant type 1 ryanodine receptor. 64th Annual Meeting of the Biophysical Society. San Diego, Feb.
- 15) 山澤徳志子. (シンポジウム14: Ca^{2+} 誘発性 Ca^{2+} 放出 (CICR) 研究の最前線: CICR 発見から50年を記念して) 分子動力学シミュレーションと悪性高熱症モデルマウスによるCICR制御機構の解析. 第93回日本薬理学会年会. 横浜, 3月. (紙上開催)
- 16) 山澤徳志子, 小川治夫, 村山 尚, 山口真紀, 小山田英人, 鈴木純二, 呉林なごみ, 金丸和典, 小口勝司, 櫻井 隆, 飯野正光. (ポスター) 変異リアノジン受容体の分子動力学解析. 第97回日本生理学会大会. 別府, 3月. (誌上開催)
- 17) 山口真紀, 河原巧絃, 飯田貴絵, 山澤徳志子, 秋山暢丈, 竹森 重. (ポスター) 骨格筋サテライト細胞の増殖・分化過程に対する骨格筋抽出液の効果. 第97回日本生理学会大会. 別府, 3月. (誌上開催)
- 18) 中原直哉. (ポスター) Actin filaments render considerable heat capacity to skeletal muscle sarcomere. 第97回日本生理学会大会. 別府, 3月. (誌上開催)

V. その他

- 1) 山口真紀, 木村雅子, 大野哲生, 秋山暢丈, 中原直哉, 竹森 重, 八木直人. 収縮性クロスブリッジにより惹起される心筋トロポニンTの構造変化. SPring-8/SACLA 利用研究成果集 2019; 7(2): 120-4.

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

2019年度に本講座は以下の課目を担当した。

医学科：コース基礎医科学Ⅱ(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」(ユニット責任者：草刈), ユニット「機能系学実習(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を作成し、表現型の解析を行ったところ、洞房結節の機能低下を認めた。本研究成果はアメリカ心臓病学会にてポスター発表を行った。

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。2019年度はプロスタグランジン E 受容体 EP4 阻害剤がラット動脈管を収縮させることを明らかにして、論文化した。また、抗生物質ゲンタマイシンが動脈管開存を起こす、という先行研究の結果を別の手法を使って検証した結果、通常の臨床使用量ではラット動脈管の開存には影響がないことを

明らかにして、論文化した。

2. 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た。その結果、ピルビン酸脱水素酵素の活性が早期に上昇する事を見出し、論文化した。

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。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見出し、その発展実験として、肺動脈遮断をラット生体に人工的に生じさせ、右室の機能及び電子顕微鏡観察を行った。その成果の一部をアメリカ心臓病学会にてポスター発表を行ったところ、Basic Cardiovascular Sciences International Travel Grant を受賞した。

5. サルコメア収縮機構の解明

サルコメア収縮における微小温度変化の影響を調べるために、温度感受性色素を含む蛍光温度センサーシートに、ローダミンファロイジン標識 F アクチンを結合させ、その蛍光強度によって温度を測定する高精度分析法を開発した。このアプローチにより、0.2秒以内に25℃から46℃への温度シフトが可能となった。Ca²⁺の不在下及びATPの存在下で、IRレーザー照射によって、温度の変化と共に細いフィラメントのスライド運動が加速することが分かった。加熱による細いフィラメントのスライド速度の加速は、Ca²⁺とATPの存在下でも同様に発生したが、その温度依存性はより低かった。この研究によって、哺乳類の心臓では、心臓の細いフィラメント状態のオンオフ平衡が、生理的体温で拡張期のオン状態に部分的にシフトし、収縮期の迅速かつ効率的な心筋動態を可能にすることが示された。

「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年以来的方針を踏襲した。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。2019 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のユニット「機能系学実習(生理学系)」では、心電図実習において、演習問題をグループ毎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。一方、実習形態がマンネリ化してレポート内容も画一的になりがち傾向があるため、改善の必要がある。

コース研究室配属の開始時期が 2018 年度から変更になり、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 1 名、本講座配属 4 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、5 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。2019 年は宇宙航空医学研究室に 4 月から講師として暮地本宙己先生が加わり、電子顕微鏡観察など形態学的研究手法を使った実験も可能になり、教室の研究範囲が拡大した。

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、2019 年度には 1 回の開催しか果たすことが出来なかった。2 年続けて減少しており、強化が必要である。

2019 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、2019 年は原著英文論文 7 編、総説 2 編とほぼ 2018 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 年から続けていた文部科学省事業「ひらめき☆ときめきサイエンス」に採択されず、目立った活動が出来なかった。審査方式が変更になったため、対応を検討する必要がある。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Nakai G, Shimura D, Uesugi K, Kajimura I, Jiao Q, Kusakari Y, Soga T, Goda N, Minamisawa S. Pyruvate dehydrogenase activation precedes the down-regulation of fatty acid oxidation in monocrotaline-induced myocardial toxicity in mice. *Heart Vessels* 2019; 34(3) : 545-55.
- 2) Akaike T, Shinjo S, Omori E, Kajimura I, Goda N, Minamisawa S. Transcriptional profiles in the chicken ductus arteriosus during hatching. *PLoS One* 2019; 14(3) : e0214139.
- 3) Sakuma T, Akaike T, Minamisawa S. Prostaglandin E₂ receptor EP4 inhibition contracts rat ductus arteriosus. *Circ J* 2018; 83(1) : 209-16.
- 4) Kishibuchi A, Akaike T, Minamisawa S. Standard-dose gentamicin does not increase risk of patent ductus arteriosus. *Pediatr Neonatol* 2020; 61(1) : 45-50.
- 5) Adaniya SM, O-Uchi J, Cypress MW, Kusakari Y, Jhun BS. Post-translational modifications of mitochondrial fission and fusion proteins in cardiac physiology and pathophysiology. *Am J Physiol Cell Physiol* 2019; 316(5) : C583-604.
- 6) Nishioka N, Ichihara N, Bando K, Motomura N, Koyama N, Miyata H, Kohsaka S, Takamoto S, Hashimoto K. Body mass index as a tool for optimizing surgical care in coronary artery bypass grafting through understanding risks of specific complications. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2020; 160(2) : 409-20. e14. Epub 2019 Sep 28.
- 7) Ishii S, Oyama K, Arai T, Itoh H, Shintani SA, Suzuki M, Kobirumaki-Shimozawa F, Terui T, Fukuda N, Ishiwata S. Microscopic heat pulses activate cardiac thin filaments. *J Gen Physiol* 2019; 151(6) : 860-9.

II. 総 説

- 1) 下澤東吾, 小比類巻生, 大山廣太郎, 照井貴子, 福田紀男. In vivo 心臓ナノイメージング法の開発. *生物物理* 2019; 59(1) : 9-13.
- 2) Cao JL, Adaniya SM, Cypress MW, Suzuki Y, Kusakari Y, Jhun BS, O-Uchi J. Role of mitochondrial

Ca²⁺ homeostasis in cardiac muscles. Arch Biochem Biophys 2019; 663: 276-87.

III. 学会発表

- 1) Minamisawa S. (Invited Lecture) Prostaglandin E₂ promotes vascular remodeling of the ductus arteriosus. 31st Annual Cardiologists Conference. Rome. June.
- 2) Nishioka N, Kusakari Y, Tanihata J, Minamisawa S. (Poster) Acute overstretch causes abrupt inner mitochondrial collapsing of rat right ventricular papillary muscles. 2019 XXIII ISHR (International Society for Heart Research) World Congress. Beijing, June.
- 3) Nishioka N, Kusakari Y, Tanihata J, Minamisawa S. (Poster) Inner mitochondrial collapsing in response to acute overstretch of rat ventricular papillary muscles. Basic Cardiovascular Sciences (BCVS) Scientific Sessions 2019. Boston, July.
- 4) 馬場俊輔, 赤池 徹, 新莊聡子, 南沢 享. (ポスター) 心房特異的 Pitx2c 過剰発現は洞結核の機能を低下させる. 第 136 回成医会総会. 東京, 10 月.
- 5) Baba S, Akaike T, Minamisawa S, Shinjo S. (Poster) Atrial cardiomyocyte-specific Pitx2c overexpression impaired sinus node function. American Heart Association (AHA) Scientific Sessions 2019. Philadelphia, Nov. [Circulation 2019; 140(Suppl.1) : A13477]
- 6) Nishioka N, Bochimoto H, Ping Y X, Baba S, Tanihata J, Minamisawa S, Kusakari Y. (Poster) Acute and transient overstretch destructed inner mitochondrial membrane without subsequent cardiac dysfunction in rat hearts. American Heart Association (AHA) Scientific Sessions 2019. Philadelphia, Nov. [Circulation 2019; 140(Suppl.1) : A11021]
- 7) Nishioka N, Bochimoto H, Ping YX, Baba S, Tanihata J, Minamisawa S, Kusakari Y. (Oral) Acute and temporary overstretch destructed inner mitochondrial membrane without subsequent cardiac dysfunction in rat hearts. 第 97 回日本生理学会大会. 別府, 3 月. (誌上開催) [J Physiol Sci 2020; 70(Suppl.1) : S72]
- 8) Baba S, Akaike T, Shinjo S, Minamisawa S. (Oral) Pitx2c overexpression in atrial cardiomyocytes impaired sinus atrial node function. 第 97 回日本生理学会大会. 別府, 3 月. (誌上開催) [J Physiol Sci 2020; 70(Suppl.1) : S86]
- 9) Akaike T, Minamisawa S, Wang Y. (Planned Symposium 18: Inter-Organ Communication: Molecular Mechanism and Pathophysiology Induced by Its Disruption) A sarcoplasmic reticulum localized protein phosphatase regulates phospholamban phosphoryla-

tion and promotes ischemia reperfusion injury in heart. 第 97 回日本生理学会大会. 別府, 3 月. (誌上開催) [J Physiol Sci 2020; 70(Suppl.1) : S27]

- 10) Ishii S, Oyama K, Kobirumaki-Shimozawa F, Ishiwata S, Fukuda N. (Planned Symposium 29: Recent Advances in Muscle Physiology) Microscopic heat pulses induce activation of in striated muscle. 第 97 回日本生理学会大会. 別府, 3 月. (誌上開催) [J Physiol Sci 2020; 70(Suppl.1) : S38]
- 11) Shintani SA, Ishiwata S, Fukuda N. (Oral) Molecular mechanisms of contraction rhythm homeostasis in warmed cardiomyocytes. 第 97 回日本生理学会大会. 別府, 3 月. (誌上開催) [J Physiol Sci 2020; 70(Suppl.1) : S86]
- 12) Kobirumaki-Shimozawa F, Shimozawa T, Li Jia, Louch William E, Ishiwata S, Fukuda N. (Planned Symposium 29: Recent Advances in Muscle Physiology) Analysis of cardiac sarcomere dynamics by in vivo nano-imaging. 第 97 回日本生理学会大会. 別府, 3 月. (誌上開催) [J Physiol Sci 2020; 70(Suppl.1) : S38]
- 13) Takeo S, Kusakari Y, Nishioka N, Minamisawa S. (Poster) Preservation of active cardiac force after release from repetitive overstretch. 第 97 回日本生理学会大会. 別府, 3 月. (誌上開催) [J Physiol Sci 2020; 70(Suppl.1) : S95]
- 14) Nakanishi T, Terui T, Kobirumaki F, Fukuda N. (Poster) Effects of omecamtiv mecarbil on the contractile properties of skinned porcine left atrial and ventricular muscle. 第 97 回日本生理学会大会. 別府, 3 月. (誌上開催) [J Physiol Sci 2020; 70(Suppl.1) : S102]
- 15) Yokota T, Akaike T, Minamisawa S. (Poster) Candidate genes that contribute to oxygen sensitivity were identified from rat ductus arteriosus and pulmonary arterioles. 第 97 回日本生理学会大会. 別府, 3 月. (誌上開催) [J Physiol Sci 2020; 70(Suppl.1) : S119]
- 16) Yamaguchi Y, Tanihata J, Minamisawa S, Baba S, Morimoto S. (Poster) Development of a new treatment for dilated cardiomyopathy by mutated troponin T replacement. 第 97 回日本生理学会大会. 別府, 3 月. (誌上開催) [J Physiol Sci 2020; 70(Suppl.1) : S154]

V. その他

- 1) 栗原 敏. 書評: 症例問題から学ぶ 生理学 原書 4 版の刊行に寄せて. 日生理誌 2019; 81(2) : 48.
- 2) 馬場俊輔, 萩原真一郎, 南部隆亮, 窪田 満, 鍵本

教育・研究概要

I. 乳癌幹細胞株 iCSCL10A における新規骨転移抑制因子の同定

乳癌の罹患率は年々増加の一途を辿っている。早期に発見し治療を行えば死亡率は低いが、遠隔転移を伴うステージIVでは、急激にその割合が増加することから、転移を防ぐことが、重要な課題である。乳がん骨転移に対する治療法は、これまで抗がん剤治療、分子標的治療、ホルモン療法が行われてきたが、効果的な治療法がなく画期的な治療法の開発が急務となっている。

乳癌幹細胞株 iCSCL-10A は、リプログラミング因子 (OCT4, SOX2, Klf4, c-Myc) を乳腺上皮細胞株 MCF-10A に導入することによって樹立された乳癌幹細胞株である。本細胞株は、自己再生能、多分化能、薬剤耐性能、造腫瘍能などの癌幹細胞の性質を保持しているが、その転移能については不明である。

そこで、近赤外蛍光タンパク質 iRFP713 を iCSCL-10A 細胞に安定発現させ、免疫不全マウスに心腔内投与し、in vivo 蛍光イメージングにより転移の有無を調べた。その結果、移植4週間後から高率に大腿骨・脛骨転移、及び、肝臓、副腎転移を認めた。次に、iCSCL-10A 細胞の骨転移に関与する遺伝子を探索するため、骨転移巣から iCSCL-10A 細胞を単離し、網羅的遺伝子発現解析により移入前後での遺伝子発現変化を調べた。その結果、骨転移巣から単離した iCSCL-10A 細胞において、carbonic anhydrase 13 (CA13) の顕著な発現減少が認められた。そこで、CA13 を iCSCL-10A 細胞に過剰発現し、移動・浸潤能、転移能について検討した。その結果、CA13 過剰発現 iCSCL-10A 細胞は、コントロールに比して、移動・浸潤能、骨転移能の有意な減少が認められた。さらに、CA13 低発現乳癌患者では、予後不良となることから、CA13 が新規予後予測因子となりうる可能性が示唆された。本研究から、CA13 が新たな乳癌骨転移抑制因子となる可能性が示唆された。

II. DYRK2 欠損マウスは先天性奇形症候群の疾患モデルとなる

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、乳がん細胞においてDYRK2発現低下は、細胞周期進行、発癌の亢進、浸潤・転移の促進などを認めた。また、これまでの報告から、DYRK2発現低下は、大腸がん、肝がん、リンパ腫、膀胱がん、卵巣漿液性腺がんなど多数のがん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。以上のことより、DYRK2は、これまで多くのがんの進展・転移を抑制することが明らかとなっており、新たな治療ターゲットとしての可能性が期待される分子である。しかしながら、マウス個体レベルにおける知見については全く不明である。そこで、DYRK2のマウス個体レベルでの機能を明らかにするため、CRISPR/Cas9ゲノム編集法を用いてDYRK2欠損マウスの作製を試みた。得られたF0世代マウスのDYRK2遺伝子配列を調べたところ、片側アレルでのみ欠失変異を起こし、フレームシフトによりナンセンス変異を起こしているヘテロ欠損マウスを得た。このマウス同士を交配し、DYRK2欠損マウスの作出を行ったところ、成体のDYRK2欠損マウスは得られなかった。そこで、DYRK2欠損マウスの胎生期の解析を行ったところ、胎生18.5日目までメンデルの法則に従い生存していたが、肺低形成による呼吸不全を引き起こし、出生直後致死となることがわかった。また、DYRK2欠損胎児は、骨低形成、腸管低形成、鎖肛、気管食道狭窄、腎低形成、四肢奇形が認められ、これら表現型の異常は、先天性奇形であるVATER症候群（V=椎体異常、A=肛門奇形、TE=気管食道瘻、R=橈骨奇形及び腎奇形という5徴候の頭文字の組み合わせで命名）の症状と類似することがわかった。

また、DYRK2欠損胎児を用いた網羅的遺伝子発現解析から、VATER症候群において変異が見いだされているFoxf1遺伝子の発現減少が認められた。さらに、DYRK2欠損肺において、Foxf1の濃度勾配が消失しており、それによって気管と肺胞の形成異常を呈することが明らかとなった。以上のことから、DYRK2はマウスの生存に必須であり、DYRK2欠損マウスが、VATER症候群の病態を解明する有用なモデルとなる可能性が示唆された。

III. 組織発生におけるDYRK2の機能解析

本研究は、我々が、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同定したDual specific tyrosine phosphorylation-regulated kinase 2 (DYRK2) に関し、さらなる機能解析を目的としている。具体的には、DYRK2の、1. 組織発生における機能、2. 組織・がん幹細胞におけ

る機能、ならびに、3. 大腸がんにおけるDYRK2の腫瘍抑制効果の解析、の3点に関して検証した。

1. 組織発生における機能解析

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。しかしながら、組織発生におけるDYRK2の機能は、これまでに報告されていない。そこで、本研究では、*Dyrk2*欠損マウスの表現系解析を中心に解析を行った。*Dyrk2*欠損マウス個体ならびに*Dyrk2*欠損細胞（マウス胎仔線維芽細胞MEF）を用いた解析から、DYRK2により制御される候補シグナルを同定した。現在、同定したシグナリングにおけるDYRK2の分子機序の解明を進めている。

2. 組織・がん幹細胞におけるDYRK2の機能解析

発がん過程には、組織幹細胞がcancer-initiating cellsに性質転換する例が報告されている。DYRK2の局在解析から、DYRK2が複数の組織幹細胞で発現している可能性を見出した。そこで、cancer-initiating cellsにおけるDYRK2の機能解析を行うために、*Lgr5*発現細胞で特異的に*Dyrk2*を欠損するマウス（*Dyrk2*^{lox};*Lgr5*-CreERT2-IRES-EGFPマウス）を作成した。現在、本マウスの解析を進めている。

3. 大腸がんにおけるDYRK2の腫瘍抑制効果の解析

これまでに、我々は、大腸がんにおいて*Dyrk2*のノックダウンを行うことで、増殖性が亢進することをin vitroで報告している。そこで、DYRK2の過剰発現が腫瘍溶解に寄与するかを検討している。大腸がん細胞株のXenograftモデルを作製し、アデノウイルスを用いたDYRK2過剰発現の効果を、増殖抑制ならびにアポトーシス誘導という観点から解析中である。

IV. 型破り分泌の機能解析

タンパク質が細胞外に分泌されるためにはリン脂質二重層からなる内膜を通過する必要がある。一般的に細胞外に分泌されるタンパク質は、合成時に持つ分泌シグナルに依存して内膜を通過し分泌される。しかし細胞外液中には分泌シグナルを持たないタンパク質も存在し、近年、様々なタンパク質が型破り分泌されることが報告されはじめている。特に免疫系の研究では、型破り分泌が炎症応答機構の一つとして示されている。一方で型破り分泌とがん細胞との直接的な関係を示す報告は現在までに皆無である。

これまでにわれわれは、型破り分泌が生きた肝がん細胞で観測されることを見出し、その機能解析を先駆的に進めてきた (Yamada K, et al. Sci Rep 2016)。このうち肝がんの診断や治療に活用できる候補として PKC δ の同定に成功した。実際に細胞株を用いた解析から、PKC δ の細胞外分泌が肝がんでは特異的に高検出されることを見出した。ヒト血清を用いた解析では、血中 PKC δ が現在臨床検査で使われている腫瘍マーカー (AFP や PIVKA-II) より慢性肝炎・肝硬変と肝がんを鑑別する診断精度が高く優れていることが判明した。また機能解析の成果、細胞外の PKC δ がヘパラン硫酸プロテオグリカンと結合して、肝がんの細胞増殖能を亢進させる作用を持つことを突き止めた。細胞外の PKC δ を標的とする抗体の作出にも成功し、抗腫瘍効果が確認できたため、現在抗体医薬品シーズとして実用化研究を進めている。これらの成果を総括すると、PKC δ の型破り分泌は肝がんにて特化しており、増殖機構にも直接寄与することから、PKC δ の型破り分泌が肝腫瘍形成を規定する病態機構を担っているのではないかと考えられる。今後その機序を問う。

V. CRISPR/Cas9 法を用いた特定遺伝子の発現抑制

遺伝子サイレンシングは特定の遺伝子の機能を明らかにする上で有用な手法である。従来から行われている RNA 干渉を利用した方法は、1. 完全な発現抑制が出来ない、2. 多くの場合で発現の回復が観察される、などの点で実験系としては不十分である。近年、ゲノム編集法を用いて特定の遺伝子の発現を抑制できることが示され、各方面で用いられるようになってきている。そこで、我々もゲノム編集法の一つである CRISPR/Cas9 法を用いて、がん細胞株における特定遺伝子の破壊を試みた。CRISPR/Cas9 法による遺伝子破壊には複数の方法があるが、我々はレンチウイルスベクター系とプラスミド系を用いて、それぞれにおける遺伝子破壊の効率を見積もった。まず、lentiCRISPR v2 プラスミドをパッケージベクターと共に 293T 細胞へ導入し、レンチウイルスベクターの粒子を得た。この粒子を多重感染率が 1 になるように様々ながん細胞株に感染させ、ピューロマイシン耐性の細胞をクローン化した。それらのクローンを解析したところ、多くのクローンではゲノム編集が生じておらず、遺伝子を破壊することができなかった。一方、lentiCRISPR v2 プラスミドをリポフェクション法で細胞に導入し、強くピューロマイシン選択を行ったところ、生存し

た細胞の大部分でゲノム編集が生じていた。これらのゲノム編集効率の差は、細胞内で発現する Cas9 タンパク質量の違いで生じていると考えられる。

「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。2019 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、DYRK2 欠損マウスの胎生期の解析を様々な角度から検証し、いくつかの病態との類似性を見出している。得られた結果は原著論文として発表する準備を進めている。

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) [Nomoto H](#), [Maehashi H](#), [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 β -tricalcium phosphate beads. *Hum Cell* 2019; 32(1) : 1-11.
- 2) [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 apoptotic induction in liver cancer. *Cancer Lett* 2019; 451: 100-9.
- 3) [Mimoto R](#), [Yogosawa S](#), [Saijo H](#), [Fushimi A](#), [Nogi H](#), [Asakura T](#), [Yoshida K](#), [Takeyama H](#). Clinical implications of drug-screening assay for recurrent metastatic hormone receptor-positive, human epidermal receptor 2-negative breast cancer using conditionally reprogrammed cells. *Sci Rep* 2019; 9(1) : 13405.
- 4) [Kanno N](#), [Fujiwara K](#), [Yoshida S](#), [Kato T](#), [Kato Y](#).

Dynamic changes in the localization of neuronatin-positive cells during neurogenesis in the embryonic rat brain. *Cell Tissue Organs* 2019; 207(3-4) : 127-37.

- 5) Hayashi M, Madokoro H, Yamada K, Morimoto C, Sakamoto M, Yanagawa H, Yamada T. Novel antibody-drug conjugate with anti-CD26 humanized monoclonal antibody and Transcription Factor IIIH (TFIIH) inhibitor, triptolide, inhibits tumor growth via impairing mRNA Synthesis. *Cancers (Basel)* 2019; 11(8) : 1138.

II. 総 説

- 1) Yamada K, Yoshida K. Mechanical insights into the regulation of programmed cell death by p53 via mitochondria. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res* 2019; 1866 : 839-48.
- 2) Yoshida S, Yoshida K. Multiple functions of DYRK2 in cancer and tissue development. *FEBS Lett* 2019; 593(21) : 2953-65.

III. 学会発表

- 1) 與五沢里美, 吉田清嗣. DYRK2 欠損マウスは肺低形成により呼吸不全となり, 出生直後致死となる. 平成 30 年度先端モデル動物支援プラットフォーム成果発表会, 大津, 2019 年 1 月.
- 2) 隈本智卓, 山田幸司, 青木勝彦, 吉田清嗣, 矢永勝彦. (ポスター) DYRK2 のメチル化を標的とした大腸癌治療の可能性. 第 74 回日本消化器外科学会総会. 東京, 7 月.
- 3) 横山志保, 與五沢里美, 吉田彩舟, 吉田清嗣. (ポスター) 肝がんにおける DYRK2 の強制発現はアポトーシスの誘導を介して抗腫瘍効果を発揮する. 第 78 回日本癌学会学術総会. 京都, 9 月.
- 4) 横山志保, 與五沢里美, 鐘ヶ江裕美, 吉田彩舟, 及川恒一, 猿田雅之, 吉田清嗣. (ポスター) 肝臓癌における DYRK2 の強制発現はアポトーシスを介して抗腫瘍効果を発揮する. 第 136 回成医会総会. 東京, 10 月.
- 5) 本橋沙耶, 山田幸司, 及川恒一, 木澤隆介, 吉田彩舟, 多胡直子, 隈本智卓, 下山雄也, 尾野雅哉, 吉田清嗣. (ポスター) 細胞内キナーゼの新しい分泌システムの発見と肝がん診断・治療への実用化研究. 第 136 回成医会総会. 東京, 10 月.
- 6) 吉田彩舟, 加藤たか子, 加藤幸雄, 下垂体前葉から単離した組織幹細胞の分化能解析. 第 44 回日本比較内分泌学会大会及びシンポジウム. さいたま, 11 月.
- 7) Imawari Y, Mimoto R, Yamaguchi N, Takeyama H, Yoshida K. DYRK2 contributes to the tumor cell proliferation and invasion through KLF4 in breast can-

cer cells. 11th AACR-JCA (American Association for Cancer Research - Japanese Cancer Association) Joint Conference on Breakthroughs in Cancer Research: Biology to Precision Medicine. Maui, 2019 Feb.

- 8) Kumamoto T, Yamada K, Yoshida S, Aoki K, Yanaga K, Yoshida K. DNA methylation of DYRK2 promoter regulates proliferation of human colorectal cancer. ACS Clinical Congress 2019 (105th American College of Surgeons Annual Clinical Congress). San Francisco, Oct.
- 9) Imawari Y, Mimoto R, Yamaguchi N, Kamio M, Nogi H, Uchida K, Yakeyama H, Yoshida K. (Poster) Downregulation of DYRK2 contributes to tumor cell proliferation by enhancing CDK14 expression in breast cancer. 42nd Annual San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS). San Antonio, Dec.
- 10) Mimoto R, Yogosawa S, Saijo H, Fushimi A, Nogi H, Asakura T, Yoshida K, Yakeyama H. (Poster) Conditional reprogrammed cells enable us to examine the drug resistance for recurrent metastatic hormone receptor-positive, human epidermal receptor 2-negative breast cancer. 42nd Annual San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS). San Antonio, Dec.

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。

- ・コース基礎医科学Ⅰのユニット「分子から生命へ」(医学科2年)
- ・コース基礎医科学Ⅰのユニット「分子から生命へ演習」(医学科2年)
- ・コース基礎医科学Ⅰのユニット「分子から生命へ実習」(医学科2年)
- ・コース臨床基礎医学のユニット「症候学演習」(医学科3年)
- ・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」(医学科3年)
- ・コース外国語Ⅲのユニット「医学英語専門文献抄読Ⅰ」(医学科3年)
- ・コース「研究室配属」(医学科3年)
- ・コース基礎医科学Ⅱのユニット「泌尿器系」(医学科2年)
- ・コース医学総論Ⅰのユニット「医学総論Ⅰ演習」(医学科1年)
- ・看護専門基礎・人間と健康「生化学」(看護学科2年)

II. 研究概要

当講座では生理活性物質ポリアミンに焦点を当て、生命現象におけるポリアミンおよびその調節機構の生理的意義の解明と医学的応用を目的として研究を進めている。ポリアミンは全ての細胞中に多量に存在し、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、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。動物細胞の主要なポリアミンはプトレッシン、スペルミジン、スペルミンで、オルニチン脱炭酸酵素(ODC)の働きによりオルニチンを材料にプトレッシンが合成され、次いでスペルミジン、スペルミンの順で合成される。ODCはアンチザイム(AZ)と結合することにより分解に導かれる。AZの発現は翻訳フレームシフトで制御されており、その効率は細胞内のポリアミン濃度により規定されている。細胞内ポ

リアミン量は、この負のフィードバックシステムにより調節されている。AZは哺乳類ではAZ1, 2, 3の3種類が存在し、さらにAZは2種類のアンチザイムインヒビター(Azin1, 2)により機能阻害される。本年度はAZとがん細胞増殖や脂質代謝に関わるタンパク質との相互作用、ポリアミンが誘導するフレームシフト機構、ポリアミンと呼吸機能の関連性について研究を行なった。

1. 神経芽細胞腫瘍増殖におけるAZ2の役割

我々はこれまでに、ポリアミン調節タンパク質ファミリーの1つであるAZ2が、神経芽細胞腫瘍の予後不良因子であるがん原遺伝子産物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。昨年度までに神経芽細胞腫瘍増殖におけるAZ2の役割を解析するため、AZ2ノックダウン神経芽細胞腫瘍細胞株を用いた軟寒天コロニーアッセイおよびその細胞をヌードマウスに移植し個体での腫瘍形成を解析するゼノグラフトマウスモデル実験を行い、AZ2がノックダウンされると腫瘍増殖能が亢進することを見出した。今年度はAZ2がノックダウンされた神経芽細胞腫瘍細胞株の遺伝子発現がどのように変化するか、RNAシーケンスにより網羅的に解析した。AZ2ノックダウン細胞では、細胞の増殖・分化・生存に深く関与するFosおよびJun遺伝子の発現が有意に上昇していた。またアポトーシスに深く関連しているカスパーゼ遺伝子、特にエフェクター(アポトーシス実行型)およびイニシエーター(アポトーシス誘導型)のカスパーゼの発現が有意に減少しており、増殖シグナルの亢進とアポトーシスの抑制により全体として腫瘍増殖が亢進していることが示唆された。

2. AZとATPクエン酸リアーゼ(ACLY)の相互作用の解析

AZ結合タンパク質の探索から新たにACLYを同定し解析を進めてきた。ACLYはアセチルCoA生成を触媒する酵素で、脂質代謝と細胞内成分のアセチル化に関与している。これまでに、がん細胞内でAZ1とAZ2はACLYと結合し、ACLYの活性を増加させることを明らかにしてきた。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、ACLY活性化がポリアミン代謝においてどんな意義があるのかは不明である。細胞内ポリアミンは細胞外に排出されるときにアセチル化を受けることが知られているが、ACLYによって作られるアセチルCoAがその基質となっている可能性を考えた。その仮説を証明するために、本年度はポリアミン過剰発現株であるEXOD-1細胞にACLYの発現また

は siRNA によるノックダウン処理を行い、細胞内外のポリアミン量の変化を解析した。ポリアミン過剰発現株に ACLY を発現させると細胞外へのポリアミン排出が促進されると予想したが、ACLY を発現させただけでは細胞内アセチル化ポリアミン量は増えるものの、細胞外への排出は促進されなかった。ACLY 量だけではなく他の因子が関係する可能性も含め現在検討中である。

3. ポリアミンにより誘導される配列非依存的+1フレームシフトの解析

AZ の発現は、翻訳途中に存在する終止コドンの位置で読み枠が+1方向にシフトすることにより完全長のタンパク質として合成されてくる。この+1翻訳フレームシフトの分子機構は未だ明らかになっていない。我々は AZ の+1翻訳フレームシフトの分子機構の解明を目的に、HeLa 細胞由来のヒト無細胞翻訳系を用いて解析を進めてきた。その結果、AZ のフレームシフト部位以外の様々な配列で、スベルミジン依存的に翻訳フレームが+1方向にずれること（配列非依存的+1フレームシフト）を見出した。この配列非依存的+1フレームシフトの誘導効率は翻訳効率と逆相関関係にあることを示してきた。今年度は、この+1フレームシフトはプトレッシンとスベルミンでも誘導されることを確認し、ポリアミンによる普遍的な効果であること、その誘導効率はポリアミンのアミノ基の数と相関性があることを解明した。また、in vitro で転写させたレポーターRNA を鋳型に用いても+1フレームシフトがポリアミンにより誘導されることを確認し、この配列非依存的+1フレームシフトが翻訳時に起こっていることを明らかにした。

4. 呼吸機能に関与するポリアミン

細胞外ポリアミン濃度は、細胞内ポリアミン濃度の1/1,000~1/100程度であることが知られている。ポリアミンは全ての生物に存在し、また全ての細胞に存在するため、ポリアミン研究のほとんどは、ポリアミンの細胞内の機能に着目したもので占められてきた。我々はポリアミンが肺胞中に存在することを見出したが、これらが呼吸機能に関与するか否かを検証した。肺呼吸窮迫症候群（ARDS）モデルラットとして確立されている肺胞洗浄（LAV）モデルを用いてポリアミンの効果を検証した結果、肺胞投与ポリアミンは、肺コンプライアンス、動脈血酸素化、肺野の含気を改善させることが明らかとなった。ARDS は未だ有効な治療法がなく、全世界の多くのARDS患者が命を落としている。ヒトへの実用化に向けて、検証をつづけている。

「点検・評価」

1. 教育

主に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」（講義、演習、実習）を生化学講座、基盤研究施設、アイソトープ実験研究施設と共同で担当した。講義では基礎的な生化学の内容を解説しつつ、臨床との関連性を意識させることを心がけた。また、講義の中で演習問題等を示すことで学生の理解を深めるように工夫した。試験では、暗記に頼る学習でなく、学生がより論理的に考えられるように論述問題を主体に出題した。演習では、「タンパク質の一生」と「生体分子の探査法」というテーマで、自己学習を基にしたディスカッションを中心とするPBL形式で行い、自発的な学習と論理的な意思伝達の重要性について理解させるように努めた。また、「ゲノム医科学とバイオインフォマティクス」というテーマの演習では、コンピュータを使用して遺伝情報に関連するビッグデータの取り扱い方を学習させた。これらの演習課題は実習と関連する内容として設定され、学生には演習から実習への連続性を意識づけ、実習内容を効果的に理解してもらえるように努めた。実習ではレポート評価と共に口頭試験での評価も行い、より直接的に理解度を判定できるようにした。演習や実習のレポートでは学習内容が学年レベルに達しないと判断した場合、学生にフィードバックを行い、その結果を再評価するようにした。講義、実習、演習において双方向型の教育形態の充実を推し進め、授業時間後や放課後に学生からの発信に応えられる時間を多く設けた。

その他、コース研究室配属、コース外国語Ⅲのユニット「医学英語専門文献抄読Ⅰ」、コース臨床基礎医学のユニット「症候学演習」、「感染・免疫テュートリアル」、コース医学総論Ⅰのユニット「医学総論Ⅰ演習」、コース基礎医科学Ⅱの「泌尿器系」、看護専門基礎・人間と健康「生化学」（看護学科）を担当した。また大学院教育においても共通カリキュラムの講義を担当した。

2. 研究

これまでの研究の継続と共に、新規に開始した研究も軌道に乗り、それらの研究成果を学術集会で発表した。学術誌での論文発表も行ない、さらにいくつかの論文も次年度での発表に向けて準備中である。今年度は競争的資金の獲得も増え、また、海外の研究グループとの共同研究も始まり、次年度以降の研究活動の充実が期待できる。

学外活動として、当講座が運営を担当した日本ポリアミン学会第11回年会を、2020年1月24~25

日に開催した。大学1号館3階講堂に110名を超える研究者が参集し、盛況のうちに終えることができた。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Katagiri S, Hosono K, Hayashi T, Murai N, Wake E, Miyata I, Mizobuchi K, Kurata K, Matsuura T, Nakano T, Hotta Y. Novel biallelic splice-site BBS1 variants in Bardet-Biedle syndrome: a case report of the first Japanese patient. *Doc Ophthalmol* 2020; 141(1): 77-88. Epub 2020 Jan 29.
- 2) Oguro A, Shigeta T, Machida K, Suzuki T, Iwamoto T, Matsufuji S, Imataka H. Translation efficiency affects the sequence-independent +1 ribosomal frameshifting by polyamines. *J Biochem* 2020; 168(1): 139-49. Epub 2020 Mar 20.

III. 学会発表

- 1) 小黒明広, 鈴木智明, 町田幸大, 岩本武夫, 松藤千弥, 今高寛晃. (口頭) ポリアミンにより誘導される配列非依存的+1フレームシフトの解析. 第14回無細胞生命科学研究会. 三浦, 11月.
- 2) 小黒明広, 鈴木智明, 町田幸大, 岩本武夫, 今高寛晃, 松藤千弥. (ポスター) ポリアミンによる配列非依存的+1フレームシフトと翻訳効率の関連性. 第42回日本分子生物学会年会. 福岡, 12月.
- 3) 大城戸真喜子, 三尾 寧, 木村直史. (口頭) 肺コンプライアンス改善をもたらす新規ARDS治療法の確立. 日本ポリアミン学会第11回年会. 東京, 1月.
- 4) 村井法之, 奥五沢里美, 青木勝彦, 松藤千弥. (口頭) 神経芽細胞腫の腫瘍増殖におけるアンチザイム2の役割. 日本ポリアミン学会第11回年会. 東京, 1月.

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
講 師:	大野 裕治	内分泌薬理学
講 師:	西 晴久	内分泌薬理学, アレルギー学
講 師:	石川 太郎	中枢神経系の生理学および薬理学
講 師:	川村 将仁	神経薬理学
講 師:	中村 行宏	中枢神経系の生理学および薬理学

教育・研究概要

I. 大脳基底核・前脳基底核シナプス伝達に関する研究 (靱山俊彦)

前脳基底核は中枢アセチルコリン性ニューロンの起始核であり、記憶、学習、注意等の生理的機能と密接に関係するとともに、その病的状態としてアルツハイマー病との関連が示唆されている。また、線条体は運動制御の中核として、パーキンソン病等大脳基底核関連疾患と関連している。前脳基底核抑制性シナプス伝達機構および修飾機構に関する電気生理学的解析によって、抑制性シナプス伝達修飾におけるセロトニン受容体の機能を明らかにした。興奮性シナプス伝達に対する修飾作用に関しては、複数のセロトニン受容体サブタイプが関与すること、そして、各サブタイプ活性化により、異なるイオン機構を解してシナプス伝達が修飾されること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、フェロモン受容に関与する新規チャン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. 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 endoepine 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。

Ⅲ. マスト細胞の生体恒常性維持に関する研究：メラトニン (MT) 合成機構に関して (西 晴久)

マスト細胞は MT を放出するが、MT は人体に有益な感染防御作用や抗腫瘍作用を有す事が知られている。しかしながら、同細胞における MT 産生に関する詳細は未だ明らかではない。本研究は、マスト細胞の MT 産生能に実験ではヒト由来肥満細胞株である LAD2 細胞を用い、細胞の刺激系のセロトニンから MT を合成する 2 つの責任酵素の mRNA 発現およびタンパク発現への影響を、異なる細胞内刺激伝達経路の刺激と抑制によって精査した。その結果、LAD2 を活性化しない細胞内 cAMP 濃度上昇作用によって両酵素の発現が有意に促進された。一方で LAD2 を活性化する細胞内 Ca^{2+} 上昇では当該酵素群の発現を促進しなかった。以上より、マスト細胞からの MT 放出は、細胞の過活性化とは異なる系を介すことでアレルギー反応を起こさず生体恒常性の維持に貢献することが示唆された。(本研究結果は、第 93 回日本薬理学会年会 (2020 年 3 月、紙上開催) にて発表した。)

Ⅳ. 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一次体性感覚野を経由する信号が、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、感覚刺激によらない自発的信号も同様に大脳から小脳に送られていることを明らかにした。

Ⅴ. マイルドな低温で発現する、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_1 受容体の活性化を介しているが、現状の低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。

Ⅵ. シナプス伝達研究ツール化合物の理論的研究 (中村行宏)

Probe 化合物は細胞生物学に欠かせないツールだが、その作用機序や probe 化合物が発するシグナル特性を十分に理解しないまま使われている場合も多い。そこで、シナプス伝達研究で使用される 2 つの probe 化合物の実際の使用例について数理的な手法により検証を行った。1. Ca キレート剤 EGTA は、開口放出部位における電位依存性 Ca チャネルと分泌小胞の距離の測定に汎用される。コンピュータシミュレーションの結果、実験条件によっては EGTA の効力は距離以外の要因にも依存することが示されたため、較正曲線を作成し公表した。2. 細胞外グルタミン酸センサー EOS は、解離速度定数が遅いため EOS の蛍光強度の経時変化がグルタミン酸濃度の経時変化を示すわけではない。グルタミン酸放出タイミングの正確な測定を目指し deconvolution 法の開発を進めている。

Ⅶ. 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、生後 5~6 週のマウスから急性脳スライス標本作製し、電気生理学的手法を用いて検討した。線条体では、幼弱マウスを用いた場合と同様に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 放出がアセチルコリン受容体 agonist のカルバコール投与により濃度依存的に抑制された。

「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。榎山は教学委員、コース基礎医学Ⅱ総合試験委員、コース基礎医学Ⅱのユニット「生体と薬物」、「神経系」、「機能系実習 (薬理学系)」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。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～Ⅶの各研究が, 各々独立した小グループによって行なわれている。

研究に関係した委員会関係では, 榎山は教育研究助成委員長, 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) Hashiguchi S, Doi H, Kunii M, Nakamura Y, Shimuta M, Suzuki E, Koyano S, Okubo M, Kishida H, Shiina M, Ogata K, Hirashima F, Inoue Y, Kubota S, Hayashi N, Nakamura H, Takahashi K, Katsumoto A, Tada M, Tanaka K, Sasaoka T, Miyatake S, Miyake N, Saito H, Satoh N, Ozaki K, Ohta K, Yokota T, Mizusawa H, Mitsui J, Ishiura H, Yoshimura J, Morishita S, Tsuji S, Takeuchi H, Ishikawa K, Matsumoto N, Ishikawa T, Tanaka F. Ataxic phenotype with altered $Ca_v3.1$ channel property in a mouse model for spinocerebellar ataxia 42. *Neurobiol Dis* 2019; 130: 104516.
 - 2) Kawamura M, Jr., Ruskin DN, Masino SA. Adenosine A1 receptor-mediated protection of mouse hippocampal synaptic transmission against oxygen and/or glucose deprivation: a comparative study. *J Neurophysiol* 2019; 122(2): 721-8.
 - 3) Nakamura Y. EGTA can inhibit vesicular release in the nanodomain of single Ca^{2+} channels. *Front Synaptic Neurosci* 2019; 11: 26.
 - 4) Oyama Y, Ono K, Kawamura M, Jr.. Mild hypothermia protects synaptic transmission from experimental ischemia through reduction in the function of nucleoside transporters in the mouse hippocampus. *Neuropharmacology* 2020; 163: 107853.
- ### Ⅲ. 学会発表
- 1) 鈴木江津子, 榎山俊彦. (ポスター) 線条体中型有棘神経からコリン作動性介在ニューロンへの GABA 遊離は M1 アセチルコリン受容体によりシナプス前性に抑制される. *NEURO2019 (第 42 回日本神経科学大会, 第 62 回日本神経化学大会)*. 新潟, 7 月.
 - 2) 志牟田美佐, 杉原 泉, 石川太郎. (ポスター) 小脳における感覚惹起性多経路信号の統合. *NEURO2019 (第 42 回日本神経科学大会, 第 62 回日本神経化学大会)*. 新潟, 7 月.
 - 3) 橋口俊太, 土井 宏, 國井美紗子, 中村行宏, 志牟田美佐, 鈴木江津子, 大久保正紀, 笹岡俊邦, 竹内英之, 石川太郎, 田中章景. (ポスター) 脊髄小脳失調症 42 型モデルマウスを用いた神経変性分子病態基盤の解明. *NEURO2019 (第 42 回日本神経科学大会, 第 62 回日本神経化学大会)*. 新潟, 7 月.
 - 4) 石川太郎. (シンポジウム 2: 小脳が関与する制御機能の最前線-基礎と臨床の融合を目指して-) プルキンエ細胞と顆粒細胞における大脳小脳連関信号の統合. 第 13 回 Motor control 研究会. 東京, 8 月.
 - 5) Nakamura Y. (Poster) EGTA can inhibit vesicular release in the 'nanodomain' distance from Ca channels. The 10th IBRO (International Brain Research Organization) World Congress of Neuroscience 2019 (IBRO 2019). Deagu, Sept. [IBRO Reports 2019; 6: S399]
 - 6) Kawamura M, Jr., Ruskin DN, Masino SA. (Poster) Adenosine protects neurosynaptic transmission against experimental ischemia, hypoxia, or hypoglycemia in the mouse hippocampus. *Neuroscience* 2019. Chicago, Oct.
 - 7) Ishikawa T, Sugihara I, Shimuta M. (Poster) Convergence of sensory-evoked signals via multiple pathways in the cerebellum. *Neuroscience* 2019. Chicago, Oct.
 - 8) Doi H, Hashiguchi S, Kunii M, Nakamura Y, Shimuta M, Suzuki E, Okubo M, Sasaoka T, Takeuchi H, Ishikawa T, Tanaka F. (Poster) Ataxic phenotype with altered $Ca_v3.1$ channel property in a mouse model for spinocerebellar ataxia 42. *Neuroscience*

2019. Chicago, Oct.

- 9) 中村行宏. (口頭) 異なったシナプス前モジュールの組み合わせによるシナプス伝達の不均一性. 生理学研究所研究会「マイクロからマクロに至る脳の構造と機能のダイナミクス」. 岡崎, 11月.
- 10) 鈴木江津子, 榎山俊彦. (ポスター) M1 ムスカリン受容体による線条体中型有棘細胞からコリン作動性介在ニューロンへのGABA放出抑制. 第93回日本薬理学会年会. 横浜, 3月. (紙上開催)
- 11) 榎山俊彦, 鈴木江津子 (口頭) 線条体中型有棘細胞からコリン作動性介在ニューロンへのGABA放出のM1 ムスカリン受容体によるシナプス前抑制. 第97回日本生理学会大会. 別府, 3月. (誌上開催)
- 12) 西 晴久, ニヨンザバフランソア. (ポスター) マスト細胞のメラトニン合成酵素の上昇. 第93回日本薬理学会年会. 横浜, 3月. (紙上開催)

病 理 学 講 座

教	授：松藤 千弥	
臨床専任教授	：池上 雅博 (病院病理部に向向中)	人体病理学：消化管の病理
教	授：清川 貴子 (病院病理部に向向中)	人体病理学：産婦人科の病理
教	授：鷹橋 浩幸 (病院病理部に向向中)	人体病理学：泌尿生殖器の病理, 分子病理学, 診断病理
准 教	授：千葉 諭	人体病理学：肝, 骨髄, 循環, 臍, 胎生形態学の病理
准 教	授：野村 浩一 (病院病理部に向向中)	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向向中)	人体病理学
講	師：原田 徹 (病院病理部に向向中)	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 (厚木市立病院に向向中)	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. 早期大腸癌のリンパ節転移予測因子の検討

粘膜下層に浸潤する大腸癌 (pT1 大腸癌) のリンパ節転移 (Lymph Node Metastasis: LNM) は、10~15%である。静岡県立静岡がんセンターで治療された pT1 大腸癌のうち、連続する 339 症例で、病理組織学的因子とリンパ節転移の相関を検討した。我々は、病変を PG (polypoid growth) type/NPG (non polypoid growth) type に分類することにより、大腸癌治療ガイドラインに規定された粘膜下層浸潤距離 (Submucosal Invasion Depth: SID) の問題点を明確にし、SID を除外した LNM 予測のアルゴリ

ズムを作成した。LNMは339病変のうち37病変(10.9%)に認められた。我々のアルゴリズムでは、NPG type, リンパ管侵襲, 簇出2/3の3つの因子の少なくとも1つを含む249病変のうちLNMは36病変(16%)であった。因子のない90病変のうちでLNMを認めたものは1病変(1%)のみであった。以上から, SIDを除外したアルゴリズムを用いることで, 病変を高リスク群と低リスク群に分けることができた。

2. 手術された大腸癌検体の取扱いの適正化の検討

大腸癌手術材料の取扱いについては, 大腸癌取扱い規約で詳細に規定されている。しかしながら, 進行大腸癌のpT4a大腸癌の診断においては, 規約で規定されている大腸癌の切り出し方法では発見できない病変がある。大腸癌取扱い規約でpT4aは癌が漿膜表面に接しているか, またはこれを破って腹腔に露出している病変(SE)として定義されている。我々は, pT4a大腸癌と診断された自験例44例(静岡県立がんセンター手術症例)において, SE発生部位を, 詳細に検討した。部位は腸間膜付着側と腸間膜非付着側に分類して検討した。44例に対し, 80箇所(切片)のSEを同定した。部位別では腸間膜漿膜で30箇所(38%), 腸間膜非付着部で50箇所(62%)であった。腸間膜非付着部での分布を詳細に検討すると, 腸間膜非付着部辺縁でのSEを25箇所(50%)で認め, 同部でSEが多いことが判明した。PT4a大腸癌を, 大腸癌取扱い規約で推奨される大腸長軸に平行に割を入れるやり方では正確に評価することは難しく, 病変と腸間膜の位置関係を重視した大腸長軸に垂直に割を入れる方法をとることが有用であると考えられた。

II. 泌尿生殖器に関する研究

1. 前年度に引き続き, 前立腺癌の術前における臨床・病理学的因子の予後予測能に関して, 比較検討を行った。2019年度においては, 中間リスク群, 術前Gleason score 3 + 4 = 7の前立腺癌において, 各臨床・病理学的因子の, 術後病理所見の予測能を比較検討した(224例)。その結果, 生検におけるGleasonパターン4の割合が独立した術後予後不良の予測因子であった。

III. 女性生殖器に関する研究

1. 子宮頸部腺癌について

1) HPV (Human papilloma virus) 非関連子宮癌の代表である胃型腺癌の組織診断にはTFF2

(Trefol factor 2)の免疫組織化学が有用であることを明らかにした。

2) 多施設共同研究の結果我々が提唱した子宮頸部腺癌の新分類(International Endocervical Adenocarcinoma Criteria and Classification)は2020年に改訂・発行されるWHO分類に反映された。頸部腺癌の各組織型におけるMELF (Microcystic, elongated, and fragmented)型浸潤形式と予後との関係を明らかにした。

3) 上記IECCで新たに提唱された組織型Invasive Stratified Mucin-producing Carcinoma (ISMC)の形態的特徴の詳細をまとめた。

2. 卵巣明細胞癌の予後について以下の結果を得, それぞれ論文として発表した。

1) ARID1A (AT-rich interactive domain-containing protein 1A) 欠失例ではgemcitabine投与によって予後が改善される可能性が示唆された(Gynecol Oncol 2019; 155(3): 489-98)。

2) HNF1B (hepatocyte nuclear factor 1 homeobox B) 発現と化学療法後の予後との関連が示唆された(Clin Cancer Res 2019; 25(13): 3962-73)。

IV. 呼吸器に関する研究

1. 肺小細胞癌の発生過程における3p24, 3p12, 3p22.2, 3p25.3および3p14.2複数領域の欠損と意義

背景・目的として, 肺癌, 特に扁平上皮癌や小細胞癌のような喫煙関連肺癌の発生に関する最も有力な説は, 3番染色体短腕(3q)領域にある未知の責任腫瘍抑制遺伝子の不活化が初期に起こり, 他の染色体変化や遺伝子変化は, 比較的に進行してから起こるとい説である。しかし, 3pにある肺癌の発生・進展に関連する責任遺伝子は未だに明らかにされていない。マイクロサテライト不安定性(Microsatellite instability: MSI)解析法は, 染色体上にある遺伝子塩基配列の中または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も有力な検索方法として以前から知られている。昨年度, 我々はこの解析法を用いて肺扁平上皮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を見出した。今年, もう一つの喫煙関連肺癌である小細胞癌の発生過程と3p染色体変化との関連性を明らかにすることを目的とした。

材料・方法としては, 外科手術より得られた肺小細胞癌21例を対象とし, 未染色FFPE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全領域に存在する日本人もしくはアジア人においてヘテロ接合型のマイクロサテライトマーカー18個を選び出し、網羅的にMSI解析を行った。また、病理組織学的に同じ神経内分泌腫瘍のカテゴリーに分類される肺大細胞神経内分泌癌21例も対照として同様の手法にて解析を行った。対照例の大細胞神経内分泌癌における18個のマーカーのMSI平均頻度は27%であり、小細胞癌における18個のマーカーのMSI平均頻度は54%であった。そして、小細胞癌の発生過程において高頻度に染色体の欠損を生じた領域は、3p24, 3p12, 3p22.2, 3p25.3および3p14.2であることを明らかにした。この結果から肺小細胞癌の発生と関連する腫瘍抑制遺伝子は3pの複数領域に存在している可能性が考えられた。

V. 肝・胆・膵に関する研究

1. 一般的に肝組織の基本構築は、門脈域の線維化の状態(架橋の有無など)が指標とされているが、胆管系の情報は反映されていない。そこで、正常肝小葉内での肝細胞索と毛細胆管からと門脈域での細胆管・小葉間胆管へと至るつながりが病的に、肝臓内でどのような状態で障害されているのかを観察してみた。材料は、慢性肝炎を含む各種肝疾患の肝生検症例166例を用い、免疫組織化学染色にてCD10, CK7を染色した。CD10で毛細胆管を、CK7で細胆管・小葉間胆管をそれぞれ描出し、胆管系の保全状態を観察していくと、毛細胆管の状態や細胆管増生などは、様々な病態や基礎疾患により影響を受け、その形態を変えることがわかった。現在、データを集積し、解析中で、最終的には論文投稿を行う。

2. 膵癌の腫瘍免疫について

癌において、組織学的に3次リンパ装置(癌周囲のリンパ濾胞 Lymphoid follicles around cancer: LFC)の形成が確認されるものは比較的予後が良いとされる。膵癌は概して予後が悪いものの、LFCの形成が癌占拠部の内側に確認されるものは少数症例であるが高い予後良好な因子になることが明らかとなっている。LFCは2次リンパ装置同様免疫反応を制御していると推定されている。しかしながら、その形成・維持機序は不明な点が多い。本研究では、免疫学的視点のみならず、これまでの形態学的観察に基づく病理学的視点から膵癌におけるLFCの形成のメカニズムについてアプローチしていく。我々がLFCの形成が組織学的に確認された膵癌パラ

フィン切片を用いて免疫組織化学検査を行ったところ、リンパ装置形成部間質の血管周囲に、CXCL13(リンパ組織誘導細胞(LTi cell)を誘導するケモカイン)が高度に集積していることが判明した。近年ケモカインの集積に関して、Heparan sulfate(HS)の役割が解明されつつあり、CXCL13に関しても特に親和性が高いとされるHSの配列が報告されている。膵癌LFCにおいて、形成に必要とされるCXCL13の集積の背景には血管周囲に特定のHSの発現があると考え、それをヒト膵癌検体で証明することを目的とした。LFCに特定のHSが発現していることを証明する方法として、1)組織切片上で、特定のHS配列が発現していることを可視化して証明する方法、2)細胞レベルでこれらのHS配列の産生が促進されていることを証明する方法、の2種類のアプローチで研究を遂行する。

「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。講座医師、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。病院病理部出向医師は、17,202例の病理組織診断、14,370例の細胞診断、27例の剖検診断(いずれも本院のみのデータ)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・病理部出向教職員が協同して、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。

講座担当教授選挙にまつわる前代未聞の事態に見舞われ、2019年3月末で6名の退職者、休職者を出すこととなった。その結果、講座と4病院を含むスタッフの再編を余儀なくされた。同時に分院では病理診断業務の一部を衛生検査所に外注委託するという事態に陥り、それは現在も続いている。我々の人体病理学的研究手法は病理診断された材料を研究応用しており、臨床検体を病理検査として外部に委ねることは、まさに研究の根幹を揺るがしかねない事象である。この非常事態から一刻も早く脱却すべく、残存スタッフの英知を結集した。分院で実力をつけた若手スタッフから様々な意見を吸い上げ、業務上の無駄を最小限にし、まずは臨床各科との症例検討会や共同研究の充実化を図ることにより、診断業務から研究への展開を模索した。その結果、悪性リンパ腫を主とする血液腫瘍、乳腺、鼻科の各領域において新たに研究へのシーズが創出されてきた。

また既存の研究領域（消化管，婦人科，泌尿器科，呼吸器，脳神経，剖検）からは，まさに診断業務に忙殺される合間を縫って地道な研究活動が実施され，高インパクトファクターを含む複数の原著論文が受理・発表されたことは，まさに個々人の努力の賜物である。その他，若手スタッフは症例報告や学会発表などを通して研究活動を継続している。そこでは若手スタッフ間での屋根瓦方式での指導により，レジデントレベルの医師の研究スキルアップにつながっている。

とはいえ，スタッフ数の劇的な減少により，スタッフ全員が研究に割く時間的余裕を有しているかといえば，それは否と言わざるを得ない。ことに分院医師にはこの傾向が顕著であり，日々の診断業務に忙殺されているのが現実であろう。この点を打開するためには，早急に専門医を育成し，同時に研究マインドを涵養していくことが今後の重要課題である。これには短期的解決は望みにくく，中長期的に地道に歩を進めていく必要がある。幸いなことに，このような状況にもかかわらず次年に向け，新たに3名の入局者を迎えることができている。また現存のスタッフの年齢構成より，ここからは入局後10年以内の医師が中心になって講座・病院病理部全体をリードしていく日はすぐにやってくると思われる。彼らが診断病理医として，そして研究者として十分なモチベーションを持てるよう，そして十分に実力を発揮できるよう，一致団結してこの難局を乗り切ることが重要である。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Yabuuchi Y, Hotta K, Aizawa D. An unusual lesion of the colon resembling a submucosal tumor. *Gastroenterology* 2019; 156(6) : 1578-9.
- 2) Fujiya K, Ohshima K, Kitagawa Y, Hatakeyama K, Nagashima T, Aizawa D, Sugino T, Urakami K, Yamaguchi K, Terashima M. Aberrant expression of Wnt/ β -catenin signaling pathway genes in aggressive malignant gastric gastrointestinal stromal tumors. *Eur J Surg Oncol* 2020; 46(6) : 1080-7. Epub 2020 Feb 26.
- 3) 岩本雅美. 【胎盤 I 胎盤病理診断 基礎編】胎盤の取り扱いと切り出し. *病理と臨* 2019; 37(9) : 819-26.
- 4) Kuroda T, Ogiwara H, Sasaki M, Takahashi K, Yoshida H, Kiyokawa T, Sudo K, Tamura K, Kato T, Okamoto A, Kohno T. Therapeutic preferability of gemcitabine for ARID1A-deficient ovarian clear cell carcinoma. *Gynecol Oncol* 2019; 155(3) : 489-98.
- 5) Takenaka M, Kobel M, Garsed DW, Fereday S, Pandey A, Etemadmoghadam D, Hendley J, Kawabata A, Noguchi D, Yanaihara N, Takahashi H, Kiyokawa T, Ikegami M, Takano H, Isonishi S, Ochiai K, Traficante N, Gadipally S, Semple T, Vassiliadis D, Amarasinghe K, Li J, Mir Arnau G, Okamoto A, Friedlander M, Bowtell DDL. Survival following chemotherapy in ovarian clear cell carcinoma is not associated with pathological misclassification of tumor histotype. *Clin Cancer Res* 2019; 25(13) : 3962-73.
- 6) Horiguchi A, Umezawa T, Umemori M, Ito S, Tsuchiya S, Hirooka S, Kiyokawa T, Ikegami M, Takahashi H, Soejima Y, Sawabe M. Application of cell block preparation in effusion cytology : analysis of mismatched diagnosis and utility of immunostaining. *J Med Dent Sci* 2020; 67 : 21-9
- 7) Tate S, Nishikimi K, Kato K, Matsuoka A, Kambe M, Kiyokawa T, Shozu M. Microscopic diseases remain in initial disseminated sites after neoadjuvant chemotherapy for stage III/IV ovarian, tubal, and primary peritoneal cancer. *J Gynecol Oncol* 2020; 31(3) : e34. Epub 2019 Dec 9.
- 8) 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.
- 9) Yorozu T, Sato S, Kimura T, Iwatani K, Onuma H, Yanagisawa T, Miki J, Egawa S, Ikegami M, Takahashi H. HER2 status in molecular subtypes of urothelial carcinoma of the renal pelvis and ureter. *Clin Genitourin Cancer* 2020; 18(4) : e443-9. Epub 2019 Dec 13.
- 10) Sato S, Kimura T, Yorozu T, Onuma H, Iwatani K, Egawa S, Ikegami M, Takahashi H. Cases having a Gleason score 3+4=7 with <5% of Gleason pattern 4 in prostate needle biopsy show similar failure-free survival and adverse pathology prevalence to Gleason score 6 cases in a radical prostatectomy cohort. *Am J Surg Pathol* 2019; 43(11) : 1560-5.
- 11) Matsushima S, Shimizu T, Fukasawa N, Ojiri H. Novel characteristic skull magnetic resonance imaging features associated with meningioma. *J Comput Assist Tomogr* 2019; 43(5) : 708-12.
- 12) Sasaki T, Tsuboi N, Okabayashi Y, Haruhara K, Kanzaki G, Koike K, Takahashi H, Ikegami M, Shimi-

- zu A, Yokoo T. Synergistic impact of diabetes and hypertension on the progression and distribution of glomerular histopathological lesions. *Am J Hypertens* 2019; 32(9) : 900-8.
- 13) Okabayashi Y, Tsuboi N, Kanzaki G, Sasaki T, Haruhara K, Koike K, Takahashi H, Ikegami M, Shimizu A, Yokoo T. Aging vs. hypertension: an autopsy study of sclerotic renal histopathological lesions in adults with normal renal function. *Am J Hypertens* 2019; 32(7) : 676-83.
- 14) 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, Matsuuura T. Histological and biochemical evaluation of transforming growth factor- β activation and its clinical significance in patients with chronic liver disease. *Heliyon* 2019; 5(2) : e01231.
- 15) 小池裕人, 羽野 寛, 池上雅博. 慢性ウイルス性肝炎の早期における門脈血管構築傷害の3次元的観察 肝小葉構造改築の観点から. *慈恵医大誌* 2019; 134(2) : 27-36.
- 16) Goda K, Dobashi A, Yoshimura N, Hara Y, Tamai N, Sumiyama K, Ikegami M, Tajiri H. Dye solution optimizing staining conditions for in vivo endocytoscopy for normal villi and superficial epithelial tumors in the duodenum. *Ann Gastroenterol* 2019; 32(4) : 378-86.
- 17) Hamura R, Koyama T, Kawamura M, Kawamura T, Nakamura M, Yanaga K. Gastric calcifying fibrous tumor suspected to be complicated with immunoglobulin G4-related disease treated by laparoscopy and endoscopy cooperative surgery: a case report. *Surg Case Rep* 2019; 5(1) : 150.
- 18) Katagi H, Louis N, Unruh D, Sasaki T, He X, Zhang A, Ma Q, Piunti A, Shimazu Y, Lamano JB, Carcaboso AM, Tian X, Seluanov A, Gorbunova V, Laurie KL, Kondo A, Wadhvani NR, Lulla R, Goldman S, Venneti S, Becher OJ, Zou L, Shilatifard A, Hashizume R. Radiosensitization by histone H3 demethylase inhibition in diffuse intrinsic pontine glioma. *Clin Cancer Res* 2019; 25(18) : 5572-83.
- 19) Tsvankin V, Hashizume R, Katagi H, Herndon JE, Lascola C, Venkatraman TN, Picard D, Burrus B, Becher OJ, Thompson EM. ABC transporter inhibition plus dexamethasone enhances the efficacy of convection enhanced delivery in H3.3K27M mutant diffuse intrinsic pontine glioma. *Neurosurgery* 2020; 86(5) : 742-51. Epub 2019 June 21.
- 20) 梅澤 敬, 廣岡信一, 梅森宮加, 鈴木英璃, 伊藤聡史, 堀口絢奈, 土屋幸子, 沢辺元司, 九十九葉子, 坂本穆彦. 手術材料で診断された甲状腺乳頭癌100例を用いた liquid-based FNAC の有用性についての評価. *診断病理* 2019; 36(4) : 278-83.
- 21) 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 apoptotic induction in liver cancer. *Cancer Lett* 2019; 451 : 100-9.
- 22) Mori S, Noda Y, Kato D, Hirooka S, Ohtsuka T. Desmoid-type fibromatosis arising in a bifid rib chest wall. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2019; 67(11) : 996-8.
- 23) Kumamoto T, Yamada K, Yoshida S, Aoki K, Hirooka S, Eto K, Yanaga K, Yoshida K. Impairment of DYRK2 by DNMT1-mediated transcription augments carcinogenesis in human colorectal cancer. *Int J Oncol* 2020; 56(6) : 1529-39. Epub 2020 Mar 20.
- 24) Akutsu T, Okada S, Hirooka S, Ikegami M, Ohdaira H, Suzuki Y, Urashima M. Effect of vitamin D on relapse-free survival in a subgroup of patients with p53 protein-positive digestive tract cancer: a post hoc analysis of the AMATERASU trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2020; 29(2) : 406-13.
- 25) Ibuki E, Shiraiishi A, Sofue T, Kushida Y, Kadota K, Honda K, Kang D, Joh K, Minamino T, Haba R. Characteristic electron-microscopic features of cryofibrinogen-associated glomerulonephritis: a case report. *BMC Nephrol* 2020; 21(1) : 27.
- 26) Sawamura M, Komatsuda A, Kaga H, Saito A, Yasuda T, Wakui H, Joh K, Takahashi N. Membranous nephropathy with solitary polyclonal IgA deposition: a case report and literature review. *Clin Nephrol Case Stud* 2019; 7 : 60-5.
- 27) Wester Trejo MAC, van Daalen EE, Berden AE, Wolterbeek R, van Es LA, Bos WJW, Ferrario F, Hagen EC, Jennette JC, Joh K, Neumann I, Noël LH, Pusey CD, Bruijn JA, Bajema IM. A renal risk score for ANCA-associated glomerulonephritis. *Kidney Int* 2019; 96(1) : 245.

II. 総 説

- 1) 池上雅博, 廣岡信一, 中村麻子, 会澤大介, 深澤 寧, 村上慶四郎, 牧島 玲, 木村寛子, 保坂倫子. 【隆起型早期大腸癌の病態と診断】PG type と NPG type 早期大腸癌の相違 発育・進展様式を含めて. *胃と腸* 2019; 54(6) : 810-8.
- 2) 清川貴子. 【胸膜・腹膜の病理】女性の腹膜病変(中皮腫を除く). *病理と臨* 2019; 37(11) : 1104-9.

- 3) 清川貴子. 女性生殖器腫瘍の世界保健機関 (WHO) 組織分類 (第5版). 病理と臨 2020 ; 38(2) : 179-81.
- 4) 池上雅博. 【消化管疾患の分類 2019 - 使い方, 使われ方】小腸・大腸 大腸腫瘍 PG・NPG 分類. 胃と腸 2019 ; 54(5) : 668-9.
- 5) 城 謙輔. 【尿管間質障害 - 最新の知見】血液疾患に伴う尿管間質障害 軽鎖近位尿管症. 腎と透析 2019 ; 87(2) : 314-8.
- 6) 佐藤直実, 城 謙輔. C3腎症からみた一次性膜性増殖性糸球体腎炎の再検討. 日見腎誌 2019 ; 32(1) : 3-11.

III. 学会発表

- 1) 千葉 諭, 保坂倫子, 木村寛子, 牧島 玲, 中村麻子, 原田 徹, 遠藤泰彦, 濱谷茂治, 鈴木正章, 池上雅博. (ポスター) タコツボ心筋症を発症したと思われる脳動脈瘤破裂によるクモ膜下出血の1剖検例. 第108回日本病理学会総会. 東京, 5月. [日病理会誌 2019 ; 108(1) : 344]
- 2) 会澤大介, 堀田欣一, 下田忠和. (口頭) T1大腸癌の臨床病理学的検討. 第97回日本消化器内視鏡学会総会. 東京, 5月. [Gastroenterol Endosc 2019 ; 61(Suppl.1) : 912]
- 3) Selenica P, Alemar B, Emanuela V, Talia KL, McCluggage WG, Mikami Y, Kiyokawa T, Weigelt B, Park KJ, Muralil R. massively parallel sequencing analysis of gastric-type cervical adenocarcinomas reveals mutations in cell cycle-related genes and rare potentially targetable ERBB2 mutations related genes and rare potentially targetable ERBB2 mutations. USCAP (United States and Canadian Academy of Pathology) 109th Annual Meeting, Los Angeles, Feb. [Mod Pathol 2020 ; 33(Suppl.2) : 1130]
- 4) 清川貴子. (コンパニオンミーティング5 : 国際病理アカデミー日本支部 (The Japanese Division of the International Academy of Pathology (JDIAP)) 婦人科病理ふぁんだめんたる) 子宮頸癌の病理診断 : 「取扱い規約第4版」で何が変わったのか. 第108回日本病理学会総会. 東京, 5月.
- 5) Kiyokawa T, Hoang L, Terinte C, Pesci A, Aviel-Ronen S, Alvarado-Cabrero I, Oliva E, Park KJ, Soslow RA, Stolnicu S. Trefoil factor 2 (TFF2) as a surrogate marker for endocervical gastric-type carcinoma. 31st European Congress of Pathology, Nice, Sept.
- 6) 清川貴子. (ランチョンセミナー6 : MSI-High 固形癌における臨床と病理の役割) ゲノム時代における婦人科腫瘍における精度管理の重要性. 第58回日本臨床細胞学会秋期大会. 岡山, 11月.
- 7) 鈴木英瑠, 伊藤聡史, 佐藤 峻, 廣岡信一, 鷹橋浩幸. (ポスター) 細胞診で診断に難渋した上皮筋上皮癌の一例. 第58回日本臨床細胞学会秋期大会. 岡山, 11月. [日臨細胞会誌 2019 ; 58(Suppl.2) : 678]
- 8) 梅森宮加, 倉田盛人, 佐藤 峻, 鷹橋浩幸, 北川昌伸. (ポスター) 前立腺癌におけるPVT1の病理学的検討. 第108回日本病理学会総会. 東京, 5月. [日病理会誌 2019 ; 108(1) : 403]
- 9) 佐藤 峻, 萬 昂士, 木村高弘, 池上雅博, 鷹橋浩幸. (口頭) 生検グリソスコア 3 + 4 = 7 の症例における, グリソパターン 4 の割合の大きい小型癌巢の存在意義. 第108回日本病理学会総会. 東京, 5月. [日病理会誌 2019 ; 108(1) : 299]
- 10) 萬 昂士, 佐藤 峻, 池上雅博, 鷹橋浩幸. (口頭) 上部尿路上皮癌におけるPAX8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108回日本病理学会総会. 東京, 5月. [日病理会誌 2019 ; 108(1) : 299]
- 11) 前田未来, 福田隆浩, 三宅美佐代, 鈴木正章, 鷹橋浩幸, 池上雅博. 顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF) 産生孤立性線維性腫瘍/血管周皮腫 (SFT/HPC) の一例. 第108回日本病理学会総会. 東京, 5月. [日病理会誌 2019 ; 108(1) : 481]
- 12) 鹿 智恵. (ポスター) 肺扁平上皮癌の発生過程における3p22領域の欠損と意義. 第108回日本病理学会総会. 東京, 5月. [日病理会誌 2019 ; 108(1) : 349]
- 13) 中村麻子, 濱谷茂治, 保坂倫子, 木村寛子, 牧島 玲, 鹿 智恵, 千葉 諭, 井田圭亮, 池上雅博. (ポスター) 腹腔内腫瘍を契機に発見された多発小腸神経内分泌腫瘍の1例. 第108回日本病理学会総会. 東京, 5月. [日病理会誌 2019 ; 108(1) : 371-2]
- 14) 深澤 寧, 橋本 透. (シンポジウム4 : 頭頸部頭蓋底病変) 頭蓋底病変の病理. 第39回日本画像医学学会学術集会. 東京, 2月. [Jap J Diag Imaging 2020 ; 38(1) : 37]
- 15) 鷹橋浩幸. (要望講演2) 前立腺癌の新グレード分類と最近の動向. 第60回日本臨床細胞学会総会 (春期大会). 東京, 6月. [日臨細胞会誌 2019 ; 58(Suppl.1) : 106]
- 16) Joh K, Nakazato T, Hashiguchi A, Shimizu A, Hisano S, Katafuchi R, Kawamura T. Histological classifications in IgA nephropathy should be considered for predicting not only renal functional decline but also for treatment's response. ASN (American Society of Nephrology) Kidney Week 2019. Washington, D.C., Nov.
- 17) 城 謙輔, 中里 毅, 橋口明典, 清水 章, 久野 敏, 片渕律子, 川村哲也. (ポスター) IgA腎症のOxford

分類と日本分類（組織学的重症度分類）の腎機能予後予測に関する比較. 第62回日本腎臓学会学術総会. 名古屋, 6月. [日腎会誌 2019; 61(3): 394]

IV. 著 書

- 1) 清川貴子. Ⅲ章: 婦人科腫瘍・疾患の組織学的分類 A. 子宮頸部腫瘍. 片淵秀隆, 楢 靖編. 一冊でわかる婦人科腫瘍の画像診断: モダリティ・解剖・病理・診断・治療フォローアップ・ピットフォール. 東京: 文光堂, 2019. p.38-9.
- 2) 城 謙輔. V. IgA 腎症の病理 2. 組織学的重症度分類（日本分類）と Oxford 分類の比較. 富野康日己監修, 川村哲也, 鈴木祐介編. IgA 腎症の病態と治療. 東京: 中外医学社, 2019. p.170-7.

V. その他

- 1) Watanabe N, Saito K, Kiritani A, Fujimoto S, Yamanaka Y, Fujisaki I, Hosoda C, Miyagawa H, Seki Y, Kinoshita A, Takeda H, Endo Y, Kuwano K. A case of invasive pulmonary aspergillosis diagnosed by transbronchial lung biopsy during treatment for diabetic ketoacidosis in a type 1 diabetic patient. J Infect Chemother 2020; 26(2): 274-8
- 2) 三宅美佐代, 会澤大介, 廣岡信一, 原田 徹, 鈴木 瑛太郎, 清川貴子. 豊富な異所性成分を伴う卵巣中分化型セルトリ・ライディッヒ細胞腫の1例. 診断病理 2019; 36(3): 188-92.
- 3) Kakushima N, Aizawa D, Yoshida M, Ito S, Satoh T, Ono H, Terashima M, Kagawa H, Shimoda T. A Rare Case of Hypertrophic Gastropathy with Adenocarcinoma Arising from a Gastric-type Adenoma. Intern Med 2019; 58(13): 1877-83.
- 4) 北井里実, 尾上 薫, 山田恭輔, 菊地 亮, 佐藤 峻, 尾尻博也. 【腹部の最新画像情報 2019】 卵巣低異型度漿液性癌の1例. 臨放 2019; 64(7): 969-73.
- 5) 塩崎弘憲, 恩田真二, 佐藤 峻, 大木一剛, 矢永勝彦. 悪性腫瘍との鑑別が困難であった肝偽リンパ腫の1症例. Liver Cancer 2019; 25: 65-9.

ウイルス学講座

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

教育・研究概要

I. 教育概要

1. 医学科講義・実習

3年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。

4. オープンキャンパス

ウイルス学講座で行っているウイルスと疲労の研究を、私立大学研究ブランディング事業との関連とともにオープンキャンパスで、講演とポスター展示にて受験生と受験生の父兄に対して紹介した。

II. 研究概要

疲労や疲勞によってもたらされるうつ病などの疾患は社会的に大きな問題となっている。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. 唾液中の HHV-6 による客観的疲労測定法の基盤となる HHV-6 の性状に関する検討

1) 目的

健康な成人における HHV-6B に関する研究はほとんどなく、さまざまな年齢層の有病率は不明であった。この研究の主な目的は、通常の労働者における HHV-6 抗体の血清有病率を評価し、血清有病率に対する加齢の影響を調べることである。また、HHV-6B が唾液で再活性化されるため、唾液 HHV-6 DNA レベルに基づいて、年齢と HHV-6B 再活性化との関連を調査することも目的とした。

2) 方法

被験者は、健康診断を受けた 77 人のサラリーマンであった。この集団で、ELISA 法によって抗 HHV-6 抗体価を測定し、Real-time PCR 法によって唾液中 HHV-6 DNA レベルを測定した。年齢との関連を調べることに加えて、交絡因子としてのボディマス指数、喫煙習慣、アルコール摂取との関連を調べた。

3) 結果

50 歳以上の被験者で HHV-6 抗体の血清陽性率に有意な減少があり、年齢は抗 HHV-6 抗体価と有意に負の相関があった。年齢および唾液中の HHV-6 DNA レベルも有意に負の相関があったが、他の要因との有意な相関は無かった。

4) 結論

これらの結果は、HHV-6B の再活性化が加齢によって減衰することを示唆していた。

2. アルツハイマー病 (AD) における DNA メチル化変化の検討

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。

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 メチル化量が増加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 で大きく増加しており、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。現在、これらのメチル化と加齢との関係および AD 発症に与える影響などに関する研究を進めている。

3. 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 α 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 α 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 α 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 α 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 α のリン酸化によって上昇することが知られる ATF3 及び eIF2 α 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、うつ病患者では健康人と比較し、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 α のリン酸化が生じていることを示し、eIF2 α 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 α 脱リン酸化能が低下し、eIF2 α 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 α 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。

「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。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。

オープンキャンパスにおける発表には、昨年よりも多くの受験生と父兄が集まり、非常に熱心に話を聞いてもらった。本学の研究への姿勢を理解してもらう上で役立つことを期待している。

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) 小林伸行, 品川俊一郎. 【認知症の遺伝子研究のこれまでとこれから】総論 認知症のエビジェネティクス研究. 老年精医誌 2019; 30(11): 1208-12.

III. 学会発表

- 1) 小林伸行, 嶋田和也, 西山寿子, 山内貴史, 須賀万智, 柳澤裕之, 近藤一博. (ポスター) 加齢によるヒトヘルペスウイルス (HHV-) 6 及び HHV-7 再活性化の減弱. 第 67 回日本ウイルス学会学術集会. 東京, 10 月.
- 2) 嶋田和也, 小林伸行, 岡直美, 高橋麻弓, 近藤一博. (ワークショップ 3-1: Herpesvirus 2) ヒトヘルペスウイルス 6B (HHV-6B) 前初期遺伝子 IE2 とスプライシング関連因子 SART3 による ie1/ie2 遺伝子の転写後調節. 第 67 回日本ウイルス学会学術集会. 東京, 10 月.
- 3) 岡直美, 小林伸行, 近藤一博. (口頭) イミダゾールジペプチドの抗疲労メカニズムの解明-カルノシンとアンセリンの機能の相違-. 第 15 回日本疲労学会総会・学術集会. 大阪, 5 月.
- 4) 小林伸行, 西山寿子, 岡直美, 近藤一博. (ポスター) 一般労働者における時間外労働時間の増加による唾液中ヒトヘルペスウイルス (HHV-) 6 及び HHV-7 DNA 量の低下. 第 15 回日本疲労学会総会・学術集会. 大阪, 5 月.
- 5) 嶋田和也, 小林伸行, 岡直美, 高橋麻弓, 近藤一博. Post-transcriptional regulation of human herpesvirus 6 immediate-early 1 and 2 genes by Immediate-Early 2 and splicing factor SART3. 第 33 回ヘルペスウイルス研究会. 那覇, 6 月.
- 6) 嶋田和也, 小林伸行, 岡直美, 高橋麻弓, 近藤一博. (ポスター) ヒトヘルペスウイルス 6 前初期遺伝子産物 IE2 とスプライシング関連因子 SART3 の相互作用による ie1/ie2 遺伝子領域の転写後調節. 第 136 回成医会総会. 東京, 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：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による感染防御効果の解析

肺炎球菌は市中肺炎の主な起因菌であり、時に小児及び高齢者を中心に敗血症や髄膜炎などの侵襲性肺炎球菌感染症（IPD）を引き起こす。肺炎球菌は莢膜ポリサッカライドの構成の違いにより、約100種類の血清型に分類される。現行ワクチンは、13または23種類の血清型のポリサッカライドを抗原として用いている。小児での現行ワクチンの定期接種導入によりIPD罹患率の低下が認められたものの、近年、現行ワクチンに含まれない血清型によるIPDが増加している。そのため、多くの肺炎球菌に対応可能なユニバーサルワクチンの開発が求められている。当講座では、全ての肺炎球菌がもつ肺炎球菌蛋白を抗原とし、強力な免疫賦活作用のある糖脂質をアジュバントとして用いた新規肺炎球菌ワクチンの感染防御効果を解析するとともに、防御免疫機構の解析を行った。その結果、新規ワクチンは幅広い血清型の肺炎球菌に対して感染防御効果をもたらすことが示唆された。

II. 成人のIPD由来菌株の細菌学的解析

現行の肺炎球菌ワクチンはポリサッカライドを抗原としたワクチンで、23価肺炎球菌ポリサッカライドワクチン（PPSV23）及び13価肺炎球菌結合型ワクチン（PCV13）があり、それぞれ65歳以上成人及び小児で定期接種されている。厚生労働科学研究費「成人の侵襲性細菌感染症サーベイランスの充実化に資する研究班」では、成人のIPDの発生动向と原因菌の血清型などの細菌学的特徴の関連性を解析している。本研究班の分担研究として、国立感染症研究所の常博士とともに、成人IPD症例から分離した菌株を用いて、肺炎球菌表面蛋白A（Pneumococcal surface protein A: PspA）のclade解析を行った。PspAは、3つのfamilyに分類され、family 1にはclade 1とclade 2, family 2にはclade 3,

clade 4とclade 5, family 3にはclade 6が存在する。今年度は2018年に成人IPD症例から分離された387株のPspAのclade解析を行い、cladeを決定した。本研究にて血清型分布のみならず、PspA clade分布にも変化がおきていることが示唆された。今後もPspA clade分布の推移の解析が必要と考えられる。

III. ユニバーサル肺炎球菌ワクチンの開発

小児での現行肺炎球菌ワクチンの定期接種導入によりIPD罹患率の低下が認められたものの、近年、非ワクチン血清型によるIPDが増加している（血清型置換）。小児IPDでの血清型置換は成人にも影響を及ぼし、成人IPDにおいても血清型置換が進んでいる。そのため、肺炎球菌に対して幅広い感染防御効果をもたらす新規ワクチンの開発が求められている。私達は、産学連携で新規肺炎球菌ワクチンの開発に取り組んでいる。私達の開発した新規ワクチンはPspAをワクチン抗原とし、大部分の肺炎球菌のPspA cladeをカバーしている。本研究での解析の結果、新規ワクチンは血清型に依存しない幅広い感染防御効果をもたらすことが示唆された。私達が開発した新規肺炎球菌ワクチンは、ユニバーサル肺炎球菌ワクチンとしての有用性が期待される。

IV. 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

バイオフィーム形成細菌である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。第一に黄色ブドウ球菌のバイオフィーム内にRNAが存在することを見出した。この細胞外RNAは多糖や壁タイコ酸と結合することでバイオフィーム内に局在していた。さらに、ヒト血液から抽出したRNAがin vitroの血管内カテーテルのモデルでバイオフィーム形成を促進することを見出した。第二に、細胞壁結合タンパク質であるSasGは、従来からの報告とは異なる機序によりバイオフィーム形成を促進していることを見出した。第三に、納豆菌が黄色ブドウ球菌に対する発育阻止効果を有することを見出した。その効果は、黄色ブドウ球菌の保有する自己分解酵素の活性を介している可能性を見出した。また、次世代シーケンサーの解析により、納豆菌の芽胞形成亢進と運動性低下が関与する可能性を見出した。第四に、グルコース誘導体が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を抑制するだけでなく、抗菌薬の感受性を改善させることを見出した。

V. トランスグリコシラーゼ遺伝子の欠損が MRSA の抗菌薬感受性に与える影響

細菌のトランスグリコシラーゼは、細胞壁を分解することで細胞分裂に関わる酵素であるが、多様な表現型に関与することが複数の菌種で報告されている。本研究では、MRSA が保有する2つのトランスグリコシラーゼである *IsaA* と *SceD* に着目し、その機能を解析した。*isaA* と *sceD* の遺伝子欠損株を作製し、各株の抗菌薬感受性を調べたところ、*isaA* 欠損株では β -ラクタムに対する耐性が野生株と比較して顕著に低下し、オキサシリンの最小発育阻止濃度は野生株の1/256~1/64であった。また、プラスミド相補実験により、*isaA* 欠損株においてはMRSAにおける主要な耐性因子である *mecA* の発現レベルに関わらず β -ラクタム感性化が誘導されることが明らかになった。以上の結果は、*IsaA* がMRSAによる感染症の難治化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新たな標的分子となり得ることを示唆している。

VI. 休眠移行メカニズムの解析

生きているが培養できない、休眠状態の細菌は、通常の培養法で培養できないため、細菌学的検査で検出できなくなる可能性があり、临床上問題となりうる。病原細菌を含む多くの細菌がストレス暴露(低温や栄養飢餓、抗菌剤等)により、休眠状態になることが知られているがその機序は不明なところが多い。腸管出血性大腸菌を含むグラム陰性菌について、低温・低栄養ストレスに暴露されると休眠状態になる株とならない株があることを見出した。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、酸素呼吸によりペリプラズム内に生じたヒドロキシラジカルが、細胞死を引き起こすことのために培養できないことが明らかになった。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。

VII. バイオフィーム離脱細菌の解析

バイオフィームからの菌の離脱は、生体内において新たな部位への感染を引き起こし、感染の悪化に関与していると考えられる。これまで、黄色ブドウ球菌バイオフィームから離脱した菌は、好中球による貪食・殺菌に抵抗性を示すこと、マウス感染モデルにおいて血中菌数・臓器内菌数が高く、マウス生存率を優位に低下させ、高い病原性を保持していることを見出した。本研究では、さらに離脱細菌の性

状について、カタラーゼの発現により H_2O_2 に抵抗性を持つこと、アミノグリコシド系抗菌薬への感受性が低下していることを明らかにした。このことから、離脱細菌は浮遊細菌と異なる性状を有し、バイオフィームからの菌の離脱は、感染を悪化させる可能性が示唆された。

「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、112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」においてもテ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5名を受け入れ、多岐にわたる研究指導を行った。またMD-PhDコースの学生を2名受け入れ研究指導を行った。指導した医学科生が第136回成医会総会にてポスター発表を行い、優秀ポスター発表賞を受賞した。

看護学科(国領校)2年次学生に微生物学、看護専門学校(新橋)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名の研究指導を行った。

2. 研究について

昨年度に引き続き、基礎細菌学的研究、感染免疫学的研究及びワクチンの開発研究を行った。学内の研究室(呼吸器内科、内視鏡科、感染制御科、総合医科学研究センター等)及び学外の研究機関(国立感染症研究所、大阪大学、東北大学、千葉大学、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、真菌感染症の感染防御機構の解明に関する研究等に関して、合計6報の英文原著論文を発表した。そのなかには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補助金、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) Yonemoto K, Chiba A, Sugimoto S, Sato C, 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.
- 2) Abe M, Nakamura S, Kinjo Y, Masuyama Y, Mitsuyama J, Kaku M, Miyazaki Y. Efficacy of T-2307, a novel arylamidine, against ocular complications of disseminated candidiasis in mice. *J Antimicrob Chemother* 2019; 74(5) : 1327-32.
- 3) Okai C, Itani Y, Furuta A, Mizunoe Y, Iwase T. Rapid identification and quantification of *Lactobacillus rhamnosus* by real-time PCR using a TaqMan probe. *Jpn J Infect Dis* 2019; 72(5) : 323-5.
- 4) Lopes AA, Yoshii Y, Yamada S, Nagakura M, Kinjo Y, Mizunoe Y, Okuda K. Roles of lytic transglycosylases in biofilm formation and β -lactam resistance in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2019; 63(12) : e01277-19.
- 5) Ueno K, Yanagihara N, Otani Y, Shimizu K, Kinjo Y, Miyazaki Y. Neutrophil-mediated antifungal activity against highly virulent *Cryptococcus gattii* strain R265. *Med Mycol* 2019; 57(8) : 1046-54.
- 6) Kunoh T, Morinaga K, Sugimoto S, Miyazaki S, Toyofuku M, Iwasaki K, Nomura N, Utada AS. Polyfunctional nanofibril appendages mediate attachment, filamentation, and filament adaptability in *Leptothrix cholodnii*. *ACS Nano* 2020; 14(5) : 5288-97. Epub 2019 Dec 5.

II. 総説

- 1) 佐藤主税, Memtily N, 佐藤真理, 杉本真也. 親水環境での電子顕微鏡：クライオ電顕と ASEM 組織観察。表面と真空 2019; 62(4) : 198-204.

III. 学会発表

- 1) 田嶋亜紀子, 金城雄樹. (ポスター) バイオフィルム dispersed 細菌の病原性. 第 92 回日本細菌学会総会. 札幌, 4 月.
- 2) 大石和徳, 常 彬, 大西 真, 金城雄樹. (ポスター)

わが国における 12F 血清型による成人侵襲性肺炎球菌感染症の臨床像. 第 92 回日本細菌学会総会. 札幌, 4 月.

- 3) 金城雄樹. (シンポジウム 04: 脂質を介した感染と共生の制御) 糖脂質は肺炎球菌感染に対するワクチンの防御効果を誘導する. 第 92 回日本細菌学会総会. 札幌, 4 月.
- 4) 阿部雅広, 金城雄樹, 上野圭吾, 賀来満夫, 宮崎義継. (口頭) ステロイド投与下の免疫抑制マウスにおける腸管からの *Candida* 属播種モデル構築に関する研究. 第 93 回日本感染症学会総会・学術講演会. 名古屋, 4 月.
- 5) 奥田賢一, 金城雄樹. (口頭) メチシリン耐性黄色ブドウ球菌のトランスグリコシラーゼはバイオフィルム形成と薬剤耐性に関与する. 第 67 回日本化学療法学会総会. 東京, 5 月.
- 6) 金城雄樹, 大石和徳. (ベーシックレクチャー 5) 肺炎球菌感染症とワクチン. 第 67 回日本化学療法学会総会. 東京, 5 月.
- 7) 林崎浩史, 高塚翔吾, 川久保俊, 竹山春子, 川上和義, 大石和徳, 宮崎義継, 金城雄樹. (口頭) 糖脂質アジュバントを用いた肺炎球菌ワクチンの抗体産生誘導及び感染防御機構の解明. 日本比較免疫学会第 31 回学術集会・第 30 回日本生体防御学会学術総会. 福岡, 9 月.
- 8) 高塚翔吾, 林崎浩史, 犬飼達也, 山越 智, 梅山 隆, 星野泰隆, 上野圭吾, 阿部雅広, 宮崎義嗣. (ポスター) インフルエンザ続発性肺炎アスペルギルス症モデルの確立と重症化メカニズムに関する研究. 第 63 回日本医真菌学会総会・学術集会. 千葉, 10 月.
- 9) 千葉明生, 金城雄樹. (口頭) 黄色ブドウ球菌のバイオフィルム形成における細胞外 RNA の重要性. 第 68 回日本感染症学会東日本地方学術集会・第 66 回日本化学療法学会東日本支部総会合同学会. 仙台, 10 月.
- 10) 金城雄樹, 常 彬, 大西 真, 大石和徳. (口頭) 成人侵襲性肺炎球菌症例由来菌株の血清型及び PspA 型の解析. 第 68 回日本感染症学会東日本地方学術集会・第 66 回日本化学療法学会東日本支部総会合同学会. 仙台, 10 月.
- 11) 寺澤友梨香, 杉本真也, 金城雄樹. (ポスター) 細菌のアミロイド線維形成を制御するペリプラズム局在プロテアーゼの発見. 第 136 回成医会総会. 東京, 10 月.
- 12) Hayashizaki K, Takatsuka S, Kawakubo S, Kamii Y, Takahashi Y, Kawakami K, Kubo M, Kinjo Y. (Workshop10: Regulation of B Cell Development, Activation and Function) The protein and glycolipid vaccine induce long-term protection against pneumococcal infection through differentiation of follicular helper NKT cells. 第 48 回日本免疫学会学術集

会、浜松、12月。

- 13) 杉本真也, 山中邦俊, 小椋 光, 金城雄樹. (ポスター) ペリプラズム局在プロテアーゼによる細菌のアミロイド線維形成の制御機構. 第42回日本分子生物学会年会. 福岡, 12月.
- 14) 金城雄樹, 常 彬, 丸山貴也, 藤倉裕之, 砂川富正, 西順一郎, 渡邊 浩, 鈴木 基, 大石和徳. (口頭) 成人の侵襲性肺炎球菌症例から分離した菌株の血清型及び Pneumococcal surface protein A (PspA) 型分布解析. 第23回日本ワクチン学会学術集会. 東京, 12月.
- 15) Sugimoto S, Yamanaka K, Ogura T, Kinjo Y. (Poster) The DnaK/Hsp 70 system modulates the activity of AAA + protease ClpXP. Keystone Symposia: AAA + Proteins: From Atomic Structures to Organisms (A5). Tahoe City, Jan.
- 16) 奥田賢一, Lopes AA, 吉井 悠, 山田聡美, 永倉茉莉, 水之江義充, 金城雄樹. (ポスター) MRSA におけるトランスグリコシラーゼ遺伝子の欠損は mecA 発現レベルに関わらず β -ラクタム感受性を誘導する. 第93回日本細菌学会総会. 名古屋, 2月.
- 17) 川久保俊, 高塚翔吾, 林崎浩史, 竹山春子, 大石和徳, 宮崎義継, 金城雄樹. (ポスター) ナチュラルキラー T 細胞の活性化を介した肺炎球菌蛋白ワクチンの免疫学的解析. 第93回日本細菌学会総会. 名古屋, 2月.
- 18) 田嶋亜紀子, 金城雄樹. (ポスター) バイオフィルム遊離細菌における好中球貪食回避. 第93回日本細菌学会総会. 名古屋, 2月.
- 19) 千葉明生, 金城雄樹. (ポスター) メチシリン耐性黄色ブドウ球菌に対する納豆菌の抗菌活性. 第93回日本細菌学会総会. 名古屋, 2月.
- 20) 金城雄樹. (ワークショップ WS01: 多角的な研究アプローチで再考する肺炎球菌感染症-疫学からワクチン・治療法まで-) 肺炎球菌蛋白ワクチンによる免疫応答の解析. 第93回日本細菌学会総会. 名古屋, 2月.

V. その他

- 1) 奥田賢一. 最新の技術やニュースの紹介: バイオフィルム形成阻害試験自動化システム. 日本バイオフィルム学会会報 2019; 4: 7.
- 2) 杉本真也. イベント参加報告: 第92回日本細菌学会総会. 日本バイオフィルム学会会報 2019; 5: 5.

熱帯医学講座

講座担当教授: 嘉禎 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. 芽殖孤虫の導入とマウスでの感染性

芽殖孤虫は、成虫が確認されていない条虫の幼虫形(孤虫)で、“わさびの根のよう”に芽が分枝したような形態を呈して人体内で増殖する。初症例は1905年に飯島 魁によって報告されている。以来、これまで世界で21例ほどしか報告がないが、多くの例で死の転帰をとっている。本邦での症例は7例(推定感染地は東京3例, 京都と熊本で2例づつ)と比較的多く、最新症例は虎ノ門病院から報告されている(青島正大他. 日胸疾患会誌 1989)。成虫はもとより生活環, 感染経路が全く明らかになっていないが、芽殖孤虫症の病態は次のようにまとめられる。すなわち、皮下を始め、骨を含む全身の臓器で孤虫が無秩序に分枝あるいは出芽などによって増殖・分裂し、時として転移する。現行の抗寄生虫薬が功を奏さない。我々は世界で唯一、患者より分離された孤虫を維持してきた国立科学博物館より分与を受け、貴重な種の維持を分担する中で以下の様な事柄を確認した。1. マウス腹腔内への移植後2ヶ月程で腹腔内で遊離した状態で増殖・分裂して個体数を増やす。2. 時に腹膜, 横隔膜, 肝臓および肺に病巣を認める。3. 組織学的に病巣内に孤虫は観察されないが、孤虫の成分と考えられる物質周囲に円形細胞を主体とする細胞浸潤を認める。4. 3ヶ月ほど培養液中で維持しても増殖・分裂しないが、マウス腹腔内に移植すれば個体数を増やす。5) 孤虫を2分割し、その断片をマウス腹腔内に移植しても増殖する。今後、本培養系および動物実験系を用いて、孤虫の増殖・分裂様式を明らかにし、また治療薬の開発を行う予定である。

II. ウイルス媒介蚊のゼノモニタリングを指向した vDNA-LAMP (virus-derived DNA -loop-mediated isothermal amplification) 法の開発

Dengue熱やジカ熱は、蚊媒介性のウイルスによる感染症である。これらの蚊媒介性ウイルス感染症の包括的なコントロールには、蚊におけるウイルス保有状況を正確かつリアルタイムに明らかにすること

が重要である。この蚊を対象とした病原体保有調査は、ゼノモニタリングと呼ばれ、フィラリア等の寄生性蠕虫の媒介蚊において多くの成果が得られている。一方、蚊媒介性ウイルスの主たるものはそのほとんどがRNAウイルスであり、ゲノムRNAは容易に分解される。よって、野外で採集された蚊サンプルでのRNAの保存性の問題から、PCR等の遺伝子増幅による蚊媒介性ウイルスの検出はこれまで極めて困難であった。

2016年に、デングウイルスおよびチクングニアウイルスに感染した昆虫細胞および蚊の体内において、ウイルス由来のDNAが産生されていることが報告され、vDNAと命名された(Goic B, et al. Nat Commun 2016)。vDNAは、本来のRNAウイルスの生活環には存在しないものであり、蚊細胞内の内在性逆転写酵素によって、ウイルスRNAを鋳型に合成されると考えられている。合成されたvDNAは、RNAi経路を介して蚊体内のウイルス量の調節を担っていることも示唆されている。

本研究は、ウイルス感染蚊体内でvDNAが産生される事実を利用し、RNAに代わり、vDNAを検出対象とした新規のゼノモニタリング法を確立することを目的とするものである。デングウイルス2型およびジカウイルスを蚊由来培養細胞であるC6/36細胞に感染させ、細胞からDNAを抽出した。同様に、これらのウイルスを人工吸血によりネッタイシマカに感染させ、蚊個体からDNAを抽出した。デングウイルス2型およびジカウイルスのゲノム配列情報をもとにプライマーを設計・最適化し、これらのプライマーにより等温遺伝子増幅法であるLAMP法を実施したところ、いずれの実験でもウイルス由来のDNAの増幅を認めた。

次いで、このvDNA-LAMP法の野外実証試験をおこなった。アフリカで最大のデング熱流行地である西アフリカ・ブルキナファソにおいて、同意取得済の約1,000世帯(都市部・都市近郊・農村部の3地点)にて蚊(ヤブカ)の定点採集を実施した。採集した蚊は、シリカゲル入りのチューブ内で乾燥した状態で保存した。世帯ごとにプールした蚊検体からDNAを抽出し、それらをテンプレートとしてデングウイルス2型のvDNA-LAMP法を実施した。その結果、48%の世帯にvDNA陽性ヤブカが存在したことが明らかとなった。これらの結果から、vDNAとLAMP法を組み合わせることで、RNAを取り扱うこと無くDNAレベルでのゼノモニタリングが可能であることが示された。

Ⅲ. SFTS(重症熱性血小板減少症候群)ウイルス由来vDNAを指標にした新規マダニ疫学調査法の開発

SFTSは、2011年に中国で初めて報告されたブニヤウイルス科フレボウイルス属に分類されるRNAウイルスによるマダニ媒介性感染症である。現在も、中国・韓国・日本を中心に猛威を振るっており、これまで8,000症例以上が報告され、致死率は6.4~20.9%で推移している。SFTSウイルス拡散状況の把握には、野外生息マダニのSFTSウイルス保有率調査が重要であるが、野外採集マダニからのRNAウイルス検出は、RNAの安定維持に労力やコストを費やす。そこで本研究では、近年、デングウイルスやチクングニアウイルスで相次いで報告されているRNAウイルスのDNAフォーム(vDNA)を指標にすることで、より正確な評価を可能とする新規疫学調査法の開発に向けて、野外生息マダニからのSFTSウイルス由来vDNAの検出を試みた。

SFTS死亡患者発生地域である九州地方を対象地域とし、2018年と2019年の2年間で患者発生地域近隣の20ヶ所でFlagging法により合計2,024匹のマダニを採集し、エリアごとにプール化(1~10匹)した。DNAを抽出後、vDNA-LAMP法にてSFTSウイルスのDNAフォームの検出を試みた。その結果、379サンプルのうち、11サンプルにてSFTSウイルス由来vDNAが検出された。SFTS流行地域から採集したマダニからのSFTSウイルス由来vDNA検出に成功したことで、現在、検出感度や利便性における他手法との比較を行うことによりマダニ疫学調査への応用の妥当性を検討している。

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・匂いが必要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、これら要素の相乗効果が示唆されている。よって、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。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。

蚊の吸血を促進する因子として、吸血標的の赤血

球由来のATPが古くから知られており、さらに蚊は吸血標的の血漿のみでは吸血を行わないことが報告されていた。本研究において、ATPに血漿を添加して蚊に与えたところ、ATPのみを擬似吸血させた際に比較して、吸血を行った個体数、吸血度が共に減少した。この現象は、マウスとウサギの血液由来の血漿を用いた時に各々観察されたことから、血漿には蚊の吸血を抑制する普遍的な因子が存在することが示唆された。血漿の吸血抑制効果は、血漿を煮沸した後に遠心して得た上清のみを用いた時にも観察されたことから、非タンパク性の因子が吸血抑制に貢献すると予想された。さらに逆相カラムを用いたHPLCで煮沸血漿上清を分画し、各分画にATPを添加し蚊に添加したところ、親水性画分に吸血抑制活性を持つ因子が存在することが判明した。この親水性画分には多くの因子が含まれており、吸血抑制活性因子の実体はこれから同定する必要があるが、蚊は血液中に混在する吸血を正と負に制御するシグナルを各々味覚で感知し、文脈に応じて情報処理をしていると考えられる。

〔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、蠕虫免疫学、およびウイルス学を加えた陣容になっている。衛生動物学については、病原体媒介節足動物のみならず、創傷治療等に使用されるウジ虫治療や法昆虫学など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。最終年度を迎えたAMEDの大型プロジェクト研究費により、専従の研究補助員1名が参画し、衛生動物学の研究遂行体制が強化された。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。前年度に導入した、媒介蚊種におけるCRISPR/Cas9によるゲノム編集技術の応用が軌道に乗り、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ている。また、長年共同研究を実施している西アフリカ・ブルキナファソにおいて、国立ワガ第一大学に設置した本学サテライトラボを

積極的に活用している。この共同研究から生まれた、媒介蚊側から流行状況を推測する新規方法（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）は、蚊媒介性感染症の新しいコントロール法として注目されている。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「免疫と生体防御ユニット」を担当した。寄生虫症自体はマイナーな鑑別疾患でありながら、何れの診療科にも患者が現れる可能性があるストレ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（特に原虫の生鮮標本の観察等）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1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) Endo Y, Onodera A, Obata-Ninomiya K, Koyama-Nasu R, Asou H, Ito, Yamamoto T, Kanno T, Nakajima T, Ishiwata K, Kanuka H, Tumes D, Nakayama T. *Acc1 determines memory potential of individual CD4⁺ T cells by regulating de novo fatty acid biosyn-*

thesis. Nat Metab 2019; 1(2) : 261-75.

- 2) Takeuchi T, Tamura M, Ishiwata K, Hamasaki M, Hamano S, Arata Y, Hatanaka T. Galectin-2 suppresses nematode development by binding to the invertebrate-specific galactose β 1-4fucose glycoepitope. Glycobiology 2019; 29(6) : 504-12.
- 3) Pillai MR, Mihi B, Ishiwata K, Nakamura K, Sakuragi N, Finkelstein DB, McGargill MA, Nakayama T, Ayabe T, Coleman ML, Bix M. Myc-induced nuclear antigen constrains a latent intestinal epithelial cell-intrinsic anthelmintic pathway. PLoS One 2019; 14(2) : e0211244.
- 4) Hoshina T, Horino T, Saiki E, Aonuma H, Sawaki K, Miyajima M, Lee K, Nakaharai K, Shimizu A, Hosaka Y, Kato T, Sato F, Nakazawa Y, Yoshikawa K, Yoshida M, Hori S, Kanuka H. Seroprevalence and associated factors of toxoplasma gondii among HIV-infected patients in Tokyo: a cross sectional study. J Infect Chemother 2019; 26(1) : 33-7.
- 5) 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.

III. 学会発表

- 1) 嘉穂洋陸. 寄生虫感染モデルマラリア温故知新. 第8回実験動物科学シンポジウム東京, 10月.
- 2) 石渡賢治. 腸管寄生虫症. 第22回日本臨床腸内微生物学会総会・学術集会. 東京, 9月.
- 3) 青沼宏佳, 櫻井達也, Badolo A, 嘉穂洋陸. ウイルス媒介蚊のゼノモニタリングを指向したvDNA-LAMP法の開発. 第12回LAMP研究会. 東京, 1月.
- 4) 佐久間知佐子, 嘉穂洋陸. (Poster) The role of Transient-receptor-potential-like (TRPL) in blood sucking behavior of *Aedes aegypti*. 日本比較生理生化学会第41回東京大会. 東京, 11月.
- 5) 佐久間知佐子, 嘉穂洋陸. (口頭) 蚊の吸血を正と負に制御する味覚受容機構の解明. 第64回応用動物昆虫学会大会. 名古屋, 3月. (みなし開催)
- 6) Ichimura H, Sakuma C, Kanuka H. Transgenerational effects on antibacterial immunity by inducing short-term blood host adaptation of yellow fever mosquito, *Aedes aegypti*. Integrated Insect Immunology: Controlling Infections (Jacques Monod Conference). Roscoff, June.

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：山内 貴史 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. 架橋型アクリル酸系水溶性高分子化合物を取り扱う労働者に発生した呼吸器疾患に関する研究
架橋型アクリル酸系水溶性高分子化合物を製造する工場で肺障害が多発した。当該物質ならびに有機合成化合物の粉じん吸入による肺障害は報告例がなかったことから、労災疾病臨床研究事業費補助金を受け、実験と疫学の両面から検証する研究を実施した。ラットを用いた曝露試験と定期健康診断結果の後方視的分析を行い、当該物質を日常的に高濃度に吸入しつづけたことによって肺障害が生じたことを支持する結果を得た。

II. 実験医学

1. 透過型電子顕微鏡 (TEM) を用いた PAMAM dendrimer 曝露影響の分析
分岐構造を持つ樹状高分子である PAMAM dendrimer ethylenediamine core (dendrimer) が小核誘発作用を有することを明らかにしてきた。本年は、チャイニーズハムスター由来肺線維芽細胞 (CHL/IU 細胞) に小核を誘発する条件で dendrimer を曝露し分析した。その結果、細胞の内部構造の変化および付着等の影響は TEM を用いた分析では観られなかった。

2. エネルギー分散形 X 線分析装置 (EDS) による細胞内の元素分析
酸化アルミニウムナノ粒子 (Al_2O_3), 酸化セリウムナノ粒子 (CeO_2), 酸化亜鉛ナノ粒子 (ZnO) を各々曝露した CHL/IU について、TEM および走査型電子顕微鏡 (SEM) を用いて、細胞内への取り込みと付着の有無等を分析した。また、EDS による細

胞内元素分析を行った。Al₂O₃およびCeO₂について、SEMにより細胞内部での局在が観られた。さらに、EDSを用いた分析の結果、細胞内の局在部位においてアルミニウムおよびセリウム等の元素の存在が確認できた。一方、ZnOについては、ROSの増加が検出され細胞が酸化ストレスを受けていると考えられたが、Zn²⁺の細胞内局在は同定されなかった。またEDSによる細胞内元素分析においても亜鉛の局在は同定されなかった。

3. 金属酸化物ナノ粒子の解析

ZnO ナノ粒子をヒトケラチノサイトに曝露させ、放出される細胞外小胞について解析している。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ZnO ナノ粒子曝露細胞由来EV 特異的なバンドが観察された。これをピッキングし、質量分析計で分析すると、ケラチン1や10などの分化型ケラチンがヒットしたため、現在ZnO ナノ粒子がヒトケラチノサイトに対して細胞分化を誘導する可能性について検討している。

4. 細胞外分泌小胞 (Extracellular vesicles: EV) の細胞移動能に与える影響の解析

細胞外分泌小胞は環境の変化に応じて細胞から分泌される組成が変化し、細胞間の情報伝達に関与すると考えられている。ヒト大腸がん由来HT29細胞が放出するEVが、ヒトの正常細胞であるHaCaTの移動能に及ぼす影響をスクラッチアッセイにより調べたところ、移動能の抑制が観察された。この効果は抗がん剤のエトポシドで処理したHT29細胞が放出するEVではみられなかった。それぞれのEVの成分を比較解析し、クラスリン重鎖がエトポシドで処理したHT29細胞が放出するEV中で増加していることが判明した。

5. 芳香族炭化水素受容体活性化が引き起こすフォスホリパーゼA2発現誘導

芳香族炭化水素受容体AhRはフォスホリパーゼcPLA2aを介して生体に影響を及ぼすことが判明していた。同様の役割を担うフォスホリパーゼA2が存在するか探索し、Pnpla7、Pnpla2、Pla2g7はcPLA2aと同様の発現パターンを示すことが明らかになった。cPLA2a欠損を相補すると考えられるフォスホリパーゼは見つからなかった。

6. 亜鉛欠乏症における胸腺萎縮に関する機序

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。亜鉛欠乏症の生体影響として胸腺萎縮が報告されているが、その機序は解明されていない。そこで、亜鉛欠乏症の胸腺萎縮（脂肪化）の機序を解明するために、脂肪染

色、脂肪化関連遺伝子（PPAR- γ ）、胸腺細胞の分化に伴う遺伝子（IL-7、SCF、TSLP）を検討した。その結果、亜鉛欠乏ラットの胸腺は脂肪化が進んだ影響で胸腺細胞（DN2~DN4）を成熟させるIL-7の発現が減少し、CD4⁺；CD8⁻細胞を増加させることが示唆された。

7. 高気圧作業における減圧ストレスの研究

潜水や圧気潜函作業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。

Ⅲ. 疫学・EBM・調査・情報処理

1. 過重労働と業務上の事故に関する疫学研究

労働者3万人を対象とした1年間のフォローアップ調査を実施した。過当たり労働時間が61時間以上、抑うつ傾向あり、およびヒヤリハット経験ありの者は有意に多くのフォローアップ期間中の事故を報告した。労働時間の抑制、抑うつ傾向のある労働者に対する気づきと適切な対応、およびヒヤリハット事例の集積・共有などにより、業務中の事故を未然に予防できる可能性が示唆された。

2. 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、2004~2013年度の神経線維腫症2型（NF2）の新規申請患者のうち就労・就学世代について、社会的非自立生活状態に関わる要因を分析した。NF2患者の8割は社会的に自立した状態を保持できている一方、半身麻痺、失明、難聴などが社会的自立を妨げていることが明らかになった。

3. 異食症および過食症に対するポラプレジンクの効果

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

ポラプレジンの有効性を検証する臨床試験を実施した。

5. 糖尿病合併症発症に対するレガシー効果の解析

リアルワールドの2型糖尿病患者において、糖尿病合併症発症に対するレガシー効果の大きさと持続時間を後ろ向きコホート研究にて解析した。レガシー効果は15~20年で消失することが示唆され、その効果は糖尿病網膜症が最大であり、次に糖尿病性腎臓病が続き、心血管疾患が最も小さかった。合併症予防には14~19年間にわたる継続的な血糖管理が必要と考えられるが、細小血管症に対しては、特に過去10年間の血糖管理が重要である。

6. 2型糖尿病患者における食後高血糖の糖尿病網膜症発症に与える影響

実臨床下の2型糖尿病患者において、糖尿病網膜症発症に対する外来受診時の食後高血糖の影響を長期縦断研究にて評価した。さらに、その影響がHbA1c値および年齢により異なるかを調べた。朝食後および昼食後1~2時間の血糖値を食後高血糖の指標として用いた。外来受診時の食後高血糖は、年齢およびHbA1c値と独立して網膜症発症リスクとなり得るが、HbA1c < 7.0%群および60歳未満群において、より強く関連する可能性が考えられた。

「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「Evidence-based clinical practiceⅠ」、コース臨床医学Ⅱのユニット「食品衛生・食中毒」、「産業保健・職業病」、「予防医学」の講義・実習を担当した。講義については出席をモニタリングし、開講当初は比較的高い出席率であり、次第に減少して10%程度になることを確認している。実習は、学生からのアンケート回答を参考にして内容の改善を図ってきた。実習を効率化するとともに、実習に意見書作成を盛り込むなど内容の充実化を実現した。

2. 研究

架橋型アクリル酸系水溶性高分子化合物を取り扱う労働者に肺障害が発症したとの報告を受け、労災疾病臨床研究事業費補助金による研究を実施した。この研究では実験と疫学の両面から検証し成果を得た。

労災疾病臨床研究に加えて、実験的研究と疫学研究の2つ大きな枠組みの中で研究活動を行った。実

験的研究としては、金属酸化物ナノ粒子や分枝構造を持つ樹状高分子の変異原性、必須微量元素である亜鉛が欠乏することで生じる胸腺委縮の機序、芳香族炭化水素類曝露による毒性発現の機序、細胞に対する外来異物が及ぼす影響と細胞外分泌小胞の関係の解明、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が上がっている。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た。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Suka M, Yamauchi T, Yanagisawa H. Responses to persuasive messages encouraging professional help seeking for depression: comparison between individuals with and without psychological distress. *Environ Health Prev Med* 2019; 24(1): 29.
- 2) NCD Risk Factor Collaboration. Rising rural body-mass index is the main driver of the global obesity epidemic in adults. *Nature* 2019; 569(7755): 260-4.
- 3) Futagawa Y, Yanaga K, Kosuge T, Suka M, Isaji S, Hirano S, Murakami Y, Yamamoto M, Yamaue H. Outcomes of pancreaticoduodenectomy in patients with chronic hepatic dysfunction including liver cirrhosis: results of a retrospective multicenter study by the Japanese Society of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2019; 26(7): 310-24.
- 4) Yoshida S, Ito Z, Suka M, Bito T, Kan S, Akasu T, Saruta M, Okamoto M, Kitamura H, Fujioka S, Misawa T, Akiba T, Yanagisawa H, Sugiyama H, Koido S. Clinical significance of tumor-infiltrating T cells and programmed death ligand-1 in patients with pancreatic cancer. *Cancer Invest* 2019; 37(9): 463-77.
- 5) Suka M, Yamauchi T, Yanagisawa H. Persuasive messages can be more effective when repeated: a comparative survey for assessing depression help-seeking messages in Japanese adults. *Patient Educ Couns* 2020; 103(4): 811-8. Epub 2019 Nov 13.
- 6) Yamauchi T, Suka M, Nishigori C, Yanagisawa H. Evaluation of neurofibromatosis type 1 progression using a nationwide registry of patients who submitted claims for medical expense subsidies in Japan between 2008 and 2012. *Orphanet J Rare Dis* 2019;

14(1): 166.

- 7) Yamauchi T, Sasaki T, Takahashi K, Umezaki S, Takahashi M, Yoshikawa T, Suka M, Yanagisawa H. Long working hours, sleep-related problems, and near-misses/injuries in industrial settings using a nationally representative sample of workers in Japan. PLoS One 2019; 14(7): e0219657.
- 8) Yamauchi T, Suka M, Yanagisawa H. Help-seeking behavior and psychological distress by age in a nationally representative sample of Japanese employees. J Epidemiol 2019; 30(6): 237-43. Epub 2019 May 18.
- 9) Takao T, Matsuyama Y, Suka M, Yanagisawa H, Kasuga M. Analysis of the duration and extent of the legacy effect in patients with type 2 diabetes: a real-world longitudinal study. J Diabetes Complications 2019; 33(8): 516-22.
- 10) Takao T, Takahashi K, Yoshida Y, Kushiyama A, Onishi Y, Tahara T, Shimmei A, Kikuchi T, Suka M, Yanagisawa H, Iwamoto Y, Kasuga M. Effect of postprandial hyperglycemia at clinic visits on the incidence of retinopathy in patients with type 2 diabetes: an analysis using real-world long-term follow-up data. J Diabetes Investig 2019 Dec 7. [Epub ahead of print]

II. 総 説

- 1) 柳澤裕之, 木戸尊将, 山内貴史, 吉岡 亘, 大越裕人, 須賀万智. 【生活習慣病予防に向けた栄養素機能】微量元素(亜鉛)と生活習慣病. 医と薬学 2019; 76(11): 1623-27.
- 2) 山内貴史, 須賀万智, 柳澤裕之. 微量元素とサプリ. 腎臓内科 2020; 11(2): 203-9.
- 3) 望月 徹. 圧気土木作業における酸素の利用. 日臨高気圧酸素潜水医学会誌 2019; 16(1): 25-37.
- 4) 山内貴史, 須賀万智, 大越裕人, 柳澤裕之. 福祉の現場から 若年労働者におけるメンタルヘルス・自殺と援助希求行動. 地域ケア 2019; 21(13): 88-91.
- 5) 山内貴史, 竹島 正, 須賀万智, 柳澤裕之. 自殺統計の質の向上と, それを活用しての自殺対策の発展「自殺死亡率は本当に減少しているのか」という問いに, 公的統計は答えることができるのか. 自殺予防と危機介入 2019; 39(1): 41-4.
- 6) 与五沢真吾, 柳澤裕之. 国内外の産業医学に関する文献紹介 職業性ばく露と細胞外分泌小胞 エクソソームを中心として. 産業医ジャーナル 2019; 42(5): 100-3.
- 7) 木戸尊将, 石渡賢治, 須賀万智, 柳澤裕之. 日本から発信されたサイエンス No. 16 亜鉛欠乏ラットの

脾臓における Th2 細胞-M2 マクロファージ経路を介した炎症反応増強の機序. 消化器サイエンス 2019; 3(2): 105-8.

III. 学会発表

- 1) Suka M, Yamauchi T, Yanagisawa H. (Poster) Age-specific prevalence trends of overweight, underweight, hypercholesterolemia, and anemia over the decade 2007-2017 in Japanese female workers. 18th World Congress of the Academy of Human Reproduction. Dublin, Apr.
- 2) Suka M, Yamauchi T, Yanagisawa H. (Poster) Effectiveness of visual messages to promote help-seeking for depression. MEDINFO 2019. Lyon. Aug.
- 3) 須賀万智, 山内貴史, 柳澤裕之. (口頭) うつ病発症者の受診促進をめざしたメッセージの開発と評価: 繰り返し発信の有効性. 第78回日本公衆衛生学会総会. 高知, 10月.
- 4) 須賀万智, 柳澤裕之, 石川智久, 丸毛啓史. (口頭) 大学附属病院における治療と仕事の両立支援の導入と展開: 東京慈恵会医科大学の取り組み. 第57回日本医療・病院管理学会学術総会. 新潟, 11月.
- 5) Suka M, Kido T, Yamauchi T, Morimoto Y, Mochizuki S, Murata M, Yoshioka W, Yanagisawa H. Epidemiological and experimental studies on a new incident of lung diseases in Japanese workers handling carbomer powders. SOT (Society of Toxicology) 59th Annual Meeting and ToxExpo. Anahaime, Mar. (Virtual Meeting)
- 6) 須賀万智, 木戸尊将, 山内貴史, 森本泰夫, 望月慎一, 村田 克, 柳澤裕之. (口頭) 架橋型アクリル酸系水溶性高分子化合物取扱作業者に発生した呼吸器疾患に関する検討. 第90回日本衛生学会学術総会. 盛岡, 3月. (誌上開催)
- 7) Yamauchi T, Suka M, Yanagisawa H. (Poster) Help-seeking behavior and psychological distress among private and public employees in Japan: a large cross-sectional study using a nationally representative sample of the Japanese population. The 29th China-Korea-Japan Conference on Occupational Health. Nanjing, Apr.
- 8) 山内貴史, 須賀万智, 柳澤裕之. (口頭) 国民生活基礎調査におけるわが国の労働者の援助希求行動と心理的苦痛. 第43回日本自殺予防学会総会. 名古屋, 9月.
- 9) 山内貴史, 佐々木 毅, 高橋邦彦, 梅崎重夫, 高橋正也, 吉川 徹, 須賀万智, 大越裕人, 柳澤裕之. (ポスター) 長時間労働・睡眠問題と事故・ヒヤリハット: 多項ロジスティックモデルを用いた分析. 第30

回日本疫学会学術総会. 京都, 2月.

- 10) 大越裕人, 山内貴史, 須賀万智, 錦織千佳子, 柳澤裕之. (口頭) 本邦における臨床調査個人票から見た神経線維腫症2型患者の社会的自立状況. 第90回日本衛生学会学術総会. 盛岡, 3月. (誌上開催)
- 11) 山内貴史, 竹島 正, 植木美津枝, 橋本貢河, 廣田菜津子, 井原一成, 大越裕人, 須賀万智, 柳澤裕之. (口頭) 2009年以降の川崎市における自殺死亡者の行政区別の特徴. 第90回日本衛生学会学術総会. 盛岡, 3月. (誌上開催)
- 12) 与五沢真吾, 岩本武夫, 柳澤裕之. (口頭) 酸化亜鉛ナノ粒子曝露によりヒト角化細胞より放出される細胞外分泌小胞の解析. 第92回日本産業衛生学会. 名古屋, 5月.
- 13) 吉岡 亘, 遠山千春, 柳澤裕之. (口頭) ダイオキシン類が引き起こす胎児期・授乳期水腎症の病態と原因遺伝子の解明. 第92回日本産業衛生学会. 名古屋, 5月.
- 14) 吉岡 亘, 大越裕人, 木戸尊將, 柳澤裕之. (ポスター) 亜鉛欠乏食がラットの肝臓に及ぼす影響. 第90回日本衛生学会学術総会. 盛岡, 3月. (誌上開催)
- 15) Kido T, Hachisuka E, Suka M, Tsunoda M, Yanagisawa H. Effects of IL-4 administration or zinc supplementation on thymic fat in zinc-deficient rats. SOT (Society of Toxicology) 59th Annual Meeting and ToxExpo. Anaheim, Mar. (Virtual Meeting)
- 16) 木戸尊將, 吉井ひなの, 吉岡 亘, 柳澤裕之. (口頭) 亜鉛欠乏症における胸腺萎縮に関する機序 - IL-4投与と亜鉛補充の効果 -. 第26回日本免疫毒性学会学術年会. 北九州, 9月
- 17) 木戸尊將, 蜂須賀英梨, 須賀万智, 柳澤裕之. (口頭) 亜鉛過剰摂取による尿管閉塞性腎症進展の機序に対するロサルタンカリウムの効果. 第90回日本衛生学会学術総会. 盛岡, 3月. (誌上開催)
- 18) 関 良子, 須賀万智, 柳澤裕之. (ポスター) 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. 第92回日本産業衛生学会. 名古屋, 5月.
- 19) 蜂須賀英梨, 木戸尊將, 須賀万智, 柳澤裕之. (口頭) 亜鉛過剰摂取の赤血球膜脆弱性に対する影響. 第90回日本衛生学会学術総会. 岩手, 3月. (誌上開催)
- 20) 望月 徹, 池田知純, 柳澤裕之. (口頭) ドップラー気泡検知法を用いた圧気潜函作業のサポート. 第54回日本高気圧環境・潜水医学会学術総会. 東京, 6月.

福永龍繁, 村上義孝, 安村誠司, 柳澤裕之, 山本秀樹, 横田裕行, 吉池信男監修. 公衆衛生がみえる2020-2021. 東京: メディックメディア, 2020.

IV. 著 書

- 1) 医療情報科学研究所編, 安藤雄一, 石川雅俊, 今村知明, 大磯義一郎, 大嶽浩司, 岡本悦司, 尾崎米厚, 小澤 温, 尾島俊之, 兼板佳孝, 川上憲人, 小風 暁, 小橋 元, 須賀万智, 高宮有介, 竹鼻ゆかり, 西浦 博,

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
講 師：杢本 紗里	法医病理学

教育・研究概要

I. 法医病理学

1. 剖検例における H-FABP 迅速診断キットの有用性

H-FABP 迅速診断キットは臨床では広く用いられているが、法医分野ではその有用性について未だ検討されていない。当講座剖検例72症例を対象とし、心臓血にてH-FABP キット(検出範囲6.2~2,000ng/ml)と含有H-FABP濃度を測定した。キット陰性群のほうがH-FABP 値が有意に高値であり、H-FABP 濃度が5,200ng/mlを越えると偽陰性例が出現した。

死後血では一様にH-FABP 濃度は死因に関わらず高値を示し、またH-FABP 高濃度過ぎるとH-FABP テストが偽陰性を示す危険性があるため、死後血においてH-FABP キットを使用してはならない。

2. 剖検例における尿中 NT-proBNP 測定の有用性

NT-proBNP は尿中に排泄されるが、法医学領域における有用性は確立されていない。我々は法医解剖症例において死後採取された尿中のNT-proBNP を測定し、その有用性を検討した。死後経過72時間以内の症例において、尿中のNT-proBNP の測定が急性心筋梗塞、うっ血性心不全と敗血症関連死の診断への有用であることを示した。

II. DNA 分析

1. DNA 分析による戦没者遺骨の身元特定

厚生労働省の戦没者遺骨返還事業として、旧ソビエト連邦地域、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。ヨーロッパ地域や東アジア地域において身長と関連すると報告されたSNP を解析した結果、弱いながらも正の相関関係が確認された。FDP による予測を行うには、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であり、因子寄与率や連鎖関係、更には性別や地域差を考慮したSNP の選択が必要である。

III. 法医中毒学

1. 薬物中毒あるいは薬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。対象薬物を追加し、現在の対象薬物は約290種類となった。引き続き、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。法医解剖時に採取した試料(大腿静脈血、右心血、胃内容物、脂肪、脳、心臓、腎臓、肺、肝臓、筋肉、膵臓、胃、脾臓)中のフッ化物イオンの定性および定量分析を試みた。フッ化物の定量分析は標準添加法で行った。大腿静脈血液からフッ化物が検出され、胃内容物および胃、脾臓、膵臓などの臓器から高濃度のフッ化物が検出された。一方、脂肪と脳からは検出されなかった。以上の結果から、死亡者のフッ化水素酸の飲用が明らかとなった。

4. 成分不明のアルカリ性溶液の服用が疑われる法医解剖事例の試料(血液・胃内容物)の含有成分

を推定するために、我々はLC/QTOF-MS分析を試みた。得られた質量分析データについてKMD解析を実施し、試料中含有成分の推定を試みた。その結果、各試料からポリエチレングリコール(PEG)系化合物が検出された。

IV. 放射性炭素分析

1. 生年推定法の確立

歯牙のエナメル質、及び象牙質の放射性炭素(^{14}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6年目となり、法医解剖件数はさらに増加傾向にある。2015年度より警視庁日野警察署管内、2018年度より多摩中央署管内、2020年度より町田署管内の死体検案業務も開始する。また、2019年度より解剖室にCTが導入され、死後画像診断に役立てられている。その他、厚生労働省の戦没者遺骨返還事業や、警察庁の法医専門研究科研修(検視官育成のためのプログラム)、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, 榎本紗里, 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). DNA多型 2019; 27(1): 159-62.
- 2) Matsumoto S, Iwadata K. Utility of detection test for heart-type fatty acid-binding protein in postmortem blood. Romanian Journal of Legal Medicine 2019; 27(3): 254-7.

- 3) Takasu S, Matsumoto S, Kanto Y, Kodama S, Iwadata K. Utility of biochemical markers in the post-mortem diagnosis of ischemic heart disease. Jikeikai Med J 2019; 66(1-4): 9-15.

- 4) Takasu S, Matsumoto S, Kanto Y, Kodama S, Iwadata K. Postmortem urine concentration of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in relation to the cause of death. Forensic Sci Int 2020; 306: 110079.

III. 学会発表

- 1) 西 健喜, 福井謙二, 菅藤裕子, 岩橋公晴. (ポスター) X染色体短腕11.4領域内における5種のShort Tandem Repeat多型. 第103次日本法医学会学術全国集会. 仙台, 6月. [日法医誌 2019; 73(1): 91]
- 2) 西 健喜, 福井謙二, 菅藤裕子, 榎本紗里, 高須翔志郎, 岩橋公晴. (口頭) DNA分析によるヒトの身長予測モデルの開発(第2報). 第88回日本法医学会学術関東地方集会. 東京, 10月. [第88回日本法医学会学術関東地方集会講演要旨集 2019; 21]
- 3) 西 健喜, 福井謙二, 菅藤裕子, 榎本紗里, 高須翔志郎, 岩橋公晴. (口頭) DNA分析によるヒトの身長予測モデルの開発(第3報). 日本DNA多型学会第28回学術集会. 京都, 11月. [日本DNA多型学会第28回学術集会抄録集 2019; 39]
- 4) 榎本紗里, 高須翔志郎, 岩橋公晴. (ポスター) 外傷性直腸穿孔により経肛門的小腸脱出をきたし死亡した1剖検例. 第103次日本法医学会学術全国集会. 仙台, 6月. [日法医誌 2019; 73(1): 98]
- 5) 高須翔志郎, 榎本紗里, 児玉 早, 坂本圭菜, 岩橋公晴. (ポスター) 死後採取された血清、心嚢液中と急患室にて測定されたCRP濃度の比較. 第88回日本法医学会学術関東地方集会. 東京, 10月. [第88回日本法医学会学術関東地方集会講演要旨集 2019; 52]
- 6) 入井俊昭, 櫻井隆郎, 高須翔志郎, 吉井富夫, 岩橋公晴. (ポスター) 多角的分析による尿証明法に関する検討. 第88回日本法医学会学術関東地方集会. 東京, 10月. [第88回日本法医学会学術関東地方集会講演要旨集 2019; 53]
- 7) 前橋恭子, 安部寛子, 竹井千香子, 榎本紗里, 岩瀬博太郎, 岩橋公晴. (ポスター) Kendrick Mass Defect (KMD) 解析法を用いた法医学的試料中のポリエチレングリコール系化合物の分析. 日本法中毒学会第38年会. 福岡, 7月. [日本法中毒学会38年会講演要旨集 2019; 74]
- 8) 前橋恭子, 児玉 早, 坂本圭菜, 室伏美希, 岸くみ子, 岩橋公晴. (ポスター) フッ化水素酸による急性中毒死剖検例の分析. 第44回日本医用マススペクトル学会年会. 名古屋, 9月. [JSBMS Letters 2019; 44(Suppl.): 64]

V. その他

- 1) Takasu S, Matsumoto S, Kanto Y, Kodama S, Iwadata K. Sudden death of an infant with heterotaxy syndrome : an autopsy report. Romanian Journal of Legal Medicine 2019 ; 27(1) : 38-42.
- 2) Matsumoto S, Iwadata K, Takasu S. Cerebral infarction due to carotid artery injury caused by hanging : case report. Romanian Journal of Legal Medicine 2019 ; 27(2) : 115-8.

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)
教授	小井戸薫雄	消化器病学(消化管・ 膵)
准教授	穂苅 厚史	消化器病学(肝臓・ 胆・膵)
准教授	石川 智久	消化器病学(肝臓・ 胆・膵)
准教授	小池 和彦	消化器病学(肝臓・ 胆・膵)
准教授	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	鳥巢 勇一	消化器病学(肝臓・ 胆・膵)
講師	木下 晃吉	消化器病学(肝臓・ 胆・膵)
講師	光永 真人	消化器病学(消化管)
講師	及川 恒一	消化器病学(肝臓・ 胆・膵)

教育・研究概要

I. 消化管領域に関する研究

1. 寛解期潰瘍性大腸炎 (UC) における尿中プロスタグランディン E 主要代謝産物 (PGE-MUM) の内視鏡的寛解判定における有用性の検討

95 例を解析し、内視鏡的寛解と病理学的寛解の達成群と未達成群で PGE-MUM に有意差を認めた。各評価項目の達成判定における PGE-MUM と便中カルプロテクチン、免疫学的便潜血の AUC に差はなく、既存のバイオマーカーに劣らない有用性を示した。

2. 消化管原発悪性リンパ腫の特性の検討

182 例を検討し、マルトリンパ腫 49.4%、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 28.9%、濾胞性リンパ腫 14.5%、マントル細胞リンパ腫 3.0%、パーキットリンパ腫 1.8%、T 細胞リンパ腫 2.4% で、13% が消化管内の複数臓器に病変を認めた。

3. 消化管神経内分泌腫瘍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

144 例 156 病変を解析し、直腸 65.4%、十二指腸

16.7%、胃 12.8%、虫垂 3.2%、結腸 1.3%、空腸・回腸 0.6% で、NET G1 は 57.1%、G2 が 8.3%、G3 が 0.6% (その他不明) であった。径 10mm 以下の NET G1 でも 15.6% に静脈、7.8% にリンパ管浸潤を認めた。

4. ヘリコバクター・ピロリ菌除菌後に新たに生じる胃粘膜の凹凸不整変化の検討

352 例を検討し、除菌後変化の評価を内視鏡観察の容易さから平易群 49.7%、不変群 24.7%、困難群 25.6% に分類した。困難群は約 1/4 を占め、胃痛検出が困難になる可能性を示した。

5. 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

がん新生血管を標的とした光線治療法を新たに開発した。

6. 炎症性腸疾患患者に対するビタミン D 製剤投与によるインフルエンザおよび上気道炎予防に関する検討 (ランダム化比較試験)

インフルエンザ予防効果はなかったが、上気道炎は有意に予防した ($p=0.042$)。しかし症候性 UC の疾患活動性は有意に悪化させた ($p=0.02$)。

7. ホエイタンパクによる大腸腫瘍の発生予防の検討 (ランダム化比較試験)

8. TPMT, ITPA, NUDT15 遺伝的多型がアザチオプリン (AZA) 体内動態に及ぼす影響の検討: 中間代謝産物チオイノシンヌクレオチド測定

NUDT15 と ITPA 遺伝子変異は AZA の白血球減少と強く関連するが、代謝産物濃度に変化はないことが判明した。

9. チオプリン製剤による副作用発現予防としての加療前 NUDT15, TPMT, ITPA 遺伝子解析の意義の検討

10. pH 依存型 5-ASA 製剤の不溶排泄と UC 再燃の関連についての検討

UC の病型や排便回数により不溶排泄率に差があり、病勢悪化の一因となることが判明した。

11. UC に対する青黛の有効性と安全性の評価 (多施設共同ランダム化比較試験)

青黛 2 週間の短期投与は、高い有効性と安全性を示した。

II. 肝臓領域に関する研究

1. 肝癌幹細胞を標的とした治療開発（生化学講座と共同研究）

ヒト肝癌組織の癌部は非癌部と比べリン酸化酵素 DYRK2 発現が大きく低下し、DYRK2 低発現例は予後不良であること、肝癌細胞株では正常肝細胞より DYRK2 が低発現であるが、ヒト肝癌細胞株を免疫不全マウスに移植した xenograft 担癌マウスにおける DYRK2 強制発現が *in vitro* および *in vivo* で細胞増殖抑制とアポトーシス誘導を介した腫瘍縮小効果を示した。

2. ウルソデオキシコール酸抵抗性原発性胆管性胆管炎におけるベザフィブラート併用療法の有効性に関する検討

併用療法は、トランスアミンナーゼ、胆道系酵素、血清 IgM 値が有意に改善し、肝関連死と肝移植も減少し長期予後に寄与した。さらに血清 IgM が低下した症例の長期予後は良好で、IgM 反応性は予後予測因子となることを示した。

3. 自己免疫性肝炎（AIH）の長期予後に関する検討

98 例を検討し、1 年、3 年、5 年、10 年生存率は、95.6%、90.6%、86.9%、79.4% と良好で、急性発症例は慢性発症例に比べ予後良好であることも判明した。

4. AIH の肝浸潤リンパ球の免疫組織学的検討 - 典型例と小葉中心帯・帯状壊死例の比較

AIH 典型例と centrilobular zonal necrosis 例の免疫組織化学的検討を行い、肝組織内リンパ球浸潤様式の相違が、病態や治療反応性に影響する可能性を示した。

5. 超高齢化社会における肝疾患患者の現状と治療（多施設共同研究）

第三病院を中心に計 9 施設で、75 歳以上の慢性 C 型肝炎患者に対する Glecaprevir/Pibrentasvir 併用療法の有効性と安全性を検討した。

6. 超高齢化社会における Frailty（フレイル）に関する研究

フレイルの実態を調査し、入院期間、治療の有害事象、生命予後、血清炎症マーカーとの関連について検討した。

III. 胆嚢・膵臓領域に関する研究

1. 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

2. 自己免疫性膵炎（AIP）の長期管理における臨床的検討

少量 PSL 維持療法の適否は議論中で、必要最小限量の決定や PSL 中止による再発機序の解明が求められている。一方で自然軽快例も存在し、臨床データから長期管理・治療ストラテジー構築を試みた。

3. 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

4. EUS による非アルコール性脂肪膵（NAFPD）の質的評価

過剰アルコール摂取歴のない膵臓の異所性脂肪浸潤を EUS で評価し、膵癌などの膵臓疾患との関連を検討した。

5. 膵癌発症予測因子としての限局性膵萎縮所見の検討

膵癌診断の間接画像所見である、膵管狭窄、膵管拡張、分枝膵管の拡張／嚢胞に加え、「膵実質の萎縮および脂肪置換」に注目し、同所見が癌発症の予測因子となるか検討した。

6. 超高齢化社会における膵疾患患者の現状と治療

75 歳以上の進行膵癌患者の nab-PTX Gemcitabine 併用化学療法の安全性と有効性を検討した。

7. 進行膵臓癌に対する WT1 樹状細胞ワクチンと標準化学療法を併用した第 I 層臨床試験臨床試験

IV. 腫瘍領域の化学療法に関する研究

1. 大腸癌における全身化学療法

使用可能な 3 種類のフッ化ピリミジン製剤について、薬剤変更による治療効果や副作用を検討した。

2. 高齢者における全身化学療法

高齢者では腎機能・肝機能・呼吸機能・心機能・認知機能の低下を認めるため配慮が必要で、予後やレジメン、副作用率等の解析を行った。

3. 癌患者における血栓症の管理と全身化学療法 癌患者の血栓症の合併率や危険因子、治療と予後を解析し、最適な化学療法の確立を検討した。

4. 腫瘍班の他施設共同研究

国立がんセンター中央病院、慶應義塾大学、聖マリアンナ医科大学等と、「進行結腸・直腸癌に対する用量調節 Regorafenib 投与方法の有効性および薬物動態に関する第 II 相試験」、「機能に基づく S-1 用量算出式「B-B formula」の検証試験」、「RAS 野生型切除不能進行・再発大腸がんに対する early tumor shrinkage 評価に基づく FOLFIRI + cetuximab 導入化学療法→FOLFIRI + bevacizumab 維持療法

の第Ⅱ相試験, 「WJOG10617G フッ化ピリミジン系薬剤を含む一次治療に不応・不耐となった腹膜播種を有する切除不能の進行・再発胃/食道接合部腺癌に対する weekly PTX+ramucirumab 療法と weekly nab-PTX+ramucirumab 療法のランダム化第Ⅱ相試験 (P-SELECT 試験)」、「高齢者臨床病期 IB-Ⅲ食道癌に対する Paclitaxel と放射線同時併用療法 (PTX-RT) の第Ⅰ/Ⅱ相試験」、「Hybrid 試験の予後追跡調査および大腸がんに対する抗 EGFR 抗体薬の効果予測バイオマーカーの探索を行う観察研究」を行った。

「点検・評価」

1. 臨床・研究

質の高い臨床を支えるためには、研究の活性化は欠かせないもので、2019年度は、英文原著論文計26編、和文原著論文1編、英文総説2編、和文総説10編、著書1編、症例報告7編、学会発表は国際学会12件、国内学会41件と、昨年よりも大幅に研究業績を伸ばし、臨床研究の成果を健全に学会発表ならびに論文化できている。

2016年に当科は、それまでのいわゆるナンバリング研究室から、領域別の研究室へと大きく組織改編を行い、「消化管班」、「肝臓班」、「胆膵班」、「腫瘍班」を新規に設立し、消化器領域全ての疾患に対する診療および研究が可能な体制へ移行した。各班の主要研究課題は以下の通りである。「消化管班」は、難病に指定されている潰瘍性大腸炎やクローン病に代表される炎症性腸疾患の病態解明とバイオマーカーおよび治療法の確立を目指している。「肝臓班」は、ウイルス性やアルコール性の肝障害・発癌機序・治療法の検討に加え、自己免疫機序から発症する AIH と原発性胆汁性胆管炎の病態解明に力を注いでいる。「胆膵班」は、最も予後不良な疾患の一つである膵癌の早期診断に向けた専門性の高い診断力と治療技術の確立、膵癌の発生機序解明の研究を行い、さらに WT1 ペプチドを用いた樹状細胞ワクチンは新規治療としての確立を目指して標準化学療法と併用した第Ⅰ層臨床試験臨床試験へと発展している。「腫瘍班」は、近年の分子標的薬の登場により、それまでの殺細胞性抗がん剤と比べ劇的に治療成績が向上しているが、免疫機序を介した予期せぬ副作用も認めることから、安全に実施するための検討や副作用の発生機序の解明を行っている。これらの臨床的な課題は、臨床講座の医師のみの研究で達成することは困難であり、学内の基礎医学講座ならびに国内外の研究施設との橋渡し研究 (translational

research) を積極的に取り入れている。

2. 教育

消化器・肝臓内科の外來・病棟における診療実績数は病院内で常に上位であり、日常診療が極めて多忙であるが、大学病院に勤務する医師にとって、診療、教育、研究をバランスよく行うことは個々のモチベーションの向上にも直結するため、スタッフ全員で教育・指導にも力を入れている。具体的には、毎週実施される症例検討会、画像カンファレンス、診療部長の総回診に加え、外科医、内視鏡医、看護師、栄養士、薬剤師など多職種とともに行う、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専門性を高めた診療班別カンファレンスを毎週開催している。さらに、研究班別に研究発表会や抄読会を実施することで、若手医師にも積極的に学会や研究会に発表する機会や論文執筆する機会を提供している。また、10年以上前より実施している内視鏡部との人事の相互交流は定着し、若手医師が幅広く知識と技術を修得する機会となっている。さらに、常に卒前・卒後教育を重視していることから、学生ならびに研修医からの評価も非常に高く、2014年10名、2015年10名、2016年9名、2017年5名、2018年11名、2019年8名と毎年多くの新入医局員をむかえることができ、医局全体も活性化して、関連病院を含めた人事も円滑に推移している。今後は、臨床と研究をバランス良く出来る人員の育成をさらに強化する試みとして、大学院への進学率の向上、国内外への研究留学を積極的に推進していく予定である。

研究業績

I. 原著論文

- 1) 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 apoptotic induction in liver cancer. *Cancer Lett* 2019; 451: 100-9.
- 2) Nishimura T, Mitsunaga M, Ito K, Kobayashi H, Saruta M. Cancer neovasculature-targeted near-infrared photoimmunotherapy (NIR-PIT) for gastric cancer: different mechanisms of phototoxicity compared to cell membrane-targeted NIR-PIT. *Gastric Cancer* 2020; 23(1): 82-94.
- 3) Nishimura T, Mitsunaga M, Sawada R, Saruta M, Kobayashi H, Matsumoto N, Kanke T, Yanai H, Na-

- kamura K. Photoimmunotherapy targeting biliary-pancreatic cancer with humanized anti-TROP2 antibody. *Cancer Med* 2019; 8(18) : 7781-92.
- 4) Sawada R, Arai Y, Sagawa Y, Nagata Y, Nishimura T, Noguchi M, Amano K, Arihiro S, Saruta M, Homma S. High blood levels of soluble OX40 (CD134), an immune costimulatory molecule, indicate reduced survival in patients with advanced colorectal cancer. *Oncol Rep* 2019; 42(5) : 2057-64.
 - 5) Ishimoto U, Kinoshita A, Hirose Y, Shibata K, Ishii A, Shoji R, Yokota T, Iwaku A, Mizuno Y, Koike K, Saruta M. The efficacy and safety of nab paclitaxel plus gemcitabine in elderly patients over 75 years with unresectable pancreatic cancer compared with younger patients. *Cancer Chemother Pharmacol* 2019; 84(3) : 647-54.
 - 6) Ishikawa M, Iwasa S, Nagashima K, Aoki M, Imazeki H, Hirano H, Shoji H, Honma Y, Okita N, Takashima A, Kato K, Saruta M, Boku N. Retrospective comparison of nab-paclitaxel plus ramucirumab and paclitaxel plus ramucirumab as second-line treatment for advanced gastric cancer focusing on peritoneal metastasis. *Invest New Drugs* 2020; 38(2) : 533-40. Epub 2019 July 2.
 - 7) Saruta M, Park DI, Kim YH, Yang SK, Jang BI, Cheon JH, Im JP, Kanai T, Katsuno T, Ishiguro Y, Nagaoka M, Isogawa N, Li Y, Banerjee A, Ahmad A, Hassan-Zahraee M, Clare R, Gorelick KJ, Cataldi F, Watanabe M, Hibi T. Anti-MAdCAM-1 antibody (PF-00547659) for active refractory Crohn's disease in Japanese and Korean patients: the OPERA study. *Intest Res* 2020; 18(1) : 45-55.
 - 8) Ito Z, Kan S, Bito T, Horiuchi S, Akasu T, Yoshida S, Kajihara M, Hokari A, Saruta M, Yoshida N, Kobayashi M, Ohkusa T, Shimodaira S, Okamoto M, Sugiyama H, Koido S. Predicted markers of overall survival in pancreatic cancer patients receiving dendritic cell vaccinations targeting WT1. *Oncology* 2019; 97(3) : 135-48.
 - 9) Kajihara M, Koido S, Kanai T, Ito Z, Matsumoto Y, Takakura K, Saruta M, Kato K, Odamaki T, Xiao JZ, Sato N, Ohkusa T. Characterisation of blood microbiota in patients with liver cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2019; 31(12) : 1577-83.
 - 10) Nagata Y, Sawada R, Takashima A, Shoji H, Honma Y, Iwasa S, Amano K, Kato K, Hamaguchi T, Shimada Y, Saruta M, Boku N. Efficacy and safety of pemetrexed plus cisplatin as first-line chemotherapy in advanced malignant peritoneal mesothelioma. *Jpn J Clin Oncol* 2019; 49(11) : 1004-8.
 - 11) Saeki C, Takano K, Oikawa T, Aoki Y, Kanai T, Takakura K, Nakano M, Toritsu Y, Sasaki N, Abo M, Matsuura T, Tsubota A, Saruta M. Comparative assessment of sarcopenia using the JSH, AWGS, and EWGSOP2 criteria and the relationship between sarcopenia, osteoporosis, and osteosarcopenia in patients with liver cirrhosis. *BMC Musculoskelet Disord* 2019; 20(1) : 615.
 - 12) Yoshida S, Ito Z, Suka M, Bito T, Kan S, Akasu T, Saruta M, Okamoto M, Kitamura H, Fujioka S, Misawa T, Akiba T, Yanagisawa H, Sugiyama H, Koido S. Clinical significance of tumor-infiltrating T cells and programmed death ligand-1 in patients with pancreatic cancer. *Cancer Invest* 2019; 37(9) : 463-77.
 - 13) Ide D, Saito S, Ohya TR, Nishikawa Y, Horie Y, Yasue C, Chino A, Igarashi M, Saruta M, Fujisaki J. Colorectal endoscopic submucosal dissection can be efficiently performed by a trainee with use of a simple traction device and expert supervision. *Endosc Int Open* 2019; 7(6) : E824-32.
 - 14) Yamane D, Feng H, Rivera-Serrano EE, Selitsky SR, Hirai-Yuki A, Das A, McKnight KL, Misumi I, Hensley L, Lovell W, González-López O, Suzuki R, Matsuda M, Nakanishi H, Ohto-Nakanishi T, Hishiki T, Wauthier E, Oikawa T, Morita K, Reid LM, Sethupathy P, Kohara M, Whitmire JK, Lemon SM. Basal expression of interferon regulatory factor 1 drives intrinsic hepatocyte resistance to multiple RNA viruses. *Nat Microbiol* 2019; 4(7) : 1096-104.
 - 15) Kawamoto H, Hara H, Araya J, Ichikawa A, Fujita Y, Utsumi H, Hashimoto M, Wakui H, Minagawa S, Numata T, Arihiro S, Matsuura T, Fujiwara M, Ito S, Kuwano K. Prostaglandin E-major urinary metabolite (PGE-MUM) as a tumor marker for lung adenocarcinoma. *Cancers (Basel)* 2019; 11(6) : 768.
 - 16) Shimodaira S, Yanagisawa R, Koya T, Hirabayashi K, Higuchi Y, Sakamoto T, Togi M, Kato T Jr, Kobayashi T, Koizumi T, Koido S, Sugiyama H. In vivo administration of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor increases the immune effectiveness of dendritic cell-based cancer vaccination. *Vaccines (Basel)* 2019; 7(3) : 120.
 - 17) Koya T, Date I, Kawaguchi H, Watanabe A, Sakamoto T, Togi M, Kato T Jr, Yoshida K, Kojima S, Yanagisawa R, Koido S, Sugiyama H, Shimodaira S. Dendritic cells pre-pulsed with Wilms' tumor 1 in optimized culture for cancer vaccination. *Pharmaceutics*

2020; 12(4) : 305.

- 18) Ikeda H, Watanabe T, Atsukawa M, Toyoda H, Takaguchi K, Nakamuta M, Matsumoto N, Okuse C, Tada T, Tsutsui A, Yamashita N, Kondo C, Hayama K, Kato K, Itokawa N, Arai T, Shimada N, Asano T, Uojima H, Ogawa C, Mikami S, Ikegami T, Fukunishi S, Asai A, Iio E, Tsubota A, Hiraoka A, Nozaki A, Okubo H, Tachi Y, Moriya A, Oikawa T, Matsumoto Y, Tsuruoka S, Tani J, Kikuchi K, Iwakiri K, Tanaka Y, Kumada T. Evaluation of 8-week glecaprevir/pibrentasvir treatment in direct-acting antiviral-naïve noncirrhotic HCV genotype 1 and 2infected patients in a real-world setting in Japan. *J Viral Hepat* 2019; 26(11) : 1266-75.
- 19) Nakano K, Kawachi H, Chino A, Kita M, Arai M, Ide D, Saito S, Yoshimizu S, Horiuchi Y, Ishiyama A, Yoshio T, Hirasawa T, Tsuchida T, Fujisaki J. Phenotypic variations of gastric neoplasms in familial adenomatous polyposis are associated with the endoscopic status of atrophic gastritis. *Dig Endosc* 2020; 32(4) : 547-56. Epub 2019 Oct 31.
- 20) Chino A, Kawachi H, Takamatsu M, Hatamori H, Ide D, Saito S, Igarashi M, Fujisaki J, Nagayama S. Macroscopic and microscopic morphology and molecular profiling to distinguish heterogeneous traditional serrated adenomas of the colorectum. *Dig Endosc* 2019 Dec 12. [Epub ahead of print]
- 21) Higashiyama M, Tomita K, Sugihara N, Nakashima H, Furuhashi H, Nishikawa M, Inaba K, Wada A, Horiuchi K, Hanawa Y, Shibuya N, Kurihara C, Okada Y, Nishii S, Mizoguchi A, Hozumi H, Watanabe C, Komoto S, Yamamoto J, Seki S, Miura S, Hokari R. Chitinase 3-like 1 deficiency ameliorates liver fibrosis by promoting hepatic macrophage apoptosis. *Hepatol Res* 2019; 49(11) : 1316-28.
- 22) Takajo T, Tomita K, Tsuchihashi H, Enomoto S, Tanichi M, Toda H, Okada Y, Furuhashi H, Sugihara N, Wada A, Horiuchi K, Inaba K, Hanawa Y, Shibuya N, Shirakabe K, Higashiyama M, Kurihara C, Watanabe C, Komoto S, Nagao S, Kimura K, Miura S, Shimizu K, Hokari R. Depression promotes the onset of irritable bowel syndrome through unique dysbiosis in rats. *Gut Liver* 2019; 13(3) : 325-32.
- 23) Kato K, Shimada N, Atsukawa M, Abe H, Itokawa N, Matsumoto Y, Agata R, Tsubota A. Single nucleotide polymorphisms associated with elevated alanine aminotransferase in patients receiving asunaprevir plus daclatasvir combination therapy for chronic hepatitis C. *PLoS One* 2019; 14(7) : e0219022.
- 24) Nishikawa Y, Chino A, Ide D, Saito S, Igarashi M, Takamatsu M, Fujisaki J, Igarashi Y. Clinicopathological characteristics and frequency of multiple rectal neuroendocrine tumors: a single-center retrospective study. *Int J Colorectal Dis* 2019; 34(11) : 1887-94.
- 25) Motoi Y, Ito Z, Suzuki S, Takami S, Matsuo K, Sato M, Ota Y, Tsuruta M, Kojima M, Noguchi M, Uchiyama K, Kubota T. FADS2 and ELOVL6 mutation frequencies in Japanese Crohn's disease patients. *Drug Discov Ther* 2019; 13(6) : 354-9.
- 26) Teratani T, Tomita K, Furuhashi H, Sugihara N, Higashiyama M, Nishikawa M, Irie R, Takajo T, Wada A, Horiuchi K, Inaba K, Hanawa Y, Shibuya N, Okada Y, Kurihara C, Nishii S, Mizoguchi A, Hozumi H, Watanabe C, Komoto S, Nagao S, Yamamoto J, Miura S, Hokari R, Kanai T. Lipoprotein lipase up-regulation in hepatic stellate cells exacerbates liver fibrosis in nonalcoholic steatohepatitis in mice. *Hepatol Commun* 2019; 3(8) : 1098-112.
- 27) 森山和重, 高木 潤, 岩崎優香, 山田実早希, 森田寛子, 赤堀つぐみ, 有廣誠二, 若林深恵, 藤田幸佑, 那須英和, 片桐典子, 八木慎太郎. CLEIA を原理とした PGE-MUM 測定試薬の基本性能検証. *医と薬学* 2020; 77(3) : 393-401.

II. 総 説

- 1) Takakura K, Oikawa T, Nakano M, Saeki C, Torisu Y, Kajihara M, Saruta M. Recent insights into the multiple pathways driving non-alcoholic steatohepatitis-derived hepatocellular carcinoma. *Front Oncol* 2019; 9 : 762.
- 2) Takakura K, Kawamura A, Torisu Y, Koido S, Yahagi N, Saruta M. The clinical potential of oligonucleotide therapeutics against pancreatic cancer. *Int J Mol Sci* 2019; 20(13) : 3331.
- 3) 猿田雅之. 消化器疾患の現状と今後の展望. *人間ドック* 2020; 34(5) : 13-22.
- 4) 有廣誠二, 荒井吉則, 藤原睦憲, 岡安 勲, 萩原真一郎, 中原さおり, 横森欣司, 原 弘道, 猿田雅之, 松浦知和. 潰瘍性大腸炎のモニタリングに適した迅速尿検査 PGE-MUM. *医と薬学*. 2020; 77(3) : 403-14.
- 5) 宮下春菜, 猿田雅之. 【医薬品副作用学 (第3版) 上-薬剤の安全使用アップデート-】薬効群別副作用腸疾患治療薬 (消化管運動改善薬, 腸機能改善薬, 炎症性腸疾患治療薬, 過敏性腸症候群治療薬など). *日臨* 2019; 77(増刊3 医薬品副作用学 (上)) : 281-7.
- 6) 丸山友希, 猿田雅之. 【すべてがわかる IBD の内視鏡】

潰瘍性大腸炎の内視鏡 定型病変と非定型病変. 消内視鏡 2020 ; 32(2) : 188-95.

- 7) 櫻井俊之, 猿田雅之. 【消化管感染症のすべて】 回盲部・大腸・肛門 寄生虫感染症 アメーバ性大腸炎. 消内視鏡 2019 ; 31(増刊) : 237-41.
- 8) 猿田雅之. 薬の知識 ベドリズマブ(エンタイビオ). 臨消内科 2019 ; 34(12) : 1524-8.
- 9) 櫻井俊之, 猿田雅之. 【炎症性腸疾患診療の update-診断・治療の最新知見】 炎症性腸疾患の内科治療 5-ASA (5-アミノサリチル酸) 製剤. 臨消内科 2019 ; 34(7) : 807-11.
- 10) 山崎琢士, 千葉井基泰. 【ピロリ菌除菌後胃がん】 除菌後新たに出現する胃粘膜凹凸不整変化は, 胃がん拾い上げ内視鏡診断を困難にする 腺窩上皮過形成変化について. 消化器内科 2020 ; 2(3) : 39-45.

III. 学会発表

- 1) Maruyama Y, Yamasaki T, Miyashita H, Akita Y, Miyazaki R, Nagata Y, Noguchi M, Sawada R, Mitobe J, Mitsunaga M, Kato T, Saruta M, Sumiyama K. (Poster) Checking up on the small intestine is necessary in case of primary malignant lymphoma of the gastrointestinal tract due to high duplication rate; A clinicopathological analysis of 181 cases. DDW (Digestive Disease Week) 2019. San Diego, May.
- 2) Yamasaki T, Chibai M, Maruyama Y, Saruta M. (Poster) Everyone can judge the present or past H. pylori infection with only one endoscopic cardiac image (Whale shark sign: Wss). DDW (Digestive Disease Week) 2019. San Diego, May.
- 3) Yoshikawa K, Saruta M. (Poster) The additional effects with simeticone in the bowel preparation in colonoscopy may differ for each endoscopist. DDW (Digestive Disease Week) 2019. San Diego, May.
- 4) Watanabe K, Esaki M, Oka S, Shimamoto F, Nishishita M, Fukuchi T, Fujii S, Hirai F, Kakimoto K, Inoue T, Nozaki R, Kashida H, Takeuchi K, Ohmiya N, Saruta M, Saito S, Saito Y, Tanaka S, Ajioka Y, Tajiri H. (Poster) The detection with targeted biopsy and characterization of neoplastic lesions by magnifying chromoendoscopy and nbi in surveillance colonoscopy of patients with ulcerative colitis: A sub-analysis of the navigator study. DDW (Digestive Disease Week) 2019. San Diego, May.
- 5) Sakurai T, Akita Y, Miyashita H, Miyazaki R, Maruyama Y, Saito T, Shimada M, Yamazaki T, Kato T, Saruta M. (Poster) Comparison of prostaglandin E-major urinary metabolite (PGE-MUM) with fecal calprotectin and fecal immunochemical tests for determining endoscopic remission in patients with ulcerative colitis. ECCO 2020 (15th Congress of European Crohn's and Colitis Organization). Vienna, Feb.
- 6) Yamasaki T, Chibai M, Sakurai T, Mitobe J, Maruyama Y, Miyashita H, Akita Y, Miyazaki R, Mitsunaga M, Saruta M. (Oral) We can judge the present or past H. pylori infection with only one endoscopic cardiac image (whale shark sign: wss). ESGE (European Society of Gastrointestinal Endoscopy) Days 2019. Prague, Apr.
- 7) Nagata Y, Sawada R, Harada K, Mikuni H, Ishikawa M, Kano T, Ishimoto U, Nishimura T, Noguchi M, Amano K, Kato T, Saruta M. (Poster) Association with estimated glomerular filtration rate (eGFR) and prognosis in patients with unresectable advanced gastric cancer. IGCC 2019 (13th International Gastric Cancer Congress) Prague, May.
- 8) Nagata Y, Kinoshita C, Sawada R, Harada K, Mikuni H, Ishikawa M, Nakatsuka K, Kano T, Ishimoto U, Nishimura T, Noguchi M, Amano K, Saruta M. (Poster) Details of response with first-line gemcitabine and nab-paclitaxel therapy in patients with advanced pancreatic cancer. ESMO (European Society for Medical Oncology) Asia Congress 2019. Singapore, Nov.
- 9) Noguchi M, Shitara K, Kawazoe A, Yamamoto D, Takii Y, Saito Y, Sato T, Horimatsu T, Ishikawa H, Ito Y, Ikematsu H. (Poster) A phase II trial of adjuvant chemoradiotherapy for patients with high-risk submucosal invasive rectal cancer after local resection. ESMO (European Society for Medical Oncology) Asia Congress 2019. Singapore, Nov.
- 10) Mitsunaga M, Nishimura T. (Poster) In vivo molecular theranostics for biliary-pancreatic cancer using near-infrared photoimmunotherapy. WMIC (World Molecular Imaging Congress) 2019. Montreal, Sept.
- 11) Nishimura T, Mitsunaga M. (Poster) In vivo biliary-pancreatic cancer-targeted photoimmunotherapy using humanized anti-TROP2 monoclonal antibody. 第78回日本癌学会学術総会. 京都, 9月.
- 12) Shibuya N, Higashiyama, Nishii S, Mizoguchi A, Inada K, Sugihara N, Hanawa Y, Wada A, Horiuchi K, Furuhashi H, Kurihara C, Hozumi H, Okada Y, Watanabe C, Komoto S, Tomita K, Saruta M, Hokari R. (Poster) Deoxycholic acid enhances lymphocyte migration to the small intestinal microvessels possibly through enhancing expression of adhesion molecules on epithelium. DDW (Digestive Disease Week) 2019.

San Diego, May.

- 13) 山崎琢士, 千葉井基泰, 猿田雅之. (シンポジウム 5 : ヘリコバクター・ピロリ感染症の残された課題) 除菌後新たに生じる胃表面変化 (形態的・色調的複雑化) が除菌後の胃痛発見を困難にする. 第 105 回日本消化器病学会総会. 金沢, 5 月.
- 14) 宮下春菜, 山崎琢士, 猿田雅之. (ワークショップ 4 : 消化管神経内分泌腫瘍の最前線) 消化管神経内分泌腫瘍の生物学的悪性度は, 腫瘍径と Grading に必ずしも相関しない. 第 105 回日本消化器病学会総会. 金沢, 5 月.
- 15) 山崎琢士, 千葉井基泰, 猿田雅之. (シンポジウム 5 : 胃炎の京都分類の新展開) 噴門部胃炎の存在はピロリ菌関連胃炎を意味する重要な所見である. 第 97 回日本消化器内視鏡学会総会. 東京, 5 月.
- 16) 澁谷尚希, 猿田雅之, 穂苅量太. (シンポジウム 4 : 胆汁酸研究の新たな臨床展開: 自己免疫性肝疾患からウイルス肝炎, 生活習慣病まで) 胆汁酸が小腸のリンパ球マイグレーションに与える影響. JDDW 2019 (2019 年度日本消化器関連学会週間). 神戸, 11 月.
- 17) 好川謙一, 関 裕, 猿田雅之. (シンポジウム 3 : 高齢者消化器病の特徴と対策) 高齢者の大腸内視鏡における挿入性, Polyp Detection Rate の検討. JDDW 2019 (2019 年度日本消化器関連学会週間). 神戸, 11 月.
- 18) 澁谷尚希, 東山正明, 西井 慎, 溝口明範, 因幡健一, 杉原奈央, 塙 芳典, 和田晃典, 堀内和樹, 古橋廣崇, 八月朔日英明, 栗原千枝, 岡田義清, 渡辺知佳子, 河本俊介, 富田健吾, 猿田雅之, 穂苅量太. (プレナリーセッション-IBD 基礎) デオキシコロール酸は腸管血管内皮細胞の接着分子増加を介してリンパ球マイグレーションを亢進させる. 第 10 回日本炎症性腸疾患学会学術集会. 福岡, 11 月.
- 19) 上田 薫, 相澤良夫, 穂苅厚史. (パネルディスカッション 10 : 自己免疫性肝疾患: 病態解明と治療法の進歩) 自己免疫性肝炎の肝浸潤リンパ球の免疫組織学的検討-典型例と小葉中心帯・帯状壊死症例の比較. 第 55 回日本肝臓学会総会. 東京, 5 月.
- 20) 内山 幹, 大瀧雄一郎, 鈴木静香, 星野 優, 小井戸薫雄. (シンポジウム 16 : 炎症性腸疾患治療の新展開) クロウン病治療の新展開. 第 40 回日本臨床薬理学会学術総会. 東京, 12 月.

IV. 著 書

- 1) 小池和彦. 7. 消化器系に作用する食品成分 7.4 肝臓と胆嚢の機能とそれにかかわる食品成分. 板倉弘重, 近藤和雄編. 分子栄養学: 科学的根拠に基づく食理学: 新スタンダード栄養・食物シリーズ 13. 東京: 東京化学同人, 2019. p.125-8.

V. その他

- 1) Mitsuyoshi Y, Takakura K, Kobayashi T, Ogawa N, Sakurai T, Nakano M, Ukichi T, Ishiuji Y, Toritsu Y, Saruta M. Chronic intestinal pseudo-obstruction with pneumatosis cystoides intestinalis in a patient with systemic sclerosis: a case report. *Medicine (Baltimore)*. 2019; 98(18) : e15480.
- 2) Hatamori H, Saito S, Ide D, Chino A, Kawachi H. Neuroendocrine carcinoma of the colon: a rare case arising from a serrated polyp. *Gastrointest Endosc* 2019; 90(6) : 984-5.
- 3) Hanawa Y, Higashiyama M, Horiuchi K, Ayaki K, Ito S, Mizoguchi A, Nishii S, Wada A, Inaba K, Sugihara N, Furuhashi H, Takajo T, Shirakabe K, Watanabe C, Tomita K, Komoto S, Nagao S, Miura S, Shimazaki H, Takeuchi K, Ueno H, Hokari R. Crohn's disease accompanied with small intestinal extramedullary plasmacytoma. *Intern Med* 2019; 58(14) : 2019-23.
- 4) 廣瀬雄紀, 木下晃吉, 石井彩子, 石本詩子, 柴田恵子, 山口るり, 横田健晴, 小池和彦, 猿田雅之. FOLFOX 療法が奏効した 4 型進行胃癌, 膀胱転移, 腹膜播種の 1 例. *日消誌* 2019; 116(8) : 676-84.
- 5) 光吉優貴, 斎藤彰一, 岸原輝仁, 井出大資, 千野晶子, 五十嵐正広, 藤本佳也, 河内 洋. 【早期大腸癌内視鏡治療後の転移再発と予後】症例 リンパ節再発をきたした粘膜内癌と診断された直腸 LST 病変の 1 例. *Intestine* 2019; 23(3) : 263-6.

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
教 授	鈴木 正彦	神経核医学
教 授	村上 秀友	変性疾患
准 教 授	松井 和隆	末梢神経病理
	(全日本空輸に outward)	
准 教 授	谷口 洋	嚥下障害
准 教 授	三村 秀毅	神経超音波
講 師	河野 優	変性疾患
	(富士市立中央病院に outward)	
講 師	仙石 鍊平	神経病理
	(東京都健康長寿医療センターに outward)	
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

当科の研究の特色は、脳血管障害とパーキンソン病 (Parkinson's disease: PD) を中心とする変性疾患の臨床研究・基礎研究を様々なテーマで行っている点である。

I. 脳血管障害に関する臨床研究

1. 卵円孔開存を伴う脳梗塞例に閉鎖術の有効性が相次いで証明されているが、卵円孔開存の診断方法とその精度により適応症例数が異なってくる可能性があるため、経頭蓋カラードプラ断層法 (TC-CFI) を用いた右左シャント (RLS) 疾患の診断率が、検者の習熟度によって異なるかを検討した。

2. 救急搬送脳梗塞と院内発症脳梗塞に対する血管内治療の比較検討

当院で血管内治療 (IVR) を施行した脳梗塞患者で、院内発症脳梗塞と救急来院脳梗塞の違いについて比較検討した。

3. NAG スケールは脳出血急性期の血腫拡大を予測できる

血腫拡大の予測スケールとして報告した NAG スケール (入院時 NIHSS ≥ 10 , 抗凝固薬使用歴 (Anti-coagulant use), 入院時血糖値 (Glucose) $\geq 133\text{mg/dL}$, それぞれ 1 点ずつの加点方式で 3 点満点) は、血腫拡大に関与する因子のうち画像所見以外の客観的臨床情報を用いて構成されている (Sakuta K, et al. J Stroke Cerebrovasc Dis 2018; 27(10): 2606-12)。しかし、これは二次救急病院のコホートで作成されたものであり、比較的軽症者が多いため、二次・三次救急病院の複数施設のコホートでその予測

能を検証した。

4. Lacunar infarction (LI) と giant lacunar infarction (GLI) の梗塞拡大因子の相違
LI と GLI の発症メカニズムの違いはいまだに不明であり、梗塞拡大因子の相違を研究した。

5. 超急性期虚血性脳卒中に合併するくも膜下出血の臨床的特徴

超急性期虚血性脳卒中にくも膜下出血が合併することが知られるが、その不明な点も多く、その頻度を含めた臨床的特徴を検討した。

II. 変性疾患に関する臨床研究

1. パーキンソン関連疾患における研究

PD およびレビー小体型認知症 (DLB) における 24 時間血圧変動異常と認知機能障害との関連について研究をおこなった。

2. MDV データベースを用いた抗 PD 薬の処方実態

日本での PD の薬物治療が全国的にどのように行われているか、十分に明らかになっていないことから、大規模レセプトデータベースを用いて抗 PD 薬の処方実態を検討した。

3. PD においてアンヘドニアとうつは心血管系交感神経機能との関連性が異なる

アンヘドニアはうつの一要素であるが、PD において両症状が独立して出現する場合があります。両者が異なる病態機序を有する可能性がある。未投薬の PD 患者においてうつとアンヘドニアの心血管系交感神経機能との関連性の違いを比較した。アンヘドニアではなくうつが 10 分間の head-up tilt test における収縮期血圧の最大低下率と関連することを示した。アンヘドニアとうつは異なる病態機序を有すると考えられる。

4. 免疫チェックポイント阻害薬による神経系免疫関連副作用 (irAE) の検討

免疫チェックポイント阻害薬は様々な irAE を呈し、irAE は多臓器に及ぶが神経系では重症筋無力症や筋炎を呈することが多い。まだ不明な点が多く、その特徴を明らかにすべく後方視的検討を行った。

5. PD 患者の腰痛に関与する因子の検討

PD 患者における腰痛は QOL を低下させる一因として知られている。当院通院中の PD 患者を対象とし、腰痛の有無と程度、および腰痛による日常生活障害度を調査した。

6. PD における末白血球分画と運動・非運動症状の関連性についての検討

未治療 PD 患者を対象に白血球分画、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。

7. PDにおける交感神経障害とヘモグロビン濃度の関連性についての検討

未治療のPD患者を対象にヘモグロビン濃度と交感神経障害の各種指標の関連性について検討した。

8. 早期PDにおける心血管交感神経障害と黒質線条体ドパミン神経障害の関連性についての検討

心血管交感神経障害と黒質線条体ドパミン神経障害の関連性についてDaTQUANT (GE healthcare) ソフトウェアを用いて評価した。

9. PDにおける栄養状態の評価と嚥下障害に関する因子の間診票を用いた検討

PD患者における栄養状態と嚥下障害の有無との関連をアンケート調査にて検討した。比較のため、その他のPD関連疾患でも検討した。

10. DLBおよびPDにおける核医学画像の比較

DLBとPDは臨床症状が共通するものが多く、発症初期にはどちらの疾患か断定することが困難な症例も存在するため、両疾患患者の核医学画像を比較した。

11. PD患者におけるDaTQUANT集積パターンは血圧循環調節障害と相関する

PD患者は自律神経障害により血圧循環調節障害を合併する。DaTQUANTで、線条体と尾状核の左右平均Striatum Uptake Ratio (SUR)値を算出し、線条体に対する尾状核のSUR比(尾状核SUR左右平均値/線条体SUR左右平均値)が血圧循環調節障害の有無で相関関係があるか解析した。

III. 基礎研究

1. 疾患iPS細胞を用いたVPS35遺伝子変異PDの病態解析

家族性PD原因遺伝子のみならず孤発性PDリスク遺伝子でもエンドソーム-リソソーム系因子が複数報告されている。エンドソーム経路の中でもearly endosomeからゴルジ体への逆行性輸送を制御するとされる細胞内小器官レトロマーに着目し、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細胞を樹立し解析を行った。

2. 梨状皮質におけるレビー小体病理は浅層から深層へ進展する

梨状皮質は嗅球から直接投射を受ける嗅皮質に分類され、側頭葉側の梨状皮質は嗅皮質の中でもレビー小体病理が強く出現することが報告されている。

レビー小体病理を認めた連続剖検例でその分布を検討した。

3. デジタルサブトラクション血管造影装置(DSA)を用いた経皮的尾動脈穿刺による新規ラット脳梗塞モデルの開発

現在脳虚血モデルとして汎用されるラットのintraluminal sutureモデルの課題は梗塞範囲が安定せず、頸部拡大切開の後に外頸動脈を結紮するため手術侵襲が大きい点である。脳梗塞に対する経動脈的細胞投与を検証可能な動物モデルを開発するために、我々はDSAを用いた経皮的尾動脈穿刺によるラット脳梗塞モデルの作製を試みた。

4. iPS細胞を用いた筋萎縮性側索硬化症(ALS)の病態研究

ALSはまだ原因が究明されておらず、根本的な治療法が解明されていない。原因不明の変性疾患を解明する突破口として、孤発例と同じ病理変化を呈する家族例からの原因遺伝子の同定、脳や脊髄の中樞神経に蓄積する蛋白の同定が重要である。近年の研究により、ALSの神経細胞内封入体の構成蛋白としてTAR DNA-binding protein (TDP-43)が同定され、TDP-43の機能異常がALSにおける運動ニューロン死を引き起こしていると考えられている。運動ニューロンだけではなく、感覚ニューロンにも変性をきたしている可能性が報告されている。

「点検・評価」

1. 脳血管障害に関する臨床研究

1) TC-CFIによるRLS診断率は、脳卒中専門医資格の有無など検者の習熟度に依存している可能性があり、検査手技の標準化が急務である。

2) 救急搬送脳梗塞と院内発症脳梗塞に対する血管内治療の比較検討

IVRを行った院内発症脳梗塞は救急来院脳梗塞と比較して、IVR開始までの時間は短い、3ヶ月後の転帰は同等であった。

3) NAGスケールは脳出血急性期の血腫拡大を予測できる

複数施設の解析で、NAGスケールは血腫拡大、退院時転帰不良のいずれにおいても良好な予測能を示した。

4) LIとGLIの梗塞拡大因子の相違

LIとGLIの梗塞拡大因子は異なり、それぞれの病態の相違を示していると考えられた。

5) 超急性期虚血性脳卒中に合併するくも膜下出血の臨床的特徴

動脈性梗塞にくも膜下出血を合併した例は、くも

膜下出血と同側に血管狭窄や閉塞を有意に多く認め、梗塞側は右大脳半球のみに認める傾向であった。

2. 変性疾患に関する臨床研究

1) パーキンソン関連疾患における研究

PDでは血圧変動異常が認知機能障害の増悪に影響するが、DLBではLewy病理の進展が認知機能障害の主たる因子であるものと考えられる。

2) MDV データベースを用いた抗PD薬の処方実態

2008年から2016年までのMDVが保有する医療ビッグデータの解析で、処方割合が高い抗PD薬はL-dopaで、2011年まで大きく減少しその後漸増した。麦角系DAは2009年以後激減し非麦角系DAは増加したが2012年以降減少傾向であった。一方でゾニサミド、イストラデフィリン、MAO-B阻害薬は増加傾向にあった。

3) PDにおいてアンヘドニアとうつは心血管系交感神経機能との関連性が異なる

未投薬の早期PD患者においてうつとアンヘドニアは心血管系交感神経機能との関連が異なり、異なる病態機序を有すると考えられた。

4) 免疫チェックポイント阻害薬による神経系irAEの検討

irAEによる筋症は重症筋無力症と筋炎がoverlapしたような症状を呈する例が多かった。

5) PD患者の腰痛に関与する因子の検討

PD患者の40.6%に腰痛の合併がみられ、腰痛の強さとそれによる日常生活障害は姿勢異常の程度と関連していた。姿勢異常の中では脊椎後弯の頻度が高かった。

6) PDにおける末血白血球分画と運動・非運動症状の関連性についての検討

白血球分画に反映される末梢血液中の炎症は、PDの表現型に関連していると考えられた。

7) PDにおける交感神経障害とヘモグロビン濃度の関連性についての検討

PD患者におけるヘモグロビン濃度は安静時血漿ノルアドレナリン濃度と運動重症度と強い関連性を認めたが、起立性低血圧の重症度や心臓交感神経障害の程度とは関連性を認めなかった。

8) 早期PDにおける心血管交感神経障害と黒質線条体ドパミン神経障害の関連性についての検討

PDにおける心血管交感神経障害は黒質線条体ドパミン濃度と密接に関連していると考えられた。

9) PDにおける栄養状態の評価と嚥下障害に関する因子の問診票を用いた検討

PD患者における低栄養の存在は嚥下障害のリスクと考えられた。

10) DLBおよびPDにおける核医学画像の比較
¹²³I-FP-CIT SPECTにおけるSBRの左右平均と左右差の絶対値に加え、その両者を掛け合わせた値が鑑別に有用な可能性が示された。

11) 未治療PD患者におけるDaTQUANT集積パターンは血圧循環調節障害と相関する
夜間高血圧を合併する未治療PD患者は、DaTQUANTのSURが前方優位に有意な低下を認め、迷走神経遠心路核が含まれる中枢自律神経線維網が尾状核への投射経路を持つためと考えられた。

3. 基礎研究

1) 疾患iPS細胞を用いたVPS35遺伝子変異PDの病態解析

疾患由来神経細胞ではVPS35遺伝子変異によりendosomeの機能障害が生じていることが示唆された。

2) 梨状皮質におけるレビー小体病理は浅層から深層へ進展する

梨状皮質ではレビー小体病理が浅層から深層へ進展することが示唆され、嗅覚系の線維連絡の報告とも合致する結果と考えられた。

3) DSAを用いた経皮的尾動脈穿刺による新規ラット脳梗塞モデルの開発

低侵襲かつ短時間にMCA領域脳梗塞を再現、さらに標的動脈へ直接薬剤投与が繰り返し可能な新しいラット脳梗塞モデルを開発した。

4) iPS細胞を用いたALSの病態研究

CRISPR/CAS9遺伝子編集技術を用いてTDP-43変異iPS細胞株を樹立した。

研究業績

I. 原著論文

- 1) [Murakami H](#), Tokuda T, El-Agnaf OMA, Ohmichi T, Miki A, Ohashi H, Owan Y, Saito Y, Yano Y, Tsukie T, Ikeuchi T, Ono K. Correlated levels of cerebrospinal fluid pathogenic proteins in drug-naïve Parkinson's disease. BMC Neurology 2019; 19(1): 113.
- 2) [Umehara T](#), [Oka H](#), [Nakahara A](#), [Matsuno H](#), [Murakami H](#). Differential leukocyte count is associated with clinical phenotype in Parkinson's disease. J Neurol Sci 2020; 409: 116638.
- 3) [Umehara T](#), [Oka H](#), [Nakahara A](#), [Shiraishi T](#), [Sato](#)

- T, Matsuno H, Komatsu T, Omoto S, Murakami H, Iguchi Y. Sympathetic nervous activity and hemoglobin levels in de novo Parkinson's disease. *Clin Auton Res* 2020; 30(3) : 273-8. Epub 2020 Jan 25.
- 4) Sato T, Sakai K, Komatsu T, Sakuta K, Terasawa Y, Omoto S, Mitsumura H, Iguchi Y. Risk factors for infarct expansion are different between lacunar and giant lacunar infarction. *Atherosclerosis* 2019; 292 : 17-22.
 - 5) Sato T, Sakai K, Mimori M, Komatsu T, Sakuta K, Terasawa Y, Umehara T, Omoto S, Mitsumura H, Murakami H, Shimizu T, Matsushima S, Iguchi Y. Convexity subarachnoid hemorrhage accompanied by hyperacute ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 2020; 49(1) : 70-8.
 - 6) Terasawa Y, Sakai K, Komatsu T, Sakuta K, Omoto S, Mitsumura H, Iguchi Y. Microbleeds of lacunar infarction and MCA flow velocity of branch atheromatous disease are essential factors of stroke etiology. *Eur Neurol* 2019; 81(1-2) : 19-23.
 - 7) Aoki, Iguchi Y, Urabe T, Yamagami H, Todo K, Fujimoto S, Idomari K, Kaneko N, Iwanaga T, Terasaki T, Tanaka R, Yamamoto N, Tsujino A, Nomura K, Abe K, Uno M, Okada Y, Matsuoka H, Yamagata S, Yamamoto Y, Yonehara T, Inoue T, Yagita Y, Kimura K; ADS Investigators. Acute aspirin plus cilostazol dual therapy for noncardioembolic stroke patients within 48 hours of symptom onset. *J Am Heart Assoc* 2019; 8(15) : e012652.
 - 8) Suda S, Iguchi Y, Fujimoto S, Yagita Y, Kono Y, Ueda M, Toda K, Kono T, Mizunari T, Yamazaki M, Kanzawa T, Okubo S, Kondo K, Nakajima N, Inoue T, Iwanaga T, Nakajima M, Imafuku I, Shibasaki K, Mishina M, Adachi K, Nomura K, Nakajima M, Yaguchi H, Okamoto S, Osaki M, Terasawa Y, Nagao T, Kimura K. Multiple prospective analysis of stroke patients taking oral anticoagulants: the PASTA registry-study design and characteristics. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2019; 28(12) : 104456.
 - 9) Sakamoto Y, Nishiyama Y, Iwasaki YK, Daida H, Toyoda K, Kitagawa K, Okumura K, Kusano K, Hagiwara N, Fujimoto S, Miyamoto S, Otsuka T, Iguchi Y, Kanamaru T, Yamamoto T, Kaburagi J, Kimura T, Matsumoto T, Kimura K, Shimizu W; STABLED Study Investigators. Design and rationale of the STroke secondary prevention with catheter ABLation and EDoxaban clinical trial in patients with non-valvular atrial fibrillation: the STABLED study. *J Cardiol* 2019; 74(6) : 539-42.
 - 10) Suzuki K, Kimura K, Takeuchi M, Morimoto M, Kanazawa R, Kamiya Y, Shigeta K, Ishii N, Takayama Y, Koguchi Y, Takigawa T, Hayakawa M, Ota T, Okubo S, Naito H, Akaji K, Kato N, Inoue M, Hirano T, Miki K, Ueda T, Iguchi Y, Fujimoto S, Otsuka T, Matsumaru Y. The randomized study of endovascular therapy with versus without intravenous tissue plasminogen activator in acute stroke with ICA and M1 occlusion (SKIP study). *Int J Stroke* 2019; 14(7) : 752-5.
 - 11) Yamashita T, Miki A, Goto K, Araki S, Takizawa G, Ikei Y, Kiryu Y, Yabuchi A, Iguchi Y, Kimura K, Yagita Y. Evaluation of significance maps and the analysis of the longitudinal time course of the macular ganglion cell complex thicknesses in acquired occipital homonymous hemianopia using spectral-domain optical coherence tomography. *Neuroophthalmology* Epub 2019 Dec 12.
 - 12) Yokota C, Yamamoto Y, Kamada M, Nakai M, Nishimura K, Ando D, Sato T, Koga M, Ihara M, Toyoda K, Fujimoto Y, Odani H, Minematsu K, Nakajima T. Acute stroke rehabilitation for gait training with cyborg type robot Hybrid Assistive Limb: a pilot study. *J Neuro Sci* 2019; 404 : 11-5.
- ## II. 総 説
- 1) 井口保之. 脳卒中診療：2018年のスタンダード-4 潜因性脳梗塞へのアプローチ. *神経治療* 2019; 36(3) : 298-302.
 - 2) 岡 尚省, 梅原 淳. 【Parkinson 病の自律神経障害】 Parkinson 病の自律神経障害と認知機能障害. *脳神経内科* 2020; 92(2) : 217-25.
 - 3) 谷口 洋, 向井泰司, 宮川晋治, 恩田亜沙子, 作田 健一. 検査からみる神経疾患 嚥下内視鏡検査. *Clin Neurosci* 2019; 37(4) : 483-5.
 - 4) 谷口 洋. メディカルスタッフのための疾患講座 ギラン・バレー症候群. *嚥下医学* 2019; 8(2) : 141-4.
 - 5) 向井泰司, 谷口 洋, 宮川晋治, 藤島一郎, 梅崎俊郎. 症例 私の治療方針 (series 16) 嚥下障害が進行した封入体筋炎の高齢男性例. *嚥下医学* 2019; 8(2) : 147-152.
 - 6) 三村秀毅, 井口保之. Part.6 : 処置に伴う抗血栓療法 CQ49 : 消化器内視鏡検査が予定されている AF 患者の抗凝固療法はどのようにしたら良いのでしょうか? 伊藤 浩編. 血栓を制するものは心臓を制す! 血栓循環器学 Q&A : 抗凝固療法・抗血小板療法のクリニカルクエストに答える. 東京 : 文光堂, 2019. p.140-1.
 - 7) 小松鉄平, 井口保之. 【脳血管障害 変貌する疾患

概念と治療戦略】塞栓源不明脳塞栓症 (ESUS) と長時間心電図モニター. *Med Pract* 2019; 36(4) : 617-9.

- 8) 白石朋敬, 井口保之. 【診療力を上げる! 症例問題集】(第7章) 神経・筋 症例問題 内頸動脈狭窄による超急性期脳梗塞. *内科* 2019; 123(4) : 841-2.
- 9) 白石朋敬, 村上秀友, 井口保之. 【パーキンソン病診療の現在地-200年の変遷と新規治療】パーキンソン病の認知機能障害 診断と治療のオーバービュー. *Brain Nerve* 2019; 71(8) : 869-74.

III. 学会発表

- 1) Kono Y, Terasawa Y, Sakai K, Iguchi Y, Nishiyama Y, Nito C, Suda S, Kimura K, Kanzawa T, Nakayama Y, Imafuku I, Ueda M, Iwanaga T, Kono T, Yamashiro K, Tanaka R, Okubo S. Frequency of Fabry disease and risk factors of young adult stroke in Japan. 5th Europeans Stroke Organization Conference (ESOC). Milan, May. [*Eur Stroke J* 2019; 4(1 Suppl.) : 126-7]
- 2) Mitsumura H, Arai A, Tanabe M, Sato T, Komatsu T, Sakai K, Omoto S, Iguchi Y. Early ultrasonography of leg veins is useful for diagnosis of acute ischemic stroke with deep vein thrombosis. 24th Meeting of the European Society of Neurosonology and Cerebral Hemodynamics (ESNCH). Linz, Apr. [*Wien Med Wochenschr* 2019; 169(Suppl.2) : S59-60]
- 3) Murakami H, Shiraishi T, Umehara T, Omoto S, Motegi H, Nakada R, Sato T, Onda A, Matsuno H, Komatsu T, Bono K, Sakai K, Mitsumura H, Iguchi Y. Differences in correlation with cardiac sympathetic denervation between depression and anhedonia in drug naïve Parkinson disease patients. 2019 International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders. Nice, Sept. [*Mov Disord* 2019; 34(Suppl.2) : S153]
- 4) Umehara T. Supine hypertension and orthostatic hypotension in Parkinsonian disorders. 2019 International Conference of Korean Movement Disorder Society (ICKMDS). Busan, Oct.
- 5) Umehara T, Shiraishi T, Nakada R, Sato T, Nakahara A, Matsuno H, Komatsu T, Sakai K, Omoto S, Murakami H, Mitsumura H, Oka H, Iguchi Y. Ratio of neutrophil to white blood cell, ratio of neutrophil to lymphocyte and weight loss in de novo Parkinson's disease. 5th World Parkinson Congress (WPC 2019). Kyoto, June. [*J Parkinsons Dis* 2019; 9(Suppl.1) : 61]
- 6) Sakuta K, Mukai T, Hasegawa I, Okuno K, Tanaka T, Yaguchi H. External validation of the NAG scale for predicting hematoma expansion in acute intracerebral hemorrhage patients. 24th World Congress of Neurology (WCN 2019). Dubai, Oct. [*J Neurol Sci* 2019; 405(Suppl.) : 28]

rebral hemorrhage patients. 24th World Congress of Neurology (WCN 2019). Dubai, Oct. [*J Neurol Sci* 2019; 405(Suppl.) : 28]

- 7) Sakuta K, Sato T, Mukai T, Komatsu T, Sakai K, Mitsumura H, Okuno K, Tanaka T, Yaguchi H, Iguchi Y. Multi-institutional validation of the NAG scale for predicting hematoma expansion in acute intracerebral hemorrhage patients. International Stroke Conference 2020. Los Angeles, Feb. [*Stroke* 2020; 51(Suppl.1) : ATP332]
- 8) Yamazaki M, Sengoku R, Saito Y, Murayama S. Semantic dementia, an autopsy case with a clinical course of 17 years. 24th World Congress of Neurology (WCN 2019). Dubai, Oct. [*J Neurol Sci* 2019; 405(Suppl.) : 145]
- 9) Komatsu T, Ohta H, Hata J, Motegi H, Terawaki K, Koizumi M, Muta K, Okano J H, Iguchi Y. A bland-new rat model of embolic cerebral ischemia using micro catheter under fluoroscopic guide. International Stroke Conference 2020. Los Angeles, Feb. [*Stroke* 2020; 51(Suppl.1) : ATP280]
- 10) Asahara Y, Miyagawa S, Atsuchi M, Nagashima H, Kobayashi K, Suzuki M. The association between the MMSE score improvement after tap test and that after shunt surgery in idiopathic normal pressure hydrocephalus. Hydrocephalus 2019: the 11th Meeting of the International Society for Hydrocephalus and Cerebrospinal Fluid Disorders. Vancouver, Sept. [*Fluids Barriers CNS* 2019; 16(Suppl.3) : 2]
- 11) Sato T, Nijijima A, Arai A, Maku T, Motegi H, Takahashi M, Takatsu H, Tanabe M, Komatsu T, Sakuta K, Sakai K, Umehara T, Omoto S, Murakami H, Mitsumura H, Iguchi Y. High middle cerebral artery pulsatility index predicts an unfavorable outcome and correlates with heart functions in acute ischemic stroke without vessel lesions. International Stroke Conference 2020. Los Angeles, Feb. [*Stroke* 2020; 51(Suppl.1) : ATP474]
- 12) Sato T, Sakai K, Nakada R, Shiraishi T, Tanabe M, Komatsu T, Sakuta K, Terasawa Y, Umehara T, Omoto S, Mitsumura H, Murakami H, Iguchi Y. The impact of regular employments on hyper-acute ischemic stroke. International Stroke Conference 2020. Los Angeles, Feb. [*Stroke* 2020; 51(Suppl.1) : ATP198]
- 13) Takahashi M, Sato T, Maku T, Motegi H, Takatsu H, Komatsu T, Sakuta K, Sakai K, Umehara T, Omoto S, Murakami H, Mitsumura H, Iguchi Y. Hyperintense vessels on FLAIR MRI suggest dissection and

large-artery atherosclerosis but do not predict outcome in acute posterior circulation infarct. International Stroke Conference 2020. Los Angeles, Feb. [Stroke 2020; 51(Suppl.1): ATP219]

- 14) 井口保之. (シンポジウム 11: ESUS) 卵円孔開存症が関与する脳梗塞. 第44回日本脳卒中学会学術集会. 横浜, 2019年3月.
- 15) 大本周作, 梅原 淳, 篠原 光, 村上秀友, 白石朋敬, 中田遼志, 佐藤健朗, 小松鉄平, 坂井健一郎, 三村秀毅, 井口保之. パーキンソン病の腰痛に関連する因子の検討. 第60回日本神経学会学術大会. 大阪, 5月. [臨神経 2019; 59(Suppl.): S331]
- 16) 坂井健一郎, 佐藤健朗, 小松鉄平, 梅原 淳, 大本周作, 三村秀毅, 村上秀友, 井口保之. 虚血性脳血管障害合併消化管出血とは? 第60回日本神経学会学術大会. 大阪, 5月. [臨神経 2019; 59(Suppl.): S349]
- 17) Bono K, Hara C, Sumi S, Iguchi Y, Okano JH. Cell biological analysis of VPS35 mutation using iPSCs. 第60回日本神経学会学術大会. 大阪, 5月. [臨神経 2019; 59(Suppl.): S413]
- 18) 宮川晋治, 浅原有揮, 鈴木正彦. S1神経根症により尖足に至った47歳女性例. 第37回日本神経治療学会学術集会. 横浜, 11月. [神経治療 2019; 36(6): S252]
- 19) 中原淳夫, 梅原 淳, 岡 尚省. レビー小体病における前頭葉機能障害はDAT-SPECTの集積低下と関連する. 第60回日本神経学会学術大会. 大阪, 5月. [臨神経 2019; 59(Suppl.): S229]
- 20) 向井泰司, 作田健一, 谷口 洋. 水痘・帯状疱疹ウイルスによる舌咽迷走神経麻痺における臨床症状の検討. 第60回日本神経学会学術大会. 大阪, 5月. [臨神経 2019; 59(Suppl.): S254]

IV. 著 書

- 1) 井口保之. 第15章: 神経・筋疾患 無症候性脳血管障害(未破裂脳動脈瘤を除く). 福井次矢, 高木 誠, 小室一成総編集. 今日の治療指針: 私はこう治療している. 2020年版. 東京: 医学書院, 2020. p.940-2.
- 2) 井口保之. 10章: 神経・筋疾患 4. 脳梗塞, 一過性脳虚血発作. 浦部晶夫, 島田和幸, 川合眞一総編集. 今日の処方. 改訂第6版. 東京: 南江堂, 2019. p.427-32.
- 3) 村上秀友. 第4章: 主要な神経症候の診かた 6. 錐体路徴候と錐体外路徴候. 高橋伸佳編著. 脳神経内科学: メディカルスタッフ専門基礎科目シリーズ. 東京: 理工図書, 2019. p.134-9.
- 4) 村上秀友. 6. 症状から見たレビー小体型認知症
- 7) パーキンソニズム. 山田正仁監修, 小野賢二郎編.

レビー小体型認知症ハンドブック. 大阪: フジメディカル出版, 2019. p.56-7.

- 5) 小松鉄平, 井口保之. 第3章: 脳卒中の治療 脳梗塞の急性期治療. 正門由久, 高木 誠編著. 脳卒中: 基礎知識から最新リハビリテーションまで. 東京: 医歯薬出版株式会社, 2019. p.130-5.

V. その他

- 1) Sakuta K, Mukai T, Suzuki K, Nishiwaki K, Yaguchi H. Irreversible vasculopathy proceeds rapidly in POEMS syndrome. Intern Med 2019; 58(24): 3573-5.
- 2) Sakuta K, Miyagawa S, Suzuki K, Yaguchi H. Rapid disappearance of intraventricular mobile structures with steroids in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. J Stroke Cerebrovasc Dis 2019; 28(11): 104326.
- 3) Sakuta K, Mukai T, Fujii A, Makita K, Yaguchi H. Endovascular therapy for concurrent cardio-cerebral infarction in a patient with Trousseau syndrome. Front Neurol 2019; 10: 965.
- 4) Sugi T, Kanazawa H, Takinami A, Kunieda K, Yaguchi H, Sugiyama M, Takahashi H, Fujishima I. A case of post-trauma dysphagia: peculiar swallowing dynamics due to dissociated laryngeal paralysis. Prog Rehabil Med 2020; 5: 1-5.
- 5) 佐藤健朗, 大本周作, 恩田亜沙子, 坂井健一郎, 三村秀毅, 井口保之. 慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチーに対し免疫グロブリン大量療法を施行し血小板減少を認めた1例. 臨神経 2020; 60(1): 57-9.

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	川村 哲也	腎臓病学一般, 糸球体腎炎
教授	山本 裕康	腎臓病学一般, 腎不全, 腎移植
教授	宮崎 陽一	腎臓病学一般, 腎発生学, ネフローゼ
教授	横山啓太郎	腎臓病学一般, 透析療法, 副甲状腺疾患
教授	池田 雅人	腎臓病学一般, 透析療法
准教授	三枝 昭裕 (新宿健診プラザへ出向中)	腎臓病学一般
准教授	高添 一典 (航空医学研究センターへ出向中)	腎臓病学一般
准教授	小此木英男	腎臓病学一般, 高血圧
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 (全日本空輸へ出向中)	腎臓病学一般
講師	中野 広文 (かしま病院へ出向中)	腎臓病学一般
講師	雨宮 守正 (さいたま赤十字病院へ出向中)	腎臓病学一般
講師	石川 匡洋 (川口市立医療センターへ出向中)	腎臓病学一般
講師	大塚 泰史 (日本航空へ出向中)	腎臓病学一般
講師	平野 景太 (足利赤十字病院へ出向中)	腎臓病学一般
講師	岡本日出数 (益子病院へ出向中)	腎臓病学一般
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
講師	上田 裕之	腎臓病学一般, 腎炎, ネフローゼ症候群
講師	宇田川 崇 (日本銅管病院へ出向中)	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

厚生労働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前向きに追跡し, 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. 異種間での腎前駆細胞の入れ替えの検討

既存の宿主ネフロン前駆細胞(Nephron progenitor cells: NPC)を除去することにより, 培養ディッシュ上でドナーマウスまたはラットのNPCから新しいネフロンへ100%置換できることが可能であることを証明した。次にNPC置換による異種間のネフロンのin vivo再生の可能性を検討した。ラット腎前駆細胞とDiphtheria toxin (DT)を含むNPCをSix2-iDTRマウスE135の後腎皮膜下に注入し, 免疫抑制剤を投与したレシピエントラットに移植した。その結果, ラット/マウスのキメラ腎の再生に成功した。新生糸球体とレシピエント血管との機能的な関連性と新生糸球体の濾過機能を組織学的に明らかにした。

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(Uchiyama T, et al. Hum Cell 2016), さらに副甲状腺発生に必須な転写因子Gcm2が副甲状腺細胞増殖, 機能維持に重要であることを報告している(Yamada T, et al. PLoS One 2019)。また腎不全環境, 高リン環境

が腎不全早期より与える副甲状腺遺伝子発現変化、特に副甲状腺細胞増殖に与える影響を解析している。近年、骨・ミネラル代謝と糖代謝との関連性が注目を集めており、中でも我々はインスリン抵抗性に着目した。保存期腎不全患者を対象として、インスリン抵抗性とリン代謝に関与するホルモンであるFGF23との関連性を明らかにした (Nakashima A, et al. Sci Rep 2018)。現在、血液透析患者を対象にインスリン抵抗性と骨・ミネラル代謝及び生命予後、心血管イベント発症との関連性を調査している。また血管石灰化と骨・ミネラル代謝およびマグネシウムとの関連性について腎不全患者、透析患者を対象に調査を実施している。血管石灰化に対する新たな治療戦略の確立を模索している。

V. 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い、高尿酸血症、糖尿病の解析を実施している。当院の検討では、ドナー間質線維芽細胞と移植後貧血の関係性を明らかにした (Mafune Hamada A, et al. Clin Kidney J 2019)。現在、徐神経後の変化、IgA 腎症における扁桃腺摘出術の効果、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 (カベオリン-1) と腎線維化における pericyte の役割を解析している。

VI. 腹膜透析に関する研究

糖尿病腎不全患者における腹膜透析の適応について、非糖尿病腹膜透析患者と腹膜透析関連腹膜炎の頻度が変わらないこと、Patient survival や Technical survival が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報告しており、現在論文作成中である。また、重炭酸含有腹膜透析液の臨床効果、インクレメンタル PD の有用性、腹膜透析関連腹膜炎の管理法、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。

VII. アデニン誘発腎不全モデルラットにおけるアジールサルタン (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。

VIII. 原発性アルドステロン症 (PA) の診断法と臨床的特徴の関係、および治療反応性の評価

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。PA の診断には各種負荷試験にて行い、副腎静脈サンプリング (AVS) はアルドステロンの過剰分泌部位の局在診断ができ治療方針を決定できる唯一の手段であるが、侵襲を伴う検査である。我々は侵襲を少なく治療方針を決定するべく、負荷試験と AVS の結果から治療方針を診断しうるかを検討している。

「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 (平均10年を目標) 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うえで極めて意義深い。総ネフロン数を臨床的に評価することにより、腎予後など、臨床腎臓病学において未解決となっている様々な臨床的多様性について重要な知見をもたらすことが期待できる。

3) 異種間での腎前駆細胞の入れ替えの検討

異種間でも腎前駆細胞の入れ替えが可能であり、将来ヒト臨床応用を目指す上で重要な実験結果を得られた。

2. 腎生理・代謝班

私たちの研究は、慢性腎臓病に伴う骨・ミネラル代謝、腹膜透析の研究において、我が国のこの領域をリードしている。多くの海外学術雑誌に掲載され、内外に高い評価を得ている。腹膜透析患者の併用療法、腹腔鏡の観察は臨床的意義が高く、慈恵発の新しい腹膜評価法としての世界への情報発信が可能で

あると思料する。移植腎の病理組織学的検討は、慢性拒絶反応の病態に迫るものである。今後、腹膜透析、腎移植、CKD-MBDのコホート研究を予定している。

3. 高血圧班

高血圧症に伴う臓器障害においてレニン-アンギオテンシン系 (RAS) が重要な役割を持つ。PAは高血圧症の原因の1割を占めるといわれ、合併症も多いため、その診断は重要であるが、今後はいかに侵襲を少なくPAを診断し治療に結び付けるかが課題となる。PAの病態を詳細に検討することにより、高血圧に伴う臓器障害におけるRASの関わりを知る重要な手掛かりとなる。腎保護効果を考える上でRAS阻害薬は欠かせないものとなっているが、必ずしもRASの抑制のみ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。また塩分出納もRASを修飾し、食塩摂取の過剰は、血圧からのみならず様々なメカニズムを介して臓器障害を引き起こす可能性が証明されつつあり、引き続き検討を続ける。一方、(プロ)レニンとその関連物質のようにRASにかかわる物質でありながら、血圧のみならず線維化など直接的に臓器障害の機序となるものもあり、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。高尿酸血症は慢性腎臓病の原因でありながら、慢性腎臓病ではそのステージの違いにより特異な動向を示し、またプリン-ピリミジン代謝と直接関連のない生活習慣因子との関連も示唆され、更なる検討が必要である。

研究業績

I. 原著論文

- 1) [Yamanaka S](#), [Saito Y](#), [Fujimoto T](#), [Takamura T](#), [Tajiri S](#), [Matsumoto K](#), [Yokoo T](#). Kidney regeneration in later-stage mouse embryos via transplanted renal progenitor cells. *J Am Soc Nephrol* 2019; 30(12): 2293-305.
- 2) [Okabayashi Y](#), [Nagasaka S](#), [Kanzaki G](#), [Tsuboi N](#), [Yokoo T](#), [Shimizu A](#). Group 1 innate lymphoid cells are involved in the progression of experimental anti-glomerular basement membrane glomerulonephritis and are regulated by peroxisome proliferator-activated receptor α . *Kidney Int* 2019; 96(4): 972-56.
- 3) [Kamejima S](#), [Tatsumi N](#), [Anraku A](#), [Suzuki H](#), [Ohkido I](#), [Yokoo T](#), [Okabe M](#). Gcm1 is involved in cell proliferation and fibrosis during kidney regeneration after ischemia-reperfusion injury. *Sci Rep* 2019; 9(1): 7883.
- 4) [Fujimoto T](#), [Yamanaka S](#), [Tajiri S](#), [Takamura T](#), [Saito Y](#), [Matsumoto K](#), [Takase K](#), [Fukunaga S](#), [Okano HJ](#), [Yokoo T](#). In vivo regeneration of interspecies chimeric kidneys using a nephron progenitor cell replacement system. *Sci Rep* 2019; 9(1): 6965.
- 5) [Sasaki T](#), [Tsuboi N](#), [Okabayashi Y](#), [Haruhara K](#), [Kanzaki G](#), [Koike K](#), [Kobayashi A](#), [Yamamoto I](#), [Takahashi S](#), [Ninomiyama T](#), [Shimizu A](#), [Rule AD](#), [Bertram JF](#), [Yokoo T](#). Estimation of nephron number in living humans by combining unenhanced computed tomography with biopsy-based stereology. *Sci Rep* 2019; 9(1): 14400.
- 6) [Kidoguchi S](#), [Sugano N](#), [Takane K](#), [Takahashi Y](#), [Morisawa N](#), [Yarita M](#), [Hayashi-Ishikawa N](#), [Tokudome G](#), [Yokoo T](#). Azilsartan causes natriuresis due to its sympatholytic action in kidney disease. *Hypertens Res* 2019; 42(10): 1507-17.
- 7) [Morisawa N](#), [Kitada K](#), [Fujisawa Y](#), [Nakano D](#), [Yamazaki D](#), [Kobuchi S](#), [Li L](#), [Zhang Y](#), [Morikawa T](#), [Konishi Y](#), [Yokoo T](#), [Luft FC](#), [Titze J](#), [Nishiyama A](#). Renal sympathetic nerve activity regulates cardiovascular energy expenditure in rats fed high salt. *Hypertens Res* 2020; 43(6): 482-91. Epub 2020 Jan 14.
- 8) [Mafune Hamada A](#), [Yamamoto I](#), [Kawabe M](#), [Katsumata H](#), [Yamakawa T](#), [Katsuma A](#), [Nakada Y](#), [Kobayashi A](#), [Koike Y](#), [Miki J](#), [Yamada H](#), [Kimura T](#), [Tanno Y](#), [Ohkido I](#), [Tsuboi N](#), [Yamamoto H](#), [Urashima N](#), [Yokoo T](#). Interstitial fibroblasts in donor kidneys predict late posttransplant anemia. *Clin Kidney J* 2019; 1-7.
- 9) [Okabayashi Y](#), [Tsuboi N](#), [Kanzaki G](#), [Sasaki T](#), [Haruhara K](#), [Koike K](#), [Takahashi H](#), [Ikegami M](#), [Shimizu A](#), [Yokoo T](#). Aging vs. hypertension: an autopsy study of sclerotic renal histopathological lesions in adults with normal renal function. *Am J Hypertens* 2019; 32(7): 676-83.
- 10) [Sasaki T](#), [Tsuboi N](#), [Okabayashi Y](#), [Haruhara K](#), [Kanzaki G](#), [Koike K](#), [Takahashi H](#), [Ikegami M](#), [Shimizu A](#), [Yokoo T](#). Synergistic impact of diabetes and hypertension on the progression and distribution of glomerular histopathological lesions. *Am J Hypertens* 2019; 32(9): 900-8.
- 11) [Sugano N](#), [Maruyama Y](#), [Kidoguchi S](#), [Ohno I](#), [Wada A](#), [Shigematsu T](#), [Masakane I](#), [Yokoo T](#). Effect of hyperuricemia and treatment for hyperuricemia in Japanese hemodialysis patients: a cohort study. *PLoS*

- One 2019; 14(6) : e0217859.
- 12) Ueda R, Nakao M, Maruyama Y, Nakashima A, Yamamoto I, Matsuo N, Tanno Y, Ohkido I, Ikeda M, Yamamoto H, Yokoyama K, Yokoo T. Effect of diabetes on incidence of peritoneal dialysis-associated peritonitis. *PLoS One* 2019; 14(12) : e0225316.
 - 13) Saito Y, Yamanaka S, Fujimoto T, Tajiri S, Matsumoto N, Takamura T, Matsumoto K, Yokoo T. Mesangial cell regeneration from exogenous stromal progenitor by utilizing embryonic kidney. *Biochem Biophys Res Commun* 2019; 520(3) : 627-33.
 - 14) Fukui A, Yokoo T, Nangaku M, Kashihara N. New measures against chronic kidney diseases in Japan since 2018. *Clin Exp Nephrol* 2019; 23(11) : 1263-71.
 - 15) Kidoguchi S, Sugano N, Hayashi-Ishikawa N, Morisawa N, Tokudome G, Yokoo T. The characteristics of captopril challenge test-positive patients using various criteria. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2019; 20(3) : 1470320319870891.
 - 16) Niikura T, Maruyama Y, Nakashima S, Matsuo N, Tanno Y, Ohkido I, Yokoyama K, Yamamoto H, Yokoo T. Hcpicidin/ferritin ratios differ among non-dialyzed chronic kidney disease patients, and patients on hemodialysis and peritoneal dialysis. *Ther Apher Dial* 2019; 23(4) : 341-6.
 - 17) Hirano K, Matsuzaki K, Yasuda T, Nishikawa M, Yasuda Y, Koike K, Maruyama S, Yokoo T, Matsuo S, Kawamura T, Suzuki Y. Association between tonsillectomy and outcomes in patients with immunoglobulin A nephropathy. *JAMA Netw Open* 2019; 2(5) : e194772.
 - 18) Katsumata H, Miyairi S, Ikemiyagi M, Hirai T, Fukuda H, Kanzawa T, Ishii R, Saiga K, Ishii Y, Omoto K, Okumi M, Yokoo T, Tanabe K. Evaluation of the impact of conventional immunosuppressant on the establishment of murine transplantation tolerance - an experimental study. *Transpl Int* 2019; 32(4) : 443-53.
 - 19) Ikeda M, Terashima R, Yamada T, Suyama M, Yokote S, Nakao M, Yamamoto I, Hirano K, Okonogi H, Yamamoto H, Yokoo T. Negative impact of proteinuria on circulating myeloid dendritic cells. *Clin Exp Nephrol* 2019; 23(7) : 928-38.
 - 20) Yamakawa T, Kawaguchi T, Kitamura H, Kadomura M, Nishimura M, Yokoo T, Imasawa T. Glomerular basement membrane duplication is a predictor of the prognosis of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *Clin Exp Nephrol* 2019; 23(4) : 521-9.
 - 21) Sasaki T, Tsuboi N, Kanzaki G, Haruhara K, Okabayashi Y, Koike K, Kobayashi A, Yamamoto I, Ogura M, Hoy WE, Bertram JF, Shimizu A, Yokoo T. Biopsy-based estimation of total nephron number in Japanese living kidney donors. *Clin Exp Nephrol* 2019; 23(5) : 629-37.
 - 22) Okabayashi Y, Tsuboi N, Haruhara K, Kanzaki G, Koike K, Miyazaki Y, Kawamura T, Ogura M, Yokoo T. Remission of proteinuria under therapeutic intervention and the renal outcomes in Japanese patients with lupus nephritis class III and IV. *Mod Rheumatol* 2020; 30(1) : 125-31.
 - 23) 本田康介, 新倉崇仁, 神崎 剛, 中田泰之, 小林賛光, 鈴木正泰, 山本裕康, 栗山 哲, 横尾 隆. 一基幹病院における尿酸結石患者の長期観察研究. *痛風と尿酸・核酸* 2019; 43(1) : 100-1.
 - 24) 丸本裕和, 坪井伸夫, 上田裕之, 小池健太郎, 平野景太, 川村哲也, 横尾 隆. 口蓋扁桃摘出単独治療により臨床的寛解を得た IgA 血管炎の 1 例. *日腎会誌* 2020; 62(2) : 92-100.
 - 25) 加藤一彦, 内山威人, 田尻瑛子, 菊地亮, 鳥海弥寿雄, 河内瑠李, 畑中彩恵子, 仲長奈央子, 亀島佐保子, 田尻 進, 小池健太郎, 丸山之雄, 大城戸一郎, 横尾隆. 二次性副甲状腺機能亢進症に好酸性細胞腺腫併発が疑われた甲状腺乳頭癌合併血液透析患者の 1 例. *日透析医学会誌* 2020; 53(2) : 85-91.
- ## II. 総 説
- 1) Tsuboi N, Kanzaki G, Shimizu A, Bertram JF. Evaluation of the total number of nephrons in Japanese kidneys. *Impact* 2019; 6(3) : 62-4.
 - 2) Kanzaki G, Okabayashi Y, Nagahama K, Ohashi R, Tsuboi N, Yokoo T, Shimizu A. Monoclonal immunoglobulin deposition disease and related diseases. *J Nippon Med Sch* 2019; 86(1) : 2-9.
 - 3) 山本 泉, 横尾 隆. 【腎移植の現況と残された課題】 Banff 分類の今後の課題 慢性 T 細胞性拒絶反応および plasma cell rich rejection の病理と臨床像. *腎と透析* 2019; 87(1) : 120-3.
 - 4) 小池健太郎. 【今, 糸球体疾患を考える】 一次性糸球体疾患 IgA 腎症 扁桃摘出療法の適否. *腎と透析* 2019; 86(5) : 541-5.
 - 5) 小林賛光, 山口 裕. 【尿細管間質障害 - 最新の知見】 髓放線障害. *腎と透析* 2019; 87(2) : 171-7.
 - 6) 松本 啓, 福永昇平, 神崎 剛, 山中修一郎, 高瀬健太郎, 藤本俊成, 田尻 進, 内山威人, 坪井伸夫, 伊藤孝史, 横尾 隆. 基礎研究の立場から 低ネフロン数動物モデルの作出と展望. *腎と透析* 2019; 87(5) : 814-8.

- 7) 岡林佑典, 坪井伸夫. 【IgA腎症－診断・治療の最新動向－】高齢発症IgA腎症の特徴. 日臨 2019; 77(4): 717-23.
- 8) 高村 毅, 横尾 隆. 【近未来の医療に向けた最近の動き】対策が求められる疾患とその対策 慢性腎臓疾患に対する再生医療. Prog Med 2019; 39(10): 991-4.
- 9) 森澤紀彦, 菅野直希, 西山 成. 【循環器疾患とアルドステロン】新規ミネラルコルチコイド受容体ブロッカー, エサキセレノンとは. 循環器内科 2019; 86(2): 152-6.
- 10) 齊藤弥積, 山中修一郎, 横尾 隆. どこまでできたのか 腎臓再生医療. 日臨腎移植会誌 2019; 7(1): 76-83.

Ⅲ. 学会発表

- 1) Haruhara K, Wakui H, Azushima K, Kinguchi S, Yamaji T, Tsuboi N, Yokoo T, Bertram JF, Tamura K. Tubular angiotensin II type 1 receptor-associated protein ameliorates diabetic glomerular injuries in streptozotocin-induced mice. ASN (International Society of Nephrology) World Congress of Nephrology 2019. Melbourne, Apr.
- 2) Yokoo T. Kidney regeneration using induced pluripotent stem (iPS) cells. 56th ERA-EDTA (European Renal Association - European Dialysis and Transplant Association) Congress. Budapest, June.
- 3) Fukui A, Yokoo T, Nangaku N, Kashihara N. Measures against chronic kidney disease in Japan. 56th ERA-EDTA (European Renal Association - European Dialysis and Transplant Association) Congress. Budapest, June.
- 4) Fujimoto T, Yamanaka S, Takamura T, Saito Y, Tajiri S, Matsumoto K, Takase K, Okano HJ, Yokoo T. Regeneration of interspecies chimeric kidneys using tamoxifen-induced nephron progenitor cell elimination system. 56th ERA-EDTA (European Renal Association - European Dialysis and Transplant Association) Congress. Budapest, June.
- 5) Maruyama Y. (Symposium 12) Clinical usefulness of combined therapy with peritoneal dialysis and hemodialysis. APCM-ISP2019 (The 9th Asia Pacific Chapter Meeting of International Society for Peritoneal Dialysis). Nagoya, Sept.
- 6) Matsuo N, Furuya M, Tanno Y, Yokoyama K, Ishibashi Y, Yokoo T, Nakayama M, Miyata T. A novel technique for observing peritoneal injury using ultra-fine endoscope in peritoneal dialysis patients. APCM-ISP2019 (The 9th Asia Pacific Chapter Meeting of International Society for Peritoneal Dialysis). Nagoya, Sept.
- 7) Yokoo T. Generation of human kidney tissue in animal host. IXA 2019 (15th Congress International Xenotransplantation Association). Munich, Oct.
- 8) Kanzaki G, Puelles VG, Cullen-McEwen LA, Hoy WE, Okabayashi Y, Tsuboi N, Shimizu A, Hughson MD, Yokoo T, Bertram JF. Racial differences in nephron number: role of body size, kidney weight and cortical volume in adult subjects among five populations. DOHaD (Developmental Origins of Health and Disease) World Congress 2019. Melbourne, Oct.
- 9) Uchiyama T, Ohkido I, Nakashima A, Saito Y, Yokoo T. Cell cycle acceleration in parathyroid glands is caused by the combination of CKD environment and high-phosphorus diet in the adenine rat model because of suppression of CDKN1B expression. ASN (American Society of Nephrology) Kidney Week 2019. Washington, D.C., Nov.
- 10) Okabe M, Yamamoto K, Miyazaki Y, Yokoo T, Matsusaka T. Angiotensin II receptor blocker blocks spreading podocyte damage in a partial podocytectomy model. ASN (American Society of Nephrology) Kidney Week 2019. Washington, D.C., Nov.
- 11) Nakashima A, Ohkido I, Yokoyama K, Urashima M, Yokoo T. Soluble Klotho modifies the mortality risk associated with hypomagnesemia in patients with hemodialysis. ASN (American Society of Nephrology) Kidney Week 2019. Washington, D.C., Nov.
- 12) Katsumata H, Miyari S, Hirai T, Saiga K, Okumi M, Ishii Y, Yokoo T, Tanabe K. Contrasting effects of conventional immunosuppressants in establishing murine transplantation tolerance. ASN (American Society of Nephrology) Kidney Week 2019. Washington, D.C., Nov.
- 13) Yamamoto K, Okabe M, Yokoo T, Matsusaka T. P2X7 expressed in injured podocytes may spread the kidney injury through caspase 3. ASN (American Society of Nephrology) Kidney Week 2019. Washington, D.C., Nov.
- 14) Okabayashi Y, Tsuboi N, Marumoto H, Sasaki T, Haruhara K, Kanzaki G, Koike K, Yokoo T. Estimation of nephron number and related single nephron parameters in patients with idiopathic membranous nephropathy. ASN (American Society of Nephrology) Kidney Week 2019. Washington, D.C., Nov.
- 15) Kawabe M, Mafune A, Yamamoto I, Yamakawa T, Katsumata H, Katsuma A, Nakada Y, Kobayashi A, Tanno Y, Ohkido I, Tsuboi N, Yamamoto H, Yokoo T.

Interstitial fibroblasts in donor kidney predict late post-transplant anemia. ASN (American Society of Nephrology) Kidney Week 2019. Washington, D.C., Nov.

- 16) Takamura T, Fujimoto T, Tajiri S, Saito Y, Yamanaka S, Matsumoto K, Yokoo T. Development of a new nephron progenitor cell replacement system for application in human induced pluripotent stem (iPS) cell-derived nephron progenitor cells (NPCs). ASN (American Society of Nephrology) Kidney Week 2019. Washington, D.C., Nov.
- 17) Saito Y, Yamanaka S, Takamura T, Fujimoto T, Tajiri S, Matsumoto K, Yokoo T. Optimal generation of mesangial cells and the stromal progenitor cell lineage from a PDGFR α fraction of fetus cells. ASN (American Society of Nephrology) Kidney Week 2019. Washington, D.C., Nov.
- 18) Marumoto H, Tsuboi N, Sasaki T, Okabayashi Y, Haruhara K, Kanzaki G, Koike K, Kawamura T, Yokoo T. Single nephron parameters in patients with iga nephropathy. ASN (American Society of Nephrology) Kidney Week 2019. Washington, D.C., Nov.
- 19) Hatanaka S, Kanzaki G, Hatano S, Matsumoto N, Nakada Y, Maruyama Y, Tsuboi N, Yokoo T. The potential utility of urine estimated ammonium-to-creatinine ratio in patients with chronic kidney disease. ASN (American Society of Nephrology) Kidney Week 2019. Washington, D.C., Nov.
- 20) Oba R, Kanzaki G, Sasaki T, Okabayashi Y, Haruhara K, Koike K, Hirano K, Tsuboi N, Yokoo T. C3 dominant deposition in ANCA-associated glomerulonephritis. ASN (American Society of Nephrology) Kidney Week 2019. Washington, D.C., Nov.

IV. 著 書

- 1) Fujimoto T, Yokoo T, Kobayashi E. 8. A novel strategy for xeno-regenerative therapy. In: Miyagawa S, ed. Xenotransplantation: Comprehensive Study. London: IntechOpen, 2020. p.138.
- 2) 宮崎陽一. VIII. 治療・生活管理 1. 治療 2. IgA腎症診療指針-第2版と第3版の違いを含めて-. 富野康日己監修, 川村哲也, 鈴木祐介編. IgA腎症の病態と治療. 東京: 中外医学社, 2019. p.233-7.
- 3) 坪井伸夫. 10. 蛋白尿はなぜ悪い? 長田太助編. むかしの頭で診ていませんか? 腎臓・高血圧診療をスッキリまとめました. 東京: 南江堂, 2019. p.213.
- 4) 丸山之雄. 総論 腹膜透析と薬物療法. 岡田一義, 橋本寛文, 水口 潤編. 腹膜透析診療指針. 東京: 東京医学社, 2019. p.55-6.

5) 上田裕之. III. 病態生理 4. 遺伝解析 2. 糖鎖異常に関する遺伝的素因. 富野康日己監修, 川村哲也, 鈴木祐介編. IgA腎症の病態と治療. 東京: 中外医学社, 2019. p.106-11.

V. その他

- 1) 横尾 隆. iPS細胞を用いた腎臓再生医療 エリスロポエチン産生細胞樹立から全機能腎臓へ. 秋田腎不全研究会誌 2019; 22: 15-9.
- 2) 丸山之雄. 鉄補充療法の開始基準におけるフェリチン値の意味は? 血清鉄低値, 血清フェリチン高値の病態では, 鉄過剰状態を惹起する安易な鉄補充は避ける. 医事新報 2019; 4980: 56-7.
- 3) 丸山之雄. 併用療法における食事療法. 腎と透析 2019; 87(別冊腹膜透析 2019): 53-4.
- 4) 松尾七重. 併用療法の開始基準と中止基準. 腎と透析 2019; 87(別冊腹膜透析 2019): 51-2.
- 5) 本田康介, 新倉崇仁, 神崎 剛, 中田泰之, 小林賛光, 鈴木正泰, 山本裕康, 栗山 哲, 横尾 隆. 一基幹病院における尿酸結石患者の長期観察研究. 痛風と尿酸・核酸 2019; 43(1): 100-1.

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，関節滑膜を主な病巣とする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，成功した。今年度はこのマウスにおける関節炎の病態の解析を行う予定である。

II. RA における蛋白のシトルリン化とその機能に関する研究

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

ウムによって触媒される。抗シトルリン化蛋白抗体 (anti-citrullinated protein antibody: ACPA) は PAD によってシトルリン化された蛋白に対する自己抗体であり，RA に極めて特異性が高い。ACPA は，RA 発症 10 年以上前から検出されることが報告されている。また，ACPA 陽性者は 5 年以内に RA を発症することが多く，ACPA の陽転化は RA 発症に関与する重要な現象の一つである。しかしその一方で，ACPA 陰性の RA 患者においても *PADI4* 遺伝子の RA 感受性ハプロタイプが独立した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 α (MIP-1 α /CCL3)，monocyte chemotactic protein-1 (MCP-1/CCL2) を新規に開発した ELISA によって検出することを可能とした。そして，それらの濃度は，RA 関節液において他のリウマチ性疾患に比し有意に高く，シトルリン化 ENA-78/CXCL5 については CRP や赤沈とも正の相関を示した。ENA-78/CXCL5 は本来好中球の遊走因子であるが，シトルリン化 ENA-78/CXCL5 は，*in vitro/in vivo* において単球を遊走させた。さらに，シトルリン化 ENA-78/CXCL5 は，ENA-78/CXCL5 のレセプターである CXCR2 のみでなく ENA-78/CXCL5 のレセプターでない CXCR1 にも結合し，単球を遊走させた。

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。RA 患者においてシトルリン化 PAD を検出するための新たな ELISA を開発したため，今後これを用いて RA 患者の関節液中のシトルリン化 PAD の濃度を測定

する予定である。

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、我々は RA 患者における神経障害様疼痛の臨床的特徴を調査し、RA においてみられる神経障害様疼痛は、圧痛関節痛の増加と健康関連の QOL を低下を関連していること示した。中枢性感作とは中枢神経系での疼痛閾値の低下により同じ刺激に対する痛みの反応性が増強することであり、慢性疼痛の病態の一因と言われている。近年、中枢性感作のスクリーニングツールとして自記式質問票 Central Sensitization Inventory (CSI) が開発され、臨床的有用性が報告されている。RA 患者における疼痛も中枢性感作が関連している可能性があるが、実際のところはわかっていない。我々はこのような観点から現在、CSI を用いて RA 患者の中枢性感作をスクリーニングし、中枢性感作による痛みの性状とそれに関連する因子を検討している。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い、延髄における変化を見出した。今後は関節炎モデルマウスの中枢神経系の変化が延髄に限局するものか否かを検討していくとともに、関節炎の進展とともにどのように推移していくのかを検討していく予定である。

IV. 炎症性筋疾患の筋膜炎に関する研究

我々は、皮膚筋炎 (DM) の病変として筋膜炎が存在することを MRI と en bloc biopsy により明らかにした。そして、この筋膜炎はほとんどすべての DM に認められ頻度の高い病変であることを示し、筋症状出現早期より認められることを報告した (Arthritis Rheum 2010; 62(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)。現在、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している。

「点検・評価」

当内科は、臨床のみならず研究・教育分野へも力を注いでおり、バランスのとれた体制作りを目指している。RA 患者に対する Bv8 に関する研究、筋膜炎の研究に関しては、多くの患者さんの協力を得て展開中である。基礎研究においても関節炎モデルでの関節炎発症の機序や新たな治療法の開発に関する研究を行い、得られた成果の一部は学会や論文などで発表している。

研究業績

I. 原著論文

- 1) [Noda K, Tajima M, Oto Y, Saitou M, Yoshiga M, Otani K, Yoshida K, Kurosaka D.](#) How do neuropathic pain-like symptoms affect health-related quality of life among patients with rheumatoid arthritis?: a comparison of multiple pain-related parameters. *Mod Rheumatol* 2019 Aug 9. [Epub ahead of print]
- 2) [Otani K, Kurosaka D.](#) Abatacept suppresses the telomerase activity of lymphocytes in patients with rheumatoid arthritis. *Int J Rheum Dis* 2019; 22(6): 1138-44.
- 3) [Oto Y, Takahashi Y, Kurosaka, Kato F.](#) Alterations of voluntary behavior in the course of disease progress and pharmacotherapy in mice with collagen-induced arthritis. *Arthritis Res Ther* 2019; 21(1): 284.

III. 学会発表

- 1) [吉田 健.](#) (Meet The Expert 10) 炎症性筋疾患の

評価法. 第63回日本リウマチ学会総会・学術集会. 京都, 4月.

- 2) 大藤洋介, 松下嵩之, 吉賀真之, 大谷一博, 黒坂大太郎. (口頭) 関節リウマチモデルにおける関節炎症状と疼痛関連行動の乖離. 第63回日本リウマチ学会総会・学術集会. 京都, 4月.
- 3) 齊藤 萌, 野田健太郎, 浮地太郎, 大藤洋介, 大谷一博, 吉賀真之, 伊藤晴康, 吉田 健, 黒坂大太郎. (口頭) Central Sensitization Inventoryを用いた関節リウマチ患者における中枢性感作の検討. 第63回日本リウマチ学会総会・学術集会. 京都, 4月.
- 4) 浮地太郎, 吉田 健, 野田健太郎, 古谷和裕, 黒坂大太郎. (口頭) 多発性筋炎・皮膚筋炎-3 皮膚筋炎における骨格筋MRI 特徴的所見と診断能について. 第63回日本リウマチ学会総会・学術集会. 京都, 4月.
- 5) 齊藤 萌, 野田健太郎, 浮地太郎, 大藤洋介, 大谷一博, 吉賀真之, 伊藤晴康, 吉田健, 黒坂大太郎. (口頭) Central Sensitization Inventoryを用いた関節リウマチ患者における中枢性感作の検討. 第12回日本運動器疼痛学会. 東京, 11月.
- 6) Matsushita T, Takahashi Y, Kato F, Kurosaka D. Sustained microglial activation in the area postrema of mice with long-lasting rheumatoid arthritis. 第24回グリア研究会. 東京, 11月.
- 7) 下山宜之, 大藤洋介, 齊藤 萌, 伊藤晴康, 黒坂大太郎. (口頭) 内頸動脈解離を発症した抗リン脂質抗体症候群合併全身性エリテマトーデスの一例. 第30回日本リウマチ学会関東支部学術集会. 東京, 12月.
- 8) 吉田 健. (ランチセミナー2) 画像所見による炎症性筋疾患の鑑別～MRIと超音波の有用性～. 第43回日本脳神経CI学会総会. 岡山, 1月.

V. その他

- 1) 吉田 健. 筋痛をきたすリウマチ性疾患の鑑別. 港区医師会三田地区二七会. 東京, 10月.

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
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
講 師:	徳田 道史	循環器学
講 師:	山下 省吾	循環器学

教育・研究概要

I. 研究概要

循環器内科では、日々の臨床で遭遇した様々な未知の現象や疑問に対して、皆でその病態生理を議論して理解を深めながら、新しい仮説を組み立てて解決策を模索していくというスタイルで研究を続けている。症例のデータベースを用いた臨床研究と実験室での基礎研究を平行して行っている。つまり、Bedside to Bench & Bench to Bedsideの精神で研究を進めている。特に最近は数理統計学を積極的に導入しており、以前よりも解析の効率や表現方法が向上している。各研究班としては、虚血性心疾患、不整脈、心不全、画像、分子生物学、心筋生理学に便宜上分けているが、常に相互の協力のもと研究は遂行されており、プロジェクトとして臨機応変に研究グループは組み替えられる。また、学位取得者は自らの研究を継続するとともに、その研究を継承する後輩の面倒をみる体制を敷いており、将来への発展の礎も築けるように心掛けている。また、学内外との共同研究も積極的に行っている。

1. 虚血性心疾患研究班

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ところである。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しての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研究班では日々安全かつ高い成功率を追求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。

3. 心不全研究班

心臓カテーテル検査や心不全治療等の治療目的で入院した、症例からデータベースを構築し更新している。このデータベースを用いて、共分散構造分析 (Covariance Structure Analysis) ないしは、構造方程式モデル (SEM: Structural Equation Modeling) により解析を行い、今まで表現しきれなかった実臨床データによる因子の関係性を解明している。これに用いられるパス図では、各因子間の関係性が視覚的にも理解しやすく、従属関係や相関関係を数値化して表すことが可能である。さらに視覚的に関係性を表現する手法として、ベイズ推定による構造方程式モデリングを用いることも可能となっている。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、心不全に纏わる諸条件を検証して、病態の理解や治療に役立つ解析結果を論文発表し、幅広く臨床研究を推進していく。また、日本循環器学会と日本心不全学会より合同にて発刊されている「急性・慢性心不全診療ガイドライン (2017 年改訂版)」と「心筋症診療ガイドライン (2018 年改訂版)」の改訂と、それらの英語版の翻訳にも協力している。

4. 画像 (イメージング) 研究班

本年も引き続き、症例数が増加している経カテーテル的大動脈弁留置術 (trans-catheter aortic valve implantation: 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は重要であり、これらの検査は大動脈弁狭窄患者の治療へ大きく貢献している。また、これらの貴重な症例情報から、新しい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、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。特にライソゾーム病 (特にファブリー病) における心機能の研究を進め、小児科学講座と共同して研究成果を報告している。また、新外来棟になり、PET-CT が運用され始め心筋疾患への診断ツールとして期待されている。

5. 分子生物学研究班

虚血再灌流障害 (IRI) など、重症心疾患の特に急性期において、心筋のエネルギーは脂肪酸から、エネルギー産生効率の点で有利な糖へと基質の転換が起こる。我々は、糖尿病や肥満といったインスリ

ン抵抗状態で、IRI が引き起こされた場合、心筋の糖輸送体である SGLT1 が、減弱した GLUT4 を代償し、糖取り込みに寄与して心保護的に働くことを見出した。具体的には、マウスに高脂肪食 (HFD) を負荷してインスリン抵抗性モデルを作成し、Langendorff 摘出心灌流を用いて IRI における SGLT1 の機能を検討した。IRI 後、HFD では通常食 (NFD) マウスと比べ心機能が有意に低下した。IRI 前後に非特異的 SGLT 阻害薬 (phlorizin) を灌流したところ、NFD で同様に心機能が低下したが、HFD では心機能の低下はより一層顕著であった。機序として、心筋糖輸送体の発現及び糖取り込み能を検討した。IRI 後に NFD では心筋 GLUT4 の膜上発現が亢進したが、HFD ではこの反応が有意に抑制されていた。これに伴い NFD での IRI 後の糖取り込み能亢進が HFD では抑制されていた。心筋 SGLT1 は高脂肪食や IRI の有無に関わらず発現は一定に保たれていた。以上から、GLUT4 の機能が障害されている HFD の IRI 後の糖利用は SGLT1 へより依存していると考えられた。実際、phlorizin 灌流後の糖取り込みおよび ATP 含有量は、HFD において著明に低下した。

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、心房性 NP (ANP) 刺激により、褐色脂肪細胞の細胞内温度が有意に上昇することを報告した。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。

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ビンが存在する事をヒトの剖検心を用いて免疫組織学的に証明した。一方、拡張型心筋症患者の血液では血液中のトロンビンが亢進している事が報告されている。心臓組織にもトロンビンが存在していることを考えると、拡張型心筋症ではこの組織トロンビンが亢進している可能性がある。そこで、我々は拡張型心筋症モデルマウス (Δ K210 knock-in mice (B6; 129-Tnnt2 tm2Mmto)) を用いて組織トロンビンが拡張型心筋症の病態に関与しているかどうかを検討した。拡張型心筋症モデルマウス (DCM マウス) に対して、直接的トロンビン阻害薬であるダビガトランを投与した結果、心機能および生存率の改善が見られた。結論として、組織のトロンビンは拡張型心筋症病態に関与し、マウス

においては、トロンビ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、実際にトロンビンが心臓組織に取り込まれている事を確認するため、トロンビンを HiLyte 647 にて蛍光標識し、トロンビンの動態を観察した。その結果、外来性にトロンビンを投与すると、心臓および肝臓に取り込まれた。Real-time PCR にてプロトロンビン mRNA が心筋組織で検出されなかったことを考えると、組織トロンビンは血液経由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力を構築しており、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かと思われる。4年生はCBTに特化した知識は有しているが、疾患の概念形成はほとんど出来ておらず、基本的な内容も系統的に学べるような工夫も必要であると思われる。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) 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, Sugiyama 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* 2019; 21(4) : 791-800.
- 2) Uno G, Nagoshi T, Yoshii A, Inoue Y, Tanaka Y, Kimura H, Ito S, Ogawa K, Tanaka TD, Minai K, Ogawa T, Kawai M, Yoshimura M. Collaborative activities of noradrenaline and natriuretic peptide for glucose utilization in patients with acute coronary syndrome. *Sci Rep* 2019; 9(1) : 7822.
- 3) Tokuda M, Yamashita S, Matsuo S, Kato M, Sato H, Oseto H, Okajima E, Ikewaki H, Yokoyama M, Isogai R, Tokutake K, Yokoyama K, Narui R, Tanigawa SI, Yoshimura M, Yamane T. Clinical significance of early recurrence of atrial fibrillation after cryoballoon vs. radiofrequency ablation—A propensity score matched analysis. *PLoS One* 2019; 14(7) : e0219269.
- 4) Yamashita S, Takigawa M, Denis A, Derval N, Sakamoto Y, Masuda M, Nakamura K, Miwa Y, Tokutake K, Yokoyama K, Tokuda M, Matsuo S, Naito S, Soejima K, Yoshimura M, Haissaguerre M, Jaïs P, Yamane T. Pulmonary vein-gap re-entrant atrial tachycardia following atrial fibrillation ablation: an electrophysiological insight with high-resolution mapping. *Europace* 2019; 21(7) : 1039-47.
- 5) Yoshii A, Nagoshi T, Kashiwagi Y, Kimura H, Tanaka Y, Oi Y, Ito K, Yoshino T, Tanaka TD, Yoshimura M. Cardiac ischemia-reperfusion injury under insulin-resistant conditions: SGLT1 but not SGLT2 plays a compensatory protective role in diet-induced obesity. *Cardiovasc Diabetol* 2019; 18(1) : 85.
- 6) Yamashita S, Tokuda M, Matsuo S, Mahida S, Hachisuka EO, Sato H, Ikewaki H, Oseto H, Yokoyama M, Isogai R, Tokutake K, Yokoyama K, Narui R, Kato

M, Tanigawa S, Sugimoto K, Yoshimura M, Yamane T. Comparison of atrial arrhythmia recurrence after persistent atrial fibrillation ablation between patients with or without tachycardia-induced cardiomyopathy. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2019; 30(11) : 2310-8.

7) Okumura Y, Nagashima K, Arai M, Watanabe R, Yokoyama K, Matsumoto N, Otsuka T, Suzuki S3, Hirata A, Murakami M, Takami M, Kimura M, Fukaya H, Nakahara S, Kato T, Shimizu W, Iwasaki YK, Hayashi H, Harada T, Nakajima I, Okumura K, Koyama J, Tokuda M, Yamane T, Momiyama Y, Tanimoto K, Soejima K, Nonoguchi N, Ejima K, Hagiwara N, Harada M, Sonoda K, Inoue M, Kumagai K, Hayashi H, Satomi K, Yazaki Y, Watari Y, AF Ablation Frontier Registry. Current Status and clinical outcomes of oral anticoagulant discontinuation after ablation for atrial fibrillation in Japan - findings from the AF Frontier Ablation Registry. *Circ J* 2019; 83(12) : 2418-27.

8) Narui R, Nakamura T, Nakajima I, Norton CA, Kim EJ, Holmes BB, Stevenson WG, John RM, Ellis CR, Crossley GH 3rd, Montgomery JA. Detection of high-frequency artifact as a function of pulse generator algorithms and outer-insulation material. *Heart Rhythm* 2019; 16(12) : 1855-61.

9) Nojiri A, Anan I, Morimoto S, Kawai M, Sakuma T, Kobayashi M, Kobayashi H, Ida H, Ohashi T, Eto Y, Shibata T, Yoshimura M, Hongo K. Clinical findings of gadolinium-enhanced cardiac magnetic resonance in Fabry patients. *J Cardiol* 2020; 75(1) : 27-33.

10) Mizuno Y, Harada E, Kugimiya F, Shono M, Kusumegi I, Yoshimura M, Kinoshita K, Yasue H. East Asians variant mitochondrial aldehyde dehydrogenase 2 genotype exacerbates nitrate tolerance in patients with coronary spastic angina. *Circ J* 2020; 84(3) : 479-86.

11) Itakura R, Inoue Y, Ogawa K, Nagoshi T, Minai K, Ogawa T, Kawai M, Yoshimura M. A highly-sensitized response of b-type natriuretic peptide to cardiac ischaemia quantified by intracoronary pressure measurements. *Sci Rep* 2020; 10(1) : 2403.

12) Yamada T, Ogawa K, Tanaka TD, Nagoshi T, Minai K, Ogawa T, Kawai M, Yoshimura M. Increase in oxidized low-density lipoprotein level according to hyperglycemia in patients with cardiovascular disease: a study by structure equation modeling. *Diabetes Res Clin Pract* 2020; 161 : 108036.

II. 総 説

- 1) 井上康憲, 小川崇之. 【PCI】PCIの適応 包括的な狭心症治療の適応. *LiSA* 2019; 26(6) : 552-6.
- 2) 本郷賢一. ファブリー病の新しい経口薬. *循環器内科* 2019; 86(1) : 126-30.
- 3) 関 晋吾, 吉村道博. 食塩摂取量の血圧や臨床指標への影響. *適応医* 2019; 22(2) : 29-33.
- 4) 川井 真. 【循環器疾患とアルドステロン】『急性・慢性心不全診療ガイドライン』におけるミネラルコルチコイド受容体拮抗薬の位置づけ. *循環器内科* 2019; 86(2) : 161-7.
- 5) 山根禎一. 【循環器症候群 (第3版) - その他の循環器疾患を含めて -】不整脈 心房内リエントリー性頻拍. *日臨* 2019; 別冊循環器症候群Ⅲ : 181-4.
- 6) 小川崇之. これからの積極的な脂質管理治療について考える 冠動脈疾患2次予防における脂質管理の現状. *Cath Lab JIN* 2020; 3(1) : 2-4.
- 7) 吉村道博. 【「循環代謝」- 原始・現代・未来 -】循環代謝と核酸代謝 慢性炎症とエネルギー代謝障害の観点から. *別冊 Bio Clin* 2020; 8(2) : 36-9.
- 8) 田中祥朗, 名越智古, 吉村道博. 【心血管疾患の残余リスクとしてのキサランチンオキシダーゼ (XO)】尿酸, キサンチンオキシダーゼと心機能との関係 最新の知見から. *循環器内科* 2020; 87(1) : 34-40.
- 9) 大木理次, 川井 真, 吉村道博. 【心血管疾患の残余リスクとしてのキサランチンオキシダーゼ (XO)】XO, UA と心不全 ナトリウム利尿ペプチドも考慮して. *循環器内科* 2020; 87(1) : 41-8.
- 10) 名越智古. 代謝性疾患とHFpEF・右心不全 全身代謝が心臓に与える影響を理解する - 糖尿病・肥満を中心に. *実験医* 2020; 別冊(もっとよくわかる! 循環器学と精密医療) : 124-33.

III. 学会発表

- 1) Hongo K. (Oral) Thrombin can be a novel target of the treatment of dilated cardiomyopathy. 27th Northern Cardiovascular Research Group Congress. Leeds, Apr.
- 2) Narui R, Nakamura T, Nakajima I, John R, Kanagasundram K, Stevenson W. (Poster) Mechanisms and ablation challenges for ventricular tachycardia in patients with left ventricular assist devices: the importance of peri-cannula origins. 40th Annual Heart Rhythm Scientific Sessions. San Francisco, May.
- 3) Kimura H, Nagoshi T, Yoshii A, Tanaka Y, Oi Y, Yoshimura M. (Poster) Adipose tissue browning induced by natriuretic peptide exerts thermogenic actions and improves insulin resistance in an in vivo model of diet-induced obese mice. BCVS (Basic Car-

- diovascular Sciences) Scientific Sessions 2019. Boston, July.
- 4) Inoue Y, Itakura R, Kang R, Aizawa T, Morimoto S, Ogawa K, Nagoshi T, Minai K, Ogawa T, Yoshimura M. (Poster) Investigation of the effect of age on instantaneous wave free ration in patients with intermediate epicardial artery disease. TCT (Transcatheter Cardiovascular Therapeutics) 2019. San Francisco, Sept.
 - 5) Yamashita S, Tokuda M, Sato H, Ikewaki H, Oseto H, Isogai R, Tokutake K, Yokoyama K, Narui R, Kato M, Tanigawa S, Matsuo S, Miyanaga S, Sugimoto K, Yoshimura M, Yamane T. (Poster) Pitfall in the assessment of left atrial roof linear conduction block. APHRS 2019 (The 12th Asia Pacific Heart Rhythm Society Scientific Session). Bangkok, Oct.
 - 6) 池田和也, 関 晋吾, 松尾征一郎, 谷川真一, 鈴木健一朗, 木下浩司, 磯谷亮太, 王 琢矢, 池脇宏嗣, 佐藤秀範, 吉村道博. (口頭) 開腹手術後に甲状腺クリーゼとカテコラミン心筋障害を発生した一例. 第252回日本循環器学会関東甲信越地方会. 東京, 6月.
 - 7) 湯澤尚子, 柏木雄介, 福高啓介, 樺 敬人, 蒔田憲太郎, 大木理次, 白崎圭輔, 滝沢信一郎, 久保田健之, 宮永 哲, 小武海公明, 長沼宏邦, 吉村道博. (口頭) 安静心筋シンチグラムで冠動脈バイパス術の有効性を評価できた左冠動脈肺動脈起始症の1例. 第252回日本循環器学会関東甲信越地方会. 東京, 6月.
 - 8) 香山洋介, 堀 順, 中村智恵子, 萩野裕夏, 中川隼二, 渡邊 修, 芝田貴裕. (ポスター) サルコペニア肥満を呈する糖尿病患者と非糖尿病患者における心疾患別心臓リハビリテーションの効果. 第25回日本心臓リハビリテーション学会. 大阪, 7月.
 - 9) Yamashita S, Tokuda M, Hachisuka E, Sato H, Ikewaki H, Oseto H, Isogai R, Tokutake K, Yokoyama K, Narui R, Kato M, Tanigawa S, Matsuo S, Miyanaga S, Sugimoto K, Yoshimura M, Yamane T. (Symposium 9: Recent Advantages in Balloon-based Atrial Fibrillation Ablation) Comparison of acute effect and clinical outcome among various balloon systems in paroxysmal atrial fibrillation patients. 第66回日本不整脈心電学会学術集会. 横浜, 7月.
 - 10) 宮永 哲, 久保田健之, 小武海公明, 吉村道博. (口頭) 癌を合併した心不全患者の栄養指標評価. 第67回日本心臓病学会学術集会. 名古屋, 9月.
 - 11) 井上康憲, 野々上明, 板倉良輔, 姜 鍊恩, 小川和男, 名越智古, 南井孝介, 小川崇之, 吉村道博. (口頭) 中等度冠動脈狭窄に対するiFRの年齢による影響の検討. 第28回日本心血管インターベンション治療学会学術集会: CVIT2019. 名古屋, 9月.
 - 12) 白崎圭輔, 南井孝介, 小川和男, 名越智古, 川井 真, 小武海公明, 吉村道博. (ポスター) 急性冠症候群における急性期の血小板数は治療慢性期の白血球数に影響する 構造方程式モデリングを用いた検討. 第67回日本心臓病学会学術集会. 名古屋, 9月.
 - 13) 王 琢矢, 小川和男, 井上康憲, 森本 智, 田中寿一, 名越智古, 南井孝介, 小川崇之, 川井 真, 本郷賢一, 関 晋吾, 吉村道博. (ポスター) 心不全の重症度と血小板数に関する検討: 構造方程式モデリングを用いた検討. 第67回日本心臓病学会学術集会. 名古屋, 9月.
 - 14) 八木秀憲, 中田耕太郎, 伊東哲史, 三田光慶, 池脇宏嗣, 吉村道博. (口頭) アピキサバンからリバーロキサバンへ変更することで左室内血栓の消失が得られた孤立性左室心筋緻密性化障害の一例. 第67回日本心臓病学会学術集会. 名古屋, 9月.
 - 15) 奥山虎章, 大木理次, 白崎圭輔, 柏木雄介, 久保田健之, 宮永 哲, 小武海公明, 伊藤勇太, 吉村道博. (口頭) 化学療法により劇的な改善を認めた, 悪性リンパ腫の心筋浸潤が強く疑われた1例. 日本内科学会第654回関東地方会. 東京, 10月.
 - 16) 富永光敏, 川井 真, 南井孝介, 小川和男, 井上康憲, 森本 智, 田中寿一, 名越智古, 小川崇之, 吉村道博. (会長特別企画: 全身を診る・心臓を診る9: 心・腎・貧血連関の解明はどこまで進んだか?) 虚血の有無における心不全のBNPと貧血の関係. 第67回日本心臓病学会学術集会. 名古屋, 9月.
 - 17) 船木隆司, 香山洋介, 中村智恵子, 堀 順, 萩野裕夏, 中川隼二, 渡邊 修, 芝田貴裕. (ポスター) アルコール性心疾患への監視型心臓リハビリテーションの効果と飲酒指導についての検討. 日本心臓リハビリテーション学会第4回関東甲信越支部地方会. 新潟, 9月.
 - 18) 南井孝介, 川井 真, 小川和男, 名越智古, 井上康憲, 板倉良輔, 森本 智, 田中寿一, 小川崇之, 長尾陸, 永崎栄次郎, 齋藤 健, 宇和川匡, 矢野真吾, 吉村道博. (口頭) トラスツズマブによる乳癌術後補助化学療法施行中に発症した心不全に対して, 経皮的心肺補助, 大動脈バルーンポンピング, 持続的血液ろ過透析併用下でも救命できなかった一例. 第2回日本腫瘍循環器学会学術集会. 旭川, 9月.
 - 19) Nagoshi T, Uno G, Yoshimura M. (Oral) Collaborative activities of noradrenaline and natriuretic peptide for glucose utilization in patients with acute coronary syndrome. 第23回日本心不全学会学術集会. 広島, 10月.
 - 20) 藤井麻子, 香山洋介, 新島 旭, 船木隆司, 山田崇之, 堤 稔志, 滝沢信一郎, 森 力, 芝田貴裕, 吉村道博. (口頭) 抗マラリア作用薬の導入で新たな血栓

イベントを抑制できた APS 合併 SLE の若年女性例.
第 255 回日本循環器学会関東甲信越地方会. 東京, 2 月.

IV. 著 書

- 1) 本郷賢一. II. 疾患各論 知っておきたい循環器希少疾患・病態 D. 心筋疾患 10. Fabry 病. 安斉俊久編. 実は知らなかった循環器希少疾患: どう診る? どう対応する? 東京: 南江堂, 2019. p.147-54.
- 2) 名越智古, 吉村道博. 巻頭トピックス 7. ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬 (MRA) の多面的作用. 伊藤 浩, 山下武志編. 循環器疾患最新の治療 2020-2021. 東京: 南江堂, 2020. p.26-9.
- 3) 川井 真. II 章: 慢性疾患を有した渡航者 1. 循環器疾患. 大越裕文編著. 診療所で診るトラベルメディスン. 東京: 日本医事新報社, 2020. p.148-57.

V. その他

- 1) Yuzawa-Tsukada N, Tanaka TD, Morimoto S, Yoshimura M. Unicuspid aortic valve concomitant with aortic insufficiency presenting with infectious endocarditis: a case report. J Med Case Rep 2019; 13(1) : 297.
- 2) Yuzawa-Tsukada N, Kashiwagi Y, Fukushima K, Shirasaki K, Oki Y, Kamba T, Kubota T, Miyanaga S, Muramatsu K, Kawada N, Naganuma H, Komukai K, Yoshimura M. ¹²³I-BMIPP/²⁰¹Tl dual myocardial SPECT proves the efficacy of surgical treatment for an adult with Bland-White-Garland syndrome. J Cardiol Cases 2019; 21(1) : 39-42.
- 3) Hachisuka EO, Yamashita S, Yoshimura M, Yamane T. Ultra-high-resolution mapping of parahisian ventricular arrhythmia. J Interv Card Electrophysiol 2020; 57(1) : 161-2.
- 4) Tanaka TD, Nagai T, Nagoshi T, Yoshimura M. Diagnosis of cardiac sarcoidosis despite negative findings on serial late gadolinium enhancement with cardiac magnetic resonance imaging/¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. J Nucl Cardiol 2019 Nov 26. [Epub ahead of print]
- 5) Tokutake K, Tokuda M, Yamashita S, Sato H, Ikewaki H, Okajima E, Oseto H, Yokoyama M, Isogai R, Yokoyama K, Kato M, Narui R, Tanigawa S, Matsuo S, Miyanaga S, Sugimoto K, Yoshimura M, Yamane T. Anatomical and procedural factors of severe pulmonary vein stenosis after cryoballoon pulmonary vein ablation. JACC Clin Electrophysiol 2019; 5(11) : 1303-15.

糖尿病・代謝・内分泌内科

講座担当教授:	西村 理明	糖尿病・内分泌
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
准 教 授:	藤本 啓	糖尿病
准 教 授:	坂本 昌也	糖尿病・内分泌
講 師:	加藤 秀一	糖尿病
講 師:	佐野 浩斎	糖尿病
	(津南病院に outward)	
講 師:	安藤 精貴	糖尿病
	(富士市立中央病院に outward)	
講 師:	金澤 康	糖尿病
	(川口市立医療センターに outward)	
講 師:	山城 健二	糖尿病・内分泌
講 師:	的場圭一郎	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、国内外から広く希望者を受け入れている。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. 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。

II. 糖尿病合併症に関する研究

1. 糖尿病細小血管症と Rho-kinase (ROCK) シグナル

低分子量 G 蛋白 Rho の標的分子である ROCK 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 ROCK シグナルはアクチンストレスファイバーの脱重合やミオシン軽鎖のリン酸化による細胞形態・伸縮性の調節をはじめ、様々な細胞機能を制御している。しかし、糖尿病状態の網膜においては血管新生因子の発現を誘導し、腎臓では酸化ストレスの亢進や炎症性サイトカインの発現、低酸素応答を介した糸球体硬化、尿細管上皮細胞の形質転換を制御することが明らかになっている。我々は今回新たに、ROCK2 アイソフォームが糸球体上皮細胞のアポトーシスやメサンギウム細胞の線維化、血管内皮の炎症機転に関与することを見出した。

2. 糖尿病大血管症と ROCK シグナル

ROCK は血管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、ROCK 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 ROCK 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。

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肪毒性により強く誘導される膵β細胞容積減少があるが、その詳細な機序は不明である。さらに、グルカゴンの重要性が糖尿病治療において注目されているが、グルカゴン分泌の分子機序は不明な点が多い。我々はセリン/スレオニ

ンキナーゼの protein kinase c (Pkc) δ に着目し、膵β細胞死、膵α細胞におけるグルカゴン分泌およびインスリン抵抗性に関する研究を行っている。また、共同研究先であるアメリカのワシントン大学より分与され、日本では我々のみが保有している Pkc δ flox マウスを用いた研究を併せて行っている。

1. 糖脂肪毒性条件下における Pkc δ 依存性膵β細胞死の検討

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

2. Pkc δ 応答性グルカゴン分泌の検討

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

3. 膵α細胞特異的 Pkc δ ノックアウトマウスの樹立

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

4. 膵α細胞におけるインスリン抵抗性の検討

糖尿病においてインスリン抵抗性は重要な因子であり、膵α細胞においてもインスリン抵抗性が近年注目されている。 α 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 δ の関与を検討している。さらに、 α Prkcd $^{-/-}$ 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. 圧受容体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 Augmentde 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神経外科、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より、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が、限られた時間の中で質の高い研究成果を生み出す努力が今後も必要である。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Pieber TR, Bardtrum L, Isendahl J, Wagner L, Nishimura R. Commentary to “Differential effect of hypoalbuminemia on hypoglycemia on type 2 diabetes patients treated with insulin glargine 300 U/ml and insulin degludec” by Kawaguchi et al. *Diabetes Ther* 2019. *Diabetes Ther* 2020; 11(2): 561-7.
- 2) Aranishi T, Nagai Y, Takita Y, Zhang S, Nishimura R. Usability of nasal glucagon device: partially randomized caregiver and third-party user experience trial with simulated administration at a Japanese site. *Diabetes Ther* 2020; 11(1): 197-211.
- 3) Nishimura R, Osonoi T, Koike Y, Miyata K, Shimasaki Y. A randomized pilot study of the effect of trelagliptin and alogliptin on glycemic variability in patients with type 2 diabetes. *Adv Ther* 2019; 36(11): 3096-109.
- 4) Nishimura R, Tanaka Y, Koizumi K, Ishida K, Salsali A, Kaspers S, Kohler S, Lund SS. Effect of empagliflozin on free fatty acids and ketone bodies in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *Adv Ther* 2019; 36(10): 2769-82.
- 5) Shikata K, Kodera R, Utsunomiya K, Koya D, Nishimura R, Miyamoto S, Tajima N; JDCP study group. Prevalence of albuminuria and renal dysfunction, and related clinical factors in Japanese patients with diabetes: the Japan Diabetes Complication and its Prevention prospective study 5. *J Diabetes Investig* 2020; 11(2): 325-32.

- 6) Kanda K, Mori Y, Yamasaki K, Kitano H, Kanda A, Hirao T. Long-term effects of low-intensity training with slow movement on motor function of elderly patients: a prospective observational study. *Environ Health Prev Med* 2019; 24(1) : 44.
- 7) Okamura K, Nakagama Y, Takeda N, Soma K, Sato T, Isagawa T, Kido Y, Sakamoto M, Manabe I, Hirata Y, Komuro I, Ono M. Therapeutic targeting of mitochondrial ROS ameliorates murine model of volume overload cardiomyopathy. *J Pharmacol Sci* 2019; 141(1) : 56-63.
- 8) 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.
- 9) Akamine T, Takaku S, Suzuki M, Niimi N, Yako H, Matoba K, Kawanami D, Utsunomiya K, Nishimura R, Sango K. Glycolaldehyde induces sensory neuron death through activation of the c-Jun N-terminal kinase and p-38 MAP kinase pathways. *Histochem Cell Biol* 2020; 153(2) : 111-9.
- 10) Nagai Y, Matoba K, Kawanami D, Takeda Y, Akamine T, Ishizawa S, Kanazawa Y, Yokota T, Utsunomiya K, Nishimura R. ROCK2 regulates TGF- β -induced expression of CTGF and profibrotic genes via NF- κ B and cytoskeleton dynamics in mesangial cells. *Am J Physiol Renal Physiol* 2019; 317(4) : F839-51.
- 11) Honzawa N, Fujimoto K, Kitamura T. Cell autonomous dysfunction and insulin resistance in pancreatic α cells. *Int J Mol Sci* 2019; 20(15) : 3699.
- 12) 的場圭一郎. 糖尿病腎症の病態における糸球体上皮細胞 ROCK2 の意義. *上原生命科団研報* 2019; 33 : 1-4.
- 13) 高橋 紘, 森 豊, 春日英里, 澤野祥子, 宇都宮 一典. 2 型糖尿病患者におけるメトホルミン増量に伴う血糖日内変動の変化. *Prog Med* 2019; 39(2) : 207-13.
- Japan Diabetes Complication and its Prevention prospective (JDCP) study. *Lipid* 2019; 30(3) : 260-6.
- 3) 的場圭一郎, 宇都宮 一典. 【GLP-1 受容体作動薬 - こいつはいったい何者なのか】腎臓への影響. *カレントレパピー* 2019; 37(7) : 679-83.
- 4) 森 豊, 大西哲郎. 【SGLT2 阻害薬の可能性～これまで、そしてこれから～】SGLT2 阻害薬との併用療法 DPP-4 阻害薬. *月刊糖尿病* 2019; 11(6) : 47-57.
- 5) 高橋 紘. 【基礎インスリン補償を見直す】【1 型糖尿病】血糖変動. *糖尿病の最新治療* 2019; 11(1) : 12-8.
- 6) 澤野祥子, 森 豊. 【SGLT2 阻害薬の可能性～これまで、そしてこれから～】SGLT2 阻害薬との併用療法 GLP-1 受容体作動薬. *月刊糖尿病* 2019; 11(6) : 58-67.

III. 学会発表

- 1) 西村理明. Flash Glucose Monitoring とグルコースプロファイリングを用いた糖尿病治療の最適化. 第 62 回日本糖尿病学会年次学術集会. 仙台, 5 月.
- 2) 西村理明. 血糖変動を意識した糖尿病治療. 第 62 回日本糖尿病学会年次学術集会. 仙台, 5 月.
- 3) 西村理明, ティバルディ・ジョセフ, ハルドラブ・ステファン, サンドバグ・ビクター, ウォルデン・マイケル, ロッドバード・ヘレナ. インスリン未使用の 2 型糖尿病患者に対するインスリンデグルデクとインスリン グラルギン U300 の実臨床における有用性 CONFIRM. 第 62 回日本糖尿病学会年次学術集会. 仙台, 5 月.
- 4) 加藤秀一, 豊島裕子, 阪本要一, 宇都宮 一典. 国民健康・栄養調査のコホートの解析 糖尿病の可能性を否定できない者の割合の増減と他の調査項目の関連. 第 62 回日本糖尿病学会年次学術集会. 仙台, 5 月.
- 5) 的場圭一郎, 川浪大治, 永井洋介, 赤嶺友代, 竹田裕介, 石澤 将, 金澤 康, 横田太持, 宇都宮 一典. 腎組織における ROCK アイソフォーム発現分布. 第 62 回日本糖尿病学会年次学術集会. 仙台, 5 月.
- 6) 竹田裕介, 的場圭一郎, 川浪大治, 永井洋介, 石澤 将, 金澤 康, 横田太持, 宇都宮 一典. ROCK2 は血管内皮において単球の遊走と接着を制御する. 第 62 回日本糖尿病学会年次学術集会. 仙台, 5 月.
- 7) 佐野浩斎, 西村理明, 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による男女別の検討. 第 62 回日本糖尿病学会年次学術集会. 仙台, 5 月.
- 8) 金澤 康, 谷澤美佳, 倉内洋輔, 山崎博之. 質問票による糖尿病患者のタイプ分けと、タイプによる血糖コントロールへの影響. 第 62 回日本糖尿病学会年次学術集会. 仙台, 5 月.
- 9) 高橋 紘, 西村理明, 須藤英訓, 澤野祥子, 宇都宮

II. 総 説

- 1) 西村理明. 進化する血糖変動の世界 リアルタイム CGM 機器の登場にあたって. *Calm* 2019; 6(2) : 54-60.
- 2) 西村理明. わが国の最近の生活習慣病コホート / ビッグデータ研究と臨床試験【患者コホート研究

一典. 日本人 2 型糖尿病患者における新規 SGLT2 阻害薬処方時の選択順序と患者背景因子は経時の変化があるか. 第 62 回日本糖尿病学会年次学術集会. 仙台, 5 月.

- 10) 湊聡一郎, 坂本昌也, 辻本裕紀, 松谷大輔, 宇都宮一典. 2 型糖尿病患者における左室拡張能障害の割合. 第 62 回日本糖尿病学会年次学術集会. 仙台, 5 月.
- 11) 澤野祥子, 西村理明, 高橋 紘, 須藤英訓, 宇都宮一典. 5 剤以上の経口血糖降下薬を服用する現代 2 型糖尿病患者の特徴 SS-MIX2 を用いた解析. 第 62 回日本糖尿病学会年次学術集会. 仙台, 5 月.
- 12) 金井里奈, 高橋 紘, 春日英里, 澤野祥子, 鈴木博史, 森 豊, 宇都宮一典. 肥満 2 型糖尿病患者における SGLT2 阻害薬とリラグルチドの併用 18 ヶ月後までの長期効果. 第 62 回日本糖尿病学会年次学術集会. 仙台, 5 月.
- 13) 春日英里, 高橋 紘, 澤野祥子, 鈴木博史, 森 豊, 宇都宮一典. Insulin degludec 週 3 回投与時の投与 2 日目以降の朝食前血糖値に及ぼす Dulaglutide 併用の効果. 第 62 回日本糖尿病学会年次学術集会. 仙台, 5 月.
- 14) 松井牧子, 高橋 紘, 春日英里, 澤野祥子, 鈴木博史, 森 豊, 宇都宮一典. 強化インスリン療法による短期間の血糖改善がインスリン, グルカゴン分泌に及ぼす影響 SGLT2 阻害薬併用とインスリン離脱の関係. 第 62 回日本糖尿病学会年次学術集会. 仙台, 5 月.
- 15) 石黒瑞稀, 高橋 紘, 春日英里, 澤野祥子, 鈴木博史, 森 豊, 宇都宮一典. SGLT2 阻害薬による短期間の血糖改善がインスリン, グルカゴン分泌に及ぼす影響 DPP-4 阻害薬併用の有無, SGLT2 阻害薬間の違い. 第 62 回日本糖尿病学会年次学術集会. 仙台, 5 月.
- 16) 辻本裕紀, 須藤英訓, 森武美帆, 山城健二, 的場圭一郎, 宇都宮一典. ALP 高値を契機に診断され両側副腎腺腫を合併した Multiple endocrine neoplasia 1 の 1 例. 第 92 回日本内分泌学会学術総会. 仙台, 5 月.
- 17) 安藤精貴, 廣津貴夫, 浅野 裕, 藤本 啓, 宇都宮一典. 異なる薬物治療で長期コントロール安定を得られている高齢者インスリノーマの 2 例. 第 92 回日本内分泌学会学術総会. 仙台, 5 月.
- 18) 浅野 裕, 佐々木敬, 光吉悦子, 廣津貴夫, 安藤精貴, 坂本敬子, 藤本 啓, 東條克能, 宇都宮一典. 超音波内視鏡下穿刺吸引法により診断し得た, 造影剤アレルギーを持つインスリノーマの一例. 第 92 回日本内分泌学会学術総会. 仙台, 5 月.
- 19) 山崎永幹, 小林久美, 伊藤綾香, 渡邊侑衣, 的場圭一郎, 山城健二, 西村理明. 嗅神経芽細胞腫に伴う異所性 ACTH 症候群の一例. 日本内分泌学会第 29 回臨床内分泌代謝 Update. 高知, 11 月.

20) 浮地里佳子, 高橋由香里, 杉村弥恵, 西村理明, 加藤総夫. 社会階位-血糖制御連関を司る生物学的メカニズムの解明. 第 40 回日本肥満学会・第 37 回日本肥満症治療学会学術集会. 東京, 11 月.

V. その他

- 1) 高橋 紘, 澤野祥子, 森 豊, 宇都宮一典. 強化インスリン療法中の 1 型糖尿病患者へのイブラグリフロン併用に伴う血糖日内変動の変化. *Calm* 2019; 6(2): 79-83.

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：荒川 泰弘	臨床腫瘍学, がん薬物療法
(臨床薬理学講座に出向中)	
講師：大場 理恵	血液腫瘍学, 臨床血液学
講師：香取美津治	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診療を行っている。悪性腫瘍の制圧は本邦における重要課題の一つであり、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と緩和医療を中心に血液学および腫瘍学の教育と研究を担当する。エビデンスに基づいた標準治療から最新の研究の治療まで、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、全国規模の臨床研究に積極的に参加してきた。学生教育においては臨床実践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を高めるように教育している。

I. 急性白血病の臨床研究

日本成人白血病治療共同研究グループ (Japan Adult Leukemia Study Group: JALSG) に参加し、多施設共同で質の高い臨床研究を行っている。特に

急性骨髄性白血病 (AML) の症例登録数は全国でも有数で、当科における臨床研究の activity の高さを示している。

1. AML

AML の予後因子としては染色体核型、遺伝子異常、年齢、初発時白血球数、3系統の形態異常などがあげられるが、重要な予後因子は染色体核型と遺伝子異常である。予後良好な AML は化学療法または分化誘導療法により、5年生存率 60% の生存率が得られるが、予後中間群と不良群は HLA 一致の血縁者ドナーがいる場合は同種造血幹細胞移植が推奨されている。当科では適切な医療を提供するため、予後分析を正確に行い、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、同種造血幹細胞移植療法も積極的に取り入れている。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/Molecular, APL204L, AML209-GWS, GML219 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であり、多施設共同臨床試験に参加し、最新の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きた。

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た。なお当科は JALSG RR-ALL214 の研究事務局を担当した。その他、Ph(-)B-ALL213-CS, T-ALL213-O-CS, PhALL219 試験にも参加している。

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の適応となる。

CMLにおける今後の課題は、チロシンキナーゼ阻害薬の投与の中止が可能となる患者群を臨床研究で想定していくことである。JALSGではJALSG D-STOP216 study（初発時よりダサチニブが投与され分子遺伝学的完全寛解を2年間以上維持した慢性期の成人慢性骨髄性白血病症例に対する薬剤中止試験）が行われており、当科もこの臨床試験に参加した。またCML RE-STOP219試験の準備を始めている。

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、2019年度は40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する。

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、同種移植を受けた患者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）、KSGCT1701（同種造血幹細胞移植後長期生存者患者の骨塩量の評価 KSGCT における横断的観察研究）などである。

Ⅳ. 悪性リンパ腫の臨床研究

悪性リンパ腫は血液腫瘍の一疾患という位置づけであるにも関わらず、多彩な組織像を呈する疾患群で、ホジキンリンパ腫と非ホジキンリンパ腫に分類

される。ホジキンリンパ腫は ABVD 療法を、非ホジキンリンパ腫は CHOP 療法を基本レジメンとしているが、組織像、細胞表面抗原、遺伝子変異により、抗体療法、免疫調節薬、分子標的薬などの新規薬剤を組み入れた治療、病態に沿った化学療法や造血細胞移植療法を行っている。日本臨床腫瘍研究グループである JCOG に参加し、多施設共同研究も積極的に行っている。

Ⅴ. 多発性骨髄腫の臨床研究

多発性骨髄腫は、形質細胞が腫瘍性に増殖し、血清中や尿中に M 蛋白を認め、腫瘍に関連した臓器障害を呈する疾患である。多発性骨髄腫は治癒率が極めて低い疾患であり、質の高い生活を維持しながら長期生存を目指した治療が行われる。しかし新規薬剤の登場により、どの年代に対しても生存率の改善が期待できるようになった。本邦では、3種類のプロテアソーム阻害薬、3種類の免疫調節薬、2種類のモノクローナル抗体薬が使用できる。質の高い臨床試験の結果を基に、患者の年齢、臓器機能、病期などを十分に考慮し、適切な治療方針を選択していくことが重要である。当科でもエビデンスに則った最適な治療の確立を目指し、臨床研究を行っている。

Ⅵ. 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。主に膵臓がん、胆道がん、胆管がん、食道がん、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9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、治療を快適に受けられるように、医師・看護師・薬剤師が中心となって機能の向上を図っている。また「患者手帳」を携帯してもらい、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。遺伝子解析による食道癌化学療法の有効性および副作用予測に関する臨床研究を継続している。

2. 胃がん

実地医療としてS-1+CDDP療法を再発進行例に行った。サルベージ療法としてパクリタキセル(PAC)単独療法を施行した。HER2陽性胃癌に対しては、XP+HER (Xeloda+CDDP+Herceptin)を施行した。また nab-paclitaxel 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. 膵・胆道がん

多施設共同研究として FGFR2 融合遺伝子陽性胆道癌の臨床病理学的、分子生物学的特徴を明らかにするための前向き観察研究、膵癌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、膵癌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、切除不能胆道癌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。

4. がんゲノム医療

がんの原因となる遺伝子を特定し、より効果が高い治療薬を選択することを目的に行う遺伝子パネル検査が保険収載された。本邦ではがんゲノム医療中核拠点病院が11病院選定されており、当院は連携病院としてがんゲノム医療を行っている。すでに45例を超えるがん患者の遺伝子解析を行っており、国立がん研究センターと連携を取りながら、がんゲノム医療をさらに推進していく。

「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び、講義は講師以上の教員が担当し、臨床実習は医局員全員で担当している。系統講義は医学を基礎から理解してもらうことに努め、国家試験出題基準に沿った内容を盛り込むように統一した。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、学生主体で進行している。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)の教育を行った。初期臨床研修は、医師として必要な内科的な全身管理ができるような教育を心掛けた。特に当科の特性を活かし、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習得する。

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った。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) 臨床研究

当科は積極的に多施設共同研究に参加している。主な研究グループはJALSG、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(WG)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WG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WG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WGに参加しているが、成人急性骨髄性白血病のWG(成人AML-WG)では代表を4年間務めた経緯があり、他施設のメンバーが解析した研究の指導を行った。2019年度の研究成果は、世界的に評価の高いJournalへ多数掲載されている。

固形腫瘍では関連各科と共同して臨床研究が推進されている。乳癌、食道癌、胃癌、大腸癌を中心に有機的展開が図られているものの、人員的要因から全病院的要求には応えられていない。主たる国内外での学会発表、論文発表はなされているが、さらに相互交流を進めるとともに、基礎分野との協同の持続的活性化が必要である。

2) 基礎研究

造血器悪性腫瘍およびがんは遺伝子の変異が原因で発症すると考えられている。各種腫瘍の遺伝子解析を行うことにより、腫瘍の発症機序を理解し、また新規薬剤の適応を考察することができるようになる。当科は他施設と連携をとり、白血病、悪性リンパ腫、がんの遺伝子パネル研究を遂行している。また ADH1B, ALDH2 遺伝子多型と食道癌の予後および治療効果との関連を解析する研究を行っている。

急性白血病は化学療法に反応し70%の患者は完全寛解に達するが、循環血液に微小残存腫瘍が検出されると再発のリスクが高くなる。そこで東京大学医科学研究所と共同で、腫瘍由来循環 DNA を用いた微小残存腫瘍に関する多施設共同研究を始めた。

2019年度は、大学院で行った研究成果「PD-L1/L2 protein levels rapidly increase on monocytes via trogocytosis from tumor cells in classical Hodgkin lymphoma」が Leukemia に掲載された。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Miyamura K, Ohnishi K, Ohtake S, Usui N, Nakaseko C, Fujita H, Fujisawa S, Sakura T, Okumura H, Iriyama N, Emi N, Fujimaki K, Honda S, Miyazaki Y, Naoe T. Randomized study of imatinib for chronic myeloid leukemia: comparing standard dose escalation with aggressive escalation. *Blood Adv* 2019; 12(3): 312-9.
- 2) Kizaki M, Takahashi N, Iriyama N, Okamoto S, Ono T, Usui N, Inokuchi K, Nakaseko C, Kurokawa M, Sumi M, Nakamura F, Kawaguchi T, Suzuki R, Yamamoto K, Ohnishi K, Matsumura I, Naoe T, New TARGET investigators. Efficacy and safety of tyrosine kinase inhibitors for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia over a 5-year period: results from the Japanese registry obtained by the New TARGET system. *Int J Hematol* 2019; 109(4): 426-39.
- 3) Hatsumi N, Miyawaki S, Yamauchi T, Takeshita A, Komatsu N, Usui N, Arai Y, Ishida F, Morii T, Kano Y, Ogura M, Machida S, Nishii K, Honda S, Ohnishi K, Naoe T, Japan Adult Leukemia Study Group (JALSG). Phase II study of FLAGM (fludarabine + high-dose cytarabine + granulocyte colony-stimulating factor + mitoxantrone) for relapsed or refractory acute myeloid leukemia. *Int J Hematol* 2019; 109(4): 418-25.
- 4) Yoshida I, Tamura K, Miyamoto T, Shimokawa M, Takamatsu Y, Nanya Y, Matsumura I, Gotoh M, Igarashi T, Takahashi T, Aiba K, Kumagai K, Ishizawa K, Kurita N, Usui N, Hatake K. Prophylactic antiemetics for haematological malignancies: prospective nationwide survey subset analysis in Japan. *In Vivo* 2019; 33(4): 1355-62.
- 5) Ishikawa Y, Kawashima N, Atsuta Y, Sugiura I, Sawa M, Dobashi N, Yokoyama H, Doki N, Tomita A, Kiguchi T, Koh S, Kanamori H, Iriyama N, Kohno A, Moriuchi Y, Asada N, Hirano D, Togitani K, Sakura T, Hagihara M, Tomikawa T, Yokoyama Y, Asou N, Ohtake S, Matsumura I, Miyazaki Y, Naoe T, Kiyoi H. Prospective evaluation of prognostic impact of KIT mutations on acute myeloid leukemia with RUNX1-RUNX1T1 and CFBF-MYH11. *Blood Adv* 2020 14; 4(1): 66-75.
- 6) Kawashima M, Carreras J, Higuchi H, Kotaki R, Hoshina T, Okuyama K, Suzuki N, Kakizaki M, Miyatake Y, Ando K, Nakayama M, Umezu S, Horie R, Higuchi Y, Katagiri K, Goyama S, Kitamura T, Chamoto K, Yano S, Nakamura N, Kotani A. PD-L1/L2 protein levels rapidly increase on monocytes via trogocytosis from tumor cells in classical Hodgkin lymphoma. *Leukemia* 2020 Feb 24. [Epub ahead of print]
- 7) Kotaki R, Kawashima M, Yamamoto Y, Higuchi H, Nagashima E, Kurosaki N, Takamatsu M, Kikuti YY, Imadome KI, Nakamura N, Kotani A. Dasatinib exacerbates splenomegaly of mice inoculated with Epstein-Barr virus-infected lymphoblastoid cell line. *Sci Rep* 2020; 10(1): 4355.
- 8) Harada K, Konuma T, Machida S, Mori J, Aoki J, Uchida N, Ohashi K, Fukuda T, Tanaka M, Ikegame K, Ozawa Y, Iwato K, Eto T, Onizuka M, Ichinohe T, Atsuta Y, Yano S. Risk stratification and prognosticators of acute myeloid leukemia with myelodysplasia-related changes in patients undergoing allogeneic stem cell transplantation: a retrospective study of the adult acute myeloid leukemia working group of the Japan society for hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019; 25(9): 1730-43.
- 9) 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, Najima Y, Hangaishi A, Hoshino T, Watanabe R, Matsumoto K, Okamoto S, for Kanto Study Group for Cell Therapy (KSGCT). Allogeneic he-

- matopoietic stem cell transplantation for aplastic anemia with pre-transplant conditioning using fludarabine, reduced-dose cyclophosphamide, and low-dose thymoglobulin: A KSGCT prospective study. *Am J Hematol* 2020; 95(3) : 251-7.
- 10) Kanda J, Hayashi H, Ruggeri A, Kimura F, Volt F, Takahashi S, Labopin M, Kako S, Tozatto-Maio K, Yano S, Sanz G, Uchida N, Van Lint MT, Kato S, Mohty M, Forcade E, Kanamori H, Sierra J, Ohno Y, Saccardi R, Fukuda T, Ichinohe T, Takanashi M, Rocha V, Okamoto S, Nagler A, Atsuta Y, Gluckman E. Prognostic factors for adult single cord blood transplantation among European and Japanese populations: the Eurocord/ALWP-EBMT and JSHCT/JDCHCT collaborative study. *Leukemia* 2020; 34(1) : 128-37.
 - 11) Shimizu H, Doki N, Kanamori H, Sakura T, Mori T, Machida S, Takahashi S, Ohwada C, Fujisawa S, Yano S, Hagihara M, Kanda Y, Onoda M, Gotoh M, Kako S, Taguchi J, Usuki K, Kawai N, Aotsuka N, Okamoto S. Prognostic impact of cytogenetic abnormalities in adult patients with Philadelphia chromosome-negative ALL who underwent an allogeneic transplant. *Bone Marrow Transplant* 2019; 54(12) : 2020-6.
 - 12) Shimizu R, Takeuchi M, Sakaida E, Ohwada C, Toyosaki M, Machida S, Onizuka M, Shono K, Onoda M, Saito T, Yano S, Tanaka M, Fujisawa S, Mori T, Usuki K, Takahashi S, Kanamori H, Nakaseko C, Okamoto S. Efficacy and safety of oral deferasirox treatment for transfusional iron overload in pure red cell aplasia patients after allogeneic stem cell transplantation. *Ann Hematol* 2019; 98(7) : 1781-3.
 - 13) Suzuki K, Saito T, Arakawa Y, Mitsuishi Y, Shimada T, Yokoyama H, Kamiyama Y, Katsube A, Ikegami M, Yano S. Concurrent immunoglobulin G-lambda type multiple myeloma and mixed cellularity classical Hodgkin lymphoma: a case report. *J Infect Chemother* 2020; 26(1) : 115-8.
 - 14) Suzuki K, Tsukada N, Nishimura N, Nagata Y, Okazuka K, Mishima Y, Yokoyama M, Nishiwaki K, Ishida T, Yano S, Terui Y, Suzuki K. Bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone in transplant-eligible newly diagnosed multiple myeloma patients: a multi-center retrospective comparative analysis. *Int J Hematol* 2020; 111(1) : 103-11.
 - 15) Yamasaki S, Aoki J, Mori J, Mizuno S, Uchida N, Ohashi K, Fukuda T, Ikegame K, Eto T, Ogawa Y, Tanaka M, Hidaka M, Iwato K, Sawa M, Ichinohe T, Kanda Y, Atsuta Y, Yanada M, Yano S. Adult Acute Myeloid Leukemia Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. Better disease control before allogeneic stem cell transplantation is crucial to improve the outcomes of transplantation for acute myeloid leukemia patients with extramedullary disease. *Bone Marrow Transplant* 2020; 55(1) : 249-52.
 - 16) Yanada M, Konuma T, Kuwatsuka Y, Kondo T, Kawata T, Takahashi S, Uchida N, Miyakoshi S, Tanaka M, Ozawa Y, Sawa M, Nakamae H, Aotsuka N, Kanda J, Takanashi M, Kanda Y, Atsuta Y, Yano S. Unit selection for umbilical cord blood transplantation for adults with acute myeloid leukemia in complete remission: a Japanese experience. *Bone Marrow Transplant* 2019; 54(11) : 1789-98.
 - 17) Yanada M, Konuma T, Yamasaki S, Kuwatsuka Y, Masuko M, Tanaka M, Ozawa Y, Toya T, Fukuda T, Ota S, Sawa M, Uchida N, Nakamae H, Eto T, Kanda J, Takanashi M, Kanda Y, Atsuta Y, Yano S. Time-varying effects of graft type on outcomes for patients with acute myeloid leukemia undergoing allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2020; 26(2) : 307-15.
 - 18) Yanada M, Mori J, Aoki J, Masuko M, Harada K, Uchida N, Doki N, Fukuda T, Sakura T, Kanamori H, Sawa M, Kondo T, Katayama Y, Kanda J, Ichinohe T, Atsuta Y, Yano S. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for patients with a history of multiple relapses of acute myeloid leukemia. *Ann Hematol* 2019; 98(9) : 2179-86.
 - 19) Yanada M, Takami A, Mizuno S, Mori J, Chou T, Usuki K, Uchiyama H, Amano I, Fujii S, Miyamoto T, Saito T, Kamimura T, Ichinohe T, Fukuda T, Okamoto S, Atsuta Y, Yano S. Autologous hematopoietic cell transplantation for acute myeloid leukemia in adults: 25 years of experience in Japan. *Int J Hematol* 2020; 111(1) : 93-102.
 - 20) Yano S, Yokoyama H, Yanada M, Mori J, Aoki J, Ohashi K, Kanamori H, Ozawa Y, Sawa M, Nakamae H, Eto T, Ohta S, Tanaka J, Ichinohe T, Atsuta Y, Takami A. Role of alternative donor allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with intermediate- or poor-risk acute myeloid leukemia in first complete remission. *Bone Marrow Transplant* 2019; 54(12) : 2004-12.
 - 21) Tachibana T, Kanda J, Ishizaki T, Najima Y, Tanaka M, Doki N, Fujiwara S, Kimura S, Onizuka M, Takahashi S, Saito T, Mori T, Fujisawa S, Sakaida E, Matsumoto K, Aotsuka N, Goto M, Watanabe R,

Shono K, Usuki K, Tsukada N, Kanamori H, Kanda Y, Okamoto S, Kanto Study Group for Cell Therapy (KSGCT). Prognostic index for patients with relapsed or refractory acute myeloid leukemia who underwent hematopoietic cell transplantation: a KSGCT multicenter analysis. *Leukemia* 2019; 33(11): 2610-8.

22) Tachibana T, Kanda J, Ishizaki T, Najima Y, Tanaka M, Doki N, Fujiwara S, Kimura S, Onizuka M, Takahashi S, Saito T, Mori T, Fujisawa S, Sakaida E, Matsumoto K, Aotsuka N, Gotoh M, Watanabe R, Shono K, Usuki K, Tsukada N, Kanamori H, Kanda Y, Okamoto S, Kanto Study Group for Cell Therapy (KSGCT). Outcomes and prognostic factors for patients with relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia who underwent allogeneic hematopoietic cell transplantation: a KSGCT multicenter analysis. *Biol Blood Marrow Transplant* 2020; 26(5): 998-1004. Epub 2020 Jan 18.

23) Ohwada C, Sakaida E, Igarashi A, Kobayashi T, Doki N, Mori T, Kato J, Koda Y, Kanamori H, Tanaka M, Tachibana T, Fujisawa S, Nakajima Y, Numata A, Toyosaki M, Aoyama Y, Onizuka M, Hagihara M, Koyama S, Kanda Y, Nakasone H, Shimizu H, Kato S, Watanabe R, Shono K, Sakai R, Saito T, Nakaseko C, Okamoto S. A prospective, longitudinal observation of the incidence, treatment, and survival of late acute and chronic graft-versus-host disease by National Institutes of Health criteria in a Japanese cohort. *Biol Blood Marrow Transplant* 2020; 26(1): 162-70.

24) 杉村亮太, 小笠原洋治, 齋藤 健, 石井聡子, 比佐華菜子, 神田 俊. CD23 陰性 LEF1 陰性慢性リンパ性白血病と診断された 2 症例. *日検血会誌* 2020; 21(1): 40-6.

II. 総 説

1) 薄井紀子. 【日本血液学会造血器腫瘍診療ガイドライン 2018 年版 - 白血病 -】急性リンパ芽球性白血病 / リンパ芽球性リンパ腫. *臨血* 2019; 60(3): 228-9.

2) 薄井紀子. Hematologic Malignancies/Pediatric Malignancies 血液・リンパ系腫瘍造血器腫瘍診療ガイドラインと薬物療法 総括. *癌と化療* 2019; 46(5): 859-61.

3) 土橋史明. 新規 TKI 時代における Ph 陽性 ALL の治療. *血液内科* 2020; 80(1): 107-13.

4) 薄井紀子. 【白血病治療薬開発の現況】白血病治療における抗体抱合薬. *医と薬学* 2020; 77(2): 213-24.

5) 細羽梨花, 蒔田真一. 【造血器腫瘍に対する新しい

標準治療・開発中の治療薬】非ホジキンリンパ腫 (NHL) チサゲンレクルユーセル (DLBCL). *腫瘍内科* 2019; 24(6): 616-23.

6) 細羽梨花, 棟方 理. B 細胞受容体関連キナーゼ阻害の展望. *血液内科* 2020; 80(2): 271-80.

7) 横山洋紀. 【骨髓増殖性腫瘍 (MPN) 診療の最近の進歩】原発性骨髓線維症に対する同種造血幹細胞移植. *血液内科* 2019; 79(5): 590-5.

8) 鈴木一史. 【リンパ系腫瘍における重要な臨床試験結果を読み解く】Double-refractory の多発性骨髓腫に対する ELOQUENT-3 試験. *血液内科* 2019; 79(4): 460-5.

9) 石井彰子. 【明日からできる! 在宅輸血マニュアル】実施 輸血前の確認. *在宅新療* 0→100 2019; 4(9): 838-41.

III. 学会発表

1) 市井直美, 芳村浩明, 中川知佐子, 堀 淑恵, 長谷川智子, 吉田 博, 増岡秀一. (ポスター) 当院におけるダラツブマブ使用症例に対する輸血検査室の対応. 第 67 回日本輸血・細胞治療学会総会. 熊本, 5 月. [日輸血細胞治療会誌 2019; 65(2): 445]

2) 鈴木一史. (シンポジウム 1: 染色体と分子病態に基づくリスクに応じた骨髓腫瘍治療の層別化) 多発性骨髓腫における染色体異常と治療戦略. 第 44 回日本骨髓腫瘍学会学術集会. 名古屋, 5 月.

3) 田村美宝, 林 和美, 永崎栄次郎, 風間高志, 石垣貴之, 島田直子, 野木裕子, 塩谷尚志, 鳥海弥寿雄, 小林 直, 武山 浩, 矢野真吾. (ポスター) 当院における早期乳癌術前補助化学療法 of 長期成績. 第 17 回日本臨床腫瘍学会学術集会. 京都, 7 月.

4) Kazuhito S, Kaichi N, Mitsuji K, Susumu T, Yuta I, Daiki H, Hidekazu M, Shingo Y. (Poster) Elevation of eosinophil could prolong a time to next treatment in RRMM treated with lenalidomide. 17th International Myeloma Workshop. Boston, Sept.

5) Tanoue S, Saito T, Shimada T, Yokoyama H, Katsube A, Fukushima R, Gunji T, Ishii H, Nakano A, Ishii S, Oshima S, Nagao R, Oba R, Dobashi N, Yano S. (Poster) HLA-Haploidentical hematopoietic stem cell transplantation with reduced-intensity conditioning regimen containing low-dose anti-thymocyte globulin (2.5mg/kg) for high-risk hematological malignancies. APBMT & ICBMT 2019 (24th Annual Congress of APBMT (Asia-Pacific Blood Marrow Transplantation)/24th Annual Congress of KSBMT (Korean Society of Blood and Marrow Transplantation)). Busan, Aug. [Blood Res 2019; 54(Suppl.2): 527]

6) 長尾 陸, 齋藤 健, 横山洋紀, 勝部敦史, 福島僚

- 子, 石井敬人, 郡司匡弘, 石井彰子, 大島さやか, 島田 貴, 矢野真吾. (ポスター) 造血管悪性腫瘍に発症した接合菌症の8人の経験. 第4回日本がんサポートケア学会学術集会. 青森, 9月.
- 7) 田村美宝, 林 和美, 永崎栄次郎, 風間高志, 石垣貴之, 島田直子, 野木裕子, 塩谷尚志, 鳥海弥寿雄, 小林 直, 武山 浩, 矢野真吾. (ポスター) HER2陽性乳癌に対する pertuzumab 併用療法の心毒性の検討. 第2回日本腫瘍循環器学会学術集会. 旭川, 9月.
- 8) 勝部敦史, 齋藤 健, 横山洋紀, 石井敬人, 福島僚子, 郡司匡弘, 大島さやか, 石井彰子, 長尾 陸, 島田 貴, 矢野真吾. 悪性リンパ腫に対する自家造血幹細胞移植を併用した AECC 療法の心毒性に関する検討. 第2回日本腫瘍循環器学会学術集会. 旭川, 9月.
- 9) 川島雅晴, カレーラスジョアキム, 樋口廣士, 上滝隆太郎, 保科貴弘, 合山 進, 北村俊雄, 中村直哉, 幸谷 愛. (口頭) 古典的ホジキンリンパ腫におけるトロゴサイトーシスを介した単球のPD-L1/L2早期上昇. 第81回日本血液学会学術集会. 東京, 10月.
- 10) 大場理恵, 塩田祐子, 神山祐太郎, 石井彰子, 山内浩文, 塚本公瑠美, 桃木真美子, 薄井紀子, 土橋史明, 矢野真吾. (ポスター) ATRA 内服中に頭蓋内圧亢進症状を認めた急性前骨髄球性白血病. 第81回日本血液学会学術集会. 東京, 10月.
- 11) 石井彰子, 塩田祐子, 桃木真美子, 塚本公瑠美, 山内浩文, 神山祐太郎, 大場理恵, 薄井紀子, 土橋史明, 矢野真吾. (口頭) アンスラサイクリンベースの抗がん剤に適応のない DLBCL 患者に対する etoposide + R-CVP 療法. 第81回日本血液学会学術集会. 東京, 10月.
- 12) 山内浩文, 浅野滉佑, 桃木真美子, 塚本公瑠美, 石井彰子, 神山祐太郎, 大場理恵, 塩田祐子, 薄井紀子, 土橋史明, 矢野真吾. (ポスター) 多発骨打ち抜き病変および肝病変を認めたびまん性大細胞型B細胞リンパ腫 (DLBCL) の一例. 第81回日本血液学会学術集会. 東京, 10月.
- 13) 鈴木一史, 西脇嘉一, 香取美津治, 郡司匡弘, 細羽梨花, 平野 慧, 増岡秀一, 矢野真吾. (ポスター) レナリドミドを含む救済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81回日本血液学会学術集会. 東京, 10月.
- 14) 伊藤勇太, 前島亜希子, 八田俊介, 齋藤 陽, 藤野貴大, 蒔田真一, 福原 傑, 棟方 理, 谷口浩和, 鈴木達也, 曾根美雪, 丸山 大, 伊豆津宏二. (口頭) コア針生検は悪性リンパ腫の診断において有用な診断方法である. 第81回日本血液学会学術集会. 東京, 10月.
- 15) 石井敬人, 齋藤 健, 塩田祐子, 服部大樹, 田上 晋, 福島僚子, 横山洋紀, 大場理恵, 薄井紀子, 土橋史明, 矢野真吾. (口頭) 成人 ETP-ALL の臨床的特徴: 単一施設後方視的解析. 第81回日本血液学会学術集会. 東京, 10月.
- 16) 仲野 彩, 齋藤 健, 横山洋紀, 勝部敦史, 石井敬人, 郡司匡弘, 大島さやか, 石井彰子, 長尾 陸, 薄井紀子, 西脇嘉一, 土橋史明, 矢野真吾. (口頭) MDS 患者 132 名におけるアザシチジン治療の後方視的考察. 第81回日本血液学会学術集会. 東京, 10月.
- 17) 永崎栄次郎, 小林 直, 武山 浩. (特別企画 2: 日本乳癌学会 JOINT セッション: 進行再発乳癌の治療戦略) Oligometastatic 乳癌の治療戦略. 第52回日本内分泌外科学会学術集会. 東京, 10月.
- 18) 林 和美, 田村美宝, 永崎栄次郎, 小林 直, 矢野真吾, 野木裕子, 武山 浩. (口頭) 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52回日本内分泌外科学会学術集会. 東京, 10月.
- 19) 永崎栄次郎, 田村美宝, 林 和美, 宇和川匡, 小林直, 武山 浩, 矢野真吾. (ポスター) 腫瘍内科乳癌診療における他診療科との連携の調査. 第57回日本癌治療学会学術集会. 福岡, 10月.
- 20) 林 和美, 田村美宝, 永崎栄次郎, 荒川泰弘, 宇和川匡, 島田直子, 野木裕子, 川瀬和美, 武山 浩, 矢野真吾. (ポスター) 重度 infusion reaction を発症後のトラスツズマブ再投与. 第57回日本癌治療学会. 福岡, 10月.

IV. 著 書

- 1) 矢野真吾, 石井敬人. 第Ⅱ部: 各種悪性疾患の診断と治療の基本原則 第14章: 白血病. 日本がん治療認定医機構教育委員会編. がん治療認定医教育セミナーテキスト. 第13版. 東京: 日本がん治療認定医機構教育委員会, 2019. p.203-8.

V. その他

- 1) Ueda H, Kuno H, Takahashi D, Katsuma A, Kimura A, Nakashima A, Kato J, Momoki M, Ohba R, Dobashi N, Yamamoto I, Kawamura T, Miyazaki Y, Yokoo T. Plasma exchange combined with bortezomib-based chemotherapy is effective for early renal recovery in a patient with IgD- λ type multiple myeloma. CEN Case Rep 2020; 9(2): 165-72. Epub 2020 Jan 23.
- 2) 矢野真吾. 骨髄腫類縁疾患の診断と治療の進歩. 日内会誌 2019; 108(9): 1926-33.
- 3) Suzuki K, Saito T, Arakawa Y, Mitsuishi Y, Shimada T, Yokoyama H, Kamiyama Y, Katsube A, Ikegami M, Yano S. Concurrent immunoglobulin G-lambda type multiple myeloma and mixed cellularity classical Hodgkin lymphoma: a case report. J Infect Chemoth-

er 2020; 26(1) : 115-8.

- 4) Sakuta K, Mukai T, Suzuki K, Nishiwaki K, Yaguchi H. Irreversible vasculopathy proceeds rapidly in POEMS syndrome. Intern Med 2019; 58(24) : 3573-5.
- 5) 長尾 陸, 細羽梨花, 矢萩裕一, 群司匡弘, 瓜生英樹, 服部大樹, 桃木真美子, 山崎博之. All-trans retinoic acid/arsenic trioxide 併用療法が有効であった透析患者に合併した急性前骨髄球性白血病. 臨血 2019; 60(10) : 1431-5.

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：	児島 章	呼吸器内科学, 肺癌
教 授：	荒屋 潤	呼吸器内科学, 間質性肺炎, COPD
准 教 授：	高木 正道	呼吸器内科学, 肺癌
准 教 授：	原 弘道	呼吸器内科学, 間質性肺炎, COPD
講 師：	沼田 尊功	呼吸器内科学, 気管支喘息, COPD
講 師：	皆川 俊介	呼吸器内科学, 間質性肺炎, COPD
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、結核病学の時代から、肺生理の時代を経て、遺伝学、生化学、分子生物学の進歩に伴い、感染症、肺癌、気管支喘息、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、間質性肺炎などが主要な呼吸器疾患となった。高齢化に伴い、加齢性肺疾患の重要性は増している。COPD、特発性肺線維症、肺癌などの病態に関する研究は、加齢との関連抜きには語れず、論文数も急増している。

当科の教育カリキュラムは、内科認定医の取得から、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である。呼吸器疾患は、高齢者が多く、直接生死に関わるコモンで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を学び、肺癌、アレルギー、COPD、間質性肺炎、感染症などのエキスパートとなるため、大学院や留学による研究も奨励している。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である。

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、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2回の呼吸器疾患診断カンファレンス、呼吸器外科や病理、放射線科など呼吸器に関するかが一堂に会して行う、年2回の慈大呼吸器疾患研究会をはじめとして、症例検討や著名な講演者を迎える講演会は、最新の臨床及び研究を学ぶ機会となっている。

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おり、画期的な治療の開発を目指している。

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細胞死が関与するが、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。

COPD病態における細胞内遊離鉄の過剰な蓄積と、鉄依存性細胞死であるフェロトーシスの関与を報告した。近年、アダプター蛋白のNCOA4を介したフェリチン選択的オートファジー（フェリチノファジー）により、フェリチンから遊離鉄が分離され、種々の病態に関与することが明らかとなっている。気道上皮細胞をタバコ煙抽出液（CSE）で刺激すると、フェリチンは一過性に増加するが、NCOA4の発現上昇に伴って次第に減少した。喫煙刺激によって誘導されるフェリチン発現はLC3発現と共局在していた。喫煙刺激後24時間で、遊離鉄、フェリチンの分解、フェロトーシスが亢進し、これらはいずれもNCOA4 siRNAにて抑制された。COPD患者肺及

び全喫煙曝露マウス肺のホモジェネートではNCOA4の増加および遊離鉄の蓄積が確認された。COPD患者の免疫染色では、上皮細胞においてNCOA4、遊離鉄、過酸化脂質の発現が正常肺に比べて亢進していた。NCOA4依存性フェリチノファジーは、フェロトーシスの誘導によりCOPD病態形成に関与する。

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、蜂巣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 β 、Fasなどのpro-apoptoticな刺激により、アポトーシスに陥る一方で、アポトーシス抵抗性の上皮細胞が、増殖、遊走し、cuboidal metaplasiaや、bronchiolizationなど異常な再生上皮となり、細胞老化が誘導されながら、構造改変した気腔の内面を覆っている。

TGF- β による細胞内シグナル伝達において、活性酸素種（ROS）は重要な役割を果たし、IPF病態では、過剰なROSによる酸化ストレスの亢進が報告されている。抗酸化能をもつセレノプロテインの一種であるGlutathione peroxidase 4（GPx4）は、グルタチオン依存性の還元作用を有し、脂質過酸化の制御に重要な酵素である。IPF肺において早期線維化巣内の筋線維芽細胞でGPx4発現の低下を認めた。またヒト肺線維芽細胞を用いた検討で、GPx4のノックダウンによりTGF- β 誘導性筋線維芽細胞分化は著明に亢進した。BLM肺臓炎マウスモデルの検討では、GPx4ヘテロマウスで肺線維化進展の増悪を認め、一方GPx4高発現マウスでは肺線維化進展の抑制を認めた。GPx4の発現低下が、TGF- β による筋線維化細胞分化誘導を亢進させ、IPFの病態における線維化進展に関与する可能性が示唆された。

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) 当院における重症気管支喘息に対するmepolizumab長期投与例の検討

重症気管支喘息に対するmepolizumab投与例のうち、12ヶ月以上の長期投与症例の特徴を明らかにすることを目的とした。2016年7月から2018年8月までに当院でmepolizumabを投与された36症例

のうち、12ヶ月以上継続投与している17症例について、後方視的検討を行った。男：女=6：11、年齢中央値53歳(35～79歳)、BMI $23.7 \pm 5.2 \text{ kg/m}^2$ 、好酸球性副鼻腔炎12例、投与回数中央値20回(12～26回)であった。自覚症状や増悪頻度、経口ステロイド維持量を総合的に評価した結果、有効15例、不変2例であった。治療前後の末梢血好酸球数、血清IgE値、FeNO値、%FVC、%FEV1、%PEF、ACT、年間増悪回数、PSL換算ステロイド維持量(mg/日)は、有意な低下または低下傾向を示した。単変量解析では、年齢<65歳やBMI<25の患者で有意に年間増悪減少率が低かった。

2) 肺腺癌患者における尿中PGE-major urinary metabolite (PGE-MUM) 測定の有用性の検討
Prostaglandin (PG) E₂ はアラキドン酸から主にシクロオキシゲナーゼ-2 (COX2) により合成される炎症伝達物質であり、PGE-MUMとして尿中から排泄される。肺腺癌ではCOX2発現が増強することからPGE-MUMが肺腺癌の病勢や治療反応性を反映する可能性がある。肺腺癌患者における尿中PGE-MUMと病期や治療効果などの臨床指標との関連を2014年6月から2018年6月に当院を受診した肺腺癌54例と健常人124例に対し比較検討を行った。PGE-MUM ($\mu\text{g/g} \cdot \text{Cr}$) は平均 17.5 ± 10.0 (I期 18.6 ± 8.8 、II期 13.3 ± 2.5 、III期 26.2 ± 12.7 、IV期 30.8 ± 14.4 、再発 17.8 ± 3.6) で、進行期では有意に高値を認めた(健常人 15.4 ± 8.3)。治療効果との関連には有意差を認めなかった。PGE-MUMは喫煙、他疾患、薬剤などにより影響をうけるが、肺腺癌の病期や再発予測などバイオマーカーとして有用である可能性がある。

【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ての講演会、Up to Dateの抄読会、リサーチカンファレンスによって、臨床、研究面での最先端の知識を学ぶよう指導している。第三病院、柏病院、葛飾医療センターにおいても同様の目的で、回診、カンファレンス、抄読会を行っている。また、貴重な症例は、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) Saito N, Yoshii Y, Kaneko Y, Nakashima A, Horikiri T, Saito Z, Watanabe S, Kinoshita A, Saito K, Kuwano K. Impact of renal function-based anti-tuberculosis drug dosage adjustment on efficacy and safety out-

- comes in pulmonary tuberculosis complicated with chronic kidney disease. *BMC Infect Dis* 2019; 19(1) : 374.
- 2) Baba T, Sakai F, Kato T, Kusumoto M, Kenmotsu H, Sugiura H, Tominaga J, Oikado K, Sata M, Endo M, Yanagawa N, Sasaki S, Iwasawa T, Saito Y, Fujiwara Y, Ohe Y, Yamazaki N, Sakamoto T, Koshiha T, Kuwano K. Radiologic features of pneumonitis associated with nivolumab in non-small-cell lung cancer and malignant melanoma. *Future Oncol* 2019; 15(16) : 1911-20.
 - 3) Kawamoto H, Hara H, Araya J, Ichikawa A, Fujita Y, Utsumi H, Hashimoto M, Wakui H, Minagawa S, Numata T, Arihiro S, Matsuura T, Fujiwara M, Ito S, Kuwano K. Prostaglandin E-major urinary metabolite (PGE-MUM) as a tumor marker for lung adenocarcinoma. *Cancers (Basel)* 2019; 11(6) : E768.
 - 4) Yoshida M, Minagawa S, Araya J, Sakamoto T, Hara H, Tsubouchi K, Hosaka Y, Ichikawa A, Saito N, Kadota T, Sato N, Kurita Y, Kobayashi K, Ito S, Utsumi H, Wakui H, Numata T, Kaneko Y, Mori S, Asano H, Yamashita M, Odaka M, Morikawa T, Nakayama K, Iwamoto T, Imai H, Kuwano K. Involvement of cigarette smoke-induced epithelial cell ferroptosis in COPD pathogenesis. *Nat Commun* 2019; 10(1) : 3145.
 - 5) Numata T, Nakayama K, Utsumi H, Kobayashi K, Yanagisawa H, Hashimoto M, Minagawa S, Ishikawa T, Hara H, Araya J, Kuwano K. Efficacy of mepolizumab for patients with severe asthma and eosinophilic chronic rhinosinusitis. *BMC Pulm Med* 2019; 19(1) : 176.
 - 6) Tsubouchi K, Araya J, Yoshida M, Sakamoto T, Koumura T, Minagawa S, Hara H, Hosaka Y, Ichikawa A, Saito N, Kadota T, Kurita Y, Kobayashi K, Ito S, Fujita Y, Utsumi H, Hashimoto M, Wakui H, Numata T, Kaneko Y, Mori S, Asano H, Matsudaira H, Ohtsuka T, Nakayama K, Nakanishi Y, Imai H, Kuwano K. Involvement of GPx4-regulated lipid peroxidation in idiopathic pulmonary fibrosis pathogenesis. *J Immunol* 2019; 203(8) : 2076-87.
 - 7) Yamakawa H, Sato S, Tsumiyama E, Nishizawa T, Kawabe R, Oba T, Kamikawa T, Horikoshi M, Akasaka K, Amano M, Kuwano K, Matsushima H. Predictive factors of mortality in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease analysed by modified HRCT classification of idiopathic pulmonary fibrosis according to the 2018 ATS/ERS/JRS/ALAT criteria. *J Thorac Dis* 2019; 11(12) : 5247-57.
 - 8) Hasegawa T, Yanagitani N, Utsumi H, Wakui H, Sakamoto H, Tozuka T, Yoshida H, Amino Y, Uematsu S, Yoshizawa T, Uchibori K, Kitazono S, Horiike A, Horai T, Kuwano K, Nishio M. Association of high neutrophil-to-lymphocyte ratio with poor outcomes of pembrolizumab therapy in high-PD-L1-expressing non-small cell lung cancer. *Anticancer Res* 2019; 39(12) : 6851-7.
 - 9) Yamakawa H, Sato S, Nishizawa T, Kawabe R, Oba T, Kato A, Horikoshi M, Akasaka K, Amano M, Sasaki H, Kuwano K, Matsushima H. Impact of radiological honeycombing in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *BMC Pulm Med* 2020; 20(1) : 25.
 - 10) Campbell MG, Cormier A, Ito S, Seed RI, Bondesson AJ, Lou J, Marks JD, Baron JL, Cheng Y, Nishimura SL. Cryo-EM reveals integrin-mediated TGF- β activation without release from latent TGF- β . *Cell* 2020; 180(3) : 490-501.
- ## II. 総 説
- 1) Minagawa S, Yoshida M, Araya J, Hara H, Imai H, Kuwano K. Regulated necrosis in pulmonary disease: a focus on necroptosis and ferroptosis. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2020; 62(5) : 554-62. Epub 2020 Feb 4.
- ## III. 学会発表
- 1) 桑野和善. (シンポジウム 14 : 薬剤性肺障害を越えて) 免疫チェックポイント阻害薬による薬剤性肺障害. 第 59 回日本呼吸器学会学術講演会. 東京, 4 月.
 - 2) 荒屋 潤, 中野貴之, 斉藤那由多, 伊藤晶彦, 保坂悠介, 市川晶博, 橋本典生, 皆川俊介, 原 弘道, 沼田尊功, 金子由美, 大塚 崇, 桑野和善. COPD 病態におけるリソファジーの役割. 第 59 回日本呼吸器学会学術講演会. 東京, 4 月.
 - 3) 吉田昌弘, 皆川俊介, 荒屋 潤, 原 弘道, 中野貴之, 伊藤晶彦, 保坂悠介, 市川晶博, 斉藤那由多, 沼田尊功, 金子由美, 浅野久敏, 松平秀樹, 大塚 崇, 桑野和善. RIPK3 依存性ネクロトーシスの COPD 病態への関与. 第 59 回日本呼吸器学会学術講演会. 東京, 4 月.
 - 4) 市川晶博, 皆川俊介, 荒屋 潤, 原 弘道, 伊藤晶彦, 中野貴之, 保坂悠介, 斉藤那由多, 吉田昌弘, 橋本典生, 沼田尊功, 金子由美, 浅野久敏, 松平秀樹, 大塚 崇, 桑野和善. プレオマイシン肺線維化モデルにおけるスベルミジンの抗線維化作用の検討. 第 59 回日本呼吸器学会学術講演会. 東京, 4 月.
 - 5) 保坂悠介, 荒屋 潤, 坪内和哉, 皆川俊介, 原 弘道, 伊藤晶彦, 中野貴之, 市川晶博, 齋藤那由多, 吉

- 田昌弘, 橋本典生, 沼田尊功, 金子由美, 中山勝敏, 桑野和善. COPD 病態におけるシャペロン介在性オートファジー (chaperon-mediated autophagy; CMA) の役割の検討. 第 59 回日本呼吸器学会学術講演会. 東京, 4 月.
- 6) Fujita Y, Kadota T, Araya J, Ochiya T, Kuwano T. Extracellular vesicle-based therapeutics for lung fibrosis. 第 59 回日本呼吸器学会学術講演会. 東京, 4 月.
- 7) 上井康寛, 堀野哲也, 新井宏和, 大津早希, 稲木俊介, 合地美奈, 高木正道, 桑野和善. 肺 MAC 症における細菌性肺炎発症のリスク因子に関する検討. 第 59 回日本呼吸器学会学術講演会. 東京, 4 月.
- 8) 門田 宰, 藤田 雄, 荒屋 潤, 皆川俊介, 原 弘道, 宮本 篤, 岸 一馬, 桑野和善, 落谷孝広. IPF 病態形成における線維芽細胞由来エクソソームの関与. 第 59 回日本呼吸器学会学術講演会. 東京, 4 月.
- 9) 大津早希, 合地美奈, 新井宏和, 上井康寛, 稲木俊介, 高木正道, 桑野和善. 当院で経験した敗血症性肺塞栓症 15 例の後方視的検討. 第 59 回日本呼吸器学会学術講演会. 東京, 4 月.
- 10) 川本浩徳, 原 弘道, 森本康弘, 宮川英恵, 内海裕文, 吉田昌弘, 橋本典生, 和久井大, 皆川俊介, 沼田尊功, 荒屋 潤, 金子由美, 桑野和善. 肺腺癌患者における尿中 PGE-MUM 測定の有用性の検討. 第 59 回日本呼吸器学会学術講演会. 東京, 4 月.
- 11) 數寄泰介, 佐藤研人, 藤本祥太, 山田真紗美, 山中友美絵, 藤崎育美, 小田島丘人, 関 文, 関 好孝, 石川威夫, 桑野和善. 90 歳以上の超高齢肺がん患者の臨床的特徴. 第 59 回日本呼吸器学会学術講演会. 東京, 4 月.
- 12) 沼田尊功, 吉田昌弘, 皆川俊介, 荒屋 潤, 原 弘道, 中野貴之, 伊藤晶彦, 保坂悠介, 市川晶博, 齊藤那由多, 金子由美, 浅野久敏, 松平秀樹, 大塚 崇, 桑野和善. 当院における重症気管支喘息に対する melizumab 長期投与例の検討. 第 59 回日本呼吸器学会学術講演会. 東京, 4 月.
- 13) Ryu K, Kamide Y, Sekiya K, Norihiro F, Iwata M, Nagayama K, Nakamura Y, Hamada Y, Watai K, Tomita Y, Hayashi H, Morii A, Kuwano K, Taniguchi M. Effects of systemic corticosteroids on the initial chest CT findings in patients with EGPA. ERS (European Respiratory Society) International Congress 2019. Madrid, Sept.
- 14) Saito N, Araya J, Ito A, Hosaka Y, Ichikawa A, Kadota T, Yoshida M, Fujita Y, Utsumi H, Hashimoto M, Wakui H, Minagawa S, Hara H, Numata T, Kaneko Y, Kuwano K. Lysosomal dysfunction in COPD pathogenesis. ERS (European Respiratory Society) International Congress 2019. Madrid, Sept.
- 15) Ichikawa A, Fujita Y, Hosaka Y, Kadota T, Ito A, Nakano T, Saito N, Yoshida M, Minagawa S, Hara H, Ochiya T, Araya J, Kuwano K. Chaperone-mediated autophagy-dependent chemoresistance in non-small cell lung cancer. ERS (European Respiratory Society) International Congress 2019. Madrid, Sept.
- 16) Ito A, Hashimoto M, Tanihata J, Hosaka Y, Ichikawa A, Kawamoto H, Watanabe N, Fujita Y, Minagawa S, Numata T, Hara H, Araya J, Kuwano K. Role of parkin in the pathogenesis of COPD-related sarcopenia. ERS (European Respiratory Society) International Congress 2019. Madrid, Sept.
- 17) Inaki S, Gochi M, Arail H, Otsu S, Kamii Y, Takagi M, Kuwano K. Prognostic factors of non-cystic fibrosis bronchiectasis; a retrospective study. ERS (European Respiratory Society) International Congress 2019. Madrid, Sept.
- 18) Seki Y, Kazuyori T, Sato A, Fujimoto S, Yamada M, Yamanaka Y, Fujisaki I, Odashima K, Seki A, Ishikawa T, Kuwano K. How to manage toxicities of EGFR-TKI for extreme elderly lung cancer patients: Supportive care for patients aged 85 and older. IASLC (International Association for the Study of Lung Cancer) 20th World Conference on Lung Cancer (WCLC 2019). Barcelona, Sept.
- 19) 新井宏和, 稲木俊介, 合地美奈, 大津早希, 上井康寛, 高木正道, 桑野和善. 併存症を有する肺腫瘍に対する免疫チェックポイント阻害薬使用例の検討. 第 116 回日本内科学会講演会. 名古屋, 5 月.
- 20) 桐谷亜友, 内海裕文, 西岡彩子, 松井勇磨, 奥田慶太郎, 渡部淳子, 宮川英恵, 藤田 雄, 橋本典生, 竹越大輔, 和久井大, 皆川俊介, 沼田尊功, 原 弘道, 荒屋 潤, 桑野和善. 1 次治療 EGFR-TKI 耐性後の T790M 変異陽性肺腺癌に対し, Osimertinib 治療中に多形癌への形質転換が疑われた 1 例. 第 60 回日本肺癌学会学術集会. 大阪, 12 月.

IV. 著 書

- 1) 桑野和善. 第 5 章: 呼吸器疾患 じん肺症. 福井次矢, 高木 誠, 小室一成総編集. 今日の治療指針: 私はこう治療している. 2019 年版. 東京: 医学書院, 2019. p.323-4.

V. その他

- 1) Saito Z, Yoshida M, Kojima A, Tamura K, Kuwano K. Characteristics of pleural effusion in IgG4-related pleuritis. Respir Med Case Rep 2020; 29: 101019.
- 2) Saito S, Kadota T, Gochi M, Takagi M, Kuwano K. Re-administration of pembrolizumab with prednisolo-

ne after pembrolizumab-induced nephrotic syndrome. Eur J Cancer 2020; 126: 74-7.

- 3) Fujimoto S, Saito K, Kuwano K. A case of simultaneous onset of anti-melanoma differentiation-associated gene 5 antibody-positive dermatomyositis accompanied by interstitial pneumonia and pulmonary tuberculosis. Int J Rheum Dis 2020; 23(2): 273-5.
- 4) Yamakawa H, Oba T, Ohta H, Tsukahara Y, Kida G, Tsumiyama E, Nishizawa T, Kawabe R, Sato S, Akasaka K, Amano M, Kuwano K, Matsushima H. A case of pulmonary tumor thrombotic microangiopathy associated with lung cancer diagnosed by cell-block immunohistochemistry of pulmonary microvascular cytology. Respir Med Case Rep 2019; 28: 100956.
- 5) Watanabe N, Saito K, Kiritani A, Fujimoto S, Yamanaka Y, Fujisaki I, Hosoda C, Miyagawa H, Seki Y, Kinoshita A, Takeda H, Endo Y, Kuwano K. A case of invasive pulmonary aspergillosis diagnosed by transbronchial lung biopsy during treatment for diabetic ketoacidosis in a type 1 diabetic patient. J Infect Chemother 2020; 26(2): 274-8.

総合診療内科

教授：平本 淳	内科学，総合診療，消化器病学
教授：根本 昌実	総合内科学，糖尿病学
教授：大槻 穰治	外傷外科，スポーツ救急
准教授：三浦 靖彦	総合診療，プライマリ・ケア，臨床倫理，腎臓内科，透析療法
准教授：花岡 一成	内科学，腎臓病学，透析療法
准教授：古谷 伸之	総合診療，医学教育
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

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) 附属病院において，総合診療部は循環器内科・脳神経内科・救急部と共同して，失神患者の受診時の問診票を集計し，前駆症状や発作の頻度並びに重症疾患を起因した失神患者数などを調査している。

2) 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。

3) 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。このプログラム受講者を対象に，

そのニーズあるいは受講により生じた意識・行動変容について、質的に検討を行っている。

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

1) 外来、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。副腎摘出術後に糖尿病、高血圧、心機能に改善を認めたCushing症候群の症例を経験し、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継続しており、入院した膠原病患者（関節リウマチ、リウマチ性多発筋痛症、ANCA関連血管炎など）の呼気を採取し微量成分の分析を行った。

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、抗菌薬適正使用チーム、呼吸管理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について、医師、看護師全員に対して基礎的講義を行った。

IV. 柏病院

1. 教育

1) 古谷准教授は学内カリキュラム委員会委員、臨床実習教育委員会委員として新橋橋と柏病院内で

の学生・研修医教育を先頭に立ってけん引している。また、他学学生の見学実習も積極的に受け入れている。

2) 古谷准教授は、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いる。厚生労働省からの視察があり、高い評価を得た。柏病院を拠点に葛飾医療センターおよび第三病院での安定的かつ発展的な利用の段階となった。

3) 三浦准教授は、教職員および地域の医療・介護従事者に対する総合診療の一分野としての「臨床倫理」の教育について実績を上げている。柏看護専門学校及び大学院医学研究科看護学専攻でも、臨床倫理の講義を担当している。また、柏病院研修医オリエンテーションにおいて、「臨床倫理」の講義を担当している。学内に「慈恵医大臨床倫理を学ぶ会」を設置し、4病院の有志を集め、4回に分けて、臨床倫理を網羅的に学べるコースを開催した。コロナ感染症の蔓延により第4回は延期となっているが、4回分のテキストは4病院のコアメンバーで共有されており、各病院で自由に利用できるようにしてある。この勉強会には、教職員以外にも門戸を開放しており、毎回、約半数の参加者が学外から集まっている。

柏病院では、このテキストを利用して、「慈恵医大柏病院臨床倫理研修会」を3回開催した。こちらにも、東葛北部の医療・介護従事者が参加してきており、地域連携の一助となっている。また、柏病院では、医療安全推進室と共同で「DNARの在り方について」の教職員研修会を昨年に引き続き開催し、多くの教職員が参加した。

2. 研究

1) 病院臨床倫理委員会、臨床倫理コンサルテーションチームの確立

高齢・多死社会を迎え、大学病院内においても、臨床倫理的な問題を重要視すべき状況となっており、病院機能評価においても必須とされている。臨床倫理的問題を扱う部門として、柏病院内に病院臨床倫理委員会および臨床倫理コンサルテーションチームが設立され、現在まで順調に運営しているところであり、2019年度は12例の相談があった。これらの結果については、日本臨床倫理学会第8回年次大会で発表予定である。

2) DNAR、POLST (Physician Order for Life-sustaining Treatment) についての研究

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

が現状である。第三病院総合診療部の山田高広医師と共同で、日本臨床倫理学会の発行した日本版POLSTを題材にして、全国の病院を対象に、普及活動を行うとともに、DNAR、POLSTの認知状況を調査し、現在論文化の最中である。

3) 近年、人生の最終段階についての過ごし方についての一般意識の高揚とともに、アドバンス・ケア・プランニング(ACP:人生会議)の概念が普及してきている。そこで、医療・介護従事者がACPに対して、どのような意識を持っている、どのように普及していくのが良いのか等を探るための質的研究を、第三病院の村瀬樹太郎医師と共同で行っている。サンプリングはほとんど終了し、現在、解析中である。

4) 文部科学省科学研究費補助金による研究

- ・基盤研究C 主任研究員:高橋 衣(看護学科教授)「小児医療に特化した子どもの権利擁護実践能力を高める教育プログラムの開発と検証」の分担研究者
- ・基盤研究C 主任研究員:竹下 啓(東海大学教授)「地域で医療・ケアに携わる専門職は、どのような倫理的問題に直面し、どのような倫理支援を望んでいるのか」
- ・基盤研究B 主任研究員:堂園俊彦(静岡大学教授)「医療・ケア現場における、「人間の尊厳」を中心とした対話のための包括的研究」

「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。引き続き、クリニカルクラークシップに基づいた外来診療の実習をすすめていく。

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初期臨床研修医、内科専攻医に経験させた。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)の診療を通して、臨床経験を積む卒後教育を行うことができたと考えている。

2) 研究

(1) 成医会葛飾支部会で症例報告を行った。

(2) 生体ガスバイオマーカーによる解析法を確立し研究を推進した。疾患を発症した炎症の強い時期に、呼気中に特徴的な微量成分を検出した。呼気成分の解析によって、炎症状態のレベルを判断し診断しうる可能性が示唆された。今後はこれら呼気微量成分の同定を行うことを計画している。

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。また、退院後の生活を見据えての診療が身についたとの評価を得た。DNARについては概念が理解され好評であった。

2) 研究

尿路感染症において尿中プレセプシンが高値を示す傾向が判明した。

4. 柏病院

柏病院臨床倫理委員会及び臨床倫理コンサルテーションチームには、年間10件近くの依頼があり、その都度、アドバイスを与えているが、現在学会発表用にまとめているところである。こちらについても、論文化をしたいところである。

DNAR、POLSTに関する現況調査およびACPに関する研究は、すでにサンプリングが終了しているため、後は論文化の状況であるので、今年度内に終了させたい。

文部科学省科学研究費補助金の研究3本については、それぞれ順調に経過している。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Seki M, Fujinuma Y, Matsushima M, Joki T, Okonogi H, Miura Y, Ohno I. How a problem-based learning approach could help Japanese primary care physicians: a qualitative study. *Int J Med Educ* 2019; 10: 232-40.

II. 総 説

- 1) 三浦靖彦. ACPに関する用語を理解する. 在宅新療0→100 2019; 4(5): 411-5.
- 2) 三浦靖彦. アドバンス・ケア・プランニングについて. 三鷹医人往来 2020; 3月1日: 12-4.
- 3) 一家綱邦, 三浦靖彦. 判決紹介 終末期の患者への延命処置を望まなかった家族及び同処置を実施しなかった病院に対する、他の家族による損害賠償請求が認められなかった事例. *医事法* 2019; 34: 155-65.
- 4) 花岡一成. 【Cl-:電解質のクイーン】腎嚢胞形成と

分泌性CI輸送. 腎と透析 2020; 88(3): 423-8.

- 5) 花岡一成. 遺伝カウンセリング. 腎臓内科・泌尿器科 2019; 9(5): 501-7.
- 6) 村瀬樹太郎. 【限られたリソースで使える臨床現場の技】もっと視点を広げよう! 多職種連携とチームビルディング. 治療 2019; 101(12): 1473-8.

III. 学会発表

- 1) 三浦靖彦. (教育講演 1: 専門医共通講習: 倫理) 臨床倫理について. 第30回日本臨床モニター学会総会. 木更津, 4月.
- 2) 三浦靖彦. 透析患者のアドバンス・ケア・プランニングについて. 日本臨床倫理学会緊急シンポジウム「公立福生病院の事案を巡って」. 東京, 5月.
- 3) 千田 操, 濱口明彦, 柴さやか, 忽滑谷和孝, 小川佳那, 三浦靖彦. 肝内胆管癌術後再発患者へ緩和ケア外来受診時から Advance Care Planning の取り組みを実践した1症例. 第24回日本緩和医療学会学術大会. 横浜, 6月.
- 4) 三浦靖彦. (ワークショップ9: 透析医療における終末期医療2) 透析医療における終末期医療～臨床倫理的アプローチによる透析患者のアドバンス・ケア・プランニングとエンド・オブ・ライフ・ケアについて～. 第64回日本透析医学会学術集会・総会. 横浜, 6月.
- 5) 三浦靖彦. (特別企画(倫理委員会企画)) 在宅医療における臨床研究に必要な倫理的配慮と手続き. 第1回日本在宅医療連合学会大会. 東京, 7月.
- 6) Miura Y. (Educational Session 2: Special Needs in Palliative Care Topic) Symptoms of advanced chronic kidney disease in palliative care. 13th Asia Pacific Hospice Conference. Surabaya, Aug.
- 7) Miura Y. (Satellite Symposium 3: Management of Diabetic Kidney Failure) Shared decision making in the appropriate initiation of and withdrawal from dialysis, palliative and end of life care for people with diabetes. 13th Asia Pacific Hospice Conference. Surabaya, Aug.
- 8) 三浦靖彦. (ものがたりセミナー1) 高齢者医療と倫理～アドバンス・ケア・プランニング～患者ひとり一人の生き方の選択. 第60回日本社会医学会総会. 調布, 8月.
- 9) 三浦靖彦. (教育講演 22: アドバンス・ケア・プランニングについて) 人生最後の ACP. 第47回日本救急医学会総会・学術集会. 東京, 10月.
- 10) 三浦靖彦. (シンポジウム 29: 臨床倫理への取り組み: 現場から) 東京慈恵会医科大学附属柏病院における臨床倫理への取り組み～教職員教育および地域多職種. 地域住民への教育・普及・連携への試み～. 第

73回国立病院総合医学会. 名古屋, 11月.

- 11) 三浦靖彦. (シンポジウム 35: 腎疾患のエンドオブライフケア) 日本透析医学会のガイドラインを中心に, 高齢者の透析を考える. 第73回国立病院総合医学会. 名古屋, 11月.
- 12) 三浦靖彦. (公募ワークショップⅧ: 公立福生病院における透析治療の不開始・中止を考える) 透析医療における意思決定支援. 第31回日本生命倫理学会年次大会. 仙台, 12月.
- 13) 三浦靖彦. 末期腎不全の緩和ケアと透析をめぐる倫理的課題. 日本在宅医学連合学会主催第2回在宅ジェネラリスト養成講座. 東京, 1月.
- 14) 花岡一成. (教育企画 7: 遺伝性腎・泌尿器疾患と遺伝カウンセリング) 総括: 腎疾患と遺伝カウンセリング. 第107回日本泌尿器科学会総会. 名古屋, 4月.
- 15) 花岡一成. (会長指定特別教育企画: 泌尿器科領域の遺伝カウンセリングとロールプレイの実際 第2部: ロールプレイの実際) 遺伝カウンセリングのロールプレイ解説. 第107回日本泌尿器科学会総会. 名古屋, 4月.

IV. 著 書

- 1) 小此木英男. IV. 腎子後と関連する臨床的指標 4. 代謝性因子-脂質異常, 尿酸, 肥満-. 富野康日監修, 川村哲也, 鈴木祐介編. IgA 腎症の病態と治療. 東京: 中外医学社, 2019. p.146-51.
- 2) 三浦靖彦. 第1章: アドバンス・ケア・プランニング (ACP) の理解 2. ナラティブアプローチからみるアドバンス・ケア・プランニング (ACP). 角田ますみ編著. 患者・家族に寄り添うアドバンス・ケア・プランニング: 医療・介護・福祉・地域みんなで支える意思決定支援のための実践ガイド. 東京: メジカルフレンド社. 2019. p.23-8.
- 3) 三浦靖彦. 第2章: ソーシャルワーカーの素地 III. 倫理 5. 臨床倫理. ソーシャルワークの理論と実践の基盤. 東京社会福祉会監修, 『ソーシャルワークの理論と実践の基盤』編集委員会編. 東京: へるす出版, 2019. p.58-65.
- 4) 三浦靖彦. Chapter 1: 非がん患者の緩和ケアを知る 1-3. アドバンス・ケア・プランニングとは. 松田能宣, 山口 崇編. 非がん患者の緩和ケア: これからはじめる. 東京: じほう, 2020. p.21-3.

V. その他

- 1) 山下 諒, 泉 祐介, 高根啓輔, 井村峻暢, 村瀬樹太郎, 山田高広, 中田浩二, 平本 淳. インフルエンザワクチン接種後に発症した血球貪食性リンパ組織球症の1例. 日病総合診療医会誌 2019; 15(5): 447-50.

精神医学講座

講座担当教授	繁田 雅弘	老年精神医学
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
教 授	忽滑谷和孝	総合病院精神医学
教 授	布村 明彦	老年精神医学
准 教 授	山寺 亘	精神生理学, 睡眠学
准 教 授	館野 歩	森田療法, 比較精神療法
准 教 授	井上 祐紀	児童思春期精神医学, 神経生理学
准 教 授	品川俊一郎	老年精神医学
准 教 授	鬼頭 伸輔	精神生理学, ニューロモデュレーション
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	小高 文聰	精神薬理学, 神経画像学
講 師	稲村 圭亮	老年精神医学

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。

布村明彦は認知症発症過程における神経保護的ストレス反応調節因子 REST と酸化ストレスの研究を継続して行なっている。品川俊一郎は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」の作成と検証ための共同研究を継続している。

稲村圭亮は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調査を行い、行動・心理症状が ADL 低下に及ぼす影響についてまとめている。互 健二は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。2019 年度は計 14 題の学会発表を行った。医局内の検討会では外国語文献の抄読を行い、今年度もその一部を「精神療法」誌の海外文献抄録に掲載した。

中村 敬は日本精神神経学会・精神療法委員会の事業として、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。久保田幹子らは日本森田療法学会の事業として、外来治療の効果研究を推進した。館野 歩は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。矢野勝治は高齢者の患者に対する森田療法の応用について、谷井一夫は入院森田療法におけるうつ病の回復要因について研究を進めている。鈴木優一はひきこもり症例に対する森田療法の技法研究を継続している。なお矢野勝治、谷井一夫は今年度メンタルヘルス岡本記念財団より各 30 万円の研究助成を受けた。

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、宮田久嗣が公益法人喫煙科学研究財団の助成研究において、帝京大学大学院文学研究科心理学部部門との共同研究で、薬物依存の動物モデルを用いて、薬物依存にかかわる脳内神経回路の研究（依存性物質の報酬効果に対する嫌悪効果の影響：報酬効果の変容と、依存形成のメカニズム）を行った。

臨床研究においては、宮田久嗣と山田理沙（大学院生）が、厚生労働科学研究費補助金の研究において「ギャンブル障害における精神科併存症の臨床的意義」を行った。小高文聰は文部科学省科学研究費基盤研究 (C) により、治療抵抗性うつ病を対象とした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を探索した。石井洵平は統合失調症の回復を予測する社会・生育因子の検討を行い、研究成果を学位論文にまとめている。

IV. 臨床脳波学研究会

昨年度よりてんかんセンター化に向けワーキンググループによるミーティングを重ねてきたが、学会の施設基準は満たすものの、緩徐なセンター化をめざすとの新病院体制の運営方針の転換から、残念ながらセンター化は見送られる状況となった。月1回定期的に集まっている脳神経外科、小児科、精神科、神経内科のてんかんに関わる先生方および電気生理担当の技師さんによるカンファレンスは継続して行っている。これら各科および外部でてんかん診療にかかわる慈恵関係の先生方とともに、現在、てんかん診療に関する本の出版を考えている。なお、本学で開催した第12回てんかん学会関東甲信越地方会の際の発表を山越尚也は症例報告としてまとめ、現在投稿を準備している。

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、呼吸運動などの生理学的指標を同時測定す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、概日リズム研究である時間生物学、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、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は、電気・磁気・薬物によって神経機能を修飾し、症状を緩和させることである。精神神経科領域では、特に電気・磁気によるモダリティをさすことが多い。

班のミッションは、おもに侵襲性の低い 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している。班活動の成果は、「Neuropsychopharmacology Reports」, 「Neuropsychobiology」, 「Psychogeriatrics」, 「Psychiatry and Clinical Neuroscience」の各誌に投稿され、受理されている。また、日本うつ病学会治療ガイドライン作成ワーキンググループメンバーとして、高齢者のうつ病ガイドラインの作成に寄与した。

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。

研究会のメンバーが多く所属する柏病院では臨床研究として、老年精神医学研究会の稲村圭亮と共同して岡部 究が認知症におけるBPSDとADLとの関連を調査して発表を行った。引き続き介護負担をテーマとした研究を行う予定である。

VIII. 精神病理・精神療法・児童精神医学研究会

2019年度は、学会発表報告会2019と題して2演題の発表と検討会を開催し、活発に質疑応答が行われた。今後もオープンな研究会の開催を企画し、学内外に開かれた学問を展開し、精神医学講座における精神病理・精神療法の発展に寄与していきたい。

川上正憲は、研究中的「現代における生の欲望(森田正馬)に関する研究」の一端を、日本精神病理学会第42回大会にて発表を行い、現在論文文化して投稿中である。沖野慎治は、第60回日本児童青年期精神医学会総会にて、「休息入院により治療の進展が見られた解離性障害の不登校女児の1例」を発表した。瀬戸 光は、日本デイケア学会第24回年次大会札幌大会にて、「公益財団法人復光会総武病院デイケアでの家庭教室の取り組み-支援者と当事者の繋がりを家族が見守ること-」を発表した。

IX. 臨床心理学研究会

毎月1回定例の研究会を行い、5月に「心理臨床の集い」を開催した。第29回心理臨床の集いでは、上智大学総合人間科学部心理学科教授の松田 修先生を講師にお迎えして、「WAIS-IV (Wechsler Adult Intelligence Scale-4th Edition) の新しい点と臨床への活かし方」というテーマでレクチャー頂いた。松田先生は予めより Wechsler 知能検査の研究開発に携わって来た方で、日本版 WAIS-IV 刊行の中心メンバーでもある。会には心理士だけでなく、医師や作業療法士など職種からの参加も多く、大変盛況であった。また機会を設けて精神疾患や脳科学に紐づけた解釈の仕方や臨床的な活用法についてご教示頂きたいと考えている。

X. 発達行動医学研究会

当研究会は子どもと大人の発達障害と行動医学に関する臨床・基礎研究を行うグループとして立ち上げた。この分野の権威である内外のゲストを招いて

勉強会を行うほか、ADHDの認知行動療法の輪読会(Solanto MV. Cognitive-Behavioral Therapy for Adult ADHD: Targeting Executive Dysfunction. New York; Gilford Press, 2013)を定期開催している。研究活動としてはADHD治療薬投与前後における脳活動の変化を近赤外線スペクトロスコピー(NIRS)を用いて計測し、治療効果判定のバイオマーカーとしての可能性を追求する研究を開始した。

「点検・評価」

2019年度に入り、従来の9部門に加えて「発達行動医学研究会」が発足され、さらに研究活動の範囲は広がった。発達障害の治療のアプローチは昨今の精神医学の臨床・基礎研究には欠かすことのできない視点の一つであり、今後の研究成果に期待をしたい。従来からの研究会では、研究成果の発表が各所属学会で数々行われており、十分な活動が行われていると思われる。また、その研究活動のための研究費も、獲得が厳しい現状の中で積極的に申請が行われている。一方、各活動分野を越えた新規の研究テーマ確立は依然課題となっている。臨床・教育と並行しながら、限られたマンパワーの中でも、当講座だからこそ発信できるユニークな計画を創造するためには、活発な意見交換を行う土壌を更に作り出す必要があると思われる。

研究業績

I. 原著論文

- 1) [Miyata H](#), Takahashi M, Murai Y, Tsuneyoshi K, Hayashi T, Meulien D, Sorensen P, Higuchi S. Nalmefene in alcohol-dependent patients with a high drinking risk: Randomized controlled trial. *Psychiatry Clin Neurosci* 2019; 73(11): 697-706.
- 2) [Kito S](#), Miyazi M, Nakatani H, [Matsuda Y](#), [Yamazaki R](#), Okamoto T, Igarashi Y. Effectiveness of high-frequency left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with treatment-resistant depression: a randomized clinical trial of 37.5-minute vs 18.75-minute protocol. *Neuropsychopharmacol Rep* 2019; 39(3): 203-8.
- 3) [Nagata T](#), [Shinagawa S](#), Yoshida K, Noda Y, Mimura M, Nakajima S. Early improvements of individual symptoms with antipsychotics predict subsequent treatment response of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: a sub-analysis of the CATIE-AD study. *J Clin Psychiatry* 2020; 81(2): 19m12961.
- 4) [Nagata T](#), [Shinagawa S](#), [Shigeta M](#). The time-dependent trajectory of neuropsychiatric symptoms in patients with dementia. *Psychogeriatrics* 2020 Feb 7. [Epub ahead of print]
- 5) [Inamura K](#), [Shinagawa S](#), [Tsuneizumi Y](#), [Nagata T](#), [Tagai K](#), [Nukariya K](#), [Shigeta M](#). Clinicodemographic and psychosocial factors related to presentation or severity of delusions of theft among females with amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Clin Gerontol* 2020 Jan 26. [Epub ahead of print]
- 6) [Okabe K](#), [Nagata T](#), [Shinagawa S](#), [Inamura K](#), [Tagai K](#), [Nukariya K](#), [Shigeta M](#). Effects of neuropsychiatric symptoms of dementia on reductions in activities of daily living in patients with Alzheimer's disease. *Geriatr Gerontol Int* 2020; 20(6): 584-8. Epub 2020 Mar 31.
- 7) [Matsuda Y](#), [Furukawa Y](#), [Yamazaki R](#), [Inamura K](#), [Kito S](#), [Nunomura A](#), [Shigeta M](#). Mirtazapine-induced long QT syndrome in an elderly patient: a case report. *Psychogeriatrics* 2020 Jan 23. [Epub ahead of print]
- 8) [Matsuda Y](#), [Kito S](#), [Igarashi Y](#), [Shigeta M](#). Efficacy and safety of deep transcranial magnetic stimulation in office workers with treatment-resistant depression: a randomized, double-blind, sham-controlled trial. *Neuropsychobiology* 2020; 79(3): 208-13. Epub 2020 Jan 17.
- 9) [Tagai K](#), [Nagata T](#), [Shinagawa S](#), [Shigeta M](#). Anosognosia in patients with Alzheimer's disease: current perspectives. *Psychogeriatrics* 2020; 20(3): 345-52. Epub 2020 Jan 12.
- 10) [Takaesu Y](#), [Utsumi T](#), Okajima I, Shimura A, Kotorii N, Kuriyama K, Yamashita H, Suzuki M, Watanabe N, Mishima K. Psychosocial intervention for discontinuing benzodiazepine hypnotics in patients with chronic insomnia: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev* 2019; 48: 101214.

II. 総説

- 1) [繁田雅弘](#). 【老年期における不安】軽度認知障害およびアルツハイマー型認知症に伴う不安. *老年精医誌* 2019; 30(4): 393-8.
- 2) [中村 敬](#). 森田療法の現状とさらなる展開 確立から100年を迎えて. *新薬と臨* 2019; 68(11): 1 455-9.
- 3) [宮田久嗣](#). 【「国際疾病分類第11回改訂版(ICD-11)の社会精神医学的意義」】ICD-11における依存と嗜癮の概念再編. *日社精医誌* 2019; 28(2): 139-46.
- 4) [山寺 亘](#). 不眠症の非薬物療法の実際. *ねむりマネー*

ジメント 2019 ; 6(1) : 10-3.

- 5) 井上祐紀. 【発達障害と認知症をめぐって】 ライフスパン・ディスオーダーとしての発達障害. 精神医 2020 ; 62(2) : 121-9.
- 6) 鬼頭伸輔. 【反復経頭蓋磁気刺激 (rTMS) 療法の適正使用について】 反復経頭蓋磁気刺激 (rTMS) 療法の適正使用指針 実施施設基準, 実施者基準など. 精神誌 2019 ; 121(5) : 384-7.
- 7) 品川俊一郎. 【知っておきたい稀な精神症候・症候群 - 症例から学ぶ -】 進行性非流暢性失語. 精神科治療 2019 ; 34(増刊) : 205-7.
- 8) 稲村圭亮. 【老年期における不安】 老年期の身体症状および関連症群の臨床. 老年精医誌 2019 ; 30(4) : 386-92.
- 9) 岩下正幸, 小曾根基裕. 高齢者精神科診療・認知症診療における薬物療法を考える (No.12) 高齢者の不眠症に対する睡眠薬の臨床. 老年精医誌 2019 ; 30(10) : 1157-65.
- 10) 植草朋子, 品川俊一郎. 【新時代「令和」の前頭側頭葉変性症はいずこへ】 総論 前頭側頭葉変性症の症候学. 老年精医誌 2019 ; 30(10) : 1089-98.

III. 学会発表

- 1) 鬼頭伸輔. (シンポジウム 2 : うつ病治療の新たな試み) 気分障害への反復経頭蓋磁気刺激療法と最近の話題. 第 2 回日本うつ病リワーク協会年次大会福井大会. 福井, 4 月.
- 2) 繁田雅弘. (大会長講演) 聴くだけでなく, 察するだけでなく. 第 20 回日本認知症ケア学会大会. 京都, 5 月.
- 3) 中村 敬, 繁田雅弘. (シンポジウム 12) 高齢者に求められる精神療法とはどのようなものか. 第 115 回日本精神神経学会学術集会. 新潟, 6 月.
- 4) Yamada R, Miyata H. (Symposium 32: Symptomatic Characteristics and Treatment Strategy of Gambling and Gambling Disorder) Clinical characteristics of psychiatric comorbidity in gambling disorder in Japan. ICBA 2019 (6th International Conference on Behavioral Addiction). Yokohama, June.
- 5) 山寺 亘. (シンポジウム 32 : Stepped care を見据えた不眠障害治療の最前線) 不眠障害治療の Stepped care model. 日本睡眠学会第 44 回定期学術集会. 名古屋, 6 月.
- 6) 館野 歩. (ポスター) 《日本森田療法学会》森田療法の 100 年 - 成立から現在まで. 第 115 回日本精神神経学会学術集会. 新潟, 6 月.
- 7) 鬼頭伸輔. (委員会シンポジウム 27 : 国内におけるうつ病への rTMS 療法の現状と課題) rTMS 療法の導入と現状. 第 115 回日本精神神経学会学術総会. 新

潟, 6 月.

- 8) 品川俊一郎. (シンポジウム 21 : 定型的な薬物療法に行き詰まった時の新たな治療戦略 - 難治性精神症状への挑戦 -) 定型的な薬物療法に行き詰まった時の新たな治療戦略 : 認知症の BPSD に対して. 第 115 回日本精神神経学会学術総会. 新潟, 6 月.
- 9) 稲村圭亮. (シンポジウム 9 : 高齢者の精神療法と心理社会的ケア) 高齢者の身体症状症に対する介入 : 「心気症状」に対する洞察および疾患モデルからの解釈. 第 34 回日本老年精神医学会. 仙台, 6 月.
- 10) 稲村圭亮. (シンポジウム 12 : 高齢者に求められる精神療法とはどのようなものか) 認知症患者に対する心理・社会的介入としての精神療法. 第 115 回日本精神神経学会学術総会. 新潟, 6 月.
- 11) 岩下正幸, 山寺 亘. (シンポジウム 32 : Stepped care を見据えた不眠障害治療の最前線) 併存不眠症に対する CBT-I の有効性に関する検討 - 原発性不眠症との比較 -. 第 44 回日本睡眠学会定期学術集会. 名古屋, 6 月.
- 12) 互 健二. 放射性リガンド ¹⁸F PM-PBB3 の脳内タウイメージング製剤としての臨床的有用性に関する研究. 第 58 回千葉核医学研究会. 千葉, 6 月.
- 13) 天谷美里, 小曾根基裕. (シンポジウム 45 : 平成 30 年度診療報酬改定後のベンゾジアゼピン系睡眠薬の減量) 睡眠薬減量の動機づけ動画作成の試み. 日本精神神経学会第 115 回定期学術総会. 新潟, 6 月.
- 14) Utsumi T, Kodaka F, Matsuda Y, Yamazaki R, Amaki Y, Shigeta M. Automated or semi-automated region of interest analyses in individual space for Alzheimer's disease: a comparison of three methods. Alzheimer's Association International Conference (AACI) 2019. Los Angeles, July.
- 15) Kameyama H, Sugimoto K, Inamura K, Ozone M, Nukariya K, Shigeta M. J-point attenuation by antidepressant. Could venlafaxine-induced j-point attenuation be a biological marker that predicts responses to psychiatric treatment? 第 66 回日本不整脈心電学会学術集会. 横浜, 7 月.
- 16) 館野 歩, 鈴木優一, 谷井一夫, 矢野勝治, 樋之口潤一郎, 塩路理恵子, 中村 敬, 繁田雅弘. 入院森田療法を施行された自己臭恐怖の臨床的特徴について. 第 10 回国際森田療法学会. 蕪湖, 8 月.
- 17) Iwashita M, Yamadera W, Shimazaki H, Hotchi A, Ishii J, Suzuki T, Itoh H, Shigeta M. A comparison of the effects of CBT-I between primary insomnia and comorbid insomnia. Word Sleep 2019 (The 15th World Sleep Congress). Vancouver, Sept.
- 18) 小高文總. (シンポジウム 15 : 創薬と神経画像研究) 安静時機能的 MRI を用いた, 統合失調症の治療維持

期における抗精神病薬の至適用. 第 49 回日本神経精神薬理学会. 福岡, 10 月.

- 19) 松田勇紀, 鬼頭伸輔. (シンポジウム 12: TMS の臨床応用) H コイルを用いた深部経頭蓋磁気刺激によるうつ病治療. 第 49 回日本臨床神経生理学会学術総会. 福島, 11 月.
- 20) 平林万紀彦. (シンポジウム 3: 高齢者の痛み-特色をふまえた治療アプローチ) 高齢者特有の慢性痛にどう対処するか~痛みは脳で修飾される~. 第 32 回日本老年麻酔学会. 倉敷, 2 月.

IV. 著 書

- 1) 中村 敬. 第 3 章: 精神療法が根をもつこと. 井上和臣編著. 精神療法の饗宴. 東京: 誠信書房, 2019. p.76-95.
- 2) 布村明彦. 第 II 部: 老年期の精神科臨床で遭遇する疾患と臨牀神経病理 第 1 章: アルツハイマー病. 日本老年精神医学会監修, 入谷修司編. 認知症専門医のための臨牀神経病理学. 東京: ワールドプランニング, 2019. p.31-9.
- 3) 中村 敬, 本田秀夫, 吉川 徹, 米田衆介編. 日常診療における成人発達障害の支援: 10 分間で何ができるか. 東京: 星和書店, 2020.
- 4) 山寺 亘, 伊藤 洋. 各論 II: 非薬物療法 3. 精神療法. 内山 真編. 睡眠障害の対応と治療ガイドライン. 第 3 版. 東京: じほう, 2019. p.151-5.
- 5) 常泉百合, 品川俊一郎. 【臨牀に役立つエッセンス】 9. 抗うつ薬や抗精神病薬を投与する際の注意点は? 高齢者の認知症・うつ病と関連疾患 31 のエッセンス: プライマリケアで診る. 東京: 医歯薬出版, 2019. p.53-9.

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
教 授:	川目 裕	先天異常 (遺伝診療部に出向中)
教 授:	加藤 陽子	小児血液腫瘍学 (輸血・細胞治療部へ出向中)
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
准 教 授:	小林 正久	先天代謝異常, 新生児学
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:	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。対象疾患はムコ多糖症 II 型、ならびに GM1 ガングリオシドーシスである。今年度はヒト造血幹細胞への遺伝子導入の最適化を行った。半自動的に遺伝子を細胞に導入できる機器である CliniMACS Prodigy を購入し、ヒトへの投与を見越してタカラバイオ社の研究室内に設置した。結果、ヒト造血幹細胞を含む CD34 陽性細胞に、レンチウイルスベクターを用いて効率よくムコ多糖症 II 型の欠損酵素遺伝子を導入できる系を立ち上げることに成功した。また、JCR ファーマ社との共同研究で、血液脳関門通過型酵素を発現するアデノ随伴ウイルスベクターを開発し、GM1 ガングリオシドーシスモデルマウスで試験をしたところ期待の持てる効果を確認した。さらに、厚生労働省のライソゾーム病研究班にも参画し、ガイドラインの作成、レジストリーの構築、患者への最新治療に関するアンケート調査を行った。

II. 神経研究班

基礎研究では、高解像度小動物用MRIにより前年度に見出した、ドラベ症候群モデルラット脳でのんかん発症段階で生ずる機能変化についてさらなる解析を行い、その所見の再現性を確認するとともに背景病態の解明にも成功した。また、PCDH19関連でんかんの病態について、iPS細胞から作成した大脳オルガノイドや成熟神経細胞において神経成熟特性の変化を確認した。臨床研究では、1. 神経疾患の免疫グロブリン治療の有害事象の危険因子、2. 同一発熱中の熱性けいれん再発予測因子、3. 欠神発作重積における頭脳脳波での高周波振動の増大、4. ウエスト症候群におけるビタミンB₆治療の有効性と安全性、5. 血清 matrix metalloproteinase-9 と tissue inhibitor of metalloproteinase-1 値と自己免疫性脳炎の神経学的予後との関連、についてそれぞれ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。2019年度には、生後1日目より母乳に少量の通常ミルクを加える場合と比較し、生後3日間母乳にアミノ酸乳を与えることにより、2歳までの牛乳蛋白に対する感作のみならず、卵白や小麦等への食物アレルギーの即時反応およびアナフィラキシー反応が大幅に減少することをランダム化臨床試験で証明し論文報告した。また現在、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)、3. Primary prevention of food allergy by restricting maternal intake of processed meat and others during first month after birth)。

IV. 血液腫瘍研究班

日本小児血液・がん学会血小板委員会における活動で、小児難治性血小板減少性紫斑病 (ITP) の治療におけるトロンボポエチンアナログの使用状況や使用法を調査した。さらに、小児難治性ITP治療ガイド2019を作成した。また、難治性小児脳腫瘍に対する新規樹状細胞治療の第1/2相臨床試験を

行っている。網膜芽細胞腫の長期フォローアップを支援するパンフレットを看護学科の永吉講師を中心に国立がん研究センターと協力して作成した。

V. 感染免疫研究班

研究対象となる疾患は、原発性免疫不全症、自己炎症性疾患、感染症、自己免疫疾患で、病態解析および治療法の開発研究を行なった。新たな治療法開発として、「慢性肉芽腫症腸炎に対する小児用サリドマイド製剤の実用化に関する研究」で医師主導試験を実施している。また、厚生労働省難治性疾患政策研究事業として、「自己炎症性疾患とその類縁疾患の全国診療体制整備、重症度分類、診療ガイドライン確立に関する研究」では、新規の自己炎症性疾患の診療ガイドラインの作成を行なった。臨床研究では、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解析の研究、可溶性PD-L1と免疫寛容に関する研究、慢性肉芽腫症におけるBCGワクチン関連感染症の研究を中心にを行い、宿主免疫と感染症に関して検討した。

VI. 循環器研究班

基礎的研究は、成長期心不全におけるリバーシブル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、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、気管支肺異形成症モデルマウスにおける肺動脈平滑筋細胞に与えるHIF-1 α の影響評価、遺伝子改変マウスを用いた洞結節の分化と機能の解析を行った。臨床研究は、QT延長症候群の遺伝子解析と管理における薬物負荷試験の有用性検討を行った。

VII. 腎臓研究班

臨床研究では、昨年から引き続き、日本小児腎臓病学会の統計調査委員会のメンバーとして希少及び難治性腎疾患の疫学調査研究（末期腎不全、ANCA関連血管炎）を行っている。また、埼玉県立小児医療センターにおいて、紫斑病性腎炎に対する扁桃摘出術＋ステロイドパルス療法による再発予防効果を明らかにし、論文報告を行った。基礎研究では、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の論文を投稿中である。

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アランスキヤニング変異導入法により甲状腺特異的転写因子 PAX8 の paired domain における系統的機能解析を行い、N 末端サブドメインが機能的に特に重要であることを明らかにした。臨床研究では、インスリン受容体に新規の変異を有する Rabson-Mendenhall 症候群の女子症例における IGF-1 治療の有効性についてまとめた論文が日本糖尿病学会の official journal である「糖尿病」の 2019 年 12 月号に掲載された。また、眼科とも共同研究を行い、日本人初となる BBS1 遺伝子に新規変異を有する Bardet-Biedl 症候群女児例の分子遺伝学および臨床的検討について発表した。本症例に認められた眼底所見と網膜電図所見との不均衡は BBS1 関連網膜色素変性の一つの特徴である可能性が示唆された。論文化も行い、Documenta Ophthalmologica に掲載された。

Ⅸ. 新生児研究班

教育では若手小児科医への新生児医療研修を大学および埼玉県立小児医療センターで行った。基礎研究では、流体力学を応用した新しい気流体メカニズムによる呼吸補助装置バイパスネーザル CPAP 素子を東京大学地震研究所と共同開発したため、現在、臨床応用モデル肺を用いての検証中である。また、低出生体重児の脳障害予防や自閉症スペクトラムの病態解明への臨床応用を期待して、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。AMED 研究では国立精神神経センター神経研究所と共同で、新生児低酸素性虚血性脳症の重症度マーカーおよび治療創薬として LOX-1 の研究を継続した。臨床研究では、米国 Nationwide Children's Hospital との国際共同研究である「神経発達障害のリスクが高い乳児を対象とした母親の声による介入の無作為化比較対照試験 (CPA Study)」を開始した。

〔点検・評価〕

本講座の特性に、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、新生児と、多くの研究領域が単一講座内に存在することが挙げられる。これにより異分野間での情報共有がしやすく、大学をはじめ、分野ごとに各関連施設とも連携し研究の質のアップが図れている。一方、診療においても講座内のみならず、外科系など他の

関連診療科とのシームレスな連携体制を形成しており、多くの専門領域による診療が必要な患者など、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。2019 年度は、教育においては 8 名の入局者を迎えることができ、研究成果も英文業績を含め安定して出すことができた。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型の遺伝子治療に関し、臨床応用可能なヒト造血幹細胞への遺伝子導入の系を立ち上げたことは大きな進捗であるが、AMED への申請は非採択であり、今後、非臨床試験にかかる多額の資金を準備する方策を立てる必要がある。一方、血液脳関門通過型酵素を用いた遺伝子治療法は期待できる結果が得られたが、さらに詳細な基礎データにより検証する必要がある。

神経研究班は、基礎研究において、てんかん領域ではこれまで報告のない新たな研究手法を積極的に取り入れ、新規の病態知見を見出すことに一部成功しているが、これらについて早期の論文報告が望まれるとともに、今後の飛躍が期待される。臨床研究では様々な臨床的疑問について着実に検討を進め、論文報告に結実していることが評価される。

アレルギー研究班は、若手と中堅による英語論文が 12 編に上ったこと、そして研究班を超えた食物アレルギー発症予防に関する臨床研究が誌上発表されたことは好ましい成果である。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・時短勤務医師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、前年度から継続中の複数の研究プロジェクトについて、次年度を目標にまとめることが期待される。

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ために、国内 7 施設共同の医師主導治験を実施しており、将来的に難病治療につながる成果が期待される。自己炎症性疾患は希少疾患であるが、国内外をデータを集積し診療ガイドラインの作成に向けた取り組みの継続が求められる。

循環器研究班では多彩な心疾患モデルを用いた基礎研究を進展させると同時に、PICU 機能を有する病院を中心に重症心疾患治療に関する臨床研究も進めており、これらについて次年度以降に成果に結実させることが期待される。

腎臓研究班は、臨床研究で「ネフロン数」に関する研究を開始したため、次年度に本格的解析に移行する。また、引き続き学会と共同で難治性腎疾患の

疫学調査研究を継続する予定である。基礎研究では、次年度から他施設との共同研究を開始する予定であり今後の発展が期待される。

内分泌班は、関連学会で活発に報告を行い、原著論文においては英文、和文ともに質の高い学術誌に掲載されたことが評価される。今後さらに英文の原著論文を増やしていくことが期待される。

新生児班は、若手医師への新生児医療研修を実施し、周産期医療向上に貢献していることは評価される。また、基礎研究・臨床研究とも軌道に乗り、国内外での関連学会や講演会などで活発に発表を行っており、今後の発展が期待される。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Fisher RS, Cross H, D'Souza C, French JA, Haut S, Higurashi N, Hirsch E, Jansen FE, Peltola J, Moshé SL, Perucca E, Lagae L, Roulet-Perez E, Schulze-Bonhage A, Scheffer IE, Somerville E, Sperling MR, Wiebe S, Yacubian EM, Zuberi S. Classification as autonomic versus sensory seizures. *Epilepsia* 2019; 60(9) : 2003-5.
- 2) Fisher RS, Cross H, D'Souza C, French JA, Haut S, Higurashi N, Hirsch E, Jansen FE, Peltola J, Moshé SL, Perucca E, Lagae L, Roulet-Perez E, Schulze-Bonhage A, Scheffer IE, Somerville E, Sperling MR, Wiebe S, Yacubian EM, Zuberi S. 2017 International League Against Epilepsy classifications of seizures and epilepsy are steps in the right direction. *Epilepsia* 2019; 60(6) : 1040-4.
- 3) Hirano D, Inoue E, Sako M, Ashida A, Honda M, Takahashi S, Iijima K, Hattori M, Japanese Society of Pediatric Nephrology. Clinical characteristics at the renal replacement therapy initiation of Japanese pediatric patients: a nationwide cross-sectional study. *Clin Exp Nephrol* 2020; 24(1) : 82-7.
- 4) Hirano D, Oda T, Ito A, Kakegawa D, Miwa S, Umeda C, Takemasa Y, Tokunaga A, Wajima T, Nakaminami H, Noguchi N, Ida H. Glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase of *Mycoplasma pneumoniae* induces infection-related glomerulonephritis. *Clin Nephrol* 2019; 92(5) : 263-72.
- 5) Hirano D, Ishikawa T, Inaba A, Sato M, Shinozaki T, Iijima K, Ito S. Epidemiology and clinical features of childhood-onset anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a clinicopathological analysis. *Pediatr Nephrol* 2019; 34(8) : 1425-33.
- 6) Igarashi G, Segawa T, Akiyama N, Nishino T, Ito T, Tachimoto H, Urashima M. Efficacy of Brazilian propolis supplementation for Japanese lactating women for atopic sensitization and nonspecific symptoms in their offspring: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Evid Based Complement Alternat Med* 2019; 2019 : 8647205.
- 7) Ikemoto S, Hamano S, Yokota S, Koichihara R, Hirata Y, Matsuura R. High-power, frontal-dominant ripples in absence status epilepticus during childhood. *Clin Neurophysiol* 2020; 131(6) : 1204-9. Epub 2020 Mar 19.
- 8) Iwahashi M and Narumi S. Systematic alanine scanning of PAX8 paired domain reveals functional importance of the N-subdomain. *J Mol Endocrinol* 2019; 62(3) : 129-35.
- 9) Katsunuma T, Fujisawa T, Maekawa T, Akashi K, Ohya Y, Adachi Y, Hashimoto K, Mizuno M, Imai T, Oba SM, Sako M, Ohashi Y, Nakamura H. Low-dose l-isoproterenol versus salbutamol in hospitalized pediatric patients with severe acute exacerbation of asthma: a double-blind, randomized controlled trial. *Allergol Int* 2019; 68(3) : 335-41.
- 10) Kitazawa H, Yamamoto-Hanada K, Saito-Abe M, Ayabe T, Mezawa H, Ishitsuka K, Konishi M, Nakayama SF, Michikawa T, Senju A, Tsuji M, Kusahara K, Sanefuji M, Ohga S, Oda M, Mitsubuchi H, Katoh T, Ikegami A, Mise N, Matsumoto K, Saito H, Ohya Y. Egg antigen was more abundant than mite antigen in children's bedding: findings of the pilot study of the Japan Environment and Children's Study (JECS). *Allergol Int* 2019; 68(3) : 391-3.
- 11) Kubota J, Hamano SI, Daida A, Hiwatari E, Ikemoto S, Hirata Y, Matsuura R, Hirano D. Predictive factors of first dosage intravenous immunoglobulin-related adverse effects in children. *PLoS One* 2020; 15(1) : e0227796.
- 12) Kubota J, Higurashi N, Hirano D, Isono H, Numata H, Suzuki T, Kakegawa D, Ito A, Yoshihashi M, Ito T, Hamano SI. Predictors of recurrent febrile seizures during the same febrile illness in children with febrile seizures. *J Neurol Sci* 2020; 411 : 116682. Epub 2020 Jan 13.
- 13) Matsuura R, Hamano S, Daida A, Nonoyama H, Kubota J, Ikemoto S, Hirata Y, Koichihara R, Kikuchi K, Yamaguchi A, Sakuma H, Takahashi Y. Serum matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 levels in autoimmune encephalitis. *Brain Dev* 2020; 42(3) : 264-9.
- 14) Matsuura R, Hamano S, Kubota J, Daida A, Ikemoto

to S. Hirata Y, Koichihara R. Efficacy and safety of pyridoxal in West syndrome: a retrospective study. *Brain Dev* 2019; 41(5): 413-9.

- 15) Mitani Y, Tsuda E, Kato H, Higaki T, Fujiwara M, Ogawa S, Satoh F, Nakamura Y, Takahashi K, Ayusawa M, Kobayashi T, Ichida F, Matsushima M, Kamada M, Suda K, Ohashi H, Sawada, Komatsu T, Waki K, Shinoda M, Tsunoda R, Yokoi H, Hamaoka K. Emergence and characterization of acute coronary syndrome in adults after confirmed or missed history of Kawasaki disease in Japan: a Japanese nationwide survey. *Front Pediatr* 2019; 7: 275.
- 16) Morita H, Tamari M, Fujiwara M, Motomura K, Koezuka Y, Ichien G, Matsumoto K, Ishizaka K, Saito H. IgE-class-specific immunosuppression in offspring by administration of anti-IgE to pregnant mice. *J Allergy Clin Immunol* 2019; 143(3): 1261-4. e6.
- 17) Morita H, Kubo T, Ruckert B, Ravindran A, Soyka MB, Rinaldi AO, Sugita K, Wawrzyniak M, Wawrzyniak P, Motomura K, Tamari M, Orimo K, Okada N, Arae K, Saito K, Altunbulakli C, Castro-Giner F, Tan G, Neumann A, Sudo K, O'Mahony L, Honda K, Nakae S, Saito H, Mjosberg J, Nilsson G, Matsumoto K, Akdis M, Akdis CA. Induction of human regulatory innate lymphoid cells from group 2 innate lymphoid cells by retinoic acid. *J Allergy Clin Immunol* 2019; 143(6): 2190-201. e9
- 18) Oson S, Fukushima K, Yano M, Kakazu M, Sano H, Kato Y, Shinkoda Y, Shinoda K, Mori N, Adachi S. Supportive care for hemostatic complications associated with pediatric leukemia: a national survey in Japan. *Int J Hamatol* 2019; 110(6): 743-50.
- 19) Umeda C, Fujinaga S, Endo A, Sakuraya K, Satoshi A, Hirano D. Preventive effect of tonsillectomy on recurrence of Henoch-Schonlein purpura nephritis after intravenous methylprednisolone pulse therapy. *Tohoku J Exp Med* 2020; 250(1): 61-9.
- 20) Urashima M, Mezawa H, Okuyama M, Urashima T, Hirano D, Gocho N, Tachimoto H. Primary prevention of cow's milk sensitization and food allergy by avoiding supplementation with cow's milk formula at birth: a randomized clinical trial. *JAMA Pediatr* 2019; 173(12): 1137-45.
- 21) 永倉顕一, 佐藤さくら, 柳田紀之, 海老澤元宏. 食物アレルギー 経口免疫療法の長期経過. *日小児アレルギー会誌* 2019; 33(1): 68-74.

II. 総 説

- 1) 鈴木亮平, 勝沼俊雄. 【小児気管支喘息の治療－ガ

イドラインをふまえて－】薬物療法のポイント 抗喘息薬の選択・使い分け. *小児臨* 2019; 72(2): 137-41.

- 2) 溜 雅人, 松本健治, 森田英明. 【小児科医に必要な免疫の知識】総論 免疫系を構成する細胞・細胞亜群とその機能 自然リンパ球. *小児内科* 2019; 51(8): 1090-3.
- 3) 日本小児血液・がん学会血小板委員会: 高橋幸博, 宮川義隆, 森麻希子, 國島伸治, 東川正宗, 小林尚明, 笹原洋二, 前田尚子, 中館尚也, 別所文雄, 白幡 聡, 今泉益榮, 石黒 精. *小児難治性ITP治療ガイド*. *日小児血がん学会誌* 2019; 56(1): 61-8.
- 4) 平野大志. 【DOHaD】早産低出生体重児における将来の慢性腎臓病の関連. *日新生児成育医会誌* 2019; 31(2): 341-4.
- 5) 平野大志. 【全身性疾患と腎 update】(第5章) 血液疾患 白血病・腎臓専門医の視点より. *腎と透析* 2019; 86(増刊): 341-3.
- 6) 星野健司. 心室中隔欠損に対する経皮的カテーテル治療. *日小児循環器会誌* 2019; 35(2): 125-6.
- 7) 堀向健太. スキンケア・アトピー性皮膚炎管理とアレルギー疾患発症予防. *日小児アレルギー学会誌* 2019; 33(3): 316-25.
- 8) 堀向健太. 【アレルギー疾患 update－最新の治療動向と展望－】アレルギー疾患別に見た治療の現状と展望 アトピー性皮膚炎 小児アトピー性皮膚炎の診断と治療 update. *日臨* 2019; 77(1): 66-71.
- 9) 宮田市郎. 【小児外来: どう診るか, どこまで診るか】成長 やせ (学童期以降). *小児臨* 2019; 72(増刊): 1119-23.

III. 学会発表

- 1) Baba S, Akaike T, Shinjo S, Minamisawa S. Atrial cardiomyocyte-specific Pitx2c overexpression impaired sinus node function. American Heart Association (AHA) Scientific Sessions. Philadelphia, Nov.
- 2) Higurashi N. GABAergic failure in epileptogenesis -Dravet syndrome and more-. The 20th Annual Meeting of Infantile Seizure Society. Nagoya, May.
- 3) Ikemoto S, Hamano S, Daida A, Hirata Y, Matsuura R, Koichihara E, Nonoyama H. ¹²³I-*iomazenil* SPECT findings in cryptogenic West syndrome. The 20th Annual Meeting of Infantile Seizure Society. Nagoya, May.
- 4) Iikura K. Microrelief analysis of infantile eczema by using a fourier transform. 第68回日本アレルギー学会学術大会. 東京, 6月.
- 5) Inoue T, Matsumoto K, A, Matsuda A. C/EBP δ in human coronary artery endothelial cells may play an

important role in the IVIG-refractoriness of Kawasaki disease. AAAAI (American Academy of Allergy Asthma & Immunology) 2020 Annual Meeting, San Francisco, Feb.

- 6) Ito R, Che X, Barnes EA, Cornfield DN. Constitutive expression of hypoxia inducible factor-1 α in pulmonary artery smooth muscle cells mitigates hypoxia-induced neonatal lung injury in mice. Pediatric Academic Societies (PAS) Meeting. Baltimore, Apr.
- 7) Kotake Y, Shimizu M. Report of thirteen congenital gastrointestinal obstruction with abnormal umbilical cord at our hospital. Hot Topics in Neonatology. National Harbor, Dec.
- 8) Kubota J, Higurashi M, Hirano D, Isono H, Numata H, Suzuki T, Kakegawa D, Ito A, Yoshihashi M, Ito T. Predictive factors of recurrence of febrile seizures during same febrile illness. EAP (European Academy of Paediatrics) 2019 Congress. Porto, Sept.
- 9) Miwa S. Anti-complement factor H antibody which recognizes the N-terminus induces C3 glomerulonephritis. 18th Congress of the International Pediatric Nephrology Association. Venice, Oct.
- 10) Nagakura K, Yanagida N, Sato S, Miura Y, Nishino M, Takahashi K, Asaumi T, Ogura K, Ebisawa M. Three year follow up of low-dose peanut oral immunotherapy: symptoms rate during the first 3 months seemed to predict long-term outcomes. 第56回日本小児アレルギー学会学術大会. 千葉, 11月.
- 11) Suzuki R, Mori E, Sagara N, Iwasaki H, Aota A, Akashi K, Katsunuma T. Olfactory dysfunction in children with moderate to severe allergic rhinitis. EAACI (European Academy of Allergy and Clinical Immunology) Congress 2019. Lisbon, June.
- 12) Takemasa Y. Familial juvenile hyperuricemia in a 5-year-old boy with a novel mutation. 18th Congress of the International Pediatric Nephrology Association. Venice, Oct.
- 13) 岩橋めぐみ. アラニンスキャニング変異導入法によるPAX8 paired ドメインの系統的機能解析. 第23回小児分子内分沁研究会. 亀田, 8月.
- 14) 齋藤真希, 平野大志, 山崎幸太, 和田美穂, 保科宙生, 林田慎哉, 浦島 崇, 宮田市郎, 井田博幸. 超低出生体重児のマススクリーニング至適再検時期について. 第122回日本小児科学会学術集会. 金沢, 4月.
- 15) 本多隆也, 山岡正慶, 横井健太郎, 野中雄一郎, 秋山政晴, 柳澤隆昭. 無治療経過観察を行った低悪性度神経膠腫14例. 第61回日本小児血液・がん学会学術集会. 広島, 11月.
- 16) 松浦隆樹, 浜野晋一郎, 野々山葉月, 代田惇朗, 池

本 智, 平田祐子, 小一原玲子. 小児期発症てんかん患者の成人医療機関への転医の現状と課題. 第53回日本てんかん学会学術集会. 神戸, 10月.

- 17) 宮田市郎, 和氣英一, 和田誠司. 胎児甲状腺腫性甲状腺機能低下症における胎内治療の有効性の検討. 第92回日本内分泌学会学術総会. 仙台, 5月.
- 18) 山岡正慶, 本多隆也, 秋山政晴, 野中雄一郎, 柳澤隆昭, 敷島敬悟. 眼症状を主訴に診断に至った小児腫瘍性疾患32例の機能予後の検討. 第37回日本眼腫瘍学会. 東京, 9月.
- 19) 田知本寛, 目澤秀俊, 奥山 舞, 浦島 崇, 平野大志, 後町法子, 浦島充佳. 生後3日間のミルク除去は牛乳アレルギーの発症を予防する. 第68回日本アレルギー学会学術大会. 東京, 6月.

IV. 著 書

- 1) Tamari M, Morita H. Section A: Structure and function of skin 2e: Skin immune system: innate lymphoid cell. In: Brockow K, Mortz C, eds. Atlas of Skin Allergy. Zurich: European Academy of Allergy and Clinical Immunology, 2020. p.16-7.
- 2) 日暮憲道. PART 2: <臨床編> ペランパネルによるてんかん治療の実際 2. 児童・小児のてんかんの特徴と治療: 加藤天美編. ペランパネルによるてんかん治療のストラテジー. 東京: 先端医学社, 2019. p.42-7.

V. その他

- 1) Seki M, Matsushima S, Yamaoka M, Honda T, Tokoro H, Akiyama M. A pediatric case of central skull base osteomyelitis caused by Streptococcus milleri group infection and mimicking malignancy. Childs Nerv Syst 2019 Dec 11. [Epub ahead of print]
- 2) Fujita S, Suzuki R, Sagara N, Aota A, Akashi K, Katsunuma T. Three cases of diffuse panbronchiolitis in children with a past history of difficult-to-treat bronchial asthma: a case report from a single medical facility. Allergol Int 2020 Mar 23. [Epub ahead of print]
- 3) 齋藤真希, 伊東 建, 山岡祥子, 細江 隼, 庄嶋伸浩, 門脇弘子, 宮田市郎. IGF-I治療を施行したRabson-Mendenhall症候群の1例. 糖尿病 2019; 62(12): 755-62.

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	神経線腫症
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：	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
講 師：	遠藤 幸紀	乾癬

教育・研究概要

I. 乾癬

乾癬では、ステロイドと活性型ビタミン D₃ 製剤を用いた外用療法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 α 製剤としてインフリキシマブ、アダリムマブ、抗 IL-12/23p40 製剤としてウステキヌマブ、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、イクセキズマブ、抗 IL-17 受容体製剤としてプロダル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 の向上に役立てている。また、メタボリック症候群の精査も行い、高血圧、高脂血症の治療も合わせて行っている。さらに乾癬の重症度と労働生産性に関する疫学調査も行っている。また、乾癬性関節炎に関しては、積極的に Dual Energy CT などの画像診断を行うことにより早期診断を行い、早期治療が可能となった。

当施設では、乾癬の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）

や新規外用薬の治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。

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、免疫チェックポイント阻害療法・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。これまでの報告で NF1 遺伝子変異と臨床

症状の相関は、一部の例外を除いて存在しないことが分かった。そこで、様々な臨床症状の出現頻度と重症度、合併する際の相関関係(オッズ比)について、米の報告と比較検討した。皮膚神経線維腫(>100個)とMPNSTの合併、spinal neurofibromatosisと側弯の合併において関係性が示唆された。明らかな有意差は得られなかったが、この2つに関してはスタンフォード大学皮膚科の報告と同様の結果であった。これ以外の組み合わせの相関はなかった。NF1は個々の患者にすべての症候が生じるわけではなく、それぞれに出現頻度が違い、重症度もさまざまである。その理由は定かではないが、日本と米国間にも報告に差があるため、日本人特有の好発症状を意識して診療することが重要である。

V. ヘルペスウイルス感染症

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帯状疱疹後神経痛(PHN)を発症した患者を含め総合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てんかん薬、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D₃軟膏密封療法、50%サリチル酸絆創膏貼付療法、グルタルアルデヒド塗布療法、モノクロロ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(イボ剥ぎ法)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

接触皮膚炎、金属アレルギー、薬疹などの評価としてパッチテストやプリックテスト、薬剤内服チャレンジテストなどを行っている。金属そのものによる接触皮膚炎の他、掌蹠膿疱症や扁平苔癬、貨幣状湿疹などの皮膚疾患に対する金属アレルギーの関与についても評価を行っている。

検査はジャパニーズスタンダードアレルギーのパッチテストパネルを使用し、患者持参の化粧品やシャンプー、外用剤などの各種アレルギーについても試薬を調整し評価を行っている。

VIII. レーザー治療

Qスイッチルビーレーザー治療では、太田母斑、老人性色素斑の成績が良く、老人性色素斑ではほとんど1回の照射で改善した。他方、データ解析を行い、扁平母斑及び神経線維腫症のカフェオレ斑の有効率が低いことなどを明らかにした。パルス色素レーザー治療では、単純性血管腫や莓状血管腫、毛細血管拡張症などに照射し、有効であった。ウルトラパルス炭酸ガスレーザーは脂漏性角化症、汗管腫、眼瞼黄色腫などに対し高い治療効果が得られた。

IX. スキンケア外来

乾癬、白斑、皮膚T細胞性リンパ腫、痒疹等に対してNarrow-band UVB、308nm excimer lamp照射装置を併用して治療を行い、高い治療効果を得ている。

また、専門美容技術指導員が個人指導する「スキンケアレッスン」、「アクネケア」により、治療上の様々な問題点を見出し、改善することによって治療の助けになっている。

「点検・評価」

乾癬外来では各治療法のRisk/Benefit Ratioを考慮し、患者のQOLを高める治療計画確立、治療アドヒアランスの向上を目指している。また、全身照射型のNarrow-band UVB、308nm excimer lampを積極的に稼働させている。また、東京の患者友の会と共同して乾癬患者を対象にした学習懇談会、市民公開講座を定期的に行う予定である。また、生物学的製剤の使用、臨床試験も積極的に取り組んでいる。また、乾癬の合併症として注目を浴びているメタボリック症候群の検索ならびに治療も積極的に行っている。

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つい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難治例も多く、通常の治療に加え、特殊療法も重症度に応じて、行っている。尖圭コンジローマの治療も積極的に行っている。

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

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

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

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

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

全体として、様々な難治性皮膚疾患に関する広範な臨床研究に加え、臨床に還元できる基礎的研究が進行していることが特徴である。

研究業績

I. 原著論文

- 1) [Watanabe Y](#), [Itoh M](#), [Nakagawa H](#), [Asahina A](#), [Nobeyama Y](#). Role of interleukin-24 in the tumor-suppressive effects of interferon- β on melanoma. *Exp Dermatol* 2019; 28(7): 836-44.
- 2) [Saeki H](#), [Terui T](#), [Morita A](#), [Sano S](#), [Imafuku S](#), [Asahina A](#), [Komine M](#), [Etoh T](#), [Igarashi A](#), [Torii H](#), [Abe M](#), [Nakagawa H](#), [Watanabe A](#), [Yotsuyanagi H](#), [Ohtsuki M](#); *Biologics Review Committee of the Japanese Dermatological Association for Psoriasis*. Japanese guidance for use of biologics for psoriasis (the 2019 version). *J Dermatol* 2020; 47(3): 201-22.
- 3) [Tomonari M](#), [Shimada M](#), [Nakada Y](#), [Yamamoto I](#), [Itoh M](#), [Koike Y](#), [Kobayashi A](#), [Miki J](#), [Yamada H](#), [Kimura T](#), [Saito S](#), [Sugano K](#), [Sekine S](#), [Yamamoto H](#), [Asahina A](#), [Yokoo T](#). Muir-Torre syndrome: sebaceous carcinoma concurrent with colon cancer in a kidney transplant recipient; a case report. *BMC Nephrol* 2019; 20(1): 394.
- 4) [Waki Y](#), [Nobeyama Y](#), [Fukuchi O](#), [Mukai T](#), [Takagi M](#), [Asahina A](#). Case of herpes zoster complicated by diaphragmatic paralysis. *J Dermatol* 2019; 46(9): e322-4.
- 5) [Mizuno S](#), [Itoh M](#), [Matsuo H](#), [Kikuchi S](#), [Asahina A](#). Case of ultraviolet B-mediated photosensitivity during the administration of voriconazole. *J Dermatol* 2019; 46(9): e327-8.
- 6) [Kurita M](#), [Chihara M](#), [Itoh M](#), [Asahina A](#), [Yamamoto K](#), [Yanaba K](#). Hearing loss caused by discoid lupus erythematosus of the ear canal successfully treated with hydroxychloroquine. *J Dermatol* 2019; 46(9): e313-4.
- 7) [Abe K](#), [Itoh M](#), [Asahina A](#). Rituximab-induced vasculitis: Does the immune complex of rituximab play a key role in developing paradoxical adverse events? *J Dermatol* 2019; 46(9): e311-2.
- 8) [Kikuchi S](#), [Nobeyama Y](#), [Saeki H](#), [Asahina A](#). Characteristics of cutaneous adverse drug reactions caused by triple-combination drug therapy used for *Helicobacter pylori* eradication. *J Dermatol* 2020; 47(3): 277-82.
- 9) [Waki Y](#), [Nobeyama Y](#), [Fukuchi O](#), [Kamii Y](#), [Asahina A](#). A case of bullous pemphigoid associated with interstitial pneumonia. *Australas J Dermatol* 2020; 61(2): e247-9. Epub 2019 Dec 9.
- 10) [Waki Y](#), [Nobeyama Y](#), [Ogawa T](#), [Fukuchi O](#), [Fukazawa N](#), [Asahina A](#). Case of extramammary Paget's disease causing pulmonary tumor embolism. *J Dermatol* 2020; 47(4): e133-4. Epub 2020 Feb 13.
- 11) [Morishima-Koyano M](#), [Nobeyama Y](#), [Fukasawa-Momose M](#), [Kikuchi S](#), [Asahina A](#). Case of pemphigus foliaceus misdiagnosed as a single condition of erythrodermic psoriasis and modified by brodalumab. *J*

- Dermatol 2020; 47(5) : e201-2. Epub 2020 Mar 2.
- 12) Ito M, Hirota T, Momose M, Ito T, Umezawa Y, Fukuchi O, Asahina A, Nakagawa H, Tamari M, Saeiki H. Lack of association of TNFA, TNFRSF1B and TNFAIP3 gene polymorphisms with response to anti-tumor necrosis factor therapy in Japanese patients with psoriasis. J Dermatol 2020; 47(4) : e110-1. Epub 2019 Dec 23.
- 13) Kayama R, Fukuda T, Ogiwara S, Momose M, Tokashiki T, Umezawa Y, Asahina A, Fukuda K. Quantitative analysis of therapeutic response in psoriatic arthritis of digital joints with Dual-energy CT iodine maps. Sci Rep 2020; 10(1) : 1225.
- 14) Katsuta M, Asahina A, Shiohara T. Multiple fixed drug eruption mimicking parapsoriasis en plaque in a patient with hepatitis C virus infection. Case Rep Dermatol 2020; 12(1) : 25-32.
- 15) 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 2019; 25(7) : e115-6.
- 16) Ishiuji Y. Addiction and the itch-scratch cycle. What do they have in common? Exp Dermatol 2019; 28(12) : 1448-54.
- 17) Mitsuyoshi Y, Takakura K, Kobayashi T, Ogawa N, Sakurai T, Nakano M, Ukichi T, Ishiuji Y, Torisu Y, Saruta M. Chronic intestinal pseudo-obstruction with pneumatosis cystoides intestinalis in a patient with systemic sclerosis : a case report. Medicine (Baltimore) 2019; 98(18) : e15480.
- 18) 金谷瑠奈, 石地尚興, 朝比奈昭彦. 80%トリクロロ酢酸を用いて治療した肛門内尖圭コンジローマの5例. 日性感染症会誌 2019; 30(1) : 109-11.
- 19) 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1例. 日性感染症会誌 2019; 30(1) : 105-8.
- 20) 中島玲華, 延山嘉真, 神部正弘, 間中結香, 山口貴子, 小林 光, 福地 修, 朝比奈昭彦. 若年女性の外陰部に播種状に多発した verruciform xanthoma の1例. 臨床 2020; 74(1) : 87-90.
- 21) 藤井鷹矢, 築場広一, 千原真未, 栗田美紀, 朝比奈昭彦. 【4疾患からみる膠原病のいま】ヒドロキシクロキシンが著効した小児円板状エリテマトーデスの1例. 皮膚臨床 2019; 61(12) : 1826-7.
- 22) 盛島美弥, 宇野 優, 延山嘉真, 石地尚興, 朝比奈昭彦, 幸田公人. 【色のついた皮膚病《白と黄》】臨床例 hereditary papulotranslucent acrokeratoderma. 皮膚病診療 2019; 41(11) : 1057-60.
- 23) 山口貴子, 福地 修, 伊東慶悟, 延山嘉真, 朝比奈

昭彦. 【悪性上皮系腫瘍】背部巨大基底細胞癌に連続してケロイド様結節を認めた1例. 皮膚臨床 2019; 61(10) : 1471-4.

- 24) 朝比奈昭彦, 梅澤慶紀, 大槻マミ太郎, 奥山隆平, 加藤則人, 金子敦史, 亀田秀人, 岸本暢将, 佐野栄紀, 多田弥生, 照井 正, 長谷川友紀, 福田国彦, 森田明理, 山本俊幸, 中川秀己. 乾癬性関節炎の患者診療における医師間連携の実態調査. 日皮会誌 2019; 129(9) : 1887-9.
- 25) 山口貴子, 本田ひろみ, 石氏陽三, 延山嘉真, 石地尚興, 中川秀己, 朝比奈昭彦. 慢性放射線皮膚炎に難治性足潰瘍を生じた2例. 皮膚臨床 2019; 61(7) : 1103-6.

II. 総 説

- 1) 朝比奈昭彦. Psoriasis INTERFACE Questions from Rheumatologist to Dermatologist Dermatologist の立場から. The Psoriasis 2019; 2019 : 22-3.
- 2) 朝比奈昭彦. 各科臨床のトピックス 乾癬性関節炎診療ガイドライン. 日医師会誌 2020; 148(11) : 2202-3.
- 3) 朝比奈昭彦, 梅澤慶紀, 大槻マミ太郎, 奥山隆平, 加藤則人, 金子敦史, 亀田秀人, 岸本暢将, 佐野栄紀, 多田弥生, 照井 正, 中川秀己, 長谷川友紀, 福田国彦, 森田明理, 山本俊幸, 井汲菜摘, 岡野匡志, 岡本奈美, 高井千夏, 福田健志, 村島温子, 森 雅亮. 日本皮膚科学会ガイドライン 乾癬性関節炎診療ガイドライン 2019. 日皮会誌 2019; 129(13) : 2675-733.
- 4) 唐川 大, 朝比奈昭彦. 乾癬と掌蹠膿疱症における IL-23 について. リウマチ科 2019; 62(6) : 547-53.
- 5) 朝比奈昭彦. スキルアップのための Q&A 乾癬は治らない皮膚病なのですか? 皮膚アレルギーフロンテ 2019; 17(2) : 128.
- 6) 大槻マミ太郎, 佐伯秀久, 照井 正, 森田明理, 佐野栄紀, 今福信一, 朝比奈昭彦, 小宮根真弓, 江藤隆史, 鳥居秀嗣, 安部正敏, 五十嵐敦之, 中川秀己, 渡辺 彰, 四柳 宏. 日本皮膚科学会マニュアル 乾癬における生物学的製剤の使用ガイダンス (2019年版). 日皮会誌 2019; 129(9) : 1845-64.
- 7) 朝比奈昭彦. 【帯状疱疹の新時代-診療の基本と最新情報-】(Dermatological View 02) 薬剤誘発性帯状疱疹. Visual Dermatol 2019; 18(9) : 935-9.
- 8) 梅澤慶紀, 朝比奈昭彦. 【医薬品副作用学 (第3版) 上-薬剤の安全使用アップデート-】薬効群別副作用皮膚疾患治療薬 (外用薬). 日臨 2019; 77(増刊3 医薬品副作用学 (上)) : 355-61.
- 9) 吉原有希, 梅澤慶紀, 朝比奈昭彦. 【変わりつつあるアトピー性皮膚炎の常識-最新の知識と治療の極意】(第I章) 最新の知識 従来の治療法の新しい考え方 内服療法 b) シクロスポリン. 皮膚臨床 2019;

61(6) : 877-81.

- 10) 梅澤慶紀, 間中結香, 朝比奈昭彦. 【最近のトピックス 2019 Clinical Dermatology 2019】最近話題の皮膚疾患 Blaschkitis. 臨皮 2019 ; 73(5) : 23-6.

III. 学会発表

- 1) Katsuta M, Ishiui Y, Yasuda K, Matsuzaki H, Nobeyama Y, Ishiji T, Asahina T. Analysis of related factors of eye complications during dupilumab treatment for Japanese patients with atopic dermatitis. 10th World Congress on Itch. Sydney, Nov.
- 2) Yasuda K, Ishiui Y, Katsuta M, Matsuzaki H, Nobeyama Y, Ishiji T, Ota A, Asahina A. Successful treatment of dupilumab in the neurofibromatosis type 1 patient with atopic dermatitis. 10th World Congress on Itch. Sydney, Nov.
- 3) Asahina A, Umezawa Y, Sakurai S, Hoshii N, Nakagawa H. (Poster) Efficacy and safety of certolizumab pegol in the treatment of Japanese patients with psoriasis: interim week 24 analyses from a 52-week phase 2/3, randomised, placebo-controlled study. 28th EADV (European Academy of Dermatology and Venereology) Congress. Madrid, Oct.
- 4) Itoh M, Kawagoe S, Tamai K, Nakagawa H, Asahina A, Okano JH. Footprint-free gene mutation correction in induced pluripotent stem cell (iPSC) derived from recessive dystrophic epidermolysis bullosa (RDEB) using CRISPR/Cas9 and piggyBac transposon system. 49th Annual ESDR (European Society for Dermatological Research) Meeting. Bordeaux, Sept.
- 5) Chihara M, Kurita M, Yoshihara Y, Asahina A, Yanaba K. (Oral) Clinical significance of serum Galectin-9, Soluble LAG-3, and CD155 levels in patients with systemic sclerosis. 日本研究皮膚科学会 第44回年次学術大会・総会. 青森, 11月.
- 6) Chihara M, Kurita M, Yoshihara Y, Asahina A, Yanaba K. (Poster) Clinical significance of serum Galectin-9 and Soluble CD155 levels in patients with systemic sclerosis. 28th EADV (European Academy of Dermatology and Venereology) Congress. Madrid, Oct.
- 7) 中條聡美, 石地尚興, 朝比奈昭彦. (口頭) 疣贅状表皮発育異常症 (Epidermodysplasia verruciformis: EV) 病変部における p16INK4a 発現に関する検討. 第70回日本皮膚科学会中部支部学術大会. 金沢, 10月.
- 8) 福田浩孝, 谷戸克己, 太田有史, 新村真人, 朝比奈昭彦, 木下智樹, 加藤久美子, 鳥海弥寿雄, 武山 浩. (口頭) 乳癌を合併した神経線維腫症1型の6例. 第10回日本レックリングハウゼン病学会学術大会. 名古屋, 2019年2月.
- 9) 勝田倫江, 石氏陽三, 安田健一, 松崎大幸, 延山嘉真, 石地尚興, 朝比奈昭彦. (口頭) アトピー性皮膚炎患者のデュピルマブ治療中に生じた結膜炎の関連因子解析. 第49回日本皮膚免疫アレルギー学会総会学術大会. 横浜, 11月.
- 10) 九穂尚子, 延山嘉真, 中條聡美, 脇 裕磨, 渡邊淑識, 伊藤宗成, 伊藤秀記, 朝比奈昭彦. (口頭) 早期菌状肉腫における大細胞転化病変の自然消退例. 第35回日本皮膚悪性腫瘍学会学術大会. 神戸, 5月.
- 11) 間中結香, 松尾光馬, 中澤 靖, 石地尚興, 朝比奈昭彦. (口頭) HIV感染者に生じた伝染性軟属腫の1例. 日本性感染症学会第32回学術学会. 京都, 11月.
- 12) 小笹美蘭, 中條聡美, 延山嘉真, 石地尚興, 朝比奈昭彦. (口頭) 梅毒疹が潰瘍化したHIV合併第2期梅毒の1例. 日本性感染症学会第32回学術学会. 京都, 11月.
- 13) 安田健一, 石地尚興, 太田有史, 延山嘉真, 朝比奈昭彦. (口頭) イマチニブを2年間投与したGIST合併神経線維腫症1型の1例. 第10回日本レックリングハウゼン病学会学術大会. 名古屋, 2019年2月.
- 14) 中條聡美, 脇 裕磨, 渡邊淑識, 伊藤宗成, 延山嘉真, 市原巧介, 朝比奈昭彦. (口頭) 涙嚢原発悪性黒色腫の1例. 第35回日本皮膚悪性腫瘍学会学術大会. 神戸, 5月.
- 15) 朝比奈昭彦. (教育講演48: 分子標的薬の副作用) サイトカイン阻害薬: 副作用とその対策. 第118回日本皮膚科学会総会. 名古屋, 6月.
- 16) 朝比奈昭彦. (教育講演7: 乾癬性関節炎の疫学, 病態, 治療とガイドライン策定) PsA診療ガイドラインの策定. 第118回日本皮膚科学会総会. 名古屋, 6月.
- 17) 梅澤慶紀, 櫻井伸也, 星井直樹, 中川秀己. 乾癬患者を対象としたセルトリズマブペゴルの国内第2/3相試験(PS0017): 52週までの有効性と安全性の検討. 第83回日本皮膚科学会東京・東京支部合同学術学会. 東京, 11月.

放射線医学講座

講座担当教授：尾尻 博也	放射線診断学
臨床専任教授：關根 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：池田 耕士	放射線診断学
准教授：豊田 圭子	放射線診断学
准教授：辰野 聡	放射線診断学
准教授：佐久間 亨	放射線診断学
講師：小林 雅夫	放射線治療学
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：三枝 裕和	放射線診断学
講師：五十嵐隆朗	放射線診断学

教育・研究概要

I. 画像診断部門

1. 膠芽腫の造影 MRI における造影パターンについての検討

造影 MRI において膠芽腫は内部の壊死を伴いリング状の造影効果を示すことが多いが、そのほかにも様々な造影パターンを呈しうる。そこで今回我々は当院の膠芽腫の症例の造影 MRI 画像を用いて、従来知られている造影パターンとは異なる造影パターンがあるかを検討した。

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鯉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. 感染性心内膜炎の疣贅および弁周囲病変の検出における心臓 CT の有用性の検討

感染性心内膜炎に対して弁置換術の施行された症例において、術前に施行された心臓 CT と心臓超音波検査における疣贅および弁周囲病変の検出能を比較検討し、心臓 CT 検査の有用性について検討した。

5. 壁在結節を伴う卵巣粘液性腫瘍の MRI 所見に関する検討

稀な壁在結節を伴う卵巣粘液性腫瘍 3 例の画像所見を病理学的所見と対比し検討した。

6. 非浸潤性乳管癌 (Ductal carcinoma in situ: DCIS) の広がり診断における乳腺 MRI の Full Diagnostic Protocols (FDP) と Abbreviated Protocols (AP) との比較検討

病理学的に DCIS と診断された症例を参照基準とし、術前に乳腺 MRI を撮像した症例を対象とした。FDP と AP それぞれの腫瘍径と病理での腫瘍径との相関、広がり診断に影響する因子を評価した。

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 による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 (PsA) 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. 甲状腺分化癌手術時断端陽性症例に対する I-131 補充療法における投与量の検討

2007~2017 年に甲状腺分化癌術後補充療法として I-131 核医学治療を施行した症例中、手術時病理所見が断端陽性であった症例において、I-131 投与量が 1110MBq と 3700MBq での無再発生存期間の比較および寄与する因子に関し検討を行った。

IV. インターベンショナルラジオロジー部門

1. 上顎洞癌に対する超選択的化学療法併用放射線療法 (RADPLAT) 有用性の検討

上顎洞癌は比較的稀な疾患であるが、早期では症状が乏しく進行期で発見されることが多い。また、上顎洞癌の根治的治療は通常外科的切除であるが、顔面の変形や眼球の摘出、術後の高度な機能障害など問題は多い。また、T4b では根治的手術の適応はなく全身化学療法併用放射線療法が標準治療であるが、治療効果は満足なものではないのが現状であり、国内を主体に一部の施設では進行上顎洞癌に対して RADPLAT を選択肢として良好な治療成績を示している。

2. Automated tumor-feeder detection software による胆嚢動脈の検出

HCC の feeder を自動抽出する Cone-beam CT の software を用いて胆嚢動脈の検出能を検討した。

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な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的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)。

〔点検・評価〕

1. 画像診断部門

1) 膠芽腫の造影 MRI における造影パターンについての検討

膠芽腫の一部の症例で既に報告されているものとは異なる造影パターンが認められた。その頻度などについて、さらに症例を増やして検討中である。

2) HPV 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 陽性中咽頭癌の嚢胞状頸部転移は第 2 鰓裂嚢胞および結核性リンパ節炎と比して形態的差異があり、様々なテクスチャーパラメーターに有意差があった。論文投稿中である。

3) 肺嚢胞の吸気、呼気における容積変化の検討

肺嚢胞のサイズの吸気、呼気 CT での変化率と経時的な増大率を比較したが、有意な相関はみられなかった。呼気時でサイズ変化が顕著な嚢胞は有意に下葉に多くみられ、いわゆる AEF に相当すると考えられた。

4) 感染性心内膜炎の疣贅および弁周囲病変の検出における心臓 CT の有用性の検討

心臓 CT 検査は、心臓超音波検査に比較し検出能に優れ、特に弁周囲病変の評価に有用であった。

5) 壁在結節を伴う卵巣粘液性腫瘍の MRI 所見に関する検討

粘液性腫瘍を疑う卵巣の多房性嚢胞性腫瘍において、悪性の可能性がある壁在結節を術前画像において指摘することは臨床的意義があると考えられた。

6) DCIS の広がり診断における乳腺 MRI の FDP と AP との比較検討

DCIS の広がり診断において、AP よりも FDP において高い相関係数を示した。DCIS に併存する B3 lesion, 低悪性度の DCIS, MRI での中等度ないし高度の背景乳腺の増強効果が相関係数低下に影響する因子であった。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 7 例施行済み。引き続き症例の集積、検討が必要である。

8) PsA 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 PsA 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) 甲状腺分化癌手術時断端陽性症例に対する I-131 補充療法における投与量の検討

低投与量群での再発率は 52.9%、再発中央値は 69.4ヶ月であったが、一方高投与量群では 22.5%、120.7ヶ月であり、リンパ節転移が最も多かった。

本内容は現在投稿中である。

4. インターベンショナルラジオロジー部門

1) 上顎洞癌に対する RADPLAT 有用性の検討
当施設では2016年からRADPLATをスタートし、症例を重ねており特に我々の研究テーマは術前画像での予後評価やRADPLAT自体の合併症、治療効果の指標などを検討している。

2) Automated tumor-feeder detection software による胆嚢動脈の検出

HCC の feeder を自動抽出する Cone-beam CT の software を用いて胆嚢動脈の検出能を検討した。

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癌の最適な分割照射に関する検討
このモデルによる解析の結果、分割照射による局所制御に“Total Cell Kill”は必要ない可能性が高いことが明らかになった。

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ヶ月後の角膜裂孔を1例認める。

研究業績

I. 原著論文

- 1) [Baba A](#), [Ojiri H](#), [Minami M](#), [Hiyama T](#), [Matsuki M](#), [Goto TK](#), [Tatsuno S](#), [Hashimoto K](#), [Okuyama Y](#), [Ogino N](#), [Yamauchi H](#), [Mogami T](#). Desmoplastic ameloblastoma of the jaw: CT and MR imaging findings. *Oral Radiol* 2020; 36(1): 100-6.
- 2) [Baba A](#), [Okuyama Y](#), [Yamauchi H](#), [Ikeda K](#), [Ogino N](#), [Kozakai A](#), [Suzuki T](#), [Saito H](#), [Ogane S](#), [Yamazoe S](#), [Mogami T](#), [Ojiri H](#). Magnetic resonance imaging findings of styloglossus and hyoglossus muscle invasion: relationship to depth of invasion and clinical significance as a predictor of advisability of elective neck dissection in node negative oral tongue cancer. *Eur J Radiol* 2019; 118: 19-24.
- 3) [Matsushima S](#), [Shimizu T](#), [Fukasawa N](#), [Ojiri H](#). Novel characteristic skull magnetic resonance imaging features associated with meningioma. *J Comput Assist Tomogr* 2019; 43(5): 708-12.
- 4) [Shiraishi M](#), [Igarashi T](#), [Terayama T](#), [Watanabe K](#), [Ashida H](#), [Ojiri H](#). Breast magnetic resonance imaging for estimation of the tumour extent in patients

with pure ductal carcinoma in situ: comparison between full diagnostic and abbreviated protocols. *Eur J Radiol* 2020; 123: 108788.

- 5) [Baba A](#), [Ojiri H](#), [Ogane S](#), [Hashimoto K](#), [Inoue T](#), [Takagiwa M](#), [Goto TK](#). Usefulness of contrast-enhanced CT in the evaluation of depth of invasion in oral tongue squamous cell carcinoma: comparison with MRI. *Oral Radiol* 2020 Feb 21. [Epub ahead of print]

III. 学会発表

- 1) [Ikeda K](#), [Baba A](#), [Yamauchi H](#), [Ogino N](#), [Ojiri H](#). (Poster) Imaging of Warthin's tumor. 第78回日本医学放射線学会学術集会. 横浜, 4月.
- 2) [馬場 亮](#). (教育講演 31: 頭頸部2: 頭頸部エトセトラ) 頸部嚢胞性病変の画像診断. 第78回日本医学放射線学会学術集会. 横浜, 4月.
- 3) [Takenaga S](#), [Ashida H](#), [Morikawa K](#), [Terayama T](#), [Nozawa Y](#). (Poster) Two cases of pelvic AVM: importance of concomitant transvenous and transarterial embolization. 第48回日本IVR学会総会. 福岡, 5月.
- 4) [Shiraishi M](#), [Igarashi T](#), [Yamaguchi R](#), [Fujii Y](#), [Watanabe K](#), [Ohki K](#), [Kawakami G](#), [Ojiri H](#). (Poster) Magnetic resonance imaging for evaluating malignant potential of intraductal papillary mucinous neoplasms and mucinous cystic neoplasms of the pancreas. ESGAR 2019 (30th Annual Meeting and Postgraduate Course). Roma, June.
- 5) [北井里実](#), [尾上 薫](#), [川畑絢子](#), [柳田 聡](#), [山田恭輔](#), [岡本愛光](#), [尾尻博也](#). (ポスター) 低異型度虫垂粘液性腫瘍の5例: 術前診断における卵巣腫瘍との鑑別. JSAWI2019 (The 20th Annual Symposium Japanese Society for the Advancement of Women's Imaging). 淡路, 9月.
- 6) [Ashida H](#), [Matusi Y](#), [Munetomo Y](#), [Nozawa Y](#), [Kisaki S](#), [Hasegawa Y](#), [Abe Y](#), [Ojiri H](#). (Poster) Feasibility and safety of cone beam CT during sclerotherapy for venous malformations. CIRSE (The 34th Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe Annual Congress) 2019. Barcelona, Sept.
- 7) [Michimoto K](#), [Higuchi T](#), [Kano R](#), [Enoki K](#), [Matsui Y](#), [Takenaga S](#). (Poster) General and endovascular management of postpartum hemorrhage aiming for further improvement of patient outcome. CIRSE (The 34th Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe Annual Congress) 2019. Barcelona, Sept.
- 8) [Munetomo Y](#), [Matsui Y](#), [Ashida H](#), [Hasegawa Y](#),

Kisaki S, Suzuki T. (Poster) Usefulness of the triple coaxial systems using steerable high-flow microcatheter as a second catheter. CIRSE (The 34th Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe Annual Congress) 2019. Barcelona, Sept.

- 9) 鈴木隆之, 宗友洋平, 松井 洋, 山添真治, 増田耕二, 木佐木俊輔, 長谷川靖晃, 蓮見 淳, 加納瑠為, 蘆田浩一. (ポスター) 多発肝病変に対し TJLB を行い組織診断に成功した症例. 第 55 回日本医学放射線学会秋季臨床大会. 名古屋, 10 月.
- 10) 山内英臣, 馬場 亮, 池田耕士, 尾尻博也. (口頭) 進行上顎洞癌 RADPLAT 後の画像所見に関する検討. 第 32 回頭頸部放射線研究会. 名古屋, 10 月.
- 11) 渡辺 憲, 内山眞幸, 五十嵐隆朗, 尾尻博也. (ポスター) 甲状腺癌の手術時に断端陽性となった症例に対する I-131 内用療法 of 初回投与量と無再発生存期間の検討. 第 59 回日本核医学会学術総会. 松山, 11 月. [核医学 2019; 56(Suppl.) : S182]
- 12) 小林雅夫, 堤 由希, 森川碧子, 木嶋良和, 中村 弥, 青木 学. (ポスター) 当院における頸部食道癌への IMRT を使用した化学放射線治療の初期経験. 日本放射線腫瘍学会第 32 回学術大会. 名古屋, 11 月.
- 13) Shiraishi M, Igarashi T, Ogiwara S, Tokashiki T, Ojiri H. (Poster) Differentiation of hand small joints arthropathy in patients with rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis; multimodality imaging characteristics. RSNA 2019 (105th Scientific Assembly and Annual Meeting of the Radiological Society of North America). Chicago, Dec.
- 14) Fukuda T, Tokashiki T, Kawakami R, Fukasawa N, Matsuura S. (Oral) A case of interdigital intravascular papillary endothelial hyperplasia. 第 31 回骨軟部放射線研究会. 東京, 2 月.

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
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	薄葉 輝之	肝胆膵外科
准教授	柳澤 暁	肝胆膵外科 (佐々木病院に outward)
准教授	高山 澄夫	消化管外科 (益子病院に 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	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 (神奈川県リ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	鈴木 俊雅	消化管外科 (富士市立中央病院に outward)
講師	渡部 通章	消化管外科 (厚木市立中央病院に outward)
講師	小林 徹也	消化管外科 (新百合ヶ丘総合病院に outward)

- 講 師：野尻 卓也 肝胆膵外科
(守谷慶友病院に外向中)
- 講 師：石山 哲 消化管外科
(葛西昌医会病院に外向中)
- 講 師：坂本 太郎 肝胆膵外科
(佐久医療センターに外向中)
- 講 師：星野 真人 消化管外科
(AOI 国際病院に外向中)

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5-FU+CDDP 術前化学療法へのドセタキセル上乗せ効果ならびに抵抗性を検討している。また、術中の整体運動評価として神経刺激装置を、胃管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。その他、周術期における体組成の変化が術後合併症と予後に与える影響の検討も開始した。

アカラシア患者の胸痛は術後も高頻度に残存するため臨床上的課題である。われわれはアカラシアの胸痛に対する治療法として食道筋層全周切開法を考案し、前向き試験によりその有効性を検証している。

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。胃癌のリンパ節転移メカニズムを過去のSM胃癌症例を用いてリンパ管の免疫染色を行い、リスク因子を再検討している。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、術後1年以上経過した各種胃切除症例に対してC¹³を用いた呼気試験を行い評価している。進行胃癌を中心に各種免疫染色およびRT-PCRを行い転移に関するリスク因子を探索している。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。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を行っている。

2. 下部消化管外科

消化器内科と合同でカンファレンスの開催を行い、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行い、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。

近年、腫瘍内に自己複製と腫瘍を構成する様々な系統のがん細胞を生み出す多分化能を持つ細胞(がん幹細胞, Cancer stem cells: CSCs)が存在し、抗がん剤や放射線治療に対する抵抗性や、がんの再発・転移に関与する原因の一つとして考えられている。マウスT細胞リンパ腫の解析から同定されたがん原遺伝子であるPim-1及びそのファミリー遺伝子に注目し、大腸がんにおける機能を、特に幹細胞性獲得機序に焦点を当て解析をしている。

II. 肝胆膵外科

生体肝移植術は2007年から2019年までにABO血液型不適合移植4例を含む計24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）、臍体尾部切除（低悪性度臍腫瘍）の症例も蓄積され、2016年度より保険収載された臍頭十二指腸切除、悪性疾患に対する臍体尾部切除、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。また、大学院生の基礎研究では膵癌を中心に抗癌剤感受性改善に関する研究を継続して行っている。

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。また胆嚢ポリープ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、本年度新たに認定された佐久医療センターを加えた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。

「点検・評価」

1. 消化管外科

1) 上部消化管外科

(1) 食道疾患

進行食道癌に対する5-FU+CDDP術前化学療法と手術の標準治療にドセタキセルの toxicity と上乗せ効果の有効群を解析した。食道癌術前の栄養管理における胃瘻の有用性を報告した（Anticancer Res 2019; 39(8): 4243-8）。胃管作成の血流評価をサーモグラフィと ICG 蛍光法で比較検討した（Ann Surg 2020; 271(6): 1087-94）。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。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。胃癌において ZKSCAN3 (ZNF306) 発現と予後に関して報告した（Anticancer Res 2020; 40(1): 81-6）。肥満患者に対する減量手術前後の胃食道逆流症の変化について解析した。

2) 下部消化管外科

消化器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（吉田清嗣教授）との共同研究で DYRK2 の解析を行っており、肝転移巣において DYRK2 の発現が低い症例では予後が悪いことを解明し、英語論文化した。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（大橋十也教授）との共同研究で転写因子 NF- κ 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- κ 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いる。転移性肝癌に対しては術前門脈血栓、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なう。肝胆膵外科手術におけるナビゲーションの実用化を目指した研究が引き続き進行している。

外科手術成績の向上の面から、栄養療法やSSI減少を目指しており、NST (Nutritional Support Team) や Infection Control Doctor, 感染制御チームとともに精緻な周術期管理を行い術後合併症予防に努めている。また他施設との共同研究を通して研究面での協力・発展を目指す。今後も基礎教室との連携を広げ、若手外科医に深みのある研究を行なう機会を創出すべく、臨床及び研究システムの整備を進めていく。

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。

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) [Omura N](#), [Tsuboi K](#), [Yano F](#). Minimally invasive surgery for large hiatal hernia. *Ann Gastroenterol Surg* 2019; 3(5) : 487-95.
- 2) [Watanabe A](#), [Seki Y](#), [Haruta H](#), [Kikkawa E](#), [Kasama K](#). Maternal impacts and perinatal outcomes after three types of bariatric surgery at a single institution. *Arch Gynecol Obstet* 2019; 300(1) : 145-52.
- 3) [Matsumoto A](#), [Yuda M](#), [Tanaka Y](#), [Tanishima Y](#), [Yano F](#), [Nishikawa K](#), [Ishibashi Y](#), [Mitsumori N](#), [Yanaga K](#). Endoscopic gastrostomy for patients with esophageal cancer during preoperative therapy. *Anticancer Res* 2019; 39(8) : 4243-8.
- 4) [Takano Y](#), [Shida A](#), [Fujisaki M](#), [Mitsumori N](#), [Yanaga K](#). Prognostic significance of ZKSCAN3 (ZNF306) expression in gastric carcinoma. *Anticancer Res* 2020; 40(1) : 81-6.
- 5) [Masuda T](#), [Mittal SK](#), [Kovacs B](#), [Smith MA](#), [Walia R](#), [Huang JL](#), [Bremner RM](#). Foregut function before and after lung transplant. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2019; 158(2) : 619-29.
- 6) [Takahashi K](#), [Mine S](#), [Kozuki R](#), [Toihata T](#), [Okamura A](#), [Imamura Y](#), [Watanabe M](#). Ivor-Lewis esophagectomy for patients with squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus with a history of total pharyngolaryngectomy. *Esophagus* 2019; 16(4) : 382-5.
- 7) [Takahashi K](#), [Watanabe M](#), [Kozuki R](#), [Toihata T](#), [Okamura A](#), [Imamura Y](#), [Mine S](#), [Ishizuka N](#). Prognostic significance of skeletal muscle loss during early postoperative period in elderly patients with esophageal cancer. *Ann Surg Oncol* 2019; 26(111) : 3727-35.
- 8) [Ryu S](#), [Suwa K](#), [Kitagawa T](#), [Aizawa M](#), [Ushigome T](#), [Okamoto T](#), [Eto K](#), [Yanaga K](#). Real-time fluorescence vessel navigation using indocyanine green during laparoscopic colorectal cancer surgery. *Anticancer Res* 2019; 39(6) : 3009-13.
- 9) [Kawahara H](#), [Hiramoto Y](#), [Takeda M](#), [Matsumoto N](#), [Misawa T](#), [Yanaga K](#). Anthropometric assessment after proctocolectomy due to ulcerative colitis. *In Vivo* 2019; 33(1) : 239-43.
- 10) [Takeda M](#), [Kawahara H](#), [Ogawa M](#), [Suwa K](#), [Eto K](#), [Yanaga K](#). Reevaluation of preoperative chemoradiotherapy for clinical T3 lower rectal cancer: a multicenter collaborative retrospective clinical study. *Anticancer Res* 2019; 39(6) : 3047-52.
- 11) [Hiramoto Y](#), [Kawahara H](#), [Matsumoto T](#), [Takeda M](#), [Misawa T](#), [Yanaga K](#). Preoperative neutrophil-lymphocyte ratio is a predictor of high-output ileostomy after colorectal surgery. *Anticancer Res* 2019; 39(6) : 3265-8.
- 12) [Ishida K](#), [Kawahara H](#), [Hiramoto Y](#), [Takeda M](#), [Misawa T](#), [Yanaga K](#). Intestinal contents stayed after discharge as low anterior resection syndrome. *Clin Oncol Res* 2019; 2(4) : 1-4.
- 13) [Matsumoto T](#), [Kawahara H](#), [Hiramoto Y](#), [Takeda M](#), [Misawa T](#), [Yanaga K](#). Spontaneous perforation of sigmoid colon due to chronic constipation. *Surgery, Gastroenterology and Oncology* 2019; 24(1) : 45-7.
- 14) [Eto S](#), [Kawahara H](#), [Matsumoto T](#), [Hirabayashi T](#), [Omura N](#), [Yanaga K](#). Preoperative neutrophil-lymphocyte ratio is a predictor of bowel obstruction due to colorectal cancer growth. *Anticancer Res* 2019; 39(6) : 3185-9.
- 15) [Neki K](#), [Eto K](#), [Kosuge M](#), [Ohkuma M](#), [Ito D](#), [Take-](#)

- da Y, Yatabe S, Sugano H, Yanaga K. Identification of the risk factors for recurrence of stage III colorectal cancer. *Anticancer Res* 2019; 39(10) : 5721-4.
- 16) Futagawa Y, Yanaga K, Kosuge T, Suka M, Isaji S, Hirano S, Murakami Y, Yamamoto M, Yamaue H. Outcomes of pancreaticoduodenectomy in patients with chronic hepatic dysfunction including liver cirrhosis: results of a retrospective multicenter study by the Japanese Society of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2019; 26(7) : 310-24.
- 17) Kitamura H, Fujioka S, Hata T, Misawa T, Yanaga K. Segment IV approach for difficult laparoscopic cholecystectomy. *Ann Gastroenterol Surg* 2019; 4(2) : 170-4.
- 18) Kumagai Y, Fujioka S, Hata T, Misawa T, Kitamura H, Furukawa K, Ishida Y, Yanaga K. Impact of bile exposure time on organ/space surgical site infections after pancreaticoduodenectomy. *In Vivo* 2019; 33(5) : 1553-7.
- 19) Marukuchi R, Furukawa K, Iwase R, Yasuda J, Shiozaki H, Onda S, Gocho T, Shiba H, Yanaga K. Risk factors for deterioration of remnant liver function after hepatic resection for hepatocellular carcinoma. *Anticancer Res* 2019; 39(10) : 5755-60.
- 20) Horiuchi T, Haruki K, Shiba H, Sakamoto T, Saito N, Shirai Y, Iwase R, Fujiwara Y, Yanaga K. Assessment of outcome of hepatic resection for extremely elderly patients with a hepatic malignancy. *Anticancer Res* 2019; 39(11) : 6325-32.
- 21) Saito N, Uwagawa T, Hamura R, Takada N, Sugano H, Shirai Y, Shiba H, Ohashi T, Yanaga K. Prevention of early liver metastasis after pancreatectomy by perioperative administration of a nuclear factor- κ B inhibitor in mice. *Surgery* 2019; 166(6) : 991-6.
- 22) 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 apoptotic induction in liver cancer. *Cancer Lett* 2019; 451 : 100-9.
- 23) Yasuda J, Okamoto T, Onda S, Fujioka S, Yanaga K, Suzuki N, Hattori A. Application of image-guided navigation system for laparoscopic hepatobiliary surgery. *Asian J Endosc Surg* 2020; 13(1) : 39-45.
- 24) Furukawa K, Onda S, Hamura R, Taniat T, Marukuchi R, Shiba H, Tsukinaga S, Sumiyama K, Yanaga K. Predictive factors and surgical outcomes of stent dysfunction after preoperative endoscopic biliary stenting in patients who underwent pancreaticoduodenectomy. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2020; 30(3) : 256-9.
- 25) Furukawa K, Shiba H, Hamura R, Haruki K, Fujiwara Y, Usuba T, Nakabayashi Y, Misawa T, Okamoto T, Yanaga K. Prognostic factors in patients with recurrent pancreatic cancer: a multicenter database analysis. *Anticancer Res* 2020; 40(1) : 293-8.

II. 総 説

- 1) 矢野文章, 三森教雄. 【新 手術記録の書き方】 食道の手術 GERD や食道裂孔ヘルニアに対する腹腔鏡下手術. *消外* 2019; 42(5) : 528-32.
- 2) 矢野文章, 小村伸朗, 坪井一人, 星野真人, 山本世恰, 秋元俊亮, 増田隆洋, 三森教雄, 柏木秀幸, 矢永勝彦. 【食道の炎症を視る】 逆流性食道炎 難治性逆流性食道炎の特徴と治療. *消内視鏡* 2019; 31(8) : 1158-61.
- 3) 高橋慶太, 大竹玲子, 堀 創史, 間端 輔, 上月亮太郎, 岡村明彦, 今村 裕, 渡邊雅之. 【「縫合不全!!」を防ぐ】 食道 頸部食道胃管吻合 器械吻合 (三辺外翻三角吻合). *臨外* 2020; 75(2) : 157-60.
- 4) 三澤健之. Reduced Port Surgery 制限克服のための達人からの提言 RPS による脾摘術. *臨外* 2019; 74(8) : 991-8.
- 5) 三澤健之. 【すぐに使える 周術期管理マニュアル】 術式別の術前・術中・術後管理 その他 脾臓摘出術. *臨外* 2019; 74(11) : 202-5.
- 6) 藤岡秀一, 三澤健之. 【胆石症治療の現状】 TANKO, RPS, NOTES 胆摘術. *医事新報* 2019; 4946 : 28-31.
- 7) 薄葉輝之, 伊藤隆介, 小川匡市, 河野修三, 吉田和彦, 矢永勝彦. 脾頭十二指腸切除術に対する ERAS の導入. *癌の臨* 2019; 64(4) : 279-84.
- 8) 北村博顕, 三澤健之, 畑 太悟, 藤岡秀一. 【内視鏡外科手術における思わぬ合併症と対応法】 腹腔鏡下胆道手術における吻合の工夫とトラブルへの対応. *外科* 2019; 81(13) : 1349-54.

III. 学会発表

- 1) Shiozaki H, Gocho T, Nakashima K, Marukuchi R, Shirai Y, Yasuda J, Furukawa K, Onda S, Shiba H, Ishida Y, Yanaga K. (Poster) Laparoscopic splenectomy for nodular and cystic lesions in the spleen. SAGES 2019 (Society of American Gastrointestinal Endoscopic Surgeons Annual Meeting). Baltimore, Apr.
- 2) Imakita T, Suzuki Y, Ohdaira H, Urashima M. (Poster) Colonoscopy-assisted percutaneous sigmoidopexy (CAPS): a novel, simple, safe, and effi-

- cient treatment for inoperable cases with sigmoid volvulus. SAGES 2019 (Society of American Gastrointestinal Endoscopic Surgeons Annual Meeting). Baltimore, Apr.
- 3) Kobayashi Y, Ohdaira H, Kaji M, Suzuki N, Narihiro S, Hata T, Hoshimoto S, Yoshida M, Horiguchi J, Yamanouchi E, Kitajima M, Suzuki Y. (Poster) Intraoperative choledocholithotomy with cholecystectomy -A new technique for choledocholithiasis-. SAGES 2019 (Society of American Gastrointestinal Endoscopic Surgeons Annual Meeting). Baltimore, Apr.
 - 4) Osawa Y, Kawai H, Yoshio S, Sakamoto Y, Shimagaki T, Mori T, Matsuda M, Kanto T. (Poster) Liver congestion promotes hepatocellular carcinoma development through angiogenesis. DDW (Digestive Disease Week) 2019. San Diego, May.
 - 5) Ishikawa Y, Nishikawa K, Takahashi K, Kurogochi T, Yuda M, Tanaka Y, Matsumoto A, Tanishima Y, Mitsumori N, Yanaga K. (Oral) Indication and feasibility of microvascular anastomosis in esophageal reconstruction after esophagectomy. DDW (Digestive Disease Week) 2019. San Diego, May.
 - 6) Ishida Y, Yanaga K. (Symposium1: How to Treat SSI Effectively) Our preoperative strategy for prevention of SSI. The 2nd SIS-AP (Surgical Infection Society Asia Pacific) International Conference. Seoul, July.
 - 7) Masuda T, Yano F, Omura N, Tsuboi K, Hoshino M, Yamamoto S, Akimoto S, Sakashita Y, Fukushima N, Kashiwagi H, Yanaga K. (Oral) Heller myotomy with Dor fundoplication versus peroral endoscopic myotomy (POEM) for achalasia. 15th Annual Academic Surgical Congress. Florida, Feb.
 - 8) 岡本友好, 矢永勝彦, 兼平 卓, 恩田真二, 安田淳吾, 二川康郎, 阿部恭平, 大木隆生, 鈴木直樹, 服部麻木. (サージカルフォーラム 18: 肝臓-手術手技) イメージガイド型ナビゲーションシステムの新たな展開-真のナビゲーションに向けて提示から指示へ-. 第119回日本外科学会定期学術集会. 大阪, 4月.
 - 9) 菅 誠, 矢永勝彦, 衛藤 謙, 大熊誠尚, 伊藤大介, 武田泰裕, 谷田部沙織, 佐々木茂真, 大木隆生. (サージカルフォーラム 84: 大腸-悪性-1) 大腸癌取扱い規約第9版における主リンパ節転移 (N3) の長期予後に及ぼす意義: 当院における stage III 大腸癌 381例による検証. 第119回日本外科学会定期学術集会. 大阪, 4月.
 - 10) 増田隆洋, 矢永勝彦, 矢野文章, 坪井一人, 星野真人, 山本世恰, 秋元俊亮, 小村伸朗, 柏木秀幸, 大木隆生, Mittal S. (サージカルフォーラム 91: 食道-全般) 胃食道逆流症の末期肺疾患患者における肺移植後の食道運動機能の改善と逆流防止手術の適応. 第119回日本外科学会定期学術集会. 大阪, 4月.
 - 11) 二川康郎, 阿部恭平, 兼平 卓, 岡本友好, 矢永勝彦. (ワークショップ 11: 【肝胆膵】肝胆膵外科手術における Navigation Surgery の意義と今後の展望) ICG 蛍光法による胆膵癌における navigation surgery ~術中領域リンパ節同定と郭清~. 第74回日本消化器外科学会総会. 東京, 7月.
 - 12) 丸口 豊, 古川賢英, 白井祥睦, 安田淳吾, 塩崎弘憲, 恩田真二, 後町武志, 柴 浩明, 石田祐一, 矢永勝彦. (ワークショップ 32: 【肝胆膵】総胆管結石治療のベストプラクティス) 当院における胆管炎併存胆嚢内結石症の治療方針. 第74回日本消化器外科学会総会. 東京, 7月.
 - 13) 小村伸朗, 矢野文章, 坪井一人, 星野真人, 山本世恰, 秋元俊亮, 増田隆洋, 柏木秀幸, 矢永勝彦. (ワークショップ 5: 【食道】高度食道裂孔ヘルニアに対する内視鏡外科手術の工夫) 高度食道裂孔ヘルニアに対する腹腔鏡下修復術における工夫と治療成績. 第74回日本消化器外科学会総会. 東京, 7月.
 - 14) 西川勝則, 石川佳孝, 高橋慶太, 黒河内喬範, 湯田匡美, 田中雄二郎, 松本 晶, 谷島雄一郎, 三森教雄, 矢永勝彦. (パネルディスカッション 1: 【食道】食道癌手術における再建の best practice) 食道切除再建術における術中胃管血流評価法の比較 (Thermal Imaging vs. ICG 蛍光法). 第74回日本消化器外科学会総会. 東京, 7月.
 - 15) 矢野文章, 小村伸朗, 坪井一人, 星野真人, 山本世恰, 秋元俊亮, 増田隆洋, 三森教雄, 柏木秀幸, 矢永勝彦. (ワークショップ 5: 【食道】高度食道裂孔ヘルニアに対する内視鏡外科手術の工夫) 腹腔鏡下食道裂孔ヘルニア修復術における治療戦略. 第74回日本消化器外科学会総会. 東京, 7月.
 - 16) 秋元俊亮, 矢野文章, 小村伸朗, 増田隆洋, 山本世恰, 星野真人, 坪井一人, 柏木秀幸, 三森教雄, 矢永勝彦. (ワークショップ 25: 【総論】若年者の消化器外科手術における QOL 改善の工夫) 若年者の食道アカラシアに対する腹腔鏡下 Helle-Dor 手術の治療成績. 第74回日本消化器外科学会総会. 東京, 7月.
 - 17) 谷田部沙織, 衛藤 謙, 春木孝一郎, 柴 浩明, 菅 誠, 大熊誠尚, 伊藤大介, 武田泰裕, 佐々木茂真, 矢永勝彦. (ワークショップ 23: 【全般】消化管外科領域における新規バイオマーカー) 大腸癌切除例における Systemic immune-inflammation index による予後予測. 第74回日本消化器外科学会総会. 東京, 7月.
 - 18) 矢野文章, 小村伸朗, 坪井一人, 星野真人, 山本世恰, 秋元俊亮, 増田隆洋, 福島尚子, 三森教雄, 柏木秀幸, 矢永勝彦. (ワークショップ 28: 食道良性疾患

に対する低侵襲治療) 胸痛を伴うアカラシアに対する食道筋層全周切開の有用性について. 第32回日本内視鏡外科学会総会. 横浜, 12月.

- 19) 藤崎宗春, 三森教雄, 北澤征三, 増田隆洋, 秋元俊亮, 湯田匡美, 渡部篤史, 谷島雄一郎, 矢野文章, 西川勝則, 矢永勝彦. (ワークショップ29: 残胃癌に対する腹腔鏡下胃切除術) 残胃癌に対する腹腔鏡下手術の検討-開腹手術と比較して-. 第32回日本内視鏡外科学会総会. 横浜, 12月.
- 20) 三森教雄. (パネル討論会18: 上手にインフォームドコンセントをしましょう) 上手にインフォームドコンセントしましょう. 第6回日本医療安全学会学術総会. 東京, 3月. (インターネット会議)

IV. 著 書

- 1) 三澤健之. 2章: 脾臓 1. 脾臓摘出術(腹腔鏡下). 山本雅一編. 消化器外科手術 肝臓・脾臓: 標準術式をイラストと動画で学ぶ. 東京: 学研メディカル秀潤社, 2019. p.158-67.
- 2) 河原秀次郎. 便秘編 Q28. 専門的機能検査ではどのようなものがあり, 何を評価するのか? Q30. 外科治療の適応と治療法は? 中島 淳, 前田耕太郎編著. かかりつけ医のための便秘・便失禁診療 Q&A. 東京: 日本医事新報社, 2019. p.98-100, 106-8.
- 3) 河原秀次郎. 第3章: 便秘症診療の実践~これができればあなたもエキスパート!~ A. 診療現場で気になるギモンにエキスパートが答えます! 治療編 6. 外科的治療が必要なケースは? どのような手術をするのですか? 中島 淳編. なぜ? どうする? がわかる! 便秘症の診かたと治しかた. 東京: 南江堂, 2019. p.86-7.

V. その他

- 1) Taniai T, Onda S, Sato S, Shiba H, Sakamoto T, Yanaga K. Hepatic epithelioid hemangioendothelioma: difficult differential diagnosis from angiosarcoma. Case Rep Gastroenterol 2020; 14(1): 56-62.
- 2) Onda S, Shiba H, Sakamoto T, Furukawa K, Gocho T, Yanaga K. Pulmonary embolism in a donor of living donor liver transplantation. Case Rep Gastroenterol 2019; 13(2): 258-64.
- 3) Tsunematsu M, Haruki K, Sakamoto T, Uwagawa T, Shiba H, Yanaga K. Radical resection of an initially unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma after chemotherapy with using gemcitabine, cisplatin, and S-1: report of a case. Surg Case Rep 2019; 5(1): 103.
- 4) Hamura R, Furukawa K, Sakamoto T, Gocho T, Shiba H, Yanaga K. Eradication of Helicobacter pylori

in a living donor liver transplant recipient with immunosuppressive therapy of cyclosporine A: a case report. Transplant Proc 2019; 51(3): 1006-7.

- 5) Taniai T, Haruki K, Matsumoto M, Sakamoto T, Shiba H, Yanaga K. Incidental abdominal lymph node metastases from a known breast cancer in resected specimen of invasive pancreatic ductal adenocarcinoma: report of a case. Int Cancer Conf J 2019; 8(4): 190-4.

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：鳥海弥寿雄	乳腺・内分泌外科
准 教授：佐藤 修二	呼吸器外科
准 教授：川瀬 和美	乳腺・内分泌外科
准 教授：尾高 真	呼吸器外科
准 教授：野木 裕子	乳腺・内分泌外科
准 教授：田部井 功	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. 臨床研究

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断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慈恵医大附属病院においてオール慈恵で研究を行う。

4) ロボット手術の研究

低侵襲手術としてのロボットを用いた胸部外科手術を開始する。従来の胸腔鏡下手術と周術期治療成績， 肺癌においては長期予後を比較検討する。

2. 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， プレ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か検討している。また肺由来間葉系幹細胞を用いた拒絶反応軽減の研究も立ち上げている。

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. 臨床研究：乳腺

1) StageⅣ乳癌に対する治療戦略の構築：乳癌オリゴメタスタシス（Oligometastases breast cancer：OMBC， 少数転移性乳癌）に対する治療戦略も含めて

乳癌の治療計画において， 化学療法の進歩が多大な貢献をし， これまでのような病期分類による戦略から， Subtype分類による癌細胞の特徴に合わせた

総合的な治療戦略構築へ変遷してきた。

一口に Stage IV 乳癌といっても、早くから多臓器に多発転移し生命予後が不良な症例や、少数の遠隔転移巣で比較的緩徐な経過をとるもの (OMBC) など様々なバリエーションがある。

これまで我々は、OMBC に対して腫瘍・血液内科と共同で、転移臓器、転移巣の個数、および大きさなどで OMBC の定義を決定し、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きた。化学療法のみではなく、局所治療 (手術、放射線療法) などを組み合わせ、標準的な治療戦略に柔軟性を持たせ、総合的な治療効果を検討する。

また多臓器・多発転移例に対しては、術前化学療法 (Neo adjuvant chemotherapy: NAC) を行った後、現在のガイドラインに則り、局所コントロールが QOL の維持に役立つことを前提に、原発巣切除の可否を検討し治療効果を評価する。

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継続しており、データ化している。

3) 乳癌腫瘍に対する凍結療法

癌に対する凍結療法は欧米では、すでに多くの臨床実績があり、腎癌、肝癌、肺癌、子宮筋腫、骨腫瘍などで臨床応用が進んでいる。乳癌への凍結療法は柏病院で 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。現在、特定臨床研究として再度倫理委員会へ審査申請を準備している。

4) 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ト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ト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、乳癌学会班研究で行われており、当施設も参加する。

5) 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癌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。

6) NAC 後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、これまでガイドラインでは「人工物による再建手術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ている。

2. 臨床研究：甲状腺

1) 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。

2) 内視鏡下頸部手術の導入 (新たな甲状腺、副甲状腺切除術)

2019 年より、ある一定の条件を満たす甲状腺癌、甲状腺良性腫瘍、副甲状腺に対して、内視鏡を用いた甲状腺手術を導入した。若年女性に対し、より整容性が高く、且つ安全性、根治性を維持した新たな手術法として評価・検討していく。

3. 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

性を基盤研究施設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。

「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。

行う研究は倫理委員会並びに動物実験委員会で承認されている。

2. 乳腺・内分泌外科

1) 臨床研究：乳腺

(1) Stage IV乳癌に対する治療戦略の構築

オリゴメタスタシスに対しては、治療計画の統一化のために転移臓器は2臓器以内、各臓器内の転移個数3個以内と定義して、毎週のカンファレンスで検討し、治療法を選択し加療・治療効果を評価している。

多臓器・多発転移例に対しては、NAC後、QOLの維持、術後の治療計画などを吟味し、個々人に対してのtailor-made医療を施し、治療効果を評価する。

(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観察研究

これまで同様に腫瘍マーカー採血や定期的な画像検査を行い、慎重に経過を追い、観察研究を行い、論文化を進めている。

(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。現在、法令の改正により特定臨床研究への新規申請の準備をしている。

(4) デノスマブによる骨量減少抑制のランダム化比較試験

日本乳癌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、最終的な適応症例の選考中である。

(5) 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た。現在、多施設共同の前向き研究に参加している。

(6) 術前化学療法後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、既に論文化した。今後、長期予後に関しての影響を観察するとともに、症例を蓄積していく予定である。

2) 臨床研究：甲状腺

(1) 分化型甲状腺癌を対象としたレンパチニブの治療効果探索のためのコホート研究

多施設共同研究に参加し5例の登録を行い、新規登録を終え、今後、経過観察する。

(2) 内視鏡下頸部手術の導入（新たな甲状腺、副甲状腺切除術）

比較的早期の甲状腺癌、甲状腺良性腫瘍、副甲状腺に対して、内視鏡を用いた甲状腺手術を導入した。これまで3例に対し施行し、1例のみ出血のため従来通りの術式にconvertした。副甲状腺切除に関しては、視野の問題および術中の検索の難しさにより適応を制限している。

今後、症例を重ねて安全性、根治性を評価・検討していく。

3) 基礎研究

(1) ヒト乳癌におけるDYRK2の細胞増殖制御の研究

リン酸化酵素DYRK2は培養細胞株においてCDK14を介し腫瘍増殖を制御することが、当科および生化学講座との共同で、明らかにされた。

今後、網羅的な遺伝子発現解析により、さらなる分子機構解明と、新規治療法開発への応用を検討していく。

(2) 甲状腺癌における血清診断に関する研究

JT-95を使用した血清診断において、甲状腺乳頭癌では乳癌患者血清と比較して有意差を持って抗原量が多いことが確認されており、現在キット化を進めている。

(3) 甲状腺癌転移に関する研究

甲状腺乳頭癌のリンパ節転移の研究では、乳頭癌細胞とリンパ球の混合培養中にJT-95を添加すると癌細胞とリンパ球の接着が阻害されることが明らかになった。現在そのメカニズムを引き続き研究中である。

研究業績

I. 原著論文

- 1) [Asano H](#), [Ohtsuka T](#), [Noda Y](#), [Kato D](#), [Mori S](#), [Nakada T](#), [Matsudaira H](#), Risk factors for recurrence of primary spontaneous pneumothorax after thoraco-

- scopic surgery. *J Thorac Dis* 2019; 11(5) : 1940-4.
- 2) Nakada T, Noda Y, Kato D, Shibasaki T, Mori S, Asano H, Matsudaira H, Hirano J, Odaka M, Ohtsuka T. Risk factors and cancer recurrence associated with postoperative complications after thoracoscopic lobectomy for clinical stage I non-small cell lung cancer. *Thorac Cancer* 2019; 10(10) : 1945-52.
 - 3) Nakada T, Noda Y, Kato D, Mori S, Asano H, Matsudaira H, Ohtsuka T. Simultaneous two-dimensional and three-dimensional simulation of thoracoscopic sleeve lobectomy: a quick understanding pitfalls. *Ann Thorac Surg* 2019; 109(5) : e383-5. Epub 2020 Jan 22.
 - 4) Mori S, Noda Y, Kato D, Hirooka S, Ohtsuka T. Desmoid-type fibromatosis arising in a bifid rib chest wall. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2019; 67(11) : 996-8.
 - 5) Mori S, Shibasaki T, Noda Y, Kato D, Nakada T, Asano H, Matsudaira H, Ohtsuka T. Recovery of pulmonary function after lung wedge resection. *J Thorac Dis* 2019; 11(9) : 3738-45.
 - 6) Shigenobu T, Ohtsuka T, Shimoda M. The prevention of tracheal graft occlusion using pioglitazone: a mouse tracheal transplant model study. *Transpl Immunol* 2019; 53 : 21-7.
 - 7) Takahashi N, Sawabata N, Kawamura M, Ohtsuka T, Horio H, Sakaguchi H, Nakayama M, Yoshiya K, Chida M, Hoshi E; All the co-authors are members of Kan-Etsu Lung Cancer Study Group (KLSG). Optimal sublobar resection for c-stage I non-small cell lung cancer: significance of margin distance to tumor size ratio and margin cytology (Supplementary analysis of KLSG-0801) : complete republication. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2019; 67(8) : 690-6.
 - 8) Tsubouchi K, Araya J, Yoshida M, Sakamoto T, Koumura T, Minagawa S, Hara H, Hosaka Y, Ichikawa A, Saito N, Kadota T, Kurita Y, Kobayashi K, Ito S, Fujita Y, Utsumi H, Hashimoto M, Wakui H, Numata T, Kaneko Y, Mori S, Asano H, Matsudaira H, Ohtsuka T, Nakayama K, Nakanishi Y, Imai H, Kuwano K. Involvement of GPx4-regulated lipid peroxidation in idiopathic pulmonary fibrosis pathogenesis. *J Immunol* 2019; 203(8) : 2076-87.
 - 9) Shima T, Shimoda M, Shigenobu T, Ohtsuka T, Nishimura T, Emoto K, Hayashi Y, Iwasaki T, Abe T, Asamura H, Kanai Y. Infiltration of tumor-associated macrophages is involved in tumor programmed death-ligand 1 expression in early lung adenocarcinoma. *Cancer Sci* 2020; 111(2) : 727-38.
 - 10) 秋葉直志. 1枚のシェーマ 急性心不全を呈した炎症性心膜内気管支嚢胞の1手術例. *胸部外科* 2019; 72(13) : 1080.
 - 11) Mimoto R, Yogosawa S, Saijo H, Fushimi A, Nogi H, Asakura T, Yoshida K, Takeyama H. Clinical implications of drug-screening assay for recurrent metastatic hormone receptor-positive, human epidermal receptor 2-negative breast cancer using conditionally reprogrammed cells. *Sci Rep* 2019; 9(1) : 13405.
 - 12) Ishigaki T, Uruno T, Tanaka T, Ogimi Y, Masaki C, Akaishi J, Hames KY, Yabuta T, Suzuki A, Tomoda C, Matsuzaki K, Ohkuwa K, Kitagawa W, Nagahama M, Sugino K, Ito K. Usefulness of stereotactic radiotherapy using the CyberKnife for patients with inoperable locoregional recurrences of differentiated thyroid cancer. *World J Surg* 2019; 43(2) : 513-8.
 - 13) Ishigaki T, Uruno T, Sugino K, Masaki C, Akaishi J, Hames KY, Suzuki A, Tomoda C, Matsuzaki K, Ohkuwa K, Kitagawa W, Nagahama M, Ito K. Stereotactic radiotherapy using the CyberKnife is effective for local control of bone metastases from differentiated thyroid cancer. *J Radiat Res* 2019; 60(6) : 831-6.
 - 14) Sekine C, Nakano S, Mibu A, Otsuka M, Oinuma T, Takeyama H. Breast cancer hormone receptor negativity, triple-negative type, mastectomy and not receiving adjuvant radiotherapy were associated with axillary recurrence after sentinel lymph node biopsy. *Asian J Surg* 2020; 43(1) : 148-53.
 - 15) Fushimi A, Yoshida A, Yagata H, Takahashi O, Hayashi N, Suzuki K, Tsunoda H, Nakamura S, Yamauchi H. Prognostic impact of multifocal and multicentric breast cancer versus unifocal breast cancer. *Surg Today* 2019; 49(3) : 224-30.
 - 16) Hata T, Rajabi H, Takahashi H, Yasumizu Y, Li W, Jin C, Long MD, Hu Q, Liu S, Fushimi A, Yamashita N, Kui L, Hong D, Yamamoto M, Miyo M, Hiraki M, Maeda T, Suzuki Y, Samur MK, Kufe D. MUC1-C activates the NuRD complex to drive dedifferentiation of triple-negative breast cancer cells. *Cancer Res* 2019; 79(22) : 5711-22.
 - 17) Kimizuka K, Inoue K, Nagai S, Saito T, Nakano S, Futsuhara K, Yamada H, Kaneko S, Sakurai T, Hata S, Kurosumi M. Multicenter observational study of fulvestrant 500 mg in postmenopausal Japanese women with estrogen receptor-positive advanced or recurrent breast cancer after prior endocrine treatment (SBCCSG29 Study). *J Nippon Med Sch* 2019; 86(3) : 165-71.

Ⅲ. 学会発表

- 1) Ohtsuka T. (Poster) Pioglitazone induces infiltrations of regulatory T cells in the tracheal graft and attenuates allograft rejection. 39th Annual Meeting of International Society of Heart and Lung Transplantation. Orlando, Apr.
- 2) Ohtsuka T. (Oral) Mediastinal tumor resection using CPB. The 10th Conference of Asian Thoracic Surgical Club. Kisarazu, Sept.
- 3) Nakada T, Shigemori R, Noda Y, Kato D, Shibasaki T, Mori S, Asano H, Matsudaira H, Hirano J, Ohtsuka T. (Poster) Surgical simulation of thoracoscopic sleeve lobectomy using thoracic 3D model – a quick understanding of surgical pitfall. The 10th Conference of Asian Thoracic Surgical Club. Kisarazu, Sept.
- 4) Shigemori R, Matsudaira H, Noda Y, Kato D, Shibasaki T, Mori S, Hirano J, Ohtsuka T. (Poster) Video-assisted thoracoscopic pericardial fenestration for pericardial abscess: a case report. The 10th Conference of Asian Thoracic Surgical Club. Kisarazu, Sept.
- 5) Yamashita R, Asano H, Arakawa T, Ohtsuka T. (Poster) A case of bilateral metastatic lung tumor accompanied by Trousseau syndrome. The 10th Conference of Asian Thoracic Surgical Club. Kisarazu, Sept.
- 6) Matsudaira H, Ishikawa A, Arakawa S, Noda Y, Kato D, Shibasaki T, Mori S, Nakada T, Asano H, Yamashita M, Hirano J, Ogawa M, Ohtsuka T. (Poster) Video-assisted Thoracoscopic Surgery (VATS) for acute empyema: evaluation of our experience with 39 cases. ERS (European Respiratory Society) International Congress 2019. Madrid, Sept.
- 7) Noda Y, Matsudaira H, Ogawa H, Kato D, Mori S, Nakada T, Asano H, Ohtsuka T. (Poster) Analyses of prognostic factors in patients undergoing surgery for lung cancer. ERS (European Respiratory Society) International Congress 2019. Madrid, Sept.
- 8) Arakawa T, Matsudaira H, Ishikawa A, Noda Y, Kato D, Shibasaki M, Yamashita M, Hirano J, Ogawa M, Ohtsuka T. (Poster) Clinical investigation of 19 cases of spontaneous pneumomediastinum complicated with interstitial lung disease. ERS (European Respiratory Society) International Congress 2019. Madrid, Sept.
- 9) Nogi H, Kamio M, Kazama T, Shimada N, Ishigaki T, Shioya H, Toriumi Y, Nagasaki E, Hatano T, Yakeyama H. (Poster) Impact of immediate breast reconstruction after mastectomy on the short and long-term outcome of patients receiving neoadjuvant chemotherapy. 42nd Annual San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS). San Antonio, Dec.
- 10) Imawari Y, Mimoto R, Yamaguchi N, Kamio M, Nogi H, Uchida K, Yakeyama H, Yoshida K. (Poster) Downregulation of DYRK2 contributes to tumor cell proliferation by enhancing CDK14 expression in breast cancer. 42nd Annual San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS). San Antonio, Dec.
- 11) Mimoto R, Yogosawa S, Saijo H, Fushimi A, Nogi H, Asakura T, Yoshida K, Yakeyama H. (Poster) Conditional reprogrammed cells enable us to examine the drug resistance for recurrent metastatic hormone receptor-positive, human epidermal receptor 2-negative breast cancer. 42nd Annual San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS). San Antonio, Dec.
- 12) Fushimi A, Kudo R, Yakeyama H. (Poster) Do decreased breast microcalcifications after neoadjuvant chemotherapy predict pathologic complete response? 42nd Annual San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS). San Antonio, Dec.
- 13) Sekine C, Uchiyama N, Watase C, Murata T, Shiino S, Jimbo K, Iwamoto K, Takayama S, Kurihara H, Yoshida M, Kinoshita T, Suto A. (Poster) Usefulness of PET/MRI in predicting complete response in breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy. 42nd Annual San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS). San Antonio, Dec.
- 14) Kawase K. (Oral) Breaking societal barriers to be a surgeon. 48th World Congress of Surgery (WCS). Krakow, Aug.
- 15) 大塚 崇, 重信敬夫, 野田祐基, 加藤大喜, 森 彰平, 仲田健男, 浅野久敏, 松平秀樹, 大木隆生. (ポスター) Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)- γ アゴニストによるマウス気管移植での拒絶反応抑制. 第119回日本外科学会定期学術集会. 大阪, 4月.
- 16) 松平秀樹, 大塚 崇, 野田祐基, 加藤大喜, 浅野久敏, 仲田健男, 平野 純, 大木隆生. (ポスター) 急性膿胸に対する胸腔鏡手術のタイミングと手術成績の検討. 第119回日本外科学会定期学術集会. 大阪, 4月.
- 17) Nogi H, Kazama T, Shimada N, Shioya H, Toriumi Y, Yakeyama H, Ohtsuka T, Ohki T. (シンポジウム 14: 術前薬物療法後の乳癌の外科治療: 切除範囲, センチネルリンパ節生検の適応, 再建方法【International】) Impact of immediate breast reconstruction after mastectomy on the short and long-term outcome of patients receiving neoadjuvant chemotherapy. 第119回日本外科学会定期学術集会. 大阪, 4月.
- 18) 田部井功, 柳垣 充, 矢部三男, 伏見 淳, 浮池 梓,

岡本友好, 武山 浩, 大塚 崇, 大木隆生. (サージカルフォーラム 100: 乳腺・甲状腺-全般-3・甲状腺) 甲状腺・副甲状腺手術における副甲状腺探索のための近赤外線カメラの有用性. 第 119 回日本外科学会定期学術集会. 大阪, 4 月.

19) 風間高志, 工藤 麗, 島田直子, 塩谷尚志, 野木裕子, 鳥海弥寿雄, 木下智樹, 武山 浩, 大塚 崇, 大木隆生. (ポスター) 乳癌原発部位と再発転移部位における乳癌幹細胞の発現率の変化と分子生物学的悪性度分類の相関性の検討. 第 119 回日本外科学会定期学術集会. 大阪, 4 月.

20) 川瀬和美, 野坂涼子, 小郷桃子, 山下麗香, 荒川智嗣, 河野修三, 坂下裕紀, 黒田 徹, 吉田和彦, 日高卓, 石垣貴之, 風間高志, 塩谷尚志, 野木裕子, 小川匡市. (シンポジウム 14: 乳癌診療をどのように分担するのか) 乳癌診療の問題点を考える-大学病院の乳腺専門医の立場から. 第 81 回日本臨床外科学会総会. 高知, 11 月.

V. その他

- 1) 浅野久敏, 荒川智嗣, 加藤大喜, 森 彰平, 仲田健男, 大塚 崇. 血清 PSA 値が正常の前立腺癌孤立性肺転移の 1 切除例. 日呼外会誌 2019; 33(6): 652-5.
- 2) 森 彰平, 福本梨沙, 柴崎隆正, 大塚 崇. カテーテル的血栓除去術により救命した肺癌術後の心停止に至った肺血栓塞栓症の 1 例. 日呼外会誌 2019; 33(5): 520-4.
- 3) 翁 真希, 森 彰平, 松平秀樹, 尾高 真, 大塚 崇. 左肺上葉切除後に肺静脈断端血栓と脊髄梗塞を発症した一例. 日呼外会誌 2019; 33(5): 544-8.
- 4) Fushimi A, Kinoshita S, Kudo R, Takeyama H. Incidental discovery of follicular lymphoma by sentinel lymph node biopsy and skin-sparing mastectomy for Paget's disease associated with invasive breast cancer. J Surg Case Rep 2019; 2019(1): rjz008.
- 5) Fushimi A, Shinozaki N, Takeyama H. Hair regrowth using a properly fitted scalp cooling cap during adjuvant chemotherapy for breast cancer. Int Cancer Conf J 2019; 8(4): 181-4.

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: 戸谷 直樹 血管外科
准 教 授: 芦塚 修一 小児外科
講 師: 立原 啓正 血管外科
講 師: 前田 剛志 血管外科

教育・研究概要

I. 小児外科

1. 基礎研究

1) ボタン電池の組織障害性

乳幼児の異物誤飲は注意していても完全に避けることはできない。以前は硬貨の誤飲が多かったが、近年では小型化に伴いコイン形電池の誤飲が増加している。また現在主流のリチウム電池は従来のアルカリ電池に比べ、起電力が2倍高く、誤飲した際の消化管粘膜傷害の重傷度も高くなることが知られている。コイン形電池を誤飲した際に問題となるのは、形態上、食道内に留まりやすく、同一部位で食道粘膜が傷害され食道気管瘻が形成され重篤化することである。昨年、米国でコイン形リチウム電池誤飲による複数の死亡事故が発生しており、米国政府から日本の電池生産企業に改善要請がだされた。これに伴い日本電池工業会を中心にコイン形電池の改良が検討されている。現在、ブタを用いた生体実験を施行している。電池辺縁を覆う工夫を施した電池を用いることにより、障害が起こり始めるまでの時間を長引かせることが可能とはわかってきた。しかし、長時間経過すると高度の組織障害が起こることもわかったため、今後は電池そのものの金属素材の変更が可能かなど研究を進めていく予定である。

2. 臨床研究

1) 漏斗胸に対する Nuss 法の改良と術後評価

漏斗胸に対する低侵襲手術として Nuss 法が普及し、当院では今までに 500 例以上の手術症例を経験した。しかし、Nuss 法は、重篤な合併症の報告もあり、必ずしも低侵襲な術式ではない。また、胸郭の形状や年齢によっては術後の形状に不満が生じる場合がある。我々は、従来の Nuss 法に改良を加えていき合併症を減らし手術による効果の向上に努めており、最近、手術による効果を改善させる目的で挙上鉤と内視鏡手術器具を用いた Nuss 法を改良した方法を考案した。

この新しい Nuss 手術による安全性(術中・術後合併症)の評価を行う。また、手術による挙上効果

に関しては、3次元画像解析システムボリュウムアナライザー（SYNAPSE VINCENT）を用いて解析を行う。術後評価は、手術による挙上効果（バー挿入中のCTによる解析）と抜去後の挙上効果の持続性（抜去後1年以降のCT）で行う。

2) 漏斗胸に対するNuss法術後の気胸発症メカニズムの解析

Nuss法術後に気胸の発症が多いことは知られているが、そのメカニズムに関しては、過去に詳細な解析がされていない。当院では、十代後半の男性を中心に10例以上のNuss法術後気胸合併の症例を経験した。術前と術後のCT画像のCT値の解析および気胸手術時の切除標本の解析を行い、SYNAPSE VINCENTを用いて肺の容量の変化を解析することで、気胸発症のメカニズムの解析を行う。

3) 癒着防止医療材料の比較検討

開腹手術時の癒着防止に対してはセプラフィルムの貼付が唯一の対策手段であったが、近年、他の貼付材料やスプレー式癒着防止材が使用可能となった。小児においては、いずれが有効な方法であるかが、明らかではないため、この比較検討を行っている。

4) 1歳未満の手術症例とアレルギー発症の調査

小児期の腹部手術とアレルギーとの関連は散見されるが、まとまった報告はほとんどない。我々の施設でも、腹部手術後に消化管を含めたアレルギーの合併症例は多く、治療に難渋する場合もある。全国の小児外科認定施設に対して、腹部手術と消化管を含めたアレルギー調査を行い、合併の傾向に関して検証を行い、そのメカニズムの解析に役立てる。

II. 血管外科

1. 胸腹部大動脈瘤に対する枝付きステントグラフトの臨床応用

胸腹部大動脈は破裂してしまうと極めて救命が困難であり、また待機手術においても未だ高い死亡率と対麻痺をはじめとした重篤な手術合併症を引き起こす治療が難しい疾患である。我々は、開胸開腹手術が困難な症例に対しては、学内倫理委員会、医療安全委員会による審査が行われ、個人輸入ベースで医療器具（枝付きステントグラフト（t-Branch））を入手し、血管内手術を行っている。単径部や上腕動脈の小切開のみで腹腔動脈・上腸間膜動脈・腎動脈に送血用の枝をつけてから胸腹部大動脈瘤を空置する治療を行い得るため、局所麻酔下でも手術可能な枝付きステントグラフト手術を行い良好な成績を収めている。

2. 弓部大動脈瘤に対する新しい低侵襲手術の開発（Retrograde in situ branch surgery: RIBS, 枝付きステントグラフト Branched Thoracic Arch Graft (A-branch)）

胸部大動脈瘤の内、頸部動脈分枝を巻き込んだ形で瘤が存在する弓部大動脈瘤に対し、新しい手術方法を検討する。従来、この疾患に対しては弓部大動脈人工血管置換術が行われてきたが、既に胸骨正中切開により上行大動脈人工血管置換、心臓手術が行われている症例や、心機能・呼吸機能が著明に低下した症例においては、弓部大動脈瘤に対する人工血管置換術は困難である場合が少なくない。そのため、より低侵襲な術式として、1) 必要に応じて頸動脈間バイパス術を行い、2) ステントグラフトを上行大動脈から下行大動脈に留置し、3) 頸動脈から逆行性に弓部大動脈に内挿したステントグラフト内に針で穴を開け、4) カバードステントをステントグラフト内に留置することで脳循環をわずかな虚血時間のみで血行再建することができる術式RIBSを開発した。in vitro下の基礎実験を繰り返した後に、学内倫理委員会、医療安全委員会による審査が行われ、臨床応用の承諾を得て、弓部大動脈人工血管置換術が困難と判断された弓部大動脈瘤患者に対して、本術式RIBSによる低侵襲手術を行っている。また、同様の審査を経て、欧州で使用されている企業製弓部大動脈瘤に対するA-branchによるステントグラフト治療を開始している。

3. 薬剤溶出ステントの基礎的研究と臨床応用

浅大腿動脈の狭窄・閉塞病変（SFA病変）に対するステント治療は、未だ再狭窄率が高く問題点も多い。我々は、SFA病変に対して内膜肥厚の抑制を目的とした薬剤溶出ステントの開発と基礎的研究、さらに日米独同時国際臨床治験も行った。臨床治験の結果は満足できるものであり、我々の努力結果もあり、2012年より保険収載され日本で使用可能となった。

4. ス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様に、実際に極めて近い画面を見ながら実物のワイヤやカテーテルを使ってトレーニングを行えるようになっている。頸動脈・腎動脈・腸骨動脈・下肢動脈などの各種血管に対する血管内治療がプログラミングされており、さらに難易度も選択できる。このシミュレーターでステップを踏むことで、臨床へのスムーズな移行が可能となる。

6. ヘパリン-血小板第4因子 (PF4) 複合体抗体の臨床研究

ヘパリンは抗凝固剤として血管外科手術において一般的に使用されている。ヘパリンの使用により血小板減少 (HIT) が誘発され、重篤な血栓症を発症することがあることが知られている。ヘパリンの使用量が少量であっても、ヘパリン-PF4 複合体に対する特異的な抗体が産生され、HIT を惹起することがある。ヘパリン投与による抗体の産生はこれまで過小評価されていると思われる。我々は、約 300 例以上の血管外科手術患者において、ヘパリン-PF4 複合体抗体と PF4 活性を測定し、発生頻度、相関性について調査した。ヘパリン-PF4 複合体抗体陽性率は約 13% であった。また、PF4 抗体陽性者の PF4 活性は、陰性者より有意に高値であった。今後、統計学的解析を加え、報告する予定である。

〔点検・評価〕

1. 小児外科

1) 基礎研究

(1) ボタン電池の組織障害性

現在、市販されているボタン型電池を用いた豚の食道に対する組織障害性の実験では、2 時間以内に、食道壁のほぼ全層が壊死することが確認された。

2) 臨床研究

(1) 漏斗胸に対する Nuss 法の改良と術後評価

2016 年 7 月から開始した新しい Nuss 手術では、術中合併症はなく、出血量も少量のみであった。ま

た、術後合併症は、感染が 1 例 (2.7%) のみであった。従来法では、5% 前後の術後合併症があり、Lifting hook と内視鏡手術器具を用いた新しい Nuss 手術は、より安全で術後合併症を減少できる可能性が示唆された。

(2) 漏斗胸に対する Nuss 法術後の気胸発症メカニズムの解析

2007 年以降の Nuss 手術症例で、再手術を含む胸部手術例を除外した 13 歳から 20 歳の男児 186 例のうち、バー挿入中に気胸を合併したのは 11 例 (6%) と高率であった。現在、胸部 CT (術前・バー挿入中) および診療録を後方視的に解析中である。

(3) 癒着防止医療材料の比較検討

開腹または腹腔鏡手術後の癒着防止剤にセプラフィルム[®]を使用していたが、小児外科領域での術後癒着防止に INTERCEED[®]とアドスプレー[®]も使用を行っている。術後、重篤な合併症や腸閉塞の発症もなく、短期的な観察では小児での使用も問題がなかった。

(4) 1 歳未満の手術症例とアレルギー発症の調査アンケートの質問項目・対象施設の選定中である。

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) 内腸胃動脈コイル塞栓術後の殿筋性跛行の予後決定因子を解明する研究
- 14) 未治療の胸部大動脈潰瘍性病変の予後に関する研究
- 15) 腹部大動脈瘤の診断契機に関する研究
- 16) 頸動脈プラークの安定化に及ぼすスタチンの研究
- 17) より低侵襲な頸動脈内膜剥離術の開発
- 18) Simulator を用いた頸動脈ステント術の術後知的レベル改善に関する研究
- 19) 閉塞性動脈硬化症の新しい血管内治療法の研究
- 20) 閉塞性動脈硬化症に対する Drug Delivery System の開発
- 21) 閉塞性動脈硬化症に対する薬剤溶出ステントを用いた再狭窄予防効果に関する研究
- 22) 重症虚血肢に対する遺伝子導入細胞および幹細胞を利用した血管新生に関する研究
- 23) bFGF (basic fibroblast growth factor) 含有生体接着剤の血管吻合部治癒促進効果に関する研究
- 24) 浅大腿動脈プラークに対する各種薬物治療効果の研究
- 25) レーザー血流計を用いた血行再建と肢切断レベルの決定に関する研究
- 26) MDCT を用いた下肢バイパス用大伏在静脈の質的評価に関する検討
- 27) 腎動脈狭窄に対するステント術の治療効果に関する研究
- 28) 腎動脈狭窄症の治療適応を改善する研究
- 29) 内臓動脈瘤に対するカテーテル治療戦略に関する研究
- 30) 下肢静脈瘤に対する血管内治療に関する研究および臨床応用
- 31) 3次元カラードプラーを用いた血管病変の診断, 術式に関する研究

- 32) 血管内超音波 (IVUS) を用いた血管内プラークの予後に関する研究
- 33) 3次元画像ナビゲーションシステムを用いた血管内治療の開発
- 34) 血管内治療用シミュレーターによる医師トレーニングの有用性
- 35) 本邦における血管病変の特殊性に関する研究

研究業績

I. 原著論文

- 1) Kurobe M, Harada A, Sugihara T, Baba Y, Hiramatsu T, Ohashi S, Otsuka M. Management of inguinal hernia with prolapsed ovary in very low birth-weight infants during neonatal intensive care unit hospitalisation. *J Paediatr Child Health* 2019; 55(11) : 1357-60.
- 2) Harada A, Shimojima N, Shimotakahara A, Azuma S, Ishizuka Y, Tomita H, Hirobe S. The surgical indication of congenital tracheal stenosis complicated with PA sling. *J Thorac Dis* 2019; 11(12) : 5474-9.
- 3) Shimojima N, Kobayashi M, Kamba S, Harada A, Hirobe S, Ieiri S, Kuroda T, Sumiyama K. Visualization of the human enteric nervous system by confocal laser endomicroscopy in Hirschsprung's disease: An alternative to intraoperative histopathological diagnosis? *Neurogastroenterol Motil* 2020; 32(5) : e13805. Epub 2020 Jan 27.
- 4) 黒部 仁, 杉原哲郎, 原田 篤, 梶沙友里, 内田豪気, 金森大輔, 馬場優治, 平松友雅, 大橋伸介, 田中圭一朗, 芦塚修一, 大木隆生. 片側非触知精巣に対する腹腔鏡先行アプローチに関する評価検討. *慈恵医誌* 2019; 134(5) : 83-90.
- 5) 原田 篤, 芦塚修一. 【動画で見せます, 小児外科疾患】 Nuss 法における安全な前縦隔剥離法の工夫. *日小児放線会誌* 2019; 35(2) : 94-8.
- 6) Ohki T. Reviving surgery with the smile, excitement, and Gemeinschaft concept: attempt at the Department of Surgery, Jikei University. *Innov Surg Sci* 2019; 4(2) : 69-74.
- 7) Shukuzawa K, Ohki T, Maeda K, Kanaoka Y. Risk factors and treatment outcomes for stent graft infection after endovascular aortic aneurysm repair. *J Vasc Surg* 2019; 70(1) : 181-92.
- 8) Fukushima S, Ohki T, Kanaoka Y, Ohta H, Ohmori M, Momose M. Mid-term results of thoracic endovascular aneurysm repair with intentional celiac artery coverage for Crawford type I thoracoabdominal aortic aneurysms with the TX2 distal component en-

dograft. Ann Vasc Surg 2019; 66: 193-9. Epub 2019 Nov 25.

- 9) Fukushima S, Ohki T, Toya N, Shukuzawa K, Ito E, Murakami Y, Akiba N. Initial results of thoracic endovascular repair for uncomplicated type B aortic dissection involving the arch vessels using a semi custom-made thoracic fenestrated stent graft. J Vasc Surg 2019; 69(6): 1694-703.
- 10) Baba T, Ohki T, Kanaoka Y, Maeda K, Ito E, Shukuzawa K, Momose M, Hara M. Risk factor analyses of abdominal aortic aneurysms growth in Japanese patients. Ann Vasc Surg 2019; 55: 196-202.
- 11) Baba T, Ohki T, Maeda K. Current status of endovascular treatment for thoracoabdominal aortic aneurysms. Surg Today 2019 Nov 27. [Epub ahead of print]
- 12) 伊藤栄作, 戸谷直樹, 西江亮祐, 村上友梨, 福島宗一郎, 吉田 博, 三澤健之, 大木隆生. 下肢静脈うっ滞と血管内皮機能についての検討 前向きパイロット研究. 脈管学 2019; 59(5): 29-32.
- 13) 西江亮祐, 戸谷直樹, 大木隆生. 【循環器症候群(第3版)-その他の循環器疾患を含めて-】大動脈疾患急性大動脈症候群. 日臨 2019; 別冊循環器症候群II: 294-9.

II. 総 説

- 1) 芦塚修一. 【そこが知りたいシリーズ:手術で必要な局所解剖(頭頸部・胸部編)】Nuss手術(漏斗胸・鳩胸). 小児外科 2019; 51(8): 799-802.
- 2) 芦塚修一. 【境界領域の診療】外科的疾患 胸郭変形 漏斗胸. 小児内科 2019; 51(10): 1548-51.
- 3) 黒部 仁. 【技術認定取得医が解説する高難度内視鏡外科手術】食道アカラシア手術. 小児外科 2019; 51(4): 347-50.

III. 学会発表

- 1) Kurobe M, Sugihara T, Harada A, Baba Y, Ohashi S, Otsuka M. (e-Poster) Management of asymptomatic hydrocele in infants. ACS (American College of Surgeons) Clinical Congress 2019. San Francisco, Oct.
- 2) 芦塚修一, 原田 篤, 梶沙友里, 内田豪気, 金森大輔, 吉澤稜治, 大木隆生. (サージカルフォーラム 75:小児-手術) 目視下剥離を可能にする内視鏡手術器具によるNuss変法手術の初期成績. 第119回日本外科学会定期学術集会. 大阪, 4月.
- 3) 高橋彩子, 芦塚修一, 梶沙友里, 大橋伸介, 内田豪気, 金森大輔, 吉澤稜治, 大木隆生. (医学生発表セッション:医学生-1) 胸腔鏡下に切除した小児縦隔中皮嚢胞の1例. 第119回日本外科学会定期学術集会.

大阪, 4月.

- 4) 馬場優治, 梶沙友里, 内田豪気, 金森大輔, 大橋伸介, 吉澤稜治, 大木隆生. (ポスター) プタを用いたコイン型リチウム電池の経時的食道損傷の病理組織学的研究. 第119回日本外科学会定期学術集会. 大阪, 4月.
- 5) 杉原哲郎, 矢永勝彦, 大橋伸介, 中嶋俊介, 石川あい, 岩瀬亮太, 橋爪良輔, 田中雄二郎, 毛利 貴, 平野 純, 脇山茂樹, 池内健二, 保谷芳行, 大木隆生. (ポスター) 虫垂炎における術式選択-単孔式経膈腹腔鏡補助下虫垂切除術(TULAA)の検討-. 第119回日本外科学会定期学術集会. 大阪, 4月.
- 6) 大橋伸介, 奥村侑子, 青木寛明, 吉田和彦. (要望演題4:Interval appendectomyの功罪) Interval appendectomyの功罪-当院における急性虫垂炎治療の経験から. 第56回日本小児外科学会学術集会. 久留米, 5月.
- 7) 内田豪気, 芦塚修一, 杉原哲郎, 梶沙友里, 大橋伸介, 大木隆生. (口頭) Nuss術後バー抜去術の手術手技の検討. 第56回日本小児外科学会学術集会. 久留米, 5月.
- 8) 金森大輔, 芦塚修一, 梶沙友里, 内田豪気, 吉澤稜治, 大木隆生. (ポスター) 小児腹腔鏡下脾臓摘出術における脾門部処理にVSSを用いたStapleless法の検討. 第56回日本小児外科学会学術集会. 久留米, 5月.
- 9) 原田 篤, 芦塚修一, 梶沙友里, 金森大輔, 吉澤稜治, 大木隆生. (ポスター) Nuss法の安全な前縦郭剥離法. 第56回日本小児外科学会学術集会. 久留米, 5月.
- 10) 杉原哲郎, 大橋伸介, 中嶋俊介, 石川あい, 岩瀬亮太, 橋爪良輔, 田中雄二郎, 毛利 貴, 平野 純, 脇山茂樹, 池内健二, 保谷芳行, 大木隆生. (ポスター) 後天性回腸閉鎖の一例. 第56回日本小児外科学会学術集会. 久留米, 5月.
- 11) 奥村侑子, 大橋伸介, 青木寛明, 吉田和彦. (ポスター) 小児虫垂異物の一例. 第56回日本小児外科学会学術集会. 久留米, 5月.
- 12) 梶沙友里, 芦塚修一, 内田豪気, 金森大輔, 大木隆生. (口頭) 腎温存し得た両側性Wilms腫瘍の2例. 第28回日本小児泌尿器科学会総会・学術集会. 佐賀, 7月.
- 13) 黒部 仁. (ポスター) 新生児精巣捻転の2症例. 第28回日本小児泌尿器科学会総会・学術集会. 佐賀, 7月.
- 14) 内田豪気, 芦塚修一, 梶沙友里, 大橋伸介, 大木隆生. (ポスター) 精巣嚢胞の3例. 第28回日本小児泌尿器科学会総会・学術集会. 佐賀, 7月.
- 15) 黒部 仁, 勝屋恭子, 伊藤一之, 森丘千夏子, 箕面

壽至宏。(ポスター)先天性中枢性肺胞低換気症候群(オンディーヌの呪い)を合併したtotal colon aganglionosisの1例。第55回日本周産期・新生児医学会総会学術集会。松本, 7月。

- 16) 大橋伸介, 芦塚修一, 原田 篤, 杉原哲郎, 梶沙友里, 内田豪気, 大木隆生。(口頭)Nuss手術における術後合併症を予防するための工夫。第39回日本小児内視鏡外科・手術手技研究会。大阪, 10月。
- 17) 芦塚修一, 原田 篤, 平松友雅, 杉原哲郎, 梶沙友里, 内田豪気, 大橋伸介, 大木隆生。(口頭)外科的に救命した超低出生体重児に合併した緊張性肺嚢胞の2例-中長期的経過-。第30回日本小児呼吸器外科研究会。大阪, 10月。
- 18) 大橋伸介, 長谷川拓男, 小川匡市, 吉田和彦, 矢永勝彦。(ポスター)中道区政巨大結腸症を呈したSegmental Hypoganglionosisの一例。第81回日本臨床外科学会総会。高知, 11月。
- 19) 杉原哲郎, 芦塚修一, 原田 篤, 梶沙友里, 内田豪気, 大橋伸介, 大木隆生。(Surgical Forum 35:小児外科 教育・Reduced Port Surgery・工夫)Nuss手術における内視鏡手術器具を用いた工夫。第32回日本内視鏡外科学会総会。横浜, 12月。
- 20) 大木隆生。(第29回日本血管外科学会教育セミナー:血管内治療の適応と限界:SVSガイドラインから)頸動脈病変。第47回日本血管外科学会学術総会。名古屋, 5月。

V. その他

- 1) 金森大輔, 芦塚修一, 梶沙友里, 内田豪気, 吉澤稔治, 大木隆生。直腸肛門奇形根治術後に増悪した拡張結腸の切除により排便機能の改善を認めたCurrarino症候群の2例。日小外会誌 2019; 55(6): 1066-70。
- 2) 芦塚修一。【小児の救急・搬送医療】手技・検査・モニタリング 手技 切開排膿と創部縫合 ドレッシングを含めて。小児内科 2019; 51(増刊): 194-7。
- 3) 大橋伸介。【小児の救急・搬送医療】手技・検査・モニタリング 手技 胃洗浄と活性炭投与。小児内科 2019; 51(増刊): 191-3。

整形外科学講座

講座担当教授:	丸毛 啓史	膝関節外科, 骨・靭帯の生化学
教授:	大谷 卓也	股関節外科
教授:	杉山 肇	股関節外科 (神奈川県リハビリテーション病院に outward)
教授:	田中 孝昭	膝関節外科 (国立病院機構宇都宮病院に outward)
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 (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:	藤井 英紀	股関節外科
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:	茶藪 昌明	脊椎外科 (国立病院機構宇都宮病院に outward)
准教授:	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 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:	前田 和洋	手外科
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
講師:	宮坂 輝幸	膝関節外科 (豊島病院に outward)
講師:	宇高 潤	手外科

教育・研究概要

I. 上腕骨近位端骨折・続発症に対するエクリスフラクチャーの使用経験

上腕骨近位端骨折またはその続発症に対してエクリスフラクチャーを使用し, 人工骨頭置換術(HA)を行った。症例は男性1例, 女性3例で, 平均年齢は69歳であった。経過観察期間は平均8カ月と短期であるが, 全例, 術後すみやかに疼痛は消失し, 感染や神経麻痺などの合併症は認めなかった。術後, 半年以上経過した70歳以下の2例では結節の骨癒合も得られ, 自動前方挙上, 外旋ともに可動域も良好である。現在, 70歳以上の高齢者では安定した成績が見込めるリバース型人工肩関節が選択される

ことが多いが、若年者や、低身長日本人女性では、未だに HA が選択されることも少なくない。本機種はスリムな形状であり、ステム内外に骨移植も可能で結節の整復も比較的容易であるため、腱板機能の修復が得られ良好な結果に繋がったと考えられた。

II. 手外科の研究報告

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。また、神経鞘腫は神経由来の腫瘍である。手術は核出術が行われるが、術後神経脱落症状を呈する症例が散見され、臨床的に問題となる。今回、神経鞘腫の術後神経脱落症状に関与する危険因子を解析した。その結果、橈骨神経由来、近位部に発生、腫瘍系の 25mm 以上が危険因子として明らかになった。

III. 当院における成人脊柱変形に対する骨盤アンカースクリューの取り組み

成人脊柱変形の矯正手術では、矯正維持のためより強固な骨盤のアンカースクリューが望ましい。我々は 2016 年より骨盤に計 4 本の SAI スクリューを挿入する Dual SAI 法を考案し良好な成績を得ている。方法は、骨盤用オリジナルプローブ (J プローブ) を使用して、X 線透視下に片側 2 本ずつ SAI スクリューを挿入し、S1PS はスキップし連結する。これまで 33 例 132 本の経皮的 dual SAI スクリューを刺入し、平均スクリュー径は 8.4mm、平均スクリュー長は 79.5mm であり、逸脱したスクリューは 6 本 4.5% であったが、臓器・血管・神経損傷は認めなかった。本法は、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

Hip dysplasia 症例に対し、flat-tapered-wedge 型のショートステムを用いて行った初回 THA 257 股 (術後経過観察期間 3 ~ 7 年 9 カ月、平均 5.3 年) の術後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、X 線学的にも、全例でステムの生物学的固定が獲得されていた。合併症は、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。術前後の CT では、大腿骨頸部の解剖学的前捻角に対し、5° 以上の増減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. 膝関節班の近況

人工膝関節置換術は満足度の高い手術ではあるが、一部の術後患者さんには合併症が生じるため、これらを改善する目的で、術中 3D スキャナを骨切りガイドに設置し、その正確性を術前 3DCT と比較したところ、良好なマッチングを得ることができた。さらに、交絡因子の多変量解析を行うことにより、術前の貧血と眠剤の使用が、術後せん妄のリスク因子となりうることを発表した。また現在、前十字靭帯再建術では骨と靭帯の付着部の再現が困難となっているが、我々はチタンウェブを用いることで、骨と靭帯とのより良い生着をミニブタモデルによる組織像およびコラーゲン解析から得ることができた。臨床では、長方形引き型ダイレーターを用いることで、靭帯再建に必要な骨孔をより解剖学的な位置に、簡便に作製することを可能にした。

VI. CT を用いた強剛母趾の病態についての検討

強剛母趾の病態については未だ不明な点が多く、足の外科班でも様々な検討を行ってきた。一昨年度は、術中所見について報告したが、本年度は、単純 CT を用いて強剛母趾における変形性関節症性変化をより詳細に記録し検討した結果、強剛母趾では MTP 関節の背側で関節裂隙の狭小化を認め、基節骨は中足骨頭に対して、相対的に底側に位置していた。このことから、底側の拘縮が MTP 関節の背屈制限と関節症変化を引き起こしている可能性が考えられる。以前に我々が報告した術中所見では、中足骨頭背側の骨棘や残存軟骨は軟骨欠損範囲よりも背側に存在しており、今回の解析と矛盾しないことが明らかになった。

Ⅶ. 骨組織に蓄積する終末糖化産物の量的解析および終末糖化産物 (Advanced Glycation End-products: AGEs) が骨芽細胞に及ぼす影響の検討

骨質劣化の原因として、骨コラーゲンへの AGEs の蓄積が指摘されている。今回液体クロマトグラフィー質量分析装置 LC-MS を用い、182 症例のヒト骨中の様々な AGEs の網羅的解析を行った。その結果、今回新たに測定できた AGEs である MG-H1 や CML が pentosidine よりも 100~200 倍程度多く存在すること、その一方で蓄積量は 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。また AGEs の骨系細胞への影響を検討したところ、培養した骨芽細胞に CML を蓄積させると apoptosis を生じること、またこの apoptosis が小胞体ストレスを介して生じることを明らかにした。

Ⅷ. β -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

AO 分類 31-A2 の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、臨床応用した。気孔率 60% の β -TCP 顆粒 2g、ヒアルロン酸 2.5ml、FGF-2 1mg を混合して複合体を作製した。対象は 2016 年 11 月から 2018 年 1 月までに当院で手術を行った 7 例、手術は透視下に小転子基部ならびに転位した小転子と骨幹部の間に複合体を充填し、最後に髓内釘を挿入した。術後 12 週までの経過観察が可能であった 5 例では、 β -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。

Ⅸ. リウマチ班の研究近況

関節滑膜に発現する Wnt たんぱく質に着目して、関節炎モデル動物を用いた解析を行っている。これまで我々は、リウマチの滑膜が破骨細胞の分化を促進し、骨関節破壊が促進する機序の詳細を報告してきた。現在、これらの報告をさらに発展させ、リウマチ滑膜が軟骨破壊を促進する機序を明らかにしようと考え研究を行っている。

「点検・評価」

1. 基礎研究に関して

当講座での骨代謝に関する研究は、国内外から高い評価を得ている。骨質に関する研究では、骨質劣化の原因として、骨コラーゲンへの AGEs の蓄積が指摘されている。今回液体クロマトグラフィー質量分析装置 LC-MS を用い、182 症例のヒト骨中の様々な AGEs の網羅的解析を行った。その結果、新たに測定できた AGEs である MG-H1 や CML が pentosidine よりも 100~200 倍程度多く存在すること、その一方で蓄積量は AGEs 同士で非常に高い相関性を持つことを明らかにした。また多変量解析では、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。また AGEs の骨系細胞への影響を検討したところ、培養した骨芽細胞に CML を蓄積させると apoptosis を生じること、またこの apoptosis が小胞体ストレスを介して生じることを明らかにした。さらに、関節リウマチに関する研究では、関節滑膜に発現する Wnt たんぱく質に着目して、関節炎モデル動物を用いた解析を行っている。すなわち、リウマチの滑膜が破骨細胞の分化を促進し、骨関節破壊が亢進することを報告したが、現在は軟骨破壊の機序を明らかにするために検討している。

2. 臨床研究に関して

当講座では、多岐にわたる運動器疾患に対応するために、診療分野を膝関節、股関節、脊椎、肩関節、手外科、足の外科、外傷、骨粗鬆症、リウマチ、スポーツの各研究班に分けて診療を行っており、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。

膝関節領域では、人工膝関節置換術で生じる合併症について手術手技を改善させることにより良好な結果を得ており、股関節領域では、hip dysplasia 症例に対する、flat-tapered-wedge 型のショートステムの成績を報告した。脊椎領域では、成人脊柱変形に対する骨盤アンカースクリューの刺入法の検討を行い、手外科領域では、神経鞘腫の術後神経脱落症状に関与する危険因子を解析した。足の外科領域では、CT を用いた強剛母指の病態について、外傷分野では、不安定型大腿骨転子部骨折に対し、骨折部の骨癒合を促進するために injectable な複合体を開発し、臨床応用を行っている。

こうした取り組みは、大学病院としての職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, Fujii H, Kawaguchi Y, Hayama T, Abe T, Takahashi M, Marumo K. Treatment of periprosthetic hip infection with retention of a well-fixed stem: six to 13-year outcomes. *Arthroplasty* 2019; 1: 3.
- 2) Yoshida M, Marumo K. An autologous leukocyte-reduced platelet-rich plasma therapy for chronic injury of the medical collateral ligament in knee: a report of three successful cases. *Clin J Sport Med* 2019; 29(1): e4-6.
- 3) Tonotsuka H, Sugiyama H, Tanaka D, Ito T, Amagami A, Marumo K. Postoperative creatine kinase elevation following hip arthroscopy and attendant risk factors. *Acta Orthop Traumatol Turc* 2019; 53(6): 397-401.
- 4) Kitasato S, Tanaka T, Chazono M, Komaki H, Kakuta A, Inagaki N, Akiyama S, Marumo K. Local application of alendronate controls bone formation and beta-tricalcium phosphate resorption induced by recombinant human bone morphogenic protein-2. *J Biomed Mater Res A* 2020; 108(3): 528-36.
- 5) Kida Y, Saito M, Shinohara A, Soshi S, Marumo K. Non-invasive skin autofluorescence, blood and urine assays of the advanced glycation end product (AGE) pentosidine as an indirect indicator of AGE content in human bone. *BMC Musculoskelet Disord* 2019; 20(1): 627.
- 6) Shinohara A, Soshi S, Nakajima Y, Marumo K. Radiation exposure dose of a surgeon performing lateral access spine surgeries such as lateral lumbar interbody fusion and lateral corpectomy and replacement. *Clin Surg* 2019; 4: 2552.
- 7) Maeda K, Chino H, Tokashiki T, Udaka J, Okutsu Y, Yukawa M, Mitsuhashi M, Inagaki N, Osumi H, Nagamine Y, Nishizawa T, Kayama T, Fukuda T, Fukuda K, Ojiri H, Marumo K. A case of carpal tunnel syndrome caused by giant gouty tophi: the usefulness of DECT for the diagnosis, preoperative planning, and postoperative evaluation of atypical cases. *Mod Rheumatol Case Rep* 2019; 3(2): 165-171.
- 8) Hayashi H, Kurosaka D, Saito M, Ikeda R, Kubota D, Kayama T, Marumo K. Positioning the femoral bone socket and the tibial bone tunnel using a rectangular retro-dilator in anterior cruciate ligament reconstruction. *PLoS One* 2019; 14(5): e0215778.
- 9) Kakuta A, Tanaka T, Chazono M, Komaki H, Kitasato S, Inagaki N, Akiyama S, Marumo K. Effects of micro-porosity and local BMP-2 administration on bioresorption of b-TCP and new bone formation. *Biomater Res* 2019; 23: 12.
- 10) Yonemoto K, Chiba A, Sugimoto S, Saito M, Kinjyo 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 *S. aureus*. *Infect Immun* 2019; 87(4): e00894-18.
- 11) Arimura D, Shinohara K, Takahashi Y, Sugimura YK, Sugimoto M, Tsuruguzawa T, Marumo K, Kato F. Primary role of the amygdale in spontaneous inflammatory pain-associated activation of pain networks—a chemogenetic manganese-enhanced MRI approach. *Front Neural Circuits* 2019; 13: 58.
- 12) Shiraki M, Kashiwabara S, Imai T, Tanaka S, Saito M. The association of urinary pentosidine levels with the prevalence of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *J Bone Miner Metab* 2019; 37(6): 1067-74.
- 13) Kimura T, Koike Y, Aikawa K, Kimura S, Mori K, Sasaki H, Miki K, Watanabe K, Saito M, Egawa S. Short-term impact of androgen deprivation therapy on bone strength in castration-sensitive prostate cancer. *Int J Urol* 2019; 26(10): 980-4.
- 14) Takenaka S, Kaito T, Ishii K, Watanabe K, Watanabe K, Shinohara A, Harada T, Nakada F, Majima Y, Matsumoto M. Influence of novel design alteration of pedicle screw on pull-out strength: a finite element study. *J Orthop Sci* 2020; 25(1): 66-72.
- 15) Inoue T, Soshi S, Kubota M, Marumo K. Efficacy of laminoplasty in improving sensory disturbances in patients in cervical spondylotic myelopathy: a prospective study. *World Neurosurg* 2020; 134: e581-8.
- 16) Inoue T, Soshi S, Kubota M, Marumo K. New method for the quantitative assessment of sensory disturbances in cervical myelopathy. *Spine Surg Relat Res* 2020 Feb 26. [Epub ahead of print]
- 17) Ryu K, Saito M, Kurosaka D, Kitasato S, Omori T, Hayashi T, Marumo K. Enhancement of tendo-bone interface healing and graft maturation with cylindrical titanium-web (TW) in a miniature swine anterior cruciate ligament reconstruction model: histological and collagen-based analysis. *BMC Musculoskelet Disord* 2020; 21(1): 198.
- 18) 茶蘭昌明, 秋山昇士, 熊谷吉夫, 田中孝昭. 経皮的後彎矯正術専用骨セメント攪拌時の室温が及ぼす粘度特性の影響. *整形外科* 2019; 70(7): 733-6.
- 19) 牛久智加良, 曾雌 茂, 井上 雄, 篠原 光, 篠原 恵, 大川杏里, 梶原隆義, 中島由晴, 勝見俊介, 丸毛啓史. 化膿性脊椎炎における治療開始初期のCRP値

改善率と保存的治療期間との関係について. J Spine Res 2020 ; 11(2) : 51-5.

- 20) 林 大輝, 黒坂大三郎, 齋藤 充, 池田 亮, 窪田大輔, 嘉山智大, 百武剛志, 丸毛啓史. 低侵襲な骨付き膝蓋腱採取法を応用した長方形骨孔の膝前十字靭帯再建術の小経験. JOSKAS 2019 ; 45(1) : 100-1.
- 21) 窪田大輔, 林 大輝, 齋藤 充, 黒坂大三郎, 池田亮, 嘉山智大, 百武剛志, 丸毛啓史. 長方形引き型タイレーターによる膝前十字靭帯再建術の術後成績. JOSKAS 2020 ; 45(1) : 112-3.
- 22) 天神彩乃, 杉山 肇, 戸野塚久紘, 田中大輔, 勝又壮一, 丸毛啓史. ヘルテス様変形を伴う変形性股関節症に対する手術症例の検討. Hip Joint 2019 ; 45(1) : 189-91.
- 23) 高橋 基, 藤井英紀, 川口泰彦, 羽山哲生, 阿部敏臣, 村上宏史, 天神彩乃, 佐藤龍一, 大谷卓也, 杉山肇, 丸毛啓史. セメントレスカップによる寛骨臼側再置換の臨床成績. Hip Joint 2019 ; 45(1) : 458-60.
- 24) 角田篤人, 池田 亮, 長谷川大輔, 高松智昭, 大谷卓也, 丸毛啓史. 人工膝関節置換術におけるプレカットと posterior clearance による内側ギャップの変化. 日人工関節会誌 2019 ; 49 : 39-40.

II. 総 説

- 1) Maeda K, Kobayashi Y, Koide M, Uehara S, Okamoto M, Ishihara A, Kayama T, Saito M, Marumo K. The regulation of bone metabolism and disorders by Wnt signaling. Int J Mol Sci 2019 ; 20(22) : 5525.
- 2) 大谷卓也. 【人工股関節全置換術 セメント固定 vs. セメントレス固定】セメントレスシステムのバイオメカニクスとインプラントテクノロジー. 関節外科 2019 ; 38(2) : 73-81.
- 3) 舟崎裕記. 【神経線維腫症 1 型 (Recklinghausen 病) の病態と治療 : 小児外科医のかかわり・役割】神経線維腫症 1 型 (NF-1) に伴う脊椎変形の病態と外科治療. 小児外科 2019 ; 51(12) : 1202-6.
- 4) 齋藤 充. 【女性医学 Update】骨粗鬆症 閉経と骨粗鬆症. 産婦の実際 2019 ; 68(5) : 483-9.
- 5) 黒坂大三郎, 丸毛啓史, 齋藤 充. 【人工膝関節置換術をめぐる議論】Patient-specific instrumentation (PSI) の現状. Bone Joint Nerve 2019 ; 9 : 247-53.
- 6) 池田 亮. 【関節痛の基礎と臨床】変形性膝関節症の関節痛とメカノレセプター. J Musculoskelet Pain Res 2019 ; 11(1) : 4-8.
- 7) 林 大輝, 齋藤 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 : 36-39.
- 8) 篠原 光, 曾雌 茂, 篠原 恵, 梶原隆義, 中島由晴, 勝見俊介, 竹内哲也, 丸毛啓史. 【脊椎低侵襲手

術の最近の話題】胸腰椎損傷に対する長方形型拡張ケージを併用した低侵襲脊椎前後方固定術. Bone Joint Nerve 2019 ; 9(4) : 543-9.

- 9) 前田和洋, 齋藤 充, 荒川翔太郎, 丸毛啓史. 健診に必要な骨代謝・骨粗鬆症の知識 (連載 2 回目) 骨粗鬆症の診断・骨評価と骨質評価. 総合健診 2019 ; 46(6) : 587-92.

III. 学会発表

- 1) Sato R, Hamada H, Ando W, Takao M, Ito K, Sasaki T, Fukushima W, Sugano N. Comparison of two nationwide epidemiological data of patients newly diagnosed as osteonecrosis of the femoral head. 2019 ARCO (Association Research Circulation Osseous) Biennial Meeting. Dalian, May.
- 2) 舟崎裕記, 吉田 衛, 戸野塚久紘, 加藤壮紀, 加藤基樹, 丸毛啓史. (シンポジウム) 肩鎖関節完全脱臼に対する保存療法の成績. 第 92 回日本整形外科学会学術総会. 横浜, 5 月.
- 3) 齋藤 充. (特別講演) いつまで続ける骨粗鬆症治療 - 非定型骨折・顎骨壊死を起こさないためにすべきこと -. 第 92 回日本整形外科学会学術総会. 横浜, 5 月.
- 4) Chazono M. Anatomical characteristics of vertebral bodies in patients with adolescent idiopathic scoliosis using Hounsfield Unit values obtained from computed tomography. Global Spine Congress 2019. Toronto, May.
- 5) Ushiku C, Suda K, Matsumoto S, Komatsu M, Takahata M, Iwasaki N, Minami A. Time course of respiratory dysfunction in the cervical spinal cord injury without bony injury - respiratory function restore around 12 weeks after injury -. 35th Annual Meeting of the Cervical Spine Research Society. Rome, May.
- 6) Shinohara K, Soshi S, Inoue T, Kida Y, Ushiku C, Shinohara A, Kobayashi S, Okawa A, Kajiwara T, Nakajima Y, Katsumi S, Marumo K. Incidence of leg cramps and treatment outcomes in surgical cases of lumbar spinal disease. 20th EFORT (European Federation of National Associations of Orthopaedics and Traumatology) Annual Congress Lisbon 2019. Lisbon, May.
- 7) 齋藤 充. (ランチョンセミナー14) 骨粗鬆症の病態 (性ホルモン減少・動脈硬化因子・不動) からみた予防と治療. 第 56 回日本リハビリテーション医学科学術集会. 神戸, 6 月.
- 8) 羽山哲生, 大谷卓也, 藤井英紀, 川口泰彦, 阿部敏臣, 高橋 基, 天神彩乃, 米本圭吾, 松下洋平, 小嶋

- 孝昭, 杉山 肇, 丸毛啓史. (シンポジウム3: インプラント術後感染におけるインプラントの温存). 骨に固着したセメントレスシステムを温存して articulating cement spacer を応用した人工股関節感染の治療. 第42回日本骨・関節感染症学会. 横浜, 7月.
- 9) 池田 亮. (イブニングセミナー1) 運動器疼痛の生物学的理解-慢性化の予防と治療効果向上のために-. 第68回東日本整形災害外科学会. 東京, 9月.
- 10) 斎藤 充. (イブニングセミナー) 骨の成熟と老化を科学する-若年から老年に至る骨質評価・骨質治療の最前線-. 第44回日本足の外科学会学術総会. 札幌, 9月.
- 11) Shinohara A, Soshi S, Inoue T, Ushiku C, Shinohara K, Okawa A, Kajiwara T, Nakajima Y, Katsumi S, Takeuchi T, Marumo K. (Symposium) Minimally invasive spinopelvic fixation using percutaneous Dual SAI fixation for adult spinal deformity. 4th International Minimally Invasive Spine Treatment Congress. Tokyo, Oct.
- 12) Ushiku C, Soshi S, Inoue T, Shinohara A, Shinohara K, Okawa A, Kajiwara T, Nakajima Y, Katsumi S, Marumo K. Early failure of short-segment pedicle instrumentation with percutaneous pedicle screws for thoracolumbar fracture. 4th International Minimally Invasive Spine Treatment Congress. Tokyo, Oct.
- 13) 斎藤 充. (ランチョンセミナー6) なぜ生涯, 治療を止められないのか骨粗鬆症-骨密度と骨質からみた逐次療法のリゾックとは-. 第21回日本骨粗鬆症学会/第37回日本骨代謝学会学術集会. 神戸, 10月.
- 14) 斎藤 充. (パネルディスカッション6: 運動器疾患モデルの確立と治療ターゲット) ヒトの骨リモデリング・酸化ストレスを考慮した病態モデルの確立と薬剤効果判定のピットフォール. 第34回日本整形外科学会基礎学術集会. 横浜, 10月.
- 15) Okutsu Y, Gu JG. Effects of cooling temperatures on the excitability of nociceptive-like trigeminal ganglion neurons that innervate the orofacial skin of rats. Neuroscience 2019 (49th Annual Meeting of the Society for Neuroscience). Chicago, Oct.
- 16) Kayama T, Mori M, Nakamichi R, Suzuki H, Asahara H, Saito M, Marumo K. The role of tendon/ligament-specific transcription factor Mohawk in tendon development, maturation and homeostasis. 41st Annual Meeting of the Royal College of Orthopaedic Surgeons of Thailand. Pattaya, Oct.
- 17) 藤井英紀, 羽山哲生, 阿部敏臣, 高橋 基, 松岡竜輝, 松下洋平, 川口泰彦, 大谷卓也, 杉山 肇, 丸毛啓史. (パネルディスカッション4: 人工股関節周囲感染 (PJI) に関する治療戦略-私はこう治療する-) 当科における人工股関節周囲感染に対する再置換術の成績. 第46回日本股関節学会学術集会. 宮崎, 10月.
- 18) Kimura T, Thorhauer ED, Kindig MW, Sangeorzan BJ, Ledoux WR. Peripheral neuropathy, claw toes, intrinsic muscle volume, and plantar aponeurosis thickness in diabetic feet. ORS (Orthopaedic Research Society) 2020 Annual Meeting. Phoenix, Feb.
- 19) 大谷卓也, 藤井英紀, 川口泰彦, 羽山哲生, 阿部敏臣, 高橋 基, 丸毛啓史. (シンポジウム2: Primary高位脱臼股に対する転子下短縮骨切術併用 THAの長期成績) 転子下斜め骨切りと S-ROM ステムを用いた大腿骨短縮骨切り併用 THAの成績. 第50回日本人工関節学会. 福岡, 2月.
- 20) Yamamoto S, Whyte T, Toen CV, Melnyk A, Shewchuk J, Street J, Crompton P, Oxland TR. The effect of posterior lumbar spinal surgery on passive stiffness of rat paraspinal muscles 13 weeks post-surgery. 20th Annual Scientific Conference of the Canadian Spine Society. Whistler, Feb.

IV. 著 書

- 1) Otani T, Kawaguchi Y. 16. Three-dimensional trochanteric osteotomy for slipped capital femoral epiphysis based on flexion osteotomy. In: Iyer KM, ed. Hip Preservation Techniques. Boca Raton: CRC Press, 2019. p.93-102.
- 2) 窪田 誠. part I : 必須基礎知識 病態: CT画像. 須田康文編. 外反母趾: 病態を理解し, 正しい治療選択ができる. 東京: メジカルビュー社, 2019. p.22-6.
- 3) 斎藤 充. 第5章: 炎症・代謝性疾患 骨粗鬆症. 大川 淳, 平田 仁編. 整形外科診療のためのガイドライン活用術. 東京: 中山書店, 2019. p.226-31.
- 4) 斎藤 充. 骨粗鬆症患者に対する人工膝関節全置換術 (インプラント周囲骨折を含む). 須藤啓広編. 骨粗鬆症患者に対する手術と成功の秘訣. 東京: メジカルビュー社, 2019. p.118-27.
- 5) 篠原 光, 曾雌 茂, 丸毛啓史. Part3: 匠が伝える MISTの奥義 MIS-long fixation 総論. 西良浩一, 石井 賢編. 匠が伝える低侵襲脊椎外科の奥義. 東京: メジカルビュー社, 2019. p.246-53.

V. その他

- 1) 舟崎裕記, 斎藤 充. II. 分担研究報告 6. 神経線維腫症I型患者の骨粗鬆症, 骨質劣化に対する治療薬の選択. 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30年度総括・分担研究報告書 2019; 24-5.
- 2) 杉山 肇, 天神彩乃, 中谷美都. 【解剖・疾患・手

術すべてマスター！ 整形外科器械出し・外回り最強マニュアル】(第2章) 股関節～大腿の手術 股関節鏡手術. オペナード 2020; 春季増刊: 117-28.

- 3) 斎藤 充. 【炉辺閑話 2020】EBMの誤解. 医事新報 2020; 4993: 35-6.
- 4) 松岡竜輝, 藤井英紀, 川口泰彦, 羽山哲生, 阿部敏臣, 高橋 基, 天神彩乃, 松下洋平, 大谷卓也, 丸毛啓史. THA術後にARMDと巨大血腫を併発し再置換にいたった1例. Hip Joint 2019; 45(1): 508-11.
- 5) 永峯佑二, 前田和洋, 宇高 潤, 湯川充人, 丸毛啓史. 上腕動脈損傷を伴った上腕骨骨幹部閉鎖骨折の1例. 慈恵医大誌 2019; 134(4): 63-7.

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
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出向中)</small>
講 師:	松本 賢芳	頭部外傷, 血管内治療 <small>(大森赤十字病院に出向中)</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>(大森赤十字病院に出向中)</small>
講 師:	寺尾 亨	機能外科, 脊椎脊髄疾患 <small>(厚木市立病院に出向中)</small>
講 師:	荒川 秀樹	血管内治療 <small>(大森赤十字病院に出向中)</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出向中)</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出向中)</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
講 師:	菅 一成	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、発生の子測および、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、これまでに免疫療法を行った患者の中でヒト白血球抗原(HLA)-A24: 02を有する症例の検体を用いて次世代シー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検索等を行い、新規診断技術や新規治療の開発等に向けた研究を行う計画である。

4. C-arm CT 術中画像診断に関する研究

附属病院の中央棟手術部に設置されている、C-arm CT Artis Pheno[®] (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

かになりつつある。したがって、髄液流通障害の改善は外科的治療の目的となるが、どの程度の流通障害が空洞形成に寄与しており、またどの程度流通障害を解除すれば、空洞縮小化が得られるのかは明らかでない。髄液流通障害を定量的に評価する事は困難であるが、キアリ奇形において髄液流通路の狭窄を来しているのは下垂した小脳扁桃と歯突起などによる腹側よりの圧迫である。術前のMRIよりこれらの程度が、大孔減圧術による空洞縮小効果に影響があるかを検討している。

V. 脊椎脊髄疾患

臨床活動においては、日本で最多の手術件数である脊髄空洞症をはじめ、各種脊椎変性疾患、脊髄腫瘍、血管内治療とリンクした脊髄血管障害など、多岐にわたり都内でも有数の症例を扱っている。また、整形外科との共同での手術も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、その臨床研究が国際学会（国際小児脳神経外科学会）の2004年学会賞及び2005年の国内学会賞（日本小

児神経外科学会)を受賞するに至っている。他の活動としては、国際小児脳神経外科学会、日本小児神経外科学会、日本神経内視鏡学会などにおいて活動を展開している。

「点検・評価」

脳および脊椎・脊髄疾患の教育、研究を担う脳神経外科学講座では、早くから脊椎・脊髄疾患の臨床、研究への取り組みを開始し、本邦において有数の施設へと成長した。これに加え、世界に先駆け2003年度に脳血管内治療センターを立ち上げ、世界初の開頭手術および血管内手術どちらにも対応できる手術室を開発し、最先端治療の教育・研究とその実施におおいに貢献している。国内でのその地位は確固たるものとなり、現在年間手術症例数は日本屈指を誇りながら、他に類を見ない特徴として、基礎的な研究がいずれも臨床に直結したものとなっていることである。動物実験施設においてブタ動脈瘤モデルを作成し、新規コイルやステントのトライアルおよびトレーニングを行うことや、他学との共同研究をもとにコンピューターシミュレーションを用いて、患者個々の病態に合わせたオーダーメイドの治療ができるようになってきている。また頭蓋底外科の分野では近年、下垂体腫瘍などの耳鼻咽喉科との共同で行う手術症例が増加し、内視鏡下頭蓋底手術に必要な周辺機器の開発・改良を行っている。さらに悪性神経膠腫の免疫療法は先進医療としての認可が期待されている。神経外傷、小児脳神経の研究・教育においても世界水準の研究が行われ成果を報告してきた。これらの成果は、教育にもおおいに生かされ、正確で新しい知識としてフィードバックされている。脊椎脊髄、脳血管内治療、神経内視鏡などの各学会認定の専門医を複数名擁し、本邦においてこれほどの高水準で脳神経外科のあらゆる分野を網羅出来ている講座は当大学において他にないと自負している。多様な難治疾患を抱える当講座にとって、細分化された疾患概念の研究を統合し、互いの研究成果を評価しあいながら共同で大きなプロジェクトを遂行していくことは、今日の研究・教育施設に従事する医師にとって必然的社会責任と考える。この姿勢を崩さない限り当講座の魅力はさらに発展し、引き続き有能な人材の確保を実現出来るものと確信する。

研究業績

I. 原著論文

1) [Suzuki T](#), Takizawa T, Kamio Y, Qin T, Hashimoto T, Fujii Y, [Murayama Y](#), Patel AB, Ayata C. Nonin-

vasive vagus nerve stimulation prevents ruptures and improves outcomes in a model of intracranial aneurysm in mice. *Stroke* 2019; 50(5) : 1216-23.

2) [Noiri M](#), [Asawa K](#), [Okada N](#), [Kodama T](#), [Murayama Y](#), [Inoue Y](#), [Ishihara K](#), [Ekdahl KN](#), [Nilsson B](#), [Teramura Y](#). Modification of human MSC surface with oligopeptide-PEG-lipids for selective binding to activated endothelium. *J Biomed Mater Res A* 2019; 107(8) : 1779-92.

3) [Nishimura K](#), [Otani K](#), Mohamed A, Dahmani C, [Ishibashi T](#), [Yuki I](#), [Kaku S](#), [Takao H](#), [Murayama Y](#). Accuracy of length of virtual stents in treatment of intracranial wide-necked aneurysms. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2019; 42(8) : 1168-74.

4) [Bijlenga P](#), [Morita A](#), [Ko NU](#), [Mocco J](#), [Morel S](#), [Murayama Y](#), [Wermer MJH](#), [Brown RD Jr](#), Unruptured Cerebral Aneurysms and SAH CDE Project Investigators. Common Data Elements for Subarachnoid Hemorrhage and Unruptured Intracranial Aneurysms: recommendations from the working group on subject characteristics. *Neurocrit Care* 2019; 30(Suppl.1) : 20-7.

5) [Maruyama F](#), [Tanaka T](#), [Kajiwara I](#), [Irie K](#), [Ishibashi T](#), [Tochigi S](#), [Hasegawa Y](#), [Murayama Y](#). Refractory de novo multiple cerebral aneurysms after radiotherapy and multistaged "open" surgical treatment for low-grade glioma during long-term follow-up: a case report and review of the literature. *World Neurosurg X* 2019; 3: 100031.

6) [Murayama Y](#), [Fujimura S](#), [Suzuki T](#), [Takao H](#). Computational fluid dynamics as a risk assessment tool for aneurysm rupture. *Neurosurg Focus* 2019; 47(1) : E12.

7) [Detmer FJ](#), [Hadad S](#), [Chung BJ](#), [Mut F](#), [Slawski M](#), [Juchler N](#), [Kurtcuoglu V](#), [Hirsch S](#), [Bijlenga P](#), [Uchiyama Y](#), [Fujimura S](#), [Yamamoto M](#), [Murayama Y](#), [Takao H](#), [Koivisto T](#), [Frösen J](#), [Cebral JR](#). Extending statistical learning for aneurysm rupture assessment to Finnish and Japanese populations using morphology, hemodynamics, and patient characteristics. *Neurosurg Focus* 2019; 47(1) : E16.

8) [Kato N](#), [Yuki I](#), [Ishibashi T](#), [Ikemura A](#), [Kan I](#), [Nishimura K](#), [Kodama T](#), [Kaku S](#), [Abe Y](#), [Otani K](#), [Murayama Y](#). Visualization of stent apposition after stent-assisted coiling of intracranial aneurysms using high resolution 3D fusion images acquired by C-arm CT. *J Neurointerv Surg* 2020; 12(2) : 192-6.

9) [Yuki I](#), [Ishibashi T](#), [Dahmani C](#), [Kato N](#), [Ikemura A](#), [Abe Y](#), [Otani K](#), [Kodama T](#), [Kan I](#), [Nishimura K](#), [Mu-](#)

- rayama Y. Combination of high-resolution cone beam computed tomography and metal artefact reduction software : a new image fusion technique for evaluating intracranial stent apposition after aneurysm treatment. *BMJ Case Rep* 2019 ; 12(9) : e230687.
- 10) Watanabe K, Zomorodi AR, Labidi M, Satoh S, Froelich S, Fukushima T. Visualization of dark side of skull base with surgical navigation and endoscopic assistance : extended petrous rhomboid and rhomboid with maxillary nerve-mandibular nerve vidian corridor. *World Neurosurg* 2019 ; 129 : e134-45.
 - 11) Ikemura A, Yuki I, Otani K, Ishibashi T, Dahmani C, Ebara M, Abe Y, Kajiwara I, Watanabe M, Murayama Y. Evaluation of balloon test occlusion before therapeutic carotid artery occlusion : flat detector computed tomography cerebral blood volume imaging versus single-photon emission computed tomography. *World Neurosurg* 2020 ; 133 : e522-8.
 - 12) Abe Y, Yuki I, Otani K, Shoji T, Ishibashi T, Murayama Y. Agreement of intracranial vessel diameters measured on 2D and 3D digital subtraction angiography using an automatic windowing algorithm. *J Neuroradiol* 2019 Sep 26. [Epub ahead of print]
 - 13) Pan J, Chartrain AG, Scaggiante J, Spiotta AM, Tang Z, Wang W, Pradilla G, Murayama Y, Mori R, Mocco J, Kellner CP. A compendium of modern minimally invasive intracerebral hemorrhage evacuation techniques. *Oper Neurosurg (Hagerstown)*. 2020 ; 18(6) : 710-20. Epub 2019 Oct 18.
 - 14) Kan I, Ishibashi T, Sakuta K, Fujimura S, Yuki I, Kaku S, Kodama T, Kato N, Nishimura K, Aoki K, Sasaki Y, Karagiozov K, Murayama Y. Preoperative light transmission aggregometry values predict for thromboembolic complications after stent-assisted coil embolization. *World Neurosurg* 2020 ; 134 : e731-8.
 - 15) Suzuki T, Takao H, Rapaka S, Fujimura S, Ioan Nita C, Uchiyama Y, Ohno H, Otani K, Dahmani C, Mihalef V, Sharma P, Mohamed A, Redel T, Ishibashi T, Yamamoto M, Murayama Y. Rupture risk of small unruptured intracranial aneurysms in Japanese adults. *Stroke* 2020 ; 51(2) : 641-3.
 - 16) Hatano K, Kawamura D, Ohashi H, Hamaguchi T, Hattanmaru Y, Tani S, Murayama Y. Total Spinal epidural "blood patch" application through a Racz catheter in spontaneous intracranial hypotension. *World Neurosurg* 2020 ; 135 : 131-4.
 - 17) Ikemura A, Ishibashi T, Otani K, Yuki I, Kodama T, Kan I, Kato N, Murayama Y. Delayed leukoencephalopathy : a rare complication after coiling of cerebral aneurysms. *AJNR Am J Neuroradiol* 2020 ; 41(2) : 286-92.
 - 18) Inada M, Shindo M, Kobayashi K, Sato A, Yamamoto Y, Akasaki Y, Ichimura K, Tanuma SI. Anticancer effects of a non-narcotic opium alkaloid medicine, papaverine, in human glioblastoma cells. *PLoS One* 2019 ; 14(5) : e0216358.
 - 19) Inada M, Sato A, Shindo M, Yamamoto Y, Akasaki Y, Ichimura K, Tanuma SI. Anticancer non-narcotic opium alkaloid papaverine suppresses human glioblastoma cell growth. *Anticancer Res* 2019 ; 39(12) : 6743-50.
 - 20) Takami H, Fukuoka K, Fukushima S, Nakamura T, Mukasa A, Saito N, Yanagisawa T, Nakamura H, Sugiyama K, Kanamori M, Tominaga T, Maehara T, Nakada M, Kanemura Y, Asai A, Takeshima H, Hirose Y, Iuchi T, Nagane M, Yoshimoto K, Matsumura A, Kurozumi K, Nakase H, Sakai K, Tokuyama T, Shibui S, Nakazato Y, Narita Y, Nishikawa R, Matsutani M, Ichimura K. Integrated clinical, histopathological, and molecular data analysis of 190 central nervous system germ cell tumors from the iGCT Consortium. *Neuro Oncol* 2019 ; 21(12) : 1565-77.
 - 21) Takami H, Fukushima S, Aoki K, Satomi K, Narumi K, Hama N, Matsushita Y, Fukuoka K, Yamasaki K, Nakamura T, Mukasa A, Saito N, Suzuki T, Yanagisawa T, Nakamura H, Sugiyama K, Tamura K, Maehara T, Nakada M, Nonaka M, Asai A, Yokogami K, Takeshima H, Iuchi T, Kanemura Y, Kobayashi K, Nagane M, Kurozumi K, Yoshimoto K, Matsuda M, Matsumura A, Hirose Y, Tokuyama T, Kumabe T, Ueki K, Narita Y, Shibui S, Totoki Y, Shibata T, Nakazato Y, Nishikawa R, Matsutani M, Ichimura K. Intracranial Germ Cell Tumor Genome Analysis Consortium (the iGCT Consortium). Intratumoural immune cell landscape in germinoma reveals multipotent lineages and exhibits prognostic significance. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2020 ; 46(2) : 111-24.
 - 22) Shiozaki S, Otani T, Fujimura S, Takao H, Wada S. Computational modeling of braided-stent deployment for interpreting the mechanism of stent flattening. *Int J Numer Method Biomed Eng* 2020 Mar 25. [Epub ahead of print]
 - 23) Tamura R, Tanaka T, Morimoto Y, Kuranari Y, Yamamoto Y, Takei J, Murayama Y, Yoshida K, Sasaki H. Alterations of the tumor microenvironment in glioblastoma following radiation and temozolomide with or without bevacizumab. *Ann Transl Med* 2020 ; 8(6) : 297.

- 24) Kawasaki T, Fujitsu K, Ichikawa T, Miyahara K, Okada T, Tanino S, Uriu Y, Tanaka Y, Watanabe N, Yuda K. Superior oblique myokymia: a case report of surgical treatment, review of the literature, and consideration of surgical approach. *World Neurosurg* 2019; 131: 197-9.
- 25) Dengler J, Rüfenacht D, Meyer B, Rohde V, Endres M, Lenga P, Uttinger K, Rücker V, Wostrack M, Kursumovic A, Hong B, Mielke D, Schmidt NO, Burkhardt JK, Bijlenga P, Boccardi E, Cognard C, Heuschmann PU, Vajkoczy P, on behalf of the Giant Intracranial Aneurysm Study Group (Lenga P, Dengler J, Vajkoczy P, Endres M, Bauknecht HC, Bohner G, Liebig T, Wiener E, Heuschmann PU, Rücker V, Uttinger K, Gläsker S, Klingler JH, Scheiwe C, Van Velthoven V, Zentner J, Durner G, König R, Pedro MT, Wirtz R, Fiss I, Kombos T, Guhl S, Schroeder HWS, Strowitzki M, Eicker S, Steiger H, Turowski B, Abdulazim A, Etmnanan N, Haenggi D, Kalf R, Walter J, Brawanski A, Schebesch KM, Ardeshiri A, Sure U, Wrede K, Schmidt NO, Regelsberger J, Westphal M, Mielke D, Rohde V, Hosch H, Moskopp D, Hohaus C, Meisel HJ, Lehmborg J, Meyer B, Wostrack M, Ganslandt O, Hopf N, Musahl C, Graewe A, Meier U, Hong B, Krauss J, Nakamura G, Grote A, Güresir E, Schramm J, Simon M, Vatter H, Kursumovic A, Rath SA, Boxhammer E, Hoffmann KT, Diepers M, Fandino J, Marbacher S, Familiari P, Raco A, Bijlenga P, Schaller K, Gruber A, Knosp E, Wang WT, Rüfenacht DA, Wanke I, Boccardi E, Piano M, Hernesniemi J, Lehecka M, Niemelä M, Nurminen V, Burkhardt JK, Bozinov O, Maldaner N, Regli L, Eliava SS, Shekhtman OD, Helthuis J, Van Doormaal T, Van der Zwan A, Dammers R, Dirven CMF, Cognard C, Gawlitza M, Guenego A, Fiedler J, Kato N, Murayama Y, Dabus G, Linfante I, Starosciak AK, Miran MS, Suri MFK). Giant intracranial aneurysms: natural history and 1-year case fatality after endovascular or surgical treatment. *J Neurosurg* 2019 Dec 6. [Epub ahead of print]
- 3) 石井雄道, 森 良介, 大村和弘, 鴻 信義, 村山雄二. 解剖を中心とした脳神経手術手技 内視鏡下経鼻手術における解剖に基づいた手術と工夫. *Neurol Surg* 2019; 47(6): 619-27.
- 4) Tamura R, Tanaka T, Akasaki Y, Murayama Y, Yoshida K, Sasaki H. The role of vascular endothelial growth factor in the hypoxic and immunosuppressive tumor microenvironment: Perspectives for therapeutic implications. *Med Oncol* 2019; 37(1): 2.
- 5) Ohara K, Sato T, Mitsumura H, Arai A, Komatsu T, Sakai K, Kawamura D, Ohashi H, Ishibashi T, Murayama Y, Iguchi Y. Ultrasound can detect alternating vertebral artery occlusions due to hangman fracture. *Neurol Clin Neurosci* 2020; 8(4): 168-8. Epub 2020 Mar 24.
- 6) 寺尾 亨, 石井卓也, 齊藤江美子, 加藤直樹, 佐々木雄一, 府賀道康, 佐藤邦智, 中山陽介, 谷 諭, 村山雄一. 【胸郭出口症候群の診断と治療】外傷性胸郭出口症候群の診断・治療. *関節外科* 2019; 38(10): 50-7.
- 7) 大橋洋輝, 川村大地, 波多野敬介, 磯島 晃, 谷 諭, 村山雄一, 阿部俊昭. 【上位頸椎疾患に対するアプローチ-病態・診断・治療】Chiari I型奇形による脊髓空洞症の外科治療. *脊椎脊髄ジャーナル* 2019; 32(3): 209-16.
- 8) 大橋洋輝. イラストレイテッド・サージェリー 手術編 Chiari I型奇形に対する大孔部減圧術・小脳扁桃切除術. *脊椎脊髄ジャーナル* 2019; 32(11): 961-6.
- 9) 大橋洋輝, 谷 諭. 神経疾患治療ノート 脊髓空洞症. *Clin Neurosci* 2019; 37(8): 1024-6.

III. 学会発表

II. 総 説

- 1) 村山雄一, 菅 一成. 【脳血管内治療の State-of-Art】脳動脈瘤 コイルの種類と使い分け. *Clin Neurosci* 2019; 37(10): 1190-2.
- 2) 田中俊英, 田村亮太. 【がん免疫の効果を左右する腫瘍血管と免疫環境】神経膠芽腫の腫瘍微小環境における腫瘍血管新生と免疫抑制. *実験医* 2019; 37(19): 3226-34.
- 3) 寺尾 亨, 加藤直樹, 石井卓也, 佐々木雄一, 府賀道康, 中山陽介, 佐藤邦智, 谷 諭, 村山雄一. (口頭) Tarlov cyst の手術方法. 第 34 回日本脊髄外科学会. 札幌. 6月.
- 4) 大橋洋輝, 川村大地, 波多野敬介, 長島弘泰, 谷 諭, 村山雄一. (口頭) Laminoplasty Basket2 を用いた頸椎椎弓形成術の初期成績. 第 34 回日本脊髄外科学会.

札幌, 6月.

- 5) 石井雄道, 森 良介, 大村和弘, 川村大地, 渡邊健太郎, 鴻 信義, 村山雄一. (メインシンポジウム4: 術後髄液漏・感染の予防と対応) 内視鏡下経鼻頭蓋底手術における術後髄液漏の克服, 第31回日本頭蓋底外科学会, 神戸, 7月.
- 6) 森 良介, 石井雄道, 大村和弘, 川村大地, 鴻 信義, 村山雄一. (口頭) 前頭蓋底手術における頭蓋底再建-頭蓋底硬性再建の variation-, 第31回日本頭蓋底外科学会, 神戸, 7月.
- 7) 石井雄道, 大村和弘, 森 良介, 渡邊健太郎, 川村大地, 蠣崎昭太, 鴻 信義, 村山雄一. (シンポジウム3: 頭蓋底外科手術の Pros & Cons) 嗅神経芽細胞腫に対する耳鼻科・脳外科合同チームによる手術の有効性, 日本脳神経外科学会第78回学術総会, 大阪, 10月.
- 8) 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. (ポスター) 神経膠芽腫に対する放射線・テモゾロミド治療後の腫瘍免疫・腫瘍微小環境への影響~ベバシマブとの比較~, 日本脳神経外科学会第78回学術総会, 大阪, 10月.
- 9) 児玉智信, 寺村祐二, 中井隆介, 有馬祐介, 種村 浩, 東 高志, 菅 一成, 石橋敏寛, 村山雄一. (ポスター) 非磁性合金からイメージング造影剤の開発基礎研究から安全性評価試験世界初ステントイメージング造影剤の開発経験を通じて, 日本脳神経外科学会第78回学術総会, 大阪, 10月.
- 10) 荒川秀樹, 佐野 透, 橋本啓太, 館林太郎, 小田彩加, 松本賢芳, 磯島 晃, 村山雄一. (ポスター) ガイディングカテーテル誘導時間の血栓回収療法に及ぼす影響の検討, 日本脳神経外科学会第78回学術総会, 大阪, 10月.
- 11) 武井 淳, 波多野敬介, 村山雄一. (口頭) ウェブ会議システムを利用したオンライン抄読会の開催-医療界に押し寄せる働き方改革の中で何ができるのか-, 日本脳神経外科学会第78回学術総会, 大阪, 10月.
- 12) 波多野敬介, 川村大地, 大橋洋輝, 谷 諭, 村山雄一. (シンポジウム5: 脊髄腫瘍の治療最前線) 当院における脊髄腫瘍手術成績, 日本脳神経外科学会第78回学術総会, 大阪, 10月.
- 13) 村山雄一. (アフタヌーンセミナー7) 脳動脈瘤治療-Good Outcomeを得るために必要なこと-, 第35回日本脳神経血管内治療学会学術総会, 福岡, 11月.
- 14) 石橋敏寛, 菅 一成, 結城一郎, 丸山史晃, 加藤直樹, 児玉智信, 西村健吾, 蠣崎昭太, 長山剛太, 村山雄一. (シンポジウム18: 硬膜内内頸動脈瘤に対する flow diverter stent (安全性と有用性)) Pipeline embolization device (PED) 留置の安全な治療戦略, 第

35回日本脳神経血管内治療学会学術総会, 福岡, 11月.

- 15) 菅 一成, 石橋敏寛, 作田健一, 藤村宗一郎, 結城一郎, 郭 樟吾, 児玉智信, 加藤直樹, 西村健吾, 青木 建, 佐々木雄一, 村山雄一. (シンポジウム10: ステント併用脳動脈瘤塞栓術後の抗血栓療法) ステント併用コイル塞栓術における血小板凝集能検査の有用性, 第35回日本脳神経血管内治療学会学術総会, 福岡, 11月.
- 16) 柳澤隆昭, 本多隆也, 山岡正慶, 秋山政晴, 福岡諒平, 鈴木智成, 安達淳一, 三島一彦, 西川 亮, 増本愛, 野中雄一郎, 武井 淳, 森 良介, 石井雄道, 赤崎安晴, 村山雄一. (アフタヌーンセミナー1: (英語) Pediatric Brain Tumor) 小児非典型的脳幹部腫瘍の診断・治療と転帰, 第37回日本脳腫瘍学会学術集会, 七尾, 12月.
- 17) 赤崎安晴, 武井 淳, 鎌田裕子, 山本洋平, 森 良介, 田中俊英, 柳澤隆昭, 村山雄一. (シンポジウム3: (英語) Adult Clinical Trials) Lower grade glioma に対する樹状細胞免疫療法の有効性, 第37回日本脳腫瘍学会学術集会, 七尾, 12月.
- 18) Maruyama F, Ishibashi T, Kan I, Kato N, Kodama T, Murayama Y. (Oral) Endovascular approach through direct carotid exposure for treatment of unruptured intracranial aneurysms. WFITN 2019 (15th congress of the World Federation of Interventional and Therapeutic Neuroradiology). Napoli, Oct.
- 19) Watanabe K. (Oral) Access corridor for intentionally target devascularization of feeding arteries of the petroclival meningioma. 30th Annual Meeting of the North American Skull Base Society (NASBS). Texas, Feb.
- 20) Kan I. (Poster) Usability of light transmission aggreometry before stent-assisted coil embolization of unruptured intracranial aneurysms. International Stroke Conference 2020. Los Angeles, Feb.

IV. 著 書

- 1) 柳澤隆昭. Ⅲ. 脳腫瘍 放射線治療, 化学療法: 小児. 松谷雅生, 田村 晃, 藤巻高光, 森田明夫編. 脳神経外科周術期管理のすべて, 東京: メジカルビュー社, 2019. p.279-300.
- 2) Tamura R, Tanaka T, Sasaki H. Chapter 1: Development and perspectives of histopathological findings of glioblastoma treated by bevacizumab, Chapter 3: Surgical wound management following craniotomy with attention to bevacizumab therapy. In: Berhardt LV, ed. Advances in Medicine and Biology. Vol. 140. New York: Nova Publishers, 2019. p.1-37, 48-61.

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 (がん・感染症センター都立駒込病院に outward)	乳房再建
准 教 授	野嶋 公博 (千葉西総合病院に outward)	乳房再建
准 教 授	石田 勝大	頭頸部再建
講 師	岸 慶太	頭頸部再建
講 師	富田 祥一 (JCHO東京新宿メディカルセンターに outward)	乳房再建
講 師	西村 礼司	手外科

教育・研究概要

I. 頭蓋顎顔面外科

2019年度の耳鼻咽喉科との合同手術による外鼻・鼻中隔形成術は80症例を超えた。第3代教授の栗原邦弘先生が開発された鼻への半切肋骨移植を応用して、鼻中隔軟骨の高度の変形にも対応できる手術法を開発し、2019年の第58回日本鼻科学会総会・学術講演会でその有用性と欠点について報告した。2019年9月1日には第4回のRhinoplasty Seminarを慈恵医大で開催した。2019年10月開催の第37回日本頭蓋顎顔面外科学会においてAsian Rhinoplasty Symposiumでの発表の機会を得て、Dean Toriumiほか国内の著名な美容外科医とともに有意義な議論ができた。2020年2月開催の第25回日本形成外科手術手技学会において宮野助教がレーザー光グリッドを用いた体表面立体形状の可視化法について発表し最優秀演題賞を受賞した。その他、外鼻手術に関する詳細は別項目を参照されたい。

有限要素解析を用いた頬骨骨折の治療戦略として、龍谷大学(滋賀)の田原大輔准教授との共同研究に着手した。2019年4月は龍谷大学で、可能な限り臨床に近いプレートモデルの作成を目指し、1. 荷重条件の設定, 2. 骨周とプレートにかかる応力分布の計測, 3. マイクロCTでの撮影, 4. 光学的3Dスキャナーで立体構造把握, 5. 顔面骨の骨密度分布の資料の収集等について今後の方針を議論した。顔面骨固定プレートの力学的特性評価と構造最適設計, 固定プレートにかかる応力分布の差とプレート周囲の骨の応力分布の解析結果, FEMAP(引張)の解析結果を検討している。

2019年11月にはタイのチュラロンコン大学解剖学教室で新鮮凍結遺体を用いた手術解剖実習が開催され、慈恵の3名の参加者と出席し、講演と手術解剖の実演の機会を得た。通常は見ることできない部位を確認でき今後の手術に大変役立つ経験となった。AOCMF(AO頭蓋顎顔面領域)業務として、宮脇教授は2019年6月に台北で行われたManagement of Facial Trauma CourseにFacultyとして参加した。

昨年のAOCMF顔面骨折治療の教科書の翻訳に引き続き、本年度も教科書の翻訳の機会があり、『顔面骨への手術アプローチ』(原著『Surgical Approach to the Facial Skeleton』)を出版した。分担翻訳者5名の中で当講座からは宮脇教授と積山助教の2名が担当し2019年10月に初版発行となった。

II. 鼻弁狭窄の概念の普及と非侵襲的客観的検査法の確立

鼻閉の治療は投薬治療から始まり、奏功しない症例で下鼻甲介手術や鼻中隔湾曲症矯正術手術を行う。しかし、術後も鼻閉が残存する患者は少なくなく、その原因として鼻弁狭窄が半数を超えることが分かってきた。この鼻弁狭窄という病態は耳鼻咽喉科医でも知る者が少なく、既在の鼻閉の評価法では正常値とされ、世界的にも客観的な評価法が存在しないため、潜在的に未治療の鼻閉で苦しむ患者も少なくない。

本研究は、鼻弁狭窄の客観的な評価法を確立することを目的とする。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計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年度からは、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症例を増やし、現在は柏病院の症例も含め検討している。

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円/3年間)を獲得し、日本頭蓋顎顔面外科学会誌(2019;34(3):103-9)で中間報告した。

III. 手外科・四肢先天異常

学会発表として、シンポジウム:手外科研究所・手外科専門教室における臨床と研究の最前線, Bilhaunt変法の長期治療成績, プロジェクションマッ

ピングによる手外科手術支援を報告した。The JIK-EI HAND FORUM は、手外科センターを中心に本年度も開催された。関東上肢先天異常症例検討会を年2回開催され、関東地方に在住する手外科医師が先天異常症例の診断や術式について活発な討論を行った。西村講師が2020年度、「先天異常手の治療戦略に客観性と再現性をもたらす動作解析」というテーマで文部科学省科学研究費補助金（若手研究）を獲得した。

IV. 頭頸部再建領域、顔面神経麻痺疾患の臨床研究

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り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っている。

1. 頭頸部ドレーン抜去時期に関する合併症調査（プロスペクティブに再調査中）
2. 舌半切皮弁再建後の機能調査（論文報告中）
3. 咽喉頭全摘後の前外側大腿皮弁再建後の成績（論文報告中）
4. 皮弁採取部ドナー再調査（学会再報告、論文報告中）
5. 上歯肉、口蓋部再建の機能調査（再調査中）
6. プロボックスの成績（論文化済み）
7. 頭頸部ドレーン培養と周術期合併症の関連（学会再報告中、今後論文化検討）

上記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済みである。

V. 顔面神経麻痺の治療戦略と臨床研究

顔面神経麻痺に関しては、従来の顔面神経麻痺に対する動的・静的再建に加えて、陈旧性顔面神経麻痺だけでなく動的再建後のボツリヌストキシン治療も積極的に行っている。また、今年度より耳鼻咽喉科と合同でのリハビリテーションを開始した。

顔面神経麻痺の臨床研究では、従来の柳原法を始めとした主観的評価法でなく、新たな客観的評価法の試みとして人工知能などのコンピューター情報解析を用いて、従来の主観的評価法と比較してどの程度再現性に優れているかを解析明確化し、今後の臨床応用に向けて検証する。

VI. 先天性色素性母斑に対する集学的治療の確立

単純切除が困難な症例に対する治療の確立を目指す。現在、切除術に早期からLASER治療やキュレツ

テージを組み合わせる治療を行っている。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現在臨床研究試験を行っている。

VII. 刺青・アートメイクに対するMRI検査の影響

日本において乳癌は、女性の悪性新生物罹患率が最も高く、近年では乳房再建の需要も高まっている。乳輪乳頭への刺青・アートメイクは大きさ、形状、色調を自由に調整でき、またドナーを必要としない手法として乳輪乳頭再建へ応用され、その重要性は高い。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。

VIII. 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

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おり、現在論文を投稿中である。

IX. プロジェクションマッピング

小型レーザープロジェクターを用いたプロジェクションマッピングによる術前評価の開発を引き続き行っている。穿通枝皮弁における栄養血管や、四肢、顔面骨骨折の骨折線の画像を体表面に投影することで、体内の構造を透視するように認識する事が可能となる。拡張現実（Augmented Reality）技術の一種として、非常に有用性、将来性を感じている。

本年度は学内研究奨励費を獲得し、core deviceであるレーザープロジェクターの複数台の確保と、各種周辺機器の充実を図ることが出来た。赤石助教は第62回形成外科学会総会・学術集会、第34回東日本手外科研究会では口頭で発表し、後者においては「主題1：手外科における新しい試み 最優秀賞」を受賞した。

今後の課題としては、本技術のような視点依存型deviceの誤差測定の標準化を図り、実臨床での誤差測定と、3Dモデルを利用した誤差測定を行うことを計画している。

またモアレトポグラフィとレーザー水準器に着想を得た、外鼻形状の新しい可視化法の開発に取り組んでいる。この方法は鼻中隔外鼻形成術の術前・術中評価を目的とし、小型レーザープロジェクターを用いて患者の顔面にレーザー光グリッドを投影し、外鼻の形態を簡便かつリアルタイムに表現することができる。今後は専用機器や投影条件を画一化するためのソフトウェアや装置を開発し、周辺技術の研究を進める予定である。また、外鼻形成だけでなく立体形状の評価を必要とする乳房再建等に応用したいと考えている。また本研究は学内の2020年度医学研究科研究推進費に採択され、これまでの研究成果を第25回日本形成外科手術手技学会で宮野助教が報告し、最優秀演題賞を受賞した。

X. ケロイド・肥厚性瘢痕ガイドライン作成

ケロイド班班長として担当した。ケロイドと肥厚性瘢痕の鑑別は問題で今後鑑別評価基準の確立は重要である。論文の中にはケロイドの定義が不明確なものもあるが、論文評価基準に準じエビデンスの高い報告は採用した。治療はステロイド貼付を初期治療とし、必要に応じてステロイド注射を行い、補助療法として内服や圧迫が有効と考える。治療抵抗性の症例は専門施設での手術、放射線、レーザー治療となるが、多くの専門施設で併用療法がおこなわれている。これら専門的な治療および併用療法の選択に関しては今後の報告が望まれる。一方、人種によるケロイド関連遺伝子の解析、細胞にかかる物理的的刺激と細胞間伝達物質の関係解明は今後の展望である。

XI. 自家組織による乳房再建

乳房再建に関しては、温存治療後の全摘に対する再建の検討、両側再建の検討、NSM(ASM)に対する再建の検討、NSM後の乳頭変位の予防法の開発、一次再建後の断端陽性例の対応、健側 touch

up手術の検討などを行っている。

「点検・評価」

基礎研究、臨床研究ともに単年度の研究テーマではなく、継続的な研究を行っている。再現性のある研究方法を確立するとともに、臨床への応用を常に考慮して研究計画を作成する。関連するさまざまな学術集会に発表すると同時に、学術雑誌への論文投稿を行い、研究のレベルは着実に向上している。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Iimura J, Miyawaki T, Kikuchi S, Tsumiyama S, Mori E, Nakajima T, Kojima H, Otori N. A new "J septoplasty" technique for correction of mild caudal septal deviation. *Auris Nasus Larynx* 2020; 47(1): 79-83.
- 2) Nishimura R, Wright L, Seitz WH Jr. augmented external fixation of ulnar carpometacarpal joint fracture dislocations. *Tech Hand Up Extrem Surg* 2019; 23(2): 84-7.
- 3) Tsumiyama S, Umeda G, Ninomiya K, Miyawaki T. Use of Unsintered hydroxyapatite and poly-L-lactic acid composite sheets for management of orbital wall fracture. *J Craniofac Surg* 2019; 30(7): 2001-3.
- 4) Kodaira S, Fukumoto K. Use of distal hypothermic perforator free flaps for pulp defects. *J Hand Surg Asian Pac Vol* 2020; 25(1): 20-5.
- 5) 瀧之上祐子, 谷口浩一郎, 寺尾保信, 江草 豪, 藤井海和子. 乳頭温存乳房切除術における乳頭乳輪の頭側偏位に対する新しい予防法 ハイドロコロイドドレッシングを用いた乳房シーネ. *Oncoplast Breast Surg* 2019; 4(4): 113-9.
- 6) 藤田吉彦, 石田勝大, 岸 慶太, 波田野智架, 吉田拓磨, 宋 有奈, 坊 英明, 宮脇剛司. 頸部縦隔瘻孔を併発した頸部壊死性筋膜炎に対し広背筋皮弁再建を行った1例日形会誌 2020; 40(1): 12-8.
- 7) 石田勝大, 兒玉浩希, 岸 慶太, 宮脇剛司. 咽頭喉頭全摘後の前外側大腿皮弁による再建形成外科 2020; 63(3): 370-8.

II. 総 説

- 1) 福本恵三. 【形成外科の治療指針 update 2019】四肢疾患 滑液嚢腫. *形成外科* 2019; 62(増刊): S168.
- 2) 福本恵三. 【形成外科の治療指針 update 2019】四肢疾患 グロムス腫瘍. *形成外科* 2019; 62(増刊): S169.
- 3) 積山真也, 細川 悠, 宮脇剛司. 【鼻の再建外科】

鼻の機能改善を考慮した外鼻形成術. 鼻の機能改善を考慮した外鼻形成術. PEPARS 2019: 153: 39-49.

- 4) 西村礼司, 松浦慎太郎, 宮脇剛司. 【形成外科の治療指針 update 2019】四肢疾患 合指(趾)症, 多指(趾)症. 形成外科 2019: 62(増刊): S152.
- 5) 西村礼司, 松浦慎太郎, 宮脇剛司. 【形成外科の治療指針 update 2019】四肢疾患 握り母指. 形成外科 2019: 62(増刊): S155.
- 6) 西村礼司, 松浦慎太郎, 宮脇剛司. 【形成外科の治療指針 update 2019】四肢疾患 屈指症. 形成外科 2019: 62(増刊): S156.
- 7) 西村礼司, 松浦慎太郎, 宮脇剛司. 【形成外科の治療指針 update 2019】四肢疾患 骨軟骨腫(外骨腫), 内軟骨腫. 形成外科 2019: 62(増刊): S170.
- 8) 小平 聡, 福本恵三. 【形成外科の治療指針 update 2019】外傷 四肢損傷 手の熱傷(ヒートプレス損傷). 形成外科 2019: 62(増刊): S35

III. 学会発表

- 1) 宮脇剛司. (教育講演) 小児治療にも患者参加型の機会を - 複数回手術に臨む巨大母斑の患者支援から学ぶ -. 第8回日本小児診療多職種研究会. 静岡, 2月.
- 2) 福本恵三. (シンポジウム: 先天異常の治療, 長期経過観察例) 裂手症の治療. 第92回日本整形外科学会学術総会. 横浜, 5月.
- 3) 牧野陽二郎. (シンポジウム4: 口腔癌に対する挑戦的治療戦略) 咽頭温存の現状と課題. 第43回日本頭頸部癌学会. 金沢, 6月.
- 4) 二ノ宮邦稔. (ガイドラインシンポジウム: ケロイド1) 肥厚性瘢痕. 第11回日本創傷外科学会総会・学術集会. 長崎, 7月.
- 5) 宮脇剛司, 川端優也, 積山真也, 飯村慈朗. (特別企画2 (英語セッション): Asian rhinoplasty) Treatment of caudal septal deviation in Asian- Importance of adjusting the length the caudal septum. 第37回日本頭蓋顎顔面外科学会学術集会. 東京, 10月.
- 6) 石田勝大, 平山晴之, 兒玉浩希, 岸 慶太, 宮脇剛司. (シンポジウム10: 「上顎再建」私の流儀: 皮弁, 再建 buttress, 移植床血管をどう選択する?) 上顎部の血管柄付き骨再建に挑む. 第37回日本頭蓋顎顔面外科学会学術集会. 東京, 10月.
- 7) 西村礼司. (シンポジウム4: 手外科研究所・手外科専門教室における臨床と研究の最前線) 大学附属病院における手外科センターの役割. 第28回日本形成外科学会基礎学術集会. 仙台, 11月.
- 8) 松浦慎太郎, 西村礼司, 赤石 渉, 仲 謙. 橈尺側母指が低形成な母指多指症の治療方針と術後成績. 第30回日本小児整形外科学会学術集会. 大阪, 11月.
- 9) 牧 昌利. (口頭) 下腿難治性潰瘍に対する細胞外マトリックスグラフト (OASIS[®]) の使用経験. 第62回日本形成外科学会総会・学術集会. 札幌, 5月.
- 10) 富田祥一. (口頭) 眉毛・アイラインへのアートメイクに関する合併症と満足度調査. 第62回日本形成外科学会総会・学術集会. 札幌, 5月.
- 11) 藤本雅史. (口頭) 当院での鼻中隔延長術における肋軟骨採取～合併症から疼痛コントロールまで～. 第62回日本形成外科学会総会・学術集会. 札幌, 5月.
- 12) 赤石 渉. (口頭) 小型レーザープロジェクターを使用した簡易プロジェクションマッピングによる術前評価. 第62回日本形成外科学会総会・学術集会. 札幌, 5月.
- 13) Nisimura R. Augmented mini external fixation provides biomechanically stable support of ulnar sided CMC fracture dislocation. The 14th Triennial Congress of the International Federation of Societies for Surgery of the Hand (IFSSH) and 11th Triennial Congress of the International Federation of Societies for Hand Therapy (IFSHT). Berlin, June.
- 14) Kishi K. A simple way to measure glucose and lactate values during free flap head and neck reconstruction surgery. WSRM 2019 (10th Congress of World Society for Reconstructive Microsurgery). Bologna, June.
- 15) Wiederkehr I. (Poster) Swelling of the external nose after septorhinoplasty-3D imaging analysis. 7th Biennial Congress of the ADT (Advanced Digital Technology in Head & Neck Reconstruction). Tokyo, June.
- 16) 森山 壮, 牧野陽二郎, 吉田打磨, 川端優也, 永井啓太, 宮脇剛司. (口頭) アクアフィリング[®]・アクアリフト[®]注入による豊胸術後の除去方法について. 第42回日本美容外科学会総会. 浦安, 10月.
- 17) 積山真也, 宮脇剛司, 飯村慈朗, 森 恵莉, 鴻 信義. (口頭) 3Dカメラを利用した鼻弁狭窄の客観的評価. 第58回日本鼻科学会総会・学術講演会. 東京, 10月.
- 18) 平山晴之, 石田勝大, 岸 慶太, 兒玉浩希, 宮脇剛司. (口頭) 頭頸部癌手術の適切なドレーン管理は? 第46回日本マイクロサージャリー学会学術集会. 東京, 11月.
- 19) 宮野千草, 赤石 渉, 川端優也, 積山真也, 宮脇剛司. (口頭) レーザー光グリッドを用いた体表面立体形状の可視化法. 第25回日本形成外科手術手技学会. 浜松, 2月.
- 20) 小森 成. 2019年度日本矯正歯科学会ホームページ倫理審査について. 第15回九州矯正歯科学会学術大会. 熊本, 2月.

IV. 著 書

- 1) 寺尾保信, 去川俊二. ストーリーで身につく外科ゼンズ: スキマ時間でスキル MAX! 東京: 克誠堂出版, 2019.
- 2) 宮脇剛司, 渡辺頼勝. 第3章: 鼻の手術 6. 斜鼻形成術. 大慈弥裕之, 小室祐造編. 美容医療: 形成外科治療手技全書Ⅶ. 東京: 克誠堂出版, 2019. p.144-54.
- 3) 宮脇剛司. 第3章: 鼻の手術 7. 短鼻形成術. 大慈弥裕之, 小室祐造編. 美容医療: 形成外科治療手技全書Ⅶ. 東京: 克誠堂出版, 2019. p.155-61.
- 4) 積山真也, 宮脇剛司訳. 第2部: 眼窩周囲の切開 4. 上眼窩眉毛アプローチ. Ellis E III, Zide M 著, 下郷和雄監訳. 顔面骨への手術アプローチ. 東京: 医学書院, 2019, p.67-70.

V. その他

- 1) 福原達郎, 小森 成, 福原恵美. 矯正歯科治療開始時期に関する疑問 複説「中学生の頃がいい」50年後に発見された真実. 歯界展望 2019; 134(1): 178-81.

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:	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:	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:	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
講 師:	中村 賢 <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. 小児心筋保護法の基礎的研究

1) Del Nido 心筋保護法の安全許容虚血時間確立する目的で, in vivo のプタ人工心肺モデルを用いて del Nido 液による一回投与心筋保護 (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タル), 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) と比較検討した。この結果, del Nido 液の安全虚血時間は左室収縮機能の観点から 90 分, また拡張機能の保持に関して 120 分であることが明らかになった。

2) さらに本邦では 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 ヶ月の piglet10 頭を用いた前述の実験系にて original del Nido 液と比較検討し同等以上の心筋保護効果を実

証した。

2. 心臓刺激伝導路の3D再構築法の開発

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 SPring8 における位相差CTを用いた心臓刺激伝導系の非破壊的3次元的可視化を行った。位相差CT画像において全例で房室接合部から心室中隔頂上部に至る領域にAschoffらの刺激伝導系の病理組織学的定義と合致する, 連続するlow density areaが描出された。刺激伝導系の3D再構築像により各疾患にspecificな精細な局所解剖が明らかとなった。また無脾症において極めて特殊な刺激伝導系構造としてsling形成するdual bundleを4例に認めただけ, 痕跡的~途絶を含む種々のbundle, nodeの異常を認めた。

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2019年度には22例に弁形成術を施行し, いずれも急性期の成績は良好。國原が大動脈弁形成術に関する多数の論文を発表した(J Thorac Cardiovasc Surg 2019; 158(6): 1501-11.e6, 胸部外科 2020; 73(1): 35-40, Heart View 2019; 23(1): 80-6, 日臨 2019; 77(増刊1 心不全(中)): 483-8, 日臨 2019; 別冊循環器症候群I: 437-41)。2019年度の科学研究費助成事業における基盤研究(C)(19K09252)を獲得し, 基礎的な実験を早稲田大学先端生命医科学センター(TWIns)と共同で行っている。

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2018年度にまとめて出版したが(Circ J 2018; 82(10): 2530-

4), 2019年度もこの手法を継続して使用した。

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・壁に血栓・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な大動脈基部置換術(感染性心内膜炎を除く)を施行され, JACVSDデータベースに登録された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1164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, 在院死も少ない(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が心機能に与える影響は完全には解明されていないことを受けて、心筋の収縮性とオルガネラ構造の変化を調査するための急性過伸展の2つの異なるモデルを作成した。雄SDラットの肺動脈(PA)を30秒間結紮するモデルと右室乳頭筋を2秒以内にLmaxの長さの120%まで伸ばし、5分間維持するモデルである。その結果、急性および一過性の過伸展は、ミトコンドリア内膜を崩壊させたが、その後の心機能低下は認めないことが判明した。

7. jBlade-0 study : 心臓血管外科領域における専攻医のSurgical Performanceに関する多施設共同前向きRegistry研究

我が国の心臓血管外科専攻医の手術手技を客観的に評価するための評価方法を確立することを目的とした多施設共同前向き試験を当科が研究代表施設として実施、完了した。新専門医制度に向けた客観的手術評価方法の確立を目指し、全国6施設において実施された155例の手術videoについて、基本的な術式について各専門家による155症例に対するvideo評価が行われた。その結果、対象となった4,866レビューが解析され、各評価項目で、平均90%以上の高い一致度が得られ、本研究における評価の妥当性が検証された。

「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。昨年度からは國原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、昨年度初めて2名の3年生を迎え入れた基礎配属では、本

年度は5名もの学生を受け入れ、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の中尾が一定の成果を出し、2編の論文にまとめ上げた。小型動物を用いた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総仕上げを行い、American Heart Associationでの発表を行い学位を取得した。In-vitroの実験としては人工的に作成した大動脈二尖弁モデルを拍動流に乗せて血行動態を測定する実験を社会人大学院生の有村が一定の成果を挙げ、学位取得を模索している。

臨床研究に関しては小児領域では大型放射光施設SPring8における位相差CTを用いた心臓刺激伝導系の非破壊的3次元的可視化を篠原が継続的に手がけており学会発表も活発に行った。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現在も継続中。重症虚血性僧帽弁閉鎖不全症に対する乳頭筋吊り上げ術を追加した僧帽弁形成術の有用性に関する多施設共同研究が2019年度の日本心臓血管外科学会臨床研究助成を取得し、鋭意準備中である。

研究業績

I. 原著論文

- 1) [Kunihara T](#), Ichihara N, Miyata H, Motomura N, Sasaki K, Matsuhama M, Takamoto S, Japan Cardiovascular Surgery Database. Valve-sparing root replacement and composite valve graft replacement in patients with aortic regurgitation: from the Japan Cardiovascular Surgery Database. J Thorac Cardiovasc Surg 2019; 158(6): 1501-11. e6.
- 2) [國原 孝](#). 【弁形成術の最新の知見】リモデリング法と大動脈弁輪形成術を用いた弁温存大動脈基部置換術の標準化. 胸部外科 2020; 73(1): 35-40.
- 3) Langer F, [Kunihara T](#), Miyahara S, Fahrig L, Blümel M, Klär A, Raddatz A, Karlova I, Bekhit A, Schäfers HJ. Bilateral papillary muscle repositioning: successful repair of functional mitral regurgitation in dilative cardiomyopathy. Eur J Cardiothorac Surg 2020; 57(2): 285-92.
- 4) [Matsuhama M](#), [Arimura S](#), Sasaki K, Semba H, Kato Y, Suzuki S, Uejima T, Yajima J, Yamashita T, [Kunihara T](#). External suture annuloplasty for mild to moderate and moderate aortic regurgitation due to an isolated type Ic lesion. Gen Thorac Cardiovasc

Surg 2019; 67(10) : 855-60.

- 5) Akutsu K, Yoshino H, Shimokawa T, Ogino H, Kunihara T, Takahashi T, Usui M, Watanabe K, To-baru T, Hagiya K, Shimizu W, Niino T, Kawata M, Masuhara H, Watanabe Y, Yoshida N, Yamamoto T, Nagao K, Takayama M; Tokyo CCU Network and Tokyo Acute Aortic Super Network. Is systolic blood pressure high in patients with acute aortic dissection on first medical contact before hospital transfer? Heart Vessels 2019; 34(11) : 1748-57.
- 6) Nishioka N, Ichihara N, Bando K, Motomura N, Koyama N, Miyata H, Kohsaka S, Takamoto S, Hashimoto K. Body mass index as a tool for optimizing surgical care in coronary artery bypass grafting through understanding risks of specific complications. J Thorac Cardiovasc Surg 2020; 160(2) : 409-20. e14. Epub 2019 Sep 28.

II. 総 説

- 1) 國原 孝. 【循環器症候群 (第3版) - その他の循環器疾患を含めて -】弁膜症 大動脈弁形成術の適応と術式. 日臨 2019; 別冊循環器症候群 I : 437-41.
- 2) 坂東 興. 【外科医育成のための Off-the-job training (Off-JT) の現状と将来】Off-JT の客観的評価法の確立. 日外会誌 2019; 120(5) : 534-42.
- 3) Bando K. Filling the gap between guidelines and current surgical practice: Is early surgery justified in patients with asymptomatic severe aortic regurgitation with normal left ventricular function? Semin Thorac Cardiovasc Surg 2019; 31(4) : 771-2.
- 4) 長堀隆一, 川尻将守. 【ニガテをクリアに! いつ何を介助する? オペネースがこれだけは知っておきたい 補助循環 Q&A】基本編・実践編. オペネーション 2019; 34(10) : 1066-80.

III. 学会発表

- 1) 坂東 興, 種本和雄, 横山 斉, 夜久 均, 志水秀行, 福井寿啓, 田中啓之, 齋木佳克, 金岡祐司, 岡本一真, 本村 昇, 國原 孝, 橋本和弘. (ワークショップ 3 : ビッグデータを用いた臨床研究の成果と課題) Requirements for a successful bridge from retrospective Japan cardiovascular surgery database (JCVSD) analysis to a prospective multi-institutional study. 第 119 回日本外科学会定期学術集会. 大阪, 4 月.
- 2) 坂東 興. (特別企画 4 : 論文作成方法) Authorship のあるべき姿を満たした理想的な研究の進め方. 第 47 回日本血管外科学会学術総会. 名古屋, 5 月.
- 3) 野村耕司, 黄 義浩, 高木智充, 石割圭一, 濱屋和泉, 河内貞貴, 百木恒太, 鈴木詩央, 石川 悟, 星野

健司, 小川 潔. (ポスター) 高度総動脈幹弁逆流に対して乳児期弁形成を行った 2 症例. 第 55 回日本小児循環器学会総会・学術集会. 札幌, 6 月.

- 4) 黄 義浩, 野村耕司, 高木智充, 石割圭一. (ポスター) 新生児期に側開胸大動脈再建 (EAAA) を施行した大動脈縮窄/離断症の検討. 第 55 回日本小児循環器学会総会・学術集会. 札幌, 6 月.
- 5) Arimura S, Kunihara T. Should patients with severe left ventricular dysfunction due to aortic regurgitation be contraindicated for aortic valve repair? EACTS (European Association for Cardio-Thoracic Surgery) Aortic Valve Repair Summit. Brussels, June.
- 6) 村山史朗, 野村耕司, 黄 義浩, 濱屋和泉, 石割圭一, 小川 潔, 星野健司, 河内貞貴, 百木恒太, 鈴木詩央, 並木秀匡. (ポスター) 乳児期早期の VSD 閉鎖術における三尖弁形成術の効果. 第 55 回日本小児循環器学会総会・学術集会. 札幌, 6 月.
- 7) 石割圭一, 野村耕司, 黄 義浩, 濱屋和泉, 高木智充, 小川 潔, 星野健司, 河内貞貴, 百木恒太, 鈴木詩央, 並木秀匡. (ポスター) 両側肺動脈絞扼術における Lasso 法の使用経験と術中経食道エコーを使用した絞扼基準の検討. 第 55 回日本小児循環器学会総会・学術集会. 札幌, 6 月.
- 8) Nakamura K, Orii K, Hanai M, Abe T, Haida H, Hashimoto K. Giant saccular aneurysm from left proximal main coronary artery. 第 24 回日本冠動脈外科学会学術集会. 金沢, 7 月.
- 9) 國原 孝, 森田紀代造, 坂東 興, 長堀隆一, 宇野吉雅, 儀武路雄, 松村洋高, 西岡成知, 篠原 玄, 中尾充貴, 木南寛造, 高木智充, 有村聡士. (パネルディスカッション 2 : 小児と成人のコラボレーション : 手術手技の共通点と相違点を探る) 成人の大動脈弁の基本方針. 第 72 回日本胸部外科学会定期学術集会. 京都, 10 月.
- 10) Shinohara G, Morita K, Yoshihiro O, Matsuhisa H, Kaneko Y, Takahashi M, Tsukube T. Atrioventricular conduction pathway in hearts with right isomerism of the atrial appendages using non-destructive imaging method. 33rd EACTS (European Association for Cardio-Thoracic Surgery) Annual Meeting. Lisbon, Oct.
- 11) Muramatsu K, Naganuma H, Kunihara T. Evaluation of prolonged regional cerebral oxygen desaturation in acute type A aortic dissection repair. 33rd EACTS (European Association for Cardio-Thoracic Surgery) Annual Meeting. Lisbon, Oct.
- 12) 有村聡士, 高木智充, 中尾充貴, 松村洋高, 儀武路雄, 長堀隆一, 坂東 興, 森田紀代造, 國原 孝, 松

濱 稔. (ポスター) 低左心機能患者に対する大動脈弁形成術は妥当か? 第72回日本胸部外科学会定期学術集会. 京都, 10月.

- 13) 國原 孝. (ビデオワークショップ07: 弁膜症治療の新たな潮) Aortic root remodeling 法の標準化に向けて. 第81回日本臨床外科学会総会. 高知, 11月.
- 14) 國原 孝. (サテライトシンポジウム: 大動脈弁形成術の New Wave -Aortic Valve Academy セッションI 1) Theoretic Solution for AV Repair) Root replacement as solution for AV repair. 第10回日本心臓弁膜症学会. 東京, 11月.
- 15) 儀武路雄, 松村洋高, 國原 孝, 三上千博, 美島路恵. (パネルディスカッション6: 心臓・胸部大血管手術における周術期感染対策) 東京慈恵会医科大学附属病院における心臓外科 SSI 対策とその変遷~感染対策部とともに戦った10年~. 第32回日本外科感染症学会総会学術集会. 岐阜, 11月.
- 16) 川田典靖. (口頭) 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-2. 第10回日本心臓弁膜症学会. 東京, 11月.
- 17) 森田紀代造. (日本循環器学会ジョイント企画・市民公開シンポジウム: 専門医制度元年における成人先天性心疾患診療体制の課題と展望: 専門医制度は総合診療体制整備にどう寄与するか) 本邦における ACHD 総合診療体制・専門医制度における心臓外科の意義. 第22回日本成人先天性疾患学会・学術集会. 東京, 1月.
- 18) Shinohara G, Morita K, Uno Y. (Oral) Atrioventricular conduction pathway in the hearts with right isomerism of the atrial appendages by Synchrotron Radiation-based Phase-Contrast Computed Tomography (PCCT). 第22回日本成人先天性疾患学会・学術集会. 東京, 1月.
- 19) 雨谷 優, 白鳥一明, 豊田泰幸, 濱 元拓, 新津宏和. (口頭) 当院における3D内視鏡補助下MICS法によるASD閉鎖術の検討. 第22回日本成人先天性疾患学会・学術集会. 東京, 1月.
- 20) 高木智充, 國原 孝, 森田紀代造, 坂東 興, 長堀隆一, 儀武路雄, 宇野吉雅, 松村洋高, 篠原 玄, 西岡成知, 中尾充貴, 有村聡士. (口頭) Warfarin 皮膚潰瘍に対してHeparin皮下注による抗凝固療法に移行した機械弁置換術後Ebsteinの1例. 第34回心臓血管外科ウィンターセミナー学術集会. 雫石町, 2月.

IV. 著 書

- 1) 國原 孝. IV. 冠動脈疾患 8. 冠動脈バイパス術. 伊藤 浩, 山下武志編. 循環器疾患最新の治療2020-2021. 東京: 南江堂, 2020. p.171-5.
- 2) 國原 孝. 9. 心筋保護 D. 応用編 (2)大動脈

基部手術の心筋保護. 日本心臓血管外科学会監修, 横山 斉, 福田幾夫, 坂東 興, 田中千陽編. 今さら聞けない心臓血管外科基本手技. 東京: 南江堂, 2020. p.122-4.

- 3) 森田紀代造. 9. 心筋保護 B. 心臓手術の安全を担保するための基本 (2)臨床的心筋保護液法とそのバリエーション. 日本心臓血管外科学会監修, 横山 斉, 福田幾夫, 坂東 興, 田中千陽編. 今さら聞けない心臓血管外科基本手技. 東京: 南江堂, 2020. p.130-1.
- 4) 坂東 興, 橋本和弘. 3. 手技の定量化と標準化の重要性-jBLADE-0 研究から学んだこと-. 日本心臓血管外科学会監修, 横山 斉, 福田幾夫, 坂東 興, 田中千陽編. 今さら聞けない心臓血管外科基本手技. 東京: 南江堂, 2020. p.5-10.

V. その他

- 1) 國原 孝. 書評: 今日の治療薬2019-解説と便覧. 胸部外科2019; 72: 534.
- 2) 國原 孝, 吉野秀朗, 坪 宏一, 桃原哲也, 萩谷健一, 渡邊雄介, 渡辺和宏, 薄井宙男, 高橋寿由樹, 新野哲也, 青木 淳, 下川智樹, 荻野 均, 仙波宏章, 山本 剛, 長尾 建, 高山守正, 東京都CCUネットワーク学術委員会. 急性A型解離における拡大手術が術後死亡率に及ぼす影響 東京急性大動脈スーパーネットワークデータベースによる検討. ICUとCCU2019; 43(別冊): S110-1.
- 3) 松濱 稔, 有村聡士, 佐々木健一, 國原 孝. External suture annuloplastyのみで修復したType Ic大動脈閉鎖不全症の1例. 日心臓血管外会誌2019; 48(4): 239-44.

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	山田 恭輔	婦人科腫瘍学
教授	高野 浩邦	婦人科腫瘍学
教授	佐村 修	周産期・遺伝学
准教授	岸 裕司	生殖
准教授	矢内原 臨	婦人科腫瘍学
准教授	小田 瑞恵	婦人科腫瘍学
准教授	和田 誠司	周産期 (国立成育医療研究センターに outward)
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 outward)
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	竹中 将貴	婦人科腫瘍学
講師	中田 裕信	婦人科腫瘍学 (康心会汐見台病院に outward)
講師	西井 寛	婦人科腫瘍学 (谷津保健病院に outward)
講師	高橋 幸男	婦人科腫瘍学 (深谷赤十字病院に outward)
講師	山内 茂人	婦人科腫瘍学 (太田総合病院に outward)
講師	長尾 充	婦人科腫瘍学 (町田市民病院に outward)
講師	高梨 裕子	婦人科腫瘍学 (茅ヶ崎市立病院に outward)
講師	茂木 真	婦人科腫瘍学 (厚木市立病院に outward)
講師	梅原 永能	周産期 (国立成育医療研究センターに outward)
講師	永田 知映	周産期 (国立成育医療研究センターに outward)

教育・研究概要

I. 婦人科腫瘍学

1. 卵巣明細胞癌の腫瘍内不均一性に着目した真の治療標的遺伝子異常の同定

卵巣明細胞癌は予後不良な組織型であり、新規治療法の開発が求められている。本研究では腫瘍内不均一性に着目し、原発および転移病巣を含む複数病巣の遺伝子解析を行う。病巣ごとに治療関連遺伝子異常の分布を調査し、全ての病巣で共通に生じている真の治療標的遺伝子異常を同定する。本研究の成果は卵巣明細胞癌における Precision Medicine の確立に重大な波及効果をもたらすと考える。

2. 卵巣明細胞癌の造腫瘍性に関わる新規遺伝子の探索

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、造腫瘍性に関与する遺伝子を同定した。siRNA や shRNA で標的遺伝子を 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。オミックス解析としての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. ARID1A 欠失型変異を有する卵巣明細胞癌に対するゲムシタピンの有効性

ARID1A 欠失型変異を有する卵巣明細胞癌に対する殺細胞性抗がん剤の効果を調べた。ARID1A ノックアウト細胞株と変異卵巣細胞癌細胞株ではゲムシタピンで選択性を示した。また、マウスモデルでは ARID1A 欠失型変異卵巣明細胞癌株で、ゲムシタピン投与により腫瘍増殖抑制効果が確認された。後方視的研究において、ARID1A 欠失型卵巣明細胞癌患者では、ゲムシタピン投与により無病生存期間の有意な延長を認めた。ARID1A 欠失型卵巣明細胞癌患者に対して、ゲムシタピンが有効である可能性が示唆された。

4. ゲノムシークエンスによる子宮頸癌の治療標的遺伝子の探索

国立がん研究センター研究所と共同で、根治手術を施行された子宮頸がん 154 例を対象とし、ターゲットシーケンシングおよびコピー数異常の解析、HPV ジェノタイピングを行った。既報とほぼ同等の遺伝子異常の頻度を認め、組織型や HPV ジェノタイプに特異的な遺伝子異常のプロファイルを呈した。また、35%の症例が治療標的となる遺伝子異常を有していた。STK11 遺伝子異常を有する症例はそうでない症例と比較して統計学的に有意に予後不良であり、TCGA データセットでも同様であった。STK11 遺伝子異常が有用な予後因子であることが示された。

5. 卵巣癌における HER3 発現と化学療法抵抗性を検討する後方視研究

HER3 は EGFR, HER2 と同様に HER ファミリーの 1 つである。卵巣癌において HER3 は半数以上の症例で発現しており、負の予後因子であるとする報告がある。その原因として、前臨床研究において HER3 発現が化学療法抵抗性に関与している可能性が示されている。そこで今回、「初回治療時」と化学療法後の「再発時」の検体における HER3 発現を比較することを目的とした研究を立案した。再発時に HER3 発現増強を検討し、HER3 と化学療法抵抗性の関係を検討する。国立がんセンター東病院、

第一三共株式会社との共同研究である。

6. VUSの機能解析

遺伝子パネル検査が本邦に導入され、癌個別化医療の基盤となっている。しかし検出される遺伝子変異に対する分子標的療法を受けている患者の割合は限られており、既存の薬剤の有効性と関連する変異についての更なる解明が求められている。そこで解明が進んでいないRET キナーゼの細胞外ドメインをモデルとして、臨床的意義不明な突然変異(VUS)の解析に取り組んでいる。いくつかのVUSにおいては、細胞株を用いた *in vitro* 解析で gain-of-function を確認しているおり、新たな治療標的となり得る。またスーパーコンピュータを用いた分子動力学シミュレーションによるRET 遺伝子変異活性化機構の解明を行っている

7. 卵巣成人型顆粒膜細胞腫の発生と治療に関与する新規因子の探索

卵巣顆粒膜細胞種(aGCT)は、希少卵巣腫瘍であり治療に関するエビデンスは不十分である。臨床的には初回手術後5年以上経過してからの晩期再発を特徴とするが、再発予防、再発後の治療において手術以外の有効な治療法は確立されていない。最近では、90%以上の症例にFOXL2 遺伝子変異を認め、TERT プロモーター遺伝子変異を有する症例で予後不良と報告されているが、その検証は十分でなく、日本からの報告は極めて少ない。本研究では、aGCTの臨床検体を用いた遺伝子の網羅的解析を元に、腫瘍の発生に関与する新規因子を同定し、有効な治療法を確立する事を目的とする。

8. 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、卵巣漿液性癌における microRNA-34a 発現抑制の分子機構について検討し、治療ターゲットとしての可能性について示した。

9. IL-6 高発現卵巣明細胞癌に血管新生阻害薬は有効か

近年 IL-6 は卵巣癌において血管新生阻害薬のバイオマーカーとなりうる可能性が報告されている。卵巣明細胞癌は IL-6 高発現であり、既存治療への抵抗性との関連も示唆されている。我々は血管内皮モデル並びに臨床検体を用いて IL-6 と血管新生阻害薬の卵巣明細胞癌に対する抗腫瘍効果の関係性を検討している。血管新生阻害薬の効果にはターゲットとする分子 VEGF だけでなく Angiopoietin といっ

た他の血管新生因子が関与していることを明らかにした。

II. 周産期

1. Ferroptosis 細胞由来プレブの機能的解析

Ferroptosis は非アポトーシス性、鉄依存性の細胞死である。Ferroptosis の形態学的特徴である細胞膜の変化には、プレブ形成が含まれます。我々は、BeWo 細胞が ferroptosis の過程で多数のプレブを形成することを発見した。そこで、我々は ferroptosis におけるプレブの機能的役割を調べた。Ferroptosis 誘導剤によって細胞死を起こした BeWo 細胞から、プレブを含んでいる状態の馴化培地(conditioned medium: CM)を回収し、レシビエント細胞を CM で処理したのちに、LDH アッセイを使用して細胞生存率を調べた。CM で処理された細胞はコントロール群に比較して、細胞生存率の改善を示した。この結果から細胞死を起こしている細胞に由来する CM が細胞死に対する保護作用を有している可能性が示唆された。

2. 周産期領域のゲノム・エピゲノム研究

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
3. アンプリコンシークエンスに基づく無侵襲的胎児 RHD 遺伝子型判定

RHD 不適合妊娠は、出生前診断が有用な疾患で、欧米では遊離核酸を用いた胎児 RHD 血液型の出生前診断は臨床応用されつつあるが、欧米人では RHD 陰性血液型の 99% が遺伝子欠失によるのに対し、日本を含む東アジア諸国では非欠失型による RHD 陰性者が約 15% であると報告されており PCR 法による定性的な解析では不十分である。我々は、日本人集団の 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、NGS 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日本を含む東アジア集団に適合する RHD 胎児血液型の出生前診断を行うことを可能にした (Takahashi K, et al.

Clin Chem 2019; 65(10) : 1307-16)。本手法を用いた前向き臨床研究を開始する。

4. 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

低ホスファターゼ症疾患マウスによりマウスの系統確立を行った。アルカリホスファターゼ産生細胞の作成を行い、今後胎児期の移植を行う予定である。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

「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) Inoue M, Kajiwara K, Yamaguchi A, Kiyono T, Samura O, Akutsu H, Sago H, Okamoto A, Umezawa A. Autonomous trisomic rescue of Down syndrome cells. *Lab Invest* 2019; 99(6) : 885-97.
- 2) Takenaka M, Köbel M, Garsed DW, Fereday S, Pandey A, Etemadmoghdam D, Hendley J, Kawabata A, Noguchi D, Yanaihara N, Takahashi H, Kiyokawa T, Ikegami M, Takano H, Isonishi S, Ochiai K, Traficante N, Gadipally S, Semple T, Vassiliadis D, Amarasinghe K, Li J, Mir AG, Okamoto A, Friedlander M, Bowtell DDL, Australian Ovarian Cancer Study Group. Survival following chemotherapy in ovarian clear cell carcinoma is not associated with pathological misclassification of tumor histotype. *Clin Cancer Res* 2019; 25(13) : 3962-73.

- 3) Kawakami E, Tabata J, Yanaihara N, Ishikawa T, Koseki K, Iida Y, Saito M, Komazaki H, Shapiro JS, Goto C, Akiyama Y, Saito R, Saito M, Takano H, Yamada K, Okamoto A. Application of artificial intelligence for preoperative diagnostic and prognostic prediction in epithelial ovarian cancer based on blood biomarkers. *Clin Cancer Res* 2019; 25(10) : 3006-15.
- 4) Sato T, Migita O, Hata H, Okamoto A, Hata K. Analysis of chromosome microstructures in products of conception associated with recurrent miscarriage. *Reprod Biomed Online* 2019; 38(5) : 787-95.
- 5) Sato T, Samura O, Ito Y, Aoki H, Uchiyama T, Okamoto A, Hata K. Directly assessment of single-cell DNA using crudely purified live cells: a proof-of-concept for noninvasive prenatal definitive diagnosis. *J Mol Diagn* 2020; 22(2) : 132-40.
- 6) Yokomizo R, Yanaihara N, Yamaguchi N, Saito M, Kawabata A, Takahashi K, Takenaka M, Yamada K, Shapiro JS, Okamoto A. *MicroRNA-34a/IL-6R* pathway as a potential therapeutic target for ovarian high-grade serous carcinoma. *Oncotarget* 2019; 10(47) : 4880-93.
- 7) Takahashi K, Migita O, Sasaki A, Nasu M, Kawashima A, Sekizawa A, Sato T, Ito Y, Sago H, Okamoto A, Nakabayashi K, Hata K. Amplicon sequencing-based noninvasive fetal genotyping for *RHD*-positive D antigen-negative alleles. *Clin Chem* 2019; 65(10) : 1307-16.
- 8) Kajiwara K, Ishikawa S, Mori T, Samura O, Okamoto A. Spontaneous remission of sick sinus syndrome in a fetus with pulmonary stenosis regurgitation. *AJP Rep* 2019; 9(4) : e372-5.
- 9) Kuroda T, Ogiwara H, Sasaki M, Takahashi K, Yoshida H, Kiyokawa T, Sudo K, Tamura K, Kato T, Okamoto A, Kohno T. Therapeutic preferability of gemcitabine for ARID1A-deficient ovarian clear cell carcinoma. *Gynecol Oncol* 2019; 155(3) : 489-98.
- 10) Ezawa M, Sasaki H, Yamada K, Takano H, Iwasaka T, Nakao Y, Yokochi T, Okamoto A. Long term outcomes from lymphatic venous anastomosis after total hysterectomy to prevent postoperative lymphedema in lower limb. *BMC Surg* 2019; 19(1) : 177.
- 11) Saito M, Odajima S, Yokomizo R, Tabata J, Iida Y, Ueda K, Yanaihara N, Yamada K, Okamoto A. A simple method of quantifying chemotherapy-induced peripheral neuropathy using PainVision PS-2100®. *Asia Pac J Clin Oncol* 2019; 16(1) : 80-5.
- 12) Narui C, Tanabe H, Shapiro JS, Nagayoshi Y, Maruta T, Inoue M, Hirata Y, Komazaki H, Takano H,

- Niimi S, Isonishi S, Okamoto A. Readministration of platinum agents in recurrent ovarian cancer patients who developed hypersensitivity reactions to carboplatin. *In Vivo* 2019; 33(6) : 2045-50.
- 13) Coleman RL, Fleming GF, Brady MF, Swisher EM, Steffensen KD, Friedlander M, Okamoto A, Moore KN, Efrat Ben-Baruch N, Werner TL, Cloven NG, Oaknin A, DiSilvestro PA, Morgan MA, Nam JH, Leath CA 3rd, Nicum S, Hagemann AR, Littell RD, Cella D, Baron-Hay S, Garcia-Donas J, Mizuno M, Bell-McGuinn K, Sullivan DM, Bach BA, Bhattacharya S, Ratajczak CK, Ansell PJ, Dinh MH, Aghajanian C, Bookman MA. Veliparib With first-line chemotherapy and as maintenance therapy in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2019; 381(25) : 2403-15.
- 14) Ogiwara H, Takahashi K, 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. e8.
- 15) Nishio S, Mikami Y, Tokunaga H, Yaegashi N, Satoh T, Saito M, Okamoto A, Kasamatsu T, Miyamoto T, Shiozawa T, Yoshioka Y, Mandai M, Kojima A, Takehara K, Kaneki E, Kobayashi H, Kaku T, Ushijima K, Kamura T. Analysis of gastric-type mucinous carcinoma of the uterine cervix - an aggressive tumor with a poor prognosis: a multi-institutional study. *Gynecol Oncol* 2019; 153(1) : 13-9.
- 16) Gershenson DM, Okamoto A, Ray-Coquard I. Management of rare ovarian cancer histologies. *J Clin Oncol* 2019; 37(27) : 2406-15.
- 17) Matsuo K, Cripe JC, Kurnit KC, Kaneda M, Garneau AS, Glaser GE, Nizam A, Schillinger RM, Kuznicki ML, Yabuno A, Yanai S, Garofalo DM, Suzuki J, St Laurent JD, Yen TT, Liu AY, Shida M, Kakuda M, Oishi T, Nishio S, Marcus JZ, Adachi S, Kurokawa T, Ross MS, Horowitz MP, Johnson MS, Kim MK, Melamed A, Machado KK, Yoshihara K, Yoshida Y, Enomoto T, Ushijima K, Satoh S, Ueda Y, Mikami M, Rimel BJ, Stone RL, Growdon WB, Okamoto A, Guntupalli SR, Hasegawa K, Shahzad MMK, Im DD, Frimer M, Gostout BS, Ueland FR, Nagao S, Soliman PT, Thaker PH, Wright JD, Roman LD. Recurrence, death, and secondary malignancy after ovarian conservation for young women with early-stage low-grade endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2019; 155(1) : 39-50.
- 18) Matsuo K, Shimada M, Yamaguchi S, Matoda M, Nakanishi T, Kikkawa F, Ohmichi M, Okamoto A, Sugiyama T, Mikami M. Association of radical hysterectomy surgical volume and survival for early-stage cervical cancer. *Obstet Gynecol* 2019; 133(6) : 1086-98.
- 19) Murakami R, Matsumura N, Michimae H, Tanabe H, Yunokawa M, Iwase H, Sasagawa M, Nakamura T, Tokuyama O, Takano M, Sugiyama T, Sawasaki T, Isonishi S, Takehara K, Nakai H, Okamoto A, Mandai M, Konishi I. The mesenchymal transition subtype more responsive to dose dense taxane chemotherapy combined with carboplatin than to conventional taxane and carboplatin chemotherapy in high grade serous ovarian carcinoma: a survey of Japanese Gynecologic Oncology Group Study (JGOG3016A1). *Gynecol Oncol* 2019; 153(2) : 312-9.
- 20) Ueda Y, Kawana K, Yanaihara N, Banno K, Chhit M, Uy K, Kruey L, Sann CS, Ishioka-Kanda M, Akaba H, Matsumoto Y, Fujita N, Yano T, Koum K, Okamoto A, Kimura T. Development and evaluation of a cervical cancer screening system in cambodia: a collaborative project of the Cambodian Society of Gynecology and Obstetrics and Japan Society of Obstetrics and Gynecology. *J Obstet Gynaecol Res* 2019; 45(7) : 1260-7.
- 21) 梶原一紘. 胎児診断から始める治療戦略: 治療～難治性疾患へのアプローチ～ iPS細胞由来培養皮膚を用いた脊髄腫瘍の新規治療戦略. *周産期シンボ* 2019; 37(1) : 71-3.
- 22) 梅澤 敬, 落合和彦, 山田恭介, 落合和徳, 岡本愛光, 九十九葉子, 坂本穆彦, 沢辺元司. 子宮頸がん健診における split-sample による液状化細胞診法と従来法の子宮頸部扁平上皮内病変検出率と検体不適正率に関する研究 日本での経験. *医学検査* 2019; 68(1) : 19-25.
- 23) 加藤さや子, 梶原一紘, 武藤美紀, 長谷川瑛洋, 藪崎恵子, 山村倫啓, 松岡知奈, 宇田川治彦, 伊藤由紀, 青木宏明, 佐村 修, 岡本愛光. 当院における心疾患合併妊娠の周産期予後と心疾患関連事象の検討. *関東連産婦会誌* 2019; 56(1) : 51-7.
- 24) 日高三和, 遠藤尚江, 新藤貴雄, 杉本公平, 川嶋正成, 岡本愛光. SMASによる精液所見・精子運動能パラメーターとIUI妊娠成績との関連性についての検討. *日受精着床会誌* 2019; 36(1) : 70-4.
- 25) 大久保春菜, 山村倫啓, 平山佳奈, 藪崎恵子, 佐藤泰輔, 松岡知奈, 宇田川治彦, 伊藤由紀, 梶原一紘, 上出泰山, 佐村 修, 岡本愛光. 妊娠中に診断された母体小脳血管芽腫合併妊娠の1例. *東京産婦会誌* 2019; 68(3) : 413-7.

- 26) 笠原佑太, 上田 和, 上井美里, 横溝 陵, 齋藤良介, 白石絵莉子, 駒崎裕美, 岡本愛光. 腹腔鏡下手術により生児獲得に至った卵巣妊娠と子宮内妊娠による子宮内外同時妊娠の1例. 日産婦内視鏡会誌 2019; 35(1): 147-51.
- 27) 加藤さや子, 上田 和, 齋藤理恵, 池永晃大, 下舞和貴子, 正古悠一, 松田祐奈, 山内貴志人, 津田明奈, 廣瀬 宗, 種元智洋, 岡本愛光. 樋口式横切剖法を応用した腹腔鏡補助下手術で治療し得た巨大広間膜腫瘍の1例. 千葉産婦医会誌 2019; 13(1): 30-3.

II. 総 説

- 1) Kuroda T, Kohno T. Precision medicine for ovarian clear cell carcinoma based on gene alterations. *Inte J Clin Oncol* 2020; 25(3): 419-24.
- 2) Sago H, Wada S. Fetal therapies as standard prenatal care in Japan. *Obstet Gynecol Sci* 2020; 63(2): 108-16.
- 3) 佐村 修. 【胎盤由来細胞フリーDNAの臨床応用】胎盤由来 cell free DNA の臨床応用. *医のあゆみ* 2019; 269(10): 795-9.
- 4) 佐村 修. 【最新遺伝医学研究と遺伝カウンセリング シリーズ4 最新小児・周産期遺伝医学研究と遺伝カウンセリング】(第2章) 小児・周産期遺伝医学研究・診療各論 周産期編 妊娠初期の超音波検査と染色体異常・遺伝性疾患・先天異常. *遺伝子医MOOK* 2019; 別冊最新小児・周産期遺伝医学研究と遺伝カウンセリング: 144-152.
- 5) 長谷川瑛洋. 【産科の必須手技とケア ビジュアル解説 Update 分娩介助・急速遂娩・急変時対応・新生児ケアの手順が見える!】(第3章) 分娩直後 基本出血量カウント (経膈分娩時, 帝王切開術時) ペリネイタルケア 2019; 新春増刊: 257-9.
- 6) 小田嶋俊, 矢内原臨, 岡本愛光. 【ご存じですか? 産婦人科領域で話題の薬物療法】子宮頸癌に対する血管新生阻害薬 アバスチン. *産婦の実際* 2019; 68(4): 397-404.
- 7) 原野尚美, 岡本愛光. 【外陰疾患を極める】外陰がん(悪性黒色腫)の診断と治療. *産婦の実際* 2019; 68(9): 1137-43.
- 8) 佐藤恭輔, 佐村 修, 岡本愛光. 【平成を振り返る】母体血中胎児細胞を用いた非侵襲的な新しい胎児機能評価法の確立. *東京産婦医会誌* 2019; 52: 44-5.
- 9) 岡本愛光. 卵巣癌治療の最近の知見. *日産婦会誌* 2019; 71(9): 1713-22.

III. 学会発表

- 1) 岡本愛光. (教育講演7) 卵巣癌治療の最近の知見. 第71回日本産科婦人科学会学術講演会. 名古屋, 4月.

- 2) Odajima S, Seki T, Suzuki E, Saito R, Noguchi D, Suzuki J, Yanaihara N, Takano H, Niimi S, Isonishi S, Yamada K, Okamoto A. (Poster) Edoxaban is an effective anticoagulation therapy for ovarian cancer related venous. 第71回日本産科婦人科学会学術講演会. 名古屋, 4月.
- 3) Suzuki J, Nagase N, Takahashi Y, Kato F, Okamoto F. (Poster) Enhanced oxytocin sensitivity in the amygdala around delivery of rats. 第71回日本産科婦人科学会学術講演会. 名古屋, 4月.
- 4) Yabuzaki K, Hasegawa A, Hirose S, Sato T, Matsuo T, Yamamura M, Udagawa H, Ito Y, Kajiwara K, Taizan K, Samura O, Okamoto A. (Poster) Optimal dosage of continuous epidural infusion for labor analgesia: a retrospective study. 第71回日本産科婦人科学会学術講演会. 名古屋, 4月.
- 5) 柳田 聡. (未来委員会内若手委員会企画: リクルートを変える, 未来へ繋ぐ~2020年産婦人科初期研修必修化にむけて~) 第2部: パネルディスカッション テーマ: 初期研修医にとって魅力的な産婦人科研修とは? 第71回日本産科婦人科学会学術講演会. 名古屋, 4月.
- 6) 津田明奈, 松野香苗, 上田 和, 永江世佳, 秋山由佳, 川畑絢子, 鈴木二郎, 竹中将貴, 矢内原臨, 柳田聡, 山田恭輔, 岡本愛光. (ポスター) 婦人科がんサバイバーへのホルモン補充療法の実態. 第71回日本産科婦人科学会学術講演会. 名古屋, 4月.
- 7) Yokomizo R, Kasahara Y, Sato T, Kamoshita K, Kusuhara A, Haino T, Okamoto A. The impact on assisted reproductive technology in the patients who underwent uterine artery embolization. The 9th Congress of the Asia Pacific Initiative on Reproduction (ASPIRE 2019). Hong Kong, May.
- 8) 楠原淳子. (シンポジウム2: 妊孕性温存療法の新展開) 小児がん患者の妊孕性温存療法の特性. 第64回日本生殖医学会学術講演会・総会. 神戸, 11月.
- 9) 森 祐介, 日高三和, 三輪淳子, 佐藤琢磨, 笠原佑太, 白石絵莉子, 大野田晋, 鴨下桂子, 楠原淳子, 拝野貴之, 岸 裕司, 杉本公平, 岡本愛光, 林 博. (ポスター) アルゴリズム解析を用いた胚評価方法によるART成績の検討. 第64回日本生殖医学会学術講演会・総会. 神戸, 11月.
- 10) Harter P, Bidziński M, Colombo N, Floquet A, Pérez MJR, Kim JW, Lheureux S, Marth C, Nyvang GB, Okamoto A, Reuss A, Scambia G, Trillsch F, Vardar MA, Nieuwenhuysen EV, Lichfield J, Rugman P, Twumasi-Ankrah P, Aghajanian C. DUO-O: a randomized Phase III trial of durvalumab (durva) in combination with chemotherapy and bevacizumab

- (bev), followed by maintenance durva, bev and olaparib (olap), in newly diagnosed advanced ovarian cancer patients. 2019 ASCO (American Society of Clinical Oncology) Annual Meeting, Chicago, May.
- 11) Roncolato F, O'Connell R, Joly F, Lanceley A, Hilpert F, Okamoto A, Aotani E, Pignata S, Donnellan PP, Oza AM, Avall-Lundqvist E, Berek JS, Sehouli J, Ledermann JA, Berton-Rigaud D, Kiely BE, Friedlander M, Stockler MR, ANZGOG and GCIG Symptom Benefit Group. How long have we got? The accuracy of physicians' estimates and scenarios for survival time in 898 women with recurrent ovarian cancer (ROC). 2019 ASCO (American Society of Clinical Oncology) Annual Meeting, Chicago, May.
 - 12) Stanley B, Thomson JP, Hollis RL, Meynert A, Rye T, Iida Y, Nussey F, Mackean M, Churchman M, Semple C, Okamoto A, Gourley C, Herrington CS. Molecular stratification of endometrioid ovarian carcinomas. 2019 ASCO (American Society of Clinical Oncology) Annual Meeting, Chicago, May.
 - 13) Okamoto A. The GCIG Symptom Benefit Study – oncologists' estimates of expected survival time, accuracy and scenarios for survival in women with platinum resistant/refractory recurrent ovarian cancer and potentially platinum sensitive ovarian cancer who have had more than two lines of therapy. 2019 ASCO (American Society of Clinical Oncology) Annual Meeting, Chicago, May.
 - 14) Kondo E, Tabata T, Suzuki N, Aoki D, Kato K, Hamano T, Kotera Y, Tokuyama O, Fujiwara K, Kimura E, Terauchi F, Sumi T, Okamoto A, Yaegashi N, Enomoto T, Sugiyama T. The prognosis of patients with recurrent or persistent ovarian clear cell carcinoma: results from a randomized phase III study (JGOG3017/GCIG). 2019 ASCO (American Society of Clinical Oncology) Annual Meeting, Chicago, May.
 - 15) 竹中将貴, 上井美里, 矢内原臨, 清川貴子, 高野浩邦, 山田恭輔, 小田瑞恵, 新美茂樹, 磯西成治, 岡本愛光. (シンポジウム 8 : 子宮体癌治療における腹水細胞診の意義) 子宮体癌における臨床病理学的所見の再考～腹水細胞診に着目して～. 第 60 回日本臨床細胞学会総会 (春期大会). 東京, 6 月.
 - 16) Coleman RL, Fleming GF, Brady MF, Swisher EM, Steffensen KD, Friedlander M, Okamoto A, Moore KN, Ben-Baruch N, Werner TL, Oaknin A, Nam JH, Leath CA III, Nicum S, Cella D, Sullivan DM, Ansell PJ, Dinh MH, Aghajanian C, Bookman MA. VELIA/GOG-3005: integration of veliparib (V) with front-line chemotherapy and maintenance in women with high-grade serous carcinoma of ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal origin (HGSC). ESMO (European Society for Medical Oncology) Congress 2019. Barcelona, Sept.
 - 17) Sato T, Samura O, Kojima T, Kawaguchi S, Nakamura A, Nakajima M, Ejima R, Tanuma A, Ito Y, Kamide T, Nakabayashi K, Nishimura G, Ikegawa S, Okamoto A, Yamada T, Hata K. Two Pedigrees with achondrogenesis type 1B carrying a pathogenic variant in SLC26A2 common in Japan. 23rd International Conference on Prenatal Diagnosis and Therapy. Singapore, Sept.
 - 18) Tsuruoka Y, Akiyama Y, Saitou R, Onisi J, Tanaka Y, Odajima S, Suzuki E, Nakamura A, Tsuda A, Komazaki H, Saitou M, Niimi S, Okamoto A. Placenta accreta management with uterine artery embolization to preserve the uterus – a case report. IFPA (International Federation of Placenta Associations) 2019. Buenos Aires, Sept.
 - 19) Takenaka M, Köbel M, Okamoto A, Friedlander M, Bowtell DDL. Molecular characterization of sensitivity to platinum-based chemotherapy in ovarian clear cell carcinoma (OCCC). The 6th Biennial Meeting of the Asian Society of Gynecologic Oncology (ASGO 2019). Incheon, Oct.
 - 20) Suzuki J, Nagase M, Takahashi Y, Kato F, Okamoto A. Enhanced oxytocin sensitivity in the amygdala around delivery of rats. AFOG 2019 MANILLA (The 26th Asia and Oceania Federation of Obstetrics and Gynecology Congress). Manila, Nov.

IV. 著 書

- 1) 白石絵莉子, 高江正道, 鈴木 直. 第 2 章: がん治療が生殖機能に及ぼす影響 ④治療別に学ぼう! 分子標的治療薬. 鈴木 直, 高井 泰, 野澤美江子, 渡邊知映編. ヘルスケアプロバイダーのためのがん・生殖医療: イラストと Q&A でわかる 患者・家族説明にそのまま使える. 大阪: メディカ出版, 2019. p.60-3.
- 2) 山田恭輔, 北井里実. IV 章: 初回診断と治療後画像フォローアップ B. 初回診断と再発診断 卵巣腫瘍 (上皮性腫瘍). 片岡秀隆, 楳 靖編. 一冊でわかる婦人科腫瘍の画像診断: モダリティ・解剖・診断・治療フォローアップ・ピットフォール: JSAWI 発. 東京: 文光堂, 2019. p.77-8.
- 3) 横溝 陵, 橋本朋子, 京野廣一. 第 2 章: 高齢不妊診療の実際 検査編 子宮内フローラ. 森本義晴, 太田邦明編. 高齢不妊診療ハンドブック. 東京: 医学書院, 2019. p.108-13.

V. その他

- 1) Aikou O. Management and new strategy of ovarian clear cell carcinoma. *Int J Clin Oncol* 2020; 25(3): 418.
- 2) Umezawa A, Hasegawa A, Inoue M, Tanuma-Takahashi A, Kajiwara K, Makino H, Chikazawa E, Okamoto A. Amnion-derived cells as a reliable resource for next-generation regenerative medicine. *Placenta* 2019; 84: 50-6.
- 3) 大西純貴, 鈴木瑛太郎, 粟谷慶子, 堀川真吾, 名倉優子, 日向 悠, 津田明奈, 秋山由佳, 中村彬子, 駒崎裕美, 齊藤元章, 新美茂樹. 妊孕性温存を選択し出産に至った低異型度子宮内膜間質肉腫 (LGESS) の1例. *東京産婦会誌* 2019; 68(4): 718-22.
- 4) 岡 和彦, 横溝 陵, 笠原佑太, 松田祐奈, 中島あかり, 佐藤琢磨, 鴨下桂子, 鈴木二郎, 楠原淳子, 竹中将貴, 拝野貴之, 岡本愛光. 黄体ホルモン併用卵巣刺激後に発症した卵巣過剰刺激症候群に伴う卵巣茎捻転の1例. *東京産婦会誌* 2019; 68(3): 561-5.
- 5) 窪谷祐太郎, 鈴木二郎, 川畑絢子, 丸田剛徳, 關 壽之, 高橋一彰, 竹中将貴, 上田 和, 矢内原臨, 柳田 聡, 山田恭輔, 岡本愛光. 無症候性静脈内平滑筋腫症 (IVL) の2例. *東京産婦会誌* 2019; 68(4): 647-52.

泌尿器科学講座

講座担当教授	： 穎川 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, 結節性硬化症 <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	： 下村 達也	尿路上皮腫瘍, 腹腔鏡手術
講師	： 佐々木 裕	前立腺癌, 泌尿器悪性腫瘍, 腹腔鏡手術

教育・研究概要

I. 泌尿器悪性腫瘍に関する研究

1. 基礎的研究

- 1) 前立腺ラテント癌, 偶発癌に関する研究 (木村高弘, 稲葉裕之, 大沼 源)

当院での剖検症例における前立腺ラテント癌および膀胱全摘症例における前立腺偶発癌に関する共同研究を病理学講座 鷹橋浩幸教授と行っている。これまでの研究で, 日本人において前立腺ラテント癌の頻度が増加している一方で癌の局在に関しては大きな変化を認めないことが発見された。研究結果は *J Urol* (2020) に掲載された。

- 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) に掲載された。

3) ハンナ型間質性膀胱炎の病因解明と Muse 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(226)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、Muse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。間質性膀胱炎の病因に関しては *Int J Urol* (2019; 26 (Suppl.1) : 35-40)、動物モデルを用いた Muse 細胞治療の有用性に関しては第19回日本間質性膀胱炎研究会(研究会賞)にて発表した。

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* (2019), *Int J Clin Oncol* (2019), *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、2019年日本癌治療学会および日本泌尿器腫瘍学会で発表した。

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。研究結果は *Prostate* (2018) に掲載された。

4) 間質性膀胱炎診療ガイドラインの作成 (古田 昭)

わが国における間質性膀胱炎診療ガイドライン(リッチヒルメディカル, 2019)を共同執筆し、アジアにおける間質性膀胱炎診療ガイドラインを *Int J Urol* (2020, in press) に発表した。

「点検・評価」

2019年も日本泌尿器科学会総会、欧州泌尿器科

学会総会、米国泌尿器科学会総会などでわれわれの研究成果を発表することが出来た。

研究業績

I. 原著論文

- 1) [Hatano T](#), [Matsu-Ura T](#), [Mori KI](#), [Inaba H](#), [Endo K](#), [Tamari M](#), [Egawa S](#). Hyperprogression after pembrolizumab treatment in two patients with metastatic urothelial carcinoma. *Jpn J Clin Oncol* 2019; 49(5) : 473-6.
- 2) [Okai C](#), [Itani Y](#), [Furuta A](#), [Mizunoe Y](#), [Iwase T](#). Rapid identification and quantification of *Lactobacillus rhamnosus*-targeting real-time PCR using a Taq-Man probe. *Jpn J Infect Dis* 2019; 72(5) : 323-5.
- 3) [Furuta A](#), [Suzuki Y](#), [Igarashi T](#), [Koike Y](#), [Kimura T](#), [Egawa S](#), [Yoshimura N](#). Angiogenesis in bladder tissues is strongly correlated with urinary frequency and bladder pain in patients with interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *Int J Urol* 2019; 26(Suppl.1) : 35-40.
- 4) [Kimura T](#), [Koike Y](#), [Aikawa K](#), [Kimura S](#), [Mori K](#), [Sasaki H](#), [Miki K](#), [Watanabe K](#), [Saito M](#), [Egawa S](#). Short-term impact of androgen deprivation therapy on bone strength in castration-sensitive prostate cancer. *Int J Urol* 2019; 26(10) : 980-4.
- 5) [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.
- 6) [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.
- 7) [Kimura S](#), [D'Andrea D](#), [Iwata T](#), [Foerster B](#), [Janisch F](#), [Parizi MK](#), [Moschini M](#), [Briganti A](#), [Babjuk M](#), [Chlosta P](#), [Karakiewicz PI](#), [Enikeev D](#), [Rapoport LM](#), [Seebacher V](#), [Egawa S](#), [Abufaraj M](#), [Shariat SF](#). Expression of urokinase-type plasminogen activator system in non-metastatic prostate cancer. *World J Urol* 2019 Dec 4. [Epub ahead of print]
- 8) [Kimura S](#), [D'Andrea D](#), [Soria F](#), [Foerster B](#), [Abufaraj M](#), [Vartolomei MD](#), [Iwata T](#), [Karakiewicz PI](#), [Rink M](#), [Gust KM](#), [Egawa S](#), [Shariat SF](#). Prognostic

- value of modified Glasgow Prognostic Score in non-muscle-invasive bladder cancer. *Urol Oncol* 2019; 37(3) : 179. e19-179. e28.
- 9) [Urabe F](#), [Ochiya T](#), [Egawa S](#). Re : a prospective adaptive utility trial to validate performance of a novel urine exosome gene expression assay to predict high- grade prostate cancer in patients with prostate-specific antigen 2-10ng/ml at initial biopsy. *Eur Urol* 2019; 76(2) : 254-5.
 - 10) [Urabe F](#), [Matsuzaki J](#), [Yamamoto Y](#), [Kimura T](#), [Hara T](#), [Ichikawa M](#), [Takizawa S](#), [Aoki Y](#), [Niida S](#), [Sakamoto H](#), [Kato K](#), [Egawa S](#), [Fujimoto H](#), [Ochiya T](#). Large-scale Circulating microRNA Profiling for the Liquid Biopsy of Prostate Cancer. *Clin Cancer Res* 2019; 25(10) : 3016-25.
 - 11) [Mori K](#), [Janisch F](#), [Mostafaei H](#), [Kimura S](#), [Lysenko I](#), [Karakiewicz PI](#), [Briganti A](#), [Enikeev DV](#), [Rouprêt M](#), [Margulis V](#), [Chlosta P](#), [Nyirady P](#), [Babjuk M](#), [Egawa S](#), [Shariat SF](#). Prognostic role of preoperative De Ritis ratio in upper tract urothelial carcinoma treated with nephroureterectomy. *Urol Oncol* 2020; 38(6) : 601. e17-601. e24. Epub 2020 Feb 29.
 - 12) [Mori K](#), [Kimura T](#), [Fukuokaya W](#), [Iwatani K](#), [Sakanaka K](#), [Kurokawa G](#), [Yanagisawa T](#), [Sasaki H](#), [Miki J](#), [Shimomura T](#), [Miki K](#), [Hatano T](#), [Endo K](#), [Egawa S](#). Values of alkaline phosphatase at the diagnosis of castration resistance and response to primary androgen deprivation therapy as predictors of subsequent metastasis in non-metastatic castration-resistant prostate cancer. *Int J Clin Oncol* 2020; 25(3) : 479-85.
 - 13) [Tanaka M](#), [Kimura T](#), [Iwamura Y](#), [Enei Y](#), [Iwamoto Y](#), [Imai Y](#), [Inaba Y](#), [Matsukawa A](#), [Onuma H](#), [Ito K](#), [Mori K](#), [Sasaki H](#), [Miki J](#), [Furuta A](#), [Miki K](#), [Egawa S](#). No survival benefit found after extended treatment with docetaxel for patients with castration-resistant prostate cancer. *Prostate* 2019; 79(14) : 1604-10.
 - 14) [Fukuokaya W](#), [Kimura T](#), [Miki J](#), [Kimura S](#), [Watanabe H](#), [Bo F](#), [Okada D](#), [Aikawa K](#), [Ochi A](#), [Suzuki K](#), [Shiga N](#), [Abe H](#), [Egawa S](#). Red cell distribution width predicts time to recurrence in patients with primary non-muscle-invasive bladder cancer and improves the accuracy of the EORTC scoring system. *Urol Oncol* 2020; 38(7) : 638. e15-638. e23. Epub 2020 Mar 15.
 - 15) [Fukuokaya W](#), [Kimura T](#), [Onuma H](#), [Mori K](#), [Honda M](#), [Inaba H](#), [Sasaki H](#), [Shimomura T](#), [Miki K](#), [Egawa S](#). Red cell distribution width predicts prostate-specific antigen response and survival of patients with castration-resistant prostate cancer treated with androgen receptor axis-targeted agents. *Clin Genitourin Cancer*. 2019; 17(3) : 223-30.
 - 16) [Fukuokaya W](#), [Kimura T](#), [Miki J](#), [Kimura S](#), [Watanabe H](#), [Bo F](#), [Okada D](#), [Aikawa K](#), [Ochi A](#), [Suzuki K](#), [Shiga N](#), [Abe H](#), [Egawa S](#). Effectiveness of intravesical doxorubicin immediately following resection of primary non-muscle-invasive bladder cancer : a propensity score-matched analysis. *Clin Genitourin Cancer* 2020; 18(2) : e55-61. Epub 2019 Sep 27.
 - 17) [Inaba H](#), [Kimura T](#), [Onuma H](#), [Sato S](#), [Kido M](#), [Yamamoto T](#), [Fukuda Y](#), [Takahashi H](#), [Egawa S](#). Tumor location and pathological features of latent and incidental prostate cancer in contemporary Japanese men. *J Urol* 2020; 204(2) : 267-72.
 - 18) [Kobayashi K](#), [Yamamoto S](#), [Takahashi S](#), [Ishikawa K](#), [Yasuda M](#), [Wada K](#), [Hamasuna R](#), [Hayami H](#), [Minamitani S](#), [Matsumoto T](#), [Kiyota H](#), [Tateda K](#), [Sato J](#), [Hanaki H](#), [Masumori N](#), [Hiyama Y](#), [Yamada H](#), [Egawa S](#), [Kimura T](#), [Nishiyama H](#), [Miyazaki J](#), [Matsumoto K](#), [Homma Y](#), [Kamei J](#), [Fujimoto K](#), [Torimoto K](#), [Tanaka K](#), [Togo Y](#), [Uehara S](#), [Matsubara A](#), [Shoji K](#), [Goto H](#), [Komeda H](#), [Ito T](#), [Mori K](#), [Mita K](#), [Kato M](#), [Fujimoto Y](#), [Masue T](#), [Inatomi H](#), [Takahashi Y](#), [Ishihara S](#), [Nishimura K](#), [Mitsumori K](#), [Ito N](#), [Kanamaru S](#), [Yamada D](#), [Hiroshi M](#), [Yamashita M](#), [Tsugawa M](#), [Takenaka T](#), [Takahashi K](#), [Oka Y](#), [Yasufuku T](#), [Watanabe S](#), [Chihara Y](#), [Okumura K](#), [Kawanishi H](#), [Matsukawa M](#), [Shigeta M](#), [Koda S](#). The third national Japanese antimicrobial susceptibility pattern surveillance program : bacterial isolates from complicated urinary tract infection patients. *J Infect Chemother* 2020; 26(5) : 418-28. Epub 2020 Feb 17.
 - 19) [Noguchi M](#), [Arai G](#), [Egawa S](#), [Ohyama C](#), [Naito S](#), [Matsumoto K](#), [Uemura H](#), [Nakagawa M](#), [Nasu Y](#), [Eto M](#), [Suekane S](#), [Sasada T](#), [Shichijo S](#), [Yamada A](#), [Kakuma T](#), [Itoh K](#). Mixed 20-peptide cancer vaccine in combination with docetaxel and dexamethasone for castration-resistant prostate cancer : a randomized phase II trial. *Cancer Immunol Immunother* 2020; 69(5) : 847-57. Epub 2020 Feb 5.
 - 20) [Yokomizo A](#), [Wakabayashi M](#), [Satoh T](#), [Hashine K](#), [Inoue T](#), [Fujimoto K](#), [Egawa S](#), [Habuchi T](#), [Kawashima K](#), [Ishizuka O](#), [Shinohara N](#), [Sugimoto M](#), [Yoshino Y](#), [Nihei K](#), [Fukuda H](#), [Tobisu KI](#), [Kakehi Y](#), [Naito S](#); JCOG0401 investigators. salvage radiotherapy versus hormone therapy for prostate-specific antigen failure after radical prostatectomy : a randomised, multi-centre, open-label, phase 3 trial (JCOG0401). *Eur*

Urol 2020; 77(6) : 689-98. Epub 2019 Dec 19.

- 21) Yorozu T, Sato S, Kimura T, Iwatani K, Onuma H, Yanagisawa T, Miki J, Egawa S, Ikegami M, Takahashi H. HER2 Status in Molecular Subtypes of Urothelial Carcinoma of the Renal Pelvis and Ureter. Clin Genitourin Cancer 2019 Dec 13. [Epub ahead of print]
- 22) Sato S, Kimura T, Yorozu T, Onuma H, Iwatani K, Egawa S, Ikegami M, Takahashi H. Cases having a gleason score 3+4=7 with <5% of gleason pattern 4 in prostate needle biopsy show similar failure-free survival and adverse pathology prevalence to gleason score 6 cases in a radical prostatectomy cohort. Am J Surg Pathol 2019; 43(11) : 1560-5.
- 23) Takata R, Takahashi A, Fujita M, Momozawa Y, Saunders EJ, Yamada H, Maejima K, Nakano K, Nishida Y, Hishida A, Matsuo K, Wakai K, Yamaji T, Sawada N, Iwasaki M, Tsugane S, Sasaki M, Shimizu A, Tanno K, Minegishi N, Suzuki K, Matsuda K, Kubo M, Inazawa J, Egawa S, Haiman CA, Ogawa O, Obara W, Kamatani Y, Akamatsu S, Nakagawa H. 12 new susceptibility loci for prostate cancer identified by genome-wide association study in Japanese population. Nat Commun 2019; 10(1) : 4422.
- 24) Min K, Chung JW, Ha YS, Lee JN, Kim BS, Kim HT, Kim TH, Yoo ES, Kwon TG, Chung SK, Tanaka M, Egawa S, Kimura T, Choi SH. Efficacy of androgen deprivation therapy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer receiving docetaxel-based chemotherapy. World J Mens Health. 2020; 38(2) : 226-35. Epub 2019 Jun 4.

II. 総 説

- 1) Hatano T, Egawa S. Renal angiomyolipoma with tuberous sclerosis complex : How it differs from sporadic angiomyolipoma in both management and care. Asian J Surg. 2020; S1015-9584(20) : 30003-8.
- 2) Kimura S, Iwata T, Abufaraj M, Janisch F, D'Andrea D, Moschini M, Al-Rawashdeh B, Fajkovic H, Seebacher V, Egawa S, Shariat SF. Impact of gender on chemotherapeutic response and oncologic outcomes in patients treated with radical cystectomy and perioperative chemotherapy for bladder cancer : a systematic review and meta-analysis. Clin Genitourin Cancer. 2020; 18(2) : 78-87. Epub 2019 Dec 5.
- 3) Kimura S, Iwata T, Foerster B, Fossati N, Briganti A, Nasu Y, Egawa S, Abufaraj M, Shariat SF. Comparison of perioperative complications and health-related quality of life between robot-assisted and open

radical cystectomy : a systematic review and meta-analysis. Int J Urol 2019; 26(8) : 760-74.

- 4) Kimura S, Mari A, Foerster B, Abufaraj M, Vartolomei MD, Stangl-Kremser J, Karakiewicz PI, Egawa S, Shariat SF. Prognostic value of concomitant carcinoma in situ in the radical cystectomy specimen : a systematic review and meta-analysis. J Urol 2019; 201(1) : 46-53.
- 5) Kimura S, Abufaraj M, Janisch F, Iwata T, Parizi MK, Foerster B, Fossati N, Briganti A, Egawa S, Hartenbach M, Shariat SF. Performance of [68Ga] Ga-PSMA 11 PET for detecting prostate cancer in the lymph nodes before salvage lymph node dissection : a systematic review and meta-analysis. Prostate Cancer Prostatic Dis 2020; 23(1) : 1-10.
- 6) Mori K, Janisch F, Mostafaei H, Lysenko I, Kimura S, Egawa S, Shariat SF. Prognostic value of preoperative blood-based biomarkers in upper tract urothelial carcinoma treated with nephroureterectomy : a systematic review and meta-analysis. Urol Oncol 2020; 38(5) : 315-33. Epub 2020 Feb 20.
- 7) Mori K, Mostafaei H, Enikeev DV, Lysenko I, Quhal F, Kimura S, Karakiewicz PI, Egawa S, Shariat SF. Differential effect of sex on outcomes after radical surgery for upper tract and bladder urothelial carcinoma : a systematic review and meta-analysis. J Urol 2020; 204(1) : 58-62. Epub 2020 Jan 29.
- 8) Mori K, D'Andrea D, Enikeev DV, Egawa S, Shariat SF. En bloc resection for nonmuscle invasive bladder cancer : review of the recent literature. Curr Opin Urol 2020; 30(1) : 41-7.
- 9) Urabe F, Kosaka N, Ito K, Kimura T, Egawa S, Ochiya T. Extracellular vesicles as biomarkers and therapeutic targets for cancer. Am J Physiol Cell Physiol 2020; 318(1) : C29-39.

III. 学会発表

- 1) Egawa S. 1. High risk prostate cancer, a paradigm shift. 2. Tips and tricks of radical prostatectomy. 3. Lecture by invited external faculty on metastatic prostate cancer. 4. Case based discussions. Vellore Urology Club Meeting, Vellore, 2019 Jan.
- 2) Egawa S. Impact of genomic testing in treating patient with metastatic prostate cancer. UAA 2019 (17th Urological Association of Asia Congress). Kuala Lumpur, Aug.
- 3) Egawa S. Laparoscopic radical prostatectomy : knec and tricks. 39th Congress of the Société Internationale d'Urologie. Athens, Oct.

- 4) Furuta A, Igarashi T, Egawa S, Suzuki Y, Yoshimura N. Distinct urine markers in patients with interstitial cystitis/bladder pain syndrome with or without Hunner lesion. ICS 2019 (49th International Continence Society Annual Meeting). Gothenburg, Sept.
- 5) Furuta A. Differences of urine markers in patients with interstitial cystitis/bladder pain syndrome with or without Hunner lesion. 14th Pan-Pacific Continence Society (PPCS) Annual Meeting. Sydney, July.
- 6) Fukuokaya F, Kimura T, Honda M, Inaba H, Iwatani K, Mori K, Sato S, Takahashi H, Egawa S. Prognostic significance of lactate dehydrogenase-5 expression in patients with prostate cancer treated with androgen deprivation therapy and androgen receptor axis-targeted agents. 2019 Genitourinary Cancer Symposium. San Francisco, 2019 Feb.
- 7) Kimura T. (Master Class 7: Dealing with Advanced & Metastatic Prostate Cancer in 2020) mH-SPC: renal life case presentation. UAA 2019 (17th Urological Association of Asia Congress). Kuala Lumpur, Aug.
- 8) Miki J. En bloc TURBT. Urology Symposium: MIS 2.0. Hong Kong, Nov.
- 9) Sasaki H, Inaba H, Kimura T, Morishita K. Hyperspectral imaging can distinguish morphology patterns in prostate cancer. AUA 2019 (114th Annual Meeting of American Urological Association). Chicago, May.
- 10) Yanagisawa T, Yorozu T, Sano T, Otsuka T, Enei Y, Iwatani K, Kobayashi D, Tanaka S, Obayashi K, Sato S, Miki J, Kimura T, Takahashi H, Egawa S. The pathological diagnostic convenience and accuracy of en-bloc TUR specimen: analysis of 10 pathologists. EAU 2019 (34th Annual Meeting of European Association of Urology). Barcelona, 2019 Mar.
- 11) Yanagisawa T, Miki J, Sano T, Otsuka T, Enei Y, Iwatani K, Kobayashi D, Atsuta M, Tanaka S, Obayashi K, Motohashi K, Enoki K, Shimizu K, Egawa S. Utility of Salvage Percutaneous cryoablation for locally recurrence RCC after primary cryoablation. AUA 2019 (114th Annual Meeting of American Urological Association). Chicago, May.
- 12) Mori K, Kimura T, Egawa S. Alkaline phosphatase (ALP) value at diagnosis of CRPC and response to primary androgen deprivation therapy may predict metastasis in patients with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer (nmCRPC). 2020 Genitourinary Cancer Symposium. San Francisco, 2019 Feb. [J Clin Oncol 2019; 37(7 Suppl.): 294]
- 13) Urabe F, Kosaka N, Yamamoto Y, Kimura T, Egawa S, Ochiya T. Novel mechanism of bone metastasis mediated by exosomes derived from metastatic prostate cancer. EAU 2019 (34th Annual Meeting of European Association of Urology). Barcelona, 2019 Mar.
- 14) Urabe F, Kosaka N, Yamamoto Y, Kimura T, Egawa S, Ochiya T. Prostate cancer cells promote bone metastasis through extracellular vesicles. ISEV 2019 (International Society for Extracellular Vesicles Annual Meeting). Kyoto, Apr.
- 15) Urabe F, Matsuzaki J, Yamamoto Y, Kimura T, Hara T, Egawa S, Fujimoto H, Ochiya T. Novel combination of circulating miRNAs for specific detection in prostate cancer. AUA 2019 (114th Annual Meeting of American Urological Association). Chicago, May.
- 16) Urabe F, Kosaka N, Yamamoto Y, Ito K, Kimura T, Egawa S, Ochiya T. The circulating microRNAs and extracellular vesicles as novel liquid biopsy for urological cancer management. 第78回日本癌学会学術総会. 京都, 9月.
- 17) Atsuta M. Experience and utility of flexible TUL. 13th BAUSCON 2019 (International Scientific Conference Bangladesh Association of Urological Surgeons). Srimongal, 2019 Feb.
- 18) Imai Y, Sasaki H, Egawa S. Experiences and surgical techniques of laparoscopic excision of urachal remnants. 13th BAUSCON 2019 (International Scientific Conference Bangladesh Association of Urological Surgeons). Srimongal, 2019 Feb.

IV. 著 書

- 1) 日本間質性膀胱炎研究会, 日本泌尿器化学会編 (作成委員: 本間之夫, 秋山佳之, 上田朋宏, 高橋 悟, 武井実根雄, 巴ひかる, 古田 昭, 前田大地). 間質性膀胱炎・膀胱痛症候群診療ガイドライン. 東京: リッチヒルメディカル, 2019.
- 2) Urabe F, Kosaka N, Asano K, Egawa S, Ochiya T. Chapter 5: Physiological and pathological functions of prostasomes: from basic research to clinical application. In: Edelstein LR, Smythies JR, Quesenberry PJ, Noble D, eds. *Exosomes: A Clinical Compendium*. London: Academic Press, 2019. p.101-21.

V. その他

- 1) 石井 元, 榎本浩也, 畠 憲一, 島田隼人, 鈴木正泰, 木村高弘. 膀胱結腸瘻に対して腹腔鏡内視鏡合同手術 (Laparoscopy Endoscopy Cooperative Surgery

LECS) により膀胱部分切除術を施行した一例. Jpn J Endourol 2019 ; 32(1) : 125-8.

2) 島田隼人, 佐々木裕, 笠井奏子, 颯川 晋, GnRH アゴニスト再投与後強度の頭痛を来たし, ゴナドトロピン産生下垂体腺腫の関与が疑われた前立腺癌の1例. 泌紀 2019 ; 65(5) : 171-4.

3) 小林大剛, 長谷川雄一, 今井 悠, 笠井奏子, 木村高弘, 颯川 晋. 小児泌尿器疾患における膀胱皮膚瘻の臨床的検討日泌会誌 2019 ; 110(4) : 230-3.

4) 今井 悠, 松浦泰史, 久金 陽, 森武 潤, 坂東重造, 山田裕紀, 清田 浩, 飯田貴絵, 颯川 晋. 視力障害を契機に診断された腎癌脈絡膜転移の1例. 泌紀 2019 ; 65(2) : 33-7.

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
教 授:	渡辺 朗	硝子体, 網膜剥離, 視覚電気生理
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, 視機能, 斜視
	(東急病院に外向中)	
准 教 授:	林 孝彰	遺伝性網膜疾患, 黄斑変性, 色覚, 臨床遺伝学
講 師:	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:	野呂 隆彦	緑内障
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
講 師:	松田 弘道	涙器, 眼形成

教育・研究概要

I. 神経眼科部門

1. 大規模コホート研究によって, 日本における視神経炎の臨床的, 疫学的な特徴を解明した。視神経炎患者からの血清で抗アクアポリン4抗体(AQP4-Ab)と抗ミエリンオリゴデンドロサイトグリコпротеイン抗体(MOG-Ab)を検査し, 臨床所見との関連性を調べた。視神経炎531人のうち, AQP4-Ab陽性は12%, MOG-Ab陽性は10%だった。治療前のlog MAR視力は全群で1.0よりも悪かった。AQP4-Ab陽性群は女性に高頻度で, 視野

異常は様々で、MRIで22%に脊髄病変を伴っていた。AQP4-Ab陽性視神経炎の視力予後は悪かった。MOG-Ab陽性群では、視神経乳頭腫脹と眼球運動時痛の頻度がAQP4-Ab陽性群よりも有意に高かった。MOG-Ab陽性例では治療前は視神経炎の臨床所見は重篤であったが、一般的に、治療によく反応し、視力予後は良好で、MRIでほとんどの症例は視神経炎単独であった。全例の多変量ロジスティック回帰分析では、年齢と抗体陽性が視力予後に影響する有意な因子であった。このことは、自己抗体検査は難治性視神経炎の正確な診断と適切な治療に有益であることを示している。

2. 片眼性非器質性視覚障害におけるヘッドマウント型視野計の有用性、11778番塩基変異 Leber 遺伝性視神経症の自然回復、golimumabによる脱髄性視神経炎、難治性視神経炎に対する大量免疫グロブリン静注療法について報告した。

II. 眼腫瘍・病理・形態部門

1. 視神経鞘髄膜腫 (ONSM) は比較的古まれな疾患である。ONSM15例における強度変調放射線治療 (IMRT) の有効性と合併症を検討し、治療前後の視機能を比較した。治療後の腫瘍の増大は全例で認められず、最終視力は紡錘型と球状型では良好で、視野は11眼で改善した。IMRT加療中の副作用は治療終了後速やかに全例で回復した。ONSMに対するIMRTによって視機能の改善や温存が達成できた。特に、視神経乳頭の浮腫や萎縮が出現する前の早期のIMRTは視機能の回復により有効である。

2. 眼窩先端部に perineural spread を認めた眼瞼脂肪腺癌、再発性巨大毛母腫を報告した。

III. 緑内障部門

1. 緑内障検診の効率、精度向上の試み

緑内障は進行性で不可逆性の重要な原因疾患であるが、自覚症状が乏しいためスクリーニングによる早期発見・治療が重要となる。現在、成人眼検診にマルコフモデルを用いた効用分析や検診ビッグデータからの効率的な検診項目の検討、検診機器の新規開発を行っている。

2. 緑内障手術とQOV

緑内障治療の目的は、患者の視機能を維持することである一方、緑内障手術は術後に角膜形状変化を引き起こし、正乱視、および不正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。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

するのかを近年角膜形状解析装置 (OPD scan 等) を用いて前向きに検討を行っている。

3. 緑内障患者の性格傾向

緑内障は長期にわたる点眼治療が必要であり、点眼治療へのアドヒアランスが重要視されている。アドヒアランスには、疾患理解や医師患者関係、点眼薬の副作用などが影響することが知られている。これらの要素を患者性格の面から評価し、効果的な対応策を提案することを目的に研究を行っている。

人間の性格は「性格の5因子モデル」で記述できるとされ、これを計測分類する Ten Item Personality Inventory (TIPI) の日本版 TIPI-J は、短時間・複合的に性格の5因子モデルを評価できる優れた指標と評価されている。本評価方法を用いて患者性格傾向と患者因子との関係を調査し、患者のアドヒアランス向上の手法を検討している。

4. 神経保護、再生の基礎的研究

本邦の緑内障は正常眼圧緑内障 (NTG) が全体の約7割を占めるが、十分な眼圧降下を行っても進行する症例が散見され、直接的な神経保護薬や再生治療などの抜本的な治療法の開発が急務である。

実験動物として主に使用されているマウスの視神経乳頭には篩状板や黄斑がなく、解剖学的・生理学的な違いが指摘されている。一方、古くから研究に用いられているマカク属のサル類は、大型で人獣共通感染症があるなど多くの問題点がある。また、ヒト以外の霊長類ではNTGを自然発症しないとされており、病態解明や治療法の開発に大きな障害となっていた。そこで我々は、ヒトに近縁な霊長類でありながら小型で人獣共通感染症も少ないマーモセットに注目し、約2,000匹のマーモセットの眼底スクリーニングを行い、高齢個体の約10%にNTGが自然発症することを見出した。

一方で、我々は視神経障害後に軸索再生を促進する因子を網羅的に検索し、いくつかの有力な候補因子をみつけることに成功した。これらの因子を用いて、霊長類で初めての網膜神経節細胞の軸索再生と視機能の回復治療を目指して研究を行っている。

5. 緑内障診断、進行評価法の改善

緑内障は後期にいたるまで自覚症状を欠くことが多い。このため未診断例の早期発見、診断後の進行例の検出が重要となる。本研究班では、静的視野計、光干渉断層計 OCT など、臨床使用が可能な機器の改善を行っている。

IV. 視覚脳機能画像部門

近年、中枢機構全体のネットワークとしての効率

性評価法として、グラフ理論が用いられるようになってきている。グラフ理論とは、ネットワークを節点と辺に単純化し、さまざまな指数を計算してその効率性を評価する数学の1手法である。われわれは、磁気共鳴画像を用いて脳全体の構造的、機能的な接続性を算出し、グラフ理論による評価が可能な研究環境を構築することに成功した。現在、本手技の臨床応用は、脳神経外科、精神神経科にほぼ限られている。一方、眼球は中枢への最大感覚入力系であり、その情報処理や、眼球運動としての出力系も含めると中枢の膨大な領域を占めている。眼科において本手法を使用することにより、疾病特性や治療評価方としての応用が可能と考える。

V. 弱視斜視部門

MRIの拡散強調画像を用いて脳内構造的接続性マトリックスを構築し、斜視群および健常群をグラフ理論にて比較検討した。過去のFractional Anisotropy (FA) 値による検討では、斜視群で複数の領域で軸索密度減少が観察されるにとどまっていた。グラフ理論では、複数の指数で健常群のネットワークとしての効率性が示されたものの、斜視群においても、健常群と比較して有意に上回る指数が観察された。これは、両眼視機能の脆弱ないしは欠落を補うための反応であることが示唆された。

VI. 視覚神経生理部門

眼疾患により視覚野および視路に変化がもたらされることは機能的磁気共鳴画像法 (fMRI: functional MRI) や、拡散強調画像法 (dMRI: diffusion MRI) により明らかとなった。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) が開発された。我々は、各種画像法を網膜疾患患者へ応用し、視覚入力変化による脳機能と構造への影響を評価している。

現在は脳の可塑性研究、経シナプス変性、羞明研究などに応用している。

VII. 網膜硝子体部門

硝子体手術システムとして、従来の20ゲージシステム以外に25、23、27ゲージシステムが開発され、硝子体手術の低侵襲化に貢献している。我々はこれらの各システムを導入しており、25ゲージ、23ゲージシステムを用いて黄斑円孔、網膜前膜、黄斑浮腫などの黄斑疾患や網膜剥離に低侵襲手術を行っている。症例により各システムを使い分けて低侵襲な硝子体手術を目指して手術を行い良好な視力成績を取

めている。白内障・硝子体同時手術においては光学部径が7mmの眼内レンズを使用し、手術中の視認性の向上やガス置換時の眼内レンズの安定性についての検討を行っている。さらに6mm光学部径眼内レンズにおける硝子体術後の前房深度の変化についても検討を行い、硝子体手術に適した眼内レンズについて検討を行っている。

VIII. ぶどう膜部門

各種典型・非典型的なぶどう膜炎症例を検討し、TNF阻害剤の使用方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. 結膜下浸潤麻酔薬が眼裂高に及ぼす影響について報告した。
2. Post-levator aponeurosis fat pad とフェニレフリン点眼テストの関連についての検討を行った。

「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) 松田弘道, 酒井 勉, 中野 匡. 腱膜性眼瞼下垂に対する経結膜挙筋腱膜タッキングの治療成績. 日眼会誌 2019; 123(6) : 706-11.
- 2) 笹野紘之, 尾花 明, 岡崎茂俊, 大月寛郎, 瀬戸孝彦, 郷渡有子. Lamellar Hole-associated Epiretinal Proliferation は黄斑色素を含む 黄斑の形態変化から黄斑色素の局在を探索する. 眼科手術 2019; 32(3) : 343-6.
- 3) Takemura H, Ogawa S, Mezer AA, Horiguchi H, Miyazaki A, Matsumoto K, Shikishima K, Nakano T, Masuda Y. Diffusivity and quantitative T1 profile of human visual white matter tracts after retinal ganglion cell damage. Neuroimage Clin 2019; 23 : 101826.
- 4) Nakamura M, Katagiri S, Hayashi T, Aoyagi R, Hasegawa T, Kogure A, Iida T, Nakano T. Longitudinal follow-up of two patients with isolated paracentral acute middle maculopathy. Int Med Case Rep J 2019; 12 : 143-9.
- 5) Watanabe T, Gekka T, Watanabe A, Nakano T. Analysis of changes in corneal topography after 27-gauge transconjunctival microincision vitrectomy combined with cataract surgery. J Ophthalmol 2019; 2019 : 9658204.
- 6) Masuda Y, Igarashi T, Oki K, Kobayashi M, Takahashi H, Nakano T. Free radical production by femtosecond laser lens irradiation in porcine eyes. J Cataract Refract Surg 2019; 45(8) : 1168-71.
- 7) Sasano H, Shikishima K, Aoki M, Sakai T, Tsutsumi Y, Nakano T. Efficacy of intensity-modulated radiation therapy for optic nerve sheath meningioma. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2019; 257(10) : 2297-306.
- 8) Hayashi T, Hosono K, Kurata K, Katagiri S, Mizobuchi K, Ueno S, Kondo M, Nakano T, Hotta Y. Coexistence of GNAT1 and ABCA4 variants associated with Nougaret-type congenital stationary night blindness and childhood-onset cone-rod dystrophy. Doc Ophthalmol 2020; 140(2) : 147-57. Epub 2019 Oct 3.
- 9) Noro T, Namekata K, Kimura A, Azuchi Y, Hashimoto N, Moriya-Ito K, Komaki Y, Lee CY, Okahara N, Guo X, Harada C, Kim E, Nakano T, Tsuneoka H, Inoue T, Sasaki E, Tokuno H, Harada T. Normal tension glaucoma-like degeneration of the visual system in aged marmosets. Sci Rep 2019; 9(1) : 14852.
- 10) Maeda-Katahira A, Nakamura N, Hayashi T, Katagiri S, Shimizu S, Ohde H, Matsunaga T, Kaga K, Nakano T, Kameya S, Matsuura T, Fujinami K, Iwata T, Tsunoda K. Autosomal dominant optic atrophy with OPA1 gene mutations accompanied by auditory neuropathy and other systemic complications in a Japanese cohort. Mol Vis 2019; 25 : 559-73.
- 11) Mizobuchi K, Hayashi T, Katagiri S, Yoshitake K, Fujinami K, Yang L, Kuniyoshi K, Shinoda K, Machida S, Kondo M, Ueno S, Terasaki H, Matsuura T, Tsunoda K, Iwata T, Nakano T. Characterization of GUC1A-associated dominant cone/cone-rod dystrophy: low prevalence among Japanese patients with inherited retinal dystrophies. Sci Rep 2019; 9(1) : 16851.
- 12) Honda T, Nakagawa Y, Watanabe Y, Hayashi T, Nakano T, Horie S, Tatemichi M. Association between information and communication technology use and ocular axial length elongation among middle-aged male workers. Sci Rep 2019; 9(1) : 17489.
- 13) Hayashi I, Mizobuchi K, Watanabe A, Nakano T. Mild accidental macular injury induced by picosecond Nd: YAG laser. Clin Exp Optom 2019 Dec 4. [Epub ahead of print]
- 14) Terauchi R, Horiguchi H, Ogawa T, Shiba T, Tsuneoka H, Nakano T. Posture-related ocular cyclotorsion during cataract surgery with an ocular registration system. Sci Rep 2020; 10(1) : 2136.
- 15) Hayashi T, Katagiri S, Mizobuchi K, Yoshitake K, Kameya S, Matsuura T, Iwata T, Nakano T. Heterozygous GGC repeat expansion of NOTCH2NL in a patient with neuronal intranuclear inclusion disease and progressive retinal dystrophy. Ophthalmic Genet 2020; 41(1) : 93-5.
- 16) Kuniyoshi K, Hayashi T, Kameya S, Katagiri S, Mizobuchi K, Tachibana T, Kubota D, Sakuramoto H, Tsunoda K, Fujinami K, Yoshitake K, Iwata T, Nakano T, Kusaka S. Clinical course and electron microscopic findings in lymphocytes of patients with D RAM2-associated retinopathy. Int J Mol Sci 2020; 21(4) : 1331.
- 17) Matsuda H, Kabata Y, Takahashi Y, Hanzawa Y, Nakano T. Influence of epinephrine contained in local anesthetics on upper eyelid height in transconjunctival blepharoptosis surgery. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2020; 258(6) : 1287-92. Epub 2020 Feb 26.

- 18) Hayashi T, Hosono K, Kubo A, Kurata K, Katagiri S, Mizobuchi K, Kurai M, Mamiya N, Kondo M, Tachibana T, Saitu H, Ogata T, Nakano T, Hotta Y. Long-term observation of a Japanese mucopolidosis IV patient with a novel homozygous p.F313del variant of MCOLN1. *Am J Med Genet A* 2020; 182(6) : 1500-5. Epub 2020 Mar 27.
- 19) Katagiri S, Hayashi T, Nakamura M, Mizobuchi K, Gekka T, Komori S, Ueno S, Terasaki H, Sakuramoto H, Kuniyoshi K, Kusaka S, Nagashima R, Kondo M, Fujinami K, Tsunoda K, Matsuura T, Kondo H, Yoshitake K, Iwata T, Nakano T. *RDH5*-related fundus albipunctatus in a large Japanese cohort. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2020; 61(3) : 53.
- 20) Kasai K, Kato N, Den S, Konomi K, Shinzawa M, Shimazaki J. A prospective, randomized clinical study comparing accelerated corneal collagen crosslinking with 5% NaCl hypertonic saline for bullous keratopathy in Asian eyes. *Medicine (Baltimore)* 2019; 98(51) : e18256
- 21) Gunji H, Ohki T. Quantification of residual ophthalmic viscosurgical device after irrigation/aspiration in experimental cataract surgery in vitro. *J Cataract Refract Surg* 2019; 45(9) : 1324-9.
- 22) Ueno S, Inooka D, Nakanishi A, Okado S, Yasuda S, Kominami T, Sayo A, Morimoto T, Kondo M, Katagiri S, Hayashi T, Terasaki H. Clinical course of paraneoplastic retinopathy with anti-TRPM1 autoantibody in Japanese cohort. *Retina* 2019; 39(12) : 2410-8.
- 23) Kubota M, Watanabe A, Watanabe T, Kohno H, Hayashi T, Nakano T. Complications of femtosecond laser-assisted cataract surgery combined with vitrectomy. *Int Ophthalmol* 2020; 40(4) : 943-49. Epub 2020 Jan 8.
- 24) Kurata K, Hosono K, Hayashi T, Mizobuchi K, Katagiri S, Miyamichi D, Nishina S, Sato M, Azuma N, Nakano T, Hotta Y. X-linked retinitis pigmentosa in Japan: clinical and genetic findings in male patients and female carriers. *Int J Mol Sci* 2019; 20(6) : 1518.
- 25) Kutsuma T, Katagiri S, Hayashi T, Yoshitake K, Iejima D, Gekka T, Kohzaki K, Mizobuchi K, Baba Y, Terauchi R, Matsuura T, Ueno S, Iwata T, Nakano T. Novel biallelic loss-of-function *KCNV2* variants in cone dystrophy with supernormal rod responses. *Doc Ophthalmol* 2019; 138(3) : 229-39.
- 26) Nakamura N, Tsunoda K, Mizuno Y, Usui T, Hatase T, Ueno S, Kuniyoshi K, Hayashi T, Katagiri S, Kondo M, Kameya S, Yoshitake K, Fujinami K, Iwata T, Miyake Y. Clinical stages of occult macular dystrophy based on optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2019; 60(14) : 4691-700.
- 27) Nakanishi A, Ueno S, Hayashi T, Katagiri S, Ito Y, Kominami T, Fujinami K, Tsunoda K, Iwata T, Terasaki H. Changes of cone photoreceptor mosaic in autosomal recessive bestrophinopathy. *Retina* 2020; 40(1) : 181-6.
- 28) Yang L, Fujinami K, Ueno S, Kuniyoshi K, Hayashi T, Kondo M, Mizota A, Naoi N, Shinoda K, Kameya S, Fujinami-Yokokawa Y, Liu X, Arno G, Pontikos N, Kominami T, Terasaki H, Sakuramoto H, Katagiri S, Mizobuchi K, Nakamura N, Mawatari G, Kurihara T, Tsubota K, Miyake Y, Yoshiake K, Iwata T, Tsunoda K. Genetic spectrum of *EYS*-associated retinal disorder in a large Japanese cohort: Identification of disease-associated variants with relatively high allele frequency. *Sci Rep* 2020; 10(1) : 5497.
- 29) Kimura A, Noro T, Harada T. Role of animal models in glaucoma research. *Neural Regen Res* 2020; 15(7) : 1257-8. Epub 2020 Jan 9.
- 30) Ishikawa H, Kezuka T, Shikishima K, Yamagami A, Hiraoka M, Chuman H, Nakamura M, Hoshi K, Goseki T, Mashimo K, Mimura O, Yoshitomi T, Tanaka K; Working Group on Diagnostic Criteria for Refractory Optic Neuritis Based on Neuroimmunological Perspective. Epidemiological and clinical characteristics of optic neuritis in Japan. *Ophthalmology* 2019; 126(10) : 1385-98.

II. 総 説

- 1) 中野 匡. 【高齢者に対する包括的感觉器ケアと疾患治療】超高齢社会における緑内障治療戦略. *Geriatr Med* 2020; 58(2) : 119-24.
- 2) 林 孝彰. 【知っておきたい稀な網膜・硝子体ジストロフィ】青錐体の関連する遺伝性疾患. *OCULIS-TA* 2019; 75 : 52-64.
- 3) 片桐 聡, 林 孝彰. 【黄斑萎縮の病態・原因・対応】網膜ジストロフィと黄斑萎縮. *眼科* 2019; 61(12) : 1391-8.
- 4) 早乙女慶輔, 林 孝彰. 【こうすれば結果が見える！ドクターの診断がうまくいく！“見えにくい”患者さんの視野検査】疾患別“見えにくい”患者さんへの視野検査 虚血性視神経症により見えにくい患者さんへの視野検査. *眼ケア* 2019; 21(11) : 54-60.
- 5) 久米川浩一. 【中途失明の可能性のある疾患 Q&A】失明に関連した知識 日本と世界の失明統計について教えてください. *あたらしい眼科* 2019; 36(臨増) : 308-13.
- 6) 増田洋一郎. 【白内障手術について知っておくべき

話題】灌流ハイドロダイセクション法の有用性。あたらしい眼科 2019；36(12)：1511-5.

- 7) 増田洋一郎。【実戦メディカル眼科治療アップデート】メディカル眼科治療 神経眼科疾患 特発性視神経炎。臨眼 2019；73(11)：177-80.

Ⅲ. 学会発表

- 1) 林 孝彰。(シンポジウム1：網脈絡膜ジストロフィの最前線 (JEGC スタディ総括, Part 1)) 白点状眼底, 常染色体優性視神経萎縮。第67回日本臨床視覚電気生理学会。東京, 6月。
- 2) 林 孝彰, 片 桐聡, 上野真治, 國吉一樹, 近藤峰生, 角田和繁, 近藤寛之, 岩田 岳, 松浦知和, 中野 匡。(口頭) *RDH5* 遺伝子変異を認めた白点状眼底の臨床像。第73回日本臨床眼科学会。京都, 10月。
- 3) 三島麗美, 小川俊平, 吉川啓司, 伊藤義徳, 中野 匡。(口頭) 緑内障及び疑い例における Peripapillary Retinal Schisis と近視性変化。第123回日本眼科学会総会。東京, 4月。
- 4) 江田愛夢, 伊藤義徳, 奥出祥代, 大平 亮, 駒形友紀, 渡邊友之, 窪田匡臣, 小川俊平, 野呂隆彦, 中野 匡。(口頭) Humphrey 視野計における 24-2 SITA Standard と 24-2C SITA Faster の比較。第8回日本視野画像学会学術集会。大阪, 5月。
- 5) 岸本七生, 野呂隆彦, 黒澤芽衣, 窪田匡臣, 渡辺友之, 伊藤義徳, 小川俊平, 平山佳奈子, 小高文聰。(口頭) 緑内障点眼薬による眼瞼周囲副作用の自覚と患者の性格傾向との関連性。第30回日本緑内障学会。熊本, 9月。
- 6) 黒澤芽衣, 野呂隆彦, 岸本七生, 窪田匡臣, 渡辺友之, 伊藤義徳, 小川俊平, 平山佳奈子, 小高文聰, 中野 匡。(口頭) 心理学的アプローチからみた PG 製剤による眼瞼周囲副作用の自覚とその患者意向。第73回日本臨床眼科学会。京都, 10月。
- 7) 窪田匡臣, 吉川啓司, 小川俊平, 林 孝彰, 中野 匡。(ポスター) 緑内障点眼による角膜ヒステレシスと眼圧変化。第30回日本緑内障学会。熊本, 9月。
- 8) 笹野紘之。(シンポジウム：視神経腫瘍) 視神経鞘髄膜腫。第37回日本眼腫瘍学会。東京, 9月。
- 9) 渡邊 朗, 浦島容子, 高階博嗣。(口頭) 黄斑浮腫を伴う糖尿病網膜症に対する VEGF 阻害薬の部位による治療効果の違い。第25回日本糖尿病眼学会総会。大阪, 10月。
- 10) 野呂隆彦, 行方和彦, 木村敦子, 橋本菜名子, 守屋敬子, 小牧裕司, 井上貴史, 佐々木えりか, 中野 匡, 原田高幸。(口頭) 正常眼圧緑内障マーモセットの視覚中枢の変化。第30回日本緑内障学会。熊本, 9月。
- 11) Takemura H, Ogawa S, Mezer A, Horiguchi H, Miyazaki A, Matsumoto K, Shikishima K, Nakano T,

Masuda Y. (Poster) Microstructural properties of optic tract and optic radiation after retinal ganglion cell damage. 2019 OHBM (Organization for Human Brain Mapping) Annual Meeting. Rome, June.

- 12) 松田弘道, 敷島敬悟。(口頭) Post-levator aponeurosis fat pad とフェニレフリン点眼テストの関連についての検討。第7回日本眼形成再建外科学会学術集会。東京, 5月。
- 13) 伊藤朝美, 奥出祥代, 海老根亮, 敷島敬悟。(口頭) 片眼性非器質性視覚障害におけるヘッドマウント型視野計の有用性。第57回日本神経眼科学会総会。札幌, 10月。
- 14) 吉田正樹, 政岡ゆり, 吉川 輝, 飯塚奈津子, 久保田怜美, 小岩信義, 井田正博, 敷島敬悟, 奥田健太郎。(口頭) 慢性閉塞性肺疾患高齢者における脳視覚皮質変化-T1強調画像および拡散強調画像による検討。第57回日本神経眼科学会総会。札幌, 10月。
- 15) 渡邊友之, 平塚義宗, 高野 繁, 川崎 良, 田村 寛, 北 善幸, 中野 匡, 山田昌和。(口頭) OCT を付加した眼科検診における緑内障精度評価。第73回日本臨床眼科学会。京都, 10月。
- 16) Tokuhiisa T, Watanabe T, Kohno H, Watanabe A, Nakano T. (Oral) Refractive error after intrascleral IOL fixation induced by IOL tilt and decentration. 13th Asia-Pacific Vitreo-retina Society (APVRS) Congress. Shanghai, July.
- 17) 中村仁紀, 松田弘道, 半沢友理, 敷島敬悟。(口頭) 結膜下浸潤麻酔による瞼裂高への影響について：エビネフリン添加と無添加の比較検討。第7回日本眼形成再建外科学会学術集会。東京, 5月。
- 18) 伊東良祐, 岡本俊紀, 増田洋一郎, 岩城久泰, 大木孝太郎, 中野 匡。(口頭) アクティブフルイデックスとグラビティフルイデックスによる灌流・吸引時の眼内圧変化の検討。第34回 JSCRS 学術総会。京都, 6月。
- 19) Kurosawa M, Horiguchi H, Nakano T, Shiba T. (Oral) Verification of defined lines as a posterior capsule on OCT images during FLACS. 32rd Annual Meeting of Asia-Pacific Association of Cataract & Refractive Surgeons. Kyoto, Oct.
- 20) Masuda Y, Oki K, Igarashi T, Kobayashi M, Watanabe A, Takahashi H, Nakano T. (ASCRS Scientific Films) Unexpected corneal endothelial damage in FLACS (Scientific Film Award). 2019 ASCRS (American Society of Cataract and Refractive Surgery)/ASOA (American Society of Ophthalmic Administrators) Annual Meeting. San Diego, May.

IV. 著 書

- 1) 中野 匡. 巻頭トピックス 4. preperimetric glaucoma (PPG) の考え方. 大橋裕一, 村上 晶編. 眼科疾患最新の治療 2019-2021. 東京: 南江堂, 2019. p.15-9.
- 2) 中野 匡. 緑内障. 医療情報科学研究所編. 病気がみえる vol.12: 眼科. 東京: メディックメディア, 2019. p.178-99.
- 3) 林 孝彰. 各論 1. 網膜 7) 網膜ジストロフィ (2) 錐体(杆体)ジストロフィ. 近藤峰生, 辻川明孝編. 後眼部アトラス: 眼疾患アトラスシリーズ 2. 東京: 総合医学社, 2019. p.130-1.
- 4) 野呂隆彦, 林 孝彰. 各論 4. 視神経疾患 1) 先天異常 (4) 乳頭低形成(部分低形成含む). 近藤峰生, 辻川明孝編. 後眼部アトラス: 眼疾患アトラスシリーズ 2. 東京: 総合医学社, 2019. p.346-7.

V. その他

- 1) 中野 匡. 新しい緑内障検査 - 評価の注意点と今後の可能性 -. 眼科グラフィック 2019; 8(4): 397.
- 2) 野呂隆彦. 緑内障セミナー 緑内障患者のアドヒアランス向上のために. あたらしい眼科 2019; 36(11): 1423-4.
- 3) 野呂隆彦, 原田高幸. 【「眼の再生医療: 現状と将来」】視神経と再生医療. 日の眼科 2020; 91(2): 24-8.
- 4) 野呂隆彦. 目でみるシリーズ 緑内障のあたらしい動物モデル (第 14 回). Fronti Glaucoma 2020; 59: 1-6.

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:	千葉伸太郎 <small>(太田睡眠科学センターに outward)</small>	口腔咽頭, 睡眠
教 授:	飯田 誠	鼻・副鼻腔疾患の病態と手術, アレルギー疾患
准 教 授:	中島 庸也 <small>(東京歯科大学市川総合病院に outward)</small>	口腔咽頭, 感染症
准 教 授:	志和 正紀 <small>(豊島病院に outward)</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 outward)</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:	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的および免疫組織学的な基礎研究を多角的にすすめている。中耳・側頭骨手術は年間およそ 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り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）を中心に行っている。その選択は，癌の局在，進行度，社会的背景，年齢，Performance Statusを考慮した上，頭頸部癌診療ガイドラインに沿った形で決定している。年間手術件数は悪性腫瘍約200件，良性腫瘍約120件にのぼる。そのうち嚥下，構音，形態等の機能保持を目的とした遊離皮弁移植を用いた再建術も70件ほどになる。また悪性腫瘍に対する放射線治療も年間200件ほど行っている。頭頸部腫瘍にたずさわる関係各科との定期的なカンファレンスを通じて安全かつ確実な医療の提供を念頭に置き診療している。鼻腔悪性腫瘍に対する経鼻内視鏡技術の応用，内視鏡科との合同での早期咽頭癌に対する経口的アプローチによる切除術，喉頭摘出後のプロテアーゼ挿入など先進的な医療も積極的に行っている。また，日本臨床腫瘍研究グループ（頭頸部がんグループ）の主要参加施設として放射線・抗がん剤併用療法の治療開発に関わる臨床試験に積極的に参加している。基礎研究に関しては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ngo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、ボツリヌス毒素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 ExposureⅠ・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、チュートリアル、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、当講座の「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。今後と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) Kurihara S, Fujioka M, Hata J, Yoshida T, Hirabayashi M, Yamamoto Y, Ogawa K, Kojima H, Okano HJ. Anatomical and surgical evaluation of the common marmoset as an animal model in hearing research. *Front Neuroanat* 2019; 13: 60.
- 2) James AL, Tono T, Cohen MS, Iyer A, Cooke L, Morita Y, Matsuda K, Yamamoto Y, Sakagami M, Yung M. International collaborative assessment of the validity of the EAONO-JOS cholesteatoma staging system. *Otol Neurotol* 2019; 40(5): 630-7.
- 3) Takahashi M, Yamamoto-Fukuda T, Akiyama N, Motegi M, Yamamoto K, Tanaka Y, Yamamoto Y, Kojima H. Partial epithelial-mesenchymal transition was observed under p63 expression in acquired middle ear cholesteatoma and congenital cholesteatoma. *Otol Neurotol* 2019; 40(8): e803-11.
- 4) Motegi M, Yamamoto Y, Tada T, Takahashi M, Sampei S, Sano H, Morino T, Komori M, Miura M, Yamamoto K, Yaguchi Y, Sakurai Y, Kojima H. Clinical characteristics of pars tensa cholesteatoma: a comparative study of area-based classification systems proposed by the Japanese Otological Society and the European Academy of Otolology - Neuro-Otology. *J Int Adv Otol* 2019; 15(2): 184-8.
- 5) Takahashi M, Yamamoto Y, Koizumi H, Motegi M, Komori M, Yamamoto K, Yaguchi Y, Kojima H. A quantitative study of the suppression of the development of the mastoid air cells by the presence of congenital cholesteatoma. *Acta Otolaryngol* 2019; 139(7): 557-60.
- 6) 高橋昌寛, 山本 裕, 石垣高志, 清野洋一, 小島博己. 即発性麻痺を呈した外傷性顔面神経麻痺の2例. *耳鼻展望* 2019; 62(6): 267-72.
- 7) 高橋昌寛, 石垣高志, 清野洋一, 山本 裕. 乳様突起炎に対し手術を施行した小児3症例. *耳鼻展望* 2019; 62(2): 74-9.
- 8) 山本和央, 山本 裕. 【救急・当直マニュアル-いざというときの対応法】当直での術後急変への対応 耳科手術後の血腫. *耳鼻・頭頸外科* 2019; 91(5): 288-91.
- 9) 森野常太郎, 山本 裕. 【耳管のすべて】耳管処置. 耳管機能検査のリスクマネジメント. *JOHNS* 2019; 35(4): 443-6.
- 10) Iimura J, Miyawaki T, Kikuchi S, Tsumiyama S, Mori E, Nakajima T, Kojima H, Otori N. A new "J septoplasty" technique for correction of mild caudal septal deviation. *Auris Nasus Larynx* 2020; 47(1): 79-83.
- 11) Yamamoto-Fukuda T, Akiyama N, Kojima H. Keratinocyte growth factor (KGF) induces stem/progenitor cell growth in middle ear mucosa. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2020; 128: 109699.
- 12) Akiyama N, Yamamoto-Fukuda T, Yoshikawa M, Kojima H. Regulation of DNA methylation levels in the process of oral mucosal regeneration in a rat oral ulcer model. *Histol Histopathol* 2020; 35(3): 247-56.
- 13) 井上なつき, 浅香大也, 横井佑一郎, 青木由香, 両角尚子, 坂口雄介, 久保田俊輝, 龜山直太郎, 吉川 衛. アレルギー性真菌性鼻副鼻腔炎の臨床的検討. *日耳鼻会報* 2019; 122(12): 1528-35.
- 14) Tsuyumu M, Tsurumoto T, Iimura J, Nakajima T, Kojima H. Ten-year adherence to continuous positive airway pressure treatment in patients with moderate-to-severe obstructive sleep apnea. *Sleep Breath* 2020 Feb 19. [Epub ahead of print]
- 15) 露無松里, 内尾紀彦, 小島博己. 症例をどうみるか 緊急気管切開を要したポリープ様声帯症例. *JOHNS* 2019; 35(7): 897-9.
- 16) Nakayama T, Sugimoto N, Okada N, Tsurumoto T, Mitsuyoshi R, Takaishi S, Asaka D, Kojima H, Yoshikawa M, Tanaka Y, Haruna S. JESREC score and mucosal eosinophilia can predict endotypes of chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Auris Nasus Larynx* 2019; 46(3): 374-83.
- 17) Nakayama T, Hirota T, Asaka D, Sakashita M, Ninomiya T, Morikawa T, Okano M, Haruna S, Yoshida N, Takeo S, Tanaka Y, Yoshikawa M, Ishitoya J, Hizawa N, Isogai S, Mitsui C, Taniguchi M, Kojima H, Fujieda S, Tamari M. A genetic variant near TSLP is associated with chronic rhinosinusitis with nasal polyps and aspirin-exacerbated respiratory disease in Japanese populations. *Allergol Int* 2020; 69(1): 138-40.
- 18) Thamboo A, Dholakia SS, Borchard NA, Patel VS, Tangbumrungham N, Velasquez N, Huang Z, Zarabanda D, Nakayama T, Nayak JV. Inferior meatus augmentation procedure (IMAP) to treat empty nose syndrome: a pilot study. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2020; 162(3): 382-5.
- 19) Ideura M, Nishio SY, Moteki H, Takumi Y, Miyagawa M, Sato T, Kobayashi Y, Ohyama K, Oda K, Matsui T, Ito T, Suzumura H, Nagai K, Izumi S, Nishiya-

- ma N, Komori M, Kumakawa K, Takeda H, Kishimoto Y, Iwasaki S, Furutate S, Ishikawa K, Fujioka M, Nakanishi H, Nakayama J, Horie R, Ohta Y, Naito Y, Kakudo M, Sakaguchi H, Kataoka Y, Sugahara K, Hato N, Nakagawa T, Tsuchihashi N, Kanda Y, Kihara C, Tono T, Miyanojima I, Ganaha A, Usami SI. Comprehensive analysis of syndromic hearing loss patients in Japan. *Sci Rep* 2019; 9(1) : 11976.
- 20) Morita Y, Tono T, Sakagami M, Yamamoto Y, Matsuda K, Komori M, Hato N, Hashimoto S, Takahashi H, Kojima H. Nationwide survey of congenital cholesteatoma using staging and classification criteria for middle ear cholesteatoma proposed by the Japan Otological Society. *Auris Nasus Larynx* 2019; 46(3) : 346-52.
- 21) 長岡真人, 鄭 雅誠, 森野常太郎, 小島博己. 自家静脈パッチを用いて両側内頸静脈結紮を回避した1例. *耳鼻展望* 2019; 62(6) : 273-9.
- 22) Motegi M, Inagaki A, Minakata T, Sekiya S, Takahashi M, Sekiya Y, Murakami S. Developmental delays assessed using the Enjoji Scale in children with cochlear implants who have intellectual disability with or without autism spectrum disorder. *Auris Nasus Larynx* 2019; 46(4) : 498-506.
- 23) Inagaki A, Motegi M, Sato Y, Hattori H, Murakami S. The inflammatory pseudotumor presenting periodic acid-Schiff-positive inclusions with acute unilateral facial nerve palsy. *Auris Nasus Larynx* 2019; 46(3) : 465-8.
- 24) 茂木雅臣, 山本 裕, 高倉真由佳, 石田勝大, 小島博己. 当科における手術加療を行った顔面神経鞘腫れの検討. *Facial Nerv Res* 2019; 39 : 119-20.
- 25) Hosokawa Y, Omura K, Aoki S, Miyashita K, Akutsu M, Tsunemi Y, Kashiwagi T, Haruna S, Otori N, Tanaka Y. Predictors of visual acuity and usefulness of a treatment algorithm in rhinogenous optic neuritis. *Ear Nose Throat J* 2019 Sep 24. [Epub ahead of print]
- 26) Omura K, Nomura K, Aoki S, Hosokawa Y, Tanaka Y, Otori N, Kojima H. Resection of inverted papilloma in nasal cavity with transseptal access and crossing multiple incisions minimizes bleeding and reveals the tumor pedicle. *Auris Nasus Larynx* 2020; 47(3) : 410-4. Epub 2019 Nov 12.
- 27) Takaishi S, Saito S, Endo T, Asaka D, Wakasa Y, Takagi H, Ozawa K, Takaiwa F, Otori N, Kojima H. T-cell activation by transgenic rice seeds expressing the genetically modified Japanese cedar pollen allergens. *Immunology* 2019; 158(2) : 94-103.
- 28) 中島隆博, 深美 悟, 石井健太, 阿久津誠, 田中康弘, 平林秀樹, 春名眞一. 当科で経験した聴神経腫瘍の大きさ, 局在と臨床像について. *耳鼻展望* 2020; 63(1) : 15-22.
- 29) Kasai Y, Morino T, Kikuchi S, Mitsuyoshi R, Takahashi M, Yamamoto K, Yaguchi Y, Yamato M, Kojima H. Analysis of human nasal mucosal cell sheets fabricated using transported tissue and blood specimens. *Rege Ther* 2019; 11(1) : 88-94.
- 30) 高橋恵里沙, 大村和弘, 森 恵莉, 鴻 信義, 小島博己. 鼻中隔嚢胞を経鼻内視鏡下に全摘出した1例. *耳鼻展望* 2019; 62(3) : 128-33.

II. 総 説

- 1) 山本 裕. 聴覚障害に対する手術アプローチの現状と未来. *新潟医師会報* 2020; 840 : 2-7.
- 2) 山本 裕. 初心者が行う中耳手術のコツ 乳突削開術を中心に. *日耳鼻会報* 2020; 123(3) : 232-5.
- 3) 山本 裕. 鼓室形成術の基本手技. *日耳鼻会報* 2019; 22(11) : 1439-42.
- 4) 飯村慈朗. 【内視鏡下鼻副鼻腔手術-エキスパートに学ぶスタンダードな手術手技】内視鏡下鼻中隔手術 Killian 法と hemitransfixion 法. *耳鼻・頭頸外科* 2019; 91(9) : 754-9.
- 5) 飯村慈朗. ESS 分類と術後の評価. *日鼻科会誌* 2019; 58(1) : 136-8.
- 6) 飯村慈朗. 【鼻閉にまつわる問題とその解決策】鼻閉の原因と治療 鼻腔 鼻弁狭窄. *JOHNS* 2019; 35(11) : 1585-9.
- 7) 山本和央. 細胞シートによる中耳粘膜再生治療の実現. *未来医* 2019; 32 : 46-52.
- 8) 山本和央, 山本 裕. 【救急・当直マニュアル-いざというときの対応法】当直での術後急変への対応 耳科手術後の血腫. *耳鼻・頭頸部外科* 2019; 91(5) : 288-91.
- 9) 小森 学. 伝音難聴症例から見る人工聴覚器の使い分け. *耳鼻臨床* 2020; 113(1) : 70-1.
- 10) 森野常太郎, 山本 裕. 【耳管のすべて】耳管処置, 耳管機能検査のリスクマネージメント. *JOHNS* 2019; 35(4) : 443-6.

III. 学会発表

- 1) 小島博己. (学術講演 9 : 耳科領域における再生医療最前線) 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 実現と製造販売に向けて. 第120回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会. 大阪, 5月.
- 2) Kojima H. TEES with nasal mucosal cell sheet transplantation for preventing re-adhesion of tympanic membrane. 3rd World Congress on Endoscopic

Ear Surgery. Boston, June.

- 3) Kojima H. (Theme Session 9 : Middle Ear Surgery : Stapes Surgery For Otosclerosis : Scientific Background and Clinical Results) Endoscopic stapes surgery comparison between endoscope and microscopic procedures. 第29回日本耳科学会総会・学術講演会. 山形, 10月.
- 4) Kojima H. TEES with nasal mucosal cell sheet transplantation for preventing re-adhesion of tympanic membrane. 107th Annual Congress & International Symposium of the Taiwan Society of Otorhinolaryngology (2019 TSOHNS). Kaohsiung, Nov.
- 5) Yamamoto Y. Nationwide survey of middle ear cholesteatoma using staging and classification criteria proposed by the Japan otological society. 32nd Politzer Society Meeting - 2nd World Congress of Otolaryngology. Warsaw, June.
- 6) 山本 裕. (モーニング手術手技セミナー6 : 中耳手術) 顕微鏡下. 第120回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会. 大阪, 5月.
- 7) Yamamoto Y. (Theme Session 8 : Middle Ear Surgery : Ossiculoplasty Based on Biomechanics) Current state of ossiculoplasty in Japan and clinical factors related to the hearing results. 第29回日本耳科学会総会・学術講演会. 山形, 10月.
- 8) Udagawa T, Milon B, Atkinson BJ, Song Y, Najarro EH, Scheibinger M, Hertzano R, Cheng AG. Robust mitotic regeneration of cochlear supporting cells after ablation of Lgr5+ cells. Association for Research in Otolaryngology (ARO) 43rd MidWinter Meeting. San Jose, Jan.
- 9) 近藤悠子, 山本 裕, 栗原 渉, 高橋昌寛, 茂木雅臣, 小森 学, 山本和央, 櫻井結華, 小島博己. (口頭) 真珠腫性中耳炎の術後聴力と人工聴覚器への適応候補について. 第29回日本耳科学会総会・学術講演会. 山形, 10月.
- 10) Yamamoto K. TEES with nasal mucosal cell sheet transplantation. 第8回内視鏡下耳科手術ハンズオンセミナー in 山形. 山形, 6月.
- 11) Yamamoto K. (Symposium4 : Otolaryngology) Development of innovative treatment for middle ear mucosal regeneration by cell sheet technologies. 15th Japan-Taiwan Conference on Otolaryngology-Head and Neck Surgery. Fukuoka, Dec.
- 12) Komori M. (Theme Session 12 : Middle Ear Surgery : Classification of Cholesteatoma and Surgical Strategies) Results from the Japan Otological Society registry data set. 第29回日本耳科学会総会・学術講演会. 山形, 10月.
- 13) Takaishi S, Saito S, Otori N, Kojima H. The antigenicity and safety of transgenic rice seeds which contain genetically modified Cry j 1 and Cry j 2 against patients with Japanese cedar pollinosis. 第68回日本アレルギー学会学術大会. 東京, 6月.
- 14) Takaishi S. The antigenicity and safety of transgenic rice seeds containing genetically modified Japanese cedar pollen allergens. ISMA 2019, International Symposium on Molecular Allergology. Amsterdam, Nov.
- 15) Takaishi S. The antigenicity and safety of transgenic rice seeds which contain genetically modified Japanese cedar pollen allergens. WAC (World Allergy Congress) 2019. Lyon, Dec.
- 16) Hosokawa Y, Omura K, Aoki S, Otori N, Tanaka Y. Predictors of visual acuity in rhinogenous optic neuritis. Rhinoworld Chicago 2019. Chicago, June.
- 17) Kasai Y, Morino T, Yamamoto K, Kojima H. Two-way control of non-muscle myosin light chain activity plays a crucial role in epithelial cell sheet. Cell Symposia : Engineering Organoids and Organs. San Diego, Aug.
- 18) Hsu HI, Kasai Y, Morino T, Mori E, Yamamoto K, Kojima H. Cryopreservation of human nasal mucosal tissue for fabricating transplantable cell sheets. 107th Annual Congress & International Symposium of the Taiwan Society of Otorhinolaryngology (2019 TSOHNS). Kaohsiung, Nov.
- 19) Saito Y. A new surgical procedure for radicular cyst without dental extraction. Rhinoworld Chicago. Chicago, June.
- 20) 栗原 渉, 平林源希, 櫻井結華, 藤岡正人, 細谷 誠, 小川 郁, 小島博己. 内耳エンハンサーによるヒトiPS細胞由来内耳前駆細胞のライブセルイメージング. (口頭) 第29回日本耳科学会総会・学術講演会. 山形, 10月.

IV. 著 書

- 1) 小島博己. 第25章 : 耳鼻咽喉科疾患 滲出性中耳炎. 福井次矢, 高木 誠, 小室一成総編集. 今日の治療指針 : 私はこう治療している. 2019年版. 東京 : 医学書院, 2019. p.1551-2.
- 2) Yamamoto K, Kojima H. Regeneration of middle ear mucosa for TEES. In : Kakehata S, Ito T, Yamauchi D, eds. Innovations in Endoscopic Ear Surgery. Singapore : Springer Singapore, 2019. p.79-84.
- 3) 飯田 誠. 8. 耳鼻咽喉科疾患 鼻・副鼻腔疾患 副鼻腔嚢胞. 猿田享男, 北村惣一郎監修. 1361 専門家による私の治療. 2019-2020年度版. 東京 : 日本医

V. その他

1) 飯村慈朗. 書評・新刊案内 『顔面骨への手術アプローチ』. 週刊医学界新聞 2020 ; 3358 : 6.

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：	瀧浪 將典	集中治療, 医療安全, 終末期医療と臨床倫理
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：	近藤 一郎	脊髄における疼痛機序, 術後疼痛管理
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
教	授：	桜井 康良	産科麻酔
准 教	授：	倉田 二郎	麻酔全般, 困難気道管理, ベインクリニック, 救急・集中治療, 意識と痛みの脳神経画像法研究
准 教	授：	藤原千江子 (厚木市立病院に出席中)	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：	庄司 和広	術後疼痛管理
准 教	授：	鹿瀬 陽一	集中治療, エンドトキシシン, 蘇生教育, シミュレーション医学教育
准 教	授：	香取 信之	血液凝固モニタリング, 周術期出血治療
准 教	授：	須永 宏	筋弛緩薬

准 教 授	： 虻川有香子	小児麻酔，小児気道管理（SGD）
准 教 授	： 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	： 肥田野求実	区域麻酔
講 師	： 照井 貴子	循環生理
講 師	： 木田康太郎	蘇生後脳障害に対する治療法の開発，吸入ガス，虚血再灌流障害，脊髄虚血性障害
講 師	： 遠藤 新大	集中治療，輸液，栄養
講 師	： 福島 東浩	集中治療
講 師	： 齋藤慎二郎	集中治療，急性腎傷害，播種性血管内凝固症候群
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，2020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）：論文投稿中
2. 遊離皮弁手術における周術期目標指向型輸液療法の前向き調査（近藤一郎）：論文作成中
3. 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
4. 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）：論文作成中
 5. 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）：論文作成中
 6. 小児ベクタスパー挿入術における経胸壁心エコーによる心臓の動きの解析について（虻川有香子）：データ取得中
 7. 小児手背静脈モデルの開発（虻川有香子）：倫理委員会
 8. 頭低位腹腔鏡下手術における咽頭分泌物のpHと咽頭痛・嘔声の関係について検討（虻川有香子）：倫理委員会
 9. McGrath MACビデオ喉頭鏡を使用した際の喉頭展開にかかる圧の測定（虻川有香子）：倫理委員会
 10. 着衣の工夫：手術当日，病棟から手術室入室までの着物は，術前の不安を軽減させることができるか（虻川有香子）：倫理委員会
 11. 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
 12. 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
 13. ラット摘出灌流心臓における心筋収縮動態の高精度解析（照井貴子）：データ取得中
 14. 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
 15. 二酸化炭素を用いた脊髄虚血に対する新たな治療戦略（木田康太郎）：データ取得中
 16. 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
 17. 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
 18. 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
 19. 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
 20. 硬膜外麻酔における偶発的硬膜穿刺のリスク因子に関する後ろ向き臨床研究（高野光司）：論文作成中

21. concord 位における血行動態の変化 (藤岡頌子) : データ取得中
22. アセトアミノフェンによる肝障害の検討 (藤岡頌子) : 論文作成中
23. 胸腔鏡手術を受ける肺癌患者におけるプロポフォールの術後心房細動の減少効果に関する検討 (田島果林) : 論文作成中
24. ブルガダ型心電図を有する患者の周術期心合併症の発生に関する調査 (田島果林) : 論文作成中
25. QT 短縮症候群の患者の周術期心合併症の発生に関する調査 (田島果林) : データ解析中
26. QT 延長症候群の患者の周術期心合併症の発生に関する調査 (田島果林) : データ取得中
27. 血管外科手術患者における, 血圧脈波検査と周術期心血管合併症との関連についての調査 (田島果林) : データ取得中
28. 全身麻酔は局所麻酔と比較して重症大動脈弁狭窄症合併患者における術後の心臓合併症の発生を抑制する可能性がある (土井万由子) : 論文作成中
29. 漏斗胸患者における胸郭形成を目的としたベクタスパー挿入による心臓の電気生理学的特性への影響 (土井万由子) : データ解析中
30. 婦人科の術後鎮痛 (生天目磨依) : データ取得中
31. 全身麻酔術後回復室における, 長期滞在患者と術後急変リスクとの相関に関する研究 (八木洗輔) : 論文作成中
32. 心臓外科手術患者における TEG[®]を使用したフィブリノゲン値と血小板値予測 (倉田早織) : データ解析中
33. 非心臓手術において術中低血圧が予後へ及ぼす影響 (倉田早織) : データ解析中
34. 非心臓手術中低血圧イベントの発現と術後急性腎障害との関連性に関する実態調査 (倉田早織) : データ解析中
35. 認知症患者における覚醒時 BIS 値の検討 (田口 愛) : データ解析済
36. Brugada 型心電図を有する患者の待機的非心臓手術における麻酔経験 : 5 年間の後方視的検討 (宮崎千佳) : 論文作成中
37. 重症患者における急性腎傷害に対するカルペリチドの有効性に関する研究 (齋藤敬太) : 論文掲載
38. 集中治療室における代謝性アシドーシスの診療実態調査 (齋藤慎二郎) : データ解析中
39. 重症患者の新規心房細動に関する多施設レジストリの構築 (吉田拓生) : 論文作成中
40. 血液ガス分析装置による AKI の早期診断 (高折佳央梨) : 論文掲載
41. 敗血症に関する多施設観察研究 (青柳佑加理) : データ解析中
42. 薬剤の希釈液の種類の違いによる影響 (青柳佑加理) : 論文作成中
43. SGLT2 阻害薬内服患者における術後アシドーシス発生に関する後ろ向き観察研究 (浅野健吾) : 論文作成中
44. 当院集中治療室へのダンピングデバイス「R.O.S.E.[®]」導入における前後比較研究 (浅野健吾) : IRB 申請中
45. 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 (倉田二郎) : データ取得中
46. 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 (倉田二郎) : データ取得中
47. 磁気共鳴画像法を用いた慢性疼痛脳バイオマーカーの確立 (倉田二郎) : 論文作成中
48. ミクログリア画像化 PET とマルチモーダル MRI による痛みの疾患別バイオマーカーの確立 (倉田二郎) : 倫理委員会審査中
49. 神経ブロック療法を主体とした治療が慢性痛患者の QOL に及ぼす影響について (北村俊平) : データ取得中
50. 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) : データ解析中
51. 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
52. 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
53. 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
54. 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
55. 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
56. 脊髄くも膜下麻酔による硬膜穿刺抵抗の主観的測定と客観的測定 (内海 功) : 論文作成中

V. 公的研究費

2019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：
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)
2. 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)
3. 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)
4. 科学研究費助成事業 基盤研究 (C)・新規：
二酸化炭素による新たな脊髄保護戦略 (木田康太郎)
5. 科学研究費助成事業 若手研究・新規：安全性向上のための小児輪状甲状間膜穿刺モデルの開発：3D プリンターの適応 (虻川有香子)
6. 科学研究費助成事業 若手研究 (独立基盤形成支援)・新規：安全性向上のための小児輪状甲状間膜穿刺モデルの開発：3D プリンターの適応 (虻川有香子)
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. 令和元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：慢性疼痛診療システムの均てん化と痛みセンター診療データベースの活用による医療向上を目指す研究 (上園晶一)

〔点検・評価〕

2019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進化した。2019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。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Ishii S, Oyama K, Arai T, Itoh H, Shintani S, Suzuki M, Kobirumaki-Shimozawa F, Terui T, Fukuda N, Ishiwata S. Microscopic heat pulses activate cardiac thin filaments. *J Gen Physiol* 2019; 151(6) : 860-9.
- 2) Kobirumaki-Shimozawa F, Nakanishi T, Shimozawa T, Terui T, Oyama K, Li J, Louch WE, Ishiwata S, Fukuda N. Real-time in vivo imaging of mouse left ventricle reveals fluctuating movements of the intercalated discs. *Nanomaterials (Basel)*. 2020; 10(3) : 532.
- 3) Takaori K, Uchino S, Takinami M. Impact of point-of-care creatinine monitoring on early detection of acute kidney injury in critical illness. *J Nephrol* 2019; 32(6) : 927-35.
- 4) Yoshida T, Uchino S, Sasabuchi Y, Hagiwara Y; AFTER-ICU study group. Prognostic impact of sustained new-onset atrial fibrillation in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2020; 46(1) : 27-35.
- 5) Irie H, Okamoto H, Uchino S, Endo H, Uchida M, Kawasaki T, Kumasawa J, Tagami T, Shigemitsu H, Hashiba E, Aoki Y, Kurosawa H, Hatakeyama J, Ichihara N, Hashimoto S, Nishimura M; JIPAD Working Group in the Japanese Society of Intensive Care Medicine. The Japanese Intensive care Patient Database (JIPAD) : a national intensive care unit registry in Japan. *J Crit Care* 2020; 55 : 86-94.
- 6) Saito K, Uchino S, Fujii T, Saito S, Takinami M, Uezono S. Effect of low-dose atrial natriuretic peptide in critically ill patients with acute kidney injury : a retrospective, single-center study with propensity-score matching. *BMC Nephrol* 2020; 21(1) : 31.
- 7) Fujii T, Udy A, Licari E, Romero L, Bellomo R. Sodium bicarbonate therapy for critically ill patients with metabolic acidosis : a scoping and a systematic review. *J Crit Care* 2019; 51 : 184-91.
- 8) Miki S, Tsujimoto Y, Shimada H, Tsujimoto H, Yasuda H, Kataoka Y, Fujii T. Non-pharmacological interventions for preventing clotting of extracorporeal circuits during continuous renal replacement therapy. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 5 : CD013330.
- 9) Fujii T, Udy AA, Deane AM, Luethi N, Bailey M, Eastwood GM, Frei D, French C, Orford N, Shehabi

- Y, Young PJ, Bellomo R, VITAMINS trial investigators. Vitamin C, hydrocortisone and thiamine in patients with septic shock (VITAMINS) trial: study protocol and statistical analysis plan. *Crit Care Resusc* 2019; 21(2) : 119-25.
- 10) Tsujimoto Y, Fujii T, Onishi A, Omae K, Luo Y, Imai H, Takahashi S, Itaya T, Pinson C, Nevitt SJ, Furukawa TA. No consistent evidence of data availability bias existed in recent individual participant data meta-analyses: a meta-epidemiological study. *J Clin Epidemiol* 2020; 118: 107-114. e5.
- 11) Hudson EP, Collie JT, Fujii T, Luethi N, Udy AA, Doherty S, Eastwood G, Yanase F, Naorungroj T, Bitker L, Abdelhamid YA, Greaves RF, Deane AM, Bellomo R. Pharmacokinetic data support 6-hourly dosing of intravenous vitamin C to critically ill patients with septic shock. *Crit Care Resusc* 2019; 21(4) : 236-42.
- 12) Fujii T, Belletti A, Carr A, Furukawa TA, Luethi N, Putzu A, Sartini C, Salanti G, Tsujimoto Y, Udy AA, Young PJ, Bellomo R. Vitamin C therapy for patients with sepsis or septic shock: a protocol for a systematic review and a network meta-analysis. *BMJ Open* 2019; 9(11) : e033458.
- 13) Fujii T, Luethi N, Young PJ, Frei DR, Eastwood GM, French CJ, Deane AM, Shehabi Y, Hajjar LA, Oliveira G, Udy AA, Orford N, Edney SJ, Hunt AL, Judd HL, Bitker L, Cioccarri L, Naorungroj T, Yanase F, Bates S, McGain F, Hudson EP, Al-Bassam W, Dwivedi DB, Peppin C, McCracken P, Orosz J, Bailey M, Bellomo R, VITAMINS Trial Investigators. Effect of vitamin C, hydrocortisone, and thiamine vs hydrocortisone alone on time alive and free of vasopressor support among patients with septic shock: the VITAMINS randomized clinical trial. *JAMA* 2020; 323(5) : 423-31.
- 14) Saito H, Shiraishi A, Nomori H, Matsui H, Yoshida K, Matsue Y, Fujii T, Kawama K. Impact of age on the recovery of six-minute walking distance after lung cancer surgery: a retrospective cohort study. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2020; 68(2) : 150-7.
- 15) Jude B, Naorungroj T, Neto AS, Fujii T, Udy A, Bellomo R. Sodium bicarbonate in 5% dextrose: can clinicians tell the difference? *Crit Care Resusc* 2020; 22(1) : 80-2.
- 16) Naorungroj T, Neto AS, Fujii T, Jude B, Udy A, Bellomo R. Stability of bicarbonate in normal saline: a technical report. *Crit Care Resusc* 2020; 22(1) : 83-5.
- 17) Tsujimoto H, Tsujimoto Y, Nakata Y, Fujii T, Takahashi S, Akazawa M, Kataoka Y. Pharmacological interventions for preventing clotting of extracorporeal circuits during continuous renal replacement therapy. *Cochrane Database Syst Rev* 2020; 3: CD012467.
- 18) Saito S, Uchino S, Hayakawa M, Yamakawa K, Kudo D, Iizuka Y, Sanui M, Takimoto K, Mayumi T, Sasabuchi Y, Japan Septic Disseminated Intravascular Coagulation (JSEPTIC DIC) study group. Epidemiology of disseminated intravascular coagulation in sepsis and validation of scoring systems. *J Crit Care* 2019; 50: 23-30.
- 19) Norisue Y, Santanda T, Homma Y, Tomita S, Saito S, Kataoka J, Fujimoto Y, Nabeshima T, Tokuda Y, Fujitani S. Ultrasonographic assessment of passive cephalic excursion of diaphragm during cough expiration predicts cough peak flow in healthy adults. *Respir Care* 2019; 64(11) : 1371-6.

II. 総 説

- 1) 木山秀哉. Apnoeic Oxygenation in OR. *臨麻* 2019; 43(10) : 1359-66.
- 2) 近藤一郎. 【周術期疼痛管理】 Acute Pain Service の実際 (医療経済). *ペインクリニック* 2020; 41(1) : 31-40.
- 3) 八島 望, 香取信之. 【ICU 治療指針 III】 手術・麻酔と周術期管理 周術期のフルファリンの管理 (緊急手術対策も含む). *救急集中治療* 2019; 31(4) : 1557-62.
- 4) 香取信之. 【生理学】 止血の生理学 出血はどのようにして起こるのか? *Intensivist* 2020; 12(1) : 183-8.
- 5) 甫母祐子, 虻川有香子. 【新生児外科疾患の精神・身体発育】 新生児全身麻酔の影響. *小児外科* 2019; 51(1) : 15-8.
- 6) 藤岡頌子, 鈴木昭広. 【Point-of-Care 超音波 - basic から advanced skill まで -】 ペーシック編 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.
- 7) 坂本孝輔, 内野滋彦, 宮城久仁子. ICU 入室患者の記憶 予後に与える影響と妄想的記憶に対する介入. *日集中医誌* 2019; 26(4) : 241-8.
- 8) 浅野健吾, 鈴木昭広. 【換気モードを整理する】 周辺事項 Monitoring Lung echo. *ICU と CCU* 2019; 43(6) : 339-44.
- 9) Kurata J. Slow magnetic resonance oscillations diagnose chronic low back pain. *Br J Anaesth* 2019; 123(5) : 536-9.
- 10) 倉田二郎. 痛みが慢性化する脳内機構の解明. *麻酔* 2019; 68(増刊) : S211-9.

Ⅲ. 学会発表

- 1) Otani S, Nabatame M, Shimizu K, Kondo I. (E-Abstract Sessions) Femoral neuropathy in gynecological surgery for benign tumors: countermeasures for successful prevention. ANESTHESIOLOGY 2019 (American Society of Anesthesiology (ASA) Conference 2019). Orlando, Oct.
- 2) Shimizu K, Nabatame M, Otani S, Takano K, Koike M, Ikeda K, Suga Y, Yamakawa K, Kondo I. (E-Abstract Sessions) Very low-concentration epidural levobupivacaine as a part of multimodal analgesia for postoperative pain management and adverse effects of gynecological surgery. ANESTHESIOLOGY 2019 (American Society of Anesthesiology (ASA) Conference 2019). Orlando, Oct.
- 3) Sakurai Y. Safety study of hypotension during epidural labor analgesia by PIEB (Programmed Intermittent Epidural Bolus). The 23rd Korean Society of Obstetric Anesthesiologists Symposium. Seoul, June.
- 4) Tajima K, Yamakawa K, Ishiguro Y, Sunaga H, Doi M, Yagi K, Miyazaki C, Uezono S. (Oral and Abstract Group Discussion Session) Five-year experience of brugada phenocopy for scheduled noncardiac surgery. ANESTHESIOLOGY 2019 (American Society of Anesthesiology (ASA) Conference 2019). Orlando, Oct.
- 5) Doi M, Yamakawa K, Ishiguro Y, Yoshida C, Tajima K, Yagi K, Miyazaki C, Uezono S. (E-Abstract Sessions) Potential Advantage of General Anesthesia in Severe Aortic Stenosis on the Postoperative Major Cardiac Adverse Event. ANESTHESIOLOGY 2019 (American Society of Anesthesiology (ASA) Conference 2019). Orlando, Oct.
- 6) Yagi K, Yamakawa K, Tajima K, Doi M, Miyazaki C, Amagai C, Ishiguro Y, Uezono S. (E-Abstract Sessions) Analysis of unplanned intensive care unit admission from post-anesthesia care unit versus the ward via PACU. ANESTHESIOLOGY 2019 (American Society of Anesthesiology (ASA) Conference 2019). Orlando, Oct.
- 7) Goto Y, Fujii T, Uchino S, Doi K, Katayama S. Influence of contrast media on renal function and outcomes in critically ill patients. ESICM (European Society of Intensive Care Medicine) 32nd Annual Congress Berlin. Berlin, Sept.
- 8) Yoshida T, Uchino S. The clinical course and prognostic impact of sustained new-onset atrial fibrillation in critically ill patients: a multicenter prospective cohort study. ESICM (European Society of

Intensive Care Medicine) 32nd Annual Congress Berlin. Berlin, Sept.

- 9) Fujii T. VITAMINS trial. 14th World Congress of Intensive Care. Melbourne, Oct.
- 10) Fujii T. VITAMINS trial. Critical Care Reviews Meeting 2020. Belfast, Jan.
- 11) Kase Y, Takeda S, Sato H, Hazama S, Ota S, Hiroe T, Kiyama S, Omura K, Miyoshi S, Suzuki A. Simulation-based acute airway management training program for various medical staff. IMSH (International Meeting on Simulation in Healthcare) 2020. San Diego, Jan.
- 12) Sushuang T, Li T, Kamma T, Shinto E, Ito A, Ota T, Kurata J. The deactivation of posterior cingulate cortex in offset analgesia in patients with chronic pain: an fMRI study. NEURO2019 (第42回日本神経科学大会, 第62回日本神経化学大会). 新潟, 7月.
- 13) Ito A, Kobinata H, Li T, Sushuang Y, Shinto E, Kamma T, Ota T, Kurata J. (Paper/Cloth Poster) Impaired interhemispheric and descending pain modulation in chronic pain patients. ANESTHESIOLOGY 2019 (American Society of Anesthesiology (ASA) Conference 2019). Orlando, Oct.
- 14) Kurata J. Mechanisms of pain chronification - insights from human multimodal magnetic resonance imaging. Grand Rounds at the Department of Anesthesiology and Perioperative Medicine, University of Pittsburgh School of Medicine. Pittsburgh, Apr.
- 15) Kurata J. What does brain imaging tell us about pain? International Symposium on: "New Technology can Improve Safety and Quality in Anaesthesia and Intensive Care?" Rome, Nov.

Ⅳ. 著 書

- 1) 木山秀哉. C. 術中管理 (Ⅱ): 基本的な管理法・手技 1. 輸液管理 25. すべての HES 製剤は出血量を増加させ、腎臓に悪影響を及ぼすのか? →分子量だけでなく置換度, C2/C6 比の認識も必要なのですね. 国沢卓之編. 一歩進んだ麻酔管理: 常識は常に真実か? 東京: 克誠堂出版, 2019. p.79-82.
- 2) 内野滋彦. X. 泌尿器・生殖器系疾患の診断・治療・ケア 107. acute kidney injury の診断・治療指針. 岡元和文編. 救急・集中治療最新ガイドライン 2020-21. 東京: 総合医学社, 2020. p.387-9.

Ⅴ. その他

- 1) 坪川恒久. 【2019のシェヘラザードたち】(第16夜) AOCAB狂想曲. LiSA 別冊 2019: 26(別冊19春号): 101-6.

- 2) Sato K, Katori N, Suga Y, Kiyama S, Uezono S. Coagulation assessment with thromboelastography during abdominal endovascular aneurysm repair in a patient with hemophilia A. JA Clin Rep 2020; 6(1) : 7.
- 3) Fujii T, Udy AA, Venkatesh B. Comparing apples and oranges : the vasoactive effects of hydrocortisone and studies investigating high dose vitamin C combination therapy in septic shock. Crit Care Resusc 2019; 21(3) : 152-5.
- 4) 三尾 寧. 「酸素の問題点を考える」 虚血再灌流障害. Med Gas 2019; 21(1) : 36-9.
- 5) 佐野友里. 【術前～術後まで 患者アセスメントアセ子とメン太のはじめてナビ】 きほん 一般患者編 術後管理. オペナージング 2019; 34(8) : 779-82.

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 outward 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 outward 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 outward 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>(神奈川県立リハビリテーション病院に outward 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に outward 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 outward 中)</small>
講	師：高木 聡	神経筋疾患のリハビリテーション <small>(品川リハビリテーション病院に outward 中)</small>
講	師：山田 尚基	脳卒中のリハビリテーション

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

N-methyl-D-aspartic acid receptor (NMDAR) を介した神経伝達の異常は神経心理疾患の病態生理において重要な役割を担う。上肢麻痺を有する脳卒中患者のうち、Beck Depression Inventory (BDI) が10以上であった27名を対象としたrTMSがNMDAR受容体関連アミノ酸へ及ぼす影響についての調査では、健側一次運動野への1HzのrTMSを併用したりハビリテーション治療の群と、リハビリテーション治療のみの群とで比較され、14日間の治療前後でBDIを評価、glutamine, glutamate, glycine, L-serine, およびD-serineの血清濃度が測定された。血清glutamateとBDIの間に相関を認め ($\rho=0.428$, $p=0.026$)、rTMS併用の有無にかかわらず、うつ症状を呈する患者では治療後にBDIは有意に減少した。D-serineはrTMSの併用群で減少したが、リハビリテーション治療のみの群で増加し、L-serineはrTMSの併用群で増加したが、リハビリテーション治療のみの群で減少した。rTMSはNMDAR関連アミノ酸に影響を及ぼし、治療効果を発揮することが示唆された。

II. 脳損傷後の治療に関する研究

1. 脳機能画像に関する研究

回復期リハビリテーション病棟に入院した皮質下脳卒中患者における中等度～重度の上肢麻痺の運動機能回復と皮質脳活動の大脳半球間アンバランスとの関連に関する調査では、脳卒中発症後1ヶ月後(T1)と3ヶ月後(T2)に、Fugl-Meyerとアクションリサーチアームテスト (ARAT) による患側上肢運動機能評価と、連続機能的近赤外分光法による一次性感受運動野 (Brodmann Area 4)、前運動野、補助運動野 (PMC+SMA, BA6) のオキシヘモグロビンの変化に基づくラテラル指数が算出された。Fugl-MeyerとARATスコアはいずれも有意に改善した。ラテラル指数はT1からT2まで有意な変化を認めず、各部位のラテラル指数の変化 (Δ LI) とFugl-Meyer評価スコアの変化との間には有意な相関は認めなかった一方、Brodmann領域4の Δ LIとARATスコア変化とに有意な負の相関を認め、非領域半球の活性化と上肢片麻痺の回復との関連が示唆された。中等度～重度の上肢片麻痺を有する脳卒中患者の集学的リハビリテーション医療は、非領域運動野の代償活動や既存の運動ネットワークを強化する可能性がある。

2. ADL, 運動機能予後に関する研究

1) 起居動作の指標であるRevised Version of the Ability for Basic Movement Scale (ABMS II) が脳卒中患者のリハビリテーション治療による歩行再獲得を予測しうるかについての調査として、回復期リハビリテーション病棟に入院した歩行不能の初発脳卒中患者374名を対象とした前向きコホート研究が実施された。主要評価項目であるFunctional ambulation category (FAC) を2週間毎に評価し、対象患者のうち193名が入院中に歩行自立 (FAC 4点以上) に至ったが、ABMS IIスコアは歩行自立群では非自立群と比較して有意に高かった。受信者動作特性曲線 (ROC) 解析によりABMS IIスコア16点以上をカットオフ点として定め、歩行自立に対する感度93%、特異度71%が示された。 Kaplan-Meier 曲線解析およびログランクテストにより、ABMS IIスコア16点以上の患者群はそれ未満の群と比較し歩行自立を獲得する率が有意に高かった。ABMS IIスコアは歩行自立の有意な予測因子であることが示され、リハビリテーション医療を提供されている脳卒中患者の歩行再獲得を予測しうる指標として有用であることが示された。

2) 回復期リハビリテーション病棟に入院した脳卒中患者108名を対象とした国際生活機能分類 (ICF) コアセットの反応性についての調査としてコホート研究が実施された。入退院時に評価した亜急性期ケアにおける神経系健康状態のためのICFコアセット (包括版) とICF rehabilitation setの2つのICFコアセットから、それぞれのExtension indexを計算し、ICFコアセットの反応性をExtension indexの変化で評価した。ICFコアセットの変化とFunctional Independence Measure (FIM) の変化の相関をスピアマン順位相関係数により解析した。評価点が1つ以上変化したカテゴリー数の平均割合は亜急性期ケアにおける神経系健康状態のためのICFコアセット (包括版) において19.5%、ICF rehabilitation setにおいては35.9%であり、ICFコアセットの効果量は中等度から大であった (0.79～0.80)。2つのICFコアセットの改善度合いはFIM変化と有意に相関した。亜急性期脳卒中患者に対する2つのICFコアセットの反応性が示され、回復期リハビリテーション病棟に入院している脳卒中患者の機能と活動の変化を捉える指標としてICFコアセットは有用であることが示された。

3. 高次脳機能障害に関する研究

外傷性脳損傷 (TBI) 後、10年以上が経過した344例の患者家族への介護負担感についての質問紙

によるアンケート調査では、96例(86.0%)が家族と同居し、うち34例(全体の9.9%)が配偶者と同居、単身者は48例であり、Barthel index (BI)は平均 89.3 ± 19.3 で、日常生活の自立とされる85点以上は270例(78.5%)であった。認知行動障害とZarit介護負担感には正の相関を認めた一方、BIとZarit介護負担感には相関は認められなかった。就労群の受傷時年齢と現在の年齢は非就労群に比し若年であった。介護負担感は、有意に就労群の方が低く、外出頻度別では高頻度外出群の方が低かった。交通事故や転倒転落を主な原因とするTBIは特に中等度～重度の場合、受傷後10年が経過しても介護する両親(あるいは主に妻)の負担感は大きく、介護負担感と認知行動面の障害には正の相関があり、介護負担感には有意に就労の有無と外出頻度が関連していた。障害の改善に伴い家族の介護負担感も軽減していくと考えられ、社会性の確立こそがTBIで表れやすい認知行動障害を改善に導き、患者それぞれの目標に沿って地域リハビリテーション、職業リハビリテーションを提供していくことが、家族の介護負担感を軽減すると考えられる。

4. 摂食・嚥下機能障害に関する研究

嚥下障害のスクリーニングとして2分間の自発嚥下回数測定が、急性期脳卒中中の嚥下障害に対する入院1週間後の経管栄養の必要性の予測可能性についての調査では、発症から72時間以内の脳卒中患者に2分間の自発嚥下回数と、喉頭マイクでの1時間の自発嚥下回数が測定された。Functional Oral Intake Scale (FOIS)の結果より、40人のうち26人が入院1週間後に経管栄養に依存していた。2分間の自発嚥下の有無は感度0.89、特異度0.54、1時間の自発嚥下の回数は感度1.00、特異度0.46で、入院1週間後の経管栄養の必要性が予測可能であった。ロジスティック回帰分析の結果、年齢、性別、NIHSSとは独立して2分間の自発嚥下の有無は入院1週間後の経管栄養の依存に関連しており、2分間の自発嚥下回数測定により入院1週間後の経管栄養の必要性は予測可能であった。

5. データベース解析を基にした研究

日本リハビリテーションデータベースを用い、2005年1月から2013年12月までの間に急性期病院の脳卒中患者のうち週7日のリハビリテーション医療を提供している病院に入院した3,072名を研究対象とした後ろ向きコホート研究では、週7日間のリハビリテーション医療を提供されている脳卒中患者の機能予後を、週5から6日のリハビリテーション医療を提供されている患者と比較し、主要評価指標とし

て退院時における改訂Rankinスケール0から2であることを日常生活動作の機能的自立とされた。1,075名(35.0%)の患者が週7日のリハビリテーション医療の提供を受けており、単変量解析により良好な機能的回復を果たした患者は週7日リハビリテーションの提供を受けた患者の方がそれ以外の患者より有意に多かった(43.3% vs 37.6%; $P=.002$)。多変量ロジスティック回帰分析においても単変量解析と同様の結果が得られ、発症後早期の急性期脳卒中患者に対する週7日のリハビリテーション医療は良好な機能回復と関連することが示された。

「点検・評価」

1. rTMSによる脳損傷治療に関する研究

1) rTMS治療前後の血清バイオマーカーの濃度変化として、BDNF、キヌレニン経路に関する物質の調査を予定している。

2) 脳MRI画像拡散テンソルデータのグラフ理論による解析で脳白質ネットワークの特徴を定量化することにより、NEURO(rTMSと集中的作業療法(OT)の併用療法)後の白質神経ネットワークの構造変化は示唆されている。NEUROによる深部白質の構造変化を、より簡便かつ正確に検出・解析する方法を構築していく。解析方法を改良し、白質線維の変化を詳細に可視化できるようにしていくと同時に、皮質との関係性について調査する。NEUROにより健側半球と障害側半球の中心前回での繋がりが増加することが解析結果から判明しており、今後、中心前回での繋がりが増加することを利用した治療方法を考案し、左右大脳半球の興奮性を強力にコントロールする方法を探索していく。

3) 脳卒中後上肢麻痺に対するrTMS実施患者のDTIのConnectome解析を実施する予定である。

2. 脳損傷後の治療に関する研究

1) 脳卒中患者で明らかとなった半球間不均衡と上肢機能改善の関連から、Neuro-imaging Based Rehabilitationとして、fNIRS結果に基づくrTMS治療の治療効果について検討する。

2) ADL、運動機能予後に関する研究

起居動作が亜急性期脳卒中患者における歩行再獲得に与える影響を考慮して、今後、急性期脳卒中患者に対する起居動作への治療の重要性を明らかにする。

亜急性期脳卒中患者の機能変化を捉える指標としてICFコアセットの臨床応用が促進されることを期待する。

3) 高次脳機能障害に関する研究

本邦において頭部外傷の有病率は不明である。しかし、後遺症となり重要視されている高次脳機能障害に対し行政および福祉の分野で施策を組み立てていく上で重要な資料となる。急性期から回復期、生活期に入り受傷後10年以上が経過した脳外傷事例について、その家族の介護負担感が明らかとなり、脳外傷患者およびその家族の支援に活かす資料を公表した。専門職の継続的な心理サポートは欠かせない。一方、脳卒中や脳外傷などの後天性脳損傷者が社会復帰をしていく上で、自動車を再び自ら運転できることの意義は大きい。しかし昨年、脳損傷者をはじめとしたリハビリテーション医療が対象とする主な疾患に向けた、安全な自動車運転のための能力の科学的な視点での評価および指導は医療者にとって極めて重要である。科学的なエビデンスを構築し社会的啓発活動を推進する。

4) 摂食・嚥下機能障害に関する研究

急性期脳卒中における嚥下障害評価で有用な評価方法は少なく、対象疾患をICU患者（気管挿管の抜管後の嚥下障害評価）にも拡大し2分間の自発嚥下回数を調査する。

5) データベース解析を基にした研究

急性期脳卒中患者に対する高頻度のリハビリテーション医療の提供が機能予後と関連することが示され、今後、ランダム化比較試験などの前向き研究及び本邦の診療報酬体系にも影響を与える。

3. その他の研究

1) 急性期リハビリテーション治療に関する研究

ICUにおけるリスク管理基準の設定により、実践に即したリスク管理が可能となり安全なリハビリテーション治療の提供に寄与していく。

2) その他、血栓回収術後の急性期病院での帰結と安全性の検証、乳がん術後リハビリテーションの効果の調査、回復期リハビリテーション医療における病棟システムの発展、生活期リハビリテーション管理における地域システムの確立、歩行ロボット(HONDA 歩行アシスト, Re-Gait) 研究、多施設共同研究としてのNeuro Feedbackの研究、脳梗塞患者に対する自家頭蓋骨由来間葉系幹細胞の静脈内投与試験への参加が検討されている。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Hamaguchi T, Abo M, Murata K, Yoshizawa I, Ishikawa A, Suzuki M, Nakaya N, Taguchi K. Association of long-term treatment by botulinum neurotox-

ins and occupational therapy with subjective physical status in patients with post-stroke hemiplegia. *Toxins (Basel)* 2019; 11(8) : 453.

- 2) Hara T, Momosaki R, Niimi M, Yamada N, Hara H, Abo M. Botulinum toxin therapy combined with rehabilitation for stroke: a systematic review of effect on motor function. *Toxins (Basel)* 2019; 11(12) : 707.
- 3) Kinoshita S, Tamashiro H, Okamoto T, Urushidani N, Abo M. Association between imbalance of cortical brain activity and successful motor recovery in sub-acute stroke patients with upper limb hemiparesis: a functional near-infrared spectroscopy study. *Neuroreport* 2019; 30(12) : 822-7.
- 4) Niimi M, Fujita Y, Ishima T, Hashimoto K, Sasaki N, Hara T, Yamada N, Abo M. Role of D-serine in the beneficial effects of repetitive transcranial magnetic stimulation in post-stroke patients. *Acta Neuropsychiatr* 2020; 1-22.
- 5) Niimi M, Hashimoto G, Hara T, Yamada N, Fujigasaki H, Ide T, Abo M. The 2-minute spontaneous swallowing screening predicts independence on enteral feeding in patients with acute stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2020; 29(2) : 104508.
- 6) Tanaka T, Hamaguchi T, Suzuki M, Sakamoto D, Shikano J, Nakaya N, Abo M. Estimation of motor impairment and usage of upper extremities during daily living activities in poststroke hemiparesis patients by observation of time required to accomplish hand dexterity tasks. *Biomed Res Int* 2019; 2019: 9471921.
- 7) 安保雅博, 重松 孝, 原 寛美, 松田靖子, 二村明憲, 山下義之, 高橋 薫. 脳卒中後の上肢痙縮に対するa型ボツリヌス毒素製剤400単位の有効性および安全性 プラセボ対照無作為化二重盲検比較試験(中間報告). *Prog Med* 2019; 39(10) : 1021-9.
- 8) 梅森拓磨, 中山恭秀, 安保雅博. 前方リーチ動作中の非運動肢側肩甲帯の運動特性. *日保健科会誌* 2019; 21(4) : 201-7.
- 9) 滝川麻美, 吉田啓晃, 三小田健洋, 中山恭秀, 安保雅博. 大腿骨近位部骨折患者における活動範囲別の受傷機転について. *理学療法東京* 2019; (7) : 16-23.
- 10) 田中智子, 田口健介, 鹿野純平, 本松逸平, 大瀧直人, 中川雅樹, 濱口豊太, 安保雅博. 脳卒中片麻痺患者におけるshap日本語版の妥当性の検討. *Jpn J Rehabil Med* 2019; 56(6) : 499-509.

II. 総 説

- 1) 安保雅博. この10年間にわたる作業療法とのかかわり 反復性経頭蓋磁気刺激とボツリヌス療法を中心

- に。作業療法 2020 ; 39(1) : 3-9.
- 2) 尾崎尚人, 奥山由美, 安保雅博. こういう工夫でこんなに変わった！ アドヒアランスやコンコーダンスを高めるリハビリテーション 脳卒中片麻痺. J Clin Rehabil 2020 ; 29(3) : 262-5.
 - 3) 山田尚基, 新見昌央, 安保雅博. 【集中治療室から開始する急性期リハビリテーション】ICUにおけるリハビリテーション医療に必要なリスク管理. Jpn J Rehabil Med 2019 ; 56(11) : 865-9.
 - 4) 岡本隆嗣, 安東誠一, 永見 茜, 福江 亮, 小川美歩, 白岡幸子. 【回復期リハビリテーションの安全管理の実際と課題】安全管理への取り組み 西広島リハビリテーション病院における実際と課題. J Clin Rehabil 2019 ; 28(9) : 850-7.
 - 5) 木下翔司, 安保雅博. 【こんなときどうする？ 重複障害のリハビリテーション】運動器疾患と脳卒中. J Clin Rehabil 2019 ; 28(5) : 440-5.
 - 6) 武原 格. 【自動車運転再開とリハビリテーション医療】脳卒中後の自動車運転再開. Jpn J Rehabil Med 2020 ; 57(2) : 117-20.
 - 7) 渡邊 修. 【自動車運転再開とリハビリテーション医療】リハビリテーション医療における自動車運転再開の判断. Jpn J Rehabil Med 2020 ; 57(2) : 110-6.
 - 8) 福井遼太, 安保雅博. 【脳卒中リハビリテーション医療 update】脳卒中片麻痺上肢に対する経頭蓋磁気刺激療法. MED REHABIL 2019 ; 236 : 121-5.
 - 9) 羽田拓也, 安保雅博. 境界領域 知っておきたいリハビリテーション治療におけるボツリヌス療法. 臨整外 2019 ; 54(9) : 939-43.
 - 10) 長谷川雄紀, 岡本隆嗣, 安東誠一, 前城朝英, 安保雅博. 【脳腫瘍】脳腫瘍患者と回復期リハビリテーション病棟. Jpn J Rehabil Med 2019 ; 56(8) : 623-9.
 - 4) Yamada N, Zhao C, Ito A, Wang T, Nakahata A, Liang N, Nakajima T, Tanaka M, Akieda S, Nakayama K, Abo M, Aoyama T, Okeya M. (Poster) Peripheral nerve regeneration in a rat crushed sciatic nerve model : Using a Bio 3D sheets generated from human iPSC-derived mesenchymal stromal cells. 13th World Congress of the International Society of Physical and Rehabilitation Medicine (ISPRM 2019). Kobe, July.
 - 5) 上出杏里, 飛松好子. (口頭) 先天性上肢形成不全児の就学移行期におけるリハビリテーション医療の現状と課題. 第56回日本リハビリテーション医学会学術集会. 神戸, 6月. [Jpn J Rehabil Med 2019 ; 56(特別) : 3-12-4-3]
 - 6) 上原朋子, 中山恭秀, 安保雅博. (口頭) 10年間以上 adl が自立している重複障害高齢者の一例. 第56回日本リハビリテーション医学会学術集会. 神戸, 6月. [Jpn J Rehabil Med 2019 ; 56(特別) : 3-12-6-3]
 - 7) 小林一成. (教育講演 A16) 歩行障害の診断とリハビリテーション. 第3回日本リハビリテーション医学会秋季学術集会. 静岡, 11月. [Jpn J Rehabil Med 2019 ; 56(秋季特別) : S174]
 - 8) 小林健太郎, 安保雅博. (口頭) 下肢に対する感覚神経電気刺激 sensory nerve electrical stimulation が荷重感覚および歩行機能に及ぼす効果. 第56回日本リハビリテーション医学会学術集会. 神戸, 6月. [Jpn J Rehabil Med 2019 ; 56(特別) : 1-12-2-4]
 - 9) 巷野昌子, 木下翔司, 池田久美, 鈴木 慎, 濱 碧, 渡邊 修, 安保雅博. (口頭) リハビリテーション科入院でのリンパ浮腫に対する集中排液治療の経験. 第3回日本リハビリテーション医学会秋季学術集会. 静岡, 11月. [Jpn J Rehabil Med 2019 ; 56(秋季特別) : S284]
 - 10) 本田有正, 渡邊 修, 秋元秀昭, 福井遼太, 池田久美, 安保雅博. (口頭) Central neurocytoma 摘出手術後の高次脳機能障害に対しリハビリテーション治療を行った2症例. 第56回日本リハビリテーション医学会学術集会. 神戸, 6月. [Jpn J Rehabil Med 2019 ; 56(特別) : 2-12-3-4]
 - 11) 柏原一水, 宮野佐年, 田中友佳, 安保雅博. (口頭) 当院回復期病棟からみる被殻出血・視床出血の運動機能予後の検討. 第56回日本リハビリテーション医学会学術集会. 神戸, 6月. [Jpn J Rehabil Med 2019 ; 56(特別) : 3-9-1-2]
 - 12) 武原 格. (教育講演 13) 脳損傷者の自動車運転再開における医療的判断. 第56回日本リハビリテーション医学会学術集会. 神戸, 6月. [Jpn J Rehabil Med 2019 ; 56(特別) : S288]
 - 13) 池田久美, 渡邊 修, 秋元秀昭, 福井遼太, 本田有正, 安保雅博. (口頭) 高次脳機能障害が残存し復学

III. 学会発表

- 1) Abo M. (Special Session 4 : Brain Neuromodulation to Induce Brain Plasticity and Motor Learning) Brain stimulation for post-stroke aphasia. 13th World Congress of the International Society of Physical and Rehabilitation Medicine (ISPRM 2019). Kobe, July.
- 2) Kinoshita S, Abo M. (Poster) Effect of interdisciplinary rehabilitation approach with serial assessment of ICF core set in a convalescent rehabilitation ward. 13th World Congress of the International Society of Physical and Rehabilitation Medicine (ISPRM 2019). Kobe, July.
- 3) Okamoto T, Sonoda S, Miyai I. (Oral) "Kaihukuki Rehabilitation Ward" in Japan. 13th World Congress of the International Society of Physical and Rehabilitation Medicine (ISPRM 2019). Kobe, July.

に苦慮した高校生2例について. 第56回日本リハビリテーション医学会学術集会. 神戸, 6月. [Jpn J Rehabil Med 2019; 56(特別): 4-13-1-4]

- 14) 渡邊 修. (教育講演 69) 高次脳機能障害のリハビリテーション治療の基本. 第56回日本リハビリテーション医学会学術集会. 神戸, 6月. [Jpn J Rehabil Med 2019; 56(特別): S499]
- 15) 濱田万弓, 小林一成, 安保雅博. (口頭) シャント術に至った特発性正常圧水頭症患者の歩行機能予後に影響する因子の検討. 第3回日本リハビリテーション医学会秋季学術集会. 静岡, 11月. [Jpn J Rehabil Med 2019; 56(秋季特別): S322]
- 16) 竹川 徹, 安保雅博. (口頭) 解剖による前腕回内筋群の運動力学的検討. 第56回日本リハビリテーション医学会学術集会. 神戸, 6月. [Jpn J Rehabil Med 2019; 56(特別): 2-12-4-1]
- 17) 羽田拓也, 太田昭生, 佐々木登, 安保雅博. (口頭) 腕神経叢損傷を合併した precentral knob 近傍の脳梗塞の1例. 第56回日本リハビリテーション医学会学術集会. 神戸, 6月. [Jpn J Rehabil Med 2019; 56(特別): 2-9-3-3]
- 18) 青木重陽, 日比洋子, 鄭 健錫, 安保雅博. (口頭) 後天性脳損傷者の初入院時における面談内容の検討. 第56回日本リハビリテーション医学会学術集会. 神戸, 6月. [Jpn J Rehabil Med 2019; 56(特別): 4-13-3-5]
- 19) 奥山由美, 安保雅博, 巷野昌子, 上原朋子. 蜂窩織炎を繰り返すリンパ浮腫症例への集中排液治療. 第72回日本リハビリテーション医学会関東地方会. さいたま, 2月.
- 20) 鈴木 慎, 渡邊 修, 巷野昌子, 木下翔司, 池田久美, 濱 碧, 安保雅博. S 状静脈洞血栓症に ICU-acquired weakness を合併するも, 長期のリハビリテーション治療によって在宅復帰が可能となった1例. 第71回日本リハビリテーション医学会関東地方会. 東京, 9月.

IV. 著 書

- 1) 安保雅博, 中山恭秀. 何歳からでも丸まった背中が2ヵ月で伸びる! . 東京: すばる舎, 2019.
- 2) 日本リハビリテーション医学教育推進機構, 日本急性期リハビリテーション医学会, 日本リハビリテーション医学会監修, 久保俊一, 田島文博総編集, 安保雅博, 角田 亘, 佐浦隆一, 中村 健, 西村匡司, 西村行秀, 三上靖夫編. 急性期のリハビリテーション医学・医療テキスト. 東京: 金芳堂, 2020.

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
講 師:	宮道 亮輔	内科, 総合診療, 家庭医学

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。2019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18名, レジデント9名, 非常勤11名, と4病院で合計43名の編成となった。

本院は, 10床の救急初療ブースと, 夜間は7つの1C外来スペースを活用, さらに経過観察床を3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, ICU 7床, HCU 4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学年

コース医学総論のユニット「救急蘇生実習」(医学科, 看護学科合同), ユニット「Early Clinical Exposure I」, ユニット「Early Clinical Exposure II」

2) 3学年

コース臨床基礎医学のユニット「創傷学」(2コマ)

3) 4～5 学年

コース臨床医学Ⅰのユニット「救急医学」(9コマ)、ユニット「基本的臨床技能実習」(CPR実習10コマ(麻酔科と担当))、コース全科臨床実習のユニット「救急医学」(1週間)

4) 5～6 学年

コース臨床医学Ⅱのユニット「症候から病態へ」演習(4コマ)、コース臨床医学Ⅲのユニット「診療参加型臨床実習」救急医学(1ヶ月)

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 学年:

生活家庭援助実習Ⅰ:シャドーイング実習

2) 看護学科2 学年

疾病・治療学Ⅰ(1コマ)

3) 看護学科3 学年

救急看護論(7コマ)

4) 看護学科4 学年

専門職シャドー体験実習(2名/1日の学生を3日間)

5) 慈恵看護専門学校2 学年

麻酔と手術療法(2コマ)

6) 慈恵看護専門学校3 学年

災害看護(2コマ)

7) 慈恵柏看護専門学校1 学年

治療論(4コマ)

8) 看護学専攻修士課程

急性重症患者看護学(4コマ)

3. その他

1) 星薬科大学6 学年

救命救急学(3コマ)および蘇生実習

2) 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(American Heart Association: AHA)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・柏病院ともに救急車受け入れ不能事例を毎朝カンファレンスで検討し、院内体制を整えた結果、応需率を90%まで増加させており、全国的に特筆すべき病院となり東京消防庁および柏市からも評価されている。

世界的な蘇生方法のコンセンサスを策定している国際蘇生連絡協議会（ILCOR）の日本代表である日本蘇生協議会（JRC）の常任理事を勤めており、

世界的な蘇生コンセンサスを策定したコンセンサス2010（CoSTR2010）ではワークシートオーサーとして策定に関わった。2015年10月にはコンセンサス2015が発表され、これに準じたJRC蘇生ガイドライン2015の策定にも関わった。今後はJRC蘇生ガイドライン2020の策定にも関わっている。

またシミュレーション教育においては日本医療教授システム学会（JSISH）の常任理事として参加して、シミュレーション医学教育を積極的に推進している。

今後の卒前教育は元より、卒後教育スタッフトレーニングには、シミュレーション教育が不可欠である。慈恵内部および、学外のシミュレーション教育にもさまざまな役割を果たせるよう引き続き努力していく。また、医療の質の維持、医療の安全も救急医学講座の重要な使命と考えており、院内心停止への対応はもちろん、院内心停止を起こさないため、前述のRapid Response Systemの慈恵医大病院での普及啓発にも、救急医学講座として関わらせていただいている。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Mitsunaga T, Hasegawa I, Uzura M, Okuno K, Otani K, Ohtaki Y, Sekine A, Takeda S. Comparison of the National Early Warning Score (NEWS) and the Modified Early Warning Score (MEWS) for predicting admission and in-hospital mortality in elderly patients in the pre-hospital setting and in the emergency department. PeerJ 2019; 7: e6947.

II. 総説

- 1) 佐藤浩之, 武田 聡.【救急医療のゴールデンタイム】診療領域別ゴールデンタイム 心肺蘇生の“時間”に関連する救急疾患・病態. 救急医 2019; 43(12): 1646-55.

III. 学会発表

- 1) 武田 聡.（パネルディスカッション8）2020年東京オリンピック・パラリンピックに関わる救急・災害医療体制を検討する学術連合隊の活動現状と今後の展開について. 第47回日本救急医学会総会・学術集会. 東京, 10月.
- 2) 谷島 和, 麻植一孝, 長谷川意純, 近藤達弥, 光永敏哉, 平沼浩一, 北村拓也, 竹村大輝, 荒川廣志, 奥野憲司, 卯津羅雅彦, 武田 聡.（口頭）上部消化管出血における造影CTの有効性について. 第47回日本救急医学会総会・学術集会. 東京, 10月.

- 3) 佐藤浩之, 武田 聡. (ポスター) 心肺停止の際にアドレナリンを投与した傷病者の予後の検討. 第47回日本救急医学会総会・学術集会. 東京, 10月.
- 4) 佐藤浩之, 武田 聡. (ポスター) アンケートから見た当院医学部看護学部1年生におけるCPR教育の現状. 第47回日本救急医学会総会・学術集会. 東京, 10月.
- 5) 卯津羅雅彦. (パネルディスカッション16: 多死社会における救急医の倫理) 終末期と判断される前の状態での臨床倫理相談事例の検討. 第47回日本救急医学会総会・学術集会. 東京, 10月.
- 6) 大谷 圭, 北村拓也, 光永敏哉, 大瀧佑平, 行木太郎, 奥野憲司, 卯津羅雅彦, 武田 聡. (ワークショップ3 関連セッション2: 働き方改革-現場救急医の本音) 英国の救急医療体制は日本の救急医療体制の参考になりうるか? 第47回日本救急医学会総会・学術集会. 東京, 10月.
- 7) 守谷 俊, 卯津羅雅彦, 黒田泰弘. (パネルディスカッション14: (委員会企画)「臓器提供ハンドブック〜終末期から臓器の提供まで」発刊にあたり) 脳死下臓器提供におけるドナー管理を安全に集中治療医が行うためには. 第47回日本救急医学会総会・学術集会. 東京, 10月.
- 8) 宮道亮輔. (口頭) 救急でも重要な「受診理由」〜一歩進んだ解釈モデルの確認法〜. 第47回日本救急医学会総会・学術集会. 東京, 10月.
- 9) 佐藤浩之, 武田 聡. (口頭) 意識障害やショックを主訴として救急搬送された感染性心内膜炎の連続的検討. 第47回日本救急医学会総会・学術集会. 東京, 10月.
- 10) 宮道亮輔. (ワークショップ7: あなたの教え方, 間違ってますか? 部下やチームを育てる方法を議論する) 準備やまとめに使えるシミュレーション教育のコツ〜経験学習モデルの臨床応用〜. 第47回日本救急医学会総会・学術集会. 東京, 10月.
- 11) 古家信介, 武田 聡, 松田 繁, 岡本 健, 田中 裕. (口頭) 日本サッカー協会における救急医の関わり〜「スポーツ救命プロジェクト」を通じて〜. 第47回日本救急医学会総会・学術集会. 東京, 10月.
- 12) 明石 卓, 卯津羅雅彦. 当院における胃蜂窩織炎の6例. 第11回日本Acute Care Surgery. 恩納村, 10月.
- 13) 大谷 圭, 北村拓也, 武田 聡. (口頭) 妊娠24週の妊婦に虫垂粘液種が原因で腸重積を発症した一例. 第70回日本救急医学会関東地方会学術集会. 前橋, 1月.
- 14) 北村拓也, 大谷 圭. (口頭) 頸部にタックルを受け気道閉塞を生じた大学生ラグビー部員の一例. 第70回日本救急医学会関東地方会学術集会. 前橋, 1月.
- 15) 佐藤浩之, 鹿瀬陽一, 福島東浩, 行木太郎, 奥野憲司, 卯津羅雅彦, 廣江貴則, 武田 聡. (口頭) ICU入室患者比較からみた2次救急病院と3次救命センターの集中治療室利用の現状と課題. 日本集中治療医学会第3回関東甲信越支部学術集会. 甲府, 7月.
- 16) 佐藤浩之, 平沼浩一, 長谷川意純, 北村拓也, 麻植一孝, 木村昌平, 山村絵美, 扶間しのぶ, 奥野憲司, 卯津羅雅彦, 武田 聡. 平成30年度DMAT関東ブロック訓練での多数傷病者受け入れ時のICUにおける患者トリアージからの考察. 日本集中治療医学会第3回関東甲信越支部学術集会. 甲府, 7月.
- 17) 太田修司, 武田 聡, 大塚洋平, 佐藤浩之, 坂野哲平, 竹下康平, 高尾洋之. Bystanderをサポートするための一般市民に対するスマートフォン用救命補助アプリ「MySOS」導入の試み. 第22回日本臨床救急医学会総会・学術集会. 和歌山, 5月.

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	¹³ 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
准教授	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, 関節リウマチ
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. 病原ウイルス・細菌に関する研究(安藤 隆, 政木隆博, 河野 緑, 松浦知和)

B型肝炎ウイルス(HBV)やC型肝炎ウイルス(HCV)など肝炎ウイルスの基礎研究, 新型コロナウイルス(SARS-CoV-2)の核酸増幅法の検討を行った。HBV研究では, 感染に必要とされる感染補助因子候補の探索を行った。HCV研究では, HCVの増殖制御に関する新規マイクロRNAや自然免疫シグナル経路を同定した。種々のSARS-CoV-2核酸増幅法を検討し, 検査法の最適化を図った。附属4病院における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を調査し, 5歳未満の小児における肺炎球菌ワクチン接種の有用性を明らかにした。さらに, 本研究結果を英文誌に投稿した(大学院生 安藤 隆)。

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についてGC/MS装置を用いた解析を継続した。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た。

II. 臨床化学に関する研究

1. ¹³C呼気試験法を用いた胃切除後患者の消化管機能評価(中田浩二, 秋月摂子)

¹³C呼気試験法は簡便, 非侵襲的かつ安全に胃排出能, 消化吸収能などの生体機能を調べることができる有用な検査法である。これらの検査をさまざまなタイプの胃切除術を受けた患者に行い, 術式の評価に役立てている。¹³C呼気試験法を実地臨床の場においてさまざまな疾患の病態解明や治療効果の判定に活用するために定期的に全国的な勉強会を主催し, 研究者間の情報交流とコンセンサス形成を推進している。また胃切除後障害の軽減に役立つ術式を明らかにし, その普及とさらなる改良を行うために, 「胃癌術後評価を考える」ワーキンググループの活動(事務局)を通じて全国規模の多施設共同研究を企画・推進している。

2. 脂質代謝異常に関する研究(吉田 博)

HDLのコレステロール濃度などの量的評価ではなく, HDLの抗動脈硬化作用の中心的な機能であるCellular cholesterol efflux(コレステロール引き抜き能)の評価方法として安定同位体を用いたメソッドを確立して論文発表した(Shimizu T, et al. J Lipid Res 2019; 60(11): 1959-67)。臨床研究としては, 2型糖尿病患者において尿酸, ホモシステインがeGFRと関連を示し, 糖尿病における血管障害リスクの推定に有用である可能性が示唆されたが, 現在, さらなる検討を続けている。また基礎研究としては, 抗酸化・抗解毒酵素の誘導に関与する転写因子Nrf2が関連する分子が糖尿病性腎症診療における重要なマーカーとして役割を果たす可能性について検討している。

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)

循環器疾患及び生活習慣病患者200名を対象として肝臓インスリン抵抗性について検討するため, 空腹時¹³C-glucose呼気試験(Fasting ¹³C-glucose breath test; FGBT)を施行し, Homeostasis Model Assessment-Insulin Resistance(HOMA-IR)との相違について検討した。対象患者全体の¹³Cグルコース投与後120分の¹³C排出速度C₁₂₀(mmol/hr)は健常者とくらべて有意に低値であり, HOMA-IRは有意に高値であった。C₁₂₀値は虚血性心疾患患者, 非虚血性心疾患患者(心不全や心房細動などを有する患者), 心疾患を有しない生活習慣病患者のいずれの群でも健常者より有意に低値であった一方, HOMA-IRは虚血性心疾患患者, 心

疾患を有しない生活習慣病患者と健常者との間に有意な差を認めなかった。また、既知の心血管リスク因子として知られる各種パラメーターとの相関においては、多変量解析では、 C_{120} 値を独立して規定する因子として HbA1C 値が、HOMA-IR を独立して規定する因子として BMI、HDL-コレステロール、中性脂肪が検出された。以上の成果について欧文誌に発表した (Ezaki H, et al. Clin Chim Acta 2020; 500: 20-7) (大学院生 江崎裕敬)。

基礎的研究では、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 FGBT で測定し、解析中。

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、骨髄異形成症候群などの骨髄不全症候群の病態解析および治療の改良を主な研究テーマとし、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患者の長期的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 (越智小枝, 須江洋成)

てんかんセンター化に向けワーキングを重ねてきたが、緩徐なセンター化をめざす新病院体制の方針転換から、センター化は見送られる状況となった。センター化を再度めざすためにも、人材育成・検査法の改良を進めていく。また、現在、てんかんに関する出版の準備を進めている。当事者とその家族、施設職員などの方々を対象と考えており、てんかんのやさしい解説はもちろん、ライフイベントにまつわる問題、例えば就学、就労、出産などといった悩みごとへの対応・解説をも柱にしたいと考えている。なお、本学で開催させていただいた第 12 回てんかん学会関東甲信越地方会の際の発表を若手医師が症例報告としてまとめ、投稿予定。

Ⅴ. 臨床生理学に関する研究 (野尻明由美, 杉本健一)

昨年度に引き続き、心電図自動解析の不整脈診断精度に関する研究を行い、従来当院で使用してきたプログラムソフトと最新のプログラムソフトとの比較を開始した。不整脈領域では、心房細動のカテーテルアブレーションに関連する研究を継続し、欧米誌に報告した。また、心臓 MRI における遅延造影の新しい採点法を開発し、ファブリー病患者における遅延造影率を解析し、その有用性を証明し、欧米誌に発表した (Nojiri A, et al. J Cardiol 2020;

75(1): 27-33)。

Ⅵ. 臨床病理学・細胞生物学・がんゲノムに関する研究

1. がんゲノム検査体制の構築 (目崎喜弘)

附属病院は、がんゲノム医療中核拠点病院である国立がん研究センター中央病院の連携病院となっている。そこで、国立がん研究センターがんゲノム情報管理センター情報活用戦略室に出向し以下の研修を行った。1) 遺伝子変異情報をタンパク質の構造情報に還元するための Molecular dynamics シミュレーションの立ち上げ、2) がんゲノム変異の意義付け、およびがんゲノム情報管理センター調査結果の校閲、3) ゲノム解析の元データから、医療に役立つ情報を引き出すための Expert panel 会議への参画。以上の研修で得られた知識・経験を附属病院の臨床検査技師等に還元し、併せて医学生への教育にも活用したい。

2. 肝疾患における TGF- β LAP-D の意義について (政木隆博, 松浦知和)

肝臓の線維化は類洞壁細胞からの TGF- β 産生とその活性化が引き金となって引き起こされる。細胞から放出された TGF- β は主に細胞外マトリックスの Latency associated protein (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- β を活性化する。切断された遊離側の 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。理化学研究所 (小嶋聡一客員教授, 古谷 裕上級研究員) との共同研究で新規 LAP-D 抗体を作製し、感度の高い ELISA 系を構築できた (特許申請)。

Ⅶ. 臨床検査業務における安全管理・データ管理

1. 検査部門における心理的安全性について (海渡 健)

臨床検査技師が感じる心理的安全性について調査した。その結果、助けを求めやすい環境はあったが、活動許容姿勢はなかった。また、検査部門間で差があり、心理的安全性の低い部門ではその必要性を強く認識していたこと、中堅技師の認識度が特に低かった等も判明した。これだけでチーム活動を比較することはできないが、部署や経験別に心理的安全性の認識に相違があるため、その特徴を理解し全員で心理的安全性を高めるためにどうすれば良いかを考えながら取り組む必要がある。

2. 臨床検査におけるデータ管理（越智小枝）

災害公衆衛生については、災害後の長期的健康影響・オリンピックにおける公衆衛生の課題、災害公衆衛生と倫理等につき5大学で8コマの講義を行った。また放射線災害時の医療施設の被害についての文献レビュー論文が受理された。災害時のPoint-of-care testing (POCT) 活用の課題についての文献レビューも投稿中である。リウマチ疫学研究については産業医科大学のレジストリデータを用いた後ろ向きコホート研究にて分子標的薬の有効性が異なる患者群が存在することを示した。更に同レジストリを用い difficult-to-treat rheumatoid arthritis の新たな定義を提言する論文を投稿中である。またDPCデータを用い、関節リウマチ患者の人工関節置換術における死亡・入院日数延長のリスク因子解析を行っている。

「点検・評価」

1. 教育

1) 1年次対象

スタートアップ研修（松浦知和、政木隆博）

2) 2年次対象

コース基礎医科学Ⅱのユニット「機能系実習（生理学系）」目崎喜弘：6回

講義（コース基礎医科学Ⅱのユニット「消化器系」）中田浩二：1コマ、目崎喜弘：1コマ）

3) 3年次対象

(1) コース外国語Ⅲのユニット「医学英語専門文献抄読Ⅰ」（前期・後期）目崎喜弘

(2) 講義（コース臨床基礎医学のユニット「栄養科学」臨床栄養学：松浦知和：1コマ、栄養学：吉田 博：1コマ、ユニット「行動科学」須江洋成：1コマ、ユニット「細菌・真菌と感染」河野 緑：1コマ）

(3) コース研究室配属（感染症検査～COVID-19検査体制の確立～：1名）

4) 4年次対象

(1) 4～5年次集合教育（臨床検査医学講義：5コマ（松浦知和：1コマ、海渡 健：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（臨Ⅰ）」海渡 健：1コマ、小笠原洋治：1コマ、ユニット「内分泌・代謝・栄養（臨Ⅰ）」吉田 博：1コマ、ユニット「精神医学」須江洋成：1コマ、ユニット「消化管（集合）」中田

浩二：1コマ）

(3) 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・非常勤講師が分担、中央検査部技師・講座職員が補助）

5) 4～5年次

臨床実習：1クール2日間、年間19回、Reversed CPC (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) 5年次

(1) コース臨床医学Ⅱのユニット「臨床医学演習」海渡 健：1回、小笠原洋治：1回

(2) 講義（コース臨床医学Ⅱのユニット「血液・造血器（集合）」海渡 健：1回）

7) 大学院

2年目：社会人大学院生として松田麻未、大学院講義を履修修了。ウイルス感染症検査について研究継続。

4年目：社会人大学院生として、安藤 隆、江崎裕敬が英文論文執筆・投稿。江崎の投稿論文は受領された。学位審査を経て、医学博士が学長より授与された。

8) 訪問研究員

野本秀材が学位審査を経て、医学博士が学長より授与された。

教育に関しては、例年通り2年生から5年生まで、臨床検査医学講座の教員が、臨床検査医学に留まらず、内科・精神科・微生物学など広範囲の分野の講義、実習を担当し、滞りなく終了した。

2. 研究

講座に所属する教員・医師は研究概要に示した通り、個々の専門分野を中心とした主に臨床主体の検査に関わる研究を遂行した。

3. その他

1) 越智小枝講師が、AMED 出向から臨床検査医学講座に復帰。柏病院中央検査部（2019年4～12月）、葛飾医療センター中央検査部（2020年1月～）に勤務。

2) 目崎喜弘講師が、がんゲノム医療の実地を学ぶため、がん研究センター病院内のC-CATに出向（2019年4月から2020年3月まで）。

3) 小嶋聡一客員教授（理化学研究所所属）、2019年8月19日逝去。

4) 2020年2月以降のCOVID-19拡散に対応し、附属4病院のPCR検査の検査体制の構築をサポートするとともに、院内感染発生時には政木隆博准教授の指導の下実際に検査を行った。

研究業績

I. 原著論文

- 1) 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- β activation and its clinical significance in patients with chronic liver disease. *Heliyon* 2019; 5(2) : e01231.
- 2) 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.
- 3) Kawamoto H, Hara H, Araya J, Ichikawa A, Fujita Y, Utsumi H, Hashimoto M, Wakui H, Minagawa S, Numata T, Arihiro S, Matsuura T, Fujiwara M, Ito S, Kuwano K. Prostaglandin E-major urinary metabolite (PGE-MUM) as a tumor marker for lung adenocarcinoma. *Cancers (Basel)* 2019; 11(6) : 768.
- 4) Shimizu T, Miyazaki O, Iwamoto T, Usui T, Sato R, Hiraishi C, Yoshida H. A new method for measuring cholesterol efflux capacity uses stable isotope-labeled, not radioactive-labeled, cholesterol. *J Lipid Res* 2019; 60(11) : 1959-67.
- 5) 伊藤栄作, 戸谷直樹, 西江亮祐, 村上友梨, 福島宗一郎, 吉田 博, 三澤健之, 大木隆生. 下肢静脈うっ滞と血管内皮機能についての検討 前向きパイロット研究. *脈管学* 2019; 59(5) : 29-32.
- 6) 海渡 健. 人の思考特性と安全を確保するノンテクニカルスキル. *臨病理* 2019; 67(2) : 117-25.
- 7) 海渡 健. 【生理検査における医療安全】生理検査とTeamSTEPPS. *臨検* 2019; 63(6) : 686-93.
- 8) Tokutake K, Tokuda M, Yamashita S, Sato H, Ikewaki H, Okajima E, Oseto H, Yokoyama M, Isogai R, Yokoyama K, Kato M, Narui R, Tanigawa S, Matsuo S, Miyanaga S, Sugimoto K, Yoshimura M, Yamane T. Anatomical and procedural factors of severe pulmonary vein stenosis after cryoballoon pulmonary vein ablation. *JACC Clin Electrophysiol* 2019; 5(11) : 1303-15.
- 9) Yamashita S, Tokuda M, Matsuo S, Mahida S, Hachisuka EO, Sato H, Ikewaki H, Oseto H, Yokoyama M, Isogai R, Tokutake K, Yokoyama K, Narui R, Kato M, Tanigawa S, Sugimoto K, Yoshimura M, Yamane T. Comparison of atrial arrhythmia recurrence after persistent atrial fibrillation ablation between patients with or without tachycardia-induced cardiomyopathy. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2019; 30(11) : 2310-8.
- 10) Isshi K, Matsuhashi N, Joh T, Higuchi K, Iwakiri K, Kamiya T, Manabe N, Ogawa M, Arihiro S, Haruma K, 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.
- 11) Taki T, Hoya Y, Nakada K, Kawamura M, Iwasaki T, Murakami K, Okamoto T, Mitsumori N, Yanaga K. Gastric emptying improved significantly after PRG compared to Billroth-I reconstruction: assessment of gastric emptying with a ^{13}C -breath test. *Anticancer Res* 2019; 39(6) : 3227-30.
- 12) Kutsuma T, Katagiri S, Hayashi T, Yoshitake K, Iejima D, Gekka T, Kohzaki K, Mizobuchi K, Baba Y, Terauchi R, Matsuura T, Ueno S, Iwata T, Nakano T. Novel biallelic loss-of-function KCNV2 variants in cone dystrophy with supernormal rod responses. *Doc Ophthalmol* 2019; 138(3) : 229-39.
- 13) Mezaki Y, Kato S, Nishikawa O, Takashima I, Tsubokura M, Minowa H, Asakura T, Matsuura T, Senoo H. Measurements of radiocesium in animals, plants and fungi in Svalbard after the Fukushima Daiichi nuclear power plant disaster. *Heliyon* 2019; 5(12) : e03051.
- 14) Saeki C, Takano K, Oikawa T, Aoki Y, Kanai T, Takakura K, Nakano M, Torisu Y, Sasaki N, Abo M, Matsuura T, Tsubota A, Saruta M. Comparative assessment of sarcopenia using the JSH, AWGS, and EWGSOP2 criteria and the relationship between sarcopenia, osteoporosis, and osteosarcopenia in patients with liver cirrhosis. *BMC Musculoskelet Disord* 2019; 20(1) : 615.
- 15) Ochi S, Leppold C, Kato S. Impacts of the 2011 Fukushima nuclear disaster on healthcare facilities: a systematic literature review. *Int J Disaster Risk Reduct* 2020; 42 : 101350.
- 16) Ochi S, Saito Y, Mizoguchi F, Kato S, Tanaka Y. Insensitivity versus poor response to tumour necrosis factor inhibitors in rheumatoid arthritis: a retrospective cohort study. *Arthritis Res Ther* 2020; 22(1) : 41.
- 17) Ezaki H, Matsuura T, Ayaori M, Ochi S, Mezaki Y, Masaki T, Taniwaki M, Miyake T, Sakurada M, Ikewaki K. The fasting ^{13}C -glucose breath test is a more sensitive evaluation method for diagnosing hepatic insulin resistance as a cardiovascular risk factor than

HOMA-IR. *Clinica Chimica Acta* 2020; 500: 20-7.

- 18) Nojiri A, Anan I, Morimoto S, Kawai M, Sakuma T, Kobayashi M, Kobayashi H, Ida H, Ohashi T, Eto Y, Shibata T, Yoshimura M, Hongo K. Clinical findings of gadolinium-enhanced cardiac magnetic resonance in Fabry patients. *J Cardiol* 2020; 75(1): 27-33.

II. 総 説

- 1) 吉田 博, 越智小枝. 【診療に活かす臨床検査活用術！ 知っていますか こんなこと、あんなこと】 治す 高Lp(a)血症の診断の問題点と治療の展望. *Heart View* 2019; 23(8): 774-80.
- 2) Yoshida H. Clinical impact and significance of serum lipoprotein (a) levels on cardiovascular risk in patients with coronary artery disease. *Circ J* 2019; 83(5): 967-8.
- 3) Hirowatari Y, Yoshida H. Innovatively established analysis method for lipoprotein profiles based on high-performance anion-exchange liquid chromatography. *J Atheroscler Thromb* 2019; 26(12): 1027-40.
- 4) 中田浩二, 羽生信義, 松浦知和. 【消化管機能検査の現状・問題点と今後の展望】 日常診療に活かせる消化管機能検査 ¹³C呼気試験とドリンクテストを中心に. *日消誌* 2019; 116(10): 788-800.
- 5) 目崎喜弘, 政木隆博, 松浦知和. 【-脂溶性ビタミン研究70年-】 最近10年間のビタミンA研究の動向と未来への展望. *ビタミン* 2020; 94(3): 129-32.
- 6) 越智小枝. 原発事故による健康影響, その全体像. *日本リスク研究学会誌* 2019; 29(1): 27-31.
- 7) 古田 耕, 大西宏明, 東條尚子, 菱沼 昭, 吉田 博. ICD-11の和訳における日本臨床検査医学会の貢献について. *臨病理* 2020; 68(1): 31-27.
- 8) 遠藤彰一郎, 安藤 隆, 阿部正樹, 中田浩二, 河野 緑, 政木隆博, 松浦知和. 本邦ではまれなESBL産生 *Salmonella* 属菌が分離された一例. *医学検査* 2019; 68(3): 584-8.

III. 学会発表

- 1) 政木隆博, 目崎喜弘, 中村まり子, 加藤孝宣, 脇田隆字, 松浦知和. C型肝炎ウイルス感染肝細胞におけるmicroRNAの網羅的発現プロファイリングと機能解析. 第26回肝細胞研究会. 横浜, 5月.
- 2) Nakada K, Kinami S, Ikeda M, Takahashi M, Yoshida M, Uenosono Y, Terashima M, Koder Y. The usefulness of laparoscopic approach and preservation of celiac branch of vagal nerve on postoperative QOL after distal gastrectomy. IGCC 2019 (13th International Gastric Cancer Congress). Prague, May.
- 3) 遠藤彰一郎, 杉本優子, 安藤 隆, 染谷 茜, 阿部

正樹, 中田浩二. (口頭) 呼吸器系材料由来の非結核性抗酸菌の分離状況と薬剤感受性の推移. 第68回日本医学検査学会. 下関, 5月.

- 4) 目崎喜弘, 政木隆博, 中村まり子, 松浦知和. 肝臓ビタミンA貯蔵細胞(肝星細胞)におけるレチノイン酸受容体の局在と機能. 日本ビタミン学会第71回大会. 鳥取, 6月.
- 5) 吉田 博. (シンポジウム2: 積極的脂質低下療法の新たなエビデンス) LDLコレステロールの次なる治療ターゲットと残余リスクの評価. 第51回日本動脈硬化学会総会・学術集会. 京都, 7月.
- 6) 加藤庸介, 高山智美, 横山雄介, 阿部正樹, 中田浩二, 大場理恵, 塩田祐子, 土橋史明. (口頭) 当検査部で経験した脾濾胞辺縁帯リンパ腫(splenic marginal zone lymphoma: SMZL)の2症例. 第20回日本検査血液学会学術集会. 天理, 7月. [日検血会誌 2019; 20(学術集会): S149]
- 7) 渡邊二祐子, 小笠原洋治, 石見公瑠美, 齋藤 健, 比佐華菜子, 神田 俊, 倉又照美, 吉田美雪, 湯本春野, 海渡 健. (口頭) Blast phaseで発症したminor BCR-ABL1陽性慢性骨髄性白血病の一例. 第20回日本検査血液学会学術集会. 天理, 7月. [日検血会誌 2019; 20(学術集会): S139]
- 8) 千葉彩乃, 杉村亮太, 石井聡子, 比佐華菜子, 神田 俊, 吉田美雪, 湯本春野, 池田勇一, 小笠原洋治, 海渡 健. (口頭) 新規液状試薬コアグピアPT-Liquidの基礎的検討. 第20回日本検査血液学会学術集会. 天理, 7月. [日検血会誌 2019; 20(学術集会): S137]
- 9) 越智小枝, 吉田 博, 平石千佳, 古谷伸之, 三浦靖彦. 多診療科受診により診断が困難であったANCA関連血管炎の1例. 第70回日本老年医学会関東甲信越地方会. 東京, 8月.
- 10) Masaki T, Yokoyama H, Inoue I, Nakamura M, Mezaki Y, Saeki C, Oikawa T, Hano H, Kojima S, Matsuura T. (Proceedings) The histological and biochemical evaluation of transforming growth factor- β activation and its clinical significance in patients with chronic liver disease. The 30th World Congress of World Association of Societies Pathology and Laboratory Medicine (WASPaLM2019). Xi'an, Sept.
- 11) 阿部正樹, 中田瞳美, 俵木美幸, 八木道隆, 鈴木晴美, 中田浩二. (ポスター) 異なる2種のSCC測定試薬における測定値の比較検討. 第59回日本臨床化学会年次学術集会. 仙台, 9月.
- 12) 吉田 博. (教育講演9) 脂質異常症患者の栄養管理のポイント. 第41回日本臨床栄養学会総会・第40回日本臨床栄養協会総会第17回大連合大会. 名古屋, 10月.
- 13) Masaki T, Kato T, Matsuura T, Muramatsu M,

Wakita T. (Poster) Hepatitis C virus suppresses host cellular microRNA functions by targeting the microRNA-induced silencing complex. 26th International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses. Seoul, Oct.

- 14) 目崎喜弘, 政木隆博, 松浦知和. データベースで分析したレチノイド研究の動向. 日本レチノイド研究会第30回学術集会. 東京, 10月.
- 15) 岡安修平, 阿部正樹, 横山雄介, 俵木美幸, 中田瞳美, 中田浩二. CL-2400によるSCC測定法の検討. 日本臨床検査自動化学会第51回大会. 横浜, 10月.
- 16) 政木隆博, 目崎喜弘, 越智小枝, 野尻明由美, 松浦知和. (口頭) 急性肝不全に伴う肝性脳症発症機構の解明と新規診断・治療法の開発に向けた基礎的検討. 第66回日本臨床検査医学会学術集会. 岡山, 11月.
- 17) 越智小枝, 政木隆博, 野尻明由美, 川口憲治, 吉田博, 松浦知和. (口頭) Point of Care Testingと災害: システムレビュー. 第66回日本臨床検査医学会学術集会. 岡山, 11月.
- 18) 佐藤 亮, 山川奈菜子, 堀口久孝, 齊藤正二, 長谷川智子, 吉田 博. (口頭) アスタキサンチン処理によるマウス・マクロファージ株細胞におけるNrf2関連酸化ストレス防衛機構の影響. 第66回日本臨床検査医学会学術集会. 岡山, 11月.
- 19) 河野 緑, 佐藤貴子, 吉澤幸夫, 湯本陽子, 根本昌実, 筒井健介, 中川 良, 中川高志, 岩本武夫, 和田浩志, 佐々木敬. (ポスター) 生体ガス分析による炎症性疾患へのアプローチ. 第61回成医会柏支部例会. 柏, 12月.
- 20) Ochi S. (Session 3: Social Impact of a Radiation Disaster and Radiological Protection Studies: Effective Mass Communication on Health Risk) Science communication in Fukushima: understanding non-scientific rationality. The 4th International Symposium of the Network-type Joint Usage/Research Center for Radiation Disaster Medical Science. Hiroshima, Feb.

IV. 著 書

- 1) 松井貞子, 吉田 博. I. 脂質と脂質代謝 1. 脂肪酸とは. 伊藤 浩編. そうだったんだ! 脂質異常症. 第2版. 東京: 文光堂, 2020. p.2-12.
- 2) 吉田 博. 第6章: 代謝・栄養疾患 脂質代謝異常二次性(続発性)脂質異常症. 矢崎義雄監修. 新臨床内科学. 第10版. 東京: 医学書院, 2020. p.779-80.
- 3) 中田浩二, 一志公夫, 眞部紀明. 便秘編 Q13. 慢性便秘症患者のQOLはどのように測定するか? 中島 淳, 前田耕太郎編, かかりつけ医のための便秘・便秘失禁診療 Q&A. 東京: 日本医事新報社, 2019. p.39-43.

4) 越智小枝. 甲状腺検査における科学的エビデンスの限界-反省という戦略-. 安村誠司編著. 福島原発事故における公衆衛生課題とその対応: 甲状腺検査と保健活動. 東京: 日本公衆衛生協会, 2019. p.84-93.

5) Ochi S. Chapter 21: Health care information delivery with information and communication technology. In: Hasegawa T, Hasegawa T, Hirao T, Kondo M, Mehra S, eds. Health Care Policy in East Asia: A World Scientific Reference. Volume 2: Health Care System Reform and Policy Research in Japan. New Jersey: World Scientific, 2020. p.293-316.

V. その他

- 1) 越智小枝. コロナ, AI, 放射線: 「正解」のない臨床検査(上). アゴラ: 言論プラットフォーム 2020年2月16日. (<http://agora-web.jp/archives/2044333.html>)
- 2) 越智小枝. 検査と差別: 「検査陰性」は人々の不安を減らすのか. アゴラ: 言論プラットフォーム 2020年3月1日. (<http://agora-web.jp/archives/2044569.html>)
- 3) 越智小枝. 新型コロナウイルス「抗体検査キット」の誤解は感染爆発を起こし得る. アゴラ: 言論プラットフォーム 2020年3月29日. (<http://agora-web.jp/archives/2045105.html>)
- 4) 杉村亮太, 小笠原洋治, 齋藤 健, 石井聡子, 比佐華葉子, 神田 俊, 吉田美雪, 小林 清, 廣岡信一, 大田泰徳, 矢野真吾, 海渡 健. CD23陰性LEF1陰性慢性リンパ性白血病と診断された2症例. 日検血会誌 2020; 21(1): 40-6.

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
准 教 授：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
准 教 授：加藤 正之	消化器内視鏡診断・治療全般，胆膵内視鏡の診断・治療・超音波内視鏡
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2cmを超える腫瘍に対するESDが保険収載された。しかしながら，大腸粘膜は胃と比べ腸管壁も薄く，偶発症のリスクも高い。そこで，より安全な治療法を目指し，多角的な検討（手技・局注剤・治療道具）を行い，検討結果を随時，学会報告している。

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

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続的かつ俯瞰的に評価できる多元的病因解析体系の確立を目指している。

2. 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、プロトタイプング、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プングを重ね、公的研究資金および知財の獲得、さらには新技術の製品化を目指している。

〔点検・評価〕

診療面では、西新橋本院、柏病院、第三病院、葛飾医療センターの4病院の内視鏡部のほかに晴海トリトンクリニック、総合健診・予防医学センターにおける内視鏡検査を統括しており、診療内容の充実と効率化を図っている。本院では検査数の増大に加え、診断、治療ともに診療内容の多様化が進んでいる。そのため、各専門別（上部・下部・胆膵）に責任者を置き、臨床診療で発生する諸問題に対して迅速に対応し、より円滑な内視鏡業務が行える様、体制を整えている。

教育面では、慈恵医大内視鏡科方式として国際的にも評価の高い内視鏡教育システムに、疾病構造の変化や研修者のニーズに即した改良を加えている。まず、各内視鏡領域における研修目標を立て、研修段階ごとに指導医による評価（実技、筆記試験）を行っている。臨床前トレーニングとしては、各種シミュレーターを活用しており、本年度より従来の上・下部消化管モデルに加え、内視鏡操作を要素化・単純化した part-task model を我が国で初めて導入し、基本技能の修練に加え、客観的技能評価の指標として使用している。臨床指導は、指導医の監督下で、当部署及び関連施設で一定の検査数を行った後、日本消化器内視鏡学会認定指導医数名（最低5名）による認定実技試験および筆記試験を行っている。この段階的教育プログラムにより、研修医・レジデントの技量を客観的に評価し、内視鏡教育期間中の医療の質の低下を回避できると考えている。

研究面では、日本消化器内視鏡学会をはじめ米国の Digestive Disease Week (DDW) や欧州の United European Gastroenterology Week (UEGW) など世界トップレベルの学会においても、演題採択は質・量ともにわが国のトップレベルにある。また、英文原著論文数も増加しつつあり、従来の研究テーマの深化に加え独創的な研究テーマに積極的に取り組み、より impact factor の高い英文誌に論文が掲載されるよう努力している。国内外からの見学者や学外研究者との共同研究も多く、学内においても他の診療部門や基礎医学講座との共同研究を推進している。附属4病院の内視鏡検査件数は、年間48,740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) Furuhashi H, Ohya T, Matsui H, Sumiyama K. A novel diathermy knife with suction function capable of keeping clear visibility while controlling bleeding. VideoGIE. 2019; 4(5) : 197-9.
- 2) Horiuchi H, Tamai N, Kamba S, Inomata H, Ohya TR, Sumiyama K. Real-time computer-aided diagnosis of diminutive rectosigmoid polyps using an auto-fluorescence imaging system and novel color intensity analysis software. Scand J Gastroenterol 2019;

54(6) : 800-5.

- 3) Ide D, Saito S, Ohya T, Nishikawa Y, Horie Y, Yasue C, Chino A, Igarashi M, Saruta M, Fujisaki J. Colorectal endoscopic submucosal dissection can be efficiently performed by a trainee with use of a simple traction device and expert supervision. *Endosc Int Open* 2019; 7(6) : E824-32.
- 4) Goda K, Dobashi A, Yoshimura N, Hara Y, Tamai N, Sumiyama K, Ikegami M, Tajiri H. Dye solution optimizing staining conditions for in vivo endocytoscopy for normal villi and superficial epithelial tumors in the duodenum. *Ann Gastroenterol* 2019; 32(4) : 378-86.
- 5) Dobashi A, Storm AC, Wong Kee Song LM, Deters JL, Miller CA, Tholen CJ, Gostout CJ, Rajan E. An internal magnet traction device reduces procedure time for endoscopic submucosal dissection by expert and non-expert endoscopists: ex vivo study in a porcine colorectal model (with video). *Surg Endosc* 2019; 33(8) : 2696-703.
- 6) Emura F, Sharma P, Arantes V, Cerisoli C, Blanco AP, Sumiyama K, Araya R, Sobrinho S, Chiu P, Matsuda K, Gonzalez R, Fujishiro M, Tajiri H. Principles and practice to facilitate a complete photodocumentation of the upper GI tract: World Endoscopy Organization (WEO) position statement. *Dig Endosc* 2020; 32(2) : 168-79.
- 7) Furukawa K, Onoda S, Hamura R, Taniai T, Marukuchi R, Shida H, Tsukinaga S, Sumiyama K, Yanaga K. Predictive factors and surgical outcomes of stent dysfunction after preoperative endoscopic biliary stenting in patients who underwent pancreaticoduodenectomy. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2020; 30(3) : 256-9.

II. 総説

- 1) Kato M. Endoscopic therapy for acute diverticula bleeding. *Clin Endosc* 2019; 52(5) : 419-25.
- 2) 炭山和毅. エキスパートの治療法 症例から考える 2 病変が近接して存在した早期胃癌の一例. *胃がん perspective* 2019; 10(3) : 212-5.
- 3) 相原弘之. 米国における全層縫合の現状と今後の展望・課題. *Gastroenterol Endosc* 2019; 61(5) : 1095-108.
- 4) 猪又寛子, 加藤正之. 【消化管感染症のすべて】口腔-食道 真菌感染症 口腔内カンジダ症 (鷺口瘡). *消内視鏡* 2019; 31(増刊) : 64-6.
- 5) 小野真吾, 炭山和毅. 【消化管感染症のすべて】胃ウイルス感染症 胃 Kaposi 肉腫 Human herpesvi-

rus 8 (HHV-8) 感染症. *消内視鏡* 2019; 31(増刊) : 123-5.

- 6) 古橋広人, 上田 薫, 玉井尚人. 【消化管感染症のすべて】回盲部・大腸・肛門 寄生虫感染症 大腸アニサキス症. *消内視鏡* 2019; 31(増刊) : 249-51.
- 7) 玉井尚人, 炭山和毅. 大腸腫瘍の内視鏡治療戦略-攻めるか, 引くか? 腺腫の治療方針 5 mm 以下の腺腫は切除を検討すべき. *消内視鏡* 2019; 31(10) : 1514-7.
- 8) 斎藤 豊, 炭山和毅, 田中聖人, 藤城光弘, 松田浩二, 森 悠一, 矢野友規, 緒方晴彦, 久津見弘, 田尻久雄. AI内視鏡の現状 (第5回) 日本消化器内視鏡学会におけるAIの推進に対する取り組み. *消内視鏡* 2019; 31(10) : 1578-81.
- 9) 玉井尚人, 樺 俊介, 炭山和毅. AI内視鏡の現状 (第7回) 人工知能技術を用いた大腸内視鏡検査における病変検出・診断支援 特定臨床研究. *消内視鏡* 2019; 31(11) : 1727-9.

III. 学会発表

- 1) Hara Y, Dobashi A, Koizumi A, Furuhashi H, Matsui H, Ono S, Sumiyama K. (Poster) Long-term outcomes in the patients with PT1A-MM/T1B-SM1 esophageal squamous cell carcinoma preceding endoscopic resection. *Digestive Disease Week (DDW) 2019*. San Diego, May.
- 2) Ono S, Dobashi A, Koizumi A, Horiuchi H, Matsui H, Furuhashi H, Hara Y, Kamba S, Sumiyama K. (Poster) Characteristics of superficial esophageal squamous cell carcinomas undetectable with narrow-band imaging endoscopy. *Digestive Disease Week (DDW) 2019*. San Diego, May.
- 3) Kawahara Y, Furuhashi H, Sugawara I, Isshi K, Suda W, Kato M, Sumiyama K, Hattori M. (Poster) Association between gut microbiota composition of biliary sludge in occluded stents and refraction stent dysfunction: a first microbiota assessment using 16s rRNA gene sequencing. *Digestive Disease Week (DDW) 2019*. San Diego, May.
- 4) Shimamoto N, Abe T, Kanazawa K, Chiba M, Nakano M, Tsukinaga S, Torisu Y, Toyoizumi H, Kato M, Sumiyama K. (Poster) The endoscopic ultrasound diagnostic criteria for endoscopic papillectomy in early benign and malignant ampullary tumours. *Digestive Disease Week (DDW) 2019*. San Diego, May.
- 5) Horiuchi H, Tamai N, Kamba S, Inomata H, Ohya TR, Sumiyama K. (Poster) Real-time computer-aided diagnosis of diminutive colorectal polyps using an autofluorescence imaging system. *Digestive Disease*

Week (DDW) 2019. San Diego, May.

- 6) Matsui H, Kamba S, Koizumi A, Horiuchi H, Sumiyama K, Fukuda A, Fujimoto Y. (Topic Forum) The detection rate of colorectal polyps with an artificial intelligence algorithm in the dynamic analysis using video clips. Digestive Disease Week (DDW) 2019. San Diego, May.
- 7) Dobashi A, Deters J, Gostout C, Rajan E. (Poster) Magnet-assist endoscopic augmentation of the lower esophageal sphincter for treatment of gastroesophageal reflux disease: cadaveric and survival study in a porcine model. Digestive Disease Week (DDW) 2019. San Diego, May.
- 8) Furuhashi H, Dobashi A, Tamai N, Shimamoto N, Ono S, Matsui H, Hara Y, Kobayashi M, Ohya T, Kamba S, Horiuchi H, Koizumi A, Kato M, Ikeda K, Arakawa H, Sumiyama K. (Poster) Blood group O is an independent risk factor for delayed post-procedural bleeding after endoscopic resection for colorectal tumors: a multi-center case-control study. UEGW (United European Gastroenterology Week) 2019. Barcelona, Oct.
- 9) Kamba S, Matsui H, Horiuchi H, Tamai N, Ohya T, Tonouchi A, Fukuda A, Fujimoto Y, Kutsuna Y, Shimahara Y, Sumiyama K. (Oral) The real-time detection and differential diagnosis of colorectal polyps in colonoscopy with an artificial intelligence algorithm; a prospective observational study. UEGW (United European Gastroenterology Week) 2019. Barcelona, Oct.
- 10) Dobashi A, Rajan E. (Poster) Efficacy and feasibility of full thickness defect closure using modified endoloops: ex vivo study in a porcine colon model. UEGW (United European Gastroenterology Week) 2019. Barcelona, Oct.
- 11) Matsui H, Ohya T, Furuhashi H, Horiuchi H, Kamba S, Dobashi A, Tamai N, Sumiyama K. (Poster) Clinical outcomes of endoscopic submucosal dissection for gastric lesions using a novel diathermy knife with suction function for bleeding control assistance clinical. United European Gastroenterology Week (UEGW) 2019. Barcelona, Oct.
- 12) Hara Y, Dobashi A, Furuhashi H, Koizumi A, Kobayashi M, Ohya T, Ikeda K, Sumiyama K, Nishiya Y, Kessoku H, Shimura E, Hama T. (Poster) Usefulness of endoscopic laryngopharyngeal surgery for superficial pharyngeal squamous cell carcinoma. UEGW (United European Gastroenterology Week) 2019. Barcelona, Oct.
- 13) Dobashi A, Furuhashi H, Matsui H, Ohya T, Sumiyama K. (Oral) Long-term outcomes of endoscopic resection for esophageal squamous cell carcinoma invading muscularis mucosa. ENDO 2020. Rio de Janeiro, Mar.
- 14) 松井寛昌, 樺 俊介, 炭山和毅. (ワークショップ 1: 人工知能 (AI) とロボット時代における消化器病学) 人工知能アルゴリズムを用いた大腸病変検出能の動的検証. 第 105 回日本消化器病学会総会. 金沢, 5 月.
- 15) 小野真吾, 土橋 昭, 炭山和毅. (シンポジウム 1-1: 消化管の拡大内視鏡診断の最新の知見 食道・咽頭) NBI 拡大内視鏡で検出困難であった食道扁平上皮表在癌の特徴に関する検討. 第 97 回日本消化器内視鏡学会総会. 東京, 5 月.
- 16) 土橋 昭, 炭山和毅. (ワークショップ 5: 消化管 ESD 手技の最新の工夫 (大腸)) 大腸 ESD における磁性トラクションデバイスの有用性. 第 97 回日本消化器内視鏡学会総会. 東京, 6 月.
- 17) Kamba S, Sumiyama K. (ワークショップ 2: Progress in full-thickness excision surgery in the gastrointestinal tract) Intra-abdominal pressure during EFTR using automatically controlled endoluminalinsufflation system; in vivo animal study. 第 97 回日本消化器内視鏡学会総会. 東京, 6 月.
- 18) 原 裕子, 土橋 昭, 炭山和毅. (ワークショップ 10: 非乳頭部十二指腸腫瘍の拡大内視鏡診断) 非乳頭部十二指腸上皮性腫瘍の良・悪性診断における有用な NBI 拡大内視鏡所見の検討. 第 97 回日本消化器内視鏡学会総会. 東京, 6 月.
- 19) 炭山和毅. (特別講演 2) AI がもたらす未来の医療とは? (AI による画像診断, 診断・手術支援). 第 74 回日本消化器外科学会総会. 東京, 7 月.
- 20) 古橋広人, 土橋 昭, 炭山和毅. (パネルディスカッション 10: 内視鏡治療後消化管出血への対策) 大腸ポリペクトミー後遅発性出血のリスク因子としての ABO 血液型の臨床的意義: 多施設共同後方視的観察研究. 第 98 回日本消化器内視鏡学会総会. 神戸, 11 月.

IV. 著 書

- 1) 炭山和毅, 田尻久雄. 消化管・腹膜疾患 3. 消化管の検査法 消化管の内視鏡検査 総論, 上部消化管内視鏡検査, 色素内視鏡検査, 緊急内視鏡検査. 南学正臣総編集. 内科学書 Vol. 4, 改訂第 9 版. 東京: 中山書店, 2019. p.37-9, 42-3.

V. その他

- 1) 炭山和毅. 胃癌の内視鏡診断と治療. 第 33 回日本消化器内視鏡学会北海道セミナーテキスト 2019: 17-26.

臨床薬理学講座

教授：志賀 剛 臨床薬理学，循環器内科学

講師：荒川 泰弘 臨床薬理学，腫瘍内科学，
血液内科学

(内科学講座(腫瘍・血液内科)より出向中)

教育・研究概要

I. 研究内容

ヒトを対象とした臨床薬理学的研究を行っている。薬物治療の基本は有害事象を防ぎながら最大の薬理効果を上げることである。その目的のために、臨床薬理学は臨床の中にあつて、患者における薬の科学的な「合理的薬物治療」を研究する学問領域である。そのテーマは各疾患における専門領域から診療科を超えた横断的領域まで幅広い。臨床薬物動態学は個別化治療の科学的モデルを構築するための基本となる。一方、新薬の開発，コホート研究から新たな薬物治療の可能性を探索し，検証的研究を行っていくことも臨床薬理学の重要な役割である。そのために薬効評価学，新たな効果指標の確立に取り組む。また，その手法として費用対効果，レギュラトリーサイエンスの視点からも薬物治療の評価を行っている。

本講座は2019年4月に開講し，志賀が着任した。本年度は志賀が前任の機関で始めた心不全コホート研究，AMEDの分担研究である不整脈原性右室心筋症の病態および治療に関する研究（共同研究）を継続するとともに循環器薬の臨床薬理学的研究を進めている。また，新たな領域として抗がん薬の臨床薬理学的研究を本講座の柱として取り組むこととした。2019年9月より腫瘍・血液内科から荒川講師が着任し，研究体制の準備を進めている。

II. 研究課題

1. 抗がん薬の心毒性に関する研究

近年，抗がん薬に伴う心毒性が，化学療法の中断やがん治療の選択肢を減らす原因となり，治療の支障となっている。しかし，日本人における抗がん薬に伴う心毒性の詳細（頻度，薬剤別の心毒性の種類とその頻度，用量との関係，対処方法，その後の治療選択に与える影響など）は不明である。日本人における実態とその臨床背景を明らかにすることは，今後，抗がん薬治療を受ける患者の心毒性リスク評価や治療標的を絞り，新たな治療戦略について研究を発展させるうえで貴重な基礎データとなる。この

ため，2018～2019年に附属4病院で抗がん薬を使用した患者を対象に後ろ向き観察研究を行うこととし，腫瘍・血液内科の協力を得て，準備を進めた。（2020年4月倫理委員会承認）

2. 病態に応じた薬物の薬物動態／薬力学に関する研究

腎排泄率の高い薬は，腎機能障害，加齢の影響を受け，血中濃度が上昇し，思わぬ有害事象が発現する。このため，腎機能に応じた用量調整を行った投与設計が必要である。古くから不整脈，心不全で用いられているジゴキシンは尿中未変化体排泄率が70%と高く，さらに治療域が狭い。ジゴキシンを使用している心不全患者のデータを用いて，用量調節にふさわしい腎機能指標の評価と，母集団薬物動態解析を用いた予測式の確立を検討する。

3. 心不全治療薬の臨床薬理学的検討

1) 急性心不全治療薬の費用対効果

日本では人口の高齢化とともに高齢者心不全患者が増加している。日本人の慢性心不全患者の予後および生活の質の改善を目標とし，院内死亡および再入院軽減を視野に入れることが必要である。日本では欧米に比し，急性期治療としてナトリウム利尿ペプチド薬や強心薬の静注の使用が多いという特徴がある。これらの治療が果たして心不全患者の予後，費用対効果のうえで相応しいものか検証するために多施設コホート研究のデータベースを用い，マルコフモデルによる判断分析から費用対効果の検討を行う。

2) 新しい心不全治療薬による臨床薬理学的研究

洞結節の歩調取り電流であるfunny電流(I_f)を選択的に阻害するhyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated (HCN) 4チャネル遮断薬が慢性心不全患者の心不全関連イベントを抑制することが知られているが，その運動耐容能に対する効果は十分解明されていない。このため，当講座が試験事務局となり，臨床研究支援センターの協力を得ながら多施設共同無作為化前向き試験を準備している。

III. 教育

本年度より学生講義を志賀が担当した。30年近く，臨床の現場にいた医師としては，安全性を主眼においた薬物治療の基本を学ぶことを主眼にした。とくに日本では卒然教育として臨床薬理学の教育が行われていないため，日本の医師は欧米の医師と比べると薬物動態学が疎いのが特徴である。薬害の歴史をきちんと検証していないがために薬の安全性に対す

る意識が低く、製薬メーカーからも安全性に関する情報提供は不十分であるのは日本の実情である。これは医療事故の10%、ヒヤリ・ハット事例の25%を占める薬剤関連が減らないこととも関係している。英国では、この薬の安全性を高めるために医学部の卒前教育で臨床薬理学教育を必須として位置付けている。7コマの講義であるが、そのゴールは「添付文書を読めるようになる」として、毎回の講義では臨床事例を提示し、添付文書を読むことでの薬物治療の組み立てを学ぶようにしている。さらに医師国家試験でも徐々に横断的な視点からの薬物治療に関する問題が出題されるようになっており、国試問題の解説も行っている。本年度の内容は以下である。

1. 薬物治療学のゴール、薬物代謝
2. 添付文書と新薬開発
3. 薬物相互作用
4. 薬物治療とEBMの考え方
5. 薬物血中濃度モニタリング
6. 病態と薬物治療：腎障害、心不全
7. 病態と薬物治療：小児、妊産婦

「点検・評価」

1. 研究

2019年4月の志賀が着任し、本年が1年目であった。全く1人からのスタートであり、この1年は研究ができる体制を整えていくのが中心であった。前半は前任の機関で行っていた研究を継続しながら、そのデータベースを基に薬物に関するサブ解析などに着手した。2019年9月より荒川講師が着任し、新たなテーマとして掲げた抗がん薬の臨床薬理学へ第一歩として、「抗がん薬の心毒性に関する観察研究」の準備を開始した。両者の専門性が生かされ、今後の研究のフォーカスを絞るためにも重要な基礎データになると考えている。また、薬剤疫学研究、費用対効果の研究ではその分野の専門家との共同研究が必要であり、訪問研究員あるいは共同研究者として本講座と係わっていただける体制をとった。多施設共同研究においては試験事務局、特定臨床研究対応が必要となり、プロジェクトマネジメントができる人材にも入ってもらった。

2. 教育

医学教育コアカリキュラムのなかで薬物治療学の位置づけは厳しいものがあり、7コマの講義を行わせていただけるとは有り難い。おそらく、世の中の薬剤関連医療事故のほとんどが、添付文書を読んで理解していれば防げた可能性が高いと思われる。そのなかで、慈恵の卒業生はきちんと添付文書を読

める力を持っているといわれるように教育を行いたい。今後も学生からの意見や反応をみながらわれわれもブラッシュアップしていきたい。

また、研究室配属も本年度から受け入れた。ひとつの薬をじっくり学ぶことで、今後多くの薬を勉強していくときに、そのポイントと考え方の基本が身につくと考える。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Hirai T, Naganuma M, Shiga T, Echizen H, Itoh T, Hagiwara N. Serum digoxin concentrations and outcomes in patients with heart failure and atrial fibrillation: a single-center observational study. *臨薬理* 2020; 51(2): 57-64.
- 2) Hamatani Y, Takada Y, Miyamoto Y, Kawano Y, Anchi Y, Shibata T, Suzuki A, Nishikawa M, Ito H, Kato M, Shiga T, Fukumoto Y, Izumi C, Yasuda S, Ogawa H, Sugano Y, Anzai T. Development and practical test of quality indicators for palliative care in patients with chronic heart failure. *Circ J* 2020; 84(4): 584-91.
- 3) Shiga T, Hagiwara N. Pharmacokinetic and electrocardiographic profiles in Japanese patients with arrhythmia switching from branded to generic amiodarone: a single-center retrospective study. *TDM 研究* 2020; 37(1): 9-17.
- 4) Takada Y, Hamatani Y, Kawano Y, Anchi Y, Nakai M, Izumi C, Yasuda S, Ogawa H, Sugano Y, Anzai T, Shibata T, Suzuki A, Nishikawa M, Ito H, Kato M, Shiga T, Fukumoto Y. Development and validation of support tools for advance care planning in patients with chronic heart failure. *Int J Palliat Nurs* 2019; 25(10): 494-502.
- 5) Ikeda T, Shiga T, Shimizu W, Kinugawa K, Sakamoto A, Nagai R, Daimon T, Oki K, Okamoto H, Yamashita T, J-Land II Study Investigators. Efficacy and safety of the ultra-short-acting β_1 -selective blocker landiolol in patients with recurrent hemodynamically unstable ventricular tachyarrhythmias - outcomes of J-Land II study. *Circ J* 2019; 83(7): 1456-62.
- 6) Shiga T, Suzuki A, Haruta S, Mori F, Ota Y, Yagi M, Oka T, Tanaka H, Murasaki S, Yamauchi T, Katoh J, Hattori H, Kikuchi N, Watanabe E, Yamada Y, Haruki S, Kogure T, Suzuki T, Uetsuka Y, Hagiwara N, HIJ-HF II Investigators. Clinical characteristics of hospitalized heart failure patients with preserved,

mid-range, and reduced ejection fractions in Japan. ESC Heart Fail 2019; 6(3): 475-86.

III. 学会発表

- 1) Tsukamoto K, Suzuki A, Shiga T, Sakai MW, Tanaka Y, Kouno E, Osada A, Matsuura J, Hayashi N, Nagara K, Ogiso MW, Nomura H, Kikuchi N, Hagiwara N. (Poster) Change in left ventricular ejection fraction and outcome in heart failure patients with mid-range ejection fraction: from the HIJ-HF prospective study. ESC (European Society of Cardiology) Congress 2019. Paris, Sept.
- 2) Sakai M, Suzuki A, Shiga T, Tanaka Y, Kouno E, Osada A, Matsuura J, Hayashi N, Matsui Y, Hagiwara N. (Oral) Benefit of sinus rhythm restoration in acute decompensated heart failure patients with atrial tachyarrhythmia treated with landiolol. ESC (European Society of Cardiology) Congress 2019. Paris, Sept.
- 3) Sekiguchi H, Ishida I, Suzuki A, Shiga T, Hagiwara N. (Poster) The impact of brain atrophy in the young patient with severe heart failure. ESC (European Society of Cardiology) Congress 2019. Paris, Sept.
- 4) 荒川一郎, 片山雄太, 志賀 剛, 鈴木 敦, 萩原誠久, 上塚芳郎. (ポスター) 心不全治療におけるカルペリチドの真のアウトカム(死亡)に関する評価: システムティックレビュー及びメタ分析. 第67回日本心臓病学会学術集会. 名古屋, 9月.
- 5) 志賀 剛. (ワークショップ4: 標準薬物治療ワークショップ②) 心不全. 第10回日本アプライド・セラピューティクス(実践薬物治療)学会学術大会. 高槻, 9月.
- 6) 平井浩二, 長沼美代子, 志賀 剛, 鈴木 敦, 越前宏俊, 浜田幸宏, 萩原誠久, 木村利美. (口頭) 重度慢性腎臓病を合併する心房細動患者を対象とした長期抗凝固療法に関する調査. 第10回日本アプライド・セラピューティクス(実践薬物治療)学会学術大会. 高槻, 9月.
- 7) Fukushima H, Suzuki A, Shiga T, Kouno E, Sakai M, Tanaka Y, Osada A, Matsuura J, Nagara K, Tsukamoto K, Kikuchi N, Hagiwara N. (Poster) Changes of ejection fraction among hospitalized heart failure patients: from HIJ-HF II study. 第23回日本心不全学会学術集会. 広島, 10月.
- 8) 志賀 剛. (パネルディスカッション: 臨床研究法の現状と展望) 臨床研究法が目指すもの. 第136回成医会総会. 東京, 10月.
- 9) 志賀 剛. (ポスター) トラスツズマブに伴う心筋

障害に対しジゴキシン治療を行った1例. 第136回成医会総会. 東京, 10月.

- 10) 鈴木 敦, 志賀 剛, 萩原誠久. (シンポジウム14: 多併存疾患患者の薬物療法における臨床薬理) 合併症を有する心不全患者の薬物治療管理. 第40回日本臨床薬理学会学術総会. 東京, 12月.
- 11) 鈴木 敦, 志賀 剛, 鈴木 豪, 萩原誠久. (口頭) 腎機能障害とレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系阻害薬による予後改善効果の検討: HIJ-HF II研究から. 第40回日本臨床薬理学会学術総会. 東京, 12月.
- 12) 平井浩二, 長沼美代子, 志賀 剛, 鈴木 敦, 越前宏俊, 浜田幸宏, 萩原誠久, 木村利美. (ポスター) 重度慢性腎臓病を合併した非弁膜性心房細動患者に対するワルファリンによる抗凝固療法の効果と副作用に関する後ろ向きコホート研究. 第40回日本臨床薬理学会学術総会. 東京, 12月.
- 13) 志賀 剛. (シンポジウム: 集中治療現場で遭遇する不整脈にどう向き合うか) CCU/ICUにおける不整脈薬物治療. 第39回東京CCU研究会. 東京, 12月.
- 14) 岸原 誠, 服部英敏, 今村泰崇, 菊池規子, 鈴木 敦, 市原有紀, 志賀 剛, 斎藤 聡, 布田伸一, 萩原誠久. (口頭) 心臓移植登録検討をおこなった重症心不全患者の1例. 第76回日本循環器心身医学会学術総会. 東京, 1月.
- 15) 勝又春香, 菊池規子, 中澤まゆい, 野本美智留, 鈴木 敦, 鈴木 豪, 志賀 剛, 水谷美緒, 若林留美, 小林清香, 高野公輔, 赤穂理絵, 西村勝治. (多職種カンファレンス) 弁置換術後30年経過した末期心不全患者が迎えた最期~心不全緩和ケアチームのかかわり~. 第76回日本循環器心身医学会学術総会. 東京, 1月.
- 16) 志賀 剛. (教育セッションV) 心拍数をkey targetとした心不全治療. 第255回日本循環器学会関東甲信越地方会. 東京, 2月.

IV. 著 書

- 1) 志賀 剛. 添付文書情報と臨床解説 21. 強心薬. 高久史磨, 矢崎義雄監修, 北原光夫, 上野文昭, 越前宏俊編. 治療薬マニュアル2020. 東京: 医学書院, 2020. p.629-52.
- 2) 志賀 剛, 吉澤佐恵子. II. 疾患各論 知っておきたい循環器希少疾患・病態 D. 心筋疾患 1. 不整脈原性右室心筋症. 安齊俊久編. 実は知らない循環器希少疾患: どう診る? どう対応する? 東京: 南江堂, 2020. p.79-86.
- 3) 志賀 剛. 臨床 15. 服薬アドヒアランスについて: 抗凝固薬を中心に. 杉本恒明監修, 井上 博編. 不整脈 2019: Medical Topics Series. 大阪: メディ

V. その他

- 1) Suzuki K, Saito T, Arakawa Y, Mitsuishi T, Shimada T, Yokoyama H, Kamiyama Y, Katsube A, Ikegami M, Yano S. Concurrent immunoglobulin G-lambda type multiple myeloma and mixed cellularity classical Hodgkin lymphoma: a case report. J Infect Chemother 2020; 26(1): 115-8.

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：吉川 晃司	感染症診療, 院内感染対策
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

教育・研究概要

I. 医療用豚鞭虫卵 (TSO) 製剤の日本人における安全性・認容性について：単施設二重盲ランダム化比較試験

TSO 製剤は免疫調整能を有する薬剤であるという報告が散見されるが、これらの報告はヨーロッパ人やアメリカ人を対象とした研究であり、アジア人を対象とした研究はほとんどない。そのため、日本人を対象に TSO 製剤内服の安全性、認容性について検討した。健康な成人日本人男性 12 人を対象として、内服する TSO 製剤の容量別に 1,000 個, 2,500 個, 7,500 個の 3 群に層別化した。被験者は TSO 製剤またはプラセボを内服し、内服後 56 日間にわたり追跡した。TSO 製剤内服後の自覚症状の程度と頻度について、アンケート調査の結果を解析した。プラセボ群の 2 例は経過中に自覚症状の変化を認めなかったが、1 例は内服 7 日後に軽度の下痢症状を訴えた。TSO 製剤内服群の 9 人のうち 5 人は消化器症状などの自覚症状は一切認められなかった。TSO 7500 群の 1 人は介入前より 1 日 2～3 回の慢性的な下痢症状を認めており、TSO 製剤内服後もその頻度に変化はなかった。腹痛と腹部膨満感は下痢症が出現した症例に随伴して報告される傾向にあった。有害事象と考えられる症状を呈したのは各群に 1 人ずつ、計 3 人存在した。TSO 製剤を内服したいずれの群においても重篤な有害事象は認められず、TSO 製剤は日本人においても比較的安全に投与できると考えられる。ただし、軽度から中等度の腹部症状や血液検査で好酸球上昇を認めた症例もあり、投与後は適切に経過を観察する必要があると考えられる。

II. HIV 感染者におけるトキソプラズマ抗体保有率と関連因子について

Toxoplasma gondii によるトキソプラズマ脳症はエイズ指標疾患の一つとして重要な疾患であり、HIV 感染に伴う免疫能低下は本疾患の危険因子である。本研究では本邦の HIV 感染者におけるトキソプラズマ抗体の保有率とトキソプラズマ感染の関連因子を明らかにするために、2015 年から 2017 年に附属病院感染症科通院中の HIV 感染者を対象として調査した。対象となった 399 症例中 33 症例 (8.27%) でトキソプラズマ IgG 抗体陽性を認め、すべての IgG 抗体陽性検体で Sabin-Feldman 色素試験も陽性であった。トキソプラズマ IgG 抗体の陽性率は年齢とともに上昇を認めたが、調理不十分な食肉の摂取やネコの保有には関連を認めなかった。一方、北海道在住歴のある症例ではトキソプラズマ IgG 抗体陽性率が有意に高いことが認められた。HIV 感染者で調査したトキソプラズマ IgG 抗体の保有率は本邦における非 HIV 感染者での保有率と同等であることが明らかとなった。

III. HIV 感染者における腸管感染症

HIV 感染症はその臨床経過によって、急性感染期、無症候期、AIDS 発症期に分類されるが、いずれの時期においても HIV 感染症自身、あるいは他の病原体の感染などの様々な原因で下痢を発症する。HIV に曝露後 1～6 週間の潜伏期間を経て呈する急性期症状の中では発熱が最も多く、次いで、リンパ節腫脹や咽頭痛、発疹などが続くため、急性 HIV 感染症の鑑別疾患には伝染性単核球症やインフルエンザ、麻疹や風疹などが含まれるが、下痢も急性期症状のひとつとしてあげられ、約 30% の患者で認められる。HIV 感染の急性期に下痢が出現する機序として、HIV 感染に腸管免疫における免疫能の低下および腸内環境の変化が考えられているが、その他の病原体の感染により腸管感染症を発症し、HIV 感染症と診断されることもある。そのため、HIV 感染症で附属病院に通院歴の患者 788 症例を対象として HIV 感染症と診断された契機について調査した。HIV 感染症と診断された契機が不明であった症例を除く 667 症例のうち、30 症例が腸管感染症を契機に HIV 感染症と診断され、最も多いのはアメーバ赤痢 11 症例で、次いで CMV 腸炎 5 症例、クリプトスポリジウム症、サルモネラ菌血症、ジアルジア症、カンピロバクター腸炎がそれぞれ 1 症例であった。10 症例は下痢あるいは血便により受診し、HIV 感染症と診断されたが、下痢や血便

の原因は不明であった。HIV 感染症の診療においては消化器症状や腸管感染症に注意すべきであり、また、腸管感染症を診断した際には、HIV 感染症も鑑別疾患のひとつに挙げるべきである。

【点検・評価】

1. 炎症性腸疾患は多くの国で見られる疾患であり、特に先進国での患者数増加が認められている。炎症性腸疾患に対する治療はステロイドや免疫抑制剤などが使用されているが、免疫能低下に伴う易感染性が問題となる。TSO 製剤の投与は、潰瘍性大腸炎やクローン病などの炎症性腸疾患において、免疫調整薬として機能し、有効性が報告されている。一方、アジアからの報告はなく、欧州や米国と比較して結核の報告数の多いアジアでの有効性が示されることが期待される。しかし、有効性の検証の前に安全性を確認する必要がある。本研究で示された安全性の評価は、TSO 製剤の臨床研究が行われるうえで基盤となる重要な研究である。今後、本研究を参考とし TSO 製剤を用いた臨床研究および治療への発展が期待される。

2. トキソプラズマ脳症はエイズ指標疾患のひとつであり、予後不良な疾患である。免疫能正常者がトキソプラズマに感染すると、発熱やリンパ節腫脹を呈することもあるものの重篤化することはなく、多くの症例で自然軽快する疾患である。しかし原虫は体内に残存するため、HIV 感染により免疫能が低下することでトキソプラズマ脳症を発症する。そのため、HIV 感染者でのトキソプラズマ IgG 抗体の保有率を明らかにした本研究は、トキソプラズマ脳症の発症を予測するうえで非常に重要なデータである。また、北海道在住歴がトキソプラズマ IgG 抗体の保有率の上昇に関連していることから、前年度に発表したエゾジカでのトキソプラズマ感染率が高いことと合わせて、地域性や食材の慣習が重要であることを示しており、非常に興味深い研究結果である。

3. 2018 年の HIV 感染症の新規報告数は 1,317 件と 2013 年から徐々に減少傾向にあるが、このうち後天性免疫不全症候群 (Acquired immunodeficiency syndrome: AIDS) 患者 377 件であり、依然として免疫能低下後に診断される感染者は少なくない。HIV 感染の急性期では腸管、特に空腸の粘膜固有層に存在する CD4 数が感染早期に著明に減少することが報告され、他にも絨毛の鈍化、陰窩過形成、腸管上皮細胞のアポトーシスに伴う上皮バリア傷害、ディフェンシンの減少、病原体のトランスロ

ケーション、透過性の亢進によって、下痢の原因となると考えられている。また、HIV感染者では腸管内細菌叢の多様性が減少するとともに、Microbial dysbiosis がみられることも報告されており、今回の研究はHIV感染症の診断の契機に焦点を当てているが、今後、治療後も含めた慢性期におけるHIV感染症における腸管感染症やdysbiosisについての研究へさらに発展することが期待される。

本年度の研究は疫学的な見地から行われた研究と薬剤の安全性を調査した研究であるが、いずれも病原性、診断、治療に発展する可能性があり、今後、本年度の研究をより掘り下げて新たなエビデンスを構築することが期待される。

研究業績

I. 原著論文

- 1) [Hoshina T](#), [Horino T](#), [Saiki E](#), [Aonuma H](#), [Sawaki K](#), [Miyajima M](#), [Lee K](#), [Nakaharai K](#), [Shimizu A](#), [Hosaka Y](#), [Kato T](#), [Sato F](#), [Nakazawa Y](#), [Yoshikawa K](#), [Yoshida M](#), [Hori S](#), [Kanuka H](#). Seroprevalence and associated factors of *Toxoplasma gondii* among HIV-infected patients in Tokyo: a cross sectional study. *J Infect Chemother* 2020; 26(1): 33-7.
- 2) [保科斉生](#), [櫻井達也](#), [石渡賢治](#), [堀 誠治](#), [嘉糠洋陸](#). 医療用豚鞭虫卵製剤の日本人における安全性・認容性について 単施設二重盲検ランダム化比較試験. *Clin Parasitol* 2019; 30(1): 107-12.
- 3) [澤木賢司](#), [佐々木裕明](#), [堀内弘司](#), [宮田順之](#), [藤代夏純](#), [小菅葉子](#), [北尾 泉](#), [松本裕子](#), [吉村幸浩](#), [立川夏夫](#). 細菌検査室実習で腸管出血性大腸菌 (EHEC) による感染を起こした2例の検討. *感染症誌* 2019; 93(5): 655-8.
- 4) [Kuroda Y](#), [Taguchi K](#), [Enoki Y](#), [Matsumoto K](#), [Hori S](#), [Kizu J](#). Age-associated theophylline metabolic activity corresponds to the ratio of 1,3-dimethyluric acid to theophylline in mice. *Biol Pharm Bull* 2019; 42(8): 1423-7.
- 5) [Saida Y](#), [Watanabe S](#), [Abe T](#), [Shoji S](#), [Nozaki K](#), [Ichikawa K](#), [Kondo R](#), [Koyama K](#), [Miura S](#), [Tanaka H](#), [Okajima M](#), [Terada M](#), [Ishida T](#), [Tsukada H](#), [Makino M](#), [Iwashima A](#), [Sato K](#), [Matsumoto N](#), [Yoshizawa H](#), [Kikuchi T](#). Efficacy of EGFR-TKIs with or without upfront brain radiotherapy for EGFR-mutant NSCLC patients with central nervous system metastases. *Thorac Cancer* 2019; 10(11): 2106-16.
- 6) [Yanagihara K](#), [Matsumoto T](#), [Aoki N](#), [Sato J](#), [Wakamura T](#), [Kiyota H](#), [Tateda K](#), [Hanaki H](#), [Ohsaki Y](#), [Fujiuchi S](#), [Takahashi M](#), [Akiba Y](#), [Masunaga S](#), [Takeuchi K](#), [Takeda H](#), [Miki M](#), [Kumagai T](#), [Takahashi H](#), [Utagawa M](#), [Nishiya H](#), [Kawakami S](#), [Ishigaki S](#), [Kobayashi N](#), [Takasaki J](#), [Mezaki K](#), [Iwata S](#), [Kato Y](#), [Inose R](#), [Niki Y](#), [Kawana A](#), [Fujikura Y](#), [Kudo M](#), [Hirano T](#), [Yamamoto M](#), [Miyazawa N](#), [Tsukada H](#), [Aso S](#), [Yamamoto Y](#), [Inuma Y](#), [Mikamo H](#), [Yamagishi Y](#), [Nakamura A](#), [Ohashi M](#), [Kawabata A](#), [Sugaki Y](#), [Seki M](#), [Hamaguchi S](#), [Toyokawa M](#), [Kakeya H](#), [Fujikawa Y](#), [Mitsuno N](#), [Ukimura A](#), [Miyara T](#), [Hayasi M](#), [Mikasa K](#), [Kasahara K](#), [Koizumi A](#), [Korohashi N](#), [Matumoto T](#), [Yosimura Y](#), [Katanami Y](#), [Takesue Y](#), [Wada Y](#), [Sugimoto K](#), [Yamamoto T](#), [Kuwabara M](#), [Doi M](#), [Simizu S](#), [Tokuyasu H](#), [Hino S](#), [Negayama K](#), [Mukae H](#), [Kawanami T](#), [Yatera K](#), [Fujita M](#), [Kadota J](#), [Hiramatsu K](#), [Aoki Y](#), [Magarifuchi H](#), [Oho M](#), [Morinaga Y](#), [Suga M](#), [Muranaka H](#), [Fujita J](#), [Higa F](#), [Tateyama M](#). Nationwide surveillance of bacterial respiratory pathogens conducted by the surveillance committee of Japanese Society of Chemotherapy, the Japanese Association for Infectious Diseases, and the Japanese Society for clinical microbiology in 2014: General view of the pathogens' antibacterial susceptibility. *J Infect Chemother* 2019; 25(9): 657-68.
- 7) [Watanabe N](#), [Saito K](#), [Kiritani A](#), [Fujimoto S](#), [Yamanaka Y](#), [Fujisaki I](#), [Hosoda C](#), [Miyagawa H](#), [Seki Y](#), [Kinoshita A](#), [Takeda H](#), [Endo Y](#), [Kuwano K](#). A case of invasive pulmonary aspergillosis diagnosed by transbronchial lung biopsy during treatment for diabetic ketoacidosis in a type 1 diabetic patient. *J Infect Chemother* 2020; 26(2): 274-8.
- 8) [Izumisawa T](#), [Kaneko T](#), [Soma M](#), [Imai M](#), [Wakui N](#), [Hasegawa H](#), [Horino T](#), [Takahashi N](#). Augmented renal clearance of vancomycin in hematologic malignancy patients. *Biol Pharm Bull* 2019; 42(12): 2089-94.

II. 総 説

- 1) [Horino T](#), [Hori S](#). Metastatic infection during *Staphylococcus aureus* bacteremia. *J Infect Chemother* 2020; 26(2): 162-9.
- 2) [中澤 靖](#), [美島路恵](#). 感染対策とコミュニケーション teamSTEPPSの活用. *環境感染誌* 2019; 34(3): 135-40.
- 3) [茂呂 寛](#), [塚田弘樹](#). 高齢者肺炎の治療と予防. *日化療会誌* 2019; 67(1): 1-12.
- 4) [堀 誠治](#). 【徹底比較!“よく似た2剤”の使い分け】抗真菌薬 ミカファンギン vs. リボソーマルアムホテリシンB. *薬事* 2019; 61(12): 2162-5.

- 5) 塚田弘樹. 【実践的感染症診療】主な感染症に対する治療の実際 呼吸器 COPD/気管支拡張症における感染症. Med Pract 2019; 36(臨増): 138-43.
- 6) 吉川晃司. 【消化管感染症のすべて】消化管感染症の病原体検索の基礎知識 遺伝子検査も含めて. 消内視鏡 2019; 31(増刊): 10-7.
- 7) 中澤 靖. 【細菌感染に立ち向かうー抗菌薬使用の新常識】感染症予防マニュアル 細菌により生じる院内感染と防止対策マニュアル. 耳鼻・頭頸外科 2019; 91(6): 432-6.
- 8) 堀野哲也. 【病棟で経験する発熱・炎症反応 抗菌薬は必要か? 抗菌薬は効いているか?】抗菌薬の効果判定 その抗菌薬は必要? 効いている? いつ終了する? 薬事 2019; 61(16): 3013-7.
- 9) 保科斉生, 吉田正樹. 【実践的感染症診療】主な感染症に対する治療の実際 原虫・寄生虫 条虫症. Med Pract 2019; 36(臨増): 303-7.

III. 学会発表

- 1) 吉田正樹. (特別講演 10) 外科医が知っておくべき感染症とその治療ー手術例も増加している HIV 感染症の現状ー. 第32回日本外科感染症学会総会学術集会. 岐阜, 11月.
- 2) 吉川晃司, 坂本和美, 出雲正治, 松澤真由子, 清田 浩, 堀 誠治. (口頭) 当院における梅毒抗体検査実施に関する検討. 第67回日本化学療法学会総会. 東京, 5月.
- 3) 吉川晃司. (ベーシックレクチャー 3) 積極的監視培養. 第67回日本化学療法学会総会. 東京, 5月.
- 4) 堀野哲也. (シンポジウム) 臨床で問題となる腸管感染症 HIV感染者における腸管感染症. 第22回日本臨床腸内微生物学会総会・学術集会. 東京, 9月.
- 5) 保科斉生. (ランチャイムセミナー) 豚鞭虫卵内服療法 日本人を対象にした安全性試験から見えたもの. 第22回日本臨床腸内微生物学会総会・学術集会. 東京, 9月.
- 6) 堀野哲也. (口頭) 各論: 菌血症の合併症と治療期間. 第51回抗菌薬適正使用生涯教育セミナー. 東京, 6月.
- 7) 堀野哲也. (口頭) 事例検討. 第52回抗菌薬適正使用生涯教育セミナー. 仙台, 10月.
- 8) 保科斉生. (口頭) 事例検討. 第52回抗菌薬適正使用生涯教育セミナー. 仙台, 10月.
- 9) 宮島真希子. (口頭) 演題2: 当院での結核合併 HIV 感染症症例. 令和元年度第1回 HIV/AIDS 症例懇話会. 東京, 10月.
- 10) 澤木賢司. (口頭) 演題1: CD4 95/ μ L で抗 HIV 療法の開始後に *M.avium* の免疫再構築症候群を起こした1例. 令和元年度第1回 HIV/AIDS 症例懇話会. 東京, 10月.

IV. 著 書

- 1) 堀野哲也. 12. 感染症 §12-55. 伝染性単核球症. 猿田享男, 北村惣一郎監修. 1361 専門家による私の治療. 2019-20 年度版. 東京: 日本医事新報社, 2019. Web 掲載.

V. その他

- 1) 吉川晃司, 八木道隆, 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. 日性感染症会誌 2019; 30(1): 73-8.
- 2) 曹 聖鉉, 窪田健児, 井ノ上幸典, 木口貴雄, 樋口健史, 塚田弘樹, 廣瀬保夫. 胸痛で救急外来を受診した epipericardial fat necrosis の1例. 日救急医学会誌 2019; 30(10): 920-5.
- 3) 保科斉生, 吉村幸浩. 日本在住者におけるトキソプラズマ症の現状と予防法は? 免疫不全者, 妊婦は注意が必要. 調理不十分な食肉には注意. 医事新報 2019; 4975: 46-7.
- 4) 生駒直寛, 中澤 靖. 【周産期感染制御の最新情報】世界・日本の感染制御の現状と動向 手指衛生・機器消毒. 周産期医学 2019; 49(6): 805-8.
- 5) 井戸田一朗, 保科斉生. 国内の男性同性愛者における A 型肝炎の流行とその対策は? ゲイ・バイセクシュアル男性 (MSM) に対する A 型肝炎ワクチンの接種の徹底が重要. 医事新報 2019; 4980: 54.

歯 科

教授：林 勝彦 口腔外科学，口腔病理学

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勤中)

講師：高山 岳志 口腔外科学

教育・研究概要

I. パノラマ X 線写真を用いた非復位性関節円板前方転位患者における関節突起高径の計測

片側性非復位性関節円板前方転位患者 (Anterior disc displacement without reduction: ADDwoR) の患側の関節突起高径は短小である。本研究は、下顎頭に変形のない ADDwoR 患者のパノラマ X 線写真における関節突起高径を計測し、同検査がスクリーニング評価として有用であるかを検証した。

対象は鶴見大学歯学部附属病院画像検査部で顎関節 MRI を撮像し変形性顎関節症患者を除外した ADDwoR 患者 (208 例 416 関節) とし、パノラマ X 線写真の左右関節突起高径を計測し、統計学的検討を行った。

結果、変形性顎関節症を除外した患者でも、ADDwoR 患者では患側の関節突起高径が短小であり、パノラマ X 線撮影は ADDwoR 患者のスクリーニング検査として有用であることが示唆された。

II. 画像診断における下顎頭関節面の新たな解剖学的指標 (前下顎頭稜: Anterior condylar ridge) の定量的分析

下顎頭関節面は、顎関節疾患で形態学的な変化が生じる部位であるが、下顎頭関節面を規定する解剖学的指標は明確ではない。前研究で、顎関節腔二重造影 CT 画像から下顎頭関節面前方端と下顎頭前方部の隆起は一致していることが確認でき、これを Anterior condylar ridge と提案した。本研究の目的は、顎関節腔造影矢状断 CT 画像で Anterior condylar ridge の位置を下顎関節腔附着部との関係から定量的に分析することである。

対象は顎関節腔二重造影 CT 検査を施行した 20 関節 (男性: 3 名, 女性: 17 名, 年齢: 13 歳~59 歳, 中央値: 28 歳) とした。再構成矢状断像で下顎関節腔の下顎頭附着部をマーキングした。一方、骨形態からの位置として関節隆起の最下点と鼓室鱗裂 (後突起) とを結んだ直線から、下顎頭前方部に接する垂線を引き、下顎頭皮質の前方端変曲部としてマー

キングした。マーキングした 2 点間距離を 2 名の観察者が日時を変え、2 回計測した。

2 名の観察者間で計測した結果、それぞれ 2 回の観察者内の級内相関係数は 0.994~1.000 で、各 2 名観察者間の級内相関は 0.996 と高く測定値の信頼は妥当であると評価した。

結果、下顎関節腔の下顎頭附着部と下顎頭皮質の前方部の隆起とは画像上ほぼ同じ位置を示し、下顎頭関節面を規定する Anterior condylar ridge として用いることは、画像診断上有効な指標となることが示唆された。

III. 当院における睡眠時無呼吸症 (Obstructive sleep apnea: OSA) に対する口腔内装置 (Oral appliance: OA) 治療の現状と臨床的検討

附属病院歯科では耳鼻咽喉科をはじめ精神科、呼吸器内科と連携し OSA に対し OA を用いた治療を行っている。今回、当科を受診し OA を作製した OSA 患者の特徴や治療における問題点を明確にすることを目的とし、臨床的検討を行った。

対象は当院を含めた専門医療機関で OSA と診断され、2014 年 1 月から 2018 年 12 月までの 5 年間に OA を作製した 146 例である。対象患者の性別、年齢、睡眠呼吸障害の重症度、治療内容、治療効果について調査した。

OSA 患者 146 名のうち男性 116 名、女性 30 名であり、年齢は 40~60 代が全体の 73% を占めていた。重症度は軽症が 42 名、中等症が 70 名、重症が 34 名と軽症から中等症の占める割合が 77% と高かった。治療内容については OA 単独での症例が 127 名で、うち経鼻的持続陽圧呼吸療法 (Continuous Positive Airway Pressure: CPAP) 脱落症例は 9 名、また CPAP との併用症例は 19 名であった。OA 装着後に一度も経過観察に来院しない症例は 32 名と全体の 22% であり、OA 装着前後に終夜睡眠ポリソムノグラフィー (Polysomnography: PSG) 検査を施行した患者は 65 名と全体の 44% であった。OA 装着後の無呼吸低呼吸指数 (Apnea hypopnea index: AHI) が 5 回/h 以下もしくは装着前の 50% 以下になった症例を有効と判定したところ、有効と判定されたものは 66% であった。OA 装着前後の AHI の比較では、いずれの重症度においても装着前後で AHI の有意な減少を認めた。感度分析として多重代入法を使用し欠側値を考慮した解析を行った結果、OA 装着前後の AHI は有意な減少を認めた。

結果、患者は 40~50 代の男性が多く、軽症から

中等症の占める割合が高かった。OA 装着後に受診のない症例が全体の 2 割、また OA 装着後の PSG 施行症例は全体の半数以下であり、OA の継続管理や効果判定の必要性を患者に啓蒙することが重要であった。また OA 装着前後の有意な AHI の減少が確認され、OA の高い有用性が確認された。

「点検・評価」

1. 教育

医学科 4 年生のコース臨床医学 I のユニット「耳鼻咽喉・口腔」の「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、いずれの講義においても、口腔細菌と全身疾患の関連性や周術期口腔機能管理の目的や実際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 線写真を用いた非復位性関節円

板前方転位患者における関節突起高径の計測

当科では、顎関節症に関する臨床研究、哺乳類顎関節の比較解剖学的研究を継続してきた。現在、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。変形性顎関節症を除外した患者群において、片側性非復位性関節円板前方転位患者では、パノラマ X 線画像における患側の関節突起高径が短小であることが明らかとなった。本計測が、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) 画像診断における下顎頭関節面の新たな解剖学的指標 (Anterior condylar ridge) の定量的分析

顎関節腔造影矢状断 CT 画像を用いて、Anterior condylar ridge の位置を下関節腔付着部との関係から定量的に分析した結果、下関節腔の下顎頭付着部と下顎頭皮質の前部の隆起とは画像上ほぼ同じ位置を示し、Anterior condylar ridge が画像診断上有効な指標となることが示唆された。今後、本指標の画像診断への応用が期待される。

3) 当院における OSA に対する OA 治療の現状と臨床的検討

当科は、耳鼻咽喉科、精神科、呼吸器内科と連携し、OSA に対し OA を用いた治療を行っている。

当科において OA を作製した症例を分析したところ、装着後の有意な無呼吸低呼吸指数の減少を認め、OA の有効性の高さが確認された。その反面、装着後に受診のない症例が 2 割、装着後に終夜睡眠ポリソムノグラフィーを施行した症例が半数以下であった。関連各科との連携をさらに密にし、患者への継続管理や効果判定の必要性に関する教育、啓蒙を徹底することが重要である。

4) 今後の展望

当科で実施している現行の研究は、そのほとんどが他診療科、他大学、学外施設との共同研究である。これら共同研究をさらに推進するとともに、当科独自に遂行、継続する研究分野を確立する必要がある。大学院医学研究科医学系専攻博士課程 神経・感覚機能病態・治療学「口腔科学」における臨床研究や基礎的研究を通して、リサーチマインド溢れる教室員を育てる所存である。

研究業績

Ⅲ. 学会発表

- 1) 常喜純子, 桐原有里, 伊介昭弘, 杉山雄紀, 林 勝彦. (口頭) 根管治療により顔面に広範な血腫を生じた一例. 第 207 回日本口腔外科学会関東支部学術集会, 東京, 5 月.
- 2) 高倉育子, 小泉桃子, 丸本美奈子, 古市彩乃, 伊介昭弘, 林 勝彦. 腸骨海綿骨移植を行った単純性骨嚢胞の 1 例. (口頭) 第 207 回日本口腔外科学会関東支部学術集会, 東京, 5 月.
- 3) 伊介昭弘. (特別講演) 病院口腔外科, その現状と未来. 第 125 回成医会第三支部例会, 東京, 7 月.
- 4) 桐原有里, 五十嵐千浪, 杉崎正志, 若江五月, 伊東宏和, 林 勝彦, 小林 馨. (口頭) パノラマ X 線画像を用いた非復位性関節円板前方転位患者における関節突起高径の計測. 第 32 回日本顎関節学会総会・学術大会, 東京, 7 月. [日顎関節会誌 2019; 31(Suppl.): 126]
- 5) 入江 功, 伊東宏和, 杉崎正志, 五十嵐千浪, 小林馨, 林 勝彦. (口頭) 画像診断における下顎頭関節面の新たな解剖学的指標 (前下顎頭稜: Anterior condylar ridge) の定量的分析. 第 32 回日本顎関節学会総会・学術大会, 東京, 7 月. [日顎関節会誌 2019; 31(Suppl.): 127]
- 6) 木村友莉奈, 伊介昭弘, 桑迫翔子, 土屋絵美, 杉山雄紀, 林 勝彦. (口頭) 舌下腺腫瘍を疑った口腔底脂肪腫の 1 例. 第 64 回日本口腔外科学会総会・学術大会. 札幌, 10 月.
- 7) 高倉育子, 千葉幸子. (口頭) 当院における睡眠時無呼吸症に対する口腔内装置治療の現状と臨床的検討.

第18回日本睡眠歯科学会総会・学術集会, 新潟, 11月.
8) 常喜絢子, 桐原有里, 木村友莉奈, 桑迫翔子, 立澤彩乃, 西芽望里, 杉山雄紀, 伊介昭弘, 林 勝彦. (ポスター) 口唇に生じた拡張血管性肉芽腫の一例. 第126回成医学会第三支部例会, 狛江, 12月.

IV. 著 書

- 1) 高山岳志. Chapter 1: 基本的な診察 顎関節診察法. 片倉 朗編. 新・口腔外科はじめましょう. 東京: デンタルダイヤモンド社, 2020. p.26-9.
- 2) 桐原有里. Chapter 3: 病棟での基本的な処置 静脈確保. 片倉 朗編. 新・口腔外科はじめましょう. 東京: デンタルダイヤモンド社, 2020. p.112-5.

輸血・細胞治療部

教授: 田崎 哲典 輸血医学
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)
准教授: 佐藤 智彦 輸血医学, 血液内科学
准教授: 増岡 秀一 輸血医学, 血液内科学

教育・研究概要

I. 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. 研究, 報告

1. Critical reading のすすめ: correspondence の活用

New England Journal of Medicine (NEJM) の総説, 原著に対する correspondence が続けて採択された (佐藤智彦准教授)。前者は赤血球輸血だけでなく血小板輸血でも ABO 血液型を合わせることで, まれにしか起きなくても防げる輸血副作用には重要だという主張である。後者では何らかの感染症で発熱と貧血を生じている患者には, 輸血量を増やすことよりも原疾患の治療が優先されるべきだということが主張された。これらを基に correspondence 活用の重要性を示した。

2. 血液製剤の分割, 及びシリンジへの分注時の細菌汚染の可能性

小児ではしばしば血液製剤を分割し, 或いはシリンジに必要な量を採取し, 輸血することがある。問題はこれらの過程における細菌汚染である。どのような状況下において汚染が生ずるのかを実験的に検証した。その結果, スパイク針への唾液の付着, 及

び量が汚染に重要な因子と判明した。この実験から、開放空間での製剤の分割、シリンジへの分注ではマスク着用による唾液の飛散防止が重要であることが示唆された(古川悠太技師)。

3. 抗真菌薬により引き起こされたとされる溶血性副作用例

ミカファンギンナトリウム(MCFG)は深在性真菌症の主要起因菌であるCandida属などに優れた抗菌活性を示す。この薬剤投与数分後に背部痛、呼吸困難を呈し、約4時間後には肉眼的血尿がみられた。補体型直接抗グロブリン試験陽性であったことから薬剤起因性血管内溶血を疑い、in vitroでの証明を試みた。その結果、免疫複合体が検出され、これが補体を活性化し溶血に至ったものと思われた。MCFGによる溶血性貧血の頻度は文献的に0.1%と稀ではあるが、溶血性副作用に遭遇した場合は常に使用薬剤との関連に注目すべきである(石橋美由紀技師)。

4. 多施設共同研究

1) 広範囲反応性HLA抗体による血小板輸血不応に対するHLA適合血小板の有効性

頻回輸血患者では産生されたHLA抗体によって、血小板輸血の効果が得られなくなる場合がある(血小板輸血不応状態:PTR)。HLA適合血小板(HLA-PC)の適応となるが、緊急の場合には交差適合試験陽性の血小板を使用せざるを得ない。今回の症例は30回のHLA-PCの輸血を受けたが、交差適合試験で陰性を確認できたのは23回であった。これと、その他7回の血小板輸血の効果を輸血後1時間CCI(補正血小板増加数:corrected count increment)で比較したところ、前者で高値であったが統計学的有意差はなかった。更に多くの症例での検討が必要であり、理由を明らかにすべきではあるが、緊急の場合は、交差適合試験陽性の血小板の使用も躊躇すべきではないと考えられた(多摩北部医療センター、萩野剛史)。

2) 病床数100床未満医療機関における輸血療法の実態調査

小規模医療機関における輸血管理体制の実態を明らかにすべく、アンケート調査を研究班で実施した(青森県立中央病院、北澤淳一)。輸血において必須である輸血同意書の作成が83.6%と、予想外に低かった。血液製剤の使用指針の周知も71.8%と十分ではない。血液型検査は61.6%の施設で1回のみであり、針刺し事故も看護師で多いという結果であった。小規模医療機関での輸血療法の実態が明らかとなり、問題解決に向けての足掛かりを得た(加藤陽子教授)。

3) 未成年者(1~19歳)における輸血後同種赤血球抗体産生の全国調査

小児の赤血球同種抗体の種類、陽性率を明らかにするために、51施設、17,376名を対象に調査が行われた(弘前大学、玉井佳子)。抗体陽性率は1.93%(1~4歳)、1.89%(5~9歳)、3.01%(10~14歳)、2.34%(15~19歳)で、全体では2.21%であった。輸血前不規則抗体陰性が確認されたケースでは、その後の輸血で陽性化したと考えられ、頻度は0.72%(1~4歳)、0.82%(5~9歳)、0.94%(10~14歳)、1.56%(15~19歳)で、年齢と共に陽性率は高くなった。抗体の種類では抗Eが約39%であった(加藤陽子教授)。

「点検・評価」

World's leading medical journalといわれる4誌(NEJM, JAMA, Lancet, BMJ)はcorrespondenceの採択率も10%程度と厳しい。今回の採択は本学にとっても喜ぶべき事であるが、これらを通して主張されたcorrespondenceの活用は、研究する上での基本的な方策を示している。即ち如何にしたらモチベーションが高まり、或いは専門領域をアップデートできるのかを具体的に示したものであり、示唆に富む。

このような視点で今年度の研究を顧みると、件数としては少ないが、実験的検討・考察は大学病院としての基本的研究姿勢であり、これが増幅されれば今後の当部門の研究の活性化に繋がると思われる。

さて、血液製剤の汚染は輸血バッグから分注のための血液の採取や、輸血バッグにプラスチック針を刺す場合などで起こりうる。不用意な取り扱いで、スパイク針に触れたり、バッグを傷つけたり、また挿入が甘く血液製剤が漏れたりした場合である。しかし、今回の実験で分かったことは唾液の付着である。話しながらの作業は最も危険であることを再認識した。輸血に伴う溶血については、血液型不適合輸血や細菌汚染輸血などが重要であり、生命に関わる。他方、輸血とは関係なく起こる場合もあり、その代表的な原因が薬剤である。薬剤関与の真偽をin vitroで証明することは必ずしも容易ではないが、治療との兼ね合いからも重要であり、輸血部門の力が試される。今回のMCFGによる溶血の証明は、他の患者さんの治療においても有用な情報となる。

他施設共同研究では3件に関わった。PTR患者に対する緊急時の血小板輸血では、ランダムPC、或いはHLA適合血小板でも交差適合試験陽性PCを使用せざるを得ない。その意義を輸血後1時間

CCIで詳細に検討した報告は臨床にとっても有用である。また、小規模医療機関における輸血管理の現状把握は安全で適切な輸血を推進していく上で重要である。小児の同種免疫、特に赤血球輸血と抗体産生に関しては、これまで曖昧であったが、今回の調査で年齢別の保有頻度、輸血後の陽性率について明らかになったことは、輸血医学の見地からも評価されるべき結果である。

2018年4月1日から輸血部は「輸血・細胞治療部」としてスタートした。1年が経過したが、2019年度は新外来棟への移転の準備で、なかなか独自の研究を展開するに至らなかった。ここ数年、オーダーリングや電子カルテの導入、そして移転準備等で落ち着かなかつたが、ようやく安定した環境で業務、研究が進められる。2019年度から佐藤准教授が本学に赴任され、NEJMにcorrespondence 2件が採択されたことで今後の研究の弾みにもなる。昨年、計画のみに終わった研究も多々あり、2020年度は次の世代にしっかりとバトンを託せる充実した研究の1年となるよう努めたい。

研究業績

II. 総説

- 1) 加藤陽子, 田崎哲典, 【小児の診療手技】検査手技血液型検査, 不規則抗体スクリーニング, 交差適合試験. 小児診療 2019; 82(増刊): 320-5.

III. 学会発表

- 1) 石橋美由紀, 上村朋子, 古川悠太, 早川修司, 影山有美子, 飛内英里, 岡田亜由美, 山下香奈子, 堀淑恵, 石井謙一郎, 堀口新悟, 加藤陽子, 田崎哲典, 石井敬人, 矢野真吾. 抗真菌薬により引き起こされたとされる溶血性副作用の一症例. 第67回日本輸血・細胞治療学会総会. 熊本, 5月. [日輸血細胞治療会誌 2019; 65(2): 361]
- 2) 北澤淳一, 三根 堂, 石田 明, 遠藤輝夫, 松崎浩史, 長井一浩, 福吉葉子, 末岡榮三朗, 加藤陽子, 藤田 浩, 奥田 誠, 高梨一夫, 中津留敏也, 大城戸秀樹. 病床数100床未満医療機関における輸血療法の実態調査報告. 第67回日本輸血・細胞治療学会総会. 熊本, 5月. [日輸血細胞治療会誌 2019; 65(2): 326]
- 3) 古川悠太, 石井謙一郎, 山下香奈子, 堀口新悟, 佐藤智彦, 田崎哲典. 赤血球分割剤のシリンジ分注における唾液汚染の影響の検討. 2019年度日技臨首都圏支部・関甲信支部医学検査学会(第56回). 東京, 10月.
- 4) 田崎哲典. (シンポジウム1: 輸血医療におけるチー

ム医療が目指すもの) 医師としてチーム医療を牽引するには. 第26回日本輸血・細胞治療学会秋季シンポジウム. 東京, 11月. [日輸血細胞治療会誌 2019; 65(5): 巻末18]

IV. 著書

- 1) 田崎哲典. インフォームド・コンセント. 日本輸血・細胞治療学会認定医制度審議会カリキュラム委員会編. 日本輸血・細胞治療学会認定医制度指定カリキュラム. 改訂第4版. 東京: 日本輸血・細胞治療学会, 2019. p.381-3.

V. その他

- 1) Hagino T, Tsunoh NH, Azuma F, Ohtani H, Matsui R, Someya C, Kato Y, Osanaï S, Hidai H, Tsutsumi H, Akiyama H, Motomura S, Tasaki T. Multiple HLA-matched platelet transfusions for a single patient with broad anti-HLA antibodies: a case report. Platelets 2019; 30(6): 799-801.
- 2) Sato T, Goto N, Tasaki T. Hemolytic transfusion reactions (correspondence). N Engl J Med 2019; 381(14): 1396-7.
- 3) Sato T, Takahashi K, Tasaki T. Transfusion timing and volume in African children with severe anemia (correspondence). N Engl J Med 2019; 381(17): 1686-7.
- 4) 田崎哲典. 6. 輸血療法シンポジウム オーバービュー. 第17回東京都輸血療法研究会報告書 2019; 43-7.

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. 非荷重ラットヒラメ筋におけるオートファジーと抵抗運動効果の加齢差

高齢ラットでは非荷重により type I 線維特異的に筋原線維網の崩壊、封入体形成、異常ミトコンドリアの蓄積が生じるが、これらの変化は非荷重期間に筋へ抵抗負荷を加えると消失するし、若齢ラットでは軽微である。そこで、この抵抗運動の効果と加齢差がなぜ生じるのかを type I 線維で構成されるヒラメ筋を用いて調べた。3 週間の非荷重は筋原線維タンパク濃度の低下を伴う萎縮を引き起こしたが、若齢（4 ヶ月齢）よりも高齢（2 年）でより顕著であった。若齢、高齢ラットともに、非荷重によりユビキチン化タンパク質の増加とともに筋特異的ユビキチンリガーゼ Fbx32 が増加した。オートファジーマーカータンパク質 LC3-II、ミトコンドリア生合成および筋肥大のシグナル伝達経路を活性化する重要なタンパク質であるミトコンドリアカルシウムユニポーター（MCU）は、若齢ラットでは非荷重により増加したが、高齢ラットでは減少した。MCU と同様の役割を果たしている PGC1 は若齢ラットよりも高齢ラットで減少が著明であった。抵抗運動は若齢、高齢いずれのラットでも萎縮を軽減したが、LC3-II、MCU、PGC1 の発現レベルは若齢では対照レベルまでに改善したが、高齢では対照レベルまでの改善はみられなかった。つまり、非荷重や抵抗運動によるオートファジーや筋原性適応変化は加齢によって大きく異なっており、これらが type I 線維特異的な変性や抵抗運動の効果の加齢差を生じさせていると考えられた。

II. 脆弱骨格筋に対する伸張性収縮の影響

我々は損傷を抑制しながらタンパク質合成を誘導する最適な伸張性収縮条件を確立するために、収縮能力、タンパク質シグナル、筋内微細構造に対する遠心性収縮の効果を調べている。臨床でのリハビリテーションは脆弱な筋に対して実施することから、短時間（72 時間）の尾部懸垂によって異化が促進

された脆弱筋に対する伸張性収縮の影響を検討した。麻酔下、血流供給維持の状態、50Hz の刺激頻度で最大上神経刺激によりラット足底筋に -10% 至適長から至適長までの筋伸張を刺激開始と同時に 0.3s 実施した。この低強度伸張性収縮を 3 秒ごとに 30 回負荷した。一連の伸張性収縮セッション後の筋を X 線回折と電気泳動により分析したところとくに変化はみられなかったが、40Hz 刺激による不完全収縮張力の低下は脆弱筋で有意に大きかった。つまり、健常筋に比べて脆弱筋では、伸張性収縮による興奮収縮連関の機能低下が生じやすいと考えられた。また、一般的なりハビリテーションとしての伸張性収縮負荷は低強度であれば、安全性が確保されうと思われる。

III. X 線回折によって明らかにされた外眼筋の構造に及ぼす BDM の影響

外眼筋は遅い持続的収縮から速い瞬間的な収縮まで多様な収縮様式を有する。外眼筋のその特徴的な機能を実現するための構造基盤を得るため X 線回折実験を行った。外眼筋の除膜筋線維は 0.05/nm のミオシン層線のサンプリングピークを示さなかったことから、外眼筋線維は他の筋線維と比較してよりゆらぎの大きいミオシン頭部をもつ可能性を示唆した。そこで外眼筋のミオシン頭部のこの大きさをゆらぎが ATP 加水分解中間の違いによるのか否かを解明するために、ミオシン頭部をゆらぎの大きな中間体から安定な中間体にシフトさせることが知られている BDM の効果を検討した。雄ウサギから調整した速筋型、遅筋型、外眼筋の除膜筋線維の X 線回折像を比較したところ、外眼筋では BDM 添加後もミオシン層線の 0.05/nm サンプリングピークは現れなかったため、0.05/nm サンプリングピークの欠如はゆらぎの大きなミオシン中間体が多いことによるものではないことが示唆された。予想外に、BDM 添加は外眼筋の 0.04/nm 強度を高めた。これは、外眼筋線維のミオシンヘッドがスーパー格子構造ではなく単純格子構造を有する可能性を示唆した。

IV. 肥満を伴う慢性膵炎・糖尿病モデルラットヒラメ筋に対する食餌制限と習慣的運動の効果

WBN/Kob-Fatty (WKF) ラットはレプチン受容体を欠損し、肥満を伴う慢性膵炎および糖尿病を発症する。これまでに膵臓の超微細構造と代謝特性

の解析において、食餌制限下の習慣的な運動が睪外分泌および内分泌機能不全を改善し、睪炎や糖尿病の発症を予防することを示してきた。この睪臓機能に対する運動効果は骨格筋の適応を介して発現することが論議されている。そこで、食事制限下の運動習慣が骨格筋の形態・代謝特性に及ぼす影響を及ぼし、慢性睪炎や糖尿病の発症に寄与しているかを検討した。食餌制限と習慣的な運動の併用は骨格筋のミトコンドリアの膨化や脂質蓄積を改善し、有酸素性代謝能力とグルコース取り込み能力を高めた。食餌制限単独ではみられなかったこれらの骨格筋適応が全身性のインスリン抵抗性の改善に関与し、肥満を伴う慢性睪炎および糖尿病の発症を予防するために貢献したと考えられる。以上の結果は肥満を伴う糖尿病の予防における習慣的な運動の重要性を示唆している。

V. 食餌制限と習慣的な運動の併用が過食性肥満ラットの脂肪肝発症を抑制する

食餌制限のみに頼った体重コントロールは脂質代謝を破綻させ、脂肪肝を悪化させる可能性を報告してきた。肝脂肪酸結合タンパク (FABP1) は肝細胞内に取り込まれた脂肪酸のオルガネラ間の輸送を媒介することで脂肪酸処理を調節するが、食餌制限による FABP1 の動態は不明な点が多い。そこで、遺伝的に過食を生じる雄性 Zucker Fatty ラットを用いて、食餌制限および食餌制限と運動併用時の FABP1 の動態を調べた。介入無しでは血清遊離脂肪酸と肝 FAT/CD36 の増加、肝 FABP1 の減少を伴いながら脂肪肝が発症した。食餌制限単独の介入では肝 FAT/CD36 の増加と肝 FABP1 の減少が顕著で脂肪肝はさらに悪化した。しかし、運動の併用では血清遊離脂肪酸と肝 FAT/CD36 の増加、肝 FABP1 の減少が抑制され、脂肪肝も改善した。肝中性脂肪量は FABP1 発現量と負の相関関係を示した。以上の結果から、FABP1 は脂肪肝の発症や病態の進行を制御する役割を担っていると考えられた。

〔点検・評価〕

1. 教育活動

医学科 2 年生のコース基礎医学 I のユニット「自然と生命の理」、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

成果は国際学会発表 1 演題、国内学会発表 4 演題で総説、原著論文は 0 であった。当該年度において、

1) 高齢期の type I 線維特異的な非荷重性変性とオートファジーの関連、2) 伸張性収縮による至適トレーニング条件の模索、3) X 線回折法による超微細構造観察からの外眼筋の特徴検索、4) 肥満を伴う慢性睪炎、糖尿病の発症に対する食餌制限と運動の併用効果、5) 過食性肥満による脂肪肝発症に対する食餌制限と運動の併用効果に関する 5 テーマを検討した。今後の課題として、1) では type I 線維特異的に生じる原因を究明する、2) では非荷重期間によって脆弱性にバリエーションをつけて検討する。3) では外眼筋サンプル数を増やして筋線維タイプごとの比較を加える、4)、5) では研究が完結しているため論文投稿する、ことである。

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) Shiroya Y, Yamauchi H, Kurosaka Y, Minato K, Takemori S. (Oral) Effects of chronic exercise combined with dietary restriction on the ultrastructure and metabolism of soleus muscle in WBN/kob-fatty rats. ECSS (European College of Sports Science) Prague 2019. Prague, July.
- 2) Yamauchi H, Takemori S. (Poster) Age-related difference in autophagic adaptation and the effect of resistance exercise in rat soleus muscle atrophied with unloading. 第 97 回日本生理学会大会. 別府, 3 月. (誌上開催) [J Physiol Sci 2020; 70(Suppl.1): S145]
- 3) Yamaguchi M, Kurihara T, Nakahara N, Ohno T, Yamauchi H, Hirano K, Yamazawa T, Takemori S. (Poster) Effect of BDM on the structure of extraocular muscle revealed by x-ray diffraction. 第 74 回日本体力医学会大会. つくば, 9 月. [J Phys Fit Sports Med 2019; 8(6): 280]
- 4) Hirano K, Yamauchi H, Nakahara N, Yamaguchi M, Takemori S. (Poster) The effect of eccentric contraction on un-loaded skeletal muscle. 第 74 回日本体力医学会大会. つくば, 9 月. [J Phys Fit Sports Med 2019;

8(6) : 287]

- 5) Kurosaka Y, Minato K, Yamauchi H, Machida S, Naito H. (Poster) Reduction of hepatic fatty acid binding protein 1 expression by dietary restriction alone in hyperphagic fatty liver rats can be prevented by exercise. 第74回日本体力医学会大会. つくば, 9月. [J Phys Fit Sports Med 2019; 8(6) : 315]

宇宙航空医学研究室

教授：南沢 享 循環生理・病態学
講師：暮地本宙己 宇宙航空医学, 生理学, 顕微解剖学

教育・研究概要

I. 教育概要

2019年度に本研究室は以下の課目を担当した。

医学科：コース医学総論Ⅰのユニット「医療総論演習」, 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」, コース臨床医学Ⅱのユニット「予防医学」

看護学科：解剖生理学Ⅲ

看護専門学校（慈恵看護専門学校）：解剖生理学（講義）

II. 研究概要

1. 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、この結果を投稿中である。さらに、変異型トロポニンを正常型トロポニン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。

2. 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^{2+} 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^{2+} 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。

3. マウス胃組織への微小重力環境の影響の検討 宇宙における消化管生理の変化は十分に解明され

ておらず、長期宇宙滞在における課題の一つとなっている。私達は宇宙航空研究開発機構（JAXA）と共同研究契約を締結して、国際宇宙ステーションに35日間搭乗したマウスの胃の組織を形態学的に検討している。現在までに、微小重力条件下では、壁細胞の細胞質および核領域が減少する所見を見出し、その細胞内微細構造に対するさらなる解析を進めている。

4. 移植臓器の機械灌流保存戦略における形態学的解析

臓器提供者不足を補う対策として、心停止ドナーを含むマージナルドナー臓器の活用が重要な検討課題となっている。私達は旭川医科大学移植医工学治療開発講座との共同研究により、血流停止という極限環境にさらされた臓器を *viability* を低下させずに長時間保存可能とする方法の開発を目指している。現在は機械灌流保存を実施したブタの肝臓組織の超微形態解析を行っており、成果の一部は今年度に論文文化されている。

「点検・評価」

1. 教育

2019年度は2018年度と同様の講義科目に加え、コース医学総論Ⅰのユニット「医療総論演習」、コース臨床医学Ⅱのユニット「予防医学」、解剖生理学Ⅲを新たに受け持った。さらにコース研究室配属の学生1名の指導を行った。

2. 研究

上述した研究テーマ1、2は、谷端 淳助教が自ら発案し、研究を推進している。また研究テーマ3、4は、暮地本講師がJAXAや旭川医科大学、帯広畜産大学との共同研究を通じて、研究を推進している。2019年度は文科省科研費の獲得が出来なかったが、上述の成果を踏まえて外部資金獲得を目指してゆく。研究活動の成果として、2019年度は原著英文論文9編を発表することが出来た。

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。また暮地本も新たに日本宇宙航空環境医学会評議員に就任した。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Shonaka T, Matsuno N, Obara H, Yoshikawa R, Nishikawa Y, Ishihara Y, Bochimoto H, Gochi M, Otani

M, Kanazawa H, Azuma H, Sakai H, Furukawa H. Impact of human-derived hemoglobin based oxygen vesicles as a machine perfusion solution for liver donation after cardiac death in a pig model. *PLoS One* 2019; 14(12) : e0226183.

- 2) Takano R, Kozuka-Hata H, Kondoh D, Bochimoto H, Oyama M, Kato K. A high-resolution map of sbp1 interactomes in plasmodium falciparum-infected erythrocytes. *iScience* 2019; 19 : 703-14.

- 3) Bochimoto H, Kondoh D, Ishihara Y, Kabir MHB, Kato K. Three-dimensional fine structure of feeder organelle in *Cryptosporidium parvum*. *Parasitol Int* 2019; 73 : 101958.

- 4) Bochimoto H, Kondoh D, Nagata R, Ishihara Y, Tomiyasu J, Han K, Shimada K, Sasaki M, Kitamura N, Fukushima M. Ultrastructural changes in colonic epithelial cells in a rat model of inflammatory bowel disease. *Microsc Res Tech* 2019; 82(8) : 1339-44.

- 5) Tanihata J, Nishioka N, Inoue T, Bando K, Minami-sawa S. Urinary titin is increased in patients after cardiac surgery. *Front Cardiovasc Med* 2019; 6 : 7.

- 6) Echigoya Y, Lim KRQ, Melo D, Bao B, Trieu N, Mizobe Y, Maruyama R, Mamchaoui K, Tanihata J, Aoki Y, Takeda S, Mouly V, Duddy W, Yokota T. Exons 45-55 skipping using mutation-tailored cocktails of antisense morpholinos in the DMD gene. *Mol Ther* 2019; 27(11) : 2005-17.

- 7) Hosokawa M, Takeuchi A, Tanihata J, Iida K, Takeda S, Hagiwara M. Loss of RNA-binding protein Sfpq causes long-gene transcriptopathy in skeletal muscle and severe muscle mass reduction with metabolic myopathy. *iScience* 2019; 13 : 229-42.

- 8) Shibusaki H, Imamura M, Arima S, Tanihata J, Kuraoka M, Matsuzaka Y, Uchiumi F, Tanuma SI, Takeda S. Characterization of a novel microRNA, miR-188, elevated in serum of muscular dystrophy dog model. *PLoS One* 2019; 14(1) : e0211597.

- 9) Masaki Y, Yamamoto K, Inde T, Yoshida K, Maruyama A, Nagata T, Tanihata J, Takeda S, Sekine M, Seio K. Synthesis of 2'-O-(N-methylcarbamoyl)ethyl 5-methyl-2-thiouridine and its application to splice-switching oligonucleotides. *Bioorg Med Chem Lett* 2019; 29(2) : 160-3.

II. 総 説

- 1) 川島 悠, 谷端 淳. 第2章：骨格筋の代謝と調節メカニズム 第6節：骨格筋内の遺伝子調節を介した全身エネルギー代謝制御機構. 森谷敏夫編集協力. 筋肉研究最前線：代謝メカニズム, 栄養, 老化・疾病予

防, 科学的トレーニング法. 東京: エヌ・ティー・エス, 2019. p.107-13.

- 2) 谷端 淳, 武田伸一. 臓器連環による生体恒常性の破綻と疾患【すべての医学者・生命科学者に捧ぐ】(第2章) 組織・臓器, 個体における動的恒常性とその破綻 組織・臓器における動的恒常性とその破綻 骨格筋の質的可塑性を調節する分子メカニズム. 実験医 2019; 37(7): 1100-6.

Ⅲ. 学会発表

- 1) 白水貴大, 暮地本宙己, 大手 学, 嘉糠洋陸, 福本晋也. (口頭) ベクター共生細菌ボルバキア感染ネットワークシマカにおける犬糸状虫感染表現型の解析. 第71回日本衛生動物学会大会. 山口, 4月.
- 2) 永田龍次, 種田琴美, 暮地本宙己, 福岡直希, 島田謙一郎, 谷 昌幸, 韓 圭鎬, 福島道広. (口頭) カルシウム付加ポテトスターチがラットの腸内発酵および脂質代謝に与える影響. 第73回日本栄養・食糧学会大会. 静岡, 5月.
- 3) 暮地本宙己. (口頭) 宇宙医学の立場から見た宇宙食の重要性について. 日本食品科学工学会第66回大会シンポジウム. 札幌, 8月.
- 4) 細川元靖, 武内章英, 谷端 淳, 飯田 慶, 武田伸一, 萩原正敏. (ポスター) Sfpq-KO マウスをモデルとした骨格筋代謝-筋量制御ネットワークの解析. 日本筋学会第5回学術集会. 東京, 8月.
- 5) 有馬さゆり, 柴崎浩之, 今村道博, 谷端 淳, 倉岡睦季, 松坂恭成, 内海文彰, 田沼靖一, 武田伸一. (ポスター) 筋ジストロフィー犬の血清で増加する miR-188 の筋分化に関する機能的解析. 日本筋学会第5回学術集会. 東京, 8月.
- 6) 後藤亜季, 永田龍次, 暮地本宙己, 福岡直希, 島田謙一郎, 田宮大雅, 中山保典, 韓 圭鎬, 福島道広. (口頭) ラットにおけるアガベ由来分岐鎖型イヌリンによる腸内細菌叢と腸内発酵に及ぼす影響. 第48回大会日本栄養・食糧学会北海道支部. 帯広, 8月.
- 7) 暮地本宙己, 近藤大輔, 石原 洋, Mohammad Hazzaz Bin Kabir, 加藤健太郎. (口頭) クリプトスポリジウムにおける feeder organelle 微細構造の立体的観察. 第162回日本獣医学会学術集会. つくば, 9月.
- 8) 暮地本宙己. (口頭) 宇宙空間における人体と健康を考える～宇宙医学研究者の立場から～. とちぎ宇宙日本食セミナー. 帯広, 9月.
- 9) Ito A, Hashimoto M, Tanihata J, Hosaka Y, Ichikawa A, Kawamoto H, Watanabe N, Fujita Y, Minagawa S, Numata T, Hara H, Araya J, Kuwano K. Role of parkin in the pathogenesis of COPD-related sarcopenia. ERS (European Respiratory Society) International Congress 2019. Madrid, Sept.
- 10) 谷端 淳, 暮地本宙己, 南沢 享. (ポスター) 筋小胞体タンパク質サルコリピンは筋萎縮を促進する. 第136回成医学会総会. 東京, 10月.
- 11) 暮地本宙己, 近藤大輔, 谷端 淳, 韓 圭鎬, 福島道広, 南沢 享. (口頭) マウス胃組織への微小重力環境の影響に対する組織学的解析. 第65回日本宇宙航空環境医学会大会. 松本, 11月.
- 12) 谷端 淳, 暮地本宙己, 南沢 享. (口頭) 筋小胞体タンパク質サルコリピンは筋萎縮を促進する. 第65回日本宇宙航空環境医学会大会. 松本, 11月.
- 13) 細川元靖, 武内章英, 谷端 淳, 飯田 慶, 武田伸一, 萩原正敏. (ポスター) Sfpq-KO マウスをモデルとした骨格筋代謝-筋量制御ネットワークの解析. 第42回日本分子生物学会年会. 福岡, 12月.
- 14) Tanihata J, Minamisawa S. (Oral) Is N-terminal titin fragment a new urinary biomarker to detect muscle atrophy? 第97回日本生理学会大会. 別府, 3月. (誌上開催) [J Physiol Sci 2020; 70(Suppl.1): S82]
- 15) Bochimoto H, Ishihara Y, Kondoh D, Obara H, Matsuno N. (Oral) The ultrastructural physiology of bile canaliculus in porcine liver donated after cardiac death and preserved with machine perfusion preservation. 第97回日本生理学会大会. 別府, 3月. (誌上開催) [J Physiol Sci 2020; 70(Suppl.1): S87]

神経病理学研究室

教授：松藤 千弥

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. プロサポシン欠損病 (PSAP) モデルマウスにおけるカスパーゼ非依存性アポトーシス

1) 目的

PSAP モデルマウス中枢神経系 (CNS) の病態に細胞内小器官の変化に伴い、神経細胞および軸索の変性を来し、ユビキチンプロテアソーム系あるいはオートファジーリソソーム系が活性化されており、神経細胞の変性を感度よく検出する amino-cupric-silver 法で検出される物質が、subunit c of mitochondria ATP synthase (SCMAS) である可能性がある。しかし、active caspase 3 免疫染色や TUNEL 法でのアポトーシスは認められない。Apoptosis inducing factor (AIF) は細胞死を誘導する際に、カスパーゼを活性化するシトクロム c と同様にミトコンドリアから放出され、核内に移行し DNA の凝集化および断片化に関与していることが知られている。今回、カスパーゼ非依存性アポトーシス様核酸断片化を誘導する AIF が関与する細胞死の有無を検索した。

2) 対象と方法

PSAP モデルマウスの生後 32 日までの CNS を対象とし、中枢神経系組織のホルマリンカゴジル酸緩衝液 PFA 固定標本を de Olmos amino-cupric-silver protocol に従い染色した。また、抗 SCMAS 抗体および抗 AIF 抗体を用い、ホルマリン固定パラフィン包埋標本を免疫組織化学的に検索した。

3) 結果

生後 8 日より脊髄、脳幹諸核、小脳深部灰白質、間脳、線条体、大脳皮質の神経細胞胞体は、amino-cupric-silver 法で嗜銀性を発現し、SCMAS が蓄積

しはじめる。その後、CNS 全般の神経細胞へ分布が広がる。AIF は生後 21 日目より、脊髄、脳幹諸核、小脳深部灰白質、線条体の神経細胞核内に移行し、生後 30 日前後で死亡するまで核内に持続発現した。

4) 考察

PSAP モデルマウス中枢神経系の病態にユビキチンプロテアソーム系あるいはオートファジーリソソーム系の関与および細胞内小器官の変化 (腫大したライソゾームが蓄積し、ペロキシゾームおよびゴルジ体の量的軽度減少、ミトコンドリア・エンドソーム・小胞体・リボゾームの著明な減少)、amino-cupric-silver 法にて神経細胞および軸索変性が存在する。PSAP 欠損症 CNS では、経時的に SCMAS 陽性の神経細胞胞体および neuropils が増加し、SCMAS 陽性細胞は、amino-cupric-silver 法で鍍銀される細胞の出現とよく相関し、amino-cupric-silver 法で検出される蓄積物質の候補として、SCMAS の可能性がある。ミトコンドリアや細胞小器官の減少による ATP 減少の結果、PSAP 欠損病モデルマウスでは日齢に比例して ATP synthase の mRNA 量は増加し SCMAS の細胞内蓄積の所見に合致する。しかし、active caspase 3 免疫染色や TUNEL 法でのアポトーシスは認められない。AIF は生後 21 日目より、脊髄、脳幹諸核、小脳深部灰白質、線条体の神経細胞核内に移行し、生後 30 日前後で死亡するまで核内に持続発現しており、DNA の凝集化および断片化が生じている可能性がある。PSAP モデルマウスでは、脊髄、脳幹諸核、小脳深部灰白質、線条体より変性が進んでおり、カスパーゼ非依存性アポトーシス様核酸断片化が、神経症状の一因と推測される。

5) 結論

PSAP モデルマウスの神経機能障害にカスパーゼ非依存性アポトーシス様核酸断片化が関与している。

「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ソゾーム系およびユビキチンプロテアソーム系の関与を検索し、神経細胞障害にこれらの系が関与していることを見いだしている。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Kawamura M, Sato S, Matsumoto G, Fukuda T, Shiba-Fukushima K, Noda S, Takanashi M, Mori N, Hattori N. Loss of nuclear REST/NRSF in aged-dopaminergic neurons in Parkinson's disease patients. *Neurosci Lett* 2019; 699: 59-63.
- 2) Noda S, Sato S, Fukuda T, Tada N, Uchiyama Y, Tanaka K, Hattori N. Loss of Parkin contributes to mitochondrial turnover and dopaminergic neuronal loss in aged mice. *Neurobiol Dis* 2020; 136: 104717.
- 3) Noda S, Sato S, Fukuda T, Tada N, Hattori N. Aging-related motor function and dopaminergic neuronal loss in C57BL/6 mice. *Mol Brain* 2020; 13(1): 46.

III. 学会発表

- 1) 深澤 寧, 福田隆浩, 鷹橋浩幸, 池上雅博. (ポスター) 世界最高齢女性に認められた病理所見. 第60回日本神経病理学会総会学術研究会. 名古屋, 7月. [第60

回日本神経病理学会総会学術研究会プログラム・抄録集 2019; 213]

- 2) 前田未来, 福田隆浩, 三宅美佐代, 鈴木正章, 鷹橋浩幸, 池上雅博. (ポスター) 顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF) 産生孤立性線維性腫瘍/血管周皮腫 (SFT/HPC) の一例. 第108回日本病理学会総会. 東京, 5月. [日病理誌 2019; 180(1): 481]

スポーツ医学研究室

教授：丸毛 啓史 膝関節外科

教授：舟崎 裕記 肩関節外科，スポーツ傷害

教育・研究概要

I. 成長期のスポーツ選手に生じた上前腸骨棘 (ASIS) 部痛の検討

10例の成長期スポーツ選手(平均年齢14歳)に生じたASIS部痛の臨床所見，画像所見，離脱期間などを検討した。サッカー選手の7例中6例では軸足側に発症した。比較的慢性の発症機転であり，MRIの脂肪抑制像では全例にASISの骨端部，骨髄，附着部周囲筋に高輝度変化を認めた。平均離脱期間は約7週間であった。

II. 膝前十字靭帯 (ACL) 再建術後のスポーツ復帰後1カ月と術後20カ月時における神経・筋協調性の回復

ACL再建術後のスポーツ復帰後1カ月時と術後20カ月時の神経・筋協調性をSwitching Silent Period (SSP)を用いて評価した。その結果，復帰後1カ月時のSSPは，患側が健側に比べて有意に延長していた。一方，術後20カ月時のSSPは，復帰後1カ月時と比べて患側は有意に短縮し，さらに，健患側間の有意差もなかった。ACL再建術後では，復帰後1カ月では神経・筋協調性の回復は十分ではなかったが，術後20カ月までには回復が得られることが判明した。

III. 腱，靭帯のスポーツ傷害に対する自己多血小板血漿 (PRP) 療法

当科では，スポーツに伴う腱，靭帯損傷に対してPRP療法を臨床試験として開始している。現在，8例に行ったが，膝内側側副靭帯損傷，アキレス腱症，上腕骨外上顆炎などに対する安全性と有効性が確認された。

IV. 肩腱板に対する筋力トレーニング方法の検討：Closed kinetic chain と open kinetic chain の比較

42例の投球障害肩に対するclosed kinetic chain cuff-exercise (CKC ex) と open kinetic chain cuff-exercise (OKC ex) による実施不可率と筋力増強効果を比較した。その結果，CKC ex は OKC ex に比べて実施不可率は有意に低く，筋力増強効果は同

等以上であった。このことから，CKC ex は，OKC ex が実施困難な疼痛の強い急性期から施行可能なcuff-exとして有効であると考えた。

V. 大腿骨膝蓋面に生じた軟骨裂離に対して観血的整復固定術を行った1例

比較的まれな大腿骨膝蓋面に生じた軟骨損傷に対して観血的整復固定術を施行した13歳の男子を経験した。MRIでは，大腿骨外顆の膝蓋関節面に1.7cm×1.6cmの軟骨裂離を認めた。手術時，関節内に遊離した軟骨片を整復後，吸収性体内固定ピン2本で固定した。術後5カ月時，再鏡視で，これが生着していることを確認した。

VI. 脛骨粗面と膝蓋骨下極の裂離骨折を同時に受傷した成長期サッカー選手の1例

脛骨粗面と膝蓋骨下極の裂離骨折を同時に受傷した13歳，男子のサッカー選手を経験した。単純X線像では，膝蓋骨高位と膝蓋骨下極内側の裂離骨折を認め，MR像では，膝蓋腱がこの骨片に附着していた。手術は，骨片を吸収性ピンとsuture anchorを用いたsuture bridge法で固定した。術後，5カ月で全体練習に復帰した。本症は極めてまれで，国内外で5例が報告されているのみである。

VII. 運動誘発性不整脈の診断に難渋したプロサッカー選手の1例

運動誘発性不整脈の初期診断に難渋した27歳のプロサッカー選手の1例を経験した。当初は，発症頻度が少なく，発症後早期に無症状となり，さらに，安静時の検査で異常はなかった。数日間の練習中のイベントモニター心電図によって初めて異常が観察され，さらに，高負荷のトレッドミル検査を行い，運動誘発性の心房細動ならびに心房粗動と診断した。カテーテルアブレーション術後1年6カ月の現在，症状の再発なく完全復帰している。

「点検・評価」

プロフェッショナルを含む競技選手，日常生活に積極的にスポーツを取り入れているスポーツ愛好家，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) 林 大輝，黒坂大三郎，斎藤 充，池田 亮，窪田大輔，嘉山智大，百武剛志，丸毛啓史，低侵襲な骨付

膝蓋腱採取法を応用した長方形骨孔の膝前十字靭帯再建術の小経験. JOSKAS 2019; 45(1): 100-1.

- 2) 相羽 宏, 舟崎裕記, 川井謙太郎, 林 大輝, 大西咲子, 村山雄輔. 膝前十字靭帯再建術後のスポーツ復帰時における神経・筋協調性の評価, ならびに自覚症状との関連性 silent period を用いた検討. 日臨スポーツ医学会誌 2019; 27(2): 235-41.
- 3) 窪田大輔, 林 大輝, 斎藤 充, 黒坂大三郎, 池田亮, 嘉山智大, 百武剛志, 丸毛啓史. 長方形引き型ダイレーターによる膝前十字靭帯再建術の術後成績. JOSKAS 2020; 45(1): 112-3.

II. 総 説

- 1) 舟崎裕記. 【神経線維腫症 1 型 (Recklinghausen 病) の病態と治療: 小児外科医のかかわり・役割】 神経線維腫症 1 型 (NF-1) に伴う脊椎変形の病態と外科治療. 小児外科 2019; 51(12): 1202-6.
- 2) 斎藤 充, 舟崎裕記, 林 大輝, 丸毛啓史. 【疲労骨折のすべて - 早期発見, 予防と治療 -】 疲労骨折の基礎 骨粗鬆症と疲労骨折. 臨スポーツ医 2019; 36(12): 1334-8.
- 3) 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.
- 4) 油井直子, 舟崎裕記. 【着地動作の医科学】 競技種目別 フィギュアスケートにおける着地動作. 臨スポーツ医 2019; 36(5): 570-7.

III. 学会発表

- 1) 舟崎裕記, 吉田 衛, 戸野塚久紘, 加藤壮紀, 加藤基樹, 丸毛啓史. (シンポジウム) 肩鎖関節完全脱臼に対する保存療法の成績. 第 92 回日本整形外科学会学術総会. 横浜, 5 月.
- 2) 吉田 衛, 舟崎裕記, 丸毛啓史. 血小板濃度の異なる PRP の腱症に対する治療効果の解析. 第 92 回日本整形外科学会学術総会. 横浜, 5 月.
- 3) 永井聡子, 舟崎裕記, 窪田大輔, 敦賀 礼, 村山雄輔, 田中康太. 大腿骨膝蓋面に生じた軟骨裂離に対して観血的整復固定術を行った 1 例. 第 11 回日本関節鏡・膝・スポーツ整形外科学会 (JOSKAS2019). 札幌, 6 月.
- 4) 林 大輝, 黒坂大三郎, 斎藤 充, 池田 亮, 窪田大輔, 嘉山智大, 百武剛志, 丸毛啓史. 低侵襲な骨付き膝蓋腱採取法を応用した長方形骨孔の膝前十字靭帯再建術の小経験. 第 11 回日本関節鏡・膝・スポーツ整形外科学会 (JOSKAS2019). 札幌, 6 月.
- 5) 角田篤人, 長谷川大輔, 高松智昭, 大谷卓也, 丸毛啓史. 人工膝関節置換術における posterior clearance が内側ギャップに及ぼす影響. 第 11 回日本関節鏡・

膝・スポーツ整形外科学会 (JOSKAS2019). 札幌, 6 月.

- 6) 窪田大輔, 林 大輝, 斎藤 充, 黒坂大三郎, 池田亮, 嘉山智大, 百武剛志, 丸毛啓史. 長方形引き型ダイレーターによる膝前十字靭帯再建術の術後成績. 第 11 回日本関節鏡・膝・スポーツ整形外科学会 (JOSKAS2019). 札幌, 6 月.
- 7) 吉田 衛, 山崎哲也, 舟崎裕記, 丸毛啓史. 投手の肘関節尺側副靭帯損傷に対する PRP 治療. 第 45 回日本整形外科学会スポーツ医学会学術集会. 大阪, 8 月.
- 8) 窪田大輔, 林 大輝, 斎藤 充, 黒坂大三郎, 池田亮, 嘉山智大, 百武剛志, 丸毛啓史. 成長期のスポーツ選手に生じた上前腸骨棘部痛の検討. 第 45 回日本整形外科学会スポーツ医学会学術集会. 大阪, 8 月.
- 9) 村山雄輔, 舟崎裕記, 林 大輝, 窪田大輔, 永井聡子, 丸毛啓史. 脛骨粗面と膝蓋骨下極の裂離骨折を同時に受傷した成長期サッカー選手の 1 例. 第 45 回日本整形外科学会スポーツ医学会学術集会. 大阪, 8 月.
- 10) 垣地智大, 舟崎裕記, 林 大輝, 窪田大輔, 村山雄輔, 永井聡子, 丸毛啓史. スポーツ障害肘に対する関節鏡視下手術の小経験. 第 136 回成医学会総会. 東京, 10 月.
- 11) 加藤壮紀, 舟崎裕記, 加藤基樹, 吉田 衛, 戸野塚久紘, 丸毛啓史. 腕骨近位端骨折・続発症に対するエクリスフラクチャーの成績. 第 46 回日本肩関節学会. 長野, 10 月.
- 12) 垣地智大, 舟崎裕記, 窪田大輔, 敦賀 礼, 村山雄輔, 丸毛啓史, 徳田道史. 運動誘発性不整脈の診断に難渋したプロサッカー選手の 1 例. 第 30 回日本臨床スポーツ医学会学術集会. 横浜, 11 月.
- 13) 相羽 宏, 舟崎裕記, 川井謙太郎, 林 大輝, 大西咲子, 村山雄輔. 膝前十字靭帯再建術後のスポーツ復帰後 1 か月と術後 20 か月時における神経・筋協調性の回復. 第 30 回日本臨床スポーツ医学会学術集会. 横浜, 11 月.
- 14) 舟崎裕記, 斎藤 充. 神経線維腫症 (NF-1) に伴う骨病変と QOL. 平成 31 年度厚生労働科学研究費補助金「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, 11 月.
- 15) 村山雄輔, 舟崎裕記. 腱, 靭帯のスポーツ傷害に対する自己多血小板血漿 (PRP) 療法. 第 2 回慈恵医大再生医学・iPS 細胞研究会. 東京, 1 月.

V. その他

- 1) 舟崎裕記, 斎藤 充. II. 分担研究報告 6. 神経線維腫症 I 型患者の骨粗鬆症, 骨質劣化に対する治療薬の選択. 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

30 年度総括・分担研究報告書 2019：24-5.

- 2) 永井聡子, 舟崎裕記, 林 大輝, 窪田大輔, 敦賀 礼, 村山雄輔, 丸毛啓史. 大腿骨膝蓋面に生じた軟骨損傷に対して観血的整復固定術を行った 1 例. JOSKAS 2020：45(1)：258-9.
- 3) 村山雄輔, 舟崎裕記, 林 大輝, 窪田大輔, 永井聡子, 丸毛啓史. 成長期に受傷した陳旧性坐骨結節裂離骨折の偽関節に対して成人期に自家骨移植を用いて観血的整復固定術を施行した 1 例. 日整外スポーツ医会誌 2019：39(2)：61-6.

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・研究概要

本講座は、2015年4月に新しい内視鏡診断・治療の方法論とそのための機器開発を目指すとともに国内外の施設における内視鏡診断・治療の標準化が行われるような環境整備を支援・指導することを目的に開設された。我が国は総人口が減少するとともに諸外国に例をみないスピードで高齢化が進行している。高齢化社会を支える大きな柱の1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 (Mitsunaga M, et al. Nat Med 2011)。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の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。つまり、臨床応用を考えた場合に薬剤開発が大きなハードルとなる。

我々はがん新生血管を標的とした新たな photoimmunotherapy を開発し最近報告してきた (Nishimura

T, Mitsunaga M, et al. Gastric Cancer 2020)。本検討では、がん新生血管を標的とした光感受性抗体化合物を用いて、マウスに自然発症する腫瘍性病変のイメージングとイメージングに基づいた光線治療が可能かを検討した。

ApcMin ヘテロ接合マウスは主に小腸に数十個の腫瘍性ポリープを形成することが知られており、このマウスにデキストラン硫酸ナトリウム (DSS) を飲水投与させると腸炎が発症し、その後大腸粘膜に腫瘍性ポリープが形成される。DSS 内服後の ApcMin ヘテロ接合マウスに対して、洗腸後に軟性ファイバースコープを麻酔下で肛門より挿入し、主に遠位大腸を観察した。また、光感受性抗体化合物を投与したマウスに対して、蛍光検出可能なフィルターセッティングで同様に遠位大腸を観察した。

DSS 内服後の ApcMin ヘテロ接合マウスは DSS 内服終了後2週で明瞭に腫瘍性ポリープが出現し、組織学的な評価では大腸癌であった。腫瘍性ポリープは通常光内視鏡観察で視認可能であったが、蛍光観察でも同部位に蛍光の局在を確認できた。

今後は、観察方法の最適化および蛍光イメージングをガイドとした近赤外光照射による抗腫瘍効果誘導について評価検討を行う予定である。がん新生血管を標的とした光感受性抗体化合物は上皮性腫瘍に幅広く適応ができると考えられ、最終的には消化管がん・胆道がんなどへの臨床応用を目指したい。

II. 自動挿入内視鏡機器の開発と臨床応用

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きた。以下の2点が特徴である。1つ目は内視鏡の挿入チューブに取り付けられたパワースパイラルチューブを回転させられるユーザ操作モータを内蔵していること、2つ目は、最小限の押し込みでスコープへの小腸のプリーツ加工に主に依存していることである。システムの制御ユニットは、システムのフォースゲージを観察することにより、回転螺旋アセンブリが組織に適用されるトルクの量をモニターする。このディスプレイは、検査中の方向および回転力を視覚的に表示する。日本、欧州、米国の代表者が医療機器メーカーとともに in vivo, in vitro での実験を繰り返し、欧州にて初めて臨床治験が行われた。日本側の代表として、動物実験を担当し、欧州での臨床治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。2019年度は、世界的普及に向けた教育用英文テキストの分担執筆を担当するとともに日本での導入に向けて、PMDAへの申請資料の助言などを行った。パワースパイラル小腸内視鏡は、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り、内視鏡医療を大きく変革させていくことになる。

Ⅲ. Japan Endoscopy Database (JED) Project と AI を活用した内視鏡研究

日本全国で消化器内視鏡件数は、年間約1,500万件、健診（人間ドック）を含めると1,700万件を超えている。国際的には既にデータベース化が進んでおり、偶発症など、これまでの後ろ向きデータは信頼性が低いことが判明しており、今後は前向きのデータ収集の必要性が増している。専門医のあり方も変革がなされ、質の高い管理が求められている。2015年より開始したJED Projectは、約1,450の全指導・指導連携施設の協力をもとに自動登録システムとしての実運用も開始し、全施設のデータ入力必須化を進めている。2018年3月1日に一般社団法人JED研究機構を設立して初代理事長を務めている。JED Projectに関する運用・展開の活動を行い、収集したデータを分析して医療機関にフィードバックして、内視鏡検査の質を向上させるとともに技術を標準化し、日本各地の患者に適切な内視鏡医学を提供する計画である。一般社団法人JED研究機構は、世界を見据えたall JAPAN big dataとして、世界最大のビッグデータ集積を実現するべく、今後、膨大となっていく消化器内視鏡データのスクリーニング及び管理を行う機関となる。AMED公募の研究事業として、国立情報学研究所（National Institute of Informatics: NII）と共同研究を行い、AIによる内視鏡画像診断の研究を進めている。2019年度は、「スクリーニング時の逸脱監視」等の内視鏡医が臨床現場で必要とする切迫した課題の解決となる独自のAI研究をテーマに掲げ、医療の質と安全性確保の実用性を評価する共同研究を行った。我が国は、内視鏡画像診断において世界をリードする位置にあり、量的な情報収集能力が勝負を決めるAIにおいては、多数の専門医の診断能が大きな武器となる。大規模な情報収集が勝負を分ける領域であり、情報収集への協力を惜しまないstudy mindの醸成と情報収集にかかる負担の軽減、生成されたAIの検証を容易にする体制構築が望まれる。消化器内視鏡技術は日

本の精密なものづくり環境と日本人内視鏡医の器用さで創出してきた世界に誇るべき領域である。先端技術のAIを組み合わせることで、これまでになかったイノベーションを起こせる可能性があるものと確信している。

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、2019年度は、北京、大連、遵義などに訪問して、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。さらに2019年度より、カンボジア、モンゴルにおいて新たなハンズオンコースを行っている。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線治療法の開発に関する研究は、臨床応用可能な段階までの著しい成果をあげた。内視鏡を用いた近赤外線治療の実現へ向けた機器開発を精力的に進めている。一般社団法人JED研究機構初代理事長として、日本の優れた消化器内視鏡技術と先端技術のAIを組み合わせて、これまでになかったイノベーションを起こすべく、関係各位と密な共同研究を積極的に推進している。

研究業績

I. 原著論文

- 1) 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; 31(4): 396-404.
- 2) Nakamura M, Watanabe K, Ohmiya N, Hirai F, Omori T, Tokuhara D, Nakaji K, Nouda S, Esaki M, Sameshima Y, Goto H, Terano A, Tajiri H, Matsui T, J-POP study group. Tag-less patency capsule for suspected small bowel stenosis: a nationwide multi-

center prospective study in Japan. *Dig Endosc* 2020 Mar 25. [Epub ahead of print]

II. 総 説

- 1) Tajiri H, Dinis-Ribeiro M. How I inspect the stomach. *Gastrointest Endosc* 2019; 89(6) : 1106-8.
- 2) Kato M, Tanaka K, Kida M, Ryozaawa S, Matsuda K, Fujishiro M, Saito Y, Ohtsuka K, Oda I, Katada C, Kobayashi K, Hoteya S, Horimatsu T, Kodashima S, Matsuda T, Muto M, Yamamoto H, Iwakiri R, Kutsu-mi H, Miyata H, Kato M, Haruma K, Fujimoto K, Ue-mura N, Kaminishi M, Tajiri H. Multicenter database registry for endoscopic retrograde cholangiopancreatography: Japan endoscopic Database Project. *Dig Endosc* 2020; 32(4) : 494-502. Epub 2019 Oct 3.
- 3) 八尾建史, 上堂文也, 鎌田智有, 平澤俊明, 長浜 孝, 吉永繁高, 岡 政志, 井上和彦, 間部克裕, 八尾隆史, 吉田雅博, 宮代 勲, 藤本一眞, 田尻久雄. 早期胃癌の内視鏡診断ガイドライン. *Gastroenterol Endosc* 2019; 61(6) : 1283-319.
- 4) 田中信治, 櫻田博史, 斎藤 豊, 矢作直久, 山野泰穂, 斎藤彰一, 久部高司, 八尾隆史, 渡邊昌彦, 吉田雅博, 齊藤祐輔, 鶴田 修, 五十嵐正広, 豊永高史, 味岡洋一, 杉原健一, 楠 正人, 小池和彦, 藤本一眞, 田尻久雄. 大腸ESD/EMRガイドライン (第2版). *Gastroenterol Endosc* 2019; 61(6) : 1321-44.
- 5) Emura F, Sharma P, Arantes V, Cerisoli C, Parra-Blanco A, Sumiyama K, Araya R, Sobrino S, Chiu P, Matsuda K, Gonzalez R, Fujishiro M, Tajiri H. Principles and practice to facilitate a complete photodocumentation of the upper GI tract: World Endoscopy Organization Position Statement. *Dig Endosc* 2020; 32(2) : 168-79.
- 6) Tanaka S, Kashida H, Saito Y, Yahagi N, Yamano H, Saito S, Hisabe T, Yao T, Watanabe M, Yoshida M, Saitoh Y, Tsuruta O, Sugihara K, Igarashi M, Toyonaga T, Ajioka Y, Kusunoki M, Koike K, Fujimoto K, Tajiri H. Japan Gastroenterological Endoscopy Society guidelines for colorectal endoscopic submucosal dissection/endoscopic mucosal resection. *Dig Endosc* 2020; 32(2) : 219-39.
- 7) Inoue H, Shiwaku H, Kobayashi Y, Chiu PWY, Hawes RH, Neuhaus H, Costamagna G, Stavropoulos SN, Fukami N, Seewald S, Onimaru M, Minami H, Tanaka S, Shimamura Y, Santi EG, Grimes K, Tajiri H. Statement for gastroesophageal reflux disease after peroral endoscopic myotomy from an international multicenter experience. *Esophagus* 2020; 17(1) : 3-10.

- 8) Ishihara R, Arima M, Iizuka T, Oyama T, Katada C, Kato M, Goda K, Goto O, Tanaka K, Yano T, Yoshinaga S, Muto M, Kawakubo H, Fujishiro M, Yoshida M, Fujimoto K, Tajiri H, Inoue H, Japan Gastroenterological Endoscopy Society Guidelines Committee of ESD/EMR for Esophageal Cancer. Endoscopic submucosal dissection/endoscopic mucosal resection guidelines for esophageal cancer. *Dig Endosc* 2020; 32(4) : 452-93. Epub 2020 Feb 19.
- 9) 田尻久雄. AIを活用した内視鏡研究の動向と今後の展望. *日内会誌* 2020; 109(Suppl.) : 104-8.

III. 学会発表

- 1) Tajiri H. (Asia Meets Europe: Advanced Endoscopic Imaging (JGES-ESGE Joint Session)) Where do we go next? A global perspective on endoscopic imaging. ESGE (European Society of Gastrointestinal Endoscopy) Days 2019. Prague, Apr.
- 2) 田尻久雄. (ワークショップ1) 人口知能(AI)とロボット時代における消化器病学. 第105回日本消化器病学会総会. 東京, 5月.
- 3) Tajiri H. (ASGE-WEO International Symposium: Advanced Diagnosis and Treatment) IEE decision making in early gastric cancer. Digestive Disease Week (DDW) 2019. San Diego, May.
- 4) Watanabe K, Esaki M, Oka S, Shimamoto F, Nishishita M, Fukuchi T, Fujii S, Hirai F, Kakimoto K, Inoue T, Hida N, Kashida H, Takeuchi K, Ohmiya N, Saruta M, Saito S, Saito Y, Tanaka S, Ajioka Y, Tajiri H, the NAVIGATOR Study Group in Japan. The detection with targeted biopsy and characterization of neoplastic lesions by magnifying chromoendoscopy and NBI in surveillance colonoscopy of patients with ulcerative colitis: a sub-analysis of the navigator study. Digestive Disease Week (DDW) 2019. San Diego, May.
- 5) Ohmiya N, Hotta N, Nakaji K, Hiraga H, Osawa S, Hosoe N, Omori T, Oka S, Nakamura M, Mitsufuji S, Kobayashi T, Furuta T, Ogata H, Tanaka S, Fukuda S, Hibi T, Tajiri H. Nationwide multicenter prospective study on usefulness, safety, and acceptability of colon capsule endoscopy in Japan. Digestive Disease Week (DDW) 2019. San Diego, May.
- 6) Tajiri H. (Special Session 1: What the World Expects to JGES?) Keynote lecture: JGES activities and future prospects. 第97回日本消化器内視鏡学会総会. 東京, 5月.
- 7) 田尻久雄. (理事長講演) 未来につなぐ消化器内視鏡学. 第97回日本消化器内視鏡学会総会. 東京, 6月.

- 8) Tajiri H. Digestive endoscopy -lighting the path way to the future-. XXI Russia and Japan symposium. Yaroslavl, June.
- 9) 田尻久雄. (特別講演②) 日本の内視鏡医学の発展を振り返り、次世代の消化器内視鏡医に期待すること. 第20回広島消化器内視鏡懇談会. 広島, 7月.
- 10) 田尻久雄. (特別講演(ランチョンセミナー)) 世界的視野からみた日本の消化器内視鏡学の課題. 第13回広島消化管内視鏡ライブセミナー. 広島, 8月.
- 11) 田尻久雄. これからの内視鏡医療～内視鏡はどこまで進化しているのか～. 第98回日本消化器内視鏡学会総会市民公開講座. 弘前, 9月.
- 12) 田尻久雄. 消化器内視鏡の最近の進歩. 日本内科学会第61回中国支部教育講演会. 岡山, 10月.
- 13) Tajiri H. Digestive Endoscopy-lighting the path way to the future. 5th Mongolian Gastroenterology Association (MGA) Asian Novel Bio-Imaging and Intervention Group (ANBIIG) Workshop. Ulaanbaatar, Oct.
- 14) 田尻久雄. 世界的視野からみた日本の消化器内視鏡学の課題と展望. 第290回木曜会特別講演会. 東京, 11月.
- 15) Tajiri H. Japan Endoscopy Database project- lesson from Japan to the rest of the world. Asian Pacific Digestive Week (APDW) 2019. Kolkata, Dec.
- 16) 田尻久雄. (理事長講演) カプセル内視鏡の現状と近未来. 第13回日本カプセル内視鏡学会学術集会. 姫路, 2月.
- 17) 田尻久雄. (特別講演) 消化器疾患診療におけるパラダイムシフト: 第4次産業革命と10年後の消化器内視鏡学. 桜山消化器・代謝臨床講演会. 名古屋, 2月.
- 18) 田尻久雄. (講演Ⅱ) 未来につなぐ消化器内視鏡学. Winter Meeting for Advanced Endoscopy in Sapporo. 札幌, 2月.

環境アレルギー学講座

教授: 齋藤 三郎 免疫学, アレルギー学

教育・研究概要

環境アレルギー学講座は2019年4月に発足した。この講座では、即時型アレルギー反応のスギ花粉症に対して副作用が少なく有効な免疫療法となりうるスギ花粉を世に普及させること、これまで不明であった薬物や金属などの低分子による遅延型アレルギー反応の接触性皮膚炎の発症機構をT細胞の観点から明らかにすること、さらには環境要因として建材に用いられる漆喰の有用性を抗アレルギー作用の観点から評価することを目指している。

I. スギ花粉ペプチド含有米の長期経口摂取の有効性の基礎的検討: 末梢血 T 細胞の反応性の評価

本臨床研究は、低用量のスギ花粉経口摂取の免疫学的および臨床的有效性を二重盲検の無作為化比較試験として実施した。これまでのスギ花粉80gの経口摂取の臨床研究(第I相, II相試験)から安全性と免疫学的有効性を確認しており、さらには低用量(スギ花粉5gおよび20g)の経口摂取でも有意な免疫学的有効性を確認している。そこで、公募した被験者を低用量のスギ花粉5g, 20g摂取群とプラセボ米摂取群と3群に分け、スギ花粉飛散前の6ヶ月間(24週間)経口摂取させ、スギ花粉飛散期の免疫学的応答および臨床症状を評価した。2年目の経口摂取も1年目と同様に実施しスギ花粉飛散期の免疫学的応答性を検討した。なお、T細胞の反応性は経口摂取後12週ごとに採血して評価した。

スギ花粉の経口摂取は低用量の5gあるいは20gでも有意にスギ花粉アレルゲン特異的T細胞の反応を優位に抑制することが明らかになった。さらに興味深いことには、2年目も継続して経口摂取するとT細胞の反応性が1年目より強く抑制される傾向にあった。一方、ツベルクリン反応に用いるPPD抗原に反応するT細胞の抑制効果は認められなかった。このことは、スギ花粉の経口摂取がスギ花粉アレルゲンに反応するT細胞を特異的に抑制することを示唆している。さらに、スギ花粉の経口摂取により、ヒノキ花粉アレルゲンのCha o 1およびCha o 2に反応性も抑制されることから、ヒノキ花粉飛散時期にも抑制効果は持続すると考えられた。臨床学的評価では、有意差はなかったがスギ

花粉の経口摂取により臨床症状の改善傾向が認められた。なお、スギ花粉の経口摂取による副反応はまったく認められなかった。これらの結果は、スギ花粉の経口摂取が、低用量でしかも長期に経口摂取することで、スギ花粉特異的免疫応答を抑制し症状改善が期待できる、副作用のない免疫療法になることを示唆している。

なお、このスギ花粉を世に普及させることを目的として「一般社団法人日本アレルギー克服米普及協会」が2019年12月に設立された。

II. 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 のような低分子は一般的な蛋白抗原や低分子ハプテン（蛋白と結合して抗原性を示す）とは異なった新規経路によって抗原提示されることが判明した。さらに、新規 PPD 付加物の産生を抑制あるいは競合する物質を探索した結果、いくつかの物質が PPD 特異的 T 細胞の反応を抑えることが明らかになった。現在、これを踏まえて PPD がどのような形で T 細胞に抗原提示されるのか解析を進めている。

III. 漆喰仕上げの空間における室内ダニの増殖抑制効果

建築空間において問題となるアレルギー疾患の多くは、主にチリダニ科の室内ダニが原因である。本研究では漆喰の機能の一つである吸放湿性により、空間の湿度上昇が抑制されるのか、さらには室内アレルギーの原因となるダニの増殖抑制効果が認められるのか検討した。最初に温度および湿度の制御可能な Box を用いて、チャンバー内の空間における機能を評価し、次に実際の建築空間で漆喰の効果について検討した。チャンバー試験では、ビニールクロスと比較すると、持続的に湿度変化が抑制されていることが示唆された。実際の建築空間では、漆喰仕上げの部屋はビニールクロスの部屋に対して平均 5～10%湿度を低下させ、吸放湿効果によって部屋の湿度上昇速度の抑制も認められた。ダニの増殖はチャンバー試験および建築空間の試験でも漆喰を使

用した方が有意に抑制されていた。漆喰の持つ吸放湿性によって室内環境の相対湿度が低下し、ダニの増殖も抑制されたと考えられる。

「点検・評価」

この講座は、3つの目標を目指して2019年4月に発足された。スギ花粉症に対して副作用が少なく有効な免疫療法となりうるスギ花粉を世に普及させるために、2019年12月に「一般社団法人日本アレルギー克服米普及協会」が設立された。今後はこれを足場に普及活動を推進したいと考えている。

低分子物質による接触性皮膚炎の発症機構はまだまだ不明である。我々は染毛剤 (PPD, 分子量 108) に着目しマウスモデルを作成して PPD に特異的に反応する T 細胞株を樹立した。この T 細胞株は安定しており凍結保存も可能なため PPD がどのような形で T 細胞に提示されるのか、様々な角度から解析している。PPD はこれまでの一般的な蛋白抗原とは異なった経路で提示されることが判明しているが、提示される PPD 付加物を捉えられていないのが現状である。

古くから建材に用いられている漆喰は、抗アレルギー作用ばかりでなく抗菌作用もある、たいへん魅力的な建材であることが分かってきた。

研究業績

I. 原著論文

- 1) [Takaishi S](#), [Saito S](#), [Endo T](#), [Asaka D](#), [Wakasa Y](#), [Takagi H](#), [Ozawa K](#), [Takaiwa F](#), [Otori N](#), [Kojima H](#). T-cell activation by transgenic rice seeds expressing the genetically modified Japanese cedar pollen allergens. *Immunology* 2019; 158(2): 94-103.

II. 総説

- 1) [齋藤三郎](#). 【アレルギーを治そう！～免疫療法のいま～】お米を食べて花粉症を治そう. *チャイルドヘルス* 2019; 22(7): 526-8.

III. 学会発表

- 1) [壺井晃太郎](#), [遠藤朝則](#), [齋藤三郎](#). 漆喰仕上げの空間における室内ダニの増殖抑制効果. 2019年度日本建築学会大会. 野々市, 9月.
- 2) [Takaishi S](#), [Saito S](#). The antigenicity and safety of transgenic rice seeds which contain genetically modified Japanese cedar pollen allergens. WAC (World Allergy Congress) 2019. Lyon, Dec.

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

教育面として大学院生に対し共通カリキュラムの一環として遺伝子操作の基本手技をグループ別に指導，学部生に対し医学英語専門文献抄読を指導，また研究室配属として6週間にわたり研究実技を指導した。研究面として研究室全体で取り組んでいるムコ多糖症Ⅱ型（MPSⅡ）の造血幹細胞（HSC）を標的とした遺伝子治療法の実用化研究はAMEDのステップ0最終年度として予算配分され，レンチウイルスベクター（LV）を用いた遺伝子導入によりモデルマウスでの有意な効果が確認され，特許申請。更に各自の研究はMPSⅡ，GM1 ガングリオシドーシス（GM1），ファブリー病（FD）といったライソゾーム病，および悪性腫瘍をテーマに実施された。

I. ヒト HSC への遺伝子導入

MPSⅡのHSCを標的とした遺伝子治療法の実用化研究では，タカラバイオ社に外注してMPSⅡの欠損酵素 iduronate-2-sulfatase（IDS）を組み込んだ第三世代LVを作製しKG1a（急性骨髄性白血病由来リンパ球株）およびヒトCD34陽性細胞にin vitroにて遺伝子導入を行った。その結果，用量依存性にIDS酵素発現およびプロウイルスコピー数の有意な増加が見られた。また前臨床試験を見据え第三世代LVの作成材料となる各プラスミドの大腸菌マスターセルバンクもGMPレベルで作製した。

II. MPSⅡに対する ex vivo HSC 遺伝子治療法の開発

当研究室では第三世代SIN型LVをベースに，安全性を高めさらに搭載する遺伝子を高発現するLVを新規構築し，MPSⅡに対する ex vivo 遺伝子

治療法のツールの開発を行っている。具体的にはMNDプロモーターの下流にIDS遺伝子配列を搭載したLVを樹立した。この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，末梢組織のみならずIDS酵素が到達しにくい脳においてもIDS活性の上昇効果とグリコサミノグリカン（GAG）蓄積の抑制効果が観られた。以上より新たに構築した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 HSC 遺伝子治療

今年度は，LVにてヒトIDS遺伝子を導入したヒトCD34陽性HSCをNOG/MPSⅡマウスへ移植し，その効果について解析した。その結果，骨髄におけるヒトCD45陽性細胞の割合は通常のCD34陽性細胞移植群と差がなかった一方で，遺伝子治療群では複数の臓器において酵素活性やGAG蓄積の改善が認められた。以上より，我々の開発したIDS搭載LVで遺伝子治療したヒトCD34陽性細胞は生体への生着能・分化能を保持しており，その移植は治療効果をもたらし得ると考えられた。

IV. LV を用いた GM1 の遺伝子治療法の開発

GM1は， β ガラクトシダーゼ（ β gal）の遺伝子異常のため， β 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。現在有効な治療法は存在せず，HSCを標的とした遺伝子治療法の開発を目指した。本年度はMNDプロモーターで β galを過剰発現するLVを構築し，GM1モデルマウスで治療効果を検討した。結果，治療群では血液中の β gal活性の顕著な上昇を認めた。また脳において未治療群と比較し β gal活性の上昇を認めたが，血液中ほどの酵素活性は得られず， β galの脳内輸送方法の再検討が必要であると思われた。

V. GM1 モデルマウスの病理学的，行動学的検討

GM1モデルマウスでは脳でもGM1ガングリオシドが蓄積されることが報告されていたが，詳しい病

態については明らかになっていなかった。免疫染色を行い調べてみたところ、脳での免疫担当細胞であるミクログリアの細胞数が増加し、そのほとんど全てが活性化ミクログリアであった。またアストロサイトの発現も増加していたことから、脳内で炎症が起きている状態であることが分かった。また興味深いことに、記憶を司る領域である海馬にある神経幹細胞が著しく減少していることも明らかとなった。GM1 モデルの老齢マウスでは rotarod 試験において運動機能が低下していることが報告されているが、ある程度若いマウスでも運動機能の低下が見られ、脱髄が起きていることも示唆された。

VI. FD に対する HSC を標的とした遺伝子治療の新規前処置法の開発

FD は、X 連鎖性劣性遺伝形式をとるライソゾーム病であり α -ガラクトシダーゼ A の酵素活性の低下により、グロボトリアオシルセラミドを中心とした糖脂質が蓄積する病である。HSC を標的とした遺伝子治療の際、抗がん剤投与などによる前処置が必須となる為、より安全で同等の効果を持つ新規前処置法の開発を目指す。今回免疫ノトキシン（抗体と毒素の蛋白複合体）による前処置について評価を行った。WT マウスでの 6 ヶ月後の評価で $77.2 \pm 14.3\%$ の生着率、 $33.0 \pm 7.3\%$ のベクター導入率を認め前処置として有効であった。現在 FD モデルマウスを使用し更なる研究を進めている。

VII. FD の AI 研究

FD 男性患者末梢血より RNA を抽出し、外注の Cap Analysis of Gene Expression (CAGE) システム（ダナフォーム社）を用いて転写開始点を網羅的に同定することによりプロモータ活性を測定。男性患者群を求心性心肥大の有無の 2 群で分けて有意なプロモータ活性の変化が見られた遺伝子群を同定し、心筋 MRI 画像、T1 マッピングなどの画像データ、血液検査データをコンピュータに入力し深層学習させることで、病原遺伝子以外の遺伝子環境の変化と心肥大・線維化との相関を解析し、FD 診断アルゴリズム作成を目指す。現在患者 24 名、正常 5 名の採血を終え RNA 抽出作業中であり、データ化および解析を漸次開始する。

VIII. 行政的研究

小児科学講座との共同で「厚生労働省難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）ライソゾーム病（ファブリ病含む）に関する調査研究」に

参加した。本研究部からは小林博司准教授、角皆季樹大学院生、そして大橋が参加した。主に診療ガイドラインの作成、疾患レジストリーの設立を行った。疾患レジストリーに関しては FD を中心に行い 100 例以上の登録が終了した。

IX. 難治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 1 つであるライソゾームがオートファジーなどの機構を介して癌細胞の増殖や生存に関与することが報告されている。ライソゾームは糖脂質代謝に関与する加水分解酵素を内包しており、これらを制御することが癌の新規治療法になり得ると考えた。難治性消化器癌の 1 つである膵臓癌の細胞株を用い、ライソゾーム酵素を欠損させることで抗腫瘍効果を得られるか、そしてその機序についての研究を行っている。また、細胞株での研究成果を踏まえ、マウスの皮下腫瘍モデルにおいて、ウイルスベクターによりライソゾーム酵素をノックダウンさせた際の抗腫瘍効果の検討を行っている。

「点検・評価」

今年度も引き続きライソゾーム病である MPS II、GM1、FD につき研究を行った。MPS II の HSC を標的とした LV を用いた遺伝子治療開発については AMED のステップ 0 の資金を得てマウスでの POC 取得した。また、LV でヒト HSC へ IDS 遺伝子導入、NOG/MPSII マウスへの移植でも臓器での IDS 活性の上昇、蓄積物質の軽減が認められ、ヒト細胞を用いた場合でもマウス細胞と同様に有効な治療効果が得られる事が判明した。以上より臨床応用を見据えて、タカラバイオ社と共同のもと半自動遺伝子導入装置である CliniMACS Prodigy（ミルテニー社（ドイツ））を購入し、培養ヒト細胞ならびにヒト血液単核球よりの CD34 陽性細胞の分離、Lv による IDS 遺伝子の導入などの一連のプロセスの自動処理を行った。その結果ヒト培養細胞、CD34 陽性細胞でのウイルスゲノムの検出ならびに IDS 遺伝子の発現を確認できた。これは非常に有望な結果であった。以上は評価できる点である。これをもとに AMED のステップ 1（非臨床試験）に応募したが残念ながら採択に至らなかった。最初のマウスでの POC を得たデータの表示が不十分である点が指摘されており、これを充実させて再度のチャレンジをする予定である。GM1 の HSC を標的とした遺伝子治療法の開発であるが、マウスの実験において脳を含む各臓器で β gal の活性の上昇を認めた。しかしながら、まだ定量は行っていないが免疫組織化学的

には脳に於いて有意な GM1 の減少が認められた。現在、企業との連携で血液脳関門通過型酵素の開発研究を行っており、この修飾酵素を発現するウイルスベクターを構築して同様の実験をする予定である。これは MPS II にも応用できる技術であり今後 GM1 と同時並行的に研究を行う。GM1 マウスの脳病変の特徴付けでは今後、GM1 に対する遺伝子治療の脳への効果を評価する上で非常に重要な研究である。結果、今まで言われていたアストログリオシスなどの炎症性変化に加えて、それを裏付ける活性型ミクログリアの浸潤を明らかにした。それに加えて、神経幹細胞の減少、脱髄性の変化なども起きていることも明らかにした。これは新しい知見であり、非常に評価できる点であった。また、行動学的異常も一部明らかに出来たことは将来の遺伝子治療を見据えると非常に評価できる点であった。

我々の研究部では小児科学講座と協力のもと上記、基礎研究以外に「厚生労働省難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）ライソゾーム病（ファブリー病含む）に関する調査研究」にも参画しており診療ガイドラインの策定、レジストリーの構築などにも大きく貢献した。引き続き行政的研究にも積極的にかかわる予定である。FD の AI 研究は、現在は患者検体を採取し終わる段階で、RNA 抽出を段階的に行っているが、10 例ほどデータ化が終了しており、RNA 抽出の量質はおおむね良好という評価を受けているが、CAGE 解析および AI 学習はこれからであり、進捗としてはやや遅れ気味と考えられる。今年は論文数が少なかった。現在投稿中のものもあるが、開発研究の場合、特許取得と発表とのバランスがあり悩みどころであるが、どうしても特許申請を優先せざるおえない。事実上記の結果は特許申請中である。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Nojiri A, Anan I, Morimoto S, Kawai M, Sakuma T, Kobayashi M, Kobayashi H, Ida H, Ohashi T, Eto Y, Shibata T, Yoshimura M, Hongo K. Clinical findings of gadolinium-enhanced cardiac magnetic resonance in Fabry patients. *J Cardiol* 2020; 75(1) : 27-33.
- 2) Narita I, Ohashi T, Sakai N, Hamazaki T, Skuban N, Castelli JP, Lagast H, Barth JA. Efficacy and safety of migalastat in a Japanese population: a subgroup analysis of the ATTRACT study. *Clin Exp Nephrol* 2020; 24(2) : 157-66.
- 3) Saito N, Uwagawa T, Hamura R, Takada N, Sugano H, Shirai Y, Shiba H, Ohashi T, Yanaga K. Prevention of early liver metastasis after pancreatotomy by perioperative administration of a nuclear factor- κ B inhibitor in mice. *Surgery* 2019; 166(6) : 991-6.
- 4) Kobayashi M, Ohashi T, Kaneshiro E, Higuchi T, Ida H. Mutation spectrum of α -Galactosidase gene in Japanese patients with Fabry disease. *J Hum Genet* 2019; 64(7) : 695-9.

II. 総説

- 1) 大橋十也. 話題のくすり ミガーラストット塩酸塩. *日病薬師会誌* 2019; 55(5) : 563-6.
- 2) 大橋十也. ファブリー病に対する酵素補充療法の現状と今後の展望. *臨神経* 2019; 59(6) : 335-8.
- 3) 大橋十也. 【ライソゾーム病-最新情報と将来展望-】基礎研究 遺伝病の遺伝子治療. *日臨* 2019; 77(8) : 1271-6.
- 4) Ohashi T. Gene therapy for lysosomal storage diseases and peroxisomal diseases. *J Hum Genet* 2019; 64(2) : 139-43.
- 5) 大橋十也. 【いま、本格化する遺伝子治療 遺伝性疾患・がんと戦う新たな一手】(第2章) 造血幹細胞遺伝子治療 ライソゾーム蓄積症の造血幹細胞を標的とした遺伝子治療法の進歩. *実験医* 2020; 38(2) : 193-8.
- 6) 小林博司. 【ライソゾーム病-最新情報と将来展望-】治療の最新情報 クリニカルクエスチョン (CQ) ライソゾーム病の遺伝子治療 リスクと利点. *日臨* 2019; 77(8) : 1344-51.

III. 学会発表

- 1) 大橋十也. (ランチョンセミナー22: 日常診療に潜在する「ファブリー病」) ファブリー病自験例とファブリー病に類似する疾患の症例提示. 第60回日本神経学会学術大会. 大阪, 5月.
- 2) Ohashi T. Gene therapy lysosomal storage disease. International Joint Conference on Genetics and Medicine. Seoul, June.
- 3) Kobayashi H. (Workshop VII) Juvenile onset type Pompe disease in Japanese Pompe disease. 第5回国際ライソゾーム病フォーラム. 東京, 6月.
- 4) Kobayashi H. (Symposium 2: Genetic Disorders) Gene therapy for inherited error of metabolism. 第25回日本遺伝子細胞治療学会 (JSGCT2019). 東京, 7月.
- 5) 大橋十也. (特別講演1) 先天代謝異常症に対する遺伝子治療の現状. 第61回日本先天代謝異常学会総会. 秋田, 10月.
- 6) 大橋十也. (学会賞受賞講演) ムコ多糖 II 型への遺伝子治療法の開発. 第61回日本先天代謝異常学会総会.

秋田, 10月.

- 7) 小林博司. (スポンサーシンポジウム:ライソゾーム病の診断 up-to-date) ライソゾーム病総論. 第61回日本先天代謝異常学会総会. 秋田, 10月.
- 8) Ohashi T. Current status of Japanese gene and cell therapy. International Forum on Regulatory Science for Advanced Therapy Medicinal Products (AT-MPs). Shanghai, Nov.
- 9) 大橋十也. (特別講演) 遺伝子治療の最前線～遺伝性疾患を中心に～. 第112回東海臨床遺伝・代謝談話会. 名古屋, 2月.
- 10) 大橋十也. Fabry 病の診断と治療. 東京 Web セミナー (大日本住友製薬会社). オンライン, 2月.
- 11) 小林博司. (ランチョンセミナー) ライソゾーム病の診断・治療における現状と進歩. 第4回 日本遺伝子細胞治療学会 若手研究会セミナー. 東京, 11月.
- 12) Higuchi T, Shimada Y, Kanegae Y, Fukuda T, Watabe A, Kobayashi H, Kato F, Ida H, Ohashi T. (Poster) Treatment for Murine Mucopolysaccharidosis Type ii model by ex vivo hematopoietic stem cells gene therapy with Lentivirus vector. 第25回日本遺伝子細胞治療学会 (JSGCT2019). 東京, 7月.
- 13) Higuchi T, Shimada Y, Kanegae Y, Fukuda T, Watabe A, Kobayashi H, Kato F, Ida H, Ohashi T. (Poster) Strong promotor is necessary to improve CNS disease of murine mucopolysaccharidosis type II in hematopoietic stem cell targeted gene therapy. SSIEM 2019: Annual Symposium of the Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism. Rotterdam, Sept.
- 14) 角皆季樹, 作間未織, 森田麻子, 大橋十也, 井田博幸. (口頭) ファブリー病における ERT 開始時尿蛋白と腎機能予後の関連に関する検討. 第61回日本先天代謝異常学会総会. 秋田, 10月.
- 15) 樋口 孝, 嶋田洋太, 鐘ヶ江裕美, 福田隆浩, 渡部文子, 小林博司, 加藤総夫, 井田博幸, 大橋十也. (口頭) MPS II モデルマウスを用いたムコ多糖症 II 型 ex vivo 遺伝子治療法の開発. 第61回先天代謝異常学会総会. 秋田, 10月.
- 16) 嶋田洋太, 石井夏実, 樋口 孝, 小林博司, 井田博幸, 大橋十也. (口頭) 新たなムコ多糖症 II 型モデルマウスにおけるヒト造血幹細胞の生着性評価. 第61回先天代謝異常学会総会. 秋田, 10月.
- 17) 角皆季樹, 作間未織, 森田麻子, 大橋十也. (口頭) 慈恵ファブリーレジストリを用いたファブリー病における ERT 開始時尿蛋白と腎機能予後の関連に関する検討. 第33回日本小児脂質研究会. 熊本, 11月.
- 18) 羽村凌雅, 矢永勝彦, 白井祥睦, 谷谷智彦, 齊藤庸博, 嶋田洋太, 堀内 堯, 菅野 宏, 高田直樹, 鐘ヶ
- 江裕美, 大橋十也, 大木隆生. (ポスター) 抗癌剤耐性膀胱におけるライソゾーム酵素の機能解析と遺伝子制御による塩酸ゲムシタビンの抗腫瘍効果増強の試み. 第119回日本外科学会定期学術集会. 大阪, 4月.
- 19) Hamura R, Shirai Y, Saito N, Taniai T, Shimada Y, Horiuchi T, Sugano H, Takada N, Kanegae Y, Ohashi T, Yanaga K. (Oral) Down-regulation of acid- α glucosidase induce antitumor effect via mitochondrial dysfunction in pancreatic cancer cell. 第78回日本癌学会総会. 京都, 9月.
- 20) Taniai T, Shirai Y, Hamura R, Horiuchi T, Saito N, Yanagaki M, Shimada Y, Takada N, Ohashi T, Yanaga K. (Poster) Inhibition of acid ceramidase enhances antitumor effect of gemcitabine in pancreatic cancer cells. 第78回日本癌学会総会. 京都, 9月.

悪性腫瘍治療研究部

准教授：村橋 陸了 腫瘍免疫学, がん免疫療法
講師：伊藤 正紀 腫瘍免疫学
講師：鎌田 裕子 がんゲノム情報学

教育・研究概要

I. 膵癌における Patched 1 結合ペプチドによる線維化の抑制と免疫療法有効性の向上(村橋陸了)

膵癌は免疫治療抵抗性であり、その一因として膵癌が示す強い線維化が、膵癌組織への免疫細胞浸潤を阻害し免疫寛容を引き起こしている可能性がある。膵癌の線維化には Hedgehog (Hh) シグナル経路の関与が報告されており、Hh シグナル経路の抑制で膵癌の線維化を減少できれば、癌浸潤リンパ球が増加し、免疫治療効果が増強する可能性がある。そこで、Hh シグナル阻害剤 Patched 1 結合ペプチドの膵癌線維化、癌浸潤リンパ球、膵癌に対する免疫治療の効果に対する影響を検討した。まず、Patched 1 結合ペプチドが癌関連線維芽細胞 cancer-associated fibroblasts (CAFs) と膵癌細胞の増殖と遊走を阻害することを見出した。さらに同ペプチドは CAFs における細胞外マトリックスと TGF β 1 の産生を減少させ、膵癌細胞の HLA-ABC の発現とリンパ球における IFN γ 産生を誘導した。上記の膵癌細胞株 AsPC-1 および CAFs を混合し免疫不全マウスに皮下腫瘍を形成させ、ヒトリンパ球、抗 PD-1 抗体を腹腔内に投与、Patched 1 結合ペプチドを腫瘍局所に投与するマウス動物モデルを作製し、治療による腫瘍の抑制効果、線維化の程度、癌浸潤 CD3⁺リンパ球数を評価した。リンパ球輸注に Patched 1 結合ペプチドおよび抗 PD-1 抗体投与を併用した群において、有意な腫瘍体積の減少、癌浸潤 CD3⁺T リンパ球数増加を認め、患者由来標的癌細胞と自己リンパ球を用いた実験においても同様の結果が得られた。これらの結果は、Patched 1 結合ペプチドの直接的な抗腫瘍効果に加え、膵癌における線維化の減少により免疫細胞のリクルートを増大させ、結果として免疫療法の効果を向上させることを示している。

II. がん細胞における内因性抗原提示能の機能解析(伊藤正紀)

体細胞変異遺伝子由来ペプチド(ネオエピトープ)をヒト白血球抗原(Human Leukocyte Antigen: HLA)である主要組織適合性遺伝子複合体 class I

(MHC-I)上に抗原提示するがん細胞は、腫瘍発生の初期段階で免疫監視システムにより排除される。しかしながら、一部のがん細胞が免疫逃避能力を獲得し、その結果悪性のがんの発症に至る。我々のがんの免疫逃避メカニズムを調べるために、HLA-A*24分子に抗原提示される Wilms Tumor 1 (WT1) ペプチドエピトープを認識するレポーターT細胞を用いて、がん細胞の内因性抗原提示能力を機能的に解析した。MHC-IとWT1の両方を強く発現するMESO-4細胞(悪性中皮腫)は非常に高い内因性抗原提示能を示した。WT1発現量が低いSW480(大腸癌)とMIA Paca-2(膵癌)はインターフェロ γ 処理により内因性抗原提示が誘導された。NCI-H460(肺癌)とHep G2(肝癌)は、MHC-IとWT1を発現しているにも関わらず抗原提示がみられなかった。しかしながら、これらの細胞に外来性にWT1エピトープペプチドをパルスした場合には抗原提示が示された。この結果はNCI-H460細胞とHep G2細胞の内因性の抗原プロセッシング過程に何らかの異常があることを示唆する。内因性抗原提示を示さないこれらががん細胞の抗原プロセッシングパスウェイの詳細な解析は、がん細胞の免疫逃避メカニズムの解明に繋がる。

III. 悪性脳腫瘍の腫瘍変異抗原の探索(鎌田裕子, 武井 淳)

悪性腫瘍治療研究部と脳神経外科は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いる。この治療で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利用する。腫瘍免疫においては、腫瘍の遺伝子変異の結果生じる腫瘍変異抗原が腫瘍特異的な免疫反応において重要な役割を果たしていると考えられている。我々はこれまでも樹状細胞・腫瘍細胞融合ワクチン療法で使用した腫瘍細胞を対象に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きた。腫瘍変異抗原はHLAのタイプによって異なるため、今年度はこれまでに得られた結果から日本人に多いHLA-A*24:02とHLA-A*02:01を対象に腫瘍変異抗原の解析を行った。対象は悪性脳腫瘍の9例で、うち1例は腫瘍の培養を通常の培養と腫瘍幹細胞への誘導培養の2種類の細胞を解析したため10サンプルであった。5サンプル以上で見つかった腫瘍変異抗原候補はHLA-A*24:02で46、HLA-A*02:01で54であった。これらの候補の遺伝子変異はサンガーシーケンシング法、候補ペプチドとHLAとの結合はT2細胞

を用いたアッセイで検証を進めている。これまでサンガーシーケンシング法でも変異が確認できた候補やHLAとの結合を認めた候補が見つかった。現在、さらに解析精度を向上させるために症例数を増やして探索を行っている。将来的には発見された腫瘍変異抗原に基づくペプチドワクチン療法の開発が期待される。

「点検・評価」

1. 膵癌の線維化に注目し、それを克服してがん免疫治療の有効性を向上させようという研究はこれまでもいくつかあり (Jiang H, et al. Nat Med 2016), 線維化が免疫細胞のリクルートを阻害しているという考えは支持されているようである。本研究のようにHhシグナルを阻害して膵癌の線維化を克服しようとする試みは以前からあったが (Olive KP, et al. Science 2009), 臨床応用に至ったものはまだなく、Hhシグナルを阻害するペプチドによる試みは本研究が初めてである。本研究での結果は今後の発展が期待できるが、ペプチドによる線維化阻害の有効性を向上させるため、Drug Delivery System (DDS) の工夫など、さらなる研究が必要である。また、本研究に並行して、患者由来がんモデルを用いた *in vitro* 抗腫瘍効果評価系の作製に取り組んでいる。膵癌細胞株と比較し、患者がん組織をより模倣していると考えられる膵癌オルガノイドをエフェクター細胞と共培養し、その殺細胞効果を評価する。今後、新規治療の開発と同時にこのようながん免疫治療の効果を事前に予測するシステムの開発も必要とされている。

2. 腫瘍免疫は遺伝子変異により生じたネオアンチゲン (新生抗原) を認識し、がん細胞に対して細胞傷害性を発揮する。一方でがん細胞はHLAの発現低下や抑制性免疫チェックポイント分子 (PD-L1など) の発現を通して免疫逃避を起こす事が知られている。これまでにがん細胞内で起こるネオアンチゲンの抗原プロセッシングに着眼した研究はほとんど報告されていないのが現状であり、HLA-A*24分子に抗原提示されるWT1ペプチドエピトープを認識するレポーターT細胞を用いたがん細胞の内因性抗原提示能の機能的解析は、遺伝子発現解析では分からなかった新たながん免疫逃避メカニズムの解明に繋がる事が期待できる。

3. ネオアンチゲンを同定し、これを標的としてエフェクターを誘導しようとする試みは、現在のがん免疫療法の基本的な戦略の一つであり、昨今、この個別化免疫治療が実現しつつある。一方で、本邦

は島嶼国としての地理的特性からHLAハプロタイプが良好に保存されており、日本人に多く見られるHLAアレル拘束性の共通ネオアンチゲンを同定し、off-the-shelf化の可能性を検討することは重要である。今後、頻度の高いHLAに対応するネオアンチゲンカクテルの開発が期待される。

研究業績

I. 原著論文

- 1) [Sawada R, Arai Y, Sagawa Y, Nagata Y, Nishimura T, Noguchi M, Amano K, Arihiro S, Saruta M, Homma S.](#) High blood levels of soluble OX40 (CD134), an immune costimulatory molecule, indicate reduced survival in patients with advanced colorectal cancer. *Oncol Rep* 2019; 42(5) : 2057-64.
- 2) [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) 大山康博, 大西秀哉, 一宮 脩, 中山和典, 藤村晶子, 川元 真, 山崎章生, 村橋睦了, 中村雅史. (口頭) Ptch 1 結合ペプチドによる膵癌免疫治療奏効率向上の可能性. 第119回日本外科学会定期学術集会. 大阪, 4月.
- 2) Ogata H, Wang B, Miyamoto S, Takishima Y, Sagarra M, [Murahashi M](#), Onishi H, Tani K. Coxsackievirus A11 as a novel oncolytic viral therapy for human colorectal cancer. AACR (American Association for Cancer Research) Annual Meeting 2019. Atlanta, Apr. [*Cancer Res* 2019; 79(13 Suppl.) : 4779]
- 3) [村橋睦了](#), 大山康博, 大西秀哉, 一宮 脩, 中山和典, 藤村晶子, 川元 真, 山崎章生, 中村雅史. (ポスター) Possibility for augmentation of responses by anti-PD-1 antibody against pancreatic cancer using Ptch1-binding peptide. 第11回日本血液疾患免疫療法学会学術集会. 東京, 10月.
- 4) [赤崎安晴](#), [武井 淳](#), [鎌田裕子](#), [山本洋平](#), [森 良介](#), [田中俊英](#), [柳澤隆昭](#), [村山雄一](#). (口頭) Lower grade glioma に対する樹状細胞免疫療法の有用性. 日本脳神経外科学会第78回学術総会. 大阪, 10月.
- 5) [Akasaki Y, Takei J, Kamata Y, Yamamoto Y, Mori R, Tanaka T, Yanagisawa T, Murayama Y.](#) (Oral) Therapeutic effect against lower grade glioma in-

duced by dendritic cell based immunotherapy. 第37回日本脳腫瘍学会学術集会. 七尾, 12月.

- 6) 伊藤正紀, 小井戸薫雄, 芝 清隆. (ポスター) 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. 第78回日本癌学会学術集会. 京都, 9月.

分子遺伝学 研究部

教授: 玉利真由美 分子遺伝学, アレルギー学
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 の遺伝バリエーションと慢性副鼻腔炎, 鼻ポリープ, アスピリン喘息との関連, 及び *TSLP* 遺伝バリエーションの機能解析の結果を論文にまとめ国際雑誌に投稿した。これまで気管支喘息やアレルギー関連疾患の GWAS で GWAS 水準を満たす関連が報告されていた rs1837253 と鼻ポリープ合併慢性副鼻腔炎, 及びアスピリン喘息との有意な関連を認めた。関連の方向性も一致していた。また rs1837253 のリスクバリエーションと鼻ポリープ内の好酸球数との正の相関を認めた。また鼻線維芽細胞の核タンパクを用いた機能解析により rs1837253 のバリエーションは転写因子 USF1/2 との結合を変化させる可能性が示唆された。

加水分解コムギによる経皮感作のアレルギー, 旧茶のしずく石鹼使用後の小麦アレルギーについて GWAS (464 症例 vs. 3,099 コントロール) を行い HLA-DQ 領域と *RBFOX1* 領域に強い関連を認めた。これらの結果を国際雑誌に報告した。

乾癬については $TNF\alpha$ のパスウェイに関連する遺伝子に注目し, それらの遺伝バリエーションのタイピングを行い, 臨床情報との関連や治療応答性との関連について解析している。乾癬の生物製剤投与の応答性と関連するようなバイオマーカーの同定を試みている。生物製剤投与前後での血清を収集し, その前後で変化があるような代謝物質についてのメタボロミクス解析を行っている。2019年度は *TNFA*, *TNFRSF1B*, *TNFAIP3* の遺伝バリエーションと乾癬における抗 $TNF\alpha$ 抗体治療への応答性に有意な関連が認められなかったことを報告した。

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。

II. 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。本研究班は免疫アレルギー疾患の効果的で有意義な研究を推進するため、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ことを目的としている。本年度は数回の班会議において、研究戦略の評価方法について討議した。また、この研究戦略を広く周知するため、本研究戦略の内容についての総説を日本アレルギー学会和文誌「アレルギー」に発表した。さらに国際連携研究を推進するため、本戦略の報告書の英語化を行い、日本アレルギー学会推薦を受け、「アレルギー」に発表した日本語総説を日本アレルギー学会英文誌「Allergology International」に Secondary publication として投稿した。また本研究戦略の実装のため、関連7学会から推薦されたメンバーによる次世代タスクフォース Empowering Next Generation Allergist/immunologist toward Global Excellence Task Force (ENGAGE) が結成された。JSA/WAO Joint Congress 2020 において、ENGAGE 主催のシンポジウム「留学のすゝめ2020@世界アレルギー学会」を行うこととなった。またホームページENGAGE-TF toward 2030 (<https://www.engage-tf.jp>) が作成され、情報発信が開始された。

「点検・評価」

1. 研究について

1) 免疫アレルギー疾患の分子遺伝学的研究においては、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等にて発表した。

2) 2020年1月には「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～」についての総説を「アレルギー」に発表した。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。

2. 学内への貢献

本施設では、次世代シーケンサー、遺伝バリアントの解析支援を通じ、学内の研究の進展に寄与してきたと考えている。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。

発明委員会、図書館委員会、アレルギーセンター設立ワーキンググループに参加している。本年は第5回東京慈恵会医科大学・東京理科大学合同シンポジウムにて講演を行った。

3. 教育

学部教育では3年生のコース臨床基礎医学のユニット「ゲノム医学」の多因子遺伝疾患を担当し、教育に参加している。また、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(講義及び実習)を担当した。また、大学院生の研究指導を行っている。

2019年10月には、アレルギー疾患の患者団体である認定NPO法人日本アレルギー友の会の創立50周年記念講演会において、「<アレルギー疾患のゲノム医療への期待と挑戦>ゲノム情報を活用したアレルギー疾患の病態の解明」について講演を行った。

研究業績

I. 原著論文

- 1) [Nakayama T](#), [Hirota T](#), [Asaka D](#), [Sakashita M](#), [Ninomiya T](#), [Morikawa T](#), [Okano M](#), [Haruna S](#), [Yoshida N](#), [Takeno S](#), [Tanaka Y](#), [Yoshikawa M](#), [Ishitoya J](#), [Hizawa N](#), [Isogai S](#), [Mitsui C](#), [Taniguchi M](#), [Kojima H](#), [Fujieda S](#), [Tamari M](#). A genetic variant near TSLP is associated with chronic rhinosinusitis with nasal polyps and aspirin-exacerbated respiratory disease in Japanese populations. *Allergol Int* 2020; 69(1): 138-40.
- 2) [Noguchi E](#), [Akiyama M](#), [Yagami A](#), [Hirota T](#), [Okada Y](#), [Kato Z](#), [Kishikawa R](#), [Fukutomi Y](#), [Hide M](#), [Morita E](#), [Aihara M](#), [Hiragun M](#), [Chinuki Y](#), [Okabe T](#), [Ito A](#), [Adachi A](#), [Fukunaga A](#), [Kubota Y](#), [Aoki T](#), [Aoki Y](#), [Nishioka K](#), [Adachi T](#), [Kanazawa N](#), [Miyazawa H](#), [Sakai H](#), [Kozuka T](#), [Kitamura H](#), [Hashizume H](#), [Kanegane C](#), [Masuda K](#), [Sugiyama K](#), [Tokuda R](#), [Furuta J](#), [Higashimoto I](#), [Kato A](#), [Seishima M](#), [Tajiri A](#), [Tomura A](#), [Taniguchi H](#), [Kojima H](#), [Tanaka H](#), [Sakai A](#), [Morii W](#), [Nakamura M](#), [Kamatani Y](#), [Takahashi A](#), [Kubo M](#), [Tamari M](#), [Saito H](#), [Matsunaga K](#). *HLA-DQ and RBF0X1* as susceptibility genes for an outbreak

of hydrolyzed wheat allergy. J Allergy Clin Immunol 2019; 144(5) : 1354-63.

- 3) Kanazawa J, Kitazawa H, Masuko H, Yatagai Y, Sakamoto T, Kaneko Y, Iijima H, Naito T, Saito T, Noguchi E, Konno S, Nishimura M, Hirota T, Tamari M, Hizawa N. A cis-eQTL allele regulating reduced expression of CHI3L1 is associated with late-onset adult asthma in Japanese cohorts. BMC Med Genet 2019; 20(1) : 58.

II. 総 説

- 1) 廣田朝光, 玉利真由美. 【新時代が始まった-アレルギー疾患研究 疾患多様性を理解し病態の層別化に基づく治療を実現する】(第1章)アレルギーのメカニズム研究 遺伝情報と環境 アレルギー疾患の遺伝的解析. 実験医 2019; 37(10) : 14-9.
- 2) 廣田朝光, 玉利真由美. 【アレルギー疾患の発症における自然免疫システムの役割】ゲノムワイド関連解析からみえた自然免疫関連分子のアレルギー疾患とのかかわり. 臨免疫・アレルギー科 2020; 73(2) : 153-9.
- 3) 足立剛也, 貝沼圭吾, 浅野浩一郎, 天谷雅行, 新井洋由, 石井 健, 伊藤浩明, 内尾英一, 海老澤元宏, 岡野光博, 椛島健治, 近藤健二, 今野 哲, 佐伯秀久, 園部まり子, 長尾みづほ, 檜澤伸之, 福島敦樹, 藤枝重治, 松本健治, 森田英明, 山本一彦, 吉本明美, 玉利真由美. 免疫アレルギー疾患研究10か年戦略2030「見える化」による安心社会の醸成. アレルギー 2020; 69(1) : 23-33.
- 4) 玉利真由美, 廣田朝光. 【アレルギー疾患の遺伝的背景】免疫アレルギー疾患の遺伝子解析の現況. アレルギーの臨 2019; 39(10) : 809-12.

III. 学会発表

- 1) 廣田朝光, 中山次久, 小島博己, 坂下雅文, 藤枝重治, 谷口正実, 玉利真由美. (ポスター)日本人集団における TSLP 遺伝子の遺伝子多型と慢性副鼻腔炎の関連解析. 日本人類遺伝学会第64回大会. 長崎, 11月.
- 2) 廣田朝光. (遺伝子から見た免疫・アレルギー)アレルギー関連疾患のゲノム解析・総論. 第6回総合アレルギー講習会. 横浜, 12月.
- 3) 玉利真由美. (口頭)次世代の呼吸器学のために呼吸器アレルギー疾患のゲノム解析の現況. 呼吸生理フォーラム. 東京, 7月.
- 4) 玉利真由美. (講演5)食物アレルギーの遺伝要因. 第5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, 10月.
- 5) 玉利真由美. (講演1)＜アレルギー疾患のゲノム医療への期待と挑戦＞ゲノム情報を活用したアレルギー疾患の病態の解明. 日本アレルギー友の会創立50周

年記念講演会. 東京, 10月

- 6) 玉利真由美. (口頭)免疫アレルギー疾患研究10か年戦略について「見える化」による安心社会の醸成. 令和元年度アレルギー疾患医療全国拠点病院連絡会議. 横浜, 12月.

医用エンジニアリング研究部

教授：横山 昌幸 DDS, バイオマテリアル
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

医用エンジニアリング研究部は、従来の MRI 造影剤の概念とは異なる使用用途が可能な MRI 造影剤開発を行っている。本研究部で開発された MRI 造影剤は分子の大きさに依存した特異的な MR 造影が可能になることを動物実験モデルにおいて成功しており、さらなる開発を目指している。

現在、臨床現場において用いられている MRI 造影剤は低分子のガドリニウムイオン (Gd^{3+})-キレート錯体 (Gd -キレート錯体) であり、これらは血液中への拡散に伴う非特異的な造影効果を示す。低分子 Gd -キレート錯体は、投与直後に速やかに血液中に拡散されることでイメージングが可能になり、短い血中半減期のため速やかに排出される。一方で、低分子 Gd -キレート錯体は、多量の造影剤投与、診断毎の繰り返し投与によって生体内中への蓄積が起これ、その蓄積に伴う障害が問題となっている。MRI 造影剤の主排出経路は腎排出であり、特に、腎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とが報告されている。さらに、近年、小脳歯状核、淡蒼球等に MRI 造影剤の残存による高信号領域が認められている。現在、2つの例において、その影響は不確かであるが、MRI 造影剤の生体に対する長期的な残存はキレートからの Gd^{3+} の漏出の可能性を高める。 Gd^{3+} はリン酸イオンと強く相互作用し、不溶性の塩を形成するため、生体内に蓄積する。これらのことから、MRI 造影剤の設計は Gd^{3+} を漏出しない非常に安定なキレートが望まれる。

一方、組織、疾患特異的な MRI 造影剤は、病態特異的な MR 造影が可能になり、診断における有効性は大きく高まるばかりだけでなく、脳の機能的画像を描出することが可能になると考えられる。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。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、安定であることを明らかにしてきたが、上記に挙げた課題を克服するため、より安定性が高く、

安全面と機能面を担保する MRI 造影剤の開発を進めている。

1. MRI 造影剤の安定性評価

第一に、 Gd 錯体から遊離される Gd イオンの検出をするために、HPLC システムを用いた評価方法を確立した。その上で、各種条件の下、 Gd 錯体から遊離される Gd イオンの検出を行い、MRI 造影剤の安定性を評価した。低分子 MRI 造影剤として、既に、腎蓄積が認められている Gd -DTPA、 Gd -DTPA-BMA、安定な低分子 MRI 造影剤として知られている Gd -DOTA、高分子系 MRI 造影剤として 7 配位、8 配位のキレートを用いたポリグルタミン酸を基盤とする MRI 造影剤 ($P(Glu-ED-DOTA-Gd)$ 、 $P(Glu-ED-DOTAGA-Gd)$)、及び PEG 化ブロックコポリマーからなる高分子ミセル MRI 造影剤 ($PEG-P(Lys-DOTA-Gd)$) を用いて比較検討を行った。第一に、50% 血清中において、ポリグルタミン酸を基盤とする MRI 造影剤は Gd^{3+} の遊離が 21 日後までほとんど確認されなかった。一方で、低分子の Gd -DTPA、 Gd -DTPA-BMA は遊離の Gd^{3+} が認められた。血清中にリン酸イオンを添加すると顕著に安定性に影響を及ぼした。即ち、50% 血清中 10mM と 50mM のリン酸イオンの存在下においては 50mM リン酸イオン存在下で顕著に Gd^{3+} の遊離が加速された。50% 血清中に 50mM のリン酸イオン存在下において、 Gd イオンの遊離を比較すると、低分子 Gd -DTPA-BMA の安定性が著しく不安定となり、次いで Gd -DTPA の 2 つの MRI 造影剤が極めて早い段階から遊離の Gd^{3+} が認められた。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。一方、この検討の中で 7 配位型でありながら、高分子ミセル MRI 造影剤は最も高い安定性を示すことが明らかとなった。高分子 MRI 造影剤は低分子に比べて分子量が大きく、生体内に存在する時間が延長される。このことは、低分子 MRI 造影剤と比較して、 Gd^{3+} とリン酸イオンや他の生体内基質との接触の可能性が高まることが予想される。MRI 造影剤の造影効果と安全性の担保を両立するために、高分子ミセル MRI 造影剤においてもさらなる安定性を旨とした分子設計を導入し、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. 合成高分子の免疫原性解明と新展開

高分子ミセルは高分子の会合体であり、大きさが

10~100nm であるため、会合体による薬物動態の制御と解離による排出に優れ、薬物キャリアの一つとして広く研究されている。高分子ミセル内部に薬物封入が可能であることから、高分子ミセル内部に封入された薬物は、高分子ミセルに運搬され、薬物動態が適切に制御される。高分子ミセルの薬物キャリアとしての動態は、高分子の生体親和性の性質に影響される。一般に、この生体親和性を担う高分子としてポリエチレングリコール (PEG) が用いられる。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・化粧品等に用いられ、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、薬物、または薬物キャリアに PEG を用いた際に起こる免疫応答が問題として挙げられている。一つはアナフィラキシー様応答であり、もう一つには免疫原性の問題である。本研究部は後者の課題に着目して研究を進めている。PEG 化による PEG に対する免疫原性の問題は、一部の PEG 化たんぱく質製剤において特に顕著に表れ、抗 PEG 抗体の存在と治療効果に強い相関があることが報告されている。薬物キャリアに PEG を用いた場合、強い細胞毒性を有する抗がん剤を薬物キャリアに封入した場合を除き、抗 PEG 抗体が観察される。PEG 化は、簡便かつ、効果的であるため、汎用性の高い手法であるため、この問題について解決されることが望まれている。

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既に報告している。即ち、PEG の免疫原性とは PEG 化された分子全体の PEG を介した免疫原性であり、この点を理解することで、PEG の免疫原性を低減させる手法に取り組んでいる。既に、PEG 化高分子においては、T 細胞非依存的な免疫応答が抑制されることを報告した。本年度は、T 細胞依存的な免疫応答の抑制を目指し、PEG 化たんぱく質の合成・評価を行った。加えて、生体の応答を利用した免疫寛容 (トレランス) の誘導が起こっていることを示唆する結果が、昨年度、得られており、引き続き詳細な検討を行った。

1. 免疫アジュバントによる PEG に対する免疫応答のトレランス誘導

Toll 様受容体に対する作用を示す免疫賦活剤 (アジュバント) を PEG 化高分子ミセルに封入することで、PEG に対する免疫応答を抑制するトレランスが誘導されていることを報告した。本年度、より詳細な検討を行った。まず、抗原性が高い PEG 分子にアジュバントを封入すると、初回投与時には、PEG に対する抗体産生が確認される。産生された

抗体の半減期は長いいため、初期には血中に存在するが、繰り返し投与に対して抗体産生を増加させない。この効果は、初回のアジュバント投与量依存的にトレランスが誘導されることが確認された。即ち、投与量依存的に抗体産生の非応答が認められた。一方、非常に抗原性の弱い PEG 化分子にアジュバントを封入し、別途、抗原性が高い PEG 分子を同時に投与しても、PEG に対するトレランスは誘導されなかった。これらのことから、抗原性が十分に高く、抗体産生を誘導することが可能な PEG 化分子において、積極的にアジュバントが働くことが重要であることが示唆された。

2. インターフェアリング効果を有する PEG 化分子の作製

昨年度に PEG 化たんぱく質の作製の最適経路を見出し、各種 PEG 化たんぱく質の作製を行った。PEG 特異的抗体と PEG 分子間の相互作用をインターフェアする目的で各種 PEG 高分子を作製した。たんぱくと質として、uricase, asparaginase, 及び mouse albumin を用いて PEG 化を行った。各種たんぱく質のアミノ基、チオール基は 2, 4, 6-トリニトロベンゼンスルホン酸ナトリウム (TNBS 法), Ellman 試薬 (Ellman 法) を用い、それぞれ定量した。TNBS 法においてはグリシンを、Ellman 法においてはシステインを標準物質として用いた。また、たんぱく質への PEG 化は、¹H NMR, Gel permeation chromatography (GPC) を用いて紫外可視吸光波長 (280nm) にて定量した。

「点検・評価」

2019 年度は柏・臨床医学研究所内へと異動してから 3 年目となった。研究遂行がスムーズに行えるようになった。一方で、教員 1 名が研究費関連で約半年間、海外赴任のため研究部に不在となり、外部発表 (学会発表、及び発表論文) が減った。この点は、次年度に改善されると考えられる。本研究部の研究成果を論文として外部発表できるように、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、学部 3 年生の研究室配属に対して、研究における安全性の概念を含めて工学的な研究を体験して頂き、医学とは異なる視点を感じて頂けるように研究部として受け入れ態勢を整えており、今年度は学生 1 名を受け入れた。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

MRI 診断領域において、高分子を基盤とする新たな MRI 造影剤は有効な手段となりうるため、新たな MRI 造影剤の可能性を検討すべく、基礎的な検討も行っていく必要がある。第一に、生体中の半減期が長いことによる安全面の担保である。十分な MRI 造影剤の安定性の確保は安全性の確保につながるが、MRI 造影剤の不安定性原因の理解を深めること、それにより MRI 造影剤の安定性評価が確立される。現在、十分に高い安定性を有する高分子系 MRI 造影剤が得られているが、高分子系 MRI 造影剤有用性を明らかにするばかりでなく、積極的にその安全性を明らかにしていく。

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

本研究部は生体適合性 PEG に対する免疫原性の本質について世界に先駆けて明らかにしてきた。たんぱく質製剤の PEG 化は簡便、かつ有効な手法であるため、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ている。そのため、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重要な課題であり、PEG に対する免疫原性の本質を明らかにし、これを克服する手段を見出すことがアカデミアに求められている。昨年度より国際共同研究を進める科学研究費を進め、従来の免疫学だけでは到達しえない概念を用いた研究テーマを開始した。本テーマは本研究部の基本的概念を国際的に活発なオランダ、及びドイツのグループと組み、国内だけでは達成できない研究を推進する。2019 年はオランダのグループとの共同研究を進めた。研究は順調に進められ、今後、特許を含めて展開をしていく予定である。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Yokoyama M, Shiraiishi K. Stability evaluation of Gd chelates for macromolecular MRI contrast agents. *MAGMA* 2020; 33(4) : 527-36. Epub 2019 Dec 10.

III. 学会発表

- 1) 横山昌幸, 白石貢一. (口頭) 高分子 MRI 造影剤の Gd キレート安定性評価. 第 35 回日本 DDS 学会学術集会. 横浜, 7 月.
- 2) 白石貢一, 横山昌幸. (ポスター) PEG 特異的相互作用に関する考察. 第 35 回日本 DDS 学会学術集会. 横浜, 7 月.
- 3) 白石貢一, 横山昌幸. (口頭) 逡巡する PEG. 第 68 回高分子討論会. 福井, 9 月.

超音波応用開発研究部

准教授：中田 典生 画像診断, 超音波診断, 人工知能

教育・研究概要

I. ディープラーニング (DL) による乳腺超音波診断支援システム開発の研究

本研究では機械学習の一種である DL を用いて、人工知能 (AI) による B モード乳腺超音波画像に良悪性判定をさせる診断支援システムを開発することを目指している。本研究のため病理診断結果等がある乳腺超音波画像 (教師学習用データ) が最低でも 1,000 症例以上必要であり、現在、大学倫理委員会の承認を得て、症例を収集するとともに DL のプログラムをインストールして AI の開発を進めている。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

AMED 平成 31 年度「臨床研究等 ICT 基盤構築・人工知能実装研究事業」の採択課題、超音波デジタル画像のナショナルデータベース構築と人工知能支援型超音波診断システム開発に関する研究 (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、各種画像データセットによる転移学習の効果判定、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閉塞がしばしば発症する。rt-PA 治療後 24 時間以内に抗凝固療法が禁止されるため、血管再閉塞は致命的な問題である。この研究では、非侵襲的な超音波照射が血栓の成長を制御できることを示した。安全かつ単純な超音波照射は、超急性期脳梗塞に対する rt-PA 治療後の再閉塞を防止するために使用することが可能であると考えられ、さらなる臨床応用に向けて基礎的研究を進めている。

VI. 次年度 (2020 年度) の研究部名称変更について

2015 年 4 月より、超音波応用開発研究部が設置されて以来、旧医用エンジニアリング研究部 (ME 研) から古幡プロジェクト (故古幡前教授) の超音波の脳梗塞治療への応用研究を引き継いで研究を続けてきた。しかしその後の研究変遷により、本研究部の研究内容の大部分が医学における AI の研究になり、現在の本研究部が獲得している公的研究費 (科研費 2, AMED 1) のうち科研費 1, AMED とも AI の研究であり、外部民間企業 (株式会社日立製作所等) との共同研究も AI 研究が研究テーマとなってきた。現在、日本メディカル AI 学会顧問 (中田) や日本医用画像工学会常任幹事 (中田) などの AI 関連学会の研究活動など超音波以外の AI に関する研究の増加にともない、超音波を含む医学全般に関する AI の研究が、本研究部の研究課題、研究対象となってきた。そこで 2020 年度 4 月 1 日から本研究部の

名称を「超音波応用開発研究部」から、「人工知能医学研究部」へ変更することとなった。

「点検・評価」

上記、各研究項目について、以下にあげる研究発表および学術論文を発表した。

研究業績

I. 原著論文

- 1) 中田典生. 画像診断と人工知能. 日がん検断学会誌 2019; 26(3): 225-37.

III. 学会発表

- 1) 中田典生. (合同シンポジウム 2: 人工知能 (AI) を用いた革新的な放射線医学) コンピュータ支援画像診断におけるディープラーニングの応用: 海外の研究開発の現状と展望について. JRC2019 (第 78 回日本医学放射線学会総会・第 75 回日本放射線技術学会総会学術大会・第 117 回日本医学物理学学会学術大会). 横浜, 4 月.
- 2) 中田典生. 医療における AI の活用: 特に画像診断と働き方改革について. 武蔵野 Health innovation strategy 講演会. 武蔵野, 5 月.
- 3) 中田典生. 画像診断における AI 活用の最前線と将来像. EIZO 株式会社勉強会. 東京, 5 月.
- 4) 中田典生. (特別プログラム: シンポジウム 領域横断 3: AI: 超音波診断の近未来) AI を用いた超音波画像コンピュータ診断支援: 特に他のモダリティの CAD との関係. 日本超音波医学会第 92 回学術集会. 東京, 5 月.
- 5) 中田典生. (セッション 1: 加速する医薬品・医療機器開発を支える技術革新) AI 医療機器の開発と臨床応用への展望. DIA Japan "Cutting Edge シリーズ" ~ 医薬開発における AI・デジタル技術の利活用の現状と未来 ~. 東京, 6 月.
- 6) 中田典生. (特別講演 II) 超音波領域での AI: 現状と展望. 第 38 回日本脳神経超音波学会総会. 奈良, 6 月.
- 7) 中田典生. (講演 1) 画像診断と AI: 基礎から最新トピックまで. 日本放射線技術学会中国・四国支部 2019 年度支部セミナー. 徳島, 6 月.
- 8) 中田典生. (特別講演 2) 画像診断と AI: 基礎から最新のトピックまで. 第 7 回金沢兼六画像診断研究会. 金沢, 6 月.
- 9) 中田典生. (シンポジウム 4: 医療における AI の活用をどう進めるべきか) 医療分野の AI 開発の現状と課題: 特に米国・中国の開発状況を踏まえた検討. 第 5 回クリニカルバイオバンク学会シンポジウム. 福

岡, 7月.

- 10) 中田典生. (シンポジウム1: 医用画像のビッグデータとAI開発の展望) OpenAIとTradeAI. 第38回日本医用画像工学会大会, 奈良, 7月.
- 11) 中田典生. (人工知能セッション) AMED: 人工知能の利活用を見据えた超音波デジタル画像のナショナルデータベース構築基盤整備に関する研究について. 第4回Advanced Medical Imaging研究会 (SAMI). 大阪, 7月.
- 12) 中田典生. (ランチョンセミナー) 特に中国と米国の現状について (2019年夏). 第2回画像診断のためのディープラーニングハンズオン・セミナー. 大阪, 9月.
- 13) 中田典生. (口頭) 医療AI入門: 今なぜAIブームなのか? 第1回慈恵医大AI研究会～知識ゼロからのAI入門～. 東京, 9月.
- 14) 中田典生. (会長指名講演) AIは超音波にとって有用な新技術になりうるか? 第46回超音波ドブラ・新技術研究会. 東京, 9月.
- 15) 中田典生. (特別講演) 医療におけるAIの活用～特に整形外科関連のトピックについて～. 第13回関東MIS (Minimally Invasive Spine Stabilization) 研究会. 東京, 9月.
- 16) 中田典生. (特別講演) 画像診断におけるAI. 第16回乳房MRI研究会. 東京, 1月.
- 17) 中田典生. (学術講演会) 画像診断とAI. 第21回滋賀県放射線科医学会学術講演会. 草津, 1月.
- 18) 中田典生. (シンポジウム3: メディカルAIと法制度) AI・ICTツールにおける開発・運用上の倫理的・法的な問題点について. 第2回日本メディカルAI学会学術集会. 東京, 1月.
- 19) 中田典生, 清水昭伸. (シンポジウム7: 米国, 中国の医療AIアプリケーションに関する開発と医療機器の認可の現状について) オーガナイザー. 第2回日本メディカルAI学会学術集会. 東京, 1月.

神経科学研究部

教授: 加藤 総夫 神経科学, 神経生理学, 疼痛科学

教育・研究概要

I. 医学科教育

医学科2年生のコース基礎医科学Ⅱのユニット「神経系」の総論(2コマ), 神経生理学(4コマ), 痛みの神経生理学(1コマ)(以上, 加藤総夫教授)および, 末梢神経系(1コマ)(高橋由香里助教)を担当した。医学科5年生のコース臨床医学Ⅱのユニット「症候から病態へ」の腹痛の基礎からの視点を担当した(加藤)。コース医学総論Ⅲ・Ⅳのユニット「医学研究Ⅲ・Ⅳ」で配属された3年生, および, 4年生の医学科学生の研究を指導した。成果を第97回日本生理学会大会(誌上開催)で発表した。

II. 大学院教育

大学院共通カリキュラム(選択科目)「脳・神経科学研究法概論」を岡野ジェイムス洋尚教授と組織した。「神経系の操作と解析法(1)」の講義を担当した(2019年9月, 加藤)。共通カリキュラム「医学研究法-基礎医学研究の進め方」(2019年4月), および, 共通カリキュラム「動物実験に関する共通カリキュラム」の一部を担当した(加藤)。

大学院に所属する8名の派遣・再派遣大学院生の研究指導を進めた。論文指導には加藤があたったが, 研究指導, 特に, 実験手技からデータの取得・解析, とりまとめ, などの研究のプロセスの指導は, 高橋および杉村弥恵助教が中心となって担当した。8名の氏名(派遣等)および研究課題は, 1. 有村大吾(整形外科再派遣)「疼痛ネットワークの慢性痛依存的可塑的变化の脳機能画像研究」, 2. 矢島愛美(派遣)「扁桃体による疼痛関連行動の制御機構の薬理学的研究」, 3. 松下嵩之(リウマチ・膠原病内科再派遣)「関節リウマチモデルにおける脳内グリア細胞活性化の細胞機構」, 4. 奥田崇雄(麻酔科学再派遣)「神経活動依存的痛みニューロンの同定とそれらのシナプス結合様式の解明」, 5. 坂田早苗(皮膚科学再派遣)「痒みと掻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」, 6. 布間寛章(麻酔科再派遣)「炎症性疼痛における三叉神経腕傍核路の単シナプス性活性化機構の解明」, 7. 浮地里佳子(糖尿病内分泌内科再派遣)「集団飼育マウスに形成される社会階位と糖代謝制御の連関の解

明]、8. 守屋正道 (社会人)「侵害受容情報に対する脳血流応答の画像化研究」(都立医学研究機構東京都健康長寿医療センター研究所老化神経科学研究チームとの共同研究)であった。有村大吾は2020年2月に「炎症性疼痛に関連した痛み関連脳領域の自発的活性化における扁桃体の主要な役割-化学遺伝学およびマンガン造影MRIを用いたアプローチ」の論文課題で学位取得した。また、単位取得者3名(杉本真理子、伊藤真理子、大藤洋介)の研究論文作成の指導を進めた。大藤洋介(リウマチ膠原病内科)を第一著者とする論文「マウス・カラーゲン誘発関節リウマチの進行と薬物療法に伴う随意行動の変容」は2019年11月に *Arthritis Research & Therapy* に受理された。

また、大学院の単位として認められている以下の3回の「医学研究の基礎を語り合う集い」を開催し、大学院生ほか多数が参加した。Elena Bagley 博士 (The University of Sydney, Australia)「Chronic pain and synaptic plasticity in the amygdala」(2019年4月)。Guang Yang 博士 (Columbia University, USA)「Neural circuit plasticity in chronic pain 慢性痛における神経回路の可塑性」(2019年7月)。Olivier Pascual 博士 (Institut NeuroMyoGene, Univ Claude Bernard Lyon 1, CNRS, INSERM, France)「Regulation of microglial motility by neuronal activity during sleep and wakefulness 睡眠中と覚醒中のミクログリア運動性のニューロンによる制御」(2019年12月)。

医学科生理学教育において最も広く読まれている標準的教科書「標準生理学」(医学書院)第8章「体性感覚」の項を執筆した(加藤)。内容を全面的に改訂し、最新の知見をわかりやすく解説した。

Ⅲ. 研究推進

1. 研究部教員による研究

各教員は下記の科研費を獲得してそれぞれの課題を推進した。1) 新学術領域研究「痛みネットワーク回路再編スクラップ&ビルドのGOサインとしての炎症の意義」(2019~2020)(代表:加藤)。2) 基盤研究(B)「脊髄-腕傍核-扁桃体-下行性疼痛制御系ループの痛み依存的シナプス可塑性」(2018~2020)(代表:加藤)。3) 基盤研究(C)「慢性疼痛-情動連関亢進における内因性ノルアドレナリンの役割の解明」(2017~2019)(代表:高橋)。4) 若手研究「全身性炎症による脳内痛みネットワークの可塑的变化と痛覚過敏への関与の解明」(2019~2021)(代表:杉村)。

また、下記の競争的研究費を獲得し、研究を推進した。上原記念生命科学財団第10回特定研究助成金「課題名:内臓情報-情動回路-疼痛連関ループ制御機構の解明」(代表:加藤)。第47回内藤記念特定研究助成金「痛みの情動と制御に関与する脳内機構の解明」(代表:加藤)。加藤は下記の研究に分担研究者として参加した。AMED「ムコ多糖症Ⅱ型の造血幹細胞を標的とした遺伝子治療の実用化研究」(代表:大橋十也教授)および「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」(代表:柴田政彦教授(奈良学園大学))。

2. 学内共同研究

上記の臨床講座派遣大学院生の研究課題,および、競争的研究費による補助を受けた研究以外に、以下の学内共同研究を進めた。「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」(産科婦人科学講座)。「iPS細胞由来内耳内シナプス機能の証明」(再生医学研究部および耳鼻咽喉科学講座との共同研究)。これらはいずれも、痛み脳科学センターの研究拠点としての研究を含んでいる。

3. 学外共同研究

上記の競争的研究費による補助を受けた研究以外に、共同研究「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」(慶応義塾大学薬学部)を進めた。研究成果をまとめた共著論文を *Scientific Report* に投稿した(2020年7月受理)。また「中枢作用型鎮痛薬の扁桃体シナプス伝達に及ぼす作用」の研究をまとめ、論文投稿準備を進めている(筑波大学麻酔科学との共同研究)。また、都立医学研究機構東京都健康長寿医療センター研究所老化神経科学研究チームと「侵害受容情報に対する脳血流応答の画像化研究」の共同研究を進めた。

4. 海外研究者招聘

日本学術振興会外国人研究者招へい事業に申請し、採択された外国人研究者として、カナダ・ケベック大学 Trois Rivières 校 Mathieu Piché 教授を招聘し、本研究部において共同研究を進めた。

5. 国際共同研究

フランス放射線庁 NeuroSpin 釣木澤朋和研究員を非常勤講師に迎え、本学小動物MRI装置を用いた慢性痛モデル動物の脳活動可視化と化学遺伝学を組み合わせた研究を進めた。成果は *Frontiers in Neural Circuit* に受理されオンライン掲載された。イラン・イスラム共和国 Tarbiat Modares 大学医学部生理学講座 Saeed Semnanian 教授,および、Masoumeh Ghaemi 大学院生との共同研究「慢性痛モデル痛みネットワークシナプス伝達に及ぼすオピ

オイド感受性の光遺伝学を用いた解析」を推進した。論文投稿を準備している。

IV. 学術推進活動

1. 学会発表・講演

国際学会・研究会等 13 回（うち招聘講演 6，シンポジウム 5，一般演題 2）および国内学会・研究会等 16（うち招聘講演・教育講演 4，シンポジウム 7（うち台風で開催中止 1），一般演題 5（うち COVID-19 感染拡大のため誌上開催 1））の発表・講演を行った。2019 年 10 月に開催された第 48 回内藤カンファレンスでは、本研究部からポスター発表をした高橋と杉村が The 48th Naito Conference Poster Award for Excellence に選出された。

2. 学会・研究会・シンポジウム開催

鹿児島大学医学部および東京慈恵会医科大学の間に結ばれた包括的連携協定に基づく学術交流のための第 1 回合同シンポジウム「臨床・基礎の壁を超えた先端医学の基盤と応用を目指して」を 2019 年 7 月 5 日、2 号館講堂で開催した（鹿児島大学医学部 桑木共之教授とともに加藤が世話人を担当した）。

国際的に活躍する痛み研究者を招聘し、痛み脳科学センター主催で国際シンポジウム「国際シンポジウム「ペイン研究最前線 2019」」を催した（2019 年 10 月）。招聘演者と演題は、Lynne Sneddon 教授（リバプール大）「Comparative biology of pain: evidence from fish models」、Gregory Scherrer 教授（ノースカロライナ大チャペルヒル校）「Neural circuits and molecular mechanisms for pain unpleasantness」、および、Tor Wager 教授（ダートマス大学）「Developing generalizable brain models of pain and affective processes」である。

2019 年度自然科学研究機構生理学研究所・国際学術集会に加藤が研究代表者として申請し、採択された国際学術集会「防御的生存回路研究の最先端」（痛み研究会 2019）を岡崎カンファレンスセンターにて開催した（同研究所内対応：富永真琴教授）。海外からの講演者は、Richard Palmiter 教授（University of Washington School of Medicine/Howard Hughes Medical Institute）、Volker Neugebauer 教授（Texas Tech University Health Sciences Center）、Robert Gereau 教授（Washington University School of Medicine）、Benedict Kolber 准教授（Duquesne University）、Yarimar Carrasquillo 研究員（NIH/NCCIH）、Thuy Hua 博士（Duke University）であり、国内からは Joshua Johansen 博士（CBS, Riken）が講演し、その他 11 演題の講演およ

び 14 演題のポスター発表があった。

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 の活動を主催・推進した。毎週水曜日 10:00~11:00、それぞれの専門分野に近い論文の紹介が行われ活発な議論が進められた。

3. 原著論文・総説・教科書

原著論文 2 編（英語）、総説 7 編（査読あり 3 編、査読なし 4 編）、教科書 1 章（日本語）を発表した。

「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、杉村）、本学雇用研究補助員 1 名（垂水崇子）、非常勤講師 1 名（釣木澤朋和）、本学大学院生 8 名、単位取得大学院生 3 名、研究実習生 3 名（浅野慎介（慶応義塾大学）、小島彩絢（星薬科大学）、大場夢生（同））、臨時雇用研究補助員（事務）1 名（宮田嘉代）、臨時雇用研究技術者 1 名（大森亜樹）、訪問研究員 6 名である。

本年度も、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国際的活動を推進した。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、一般社団法人日本疼痛学会理事、日本脳科学関連学会連合評議員、Molecular Pain 編集長次席、国際疼痛学会（IASP）Pain Research Forum 編集委員、第 48 回内藤カンファレンス組織委員、Asian Pain Symposium 組織委員、ならびに、からだ・運動器の痛み専門医療者認定委員を務めた。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多く貢献従事するとともに、「痛み脳科学センター」の拠点としての活動を継続して推進し、また、多くの競争的研究費（文科省科研費・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。

一方、2019 年度は、本研究部のミッションと教員業務の位置づけについて再考を迫られる 1 年であった。本学の医学科教育は、臓器別の専門家による臓器別カリキュラムを中心に組まれている。当研究部は、神経系の基礎研究を推進する専門家を擁し、本年度は医学科の神経分野教育に例年以上に貢献した。一方、総合医科学研究センターは、競争的研究費を独自に獲得してそれを基にした先端的研究を推進することを主なミッションとしている。したがっ

て、大学院制度改革や総合医科学研究センター改革、ならびに、臓器別カリキュラム導入の前に構築された現状の制度は、全エフォートをかけた研究推進と、専門分野の充実した教育の両立を十分に支援しきれなくなっている。ポストゲノム時代において、臨床医学の多くの残された課題に答えるには、先端研究技術の導入が必須である。また、本学が目指す、臨床医学の問題を解決しうる独自の基礎医学研究を推進するとともに先端研究を担う医学者を育成するには、総合医科学研究センターの持つ高度な技術に基づいた大学院指導も重要な基盤である。これらの、医学研究の高度先進化、大学院教育の重点化、そして、臓器別の専門家による医学科教育の充実化という3目標を達成し、先端研究を進めるとともに、先端医学を理解した医師と医学研究を支える医学者を輩出するために、より流動的、かつ戦略的な、人員配置・運営費配分・機構構造の最適化を可能にする制度改革についての議論が課題である。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Oto Y, Takahashi Y, Kurosaka D, Kato F. Alterations of voluntary behavior in the course of disease progress and pharmacotherapy in mice with collagen-induced arthritis. *Arthritis Res Ther* 2019; 21(1): 284.
- 2) Arimura D, Shinohara K, Takahashi Y, Sugimura YK, Sugimoto M, Tsurugizawa T, Marumo K, Kato F. Primary role of the amygdala in spontaneous inflammatory pain-associated activation of pain networks – a chemogenetic manganese-enhanced MRI approach. *Front Neural Circuits* 2019; 13: 58.

II. 総説

- 1) 高橋由香里, 宮沢祐太, 有村大吾, 杉村弥恵, 加藤総夫. 三叉神経支配領域炎症性疼痛モデルにおける扁桃体疼痛制御機構. *PAIN RES* 2020; 35: 10-6.
- 2) 加藤総夫. 【慢性疼痛 update – 実地診療に役立つ最新知見 –】 痛みの慢性化の脳内メカニズム. *日臨* 2019; 77(2): 1936-43.
- 3) 加藤総夫, 杉村弥恵, 高橋由香里. 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. *自律神経* 2019; 56(3): 123-7.
- 4) 加藤総夫. 脳内の細胞外および細胞内ブリン・シグナリング. *痛風と尿酸・核酸* 2019; 43(2): 169.
- 5) 加藤総夫, 高橋由香里, 杉村弥恵. 【PAIN – 痛み痛覚システムの最新理解と免疫・がん・多臓器への新たな役割】「痛み」を生み出す脳機構. *実験医* 2020;

38(3): 416-24.

III. 学会発表

- 1) Kato F. The parabrachial-central amygdala synaptic plasticity in streptozotocin-induced painful diabetic neuropathy model. 7th International Congress on Neuropathic Pain. London, May.
- 2) Kato F. Active role of the central amygdala in widespread sensitization. 2019 International Symposium for Neuroscience and Pain Research. Shanghai, June.
- 3) Kato F. Molecular conversion of presynaptic P2X receptor subtype at ex-vivo brainstem synapse. ICMS (Ion Channel Modulation Symposium) 2019. Cambridge, June.
- 4) 加藤総夫. (教育講演 11) 痛みと扁桃体 基礎研究からの提言. 第24回日本緩和医療学会学術大会. 横浜, 6月.
- 5) 加藤総夫. (シンポジウム 3: 情動と痛み 脳内インターラクシオン-基礎から臨床まで-) 痛みと情動の生物学的意義. 第41回日本生物学的精神医学会. 新潟, 6月.
- 6) 高橋由香里, 宮沢祐太, 杉本真理子, 杉村弥恵, 加藤総夫. (公募シンポジウム 1: 陰性感情と痛み 基礎研究と臨床の融合) 三叉神経支配領域炎症性疼痛モデルにおける扁桃体疼痛制御機構. 第41回日本疼痛学会. 名古屋, 7月.
- 7) 杉村弥恵, 加藤総夫, 高橋由香里, Ghaemi-Jandabi M, Ghasemi Z. (公募シンポジウム 4: 炎症・ストレス・運動と脳 – 末梢・相互関連修飾) 侵害受容扁桃体可塑性と炎症性疼痛. 第41回日本疼痛学会. 名古屋, 7月.
- 8) Takahashi Y, Okutsu Y, Shinohara K, Sugimoto M, Sugimura Y, K, Kato F. (Symposium: Emerging Roles of Neuropeptides in Emotional Valence Representation for Survival) Synaptic regulation by CGRP in the nociceptive amygdala. *NEURO2019* (第42回日本神経科学大会, 第62回日本神経化学大会). 新潟, 7月.
- 9) 加藤総夫. (公募シンポジウム 11) 慢性痛の心理生物学的基盤. 日本心理学会第83回大会. 茨木, 9月.
- 10) Ukichi R, Takahashi Y, Sugimura YK, Kato F. Clarifying the brain mechanism underlying the link between social hierarchy and glucose metabolism. The 10th IBRO (International Brain Research Organization) Word Congress of Neuroscience 2019 (IBRO 2019). Deagu, Sept.
- 11) Sugimura YK, Ghaemi-Jandabi M, Ghasemi Z, Takahashi Y, Kato F. Pain-related plasticity in the

synaptic transmission from the central amygdala to the periaqueductal grey. 第48回内藤コンファレンス. 札幌, 10月.

- 12) Takahashi Y. Neuropathic pain-associated plasticity in the nociceptive amygdala. 第48回内藤コンファレンス. 札幌, 10月.
- 13) Kato F. The central amygdala regulates widespread mechanical hypersensitization. 第48回内藤コンファレンス. 札幌, 10月.
- 14) Yajima M, Sugimoto M, Sugimura YK, Takahashi Y, Kato F. (Poster) Characterization of the widespread sensitization in trigeminal nerve-mediated inflammatory pain model of rats. Neuroscience 2019. Chicago, Oct.
- 15) 加藤総夫, 杉村弥恵, 高橋由香里. (シンポジウム8: 片頭痛病態を理解するためのニューロサイエンス) 三叉神経炎症性慢性痛モデルの広汎性痛覚過敏発現における扁桃体神経可塑性の役割. 第47回日本頭痛学会総会. さいたま, 11月.
- 16) 加藤総夫. 慢性痛の神経機構 - 痛みは脳を変え, 脳は痛みを変える -. 第41回北海道大学獣医学術交流基金講演会: 痛みのメカニズムと制御. 札幌, 11月.
- 17) Kato F. The asymmetric passive and active roles of the central amygdala in the inflammatory pain. The 8th Asian Pain Symposium (APS 2019). Incheon, Dec.
- 18) Sugimura YK, Arimura D, Takahashi Y, Kato F. Functional and molecular dissection of nociceptive amygdala. The 8th Asian Pain Symposium (APS 2019). Incheon, Dec.
- 19) Kato F. DREADD-MEMRI reveals a hub function of the amygdala in spontaneous inflammatory pain-associated activation of limbic pain. 生理学研究所 2019年度国際学術集会. 岡崎, 1月.
- 20) 衣袋桃代, 浮地里佳子, 高橋由香里, 杉村弥恵, 加藤総夫. (ポスター) 社会階位血糖制御連関 - 食餌・性別・炎症の影響. 第97回日本生理学会大会. 別府, 3月. (誌上開催)

IV. 著 書

- 1) 加藤総夫. 第4編: 感覚機能 第8章: 体性感覚. 本間研一監修, 大森治紀, 大橋俊夫総編集, 河合康明, 黒澤美枝子, 鯉淵典之, 伊佐 正編. 標準生理学. 第9版. 東京: 医学書院, 2019. p.234-57.

分子疫学研究部

教授: 浦島 充佳 疫学, 統計学, 国際保健

教育・研究概要

I. 研究内容

人は同じように見えても, ある人は病気になり, ある人は病気にならない。また同じ病名でも, 病理組織像が同じでも, ある患者は治癒し, ある患者は不幸な転帰をたどる。これは, 実験研究だけでは解明されないし, かといって個々の患者を診療しているだけでも氷解するものではない。そこで我々は分子生物学と疫学を融合させ, 新しい臨床研究の分野を切り開くことにより, この点を解明していく。特に数年間ビタミンDとその受容体遺伝子多型解析, ゲノム研究を含めた病気の分子分類を研究室のメインテーマとする。

分子疫学はあくまで手法である。大学院生には個別にテーマを与え, 分子疫学的手法を駆使して世界に発信できるエビデンスを構築してもらう。その過程で, 仮説設定, 研究デザイン, 研究計画書, データモニター, 統計ソフト (STATA) を用いての解析, 英語論文作成を体験する。並行して, 週に1回のラボミーティングにより疫学, 生物統計学の基礎, プレゼンテーション能力, コミュニケーション能力, 英語能力を養わせる。

II. 研究課題

1. 介入研究

- 1) 母親の加工肉除去による児の食物アレルギー発症予防ランダム化比較試験: ABC2 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)
 - (3) p53要請癌患者生存に対するビタミンDの効果

III. 教育活動

1. グローバルヘルス & リーダーシップ
 - 1) 教養ゼミ (1年生)
 - 2) 春休み海外研修 (1年生~5年生)

「点検・評価」

2019年度は分子疫学研究部が発足して11年目の年であった。2020年度の目標は、1. 終了した研究を誌上発表する、2. 食物アレルギー予防試験を継続する、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) Urashima M, Ohdaira H, Akutsu T, Okada S, Yoshida M, Kitajima M, Suzuki Y. Effect of vitamin D Supplementation on relapse-free survival among patients with digestive tract cancers: the AMATERASU randomized clinical trial. *JAMA* 2019; 321(14): 1361-9.
- 2) Momosaki R, Abo M, Urashima M. Vitamin D supplementation and post-stroke rehabilitation: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Nutrients* 2019; 11(6): 1295.
- 3) Igarashi G, Segawa T, Akiyama N, Nishino T, Ito T, Tachimoto H, Urashima M. Efficacy of Brazilian propolis supplementation for Japanese lactating women for atopic sensitization and nonspecific symptoms in their offspring: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Evid Based Complement Alternat Med* 2019; 2019: 8647205.
- 4) Imakita T, Suzuki Y, Ohdaira H, Urashima M. Colonoscopy-assisted percutaneous sigmoidopexy: a novel, simple, safe, and efficient treatment for inoperable sigmoid volvulus (with videos). *Gastrointest Endosc* 2019; 90(3): 514-20.
- 5) Yonaga H, Okada S, Akutsu T, Ohdaira H, Suzuki Y, Urashima M. Effect modification of vitamin D supplementation by histopathological characteristics on survival of patients with digestive tract cancer: post hoc analysis of the AMATERASU randomized clinical trial. *Nutrients* 2019; 11(10): 2547.
- 6) Urashima M, Mezawa H, Okuyama M, Urashima T, Hirano D, Gocho N, Tachimoto H. Primary prevention of cow's milk sensitization and food allergy by avoiding supplementation with cow's milk formula at birth: a randomized clinical trial. *JAMA Pediatr* 2019; 173(12): 1137-45.
- 7) Urashima M, Okuyama M, Akutsu T, Ohdaira H, Kaji M, Suzuki Y. Effect of vitamin D supplementation on survival of digestive tract cancer patients with low bioavailable 25-hydroxyvitamin D levels: a post hoc analysis of the AMATERASU randomized clinical trial. *Cancers (Basel)* 2020; 12(2): 347.
- 8) Akutsu T, Okada S, Hirooka S, Ikegami M, Ohdaira H, Suzuki Y, Urashima M. Effect of vitamin D on relapse-free survival in a subgroup of patients with p53 protein-positive digestive tract cancer: a *post hoc* analysis of the AMATERASU trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2020; 29(2): 406-13.

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。

1. 教育

卒前教育では妥当で効率的な医療を行える医師を養成する一環として Evidence-based Medicine 方法論教育を行っている。卒後教育は大学院教育として臨床研究の方法論および生物統計学手法の実践を中心とした教育活動を行っている。また採択された文部科学省・平成 19 年度地域医療等社会的ニーズに対応した質の高い医療人養成推進プログラム「プライマリケア現場の臨床研究者の育成」プログラムをシステムとして継続し、名称を変更した「プライマリケアのための臨床研究者育成プログラム」の運営を行っている。さらに 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」の本学の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。

2. 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 1 地域病院と 10 以上の教育診療所において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。2019 年 5 月には、臨床疫学研究部の元大学院生で、訪問研究員である本研究メンバーが、第 10 回日本プライマリ・ケア連合学会学術大会で研究成果の一部を発表し、日野原賞を受賞した。

- 2) 日本語版 Patient Centered 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。本研究では、患者複雑性を評価する PCAM の日本語版の開発を行った。

- 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、アルコールの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、Alcohol Use Disorders Identification Test 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医学生では、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、質問紙調査を行った。この結果を、カナダ・米国の状況と比較することによって日本の医学部でのLGBTに関する教育における課題を見出すことが本研究の目的である。

「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 practiceⅡ」を担当
- (2) コース医療情報・EBMⅢのユニット「Evidence-based clinical practiceⅠ」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」2019年10月19日～2020年1月25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（検定概念, 母平均の検定, 母比率の検定, 2群間の平均値の検定）
 - ④ 比率の検定（ χ^2 検定とFisher検定）, オッズ比とリスク比
 - ⑤ ノンパラメトリック検定（Wilcoxon符号順位検定とWilcoxon順位和検定）, 分散分析
 - ⑥ 回帰分析と相関係数
 - ⑦ 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) 2019年4月21日 2017年度生第5回ワークショップ（プロトコル発表会）
 - b) 2019年7月6～7日 2019年度生第1回ワークショップ（イントロダクション）
 - c) 2019年9月8日 2018年度生第4回ワーク

ショップ（プロトコル中間発表会）

- d) 2020年2月15～16日 2019年度生第2回ワークショップ（概念モデルとリサーチクエスト・質問紙セミナー）

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、データ解析を行い、論文を作成中である。またこの研究について、2019年5月に、臨床疫学研究部の元大学院生で、訪問研究員である本研究メンバーが、第10回日本プライマリ・ケア連合学会学術大会で研究成果の一部を発表し、日野原賞を受賞した。

「自記式質問紙 Patient Enablement Instrument を用いた特殊外来の評価」, 「日本語版 PCAM の開発」, 「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」については論文を投稿した。「LGBTに関する研究」については論文作成を開始した。

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) 自記式質問紙 Patient Enablement Instrument を用いた特殊外来の評価
- 3) 日本語版 PCAM の開発
- 4) 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
- 5) LGBTに関する研究

研究業績

I. 原著論文

- 1) [Yodoshi T](#), [Matsushima M](#), Taniguchi T, Kinjo S. Utility of point-of-care Gram stain by physicians for urinary tract infection in children ≤ 36 months. *Medicine (Baltimore)* 2019; 98(14): e15101.
- 2) [Kaneko M](#), Van Boven K, Takayanagi H, Kusaba T, Yamada T, [Matsushima M](#). Multicentre descriptive cross-sectional study of Japanese home visit patients: reasons for encounter, health problems and multimorbidity. *Fam Pract* 2020; 37(2): 227-33. Epub 2019 Oct 5.
- 3) [Seki M](#), Fujinuma Y, [Matsushima M](#), [Joki T](#), [Okonogi H](#), [Miura Y](#), [Ohno I](#). How a problem-based learning approach could help Japanese primary care physicians: a qualitative study. *Int J Med Educ*

2019; 10: 232-40.

- 4) Hayashi T, Matsushima M, Wakabayashi H, Bito S. Association between delivery methods for enteral nutrition and physical status among older adults. *BMC Nutr* 2020; 6: 2.
- 5) Sato T, Sato S, Yamagami H, Komatsu T, Mizoguchi T, Yoshimoto T, Takagi M, Ihara M, Koga M, Iwata H, Matsushima M, Toyoda K, Iguchi Y. D-dimer level and outcome of minor ischemic stroke with large vessel occlusion. *J Neurol Sci* 2020; 413: 116814. Epub 2020 Mar 31.

III. 学会発表

- 1) 渡邊隆将, 松島雅人, 藤沼康樹, 金子 惇, 清田実穂, 稲田美紀, 野島未穂, 重島祐介, 泉水信一郎, 増山由紀子, 長尾智子, 喜瀬守人, 村山慎一, 今藤誠俊, 平山陽子. (口頭) EMPOWER-Japan Study (Elderly Mortality Patients Observed Within the Existing Residence). 第10回日本プライマリ・ケア連合学会学術大会. 京都, 5月.
- 2) 吉田絵理子, 岡崎史子, 松島雅人. (口頭) 日本の医学生に対するLGBT当事者による授業の成果. 第10回日本プライマリ・ケア連合学会学術大会. 京都, 5月.
- 3) 吉田絵理子, 岡崎史子, 松島雅人. (口頭) 医学生のLGBTに関する知識・態度・経験の現状および授業による変化. 第51回日本医学教育学会大会. 京都, 7月. [医教育 2019; 50(Suppl.): 165]
- 4) Satoi Y, Iwata H, Matsushima M. (Poster) Predictors for emergency referrals and admissions in a primary care clinic: case-control and retrospective cohort studies. 47th NAPCRG (North American Primary Care Research Group) Annual Meeting. Toronto, Nov.
- 5) Sugiyama Y, Matsushima M, Yoshimoto H. (Poster) Validity and reliability of the Patient Centered Assessment Method and association between alcohol consumption/alcohol use disorders and patient complexity in a primary care setting: a cross-sectional study. 47th NAPCRG (North American Primary Care Research Group) Annual Meeting. Toronto, Nov.
- 6) Yoshida E, Okazaki F, Fukushima O, Matsushima M. (Poster) Cross sectional survey of education on LGBT contents in medical schools in Japan. 47th NAPCRG (North American Primary Care Research Group) Annual Meeting. Toronto, Nov.

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
講師: 畑 純一 磁気共鳴科学 画像医学

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. 小型霊長類を用いた前臨床研究プラットフォーム

近年注目の集まるiPS細胞や遺伝子治療、核酸医薬など画期的な新規治療法となる可能性を秘めた技術が開発されているが、臨床応用に至るにはヒトに近い動物モデルを用いた前臨床試験が必須である。前臨床研究では一般にげっ歯類モデルが汎用されるが、げっ歯類における治療効果と臨床試験の結果がしばしば乖離することがある。動物モデルで効果のあった新規薬剤が臨床試験を経て上市に到るものは20%にも満たないと報告もある。コモンマーモセット (*Callithrix jacchus*) は小型の霊長類であり、ヒトとの相似性、相同性を保持し、かつ小型なため飼育が比較的容易なため実験施設の制限が少ない。再生医療の前臨床研究においては、少ない細胞数で細胞移植の効果を確認できる上、新薬開発でも少量の試料で安全性・有効性の検証が可能であるというメリットを持つ。また霊長類の中では高い繁殖力を持ち、近年、実験動物中央研究所では世界初の遺伝子改変マーモセットの作出に成功し、遺伝子改変疾患モデル動物の作製が可能である事が示された。さらにゲノム編集技術の発達により、マーモセットにおいても標的遺伝子を破壊したノックアウトモデルを作製することが可能となった。この成功が引き金になって、遺伝子改変技術による神経変性疾患モデルマーモセットの作製が進められている。一方、マーモセットを用いた脳・神経系以外の臓器の疾患モデルの開発、前臨床研究に必要な基盤形成は殆どなされていない。再生能を持たない内耳および中枢側の神経の障害である感音難聴に対しては根本的な治療法が無く、一般的に人工内耳挿入術のみが有効な治療となる。感音難聴に対する治療薬の開発が待たれ

るが、我々が参加した過去の研究で、げっ歯類モデルに対する画期的な治療薬の有効性が示された (Mizutani K, et al. *Neuron* 2013)。今後、臨床応用に向けヒトに近い動物モデルを用いた前臨床試験で最適化を図る必要がある。再生医学研究部では世界に先駆けてマーモセットにおいて感音難聴を誘発し、再現性の高い前臨床動物モデルの作成を目指している。マーモセット感音難聴モデルを前臨床研究プラットフォームとして活用し、新規治療法の開発を進めている。内耳への薬剤・細胞局所投与ルートを検討するため、マーモセット側頭骨についての解剖学的検討を行った。マーモセットの内耳および耳小骨連鎖はヒトと極めて類似している一方で、内耳のサイズは周囲の構造と比べて比較的大きいことがわかった。乳突蜂巣は単洞化したブラ構造で構成されていた。これらの特徴からマーモセットモデルは特に耳後切開で後鼓室開放を用いた正円窓窩経由での内耳へ薬剤を局所投与する治療法のモデルとして適していることが示された。さらに詳細な3次元画像を得るためクライオプローブ併用7テスラMRIを用いて拡散テンソル画像を取得し、蝸牛内及び内耳道での神経走行の描出を試みた。蝸牛神経、上・下前庭神経、顔面神経の神経走行を各々追跡し、重ね合わせる事によって末梢聴器・前庭器～内耳道における各神経の走行分布を分離描出した。内耳道内で蝸牛神経が前庭神経に最も近接する部位において、蝸牛頂回転由来線維と基底回転線維の接する部分が、前庭神経と直接接していた (Kurihara S, et al. *Front Neuroanat* 2019)。

疾患 iPS 細胞研究システムとマーモセット疾患モデリングシステムは幅広い病気の研究に適用可能であり、基礎・臨床橋渡し研究に新たな戦略を提供することにより本学の研究の推進に幅広く貢献することができる。さらに本研究基盤を土台に新規治療法開発を目指した産学連携研究を加速させたい。

II. iPS 細胞を用いた遺伝性神経変性疾患の病態解析

遺伝性神経変性疾患は、希少疾患であるが、病因遺伝子の解析により神経変性の機序を解明することで、より頻度の高い孤発性神経変性疾患の根治療法開発へつなげることができる。近位筋優位遺伝性運動感覚ニューロパチー (HMSN-P: 沖縄型神経原性筋萎縮症) は、成人発症で、緩徐進行性の運動感覚神経障害を呈する常染色体優性遺伝性疾患である。約9割の症例で痛性筋痙攣が初発症状となり、60歳までに四肢近位筋の筋萎縮、深部腱反射消失、脱力が起こり、多くの症例で歩行不能・呼吸不全とな

る致死的疾患である。HMSN-Pの特徴はALSよりも運動機能障害の進行が遅く、ALSと異なり約70%の症例で四肢末梢部の異常知覚や感覚低下を認めることである。病理所見としても脊髄前角運動ニューロンに加え、後根神経節および後索にも強い変性がみられ、それらの細胞ではTDP-43含有封入体およびTFGを含む細胞質封入体が認められる。HMSN-Pの原因遺伝子TRK-fused gene (TFG)がコードするTFGタンパク質は、小胞輸送に関与していると報告されており、この機能異常が神経細胞変性の関与している可能性がある。特にTFGの機能低下による膜タンパク質輸送不全が、長い軸索を有する運動ニューロンの障害を引き起こすことを強く示唆している。我々は国立沖縄病院と共同で、同一家系のHMSN-P患者3名および非発症者3名から採取した末梢血を用いてiPS細胞を樹立し、本疾患の病態解明、新規治療法の開発を目指している。iPS細胞から分化誘導した運動ニューロンを用いて、神経細胞変性のメカニズムを明らかにするべく、ライブイメージングによる軸索輸送の定量的解析を開始した。

III. 高磁場MRIを用いた霊長類脳画像解析と技術開発

NMR (nuclear magnetic resonance: 核磁気共鳴) 現象を利用したイメージング法として、MRIによる画像技術の開発と発展により、マクロな生体情報の抽出や、げっ歯類や霊長類脳の3次元解析を達成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3次元脳地図 (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。研究加速化にむけ、我々は、理化学研究所、京都大学霊長類研究所、ジョンズ・ホプキンス大学、慶應義塾大学と連携し、本学の高磁場MRI装置 (9.4T) を用いて、霊長類の脳解剖・脳回路データを収集することで、脳画像データベースの開発を昨年度に達成した。(Sakai T, et al. *Primates* 2018) (<http://www.j-monkey.jp/BIR/index.html>)。本年度は、脳画像の解析を充実させるための技術開発として、Deep Learningを活用した脳構造の高精度セグメンテーション技術の開発 (Ito R, et al. *Neural Netw* 2019)、病理像との対比技術の開発 (Huo B, et al. *Eur J Neurosci* 2019)、また、生体情報、脳機能の可視化技術開発として、MRIによる細胞種の鑑別手法の開発 (Hata J, et al. *PLoS One* 2019)、高精度な制限組織構造解析によ

る脳虚血状態の評価 (Ohki A, et al. Magn Reson Imaging 2019), 自閉症における神経回路活動障害の検出 (Tsurugizawa T, et al. Sci Adv 2020) といった脳画像の解析をより加速させる知見の獲得や技術開発を達成した。これにより、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、基礎研究、橋渡し研究として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、講師 1 名、助教 2 名、大学院生 10 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, 首都大学東京からの再派遣), 研究補助員 1 名である。皮膚科, 内科, 外科, 小児科, 耳鼻咽喉科をはじめとする学内臨床講座のみならず、慶應義塾大学, 星薬科大学, 東京大学農学部, 京都大学霊長類研究所, 順天堂大学, 大阪大学, 新潟大学, 琉球大学, 首都大学東京, 東海大学, 愛知医科大学, 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 (Fujimoto T, et al. Sci Rep 2019, Kurihara S, et al. Front Neuroanat 2019, Ohki A, et al. Magn Reson Imaging 2019, Ito R, et al. Neural Netw 2019, Huo B, et al. Eur J Neurosci 2019, Hata J, et al. PLoS One 2019, Tsurugizawa T, et al. Sci Adv 2020)。

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小型霊長類マーモセットにおける最適な麻酔方法の検討と他覚的疼痛測定系の構築を行っている。また AMED 革新的医療技術創出拠点プロジェクトの橋渡し研究シーズ A (超音波応答性を有する内耳遺伝子治療用マイクロハイドロゲル DDS の開発) および異分野融合シーズ (経動脈投与が可能な放射線視認性を有する細胞含有ハイドロゲルファイバーの開発) の支援を受け慶應義塾大学理工学部・医学部、東京工業大学と共同で、1. 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、2. X 線不透過マイクロゲルファイバの開発を行っており、関連する特許 2 件を取得した。愛知医科大学神経内科と共同で iPS 細胞からの効率的な運動ニューロン誘導法の開

発を行っている (再生医学研究部の大学院生 岡田梨奈を派遣)。琉球大学と共同で双極性障害多発家系の患者の iPS 細胞の樹立を行い、分化誘導ニューロンにける形質解析および疾患ゲノム解析を行った。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、神経内科学講座と共同で近位筋優位遺伝性運動感覚ニューロパチー患者の 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。また、皮膚科学講座と共同で VII 型コラーゲン遺伝子変異を有する劣性栄養障害型表皮水疱症 (RDEB) に対する遺伝子治療法の開発を目指し、トランスポゾンベクターおよび CRISPR/Cas9 システムを利用して RDEB-iPS 細胞における遺伝子変異の修復を成功させた。

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) [Fujimoto T, Yamanaka S, Tajiri S, Takamura T, Saito Y, Matsumoto K, Takase K, Fukunaga S, Okano HJ, Yokoo T.](#) In vivo regeneration of interspecies chimeric kidneys using a nephron progenitor cell replacement system. *Sci Rep* 2019; 9: 6965.
- 2) [Kurihara S, Fujioka M, Hata J, Yoshida T, Hirabayashi M, Yamamoto Y, Ogawa K, Kojima H, Okano HJ.](#) Anatomical and surgical evaluation of the common marmoset as an animal model in hearing research. *Front Neuroanat* 2019; 13: 60.
- 3) [Ohki A, Saito S, Hata J, Okano HJ, Higuchi T, Fukuchi K.](#) Neurite orientation dispersion and density imaging for evaluating the severity of neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy in rats. *Magn Reson Imaging* 2019; 62: 214-9.
- 4) [Hata J, Nakashima D, Tsuji O, Fujiyoshi K, Yasutake K, Sera Y, Komaki Y, Hikishima K, Nagura T, Matsumoto M, Okano H, Nakamura M.](#) Noninvasive technique to evaluate the muscle fiber characteristics using q-space imaging. *PLoS One* 2019; 14: e0214805.
- 5) [Suzuki M, Moriya S, Hata J, Tachibana A, Senoo A, Niitsu M.](#) Development of anisotropic phantoms using wood and fiber materials for diffusion tensor imaging and diffusion kurtosis imaging. *MAGMA* 2019; 32(5): 539-47.
- 6) [Huo B, Zeater N, Lin MK, Takahashi YS, Hanada M,](#)

Nagashima J, Lee BC, Hata J, Grünert U, Miller MI, Rosa MGP, Okano H, Martin PR, Mitra PP. Continuity between koniocellular layers of dorsal lateral geniculate and inferior pulvinar nuclei in common marmosets. *Eur J Neurosci* 2019; 50(12): 4004-17.

7) Ito R, Nakae K, Hata J, Okano H, Ishii S. Semi-supervised deep learning of brain tissue segmentation. *Neural Netw* 2019; 116: 25-34.

8) Tsurugizawa T, Tamada K, Ono N, Karakawa S, Kodama Y, Debacker C, Hata J, Okano H, Kitamura A, Zalesky A, Takum T. Awake functional MRI detects neural circuit dysfunction in a mouse model of autism. *Sci Adv* 2020; 6(6): eaav4520.

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

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幅広く取り扱う研究部である。

また、本研究部では、情報通信網と接続するウェアラブルデバイスなどの開発を手掛けるほか、人々の健康管理、救急現場、病院間ネットワーク、慢性期医療としてのリハビリテーションと介護など、幅広い分野で ICT 医療を実践するための研究開発を行っている。

ICT の利活用により日本の医療の質を向上させること、医療従事者の負担を軽減しながら患者にとって満足度の高い医療サービスを提供すること、そして最終的には一つでも多くの命が救われ、誰もが健康的に生涯をまっとうできるようになること、これらが本研究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行くかの判断のサポートとして用いられる。今後、病院との連携を目指した開発を行っている。

III. IoT 開発（スマートフォンで血圧計等）

ビッグ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験まで行うことにより、国内の医療産業の発展に寄与することを最終目的にしている。

VI. ICT 医療導入

ICTの医療導入に関する様々な研究を行っている。看護業務、介護業務の様々な観点でICTを用いれば業務効率が改善されると言われており、実際に使用されている。

VII. ロボットを用いた医学的影響

Pepperを用いて、ロボットと人との対話に関する研究も行っている。ロボットをみて、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研究部で研究を実施している。PHSから携帯（スマートフォン）に変更を含めたICT医療の推進を実施するためにICT推進会議が発足し、無事に2015年に導入を実施し、現在も様々な問題を解決しながら、大学の運営をサポートしている。

また、携帯電話の医療機器に対する影響に関しても研究を実施し、論文にまとめているところである。さらに、大学の理事会で承認を受けているICTロードマップに従い看護部におけるスマートフォン医療活用研究や、病院におけるICTの導入実施のための機器の構成や費用対効果の研究、ICTを用いた栄養学、ICTを用いたウェアラブルの開発、脳卒中・救急医療現場におけるICTの導入の予後や費用対効果等の取り組みをしている。

2019年度は、ICT医療の研究評価を始め、病院への効率のいいICTの導入やウェアラブルの開発を現実化、看護業務の効率化実施、脳卒中・救急医療現場のICT医療の研究実施等の構想フェーズから実施フェーズに移しながら研究の推進を実施していくことを目標としている。また、AIも国の国策になりさらに、それにも対応した新たな取り組みを開始する。ICTを用いた医療の最適化などにも取り組み、医療の質の向上や医療費の削減につながる研究を実施する。さらに、日本の国策からも今後様々なICT医療が進んでいくことが予想されて、様々な研究課題を実施することが必要と考え、ひとつひとつを検討し日本でのICT医療の拠点になれるように進めて行きたい。

研究業績

III. 学会発表

- 1) 竹下康平. イノベティブ開発を成功させる実践的戦略～オープンデータを徹底活用した開発計画～. 第3回医療機器 未来研究会. 東京, 12月.
- 2) 竹下康平. 病院へのスマホ導入～実運用と新たな挑戦～. 第2回医療IT EXPO [東京]. 千葉, 10月.
- 3) 太田修司, 武田 聡, 大塚洋平, 佐藤浩之, 坂野哲平, 竹下康平, 高尾洋之. Bystanderをサポートするための一般市民に対するスマートフォン用救命補助アプリ「MySOS」導入の試み. 第22回日本臨床救急医学会総会・学術集会. 和歌山, 5月.
- 4) 高尾洋之, 竹下康平, 武田 聡, 安留秀起, 藤田浩二, 山口智由, 島 幸宏, 脇田佳典, 野々木宏, 加藤正哉. 脳卒中筋梗塞に対するモバイルアプリ Join-Triageの開発と救急隊病院間情報連携. 第22回日本臨床救急医学会総会・学術集会. 和歌山, 5月.

基盤研究施設

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
教授：鐘ヶ江裕美	遺伝子治療, 分子ウイルス学
准教授：岩瀬 忠行	細菌学, 微生物人類学, 研究計画法
講師：池田 恵一	分子細胞生物学, 内分泌学
講師：大野 裕司	内分泌薬理
講師：秋山 暢丈	免疫学

教育・研究概要

I. 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、特にグリオーマは難治性の疾患であるが近年遺伝子変異の解析などにより治療のターゲットとなる標的分子候補が次々と同定されている。NAMPTはNAD⁺合成サルベージ経路の律速酵素であり、ニコチンアミドをニコチンアミドモノヌクレオチドに変換、変換されたニコチンアミドモノヌクレオチドは最終的にNAD⁺に代謝され、各種の脱水素酵素の補酵素として機能する。NAMPTの上昇は脳腫瘍の増殖と関連し、NAMPTの制御が直接、放射線療法や化学療法の補助療法となり得るためショートヘアピン型干渉RNAを用いて脳腫瘍細胞株でNAMPT発現を抑制した株を樹立し性質を調べた。その結果、NAMPT抑制単独では細胞増殖を遅らせ放射線感受性を上昇させるものの効果は一時的なものでありグリオーマの標準治療薬テモゾロミドへの感受性には変化を与えなかった。これには他のサルベージ経路の関与が関連していた。NAMPT発現抑制効果を増強するシステムを構築中である。

II. 液体クロマトグラフィー高分解能質量分析 (LC-UHRMS) による安定同位体標識 d7 コレステロールを用いた細胞流出コレステロール絶対定量法の開発

心血管イベントの発生率は、HDLコレステロールレベルよりもコレステロール流出容量 (CEC) に反比例する。このため心血管疾患のリスクを評価する場合は重要な指標の一つに成る。従来法は放射性

同位元素 (RI) 標識したコレステロールを利用して測定されているが、ここでは代替法として安定同位体標識 d7 コレステロールを用いて更に高感度・高精度のCEC測定法を確立した。更に本法とRIおよび蛍光標識化合物を用いた既存の測定法で細胞および患者血清中のCEC測定を実施し各々の相関関係を調べた。その結果本法は蛍光法よりもRI法と強い相関関係を示した。今後はRI法の代替法として利用可能な有用な手法と成り将来の臨床研究に大いに貢献できる分析手法に成ると思われる。

III. ヒト歯肉線維芽細胞および歯根膜細胞に対する禁煙に対する炎症反応の影響

ヒトの歯肉線維芽細胞と歯根膜細胞の喫煙 (ニコチン刺激中) の炎症反応と、禁煙時 (ニコチン刺激中断) の修復期間の影響について検討した結果、ニコチン刺激後では両方の細胞でIL-6産生が有意に増加したのに対して、ニコチン中断後には有意に減少した。走査電顕で観察するとニコチン刺激によって細胞膜の表面は多数の陥凹が認められた。これらのことから、喫煙時には細胞に悪影響を与えるが、禁煙による細胞修復効果の可能性が示唆された。

IV. 動物組織の化学固定試料の凍結置換固定法

急速凍結置換固定法は、通常新鮮組織を急速凍結したものについて凍結置換固定を行うものであるが、我々は動物組織についてグルタルアルデヒドで化学固定したのちそれを液体窒素で冷却した凍結寸前のイソペンタンに浸漬することによって急速凍結を行い、-80℃にした2% OsO₄・アセトンにて凍結置換固定を行った。その結果、通常のグルタルアルデヒド・OsO₄で二重固定したものと比較して、ミトコンドリアの基質の電子密度が高く、クリステの二重膜の間隔が狭くなっており、さらにギャップ結合の構造が全く異なっており、これはおそらく凍結置換固定法の固定効果が強いためと考えられる。

V. ウイルス肝炎関連の研究

1. 高度な肝障害あるいは肝不全を惹起させた超免疫不全マウスにヒト脂肪組織由来幹細胞を移植し、ヒト肝細胞への分化や定着を研究している。

2. 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 (ヒト化肝臓キメラマウス) に肝炎ウイルスを感染させ、新規薬物の抗ウイルス効果、ウイルス排除後の肝細胞内微細構造などの研究を行っている。

3. 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、慢性化する機序を検討している。

4. C型慢性肝炎の直接作用型抗ウイルス剤における血中薬物濃度と single nucleotide polymorphisms (SNPs) の関連性と薬剤性肝障害の検討を行った。また DAA 耐性ウイルスの解析も行った。

5. 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。

6. 肝硬変患者の呼気成分を解析することで、特定の物質が慢性肝疾患の病期と関連していることが示唆された(内科学講座(消化器・肝臓内科)との共同研究)。

7. 新規に開発された自動嗅覚能測定機器について、臨床応用へ向けて改良を重ねて実用性を検証している(耳鼻咽喉科, 内科学講座(神経内科), および島津製作所との共同研究)。

8. 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実用化に向けて検討している(内科学講座(消化器・肝臓内科), 富士通研究所との共同研究)。

VI. 遺伝子治療用ウイルスベクターの開発

ウイルスベクターを用いた遺伝子治療では、安全性が高く、遺伝子導入効率の高いウイルスベクターおよび遺伝子導入法の開発は重要である。本研究では、肝がんへの移行リスクの高い B 型肝炎の完治を目指して、B型肝炎原因ウイルス HBV に対するゲノム編集による遺伝子治療法を開発する。本研究遂行のために、肝臓への遺伝子導入効率の高いアデノウイルスベクター (AdV) を用いて、肝臓細胞特異的プロモーターであるアルブミンプロモーター、部位特異的組換え酵素 Cre を組み合わせた、「短期間高度 Cas9 発現システム」を構築し、本システムは安全性の高いゲノム編集による遺伝子治療法として有用性が高いと考えられた。

VII. *Lactobacillus rhamnosus* の迅速な同定と定量のための標的特異的定量 PCR の開発

L. rhamnosus はグラム陽性の桿菌であり、腸の健康を維持するためのプロバイオティクスとして一般的に使用されている。最近、菌血症を引き起こす可能性が示唆されており、その検証のために 16S rDNA 遺伝子のシーケンス解析や生化学的手法等を用いたサーベイランスが行われている。しかしながら現在の手法では、標的を定量化できず、また偽陽性・偽陰性の結果をもたらす可能性が懸念されている。本研究では、16S rDNA にごく僅かに存在する

L. rhamnosus に特徴的な塩基配列に対し、TaqMan MGB probe を設計し、正確かつ再現性の高い *L. rhamnosus* の種特異的定量 PCR 法を開発した。

VIII. Urocortin (UCN) III の細胞保護作用に関する検討

UCN ファミリーペプチドは、これまでに様々な細胞において保護作用を有することが報告されているが、これまでの結果に加えて、現在は、糖尿病で問題となる膵 β 細胞への作用に関して検討を行っている。膵 β 細胞に対する有害環境としては、高血糖負荷、酸化ストレスあるいは、インスリン分泌抑制を引き起こすニコチンへの暴露を想定して UCN III 投与によりその作用から保護することが可能か否かを検討している。まず手始めにこれらの環境下に膵 β 細胞株である MIN6 あるいは、 β TC6 を用いてインスリン分泌を指標として検討を行った。その結果、高血糖下においては、UCN III によりさらにインスリン分泌の更新を認め、ニコチン負荷の下では、ニコチンによるインスリン分泌の抑制を回復させる効果を認めた。

「点検・評価」

1. 施設

本年度は分子細胞生物と分子遺伝に分かれていた基盤研究施設が併合された最初の年度となった。本年度の登録者は 168 人(うち医師・研究者 142 人)、受託件数は微細形態学研究関連 243 件、生化学関連 1 件、塩基配列解析 10,064 件、シーケンス受託 7,821 件、次世代シーケンス解析 8 件、セルソート 24 件、gene scan832 件であった。

併合後も本学の教職員や大学院生が登録することによって年度を通して施設を何回も利用できるシステムや微細形態の撮影や質量分析など生化学関連の測定、核酸解析の受託、などのシステムは残し、大学基礎研究の相談窓口を設置するなど支援体制の強化を行った。大学院の共通カリキュラム(形態学研究法、バイオインフォマティクス研究法)、学部学生の実習・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。広い分野での研究に対応できるスタッフのメンバーが増えたため併合による効果は大きかったと判断する。

2. 研究

安定同位体標識 d7 コレステロールを用いた細胞流出コレステロール絶対定量法の開発においては、従来の RI 法の代替法として利用可能な有用な手法になると考えられる。

ヒト歯肉線維芽細胞および歯根膜細胞に対する禁煙に対する炎症反応について、生化学的および微細形態学的に喫煙状態では炎症反応が生じることが確かめられ、さらに禁煙することによってその炎症反応が抑制されることが示唆された。

化学固定後に急速凍結・凍結置換固定法を施すことによって、新鮮組織を急速凍結・凍結置換固定法を行ったものと同程度の良好な電子顕微鏡画像を得ることができた。

ウイルス肝炎関連の研究において、中堅・若手の臨床研究の支援を果たすべく“Middle Man”(発起・促進・橋渡し・支援する人間)として、また研究デザイン・データ解析/解釈・論文作成等の具体的な相談・支援においても継続的に活動している。

「短期間高度 Cas9 発現システム」は安全性の高いゲノム編集による遺伝子治療法として有用性が高いと考えられた。

L. rhamnosus の迅速な同定と定量のために開発された標的特異的定量 PCR 法は正確かつ再現性が高いことがわかった。

UCN III の細胞保護作用に関して、高血糖下において UCN III によりさらにインスリン分泌の更新を認め、ニコチン負荷の下では、ニコチンによるインスリン分泌の抑制を回復させる効果を認めた。

本年度も多くの学生・大学院生や医師・教員が施設を利用した。施設では外科学講座からの大学院生が乳がんの石灰化のメカニズムの解明を進めている。他大学の学生・大学院生の指導も行い海外で発表させ、タイ国のシンクロトン光研究所の国際シンポジウムを開催に協力した。また社会的貢献として動物の密輸取引を阻止するために絶滅危惧種原種であるスローロリスのゲノム調査を東南アジア諸国と進めている。

3. 教育

本年度、教育に関して学部および大学院共に積極的に参加した。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」、 「分子から生命へ実習」、コース基礎医科学Ⅱの講義(ユニット「感覚器系」、 「内分泌系」、 「泌尿器系」) およびユニット「形態系実習(組織)」、3年生のコース臨床基礎医科学のユニット「免疫と生体防御」、 「ウイルスと感染」、 「細菌・真菌と感染」の講義や「免疫学実習」、 「細菌学実習」、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」のモデュレーター、テュートリアルやコース研究室配属(参加者3名)、4年生のコース臨床医学Ⅰのユニット「肝・胆・膵(臨Ⅰ)」な

どの教育に積極的に参加している。大学院では形態学的研究法(参加者14名)やバイオインフォマティクス研究法(参加者15名)、がんゲノム医療など共通カリキュラムの演習も担当した。看護学科、看護専門学校等においても免疫学、微生物学、薬理学などの講義を行っている。

研究業績

I. 原著論文

- 1) [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.
- 2) Shimizu T, Miyazaki O, [Iwamoto T](#), [Usui T](#), [Sato R](#), [Hiraishi C](#), [Yoshida H](#). A new method for measuring cholesterol efflux capacity uses stable isotope-labeled, not radioactive-labeled, cholesterol. J Lipid Res 2019; 60(11): 1959-67.
- 3) [Oguro A](#), Shigeta T, Machida K, Suzuki T, [Iwamoto T](#), [Matsufuji S](#), Imataka H. Translation efficiency affects the sequence-independent +1 ribosomal frameshifting by polyamines. J Biochem 2020 Mar 17. [Epub ahead of print]
- 4) Nozaki A, Atsukawa M, Kondo C, Toyoda H, Chuma M, Nakamuta M, Uojima H, Takaguchi K, Ikeda H, Watanabe T, Ogawa S, Itokawa N, Arai T, Hiraoka A, Asano T, Fujioka S, Ikegami T, Shima T, Ogawa C, Akahane T, Shimada N, Fukunishi S, [Abe H](#), [Tsubota A](#), Genda T, Okubo H, Mikami S, Morishita A, Moriya A, Tani J, Tachi Y, Hotta N, Ishikawa T, Okanoue T, Tanaka Y, Kumada T, Iwakiri K, Maeda S; KTK49 Liver Study Group. The effectiveness and safety of glecaprevir/pibrentasvir in chronic hepatitis C patients with refractory factors in the real world: a comprehensive analysis of a prospective multicenter study. Hepatol Int 2020; 14(2): 225-38.
- 5) Toyoda H, Atsukawa M, Watanabe T, Nakamuta M, Uojima H, Nozaki A, Takaguchi K, Fujioka S, Iio E, Shima T, Akahane T, Fukunishi S, Asano T, Michitaka K, Tsuji K, [Abe H](#), Mikami S, Okubo H, Okubo T, Shimada N, Ishikawa T, Moriya A, Tani J, Morishita A, Ogawa C, Tachi Y, Ikeda H, Yamashita N, Yasuda S, Chuma M, Tsutsui A, Hiraoka A, Ikegami T, Genda T, [Tsubota A](#), Masaki T, Iwakiri K, Kumada T, Tanaka Y, Okanoue T. Marked heterogeneity in the diagnosis of compensated cirrhosis of patients with chronic hepatitis C virus infection in a real-world

- setting : a large, multicenter study from Japan. *J Gastroenterol Hepatol* 2020 Jan 16. [Epub ahead of print]
- 6) Okubo T, Atsukawa M, [Tsubota A](#), Yoshida Y, Arai T, Iwashita AN, Itokawa N, Kondo C, Iwakiri K. Relationship between serum vitamin D level and sarcopenia in chronic liver disease. *Hepatol Res* 2020; 50(5) : 588-97. Epub 2020 Jan 22.
 - 7) Atsukawa M, [Tsubota A](#), Takaguchi K, Toyoda H, Iwasa M, Ikegami T, Chuma M, Nozaki A, Uojima H, Hiraoka A, Fukunishi S, Yokohama K, Tada T, Kato K, [Abe H](#), Tani J, Okubo H, Watanabe T, Hattori N, Tsutsui A, Senoh T, Yoshida Y, Okubo T, Itokawa N, Nakagawa-Iwashita A, Kondo C, Arai T, Michitaka K, Iio E, Kumada T, Tanaka Y, Takei Y, Iwakiri K. Analysis of factors associated with the prognosis of cirrhotic patients who were treated with tolvaptan for hepatic edema. *J Gastroenterol Hepatol* 2019 Dec 27. [Epub ahead of print]
 - 8) [Saeiki C](#), [Takano K](#), [Oikawa T](#), [Aoki Y](#), [Kanai T](#), [Takakura K](#), [Nakano M](#), [Torisu Y](#), [Sasaki N](#), [Abo M](#), [Matsuura T](#), [Tsubota A](#), [Saruta M](#). Comparative assessment of sarcopenia using the JSH, AWGS, and EWGSOP2 criteria and the relationship between sarcopenia, osteoporosis, and osteosarcopenia in patients with liver cirrhosis. *BMC Musculoskelet Disord* 2019; 20(1) : 615.
 - 9) Arai T, Atsukawa M, [Tsubota A](#), Kawano T, Koeda M, Yoshida Y, Tanabe T, Okubo T, Hayama K, Iwashita A, Itokawa N, Kondo C, Kaneko K, Kawamoto C, Hattori T, Emoto N, Iio E, Tanaka Y, Iwakiri K. Factors influencing subclinical atherosclerosis in patients with biopsy-proven nonalcoholic fatty liver disease. *PLoS One* 2019; 14(11) : e0224184.
 - 10) [Takano K](#), [Saeiki C](#), [Oikawa T](#), [Hidaka A](#), [Mizuno Y](#), [Ishida J](#), [Takakura K](#), [Nakano M](#), [Torisu Y](#), [Amano K](#), [Ishikawa T](#), Zeniya M, [Tsubota A](#), [Saruta M](#). IgM response is a prognostic biomarker of primary biliary cholangitis treated with ursodeoxycholic acid and bezafibrate. *J Gastroenterol Hepatol* 2020; 35(4) : 663-72. Epub 2019 Dec 11.
 - 11) Toyoda H, Atsukawa M, Watanabe T, Nakamuta M, Uojima H, Nozaki A, Takaguchi K, Fujioka S, Iio E, Shima T, Akahane T, Fukunishi S, Asano T, Michitaka K, Tsuji K, [Abe H](#), Mikami S, Okubo H, Okubo T, Shimada N, Ishikawa T, Moriya A, Tani J, Morishita A, Ogawa C, Tachi Y, Ikeda H, Yamashita N, Yasuda S, Chuma M, Tsutsui A, Hiraoka A, Ikegami T, Genda T, [Tsubota A](#), Masaki T, Tanaka Y, Iwakiri K, Kumada T. Real-world experience of 12-week direct-acting antiviral regimen of glecaprevir and pibrentasvir in patients with chronic hepatitis C virus infection. *J Gastroenterol Hepatol* 2020; 35(5) : 855-61. Epub 2019 Nov 19.
 - 12) [Kato K](#), Shimada N, Atsukawa M, [Abe H](#), Itokawa N, [Matsumoto Y](#), [Agata R](#), [Tsubota A](#). Single nucleotide polymorphisms associated with elevated alanine aminotransferase in patients receiving asunaprevir plus daclatasvir combination therapy for chronic hepatitis C. *PLoS One* 2019; 14(7) : e0219022.
 - 13) Ikeda H, Watanabe T, Atsukawa M, Toyoda H, Takaguchi K, Nakamuta M, Matsumoto N, Okuse C, Tada T, Tsutsui A, Yamashita N, Kondo C, Hayama K, Kato K, Itokawa N, Arai T, Shimada N, Asano T, Uojima H, Ogawa C, Mikami S, Ikegami T, Fukunishi S, Asai A, Iio E, [Tsubota A](#), Hiraoka A, Nozaki A, Okubo H, Tachi Y, Moriya A, [Oikawa T](#), [Matsumoto Y](#), Tsuruoka S, Tani J, Kikuchi K, Iwakiri K, Tanaka Y, Kumada T. Evaluation of 8-week glecaprevir/pibrentasvir treatment in direct-acting antiviral-naïve noncirrhotic HCV genotype 1 and 2infected patients in a real-world setting in Japan. *J Viral Hepat* 2019; 26(11) : 1266-75.
 - 14) Toyoda H, Atsukawa M, Uojima H, Nozaki A, Tamai H, Takaguchi K, Fujioka S, Nakamuta M, Tada T, Yasuda S, Chuma M, Senoh T, Tsutsui A, Yamashita N, Hiraoka A, Michitaka K, Shima T, Akahane T, Ito-bayashi E, Watanabe T, Ikeda H, Iio E, Fukunishi S, Asano T, Tachi Y, Ikegami T, Tsuji K, [Abe H](#), Kato K, Mikami S, Okubo H, Shimada N, Ishikawa T, [Matsumoto Y](#), Itokawa N, Arai T, [Tsubota A](#), Iwakiri K, Tanaka Y, Kumada T. Trends and efficacy of interferon-free anti-hepatitis C virus therapy in the region of high prevalence of elderly patients, cirrhosis, and hepatocellular carcinoma : a real-world, nationwide, multicenter study of 10 688 patients in Japan. *Open Forum Infect Dis* 2019; 6(5) : ofz185.
 - 15) Atsukawa M, [Tsubota A](#), Toyoda H, Takaguchi K, Nakamuta M, Watanabe T, Michitaka K, Ikegami T, Nozaki A, Uojima H, Fukunishi S, Genda T, [Abe H](#), Hotta N, Tsuji K, Ogawa C, Tachi Y, Shima T, Shimada N, Kondo C, Akahane T, Aizawa Y, Tanaka Y, Kumada T, Iwakiri K. The efficacy and safety of glecaprevir plus pibrentasvir in 141 patients with severe renal impairment : a prospective, multicenter study. *Aliment Pharmacol Ther* 2019; 49(9) : 1230-41.
 - 16) Atsukawa M, [Tsubota A](#), Toyoda H, Takaguchi K, Nakamuta M, Watanabe T, Tada T, Tsutsui A, Ikeda

- H, Abe H, Kato K, Uojima H, Ikegami T, Asano T, Kondo C, Koeda M, Okubo T, Arai T, Iwashita-Nakagawa A, Itokawa N, Kumada T, Iwakiri K. Efficacy and safety of ombitasvir/paritaprevir/ritonavir and ribavirin for chronic hepatitis patients infected with genotype 2a in Japan. *Hepatol Res* 2019; 49(4) : 369-76.
- 17) Mostafa D, Takahashi A, Yanagiya A, Yamaguchi T, Abe T, Kureha T, Kuba K, Kanegae Y, Furuta Y, Yamamoto T, Suzuki T. Essential functions of the CNOT7/8 catalytic subunits of the CCR4-NOT complex in mRNA regulation and cell viability. *RNA Biol* 2020; 17(3) : 403-16.
- 18) Saito T, Kuma A, Sugiura Y, Ichimura Y, Obata M, Kitamura H, Okuda S, Lee HC, Ikeda K, Kanegae Y, Saito I, Auwerx J, Motohashi H, Suematsu M, Soga T, Yokomizo T, Waguri S, Mizushima N, Komatsu M. Autophagy regulates lipid metabolism through selective turnover of NCoR1. *Nat Commun* 2019; 10(1) : 1567.
- 19) Yokoyama-Mashima S, Yogowasa 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 apoptotic induction in liver cancer. *Cancer Lett* 2019; 451 : 100-9.
- 20) Okai C, Itani Y, Furuta A, Mizunoe Y, Iwase T. Rapid identification and quantification of *Lactobacillus rhamnosus* by real-time PCR using a TaqMan probe. *Jpn J Infect Dis* 2019; 72(5) : 323-5.
- ### Ⅲ. 学会発表
- 1) Manome Y. (Invited Speaker) Risk assessment and control of new agent on human body. The 1st SLRI-TDU Symposium, the 1st SLRI-DLC Industry Association Symposium Materials. Chonburi, Dec.
- 2) 馬目佳信. (特別講演 2) 抗甲状腺モノクローナル抗体 JT-95 の基礎と臨床応用. 第 52 回日本内分泌外科学会学術大会. 東京, 10 月.
- 3) 立花利公, 齊藤英希, 菊池恵美, 竹村友希, 馬目佳信. (ポスター) 超高分解能走査型電子顕微鏡 (Regulus 8100) の紹介. 第 136 回成医会総会. 東京, 10 月.
- 4) 馬目佳信. (宿題報告) 甲状腺乳頭がんを認識するモノクローナル抗体の性質と応用. 第 136 回成医会総会. 東京, 10 月.
- 5) Saito K, Manome Y, Hiratuka M, Honda H, Ohgoe Y, Sato K, Hirakuri K. Evaluation of Zn elution from Zn-DLC as biomaterial. 30th International Conference on Diamond and Carbon Materials. Seville, Sept.
- 6) 齋藤一拓, 藤岡宏樹, 馬目佳信, 平塚傑工, 本田宏志, 大越康晴, 佐藤慶介, 平栗健二. (ポスター) 生体内における Zn 溶出型 DLC 膜の骨形成促進効果. 第 58 回日本生体医工学会大会. 宜野湾, 6 月.
- 7) 下山 雪, 小野寺修, 藤井慎也, 森口秀樹, 辻岡正憲, 藤岡宏樹, 馬目佳信, 平栗健二. (ポスター) DLC の膜物性と生体特性の相関性. 第 58 回日本生体医工学会大会. 宜野湾, 6 月.
- 8) 小野寺修, 藤井慎也, 森口秀樹, 辻岡正憲, 藤岡宏樹, 馬目佳信, 平栗健二. (ポスター) ダイヤモンド状炭素薄膜の膜物性と抗菌特性の相関性. 第 58 回日本生体医工学会大会. 宜野湾, 6 月.
- 9) 浅野友希, 菊池恵美, 齊藤英希, 馬目佳信, 立花利公. (ポスター) 細胞組織のグルタルアルデヒド固定組織の凍結置換固定法 2. 日本顕微鏡学会第 75 回学術講演会. 名古屋, 6 月.
- 10) 齋藤一拓, 木寺俊太, 藤岡宏樹, 馬目佳信, 平塚傑工, 坪井仁美, 中森秀樹, 本田宏志, 大越康晴, 佐藤慶介, 平栗健二. (口頭) 生体内における Zn-DLC の Zn 溶出過程. 第 66 回応用物理学会春季学術講演会. 東京, 2019 年 3 月.
- 11) Wu C, Iwamoto T, Akiyama K, Miyajima T, Igarashi J, Hossain MA, Eto Y. (Oral) Combination of LysoSM, 7-KC and bile acid W-408 for diagnosis of Japanese patients with Niemann-Pick disease type C. 第 61 回日本小児神経学会学術集会. 名古屋, 5 月.
- 12) Wu C, Iwamoto T, Akiyama K, Miyajima T, Igarashi J, Hossain MA, Saito R, Eto Y. (Oral) Combination of lysosphingomyelin, 7-ketocholesterol and bile acid-408 for diagnosis of Niemann Pick disease type C by MS/MS. 第 61 回日本先天代謝異常学会総会. 秋田, 10 月.
- 13) Wu C, Iwamoto T, Hossain MA, Akiyama K, Igarashi J, Miyajima T, Saito R, Eto Y. (Poster) An update on biomarkers of 7-ketocholesterol, lysosphingomyelin, bile acid-408 and glucosylsphingosine for Niemann-Pick disease type C. 16th Annual WORLD-Symposium. Orlando, Feb.
- 14) 与五沢真吾, 岩本武夫, 柳澤裕之. (口頭) ヒト大腸がん由来 HT29 細胞の放出する細胞外分泌小胞が細胞移動に与える影響. 第 90 回日本衛生学会学術総会. 盛岡, 3 月. (誌上開催)
- 15) Atsukawa M, Tsubota A, Toyoda H, Takaguchi K, Nakamuta M, Watanabe T, Ikeda H, Yamashita N, Michitaka K, Hiraoka A, Ikegami T, Nozaki A, Uojima H, Fukunishi S, Asai A, Genda T, Abe H, Kato K, Hotta N, Tsuji K, Ogawa C, Tachi Y, Shima T, Shimada N, Kondo C, Itokawa N, Hayama K, Arai T, Okubo T, Yoshida Y, Iwashita A, Akahane T, Ishika-

wa T, Aizawa Y, Tanaka Y, Iio E, Kumada T, Iwakiri K. (Poster) Efficacy and safety of glecaprevir/pibrentasvir in patients with severe renal impairment in Japan: a prospective, multicenter study (KTK 49 Liver Study Group). The International Liver Congress 2019. Vienna, Apr.

- 16) 加藤慶三, 安部 宏, 坪田昭人. (シンポジウム 10: 肝硬変の診断と治療の最前線) 肝性脳症に対する rifaximin 使用例の予後の検討. 第 105 回日本消化器病学会総会. 金沢, 5 月.
- 17) 河野惟道, 厚川正則, 肥田 舞, 吉田祐士, 大久保知美, 新井泰央, 岩下 愛, 糸川典夫, 近藤千紗, 加藤慶三, 島田紀朋, 坪田昭人, 岩切勝彦. (口頭) NAFLD 患者の vitamin D 代謝の特徴~vitamin D 介入試験の結果も含めて~. 第 55 回日本肝臓学会総会. 東京, 5 月.
- 18) 立花利公. (顕微鏡技術チュートリアル: 電子顕微鏡観察のための生物試料作製法の基礎とトラブルシューティング) 動物試料について. 日本顕微鏡学会第 75 回学術講演会. 名古屋, 6 月.
- 19) 立花利公, 五十嵐 (武内) 寛子, 沼部幸博. (ポスター) ヒト歯肉線維芽細胞および歯周靭帯細胞に対する禁煙に対する喫煙炎症反応の影響. 日本顕微鏡学会第 62 回シンポジウム. さいたま, 11 月.
- 20) Takeuchi-Igarashi H, Kubota S, Tachibana T, Numabe Y. (Poster) Matrix remodeling response of human periodontal tissue towards fibrosis upon nicotine exposure. Global Symposium on Challenges and Solutions of Periodontal and Implant Therapy. Taipei, Nov.

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。原虫が宿主に感染した後の感染動態を経時的に解析するために、レポーター遺伝子であるルシフェラーゼ遺伝子と enhanced green fluorescent protein (EGFP) 遺伝子を導入したベクターステージ虫体を作成した。今後、この組換え原虫を用いた *in vivo* イメージング解析を通じて、原虫の宿主体内での感染動態解析やワクチン候補分子の評価実験などを展開する予定である。

II. コモンマーモセットの術後悪心嘔吐 (Post Operative Nausea and Vomiting: PONV) に関する研究

コモンマーモセット *Callithrix jacchus* は、ヒトとの遺伝学的相同性が高く、高度な社会性をもつ小型霊長類である。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。我々はこれまでに多変量解析によってマーモセットにおける PONV のリスク因子の探索を行い、吸入麻酔、長時間の全身麻酔などで有意に嘔吐しやすくなることを見出した。さらに、嘔吐のコントロールを目的として、ニューロキニン 1 受容体拮抗薬であるクエン酸マロピタントを加えた麻酔プロトコルを検討した。その結果、術前のマロピタント投与により、注射麻酔と吸入麻酔いずれにおいても有意に嘔吐を抑制することが明らかになった (第 66 回日本実験動物学会総会ポスター発表)。引き続き異なる

機序の制吐剤について検討を継続している。

Ⅲ. アミノ酸摂取量の調整によるマラリア制御の可能性

マラリアは最も重要な寄生虫感染症の1つであり、薬剤耐性株の出現などから、この疾病に対する新規の予防・治療法の確立が強く望まれている。マラリア原虫は大部分のアミノ酸生合成経路を欠損しており、増殖に必要なアミノ酸の一部を感染宿主の血漿から得ている。宿主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としても使用される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、ギムザ染色を施したマウスの血液塗抹について、蛍光顕微鏡を用いて丁寧に観察したところ、イソロイシン欠損食群において、赤血球の直径が小型化していることを見出した。一方で、イソロイシン不含培養液を用いて熱帯熱マラリア原虫を培養したところ、同様の変化は認められなかった。これらは、イソロイシン欠損食の投与が赤血球の成熟過程に影響し、赤血球が小型化した結果、感染宿主に脳性マラリアトランス能が付与された可能性を示唆する。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赤血球の大きさ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。2019年度の実験動物研究施設利用登録者は、臨床系23講座、基礎系15講座、総合医科学研究センター15部門等からあわせて868名（2020年3月31日時点）であり、前年度と比べて約60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。嘉穂洋陸施設長の指示のもと、櫻井達也講師が中心となって、高性能in vivoイメージング機器群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・実験室のスペースの更なる有効活用を推し進め、施設の高機能化を図っている。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6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ただくことが望まれる。

また、当施設専任教員は、獣医学の専門知識を有する委員として本学動物実験委員会の運営に参画し、動物実験委員長の統轄下に、本学動物実験規程に基づいて行われる動物実験教育訓練および動物実験計画書審査の講師・審査員を担当した他、随時、動物実験計画申請者からのコンサルテーションに応じた。

3. 研究

研究概要に示したように、施設教職員が各々の専門領域の下で研究活動を展開した。また、施設利用者との共同研究も積極的に行い、学会発表等を行った。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Kawahata K, Cordeiro IR, Ueda S, Sheng G, Moriyama Y, Nishimori C, Yu R, Koizumi M, Okabe M, Tanaka M. Evolution of the avian digital pattern. Sci Rep 2019; 9(1): 8560.

III. 学会発表

- 1) 小泉 誠, 牟田佳那子, 太田裕貴, 岡野ジェイムス洋尚. (ポスター) コモンマーモセットにおける術後悪心嘔吐傾向と予防法の検討. 第66回日本実験動物学会総会. 福岡, 5月. [第66回日本実験動物学会総会抄録集 2019: 118]
- 2) 山崎愛理沙, 中村達朗, 宮部貴子, 平田暁大, 井上理香子, 小林幸司, 宮崎悠介, 石上暁代, 兼子明久, 小泉 誠, 太田裕貴, 岡野ジェイムス洋尚, 村田幸久. (ポスター) マーモセット消耗症候群における尿中脂質代謝産物の産生プロファイル. 第66回日本実験動物学会総会. 福岡, 5月. [第66回日本実験動物学会総会抄録集 2019: 33]

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

子宮内膜がん細胞 Ishikawa は, プロテアソーム阻害剤 Epoxomicin (EXM) に対して耐性を獲得 (Ishikawa/EXM) することで EMT を誘発し, miR200 の発現低下に伴い ZEB1 発現を誘導し E-cadherin の発現が消失した。このことは, Ishikawa/EXM に miR200 を導入することで, ZEB1 の発現が抑制され E-Cadherin の発現が回復したことから明らかであった。Ishikawa/EXM は dual specificity protein phosphatase 6 (DUSP6) の発現が消失し, ERK1/2 のリン酸化が亢進していた。ERK1/2 のリン酸化亢進により FOS like 1, AP-1 transcription factor (FOSL1) の発現が亢進した。FOSL1 の発現を制御することにより FOSL1 が miR200 の発現を抑制していることがわかった。

一方, Ishikawa/EXM 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。Ishikawa に CD44 を過剰発現させると, DUSP6 の発現が消失した。これに伴い FOSL1 の発現と miR200 の発現抑制, ZEB1 の発現亢進が観察された。

これらのことから, CD44 の発現のない Ishikawa では DUSP6 発現により ERK1/2 のリン酸化レベルは低下し, FOSL1 の発現低下に伴い miR200 が発現し ZEB1 の発現が抑制され, E-cadherin が発現した。一方, Ishikawa/EXM ではがん幹細胞化することにより CD44 が発現し, CD44 による DUSP6 発現抑制が ERK1/2 のリン酸化レベルを亢進し, FOSL1 の発現を誘発した。その結果, miR200 が消失し ZEB1 の発現に伴い E-cadherin の発現が抑制された。

II. 薬剤耐性がん細胞に対するクルクミンおよびプロドラッグ型クルクミン (CMG) による化学療法

腸がんの約 40% に認められている KRAS 遺伝子変異は, オキサリプラチンに対する治療抵抗性の要因であると考えられており, この治療抵抗性のメカ

ニズムとして KRAS 遺伝子の変異による NF- κ B 経路の活性化が挙げられる。クルクミンは、NF- κ B 経路及びプロテアソームなどを阻害することが報告されていることからオキサリプラチン抵抗性大腸がんに対する有効な薬剤になり得る。しかしながら、従来の経口型クルクミンは吸収性が低く、十分な治療効果を示す血中濃度に達することが困難であった。新たに開発した CMG はこの点を大幅に改善することに成功した。すなわち、クルクミンは疎水性かつ水に難溶であり静脈投与はできないが、CMG は水溶性で静脈投与が可能であり、生体に投与されると体内の β -glucuronidase により投与直後（5 分以内）にグルクロン酸抱合が外れ、活性体であるクルクミンに代謝されることを見出し、CMG を静脈注射することで高い血中クルクミン濃度が達成できることを明らかにした。

そこで、KRAS 変異を持つヒト結腸腺がん HCT116 細胞 (KRAS mutation/p53 wild-type) を移植したマウスゼノグラフトモデルにおいて、CMG の抗腫瘍効果を検討した。その結果、CMG はオキサリプラチン投与により認められる体重減少、骨髄抑制、肝障害などを伴うことなく、顕著な抗がん活性を示すことが明らかになった。また、CMG はオキサリプラチンと併用することで相加的な抗がん効果を示し、オキサリプラチンの副作用を増強しないことも明らかになった。

Ⅲ. 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。この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。西新橋校周辺の苔から採取したオニクマムシ (*Milnesium Tardigradum*) および東京都下水道局森ヶ崎水再生センターより提供を受けた活性汚泥から採取したゲスイクマムシ (*Isohypsiobius myrops*) を用いた。X 線照射装置 MBR-1520R-3 (Hitachi Power Solutions) により 50Gy、200Gy の X 線をクマムシに照射し、低融点アガロースゲルに封入後、Comet Assay Kit ES II (Trevigen) により電気泳動した。クマムシ細胞中の DNA を SYBER Gold (Life Technologies) 溶液により染色し、蛍光顕微鏡で観察した。コメットアッセイの結果、クマムシの身体から蛍光物質が泳動方向に流れている様子(テイル)が見られた試料があった。また一部のクマムシでは、本体から蛍光物質が全方位に漏れている様子も観測された。この方法に

よりクマムシ DNA の損傷の可視化が可能となった。しかし、テイルの長さや蛍光の明るさは、クマムシの向きと泳動方向との相対位置やゲルの厚みなどによって異なり、照射時間やクマムシの種類による違いを定量的に評価することは難しかった。さらなる実験方法の検討が求められる。

Ⅳ. 環境中における放射性降下物の調査および測定法の開発

引き続き、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ている。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。福島第一原発から 10km 圏内約 40 地点から採取した室内ダスト試料を測定し ^{134}Cs 、 ^{137}Cs を定量した。事故時の $^{134}\text{Cs}/^{137}\text{Cs}$ 比から 1 号炉由来および 2、3 号炉由来物質の混合比を求め、原発近傍における原子炉別放射性物質の空間拡散分布を推定した。帰還困難区域を今後、解除する際に参考となる重要な基礎データが得られた。また汚染水の海洋漏洩調査のため、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。ストロンチウム吸着剤 (ピュアセラム Maq (荏原製作所・日本化学工業)) を用いた分析方法を ^{85}Sr および ^{90}Sr を用いて実験的に検証し、複雑な化学操作を要せずに攪拌のみでストロンチウムが吸着することを示した。この吸着剤は海水試料のスクリーニングや汚染水の浄化などに利用が可能である。

「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。2019 年度は、9 講座・研究室の 31 名、2 カリキュラムの 10 名の合計 41 名 (うち女性 10 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 50 名から 41 名へと減少した。RI 受入件数は 5 件と同じであり、使用核種は ^{51}Cr 、 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{125}I などであり、使用量合計は 77.9MBq 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。

個人被ばく線量は、外部事業所出向の1名のみが年度累計0.8mSVであったが、その他は検出限界値未満であり、特殊健康診断結果も全員異常はなかった。

環境測定においても、外部放射線線量率ならびに汚染の状況の測定から異常のないこと、排水中放射能濃度および排気中放射能濃度の濃度限度を超えていないことを確認した。また、設備点検においても異常は認められなかった。

現在、施設内で使用できる密封されていない放射性同位元素として使用許可を受けている核種は ^3H 、 ^{14}C 、 ^{32}P 、 ^{33}P 、 ^{35}S 、 ^{45}Ca 、 ^{51}Cr 、 ^{54}Mn 、 ^{59}Fe 、 ^{60}Co 、 ^{75}Se 、 ^{85}Sr 、 ^{89}Sr 、 ^{90}Sr 、 ^{109}Cd 、 ^{125}I 、 ^{131}I 、 ^{134}Cs 、 ^{137}Cs 、 ^{152}Eu である。

2. 研究

「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、ストロンチウムの吸着剤は海水試料のスクリーニングや汚染水の浄化などに利用が可能であることを示した。

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「ヒトの時間生物学」の各講義を担当している。また、大学院共通カリキュラムにおいては、RI基礎技術の修得を目的とした5日間（予備日を含めて6日間）の実習を行い、5名が受講した。

一方、教職員が施設を有効に利用できるよう、放射線障害防止法に基づく教育訓練を年6回実施し77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2019年6月16日に南講堂で開催した。第2回勉強会を2020年3月1日に予定していたが、新型コロナウイルスの感染拡大防止のため中止した。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2019年7月26日と2020年3月5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。また、2020年3月5日は「新型コロナウイルスに対する正しい感染防御対策」についての特別講演を行った。

研究業績

I. 原著論文

- 1) [Mezaki Y](#), [Kato S](#), [Nishikawa O](#), [Takashima I](#), [Tsubokura M](#), [Minowa H](#), [Asakura T](#), [Matsuura T](#), [Senoo H](#). Measurements of radiocesium in animals, plants and fungi in Svalbard after the Fukushima Daiichi nuclear power plant disaster. *Heliyon* 2019; 5(12): e03051.
- 2) [Mimoto R](#), [Yogogawa S](#), [Saijo H](#), [Fushimi A](#), [Nogi H](#), [Asakura T](#), [Yoshida K](#), [Takeyama H](#). Clinical implications of drug screening assay for recurrent metastatic hormone receptor positive, human epidermal receptor 2-negative breast cancer using conditionally reprogrammed cells. *Sci Rep* 2019; 9(1): 13405.

III. 学会発表

- 1) [Minowa H](#), [Ogata Y](#), [Kato Y](#), [Kojima S](#). (Poster) Characteristics of a strontium adsorbent for strontium in seawater. The 10th International Symposium on Radiation Safety and Detection (ISORD-10). Taiwan, July.
- 2) [緒方良至](#), [箕輪はるか](#), [加藤結花](#), [小島貞男](#). (口頭) ストロンチウム吸着剤による海水中ストロンチウムの吸着特性. 第56回アイソトープ・放射線研究発表会. 東京, 7月.
- 3) [箕輪はるか](#), [吉川英樹](#), [中間茂雄](#), [佐藤志彦](#), [末木啓介](#). (口頭) 福島第一原子力発電所近郊の室内ダス

ト試料の $^{134}\text{Cs}/^{137}\text{Cs}$ 比による放射性物質の拡散分布。
日本放射化学第 63 回討論会 (2019). いわき, 9 月.
4) 岸本充弘, 梅田(小澤)瞳, 箕輪はるか, 小山由起,
池内新司, 金井雅史, 今泉 厚, 朝倉 正. (ポスター)
各種薬剤耐性がんに対するクルクミンの抗腫瘍効果と
クルクミンのプロドラッグである curcumin-monog-
lucuronide (CMG) の薬効. 第 136 回成医学会総会. 東京,
10 月.

GMP 対応細胞・ベクター産生施設

准教授：村橋 睦了 GMP, 細胞加工施設 CPF,
細胞治療

教育・研究概要

I. 悪性神経膠腫に対する免疫療法

1. 脳神経外科 (赤崎安晴)

悪性神経膠腫に対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の臨床研究を行っている。これは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、樹状細胞と腫瘍細胞との融合細胞を腫瘍ワクチンとして用いることを特徴とする。更に融合細胞は Poly I : C/IL-10-siRNA 包埋カチオニックリポソームにて活性化させ、内因性 IL-12 の分泌促進を図っている。

2. 小児科 (山岡正慶)

難治性小児脳腫瘍を対象とした自家樹状細胞治療を小児科と脳神経外科の共同で行っている。2019 年度は小児脳腫瘍 4 例を対象に計 12 回の細胞治療を施行した。全例において有害事象を認めず、これら 4 例すべてで何らかの治療効果を確認することできた。2 例で無再発生存, 2 例は再発を認めるも再発パターンに変化を認め 1 例では再手術にて寛解となった。今後も症例集積を進め、2020 年 12 月に開催される国際小児脳腫瘍学会 (ISPNO) で報告予定である。

「点検・評価」

1. 2019 年度の活動

総合医科学研究センターでは GMP 準拠 CPF が以前より稼働しており、これまで耳鼻咽喉科による難治性中耳疾患に対する細胞シートを用いた中耳粘膜再生治療、脳神経外科・小児科との共同研究として脳腫瘍に対する免疫細胞療法の臨床試験を実施してきた。耳鼻咽喉科による中耳粘膜再生治療は、現在、AMED の再生医療実用化研究事業として採択されて非臨床安全性試験を実施している状況で、来年には医師主導治験の開始が予定されている。脳神経外科・小児科による脳腫瘍に対する免疫細胞療法は本年度も安全に実施され、症例が蓄積されており、AMED の革新的がん医療実用化研究事業での採択を目指している。

2. 新細胞加工施設への移行

2020 年に新外来棟の移設に伴い、引き続き

GMP/GCTP 省令の製造管理および品質管理基準の概念を準用する新細胞加工施設としてリニューアルされる。当施設の最大のミッションは、アカデミアシーズの first-in-human を臨床試験もしくは医師主導治験として実施することにあると考えている。このような探索期の臨床研究で初めて分かる知見・トラブルを最適化し、次の開発のステップへつなきたい。一方で、保険収載された CAR-T などの細胞加工製品や再生医療等製品の保管・品質管理など病院機能の一部を担っていくことも求められており、これらのニーズに応えていくことも当施設の役割である。また、地の利を生かし、産学連携によるがん免疫治療や再生医療分野研究の支援・活性化も目指していく。

研究業績

Ⅲ. 学会発表

- 1) 赤崎安晴, 武井 淳, 鎌田裕子, 山本洋平, 森 良介, 田中俊英, 柳澤隆昭, 村山雄一. (口頭) Lower grade glioma に対する樹状細胞免疫療法の有用性. 日本脳神経外科学会第 78 回学術総会. 大阪, 10 月.
- 2) Akasaki Y, Takei J, Kamata Y, Yamamoto Y, Mori R, Tanaka T, Yanagisawa T, Murayama Y. (Oral) Therapeutic effect against lower grade glioma induced by dendritic cell based immunotherapy. 第 37 回日本脳腫瘍学会学術集会. 七尾, 12 月.

高次元医用画像工学研究所

准教授：服部 麻木 医用生体工学, 医用画像工学, 医用高次元画像, 医用バーチャルリアリティ

教育・研究概要

I. リアルタイムイメージングによる高次元医用画像の臨床応用

X 線 CT や MRI 等の画像診断装置から得られる、生体の機能、および形態データを用いた高次元医用画像技術の開発と臨床応用に関する研究を行っている。本研究では、X 線 CT データから再構築した骨格および骨格筋モデルをモーションキャプチャによって得られた動作データにより駆動する、ヒトの運動時の上肢、および下肢の四次元動作解析システムの開発等を行っている。本年度は形成外科学講座との共同研究として、上肢の中でも手指の運動に着目し、動作中の手指の MRI 計測を行って、関節の四次元的な変化を解析する手法の研究開発を開始した。

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。昨年度に引き続き、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を開発し、その研究成果を国際学会において発表した。

III. 様々な手術手技に対応した手術シミュレータの開発

術前の患者の X 線 CT データを用い、開腹下手術や鏡視下手術など様々な手術に対応可能なシミュレータの開発を行っている。本年度は、本システムを用いて術前の患者の X 線 CT データ上で切除面を設定し、その設定データを用いた術中ナビゲーションを実施して術者の手技を記録し、術後に解析、評価するシステムの開発を行った。また 3 年度目となった科学研究費・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、

昨年度開発した実験機の構造、および機能の改良を行い、表示性能の向上を図った。そして本システムの表示手法と装置構成について特許出願も行った。

IV. 術中ナビゲーションシステムの開発

術中に術野の奥に存在する血管や腫瘍などを三次元形状モデルとして術野画像上に重ね合わせて表示し、より直感的な術中ナビゲーションが可能なシステムの開発を行っている。本年度も第三病院手術棟内のハイテクナビゲーション手術室において、外科学講座と共同でナビゲーション手術を半ルーチンワークとして実施した。本年度は、昨年度から開発している、術前に計画した切除面データを基にして手術手技のナビゲーションを行うシステムを用い、実際の肝部分切除術において臨床試験を実施し、システムの評価を行った。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。本年度も継続している、天然記念物指定された動物の交通事故死の原因のX線CTデータによる解析については、開発した解析手法を用いて実際の事故データから得られた解析結果を国際シンポジウムにおいて発表を行った。

「点検・評価」

教育については、本年度も1年生のコース医学総論I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。1年次から実際の研究の現場を知ることで、少しでも将来の臨床研究に良い影響を与えることができると考える。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座る動作の解析を行った。学生自らが被験者となって動作データを計測し、解析した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、術中ナビゲーションシステムの研究をさらに進めることができた。

研究については、3年度目となった科学研究費・

基盤研究(A)の研究課題「生体構造に適した、実空間に表示可能な四次元画像表示装置の開発とその臨床応用」において、昨年度完成した実験機の改良が進み、空間分解能、および時間分解能を向上させることで順調に成果を挙げており、学会発表も行った。

学内共同研究については、昨年度と同様、外科学講座と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、新たに開発した術中ナビゲーションシステムの臨床試験を実施し、その研究成果を学会発表することができた。また形成外科学講座、第三病院放射線部との新しい研究プロジェクトとして、MRIを用いた手指関節の四次元動作解析手法の開発も開始することができた。

本研究所はこれからも学内外の研究者との緊密な共同研究体制を継続していくとともに、国外の同じ領域の研究機関との良い意味での競争力の強化、国際共同研究活動の強化を目指し、今後も努力を続ける所存である。

研究業績

I. 原著論文

- 1) [Yasuda J](#), [Okamoto T](#), [Onda S](#), [Fujioka S](#), [Yanaga K](#), [Suzuki N](#), [Hattori A](#). Application of image-guided navigation system for laparoscopic hepatobiliary surgery. *Asian J Endoscopic Surg* 2020; 13(1): 39-45.

III. 学会発表

- 1) [Goto T](#), [Hanafusa A](#), [Suzuki N](#), [Hattori A](#). (Poster) Development of bending assist system with SMA coil for endoscopic surgical robot. 41st Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine & Biology Society (EMBC). Berlin, July.
- 2) [鈴木直樹](#), [服部麻木](#), [橋爪 誠](#). (口頭) 人体の4次元現象の空間表示装置の開発. 第28回日本コンピュータ外科学会大会. 東京, 11月.
- 3) [鈴木直樹](#), [服部麻木](#), [大滝正子](#), [西 和彦](#). (口頭) DIGITAL BODYの構築と仮想空間上におけるヒトの変化の時空間的解析. 第28回日本コンピュータ外科学会大会. 東京, 11月.
- 4) [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](#). (口頭) 位置認識誘導型ナビゲーションシステム (recognized position-guided navigation system) の有用性. 第28回日本コンピュータ外科学会大会. 東京, 11月.
- 5) [Suzuki N](#), [Hattori A](#), [Endo Y](#), [Yanai T](#). (Workshop) Behavior at the time of accident of Iriomote wildcat based on three-dimensional analysis of X-ray CT

data. The 3rd Workshop for Asian Wildcat Conservation. Taipei, Dec.

- 6) Suzuki N, Hattori A. (Keynote Lecture) Development of a robot camera suitable for the environment of Iriomote island and analysis of the evolution of Iriomote wildcat behavior. The 3rd Workshop for Asian Wildcat Conservation. Taipei, Dec.

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：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

2019年度は大橋十也(所長, 兼任)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(助教), 河野 緑(講師, 臨床検査医学講座より出向)と吉澤幸夫教員(臨床医学研究所), 技術員としては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, 産婦人科, 呼吸器内科, 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. 情動価値の生成と変容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有し, 精緻に制御されている。その制御メカニズムのどこかに破綻が生じることで様々な疾患に繋がると考えられるが, 今だ発症機序やそのタイムコースについては不明な点が多い。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。今年度は、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; 26: 18-24)。さらに、味覚情動の生成と変容の回路メカニズム研究として、離乳前および離乳後における味覚体験依存的な味覚嗜好性の亢進と異なる味質によって活性化する中枢神経核群を fos-FISH 法を用いて定量化した (投稿準備中)。さらに、光遺伝学的手法に広く用いられるチャンネルロドプシンをはじめとするオプシン類に遺伝子改変を導入することで、細胞内局在を操作するための技術を開発し生理的機能評価を行った (投稿準備中)。また共同研究として、遺伝子改変マウスを用いた自閉症モデルを作出し、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、さらに患者由来 iPSC 細胞における同様の遺伝子変異を見出した (Matsumura K, et al. *Nat Commun* 2020; 11(1) : 859)。学内の共同研究としては、遺伝子治療研究部においてライソゾーム病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、恐怖記憶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)。また生化学講座および神経科学研究部に細胞特異的 Cre ドライバーマウスの確認を目的として 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。以上の研究は、渡部文子が研究代表を務める基盤研究 (B)、新学術研究、AMED、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研究代表を務める AMED、基盤研究 (B) などの支援により行われた。

II. WT1 樹状細胞ワクチンを投与した進行膵癌に対する治療効果因子の解明

WT1 を標的とするがん免疫療法の基盤的および

臨床的研究の成果より、WT1 は最も有望ながん抗原の 1 つと考えられる。われわれは、進行膵癌に対し、ゲムシタピン併用 WT1 を標的とした樹状細胞ワクチンを実施してきた。今回、血漿中の matrix metalloproteinase-9 (MMP-9)、myeloperoxidase (MPO)、transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1) が生命予後因子となりうるか検討した。MHC class I と class II 拘束性の WT1 ペプチドをパルスした成熟樹状細胞 (WT1 樹状細胞ワクチン) を用いた免疫化学療法を実施した切除不能進行膵癌 7 人を対照とした。血漿中の MMP-9、MPO、TGF- β 1 は ELISA 法にて測定し、生命予後との関連を検討した。全生存期間が 1 年以上の症例 (n=3/7) は、1 年未満の症例 (n=4/7) と比較し、治療前から血漿中の MMP-9 は有意に低下していた。更に、この免疫化学療法にて病状が安定している期間は長期にわたり、血漿中の MMP-9 が低値を維持していた。以上より、切除不能進行膵癌における血漿中の MMP-9 は、WT1 を標的とした免疫化学療法の生命予後因子となる可能性が示唆された。本研究は小井戸薫雄が研究代表を務める基盤研究 (C) などの支援によって行われた。

III. 動脈硬化疾患リスクとリポ蛋白

HDL のコレステロール濃度などの量的評価ではなく、HDL の抗動脈硬化作用の中心的な機能である Cellular cholesterol efflux (コレステロール引き抜き能) の評価方法として安定同位体を用いたメソッドを確立した (Shimizu T, et al. *J Lipid Res* 2019; 60(11) : 1959-67)。さらに臨床研究としては、2 型糖尿病患者において尿酸、ホモシステインが eGFR と関連を示し、血管ないし障害の推定に有用である可能性を見出し、現在さらなる検討を続けている。また基礎研究としては、抗酸化・抗解毒酵素の誘導に関与する転写因子 Nr1h2 が関連する分子が糖尿病性腎症診療における重要なマーカーとして役割を果たす可能性について検討中である。これらの研究は吉田 博が研究代表を務める基盤研究 (C) などの支援によって行われた。

IV. 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。疲労や消耗状態を含む種々の病態ごとに存在する VOCs の種類が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。本年度は炎症性疾患、特に関節リウマチなどの炎症性疾患を対象として、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)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。本手法はどのような診療場面でも簡単に試料を採取可能であり、巨大なガスクロマトグラフィー機器のある場所に患者さんが移動することなしに分析できる大きなメリットが判明した。これにて 2,000 種以上の揮発性物質が明らかとなったが、その種類と多寡、ならびに各臨床情報を照らし合わせ PCA 主成分分析で 3 次元までデータを圧縮した成分パターンを検討すると、炎症の無い状態と炎症のある治療前の状態とが明確に「判別」されることを見出した。さらにそのうち数個の物質が赤血球沈降速度などの臨床情報と相関関係の強いことが判明した。今後は、このガスの物質としての同定も質量分析との組み合わせにより今後行う予定である。

V. 脾島の構造・機能連関に関する研究

脾島 β 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 に観るような恒常性維持調節機能は失われて不適切な過剰分泌を起こす。我々は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、同一患者の germline のゲノムを反映す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。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 (PASS) があり、このうち、インスリノーマでのみ変異があるものは 67 遺伝子、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 Pathogenic 41 箇所、Likely Pathogenic 7 箇所であることが判明した。今後はエクソン部分の 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、脾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。

「点検・評価」

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さらなる推進、および東京大学、大阪大学、東京理科大学との共同研究など学内外研究室との連携を介した新たな研究拠点の構築と発展が期待される。また各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だけで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) Matsumura K, Seirik K, Okada S, Nagase M, Ayaabe S, Yamada I, Furuse T, Shibuya H, Yasuda Y, Yamamori H, Fujimoto M, Nagayasu K, Yamamoto K, Kitagawa K, Miura H, Gotoda-Nishimura N, Igarashi H, Hayashida M, Baba M, Kondo M, Hasebe S, Ueshima K, Kasai A, Ago Y, Hayata-Takano A, Shintani N, Iguchi T, Sato M, Yamaguchi S, Tamura M, Wakana S, Yoshiaki A, Watabe AM, Okano H, Takuma K, Hashimoto R, Hashimoto H, Nakazawa T. Pathogenic POGZ mutation causes impaired cortical development and reversible autism-like phenotypes. *Nat Commun* 2020; 11(1): 859.
- 2) Hirowatari Y, Yoshida H. Innovatively established analysis method for lipoprotein profiles based on high-performance anion-exchange liquid chromatography. *J Atheroscler Thromb* 2019; 26(12): 1027-40.
- 3) Yoshida S, Ito Z, Suka M, Bito T, Kan S, Akasu T, Saruta M, Okamoto M, Kitamura H, Fujioka S, Misawa T, Akiba T, Yanagisawa H, Sugiyama H, Koido S. Clinical significance of tumor-infiltrating T cells and progreded death ligand-1 in patients with pancreatic cancer. *Cancer Invest* 2019; 37(9): 463-77.
- 4) Yoshida H, Tada H, Ito K, Kishimoto Y, Yanai H, Okamura T, Ikewaki K, Inagaki K, Shoji T, Bujo H, Miida T, Yoshida M, Kuzuya M, Yamashita S. Reference intervals of serum non-cholesterol sterols by gender in healthy Japanese individuals. *J Atheroscler*

Thromb 2020 ; 27 (5) : 409-17. Epub 2019 Sep 5.

- 5) Shimizu T, Miyazaki O, Iwamoto T, Usui T, Sato R, Hiraishi C, Yoshida H. A new method for measuring cholesterol efflux capacity uses stable isotope-labeled, not radioactive-labeled, cholesterol. J Lipid Res 2019 ; 60(11) : 1959-67.
- 6) 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) : 1190.
- 7) Yoshida H. Clinical impact and significance of serum lipoprotein (a) levels on cardiovascular risk in patients with coronary artery disease. Circ J 2019 ; 83(5) : 967-8.
- 8) Ito Z, Kan S, Bito T, Horiuchi S, Akasu T, Yoshida S, Kajihara M, Hokari A, Saruta M, Yoshida N, Kobayashi M, Ohkusa T, Shimodaira S, Okamoto M, Sugiyama H, Koido S. Predicted markers of overall survival in pancreatic cancer patients receiving dendritic cell vaccinations targeting WT1. Oncology 2019 ; 97(3) : 135-48.
- 9) 伊藤栄作, 戸谷直樹, 西江亮祐, 村上友梨, 福島宗一郎, 吉田 博, 三澤健之, 大木隆生. 下肢静脈うっ滞と血管内皮機能についての検討 前向きパイロット研究. 脈管学 2019 ; 59(5) : 29-32.
- 10) 古田 耕, 大西宏明, 東條尚子, 菱沼 昭, 吉田 博. ICD-11 の和訳における日本臨床検査医学会の貢献について. 臨病理 2020 ; 68(1) : 31-27.
- 11) 吉田 博, 越智小枝. 【診療に活かす臨床検査活用術！知っていますか こんなこと, あんなこと】 治す高 Lp(a) 血症の診断の問題点と治療の展望. Heart View 2019 ; 23(8) : 774-80.

II. 総 説

- 1) 吉田 博. 【動脈硬化診療のすべて】(IV 章) 動脈硬化と心血管疾患の予防 薬物療法 陰イオン交換樹脂. 日医師会誌 2019 ; 148(特別 2) : S233-4.

III. 学会発表

- 1) Matsumura K, Seiriki K, Nagase M, Ayabe S, Yamada I, Furuse T, Yamamoto K, Kitagawa K, Baba M, Kasai A, Ago Y, Takano AH, Shintani N, Iguchi T, Sato M, Yamaguchi S, Tamura M, Wakana s, Yoshiki A, Watabe AM, Okano H, Takuma K, Hashimoto R, Hashimoto H, Nakazawa T. ASD-associated de novo POGZ mutations disrupt cortical development. Neuroscience 2019. Chicago, Oct.
- 2) 吉田 博. (ランチョンセミナー24) 動脈硬化予防のための高中性脂肪血症治療の新展開～SPPARMa

への期待～. 日本薬学会第 139 年会. 千葉, 3 月.

- 3) 遠井優華, 三上香織, 永瀬将志, 永嶋 宇, 渡部文子, 藤野歌穂. 味覚情動の生成と変容を支える神経回路メカニズム. 第 60 回成医学会柏支部例会. 柏, 7 月.
- 4) 吉田 博. (シンポジウム 2 : 積極的脂質低下療法の新たなエビデンス) LDL コレステロールの次なる治療ターゲットと残余リスクの評価. 第 51 回日本動脈硬化学会総会・学術集会. 京都, 7 月.
- 5) 吉田 博. (スポンサードシンポジウム 1 : ハイリスク患者に対する脂質管理のあり方) 残余リスクと Lp(a). 第 51 回日本動脈硬化学会総会・学術集会. 京都, 7 月.
- 6) 吉田 博. (ランチョンセミナー 6) 高トリグリセライド血症の診断と治療の現況. 第 51 回日本動脈硬化学会総会・学術集会. 京都, 7 月.
- 7) 松村憲佑, 勢力 薫, 永瀬将志, 綾部信哉, 山田郁子, 古瀬民生, 山本果奈, 北川航平, 猪口徳一, 佐藤真, 山口 瞬, 田村 勝, 若菜茂晴, 吉木 淳, 渡部文子, 岡野栄之, 田熊一敏, 橋本亮太, 橋本 均, 中澤敬信. ASD-related de novo POGZ mutations disrupt cortical neuronal differentiation. NEURO2019 (第 42 回日本神経科学大会, 第 62 回日本神経化学大会). 新潟, 7 月.
- 8) 平石千佳, 松井貞子, 小島貴衣, 佐藤 亮, 藤本 啓, 吉田 博. 高齢 2 型糖尿病患者における尿・血液バイオマーカーと腎機能障害の関連性. 第 70 回日本老年医学会関東甲信越地方会. 東京, 8 月.
- 9) 清水 知, 宮崎 修, 吉田 博. 安定同位体を用いたコレステロール引き抜き能評価系の検討 第 2 報. 第 59 回日本臨床化学会年次学術集会. 仙台, 9 月.
- 10) 渡部文子. 正と負の情動を生み出す神経回路メカニズム. 第 5 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, 10 月.
- 11) 吉田 博. (教育講演 9) 脂質異常症患者の栄養管理のポイント. 第 41 回日本臨床栄養学会総会・第 40 回日本臨床栄養協会総会第 17 回大連合大会. 名古屋, 10 月.
- 12) 佐藤 亮, 山川奈菜子, 堀口久孝, 齊藤正二, 長谷川智子, 吉田 博. アスタキサンチン処理によるマウス・マクロファージ株細胞における Nrf2 関連酸化ストレス防衛機構の影響. 第 66 回日本臨床検査医学会学術集会. 岡山, 11 月.
- 13) 平石千佳, 松井貞子, 小島貴衣, 佐藤 亮, 藤本 啓, 吉田 博. 高齢 2 型糖尿病患者における腎機能障害評価因子の検討. 第 26 回日本未病システム学会学術総会. 名古屋, 11 月.
- 14) 河野 緑, 佐藤貴子, 吉澤幸夫, 湯本陽子, 根本昌実, 筒井健介, 中川 良, 中川高志, 岩本武夫, 和田浩志, 佐々木敬. 生体ガス分析による炎症性疾患への

アプローチ. 第 61 回成医学会柏支部例会. 柏, 12 月.

- 15) 吉澤幸夫, 山田麻以, 河野 緑, 湯本陽子, 松浦和知, 和田浩志, 佐々木敬. Wistar 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 61 回成医学会柏支部例会. 柏, 12 月.

IV. 著 書

- 1) 松井貞子, 吉田 博. I. 脂質と脂質代謝 1. 脂肪酸とは. 伊藤 浩編. そうだったんだ! 脂質異常症: 治療の新潮流を探る. 第 2 版. 東京: 文光堂, 2020. p.2-12.

先端医学推進拠点

痛み脳科学センター

教授：加藤 総夫 神経生理学, 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、文部科学省平成25年度～平成29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、総合医科学研究センター・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、整形外科科学講座、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研究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られ、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。また、私立大学研究ブランディング事業も、文部科学省幹部職員の事案医によって途中で打ち切られたことは記憶に新しい。大学全体の研究活動の低活性化を懸念する。

本センターは、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しており、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センターとして、その構成メンバーによる継続的な研究費獲得によっ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。今後、臨床医学と基礎医学を結び、全人的な医学を目指す本学にとって、疼痛医学はさらなる重要性を持つ領域である。今後、センター内組織の整備と拡充を図り、戦略的研究基盤形成支援事業のlegacyを引き継ぐとともに、新たな研究推進体制を構築し、積極的にこのセンターの存在を対外的にアピールしていく。特に、本センターは、痛みやそれに関連した症候に関連した研究を推進しようとする本学の若手研究者の研究推進や相談、情報交換の場としてすでに機能しており、研究員登録制度の拡充もはかられて、まさに、臨床医学各分野と基礎医学研究を融合させようとする貴重な学術的「場」として本学における重要な位置づけを占めている。

研究業績

センター事務局として研究の取りまとめを行う神経科学研究部の業績の中に、臨床医学系部局と痛み脳科学センターとの共同研究の成果を記載してあるので参照されたい。兼任する研究者の業績は主たる所属である神経科学研究部の業績に掲載してあるが、その一部は、痛み脳科学センターも付記して発表されている。

衛生動物学研究センター

教授：嘉糠 洋陸 衛生動物学，寄生虫学
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
講師：大手 学 衛生動物学

教育・研究概要

I. ボルバキアと宿主由来の母性 RNA 結合因子によるデングウイルスの制御

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。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。その結果，ヤブカ培養細胞にてデング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になった。また，これら遺伝子のノックダウンを行ったところ，ウイルス増殖が顕著に抑制された。以上の結果，母性 RNA のみを制御すると考えられてきた複数の RNA 結合タンパク質が，体細胞においてデングウイルスの増殖に関与する可能性が示された。デングウイルスの複製は，ボルバキアの持つ宿主母性 RNA 制御因子 TomO によって抑制されることを明らかにした。このことから，母性 RNA とデングウイルス RNA が，共通の機構によってボルバキアによって制御されていることが示唆された。

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。ヤブカの一種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シ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。そこで，CRISPR/Cas9 システムにより，熱帯・温帯それぞれの系統を用いて *capa* 遺伝子欠損変異体を作製した。現在，この *capa* 遺伝子欠損変異体はヘテロ接合体であるため，交配によってホモ接合体を作出し，系統化を試みている。系統確立後に，*capa* 遺伝子の越冬卵形成及び維持への機能を評価する予定である。

「点検・評価」

本センターは，蚊やマダニなど吸血節足動物による感染症を対象にした，日本で唯一の研究機関である。2014 年秋に先端医学推進拠点群のひとつとして設置され，これまでに特に節足動物媒介性感染症の研究を中心に活動している。本年度は，本センターが中心となって獲得した AMED の大型研究プロジェクトの最終年度にあたる。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，病原体および媒介節足動物種を縦軸と横軸に据え，多角的かつ効率的に研究に取り組んだ。本センターは，熱帯医学講座，感染制御科，実験動物研究施設等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，エチオピア）。これらの国の研究機関と密に研究交流・共同研究を推進することで，蚊媒介性感染症の先進的研究を効率的に展開した。本センターは，節足動物媒介性感染症の予防医学を念頭に置いた「ファースト・イン・フィールド（First in Field）」を標榜している。常に社会実装を想定しつつ，基盤研究シー

ズを着実に見つけ出し深化する姿勢を身に付けることが望まれる。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Badolo A, Sombié A, Pignatelli PM, Sanon A, Yaméogo F, Wangrawa DW, Sanon A, Kanuka H, McCall PJ, Weetman D. Insecticide resistance levels and mechanisms in *Aedes aegypti* populations in and around Ouagadougou, Burkina Faso. *PLoS Negl Trop Dis* 2019; 13(5) : e0007439.
- 2) Sato K, Ahsan Md. Tanveer, Ote M, Koganezawa M, Yamamoto D. Calmodulin-binding transcription factor shapes the male courtship song in *Drosophila*. *PLoS Genet* 2019; 15(7) : e1008309.

II. 総説

- 1) Ote M, Yamamoto D. Impact of *Wolbachia* infection on *Drosophila* female germline stem cells. *Curr Opin Insect Sci* 2020; 37 : 8-15.

III. 学会発表

- 1) Kanuka H. Boosting new arms to tackle pathogen-vector mosquitoes. International Symposium on Bio-CHAINS from Single Molecules to Highly Organized Systems. Gifu, June.
- 2) Kanuka H. Development of vDNA loop-mediated isothermal amplification method (vDNA-LAMP) to detect DNA form of arbovirus in mosquito. Integrated Insect Immunology : Controlling Infections (Jacques Monod Conference). Roscoff, June.
- 3) Kanuka H. Dissecting molecular mechanism of blood sucking behavior in *Aedes aegypti*. EMBO Workshop : Molecular and Population Biology of Mosquitoes and Other Disease Vectors. Chania, July.
- 4) Kanuka H. Dissecting molecular mechanism of blood sucking behavior in *Aedes aegypti*. BBSRC International Partnering Symposium : Mosquito Research - From Sensory Biology to Vector Control. London, Sept.
- 5) 嘉穂洋陸. (特別講演) 病原体媒介蚊のバイオロジー. 令和元年度馬防疫検討会「馬感染症研究会・研究部会」. 下野, 10月.
- 6) 大手 学, 嘉穂洋陸. (口頭) 昆虫共生細菌ボルバキアによるデングウイルス RNA の制御. 第71回日本衛生動物学会大会. 山口, 4月.
- 7) Ote M. Virus RNA and insect germline RNA : candidate targets of *Wolbachia*-mediated phenomena.

EMBO Conference Molecular and Population Biology of Mosquitoes and Other Disease Vectors : Vector and Disease Control. Kolymbari, July.

- 8) 大手 学, 嘉穂洋陸. ヤブカにおける共生細菌ボルバキアによるウイルス制御. 第42回日本分子生物学会年会. 福岡, 12月.
- 9) 大手 学, 嘉穂洋陸. (口頭) ボルバキアと宿主由来の母性RNA結合因子によるデングウイルスの制御. 第64回日本応用動物昆虫学会大会. 名古屋, 3月. (みなし開催)

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. 唾液中のHHV-6による客観的疲労測定法の基盤となるHHV-6の性状に関する検討

1) 目的

健康な成人におけるHHV-6Bに関する研究はほとんどなく、さまざまな年齢層の有病率は不明であった。この研究の主な目的は、通常の労働者におけるHHV-6抗体の血清有病率を評価し、血清有病率に対する加齢の影響を調べることである。また、HHV-6Bが唾液中で再活性化されるため、唾液中HHV-6 DNAレベルに基づいて、年齢とHHV-6B再活性化との関連を調査することも目的とした。

2) 方法

被験者は、健康診断を受けた77人のサラリーマンであった。この集団で、ELISA法によって抗HHV-6抗体価を測定し、Real-time PCR法によって唾液中HHV-6 DNAレベルを測定した。年齢との関連を調べることに加えて、交絡因子としてのボディマス指数、喫煙習慣、アルコール摂取との関連を調べた。

3) 結果

50歳以上の被験者でHHV-6抗体の血清陽性率に有意な減少があり、年齢は抗HHV-6抗体価と有意に負の相関があった。年齢および唾液中のHHV-6 DNAレベルも有意に負の相関があったが、他の要因との有意な相関は無かった。

4) 結論

これらの結果は、HHV-6Bの再活性化が加齢に

よって減衰することを示唆していた。

2. 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 (eIF2 α) 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序の検討を基に、ストレス応答機構として知られる eIF2 α 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 α 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 α 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 α のリン酸化によって上昇することが知られる ATF3 及び eIF2 α 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 α のリン酸化が生じていることを示し、eIF2 α 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 α 脱リン酸化能が低下し、eIF2 α 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 α 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。

3. 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 臨床検査医学，肝臓病学
教授：岩本 武夫 分析化学
教授：岡野 孝 有機合成
教授：高田 耕司 生物学，生化学
教授：中田 浩二 臨床検査医学，消化管機能の生理学，病理学
准教授：草刈洋一郎 生理学，循環器病学

教育・研究概要

2019年度、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¹³C-glucose呼吸試験(Fasting¹³C-glucose breath test: FGBT)を用いて、40週令までのデータを解析した。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誌に発表した。

〔点検・評価〕

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、大学倫理委員会承諾のもと、200症例のデータを集積・解析し、学術誌に発表
3. ¹³C呼吸試験法胃排出能検査(簡便法)の実用化研究
4. LC-MSを用いたマルチオミックス研究(血清VD代謝物測定)

研究業績

I. 原著論文

- 1) Taki T, Hoya Y, Nakada K, Kawamura M, Iwasaki T, Murakami K, Okamoto T, Mitsumori N, Yanaga K. Gastric emptying improved significantly after PRG Compared to Billroth-I reconstruction: assessment of gastric emptying with a ¹³C-breath test. *Anticancer Res* 2019; 39(6): 3227-30.
- 2) Mezaki Y, Kato S, Nishikawa O, Takashima I, Tsubokura M, Minowa H, Asakura T, Matsuura T, Senoo H. Measurements of radiocesium in animals, plants and fungi in Svalbard after the Fukushima Daiichi nuclear power plant disaster. *Heliyon* 2019; 5(12): e03051.

- 3) Ezaki H, Matsuura T, Ayaori M, Ochi S, Mezaki Y, Masaki T, Taniwaki M, Miyake T, Sakurada M, Ike-waki K. The fasting ¹³C-glucose breath test is a more sensitive evaluation method for diagnosing hepatic insulin resistance as a cardiovascular risk factor than HOMA-IR. *Clin Chim Acta* 2020; 500: 20-7.

II. 総説

- 1) 中田浩二, 羽生信義, 松浦知和. 【消化管機能検査の現状・問題点と今後の展望】日常診療に活かせる消化管機能検査¹³C呼吸試験とドリンクテストを中心に. *日消誌* 2019; 116(10): 788-800.

III. 学会発表

- 1) 松浦知和, 中村まり子, 政木隆博, 目崎喜弘, 工藤陽香, 白井美佐子, 相澤守. (口頭) 3次元還流培養法における¹³C-glucose呼吸試験による培養モニタリング. 第26回肝細胞研究会. 横浜, 5月.

バイオフィーム研究センター

教授：金城 雄樹 (細菌学講座)	感染免疫学
教授：堀 誠治 (感染制御科)	感染症, 感染化学療法, 薬物の安全性
教授：矢永 勝彦 外科学講座(消化器外科)	消化器外科
教授：丸毛 啓史 (整形外科学講座)	膝関節外科, 骨・靭帯の生化学
教授：上園 晶一 (麻酔科学講座)	小児麻酔, 心臓血管外科麻酔, 肺高血圧の診断と治療
教授：穎川 晋 (泌尿器科学講座)	前立腺癌, 泌尿器悪性腫瘍, 腹腔鏡手術
教授：岩本 武夫 (基盤研究施設)	生化学, 分子生物物理
教授：高田 耕司 (国領校(生物学研究室))	分子細胞生物学, 病態生物学
教授：海渡 健 (臨床検査医学講座/中央検査部)	臨床血液学
准教授：杉本 真也 (細菌学講座)	細菌学, 生化学, 分子生物学
准教授：堀野 哲也 (感染制御科)	細菌感染症, HIV 感染症, 抗菌化学療法
准教授：荒屋 潤 内科学講座(呼吸器内科)	呼吸器病学
准教授：岩瀬 忠行 (基盤研究施設)	細菌学
講師：田嶋亜紀子 (細菌学講座)	細菌学
講師：奥田 賢一 (細菌学講座)	細菌学, 分子生物学
講師：長堀 隆一 (心臓外科学講座)	後天性心疾患の外科, 心疾患の基礎的研究
講師：村井 法之 (分子生物学講座)	生化学, 分子生物学
講師：河野 緑 (臨床検査医学講座)	臨床微生物学

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ーム形成を阻害する物質の探索を行い、バイオフィーム感染症治療薬の開発を目指した研究を推進している。

I. 大気圧走査電子顕微鏡 (ASEM: Atmospheric Scanning Electron Microscopy) 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、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、それら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 (Yonemoto K, et al. Infect Immun 2019)。また、JST ERATO プロジェクト内の共同研究として、筑波大学 久能 樹准教授らと鉄酸化細菌 *Leptothrix* 属の分泌ナノ繊維や細胞フィラメントの生理的意義について解析した。その結果、分泌ナノ繊維の分布を自然に近い状態で観察することに世界で初めて成功し、分泌ナノ繊維が固体表面への接着と、細胞フィラメントの伸長開始および伸長方向の決定に重要であることを明らかにした (Kunoh T, et al. ACS Nano 2019)。今後、様々な研究分野にも本手法が応用されることが期待される。

II. 細菌の細胞外アミロイド前駆体タンパク質を分解するペリプラズム局在プロテアーゼの機能解明

アミロイド線維 Curli は大腸菌などの腸内細菌科細菌によって産生され、バイオフィームの形成や宿主への感染において重要な役割を担う。Curli は、CsgA と呼ばれるタンパク質が細胞質で合成され、菌体外に運び出されたあと、菌の表層でアミロイド線維を形成することで作られる。しかし、水に溶けにくい Curli が誤って菌体内に作られることで、細菌自身の生育が抑制されないように調節する仕組みは長らく謎であった。昨年度、我々は大腸菌の細胞質における CsgA の凝集体形成の抑制と菌体外への分泌において、分子シャペロン DnaK が重要な役割を果たすことを世界に先駆けて報告した (Sugimoto S, et al. Commun Biol 2018)。一方、ペリプラズム (グラム陰性菌に特徴的な内膜と外膜に挟まれた領域) において CsgA の量と質を制御する機構は不明である。本研究では、ペリプラズムに局在する 22 種類のプロテアーゼに着目し、CsgA の分解に関与する複数のプロテアーゼを発見した (第 136 回成医会総会ポスター発表賞を受賞)。現在、これらの機能を分子レベルで解析している。

Ⅲ. 閉塞性胆管ステントに形成されたバイオフィルムの顕微鏡学的・細菌学的解析

閉塞性黄疸は、胆汁の消化管への排出が滞り、胆汁中のビリルビンが体内に蓄積して、皮膚・尿・眼球結膜の黄染を生じた状態であり、この治療の第一選択は、内視鏡を用いた胆管ステントの挿入による胆道ドレナージである。胆管ステントは、開存期間が短く、数カ月で閉塞をきたすため、定期的なステント交換を必要とするが、これが医療費増加につながるという問題点がある。胆管ステントは、その内腔に細菌が付着しバイオフィルムを形成することで、閉塞に至ると推定されているが、どのような細菌が原因になっているかは良く分かっていない。本研究では、内視鏡科 炭山和毅教授および古橋広人大学院生らとの共同研究（萌芽的共同研究推進費 2019 年度採択課題）として、ステント閉塞物のバイオフィルムについての解析を行った。ステント閉塞物を大気圧走査電子顕微鏡や共焦点レーザー顕微鏡を用いて観察したところ、特定の細菌の存在が確認された。血液寒天培地を用いて分離培養を行ったところ、多数のコロニーが得られ、16S rDNA の塩基配列解析により、これらの細菌の一部の菌種を同定した。分離された細菌のバイオフィルム形成を試験管内で評価したところ、二次胆汁酸の添加により、バイオフィルム形成が増加することが確認された。これらの知見は、胆管ステントの閉塞メカニズムを理解する上で重要な手掛かりであり、胆管ステント閉塞の予防法の確立に資するものである。

Ⅳ. 黄色ブドウ球菌バイオフィルム形成阻害剤の探索と作用機序の解析

黄色ブドウ球菌は各種医療用デバイスの表面にバイオフィルムを形成することで難治性のバイオフィルム感染症の原因となる。我々は、バイオフィルム感染症に対する有効な治療薬・予防薬の開発を目指し、独自のスクリーニングシステムを構築して黄色ブドウ球菌のバイオフィルム形成を阻害する低分子化合物の大規模スクリーニングを行ってきた。ヒット化合物の一つである ABC-JK1 は黄色ブドウ球菌のバイオフィルム形成に重要な細胞外多糖の産生を抑制し、細胞壁の肥厚化を誘導することが明らかになった。次に、リンカー構造を持つ磁性ビーズの表面に ABC-JK1 の誘導體を共有結合で固定化し、ブルダウン法による標的分子の同定を試みた。その結果、黄色ブドウ球菌の細胞壁関連タンパク質と特異的に結合することが明らかになった。活性を持たない前駆体および変異体タンパク質との結合性は大き

く低下したことから、本タンパク質の活性中心に ABC-JK1 が結合することが示唆された。また、マイクロ流路デバイスを用いたバイオフィルム阻害活性の評価を行い、ABC-JK1 が還流条件下でも効果を示すことを明らかにした。加えて、ABC-JK1 には黄色ブドウ球菌の酸素呼吸を亢進させることで、アミノグリコシド系抗菌薬に対する感受性を向上させる効果があることを見出した。ABC-JK1 を用いた難治性のバイオフィルム感染症の予防及び治療法の開発が今後期待される。

Ⅴ. 細胞外 RNA は黄色ブドウ球菌のバイオフィルム形成を促進する

黄色ブドウ球菌は、健常者の約 3 割に常在する細菌である。その一方で、高いバイオフィルム形成能を有し、血管内留置カテーテルや心臓の人工弁などの生体内に挿入された人工物にバイオフィルムを形成するため、難治性感染症を引き起こす。この感染症に対する新規の予防・治療法の開発には、バイオフィル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ル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 がバイオフィルムの構成成分であることを見出した。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ルム内に局在していることが分かった。また、血管内カテーテルを模した *in vitro* のモデルで、ヒト血液から抽出した RNA によりバイオフィルムの形成量が促進することを見出した。以上の結果は、黄色ブドウ球菌が血管内カテーテルなどの感染において、ヒト由来の RNA を利用しバイオフィルムをより強固にしている可能性が示唆された。

「点検・評価」

本センターは、微生物によって形成される高次機能的構造体“バイオフィルム”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センターである。文部科学省私立大学戦略的研究基盤形成支援事業「バイオフィルム感染症制圧研究拠点の形成」(2012~2016 年度)の支援を受けた研究を推進するため、本学の先端医学推進拠点群の 1 拠点として 2015 年 4 月に設立された。本センターはバイオフィ

ルム基礎研究コア（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、静岡大学、宇都宮大学、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。

2019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きたASEMを用いた微生物の観察と黄色ブドウ球菌のバイオフィーム形成機構が上げられる。これらの成果は3報の英文原著論文として報告し、そのなかの一報は米国微生物学会が発行する学術雑誌の表紙を飾った。また、臨床講座との共同研究も着実に成果を上げ、本学の萌芽の共同研究推進費の研究課題に採択され、順調に成果を上げている。現在、投稿中もしくは投稿準備中のものもあり、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。主要な構成メンバーは、日本バイオフィーム学会評議員および広報委員としての活動を通して、本邦のバイオフィーム研究の活性化に尽力している。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責務を果たしている。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期待される。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Yonemoto K, Chiba A, Sugimoto S, Sato C, 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.
- 2) Abe M, Nakamura S, Kinjo Y, Masuyama Y, Mitsuyama J, Kaku M, Miyazaki Y. Efficacy of T-2307, a novel arylamidine, against ocular complications of disseminated candidiasis in mice. *J Antimicrob Chemother* 2019; 74(5) : 1327-32.
- 3) Okai C, Itani Y, Furuta A, Mizunoe Y, Iwase T. Rapid identification and quantification of *Lactobacillus rhamnosus* by real-time PCR using a TaqMan probe. *Jpn J Infect Dis* 2019; 72(5) : 323-5.
- 4) Lopes AA, Yoshii Y, Yamada S, Nagakura M, Kinjo Y, Mizunoe Y, Okuda K. Roles of lytic transglycosylases in biofilm formation and β -lactam resistance in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2019; 63(12) : e01277-19.
- 5) Ueno K, Yanagihara N, Otani Y, Shimizu K, Kinjo Y, Miyazaki Y. Neutrophil-mediated antifungal activity against highly virulent *Cryptococcus gattii* strain R265. *Med Mycol* 2019; 57(8) : 1046-54.
- 6) Kunoh T, Morinaga K, Sugimoto S, Miyazaki S, Toyofuku M, Iwasaki K, Nomura N, Utada AS. Polyfunctional nanofibril appendages mediate attachment, filamentation, and filament adaptability in *Leptothrix cholodnii*. *ACS Nano* 2020; 14(5) : 5288-97. Epub 2019 Dec 5.

II. 総説

- 1) 佐藤主税, Memtily N, 佐藤真理, 杉本真也. 親水環境での電子顕微鏡：クライオ電顕とASEM組織観察. 表面と真空 2019; 62(4) : 198-204.

III. 学会発表

- 1) 田嶋亜紀子, 金城雄樹. (ポスター) バイオフィーム dispersed 細菌の病原性. 第92回日本細菌学会総会. 札幌. 4月.
- 2) 奥田賢一, Lopes AA, 吉井 悠, 山田聡美, 永倉茉莉, 水之江義充, 金城雄樹. (ポスター) メチシリン耐性黄色ブドウ球菌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. 第92回日本細菌学会総会. 札幌. 4月.
- 3) 大石和徳, 常 彬, 大西 真, 金城雄樹. (ポスター) わが国における12F血清型による成人侵襲性肺炎球菌感染症の臨床像. 第92回日本細菌学会総会. 札幌. 4月.
- 4) 杉本真也. (シンポジウム2：菌の休眠と覚醒のメカニズムと意義) 休眠と覚醒を繰り返す菌の温床“バイオフィーム”～その形成メカニズムと制御～. 第92回日本細菌学会総会. 札幌. 4月.
- 5) 奥田賢一, 金城雄樹. (口頭) メチシリン耐性黄色ブドウ球菌のトランスグリコシラーゼはバイオフィーム形成と薬剤耐性に関与する. 第67回日本化学療法

学会総会, 東京, 5月.

- 6) 杉本真也, 山中邦俊, 小椋 光, 金城雄樹. (ポスター) 菌体外アミロイド線維 Curli のペリプラズムにおける品質管理機構の解明. 第16回21世紀大腸菌研究会. 大津, 5月.
- 7) 千葉明生, 杉本真也, 金城雄樹. (口頭) ブドウ球菌のバイオフィルム内における細胞外RNAの保持機構. 第33回日本バイオフィルム学会学術集会. 久留米, 7月.
- 8) 奥田賢一, Lopes AA, 吉井 悠, 山田聡美, 永倉茉莉, 水之江義充, 金城雄樹. (口頭) メチシリン耐性黄色ブドウ球菌のバイオフィル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. 第33回日本バイオフィルム学会学術集会. 久留米, 7月.
- 9) 米本圭吾, 千葉明生, 水之江義充, 金城雄樹, 杉本真也. (口頭) 黄色ブドウ球菌のバイオフィルム形成における分泌タンパク質 Eap と細胞壁アンカータンパク質 SasG の機能的類似と相違. 第33回日本バイオフィルム学会学術集会. 久留米, 7月.
- 10) 久能 樹, 森永花菜, 杉本真也, 豊福雅典, 野村暢彦, Utada AS. (口頭) *Leptothrix* 属細菌の分泌ナノ繊維は連鎖状菌体に環境適応性を付与する. 第71回日本生物工学会大会. 岡山, 9月.
- 11) 佐藤主税, 杉本真也, 簗野悠里, 佐藤真理, 坂井詠子. (シンポジウム 2SHP: 可視化デバイス開発と数理モデル化を用いた細胞内アーキテクチャの解読) 大気圧走査電子顕微鏡 ASEM による骨組織再構築の水中免疫電顕法と cryo-TEM 観察. 第57回日本生物物理学会. 宮崎, 9月.
- 12) 千葉明生, 金城雄樹. (口頭) 黄色ブドウ球菌のバイオフィルム形成における細胞外RNAの重要性. 第68回日本感染症学会東日本地方会学術集会・第66回日本化学療法学会東日本支部総会合同学会. 仙台, 10月.
- 13) 寺澤友梨香, 杉本真也, 金城雄樹. (ポスター) 細菌のアミロイド線維形成を制御するペリプラズム局在プロテアーゼの発見. 第136回成医会総会. 東京, 10月.
- 14) 杉本真也, 山中邦俊, 小椋 光, 金城雄樹. (ポスター) ペリプラズム局在プロテアーゼによる細菌のアミロイド線維形成の制御機構. 第42回日本分子生物学会年会. 福岡, 12月.
- 15) Sugimoto S, Yamanaka K, Ogura T, Kinjo Y. (Poster) The DnaK/Hsp 70 system modulates the activity of AAA+ protease ClpXP. Keystone Symposia: AAA+ Proteins: From Atomic Structures to Organisms (A5). Tahoe City, Jan.
- 16) 奥田賢一, Lopes AA, 吉井 悠, 山田聡美, 永倉茉莉, 水之江義充, 金城雄樹. (ポスター) MRSA におけるトランスグリコシラーゼ遺伝子の欠損は mecA 発現レベルに関わらず β -ラクタム感受性を誘導す

る. 第93回日本細菌学会総会. 名古屋, 2月.

- 17) 田嶋亜紀子, 金城雄樹. (ポスター) バイオフィルム遊離細菌における好中球貪食回避. 第93回日本細菌学会総会. 名古屋, 2月.
- 18) 千葉明生, 金城雄樹. (ポスター) メチシリン耐性黄色ブドウ球菌に対する納豆菌の抗菌活性. 第93回日本細菌学会総会. 名古屋, 2月.
- 19) 杉本真也. (ワークショップ WS08: Membrane vesicle 研究におけるパラダイムシフトとその応用) 細胞外小胞を介したプロテオスタシスの制御. 第93回日本細菌学会総会. 名古屋, 2月.
- 20) 水島明日香, 奈須野恵理, 杉本真也, 加藤紀弘. (ポスター) Quorum sensing の自己誘導ペプチド前駆体をコードする遺伝子破壊によるレポーター株作製. 第14回日本ゲノム微生物学会年会. 名古屋, 3月.

V. その他

- 1) 奥田賢一. 最新の技術やニュースの紹介: バイオフィルム形成阻害試験自動化システム. 日本バイオフィルム学会会報 2019; 4: 7.
- 2) 杉本真也. イベント参加報告: 第92回日本細菌学会総会. 日本バイオフィルム学会会報 2019; 5: 5.

医 学 科 国 領 校

生 物 学

教 授：高田 耕司 分子細胞生物学, 病態生化学
准教授：平塚 理恵 細胞生物学

教育・研究概要

I. 教育

医学科1年のコース生命基礎科学では、113名全員を対象とした2つのユニット「細胞の生物学」(年間25コマ)と「生命基礎科学実習・生物系」(前期52時間)、および、本学受験時に生物学を選択しなかった82名を対象としたユニット「自然科学入門演習・生物」(前期12コマ)を担当し、シラバスに沿った教育を行った。

コース総合教育のユニット「教養ゼミ」では、「海産生物の臨海実習」(夏季集中)と「生命を観ること探ること」(後期13コマ)の2科目を開講し、前者では医学科1年3名を対象に新潟大学臨海実験所(佐渡市達者)での生物多様性やウニの発生等に関する実習を行い、後者では医学科1年1名を対象に生命科学研究所の体験型実習を実施した。医学科3年のコース研究室配属では、2名の学生を対象に課題「プロテアソーム阻害による細胞老化現象の解析」について6週間にわたる実験と報告書作成を指導した。

看護学科1年の教養教育科目では、60名全員対象の授業科目「自然科学総論・生物学」(後期10コマ)と選択希望者29名対象の実習科目「生物学実験」(後期23時間)を担当し、シラバスに沿った授業および実習を行った。

II. 研究

1. ポリユビキチン量を指標とした細胞毒性と細胞老化の解析 (高田)

ユビキチン-プロテアソーム系やオートファジー系によるタンパク分解は、細胞内タンパク質の恒常性(プロテオスタシス)の維持に深く関与する。両系は不要なタンパク質に付加されたポリユビキチン鎖を認識することで分解基質を識別する。そのため、ポリユビキチンが細胞内に残存蓄積する状態は、プロテオスタシスの破綻を意味する。これまで我々は、

上皮系細胞を48時間暴露時の半致死濃度(LC₅₀)に相当するカドミウム(Cd)およびメチル水銀存在下で培養すると細胞死に先行して難溶性ポリユビキチン化タンパクが顕著に増加する現象を見出してきた。今回このタイプの細胞毒性を示す化学物質を探索するため、効率的な「細胞培養-細胞傷害アッセイ-タンパク定量-ポリユビキチンELISA」システムを用い、ヒト腎近位尿管上皮由来HK-2細胞に対する金属元素を含む化学物質(FeCl₃, CoCl₂, NiCl₂, CuCl₂, AgNO₃, ZnSO₄, CdCl₂)の有害性を比較した。その結果、LC₅₀相当のCo, Ag, Znの暴露はCdと同様に細胞内の難溶性ポリユビキチン量を有意に増加させたが、Fe, Ni, Cuの暴露ではこうした現象を認めなかったため、金属イオンの細胞毒性はプロテオスタシスの破綻を伴うものと伴わないものに分類できると推定される。

プロテアソームとオートファジーの活性は老化に伴って低下する(Sands WA, et al. J. Physiol 2017; 595(20): 6383-90)。そこで細胞老化を制御するメチル基転移酵素SETD8(Tanaka H, et al. Cell Rep 2017; 18(9): 2148-61)に着目し、ヒト表皮角化細胞由来HaCaT細胞の細胞内ポリユビキチンに対するSETD8阻害剤(UNC0379)の影響を定量的に解析した。HaCaT細胞を10 μ M UNC0379存在下で6日間培養したところ、細胞老化マーカーであるSA- β -galの活性染色が観察された。また、同細胞の易溶性および難溶性画分のポリユビキチンをELISAで定量したところ、両画分のポリユビキチン量はUNC0379処理によって有意に増加した。この結果から、SETD8阻害による細胞老化はプロテオスタシスの破綻を伴うことが示唆された。

2. スギ花粉に含まれる β -1,3-D-グルカン(BG)の免疫賦活作用(平塚)

現在、東京都では2人にひとりがスギ花粉症に悩まされている。このような状況を受けて、スギのアレルゲンタンパク質に対する解析は多くなされている。その一方で、アレルギー反応の促進に関与するアジュバント物質については不明な点が多い。我々はスギ花粉に含まれるBGの免疫賦活作用について解析を行っており、これまでに、BGが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している。現在はBGの受容体であるDectin-1との関わりについて解析を進めている。

「点検・評価」

1. 教育

2018年度版「教育・研究年報」での過去5年間の分析では、「細胞の生物学」前期と「自然科学入門演習・生物」は定期試験の再試験率（再試験対象者数／受講者数）が減少方向にあるものの、「細胞の生物学」後期の再試験率は増加していた。そのため、前2者は前年度と同様の教育内容で臨み、後1者は学びの動機付けを強化する授業内容に改変した。その結果、「細胞の生物学」後期の平均出席率は57%まで回復し、その再試験率も14%に減少した。一方、「細胞の生物学」前期と「自然科学入門演習・生物」の再試験率は、前者で減少（18→16%）を維持したが、後者は増加（14→17%）に転じたため、新たな対策の必要性が示された。この両科目は教員2名が前半と後半を分担しているため、統一した内容の刷新が難しい。そこで次年度から科目単位の分担に改め、高田は「細胞の生物学」、平塚は「自然科学入門演習・生物」を担当して見直しをはかる。特に「細胞の生物学」では、年間を通じて教科書（Essential細胞生物学、原書第4版、南江堂）を使った自律的な学習に学生を導くよう工夫したい。

医学科の「生命基礎科学実習・生物系」では、ラットの解剖等の課題における受講生の要望に 대응するため、木村直史客員教授、鈴木英明講師（医学教育研究室）、小黒明広講師（分子生物学講座）を実習指導者として迎え、現場での質疑応答に協力いただいた。佐渡での教養ゼミ「海産生物の臨海実習」では、鈴木克己教授（初修外国語研究室）に現地での実習教育を支援していただいた。

教養ゼミ「生命を覗くこと探ること」では設定日時の水曜4時限の大半が看護学科の実習や会議と重なるため、毎回日時を振り替えて実施した。コース研究室配属も入試の時期と重なるため、担当教員の高田は時折不在を余儀なくされたが、平河職員のサポートで乗り切った。こうした日時の重複は不要な負担となるので、解決策を考えたい。

看護学科「自然科学総論・生物学」は開講から3年目を迎えたものの、その再試験率は、13→15→13%と横ばいであり、授業・課題の改善を検討する。「生物学実験」では常勤2名、非常勤1名の教員に加え、深井喜代子教授（基礎看護学）の協力を得て、細胞・組織の顕微鏡観察、PCR実験、マウスの行動解析の実習を円滑に実施できた。

課題レポートの提出が必須の実習科目では、医学科、看護学科とも提出の遅延が例年より多く見られ、著しく質の低いレポート数も増えた。原因として他

教科の課題と重複することによる過度の負荷を指摘する声もあるため、今後、課題数を適正化したい。また、全体的なレポート作成スキルを向上させるため、ピアレビューの導入を検討する。

2. 研究

1) ポリユビキチン量を指標とした細胞毒性と細胞老化の解析（高田）

細胞毒性に関する研究は、2018年度の天沼諒太（研究実習生、早稲田大学大学院生）の研究成果を基盤として、高橋俊樹（研究実習生、ブラウン大学学部生）の協力を得て遂行した。今後、論文作成が課題となる。細胞老化の研究は、科学研究費・基盤研究（C）「ポリユビキチン鎖各型の定量に基づく加齢性疾患の病態解析」に採択されたことを契機に開始した。HaCaT細胞を用いたSETD8阻害実験は、ユニット医学研究の活動として清水秀将（医学科5年生）が担当した。また、すべての実験の技術的支援を平河職員が担当した。研究環境は厳しいが、引き続き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) スギ花粉に含まれるBGの免疫賦活作用（平塚）

今年度はスギ花粉中のBGの免疫賦活作用について解析を行い、その成果を投稿中である。今後はさらに解析を進め、スギ以外の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, 天沼諒太, 加藤尚志, 平河多恵. (ポスター) ポリユビキチン量を指標とした化学物質の細胞毒性評価. 第92回日本生化学会大会. 横浜, 9月. [日生化学会講要2019; 92回: 3P-306]
- 2) 清水秀将, 平河多恵, 松浦知和, 高田耕司. (ポスター) 細胞老化はプロテオスタシスを破綻させるか? 第136回成医会総会. 東京, 10月.
- 3) 菅野峻史, 安達禎之, 平塚理恵, 金子真也, 土井雅津代, 岩倉洋一郎, 大野尚仁. (口頭) スギ花粉中の β -1,3-glucan局在と自然免疫賦活化作用. 第68回日本アレルギー学会学術大会. 東京, 6月.
- 4) 菅野峻史, 安達禎之, 土井雅津代, 松原弘季, 平塚理恵, 岩倉洋一郎, 山中大輔, 石橋健一, 大野尚仁. (口頭) スギ花粉中1,3- β -glucanによる抗原特異的免疫グロブリン産生誘導作用. 日本比較免疫学会第31回学術集会・第30回日本生体防御学会学術総会合同大会 (JADCI/JSHDR2019). 福岡, 9月.
- 5) 平塚理恵, 山田陽子, 鈴木智子, 小塩海平. FE-SEMによる無花粉スギ(爽春)の花粉発生過程の観察.

日本花粉学会第60回大会. 高知, 10月. [日本花粉学会大会講演要旨集 2019; 60回: 32]

- 6) 大穂清隆, 寺田順紀, 真田篤史, 篠原 卓, 弦間 洋, 平塚理恵, 小塩海平. ジャボチカバ・サバラの花粉発芽に及ぼす温度の影響. 日本花粉学会第60回大会. 高知, 10月. [日本花粉学会大会講演要旨集 2019; 60回: 33]
- 7) 小塩海平, 平塚理恵. ソルビタントリオレートがスギの花粉形成に及ぼす影響. 日本花粉学会第60回大会. 高知, 10月. [日本花粉学会大会講演要旨集 2019; 60回: 34]

V. その他

- 1) 安達禎之, 菅野峻史, 平塚理恵, 大野尚仁. スギ花粉に内在する β -グルカンの自然免疫活性化作用と抗体産生促進作用. アレルギーの臨 2019; 40(2): 58-62.

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

欧米ではSTEMスキルを必要とする医学者, 生物医学工学者の需要が増加しており, 今後も増加するものと考えられている。それに伴い, 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, 米国の多くの大学が医学部入学志願者に課すMCATではかなり実用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, 専門教育から乖離した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試験で要求され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, 先端医療の話題を取り入れ, 講義の基礎的内容が臨床で必要とされる実例を紹介している。実習においても, 講義で取り扱った医学と関連した物理現象についての知識の定着をはかるため, 実験の原理, 測定の方法が分かり易い実験テーマ, 実験器具を改良, 開発し, 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。さらに, 近年の医療現場における急速なAIの導入を鑑み, ビデオ教材などを用いて医療現場におけるAIの導入例, AI

内部でのデータ処理の原理との関連を含めた内容への改定を進めている。

II. 研究

1. フォノンニックメタマテリアル用いた最適化超音波脳刺激

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ンニック材料として組み入れたフォノンニック構造を研究している。頭部外に配置するフォノンニック構造は, マイクロチューブ内に液体金属を通し作成し, 液体金属の分布をリアルタイムで制御することにより, 最適なフォノンニック構造を作り出し, 超音波を閉塞部に正確にフォーカスさせることを目標としている。

2. 点状散乱体の配置の最適化による波動干渉メタデバイスの設計

点状散乱体を格子状に配列した波動干渉を用いたメタデバイスの自動設計研究している。フネレルレンズは焦点における振幅がその周辺より凸になっている条件, 与えた反射スペクトルをもつデバイスであれば与えた反射スペクトルの差の絶対値を目的関数として配置を最適化することにより, 与えた自由度における最適な特性を示すデバイスの自動設計を可能にする数値計算法の開発をと実証を行っている。

3. 誘電率が時空間的に変動するフォトニック結晶におけるフォトン・フォノン相互作用

1次元フォトニック結晶を構成する誘電体の誘電率を時間的, 空間的変動させることによる入射光と誘電体の振動の相互作用を考え, 高調波の発生のみならず, 入射光の増幅の有無などの光学特性を調べている。

4. 電磁波の制御とフォノンニック構造の最適化設計

カワセミ等の鳥の羽枝の色はスポンジ状の内部構造による光散乱に依る。スポンジ構造をランダム・ポーラス構造として光学特性を高精度な数値計算法である有限要素法を用いて解析することにより, 構造色およびクローキング現象を調べている。

5. 強磁性ポッツ模型のマルチグリッドモンテカルロシミュレーション

Q状態のポッツ模型を基底状態または無秩序状態におき, 有限温度において緩和させるシミュレーションを行い, エネルギーと秩序変数の緩和時間を求めた。マルチグリッド法のクラスター解析の方法

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年度まで生命基礎科学実習(物理)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、学生より実験テーマの組み合わせの違いによる実験、レポートの負担の差を改善して欲しいとの要望があった。それに応えるために、実験内容の分割、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い、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、全ての学生が同じ10テーマの実験を行うように変更した。実験レポートの提出が毎週になり、提出するレポートの数が前年度の2倍になるが、1通のレポートの内容が少なくなっていることもあり、遅れて提出する割合が少なくなった。実験の時間的制約が多いため、実験に集中して取り組めており、全員が同じ内容の実験を行うことから学生の満足度は上がったようである。しかし、教員側が時間をとられ、レポートの再提出を求めるためのレポートのチェックの時間確保が難しくなった。「応力とひずみの測定」、「表面張力の測定」の2つの実験を個人で行えるように、実験器具を新しくし、数を増やしたが、手順、結果とも良好であった。

コース生命基礎科学のユニット「生命の物理学」では、2019年度より入試で物理を選択した学生、物理を選択しなかった学生を完全に別クラスとし、平行開講することとした。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。物理選択者クラスでは、これまで行っていなかった拡散現象、特に、膜を通して拡散を詳しく解説するように変更した。

2. 研究

1) フォノンニックメタマテリアル用いた最適化超音波脳刺激

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3次元の構造をトポロジー最適化することにより、フネレルレンズ様のメタマテリアルレンズの最適構造が得られ、2焦点とした場合も機能することが確認できた。また、頭部を水に近い特性を持つ物質で囲むことにより、その中に空気泡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。以上の成果をICMAT 2019(シンガポール)において2件の論文として発表した。

2) 点状散乱体の配置の最適化による波動干渉メタデバイスの設計

点状散乱体を格子上に配列したフネレル型波動レンズを提案した。焦点からの放射波と入射平面波とのホログラフィーにより初期配置を決定した。焦点近傍以外の点での場の強度を0とし、焦点近傍では場の強度が凸になるという条件を目的関数とし、配置を最適化した。得られた散乱体の配置はレンズの集束特性を大きく改善した。この結果は計算工学講演会において発表予定である。

3) 誘電率が時空間的に変動するフォトニック結晶におけるフォトン・フォノン相互作用

フォトニック結晶を構成する誘電体板が非常に薄い場合に透過特性を様々な誘電率の空間的に変動の波数に対して求め、増幅は起こらないことを確認した。他方、有限の厚みの場合に誘電率の変動を摂動として、透過特性を求め、増幅が起こることを見出した。前者の成果は日本物理学会第75回年次大会で発表し、後者の成果はMetamaterials' 2020において発表予定である。

4) 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。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。ICMAT 2019(シンガポール)において発表した。

5) 強磁性ポッツ模型のマルチグリッドモンテカルロシミュレーション

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。シミュレーションアルゴリズムのさらなる改良が必要である。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Dincel O, Ueta T, Kameoka J. Acoustic driven microbubble motor device. Sensors and Actuators A: Physical 2019; 295: 343-7.
- 2) Itoga H, Morikawa R, Ueta T, Miyakawa T, Natsume Y, Takasu M. Effect of particles with repulsive

interactions enclosed in both rigid spherical shells and flexible fluid vesicles studied by Monte Carlo simulation. Phys Rev E 2019; 99(4-1): 042418.

II. 総 説

- 1) 糸賀 響, 植田 毅. 脳血栓の治療に向けた音響レンズの基礎的設計. 計算力学講演会論文集 2019; 32: 219.
- 2) 齋藤優里, 高橋 徹, 植田 毅, 飯盛浩司, 松本敏郎. フレネルゾーンプレートを参照とするトポロジー最適化を用いた超音波集束に関する研究. 計算力学講演会論文集 2019; 32: 228.

III. 学会発表

- 1) Ueta T. (Oral) (Symposium D: Optically Resonant Nanostructures) Resonant amplification via weak localized states within a vibrating 1D photonic amorphous. ICMAT 2019 (10th International Conference on Materials for Advanced Technologies). Singapore, June.
- 2) Itoga H, Ueta T. (Poster) (Symposium M: Biomechanics of Human Diseases: From Research to Applications) The fundamental design of an adaptive ultrasonic lens by means of phononic meta-structures-application of multi-focus frenel zone plates designed by holographic technique. ICMAT 2019 (10th International Conference on Materials for Advanced Technologies). Singapore, June.
- 3) Saito Y, Ando M, Arakami Y, Takahashi T, Ueta T, Isakari H, Matsumoto T. (Oral) (Symposium FF: Computational Advanced Material Science and Application) Development of an ultrasonic focusing system to assist cerebral infarction treatment using topology optimization. ICMAT 2019 (10th International Conference on Materials for Advanced Technologies). Singapore, June.
- 4) 植田 毅. (領域 5: 光物性) 誘電率が時空間変調するフォトニック結晶の光学特性. 日本物理学会第 75 回年次大会. 名古屋, 3 月. [日本物理学会講演概要集 2020; 75(1): 1288] (現地開催中止)
- 5) 植田 毅, 藤井雅留太, 森本 元. ルリビタキの羽枝の詳細モデルを用いた構造色の有限要素解析. 第 88 回形の科学シンポジウム. 深谷, 11 月. [形の科学シンポジウム講演予稿集 2019; 4(2): 28-9]
- 6) 糸賀 響, 森河良太, 植田 毅, 宮川 毅, 夏目ゆうの, 高須昌子. (領域 12: ソフトマター物理, 化学物理, 生物物理) 脂質二重膜ベシクルと反発する内部粒子のシミュレーション. 日本物理学会第 75 回年次大会. 名古屋, 3 月. [日本物理学会概要集 2020;

75(1): 2900] (現地開催中止)

- 7) 三間罔興, 荒船次郎, 飯尾俊二, 伊東敏雄, 上杉智子, 植田 毅, 桂井 誠, 川村 清, 佐貫平二, 杉山忠男, 鈴木 亨, 竹中達二, 波田野彰, 松澤通生, 東辻浩夫, 大和地伸雄. (領域 13: 物理教育, 物理学史, 環境物理) 物理チャレンジ 2019 報告: III. 第 2 チャレンジ理論問題. 日本物理学会 2019 年秋季大会(物性). 岐阜, 9 月. [日本物理学会概要集 2019; 74(2)]
- 8) 齋藤優里, 高橋 徹, 植田 毅, 飯盛浩司, 松本敏郎. (OS09-1: 境界要素法の高高度化と最新応用) フレネルゾーンプレートを参照とするトポロジー最適化を用いた超音波集束に関する研究. 日本機械学会第 32 回計算力学講演会 (CMD2019). 川越, 11 月. [計算力学講演会論文集 2019; 32: 228]
- 9) 糸賀 響 (東葉大), 植田 毅. (OS10-1: 周期構造とシミュレーション技術【応用物理学会合同 OS】) 脳血栓の治療に向けた音響レンズの基礎的設計. 日本機械学会第 32 回計算力学講演会. 川越, 11 月. [計算力学講演会論文集 2019; 32: 219]
- 10) 植田 毅, 糸賀 響, 齋藤優里, 安藤 真, 荒上祐一, 高橋 徹, 飯盛浩司, 松本敏郎, Kameoka J. (ポスター) 経頭蓋脳塞栓溶解に向けたアダプティブ超音波集束システムの基礎設計. 第 136 回医成会総会. 東京, 10 月. [慈恵医大誌 2019; 134(6): 111]
- 11) 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 III. 日本物理学会第 75 回年次大会. 名古屋, 3 月. [日本物理学会講演概要集 2020; 75(1): 2367] (現地開催中止)

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 69 回 (第 45 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. 立体配座解析によるブタンの anti-gauche 配座の再評価

ブタンの anti-gauche 配座の相互変化は生体膜の脂質二重層の柔らかさにも影響する重要な性質であり, すでに確立した理論のように考えられるが, 有

機化学教科書に記載されているエネルギー差の値は25~38kJ/molで必ずしも一致していない。教科書であるので典拠も明らかでなく、なるべく正しい値を教育したいので今回、大きな基底関数を用いたMP2法による計算により、ブタンの立体配座エネルギーを計算した。得られた結果は2.3kJ/molで予想外に小さいものであった。これは、gauche配座において働く、メチル基間に働くvan der Waals相互作用が、立体反発を相殺している結果である。

II. 高濃度溶液中でも濃度消光しない渡環型白金錯体の開発

幅広い濃度領域の溶液状態で、りん光を消光しない白金錯体の開発に成功した。長いメチレン鎖で架橋したトランス-ビス(2-(イミノメチル)イミダゾラト)白金錯体を新しく設計、合成した。単結晶X線構造解析により、この錯体がトランス配位であることと架橋構造を持つことを明らかにした。この錯体を含む透明な均一溶液の濃度を低濃度から高濃度まで変化させても、この錯体は室温で濃度消光をすることなく、逆にりん光強度の増大を示した。本錯体における発光強度増大現象は、白金錯体として光学活性体を用いるよりも、ラセミ体のときに顕著に見られた。溶液中におけるNMR解析やDFT計算の結果から、発光強度の増大は、白金錯体の平面を会合させる特異的な分子集合能によることが明らかとなった

「点検・評価」

1. 教育

コース生命基礎科学のユニット「生体分子の化学」では、有機化学の基礎から生体構成成分である分子の構造と性質について講義している。一般教科書に記述のないような最新の内容も含んでおり、適当な教科書がないので、毎回、詳細な講義資料を配布しているが、予習のためにあらかじめイントラネット上に公開している。

ユニット「生命基礎科学実習」の化学分野の実験では、薬品の人体に対する危険性と環境に対する影響を理解させ、薬品を扱う際の安全に関する意識の向上を促した。目の前で起こっている現象をよく観察し、実験ノートへ詳細に記録を残すことが重要であること、また、実験の実施だけでなく、実験計画の立案から報告書の作成までを通して、はじめて、実験を行ったことになるという研究する際の心得の教育を行った。

2. 研究

1) 鎖状炭化水素のstaggard-eclipsed, anti-gauche配座相互変換は、非常に基礎的な概念であるが、この原因が、最近まで正しく認識されていなかったため、多くの有機化学の教科書にも、いまだに、誤って記載されている。この現状では、ハードウェア・ソフトウェア両面での情報化学の進展による精密な量子化学計算がこれまでの化学理論を覆すことも考えられる。今後は、“in vivo”, “in vitro”な研究に並んで“in silico”研究がさらに期待されるであろう。

2) 高濃度溶液中でも濃度消光しない渡環型白金錯体の合成に初めて成功した。さらに、高濃度溶液中での発光増大が、溶液中でのラセミ体の錯体どうしの会合に由来するという原理を明らかにできた。本錯体の発光挙動は、凝集誘起発光を示す一般的な化合物の溶液中での挙動とは対照的な結果であり、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) Le NHT, Inoue R, Kawamorita S, Komiya N, Naota T. Phosphorescent molecules that resist concentration quenching in the solution state: concentration-driven emission enhancement of vaulted *trans*-Bis[2-(iminomethyl)imidazolato] platinum(II) complexes. *Inorg Chem* 2019; 58(14) : 9076-84.

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, シンポジウム：軍事研究と大学「改革」セッション3：総括討論「軍事研究と大学「改革」」軍事研究と大学「改革」：企画趣旨説明と現況. 法の科学 2019；50：59-67.

人文科学

教授：三崎 和志 哲学

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『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、アクセル・ホネットの変革の希望の拠り所に関する議論から出発して「死者との承認」の意義を考察し、そこにフランクフルト学派の倫理思想の連続性があることを示した。

研究業績

I. 原著論文

- 1) 三崎和志, アクセル・ホネットと現代社会理論 第2部：ホネット理論の多様な展開 死者との承認. 季報唯物論研究 2020；150：72-9.

日本語教育

教授：野呂幾久子 コミュニケーション

I. 教育

コース総合教育のユニット「日本語表現法」の授業（医学科・看護学科共修）では、「論理的なコミュニケーションの力（レポート、プレゼンテーション）」と「他者の尊厳を大切にできるコミュニケーションの力（自分を知る、他者を知る）」を身につけることを目標に授業を行った。

II. サイコセラピーの終結に関する研究

心理療法において、終結、すなわちセラピストとクライアントの関係を正式に終了させる段階は、危機的かつ重要である。そこで、熟練したセラピストが行った終結のセラピーの振り返りの会話の特徴などについて、医療コミュニケーションを量的に分析する方法である Roter Interaction Analysis System (RIAS) を援用して考察した。

「点検・評価」

1. 教育

授業後の学生アンケート調査では、コミュニケーションへの関心の高まりと、自己理解・他者理解の

深まりが見られた。

2. サイコセラピーの終結に関する研究

終結の振り返りの会話の特徴として、クライアントが自分の気持ちや出来事について語りセラピストが聞き受け止めるという会話スタイルを基本としながらも、通常のセラピーより治療に関わる会話が多いことなどを明らかにした。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Kawano M, Noro I. The relation of intention, skill and communication behavior of an experienced counselor in psychiatric nursing counseling -targeting the counseling of a depressive client-. 奈良学園大学紀要 2019; 11: 61-74.

III. 学会発表

- 1) 野呂幾久子, 川野雅資. (口頭) RIASによるサイコセラピー終結場面の分析. 第20回日本サイコセラピー学会. 横浜, 5月.
- 2) 野呂幾久子. (シンポジウム1: 医療における対人コミュニケーション研究のアプローチ) 機能分析 (RIAS)によるアプローチ. 第11回日本ヘルスコミュニケーション学会学術集会. 東京, 9月.

数 学

教授: 横井 勝弥 位相幾何学
講師: 長谷川泰子 整数論

教育・研究概要

I. 位相的及び代数的な次元に関する研究

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 Lusternik-Schnirelmann category (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 LS-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。この結果を埋め込みに依存しないようにするため、Borsuk タイプの category を用いて新たな指数を導入し、その性質について研究した(論文準備中)。

III. 多変数保型形式の整数論への応用

実解析のジークルアイゼンシュタイン級数は多変数保型形式のひとつであり、その解析的な性質は70年ほど前から研究され続けてきた。この級数の一部分は整数論の重要な対象となるディリクレ級数と対応しており、この関係を通じて、ディリクレ級数の解析的な性質を理解することができた。

「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)において、コース生命の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 IIのユニット「医学統計学」(2年), コース基礎医科学医Iのユニット「自然と生命の理」(2年)などの講義内容の接続を意識して「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. 様々なアイゼンシュタイン級数に対しても同様の考察を行う。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Yokoi K. Lusternik-Schnirelmann category based on the discrete Conley index theory. Glasgow Mathematical Journal 2019; 61(3): 693-704.

英 語

教授: ハウク・アラン 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長期目標としているが、これを達成する前段階としてま

ず聞いてから話せて読めてから書けるようになる、つまり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大前提がある。したがって、初年次の特に早い段階で、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を最優先としている。そのため授業に臨む前に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、TOEFLを音源とした聞き取り筆写の予習練習を毎週行った。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語彙を援用した英作文など、アウトプットの練習も行った。その上で健康に関する話題を用いてコミュニケーションをとることへの学習意欲向上を試みた。学年末にはTOEFL式のライティング統一試験を作成、コンピュータを使って組織的に1年生全クラスで実施した。

コース外国語Ⅱのユニット「一般英語Ⅱ」においては、前期は、医学英語入門となるような教材を用いて、診療英会話における基本的な表現と、医学専門用語を学習するための基本的な知識の習得をめざした。後期は、選択制にして、医学的な内容のトピックを教材として取り入れ、学生の興味や意欲がそこなわれないようにした。またこの演習では、英語能力の格段に優れた学生を対象に、特別クラスによる医学英語演習も行った。

コース外国語Ⅲのユニット「医学実用英語Ⅰ」においては、一般教員による必修選択制の半期の演習を実施した。内容は診療英会話、英語ニュース聞き取りから、将来の留学等の準備のためのTOEFL演習に及ぶ、バラエティに富んだ内容になるように工夫した。またこの演習では英語能力の格段に優れた学生を対象に特別クラスによる医学英語演習も行った。ユニット「医学英語専門文献抄読Ⅰ」では、基礎、臨床の専門教員を講師に、半期の少人数制の読書会形式の演習を実施した。各教員あたりの学生数は2～4名で、密度の高い演習が行えるようになっている。最近では、臨床の教員がスタッフの一員として多く加わるようになり、学生の選択の幅も広がってきている。

最後にコース外国語Ⅳのユニット「医学実用英語Ⅱ」では、半期の専門用語習得のための演習を実施した。専門用語を英語で説明できるようにする、逆に英語の説明から専門用語を書くことができるよう

にするというそれまでの到達目標はそのまま、演習で使用するハンドアウトや演習問題の内容を、より学生が理解しやすくなるように改良を加えた。

Ⅱ. 研究

1. 医学英語（ハウク）

2020年度からの2年生、3年生、4年生の医学英語カリキュラムの改編準備にあたり、医学英語教育の研究を進めている。まず、2020年度からのカリキュラムは、日本医学英語教育学会のガイドラインに沿い、世界医学教育連盟(WFME)の世界標準を満たすように設計された。その上で、世界の医学情報を収集し自らの研究結果を発信できる学生の育成を視野に入れた、新教材の開発に努めた。新たな英語カリキュラムは通常の医学講義で学んだ医学知識を、後日の英語演習で復習できるように日程が決められ、学生の興味に沿った英語クラスに、より意欲的に取り組めるようにしている。さらに、教科書の内容を超えて考えるタスクを学生に与え、自ら学ぶ能力を高めることのできる教材を開発している。

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を重ねている。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「英語コミュニケーション」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・英語コミュニケーションⅠ)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、新たな教科書と、教授用書の研究と執筆を行っている。

「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 TOEFLITP 試験では大多数の学生のスコアが向上し、特にリスニングのパートは過半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 TOEFLITP 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「医学英語専門文献抄読Ⅰ」では、基礎や臨床の教員から英語の指導を受けることで、学生の専門的な内容を英語で読む力が増加し、どちらも英語学習の意欲の向上に貢献した。

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) 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）

英語文化圏の礎となっている聖書から英語を学ぶ教材『英語で味わう聖書のことば』の執筆と監修を務め、2019年4月に、いのちのことば社フォレストブックスより出版した。

研究業績

IV. 著書

- 1) 長田 晃著、藤井哲郎監修。英語で味わう聖書のことば。東京：いのちのことば社フォレストブックス、2019.

初修外国語

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Ⅱ式までのドイツ語の初級文法を網羅する。その際、ドイツ語という言語の構造を理解し平易な文章を読解できるようになるだけでなく、ドイツ語圏の文化や社会への関心も喚起し、異質なモノへの興味を深めることも目指す。さらに初めての言語を習得するなかで、各学生独自の勉強方法を確立し、自立した学習者となることも目標としている。そのためにはある項目が自分で理解できたかどうかを自分でチェックする練習問題を提供し、独習の習慣をつけるよう試みた。

また文法終了後は、比較的長い文章を読み、実際の文章にあらわれる重要文法事項を確認作業した。

II. 現代ドイツ文学研究

ドイツ語圏を出自としないドイツ語作家から移民を背景に持つ作家たちへと対象を広げた。これは、50年前に移民としてドイツに来た人たちの第二、第三世代まで含むこととなり、現在のドイツの社会事情に深く関わる問題でもあるからだ。そこでクルド系イラク人を父に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。彼唯一の長編歴史小説『白い大地』における主人公の非政治性が作品にどのような効果を与えているかを考察している。

「点検・評価」

初修ドイツ語については、初級文法を網羅するだけでなく、比較的長い文章を、辞書を片手にある程度読解できるようになった学生が少なくなかった。自立した学習者とするべく配布している問題集が、単なるドリルとならないように、改善を繰り返している。

研究業績

V. その他

- 1) 鈴木克己。書評『愛と対話が開く宇宙：ゲーテ『西東詩集』研究「ズライカの巻」を中心に』野口 薫著。世界文学 2019；129：112-4.

〈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：深井喜代子	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。また、状況に即して実践するには判断が必要である。その臨床判断の効果的な教育方法についてパイロットテストを実施し、日本看護科学学会で発表した。

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、Global

nursing & health に関する研究動向に関する統合的文献レビューを行い、研究成果を EAFONS 2020 (Chang Mai) にて示説報告した。

「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、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。臨地実習での実践を見据え、確実な技術習得だけでなく、臨床状況に応じた技術の実践ができるようシミュレーション教育を取り入れた教授方法を工夫することで学生から授業評価は良い結果を得ている。今後も日常生活の援助に関連した技術の習得にむけて、よりリアリティのある教授方法の工夫し 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) 伊藤厚子, 馬場 薫, 田中幸子. 病院看護職における職員間暴力・ハラスメントの実態と抑うつとの関連. 東北文化学園大看紀 2020; 9(1): 1-11.
- 2) Win MMTM, Fukai K, Nyunt HH, Hyodo Y, Linn KZ. Prevalence of peripheral neuropathy and its impact on activities of daily living in people with type 2 diabetes mellitus. Nurs Health Sci 2019; 21(4): 445-53.
- 3) Win MMTM, Fukai K, Nyunt HH, Linn KZ. Hand and foot exercises for diabetic peripheral neuropathy: a randomized controlled trial. Nurs Health Sci 2020; 22(2): 416-26.

Ⅲ. 学会発表

- 1) Yatsu H, Saeki A. (Poster) Current topics about global nursing: an integrative literature review. EA-FONS 2020 (23rd Ease Asian Forum of Nursing Scholars). Chang Mai, Jan.
- 2) 羽入千悦子, 高塚綾子. (ポスター) 2年目看護師の臨床判断力を高める支援の検討-振り返りに焦点をあてて-. 第39回日本看護科学学会学術集会. 金沢, 11月. [日看科学会講集 2019; 39回: PA5-06]
- 3) 田中幸子, 川原由佳里, 小野 桂, 川上裕子. (ポスター) 看護におけるオーラル・ヒストリー研究に関する倫理的配慮の動向. 第33回日本看護歴史学会学術集会. 東京, 8月. [第33回日本看護歴史学会学術集会講演集 2019; 70-1]
- 4) 松澤真由子, 田中幸子. (ポスター) 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. 第57回日本医療・病院管理学会学術総会. 新潟, 11月. [日医療病管理会誌 2019; 56(Suppl.): 279]
- 5) 野村陽子, 石橋みゆき, 小山田恭子, 池田真理, 田中幸子, 巴山玉連. (口頭) 看護基礎教育における“政策コンピテンシー”の明確化. 第39回日本看護科学学会学術集会. 金沢, 11月. [日看科学会講集 2019; 39回: O2-05]
- 6) Okabe K, Takatsuka A, Kono S, Kato S, Numakura K, Mbongndo S, Tokunaga M. (Poster) An NGO's efforts in the Central African Republic to help HIV patients support themselves through agriculture. ICA-SA 2019 (20th International Conference on Aids and STIs in Africa). Kigali, Dec.
- 7) 古都昌子, 鈴木佳代, 新井麻紀子, 佐久間和幸, 大谷則子, 鈴木真由美, 手島芳江, 菊池麻由美, 佐藤紀子. (交流セッション 35) 看護学実習における学生のリアリティに寄り添う実習指導 とらえの相違をふまえて. 日本看護学教育学会第29回学術集会. 京都, 8月.
- 8) 青木紀子. (ポスター) 排泄援助に関する看護師の援助内容と思考過程の文献レビュー. 日本看護技術学会第18回学術集会. 福井, 9月. [日看技会講抄 2019; 18回: 106]
- 9) Aoki N. (Poster) Relationship between plantar pressure and ease of applying abdominal pressure when changing the upper-body elevation angle on the bed. EAFONS 2020 (23rd Ease Asian Forum of Nursing Scholars). Chang Mai, Jan.
- 10) 深井喜代子. (Opening Lecture) 看護のエビデンスをどのように見出し, 活かすか? 第10回看護生理学研究会. 岡山, 8月. [第10回看護生理学研究会予稿集 2019; 6]

- 11) 石川涼太, 深井喜代子. (口頭) 術後痛を増強させない清拭方法の開発 仮想術後創を用いた実験的検討. 日本看護技術学会第18回学術集会. 福井, 9月. [日看技会講抄 2019; 18回: 65]
- 12) 松村千鶴, 深井喜代子. (口頭) 化繊タオルの表面の形状は清拭効果に影響を及ぼすか? 化繊タオルとガーゼタオルの比較. 日本看護技術学会第18回学術集会. 福井, 9月. [日看技会講抄 2019; 18回: 109]
- 13) 深井喜代子, 佐知 亨, 新見明子. (交流セッション 3: 痛みのケアの確立を目指して(その14)) 疼痛ケア技術を社会と共同して開発する(6). 第18回日本看護技術学会学術集会. 福井, 8月. [日本看護技術学会学術集会講演抄録集 2019; 18回: 128]
- 14) Yano H, Fukai K. (Poster) Survey of nurses' observation techniques and evaluation of light reflex. The 6th International Nursing Research Conference of World Academy of Nursing Science. Osaka, Feb.
- 15) Matsumura C, Fukai K. (Poster) Effects of bed baths using towels with different textures-comparison of synthetic and gauze towels. The 6th International Nursing Research Conference of World Academy of Nursing Science. Osaka, Feb.
- 16) Fukai K, Mengyun P, Ishikawa R. (Oral) A belly band with tiny beads reduces menstrual pain: a preliminary study. The 6th International Nursing Research Conference of World Academy of Nursing Science. Osaka, Feb.

Ⅳ. 著 書

- 1) 佐藤紀子編著. つまづき立ち上がる看護職たち: 臨床の知を劈く看護職生涯発達学. 東京: 医学書院, 2019.
- 2) 谷津裕子. 母子(親子)相互作用 CHAPTER 1: 母性看護技術で育まれる母子(親子)相互作用. 平澤美恵子, 村上睦子監修. 写真でわかる母性看護技術アドバンス: 褥婦・新生児の観察とケア, 母乳育児を理解しよう! 新訂版. 東京: インターメディアカ, 2019. p.12-9.

Ⅴ. その他

- 1) 佐藤紀子, 北 素子, 梶井文子, 嶋澤順子, 谷津裕子. Interview: 令和時代の看護教育とは: 地域連携看護学実践研究センター (Jikei Academic Nursing Practice for the Community: JANPセンター) が目指すもの. 看護展望 2019; 44(8): 1-5.
- 2) 佐竹澄子. 【できた! につながるコアスタディ根拠がわかればもう忘れない! コツをひも解く 脳神経看護技術】大変じゃない! 体位変換, 移動・移乗介助. Brain Nurs 2019; 35(10): 18-25.

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：明神 哲也	クリティカルケア看護学， 急性期看護学
講師：山本伊都子	クリティカルケア看護学

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「成人看護方法論」，「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。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・慢性横断的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、現場に応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。

3) クリティカルケア看護における看護実践に対する困難に関する研究

クリティカルケア看護における実践に対する困難についての尺度開発をし、学術集会で発表した。今後は、アセスメント指標を作成し、クリティカルケアに携わる看護師へのサポートの在り方を探求することを目的に研究をすすめていきたい。

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) がん患者と家族に対する調剤薬局薬剤師と看護師の連携による支援モデルの開発

調剤薬局を利用するがん患者およびがん患者家族に対し、より質の高いケアおよび医療の実践へ向け、薬剤師と看護師の連携内容と方法を検討するために、薬剤師と看護師を対象として調査し、調剤薬局薬剤師と看護師との連携による支援モデルを作成する。現在は薬局薬剤師を対象としたフォーカスグループ・インタビューを終了した。その結果を学会発表するとともに、その結果をもとにがん看護専門看護師を対象としたエキスパートパネルを実施する予定である。

2) がん化学療法に伴う末梢神経障害に関する研究

多施設との共同研究として、がん化学療法に伴う末梢神経障害の支援アプリケーションの評価研究、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、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インタビュー結果の分析を行った。

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が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。本年度も昨年度に引き続き、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、ケアニーズの指標となるリスク要因を記述した。学会で発表した。

2) 入院時褥瘡保有患者の生活特性に関する研究

科学研究費助成金(基盤 C19K10963)を獲得した。附属4病院内の皮膚・排泄ケア認定看護師10人の協力を得て、エキスパート会議を開催し、診療記録から261名のデータを得た。持ち込み褥瘡を持つ患者のうち、(1)全体の特徴、(2)入院中に死亡する患者の特徴、(3)化学療法を受けている患者の特徴、

(4)高齢者施設から転院している患者の特徴について分析し、学会発表およびその準備をした。

3) 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

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目的としデータを分析した。その結果、圧力とずれ力の同時測定が可能となり、頭側挙上に伴い、両方の値は増加し維持する傾向を示した。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。その結果、A材と比較して、B材とC材に圧力およびずれ力の低減効果を示した。これらの結果をふまえ学会発表するとともに、現在論文作成中である。

「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「成人看護方法論」、「看護過程Ⅱ」について話し合いを重ねて進めた。その結果、学生への学修効果が高まった。次年度も早い時期からの企画検討し、教員間の認識の統一を行う。さらに、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、附属4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、講師1名が新規に着任、新しいメンバーとなり成人看護学領域全体で協力して教育や組織運営を実施した。

研究においては、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) Nakano M, Nakamura M, Furuchima S, Sato M, Hasegawa N, Sasaki A. Educational effect of a nursing training conference adopting the world café method: medical care teams. J Nurs Educ Pract 2019; 9(8): 91-8.
- 2) Kanda K, Fujimoto K, Mochizuki R, Ishida K. De-

velopment and validation of the comprehensive assessment scale for chemotherapy-induced peripheral neuropathy in survivor of cancer. BMC Cancer 2019; 19(1) : 904-15.

- 3) Kubo Y, Fumiko F, Takahashi K, Satake S, Ishikawa J, Mochizuki R, Shimasawa J, Kita M. Clarification of Self-motivated learning behaviors among undergraduate nursing students in Japan. Jikeikai Med J 2019; 66(1-4) : 17-29.
- 4) 中村美鈴. 救急医療における患者・家族の治療に対する意思決定支援への新たな視座. 保健医療者論集 2020 ; 30(2) : 1-8.
- 5) 明神哲也, 福田美和子, 岡部春香, 和田美也子, 本田多美枝. クリティカルケア領域に勤務する卒後2年目初期の看護師の実践に対する認識. 日クリティカルケア看会誌 2018 ; 14 : 113-23.

II. 総 説

- 1) 竹内由佳, コリー紀代, 二宮伸治, 小水内俊介, 金井 理, 浅賀忠義, 中村美鈴, 井上創造, 村田恵理, 萬井太規, 近野 敦. 気管内吸引手技中の視線計測による看護師と看護学生の習熟度の比較. 医工治療 2019 ; 31(3) : 171-9.

III. 学会発表

- 1) Saeki H, Nakamura M, Nagano M. Communication skills of nursing when responding to emergencies: a literature review. EAFONS 2020 (23rd Ease Asian Forum of Nursing Scholars). Chang Mai, Jan.
- 2) Asakawa M, Colley N, Komizunai S, Konno A, Murata E, Mani H, Asaka T, Inoue S, Nakamura M, Ninomiya S. Effective motion of endotracheal suctioning catheter and viscosity of secretion. CIPP XVIII (18th International Congress on Pediatric Pulmonology) Chiba, June.
- 3) Takeuchi Y, Colley N, Komizunai S, Ninomiya S, Murata E, Mani H, Asaka T, Inoue S, Nakamura M, Konno A. Eye-tracking technology for skill assessment of endotracheal suctioning between expert nurses and nursing students. CIPP XVIII (18th International Congress on Pediatric Pulmonology) Chiba, June.
- 4) Osanai M, Colley N, Komizunai S, Ninomiya S, Murata E, Mani H, Asaka T, Inoue S, Nakamura M, Konno A. Identification of criterion values for endotracheal suctioning using a motion capture system. CIPP XVIII (18th International Congress on Pediatric Pulmonology) Chiba, June.
- 5) Manya R, Colley N, Komizunai S, Ninomiya S, Mu-

rata E, Mani H, Asaka T, Inoue S, Nakamura M, Konno A. Learning outcome evaluation between 2D video and 3D CG animation utilizing an eye-tracking technology. CIPP XVIII (18th International Congress on Pediatric Pulmonology) Chiba, June.

- 6) 永野みどり, 江川安紀子, 伊藤寿啓, 佐藤正美, 中村美鈴. (口頭) 診療記録から見た入院時褥瘡保有患者の特性. 第28回日本創傷・オストミー・失禁管理学会学術集会. 奈良, 5月. [日創傷オストミー失禁管理会誌 2019 ; 23(2) : 239]
- 7) 山本伊都子, 中村美鈴. (口頭) クリティカルケア看護における看護実践に対する困難尺度の開発. 第15回日本クリティカルケア看護学会学術集会. 別府, 6月.
- 8) 角田真由美, 佐藤正美, 青木祥子. (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. 第24回日本緩和医療学会学術大会. 横浜, 6月. [Palliat Care Res 2019 ; 14(Suppl.) : S28]
- 9) 佐藤正美. (ポケットセミナーVII) 「看護診断: 意思決定葛藤」ってなんだ? 第25回日本看護診断学会学術大会. 名古屋, 7月. [看護診断 2019 ; 24(2) : 70]
- 10) 福田美和子, 本田多美枝, 岡部春香, 明神哲也, 坂本なほ子. (ポスター) リフレクティブな対話を促進するグループリフレクションにおけるファシリテートの要素. 日本看護学教育学会第29回学術集会. 京都, 8月.
- 11) 石原千晶, 石田和子, 細川 舞, 京田亜由美, 望月留加, 藤本佳子, 神田清子. (ポスター) 末梢神経障害を伴うがん患者に対するチーム医療における多職種との認識と行動. 日本看護研究学会第45回学術集会. 大阪, 8月. [日看研会誌 2019 ; 42(3) : 606]
- 12) 室岡陽子, 根本秀美, 光田益士, 小野 大. (口頭) 3軸触覚センサーを用いた踵部の圧力およびずれ力の実態. 第21回日本褥瘡学会学術集会. 京都, 8月. [褥瘡会誌 2019 ; 21(3) : 337]
- 13) 光田益士, 室岡陽子, 小野 大, 根本秀美. (口頭) 3軸触覚センサーを用いた圧力およびずれ力の計測—ドレッシング材の機能比較—. 第21回日本褥瘡学会学術集会. 京都, 8月. [褥瘡会誌 2019 ; 21(3) : 338]
- 14) 永野みどり. (口頭) 直腸がんによるストーマ造設術後のケアニーズの要因. 第51回東京ストーマリハビリテーション研究会学術集会. 東京, 9月. [日ストーマ・排泄会誌 2019 ; 35(3) : 121]
- 15) Colley N, Nakamura M. (Oral) Feasibility of optic orbit and the pupil diameter as the nursing skill evaluation criteria. 第39回日本看護科学学会学術集会. 石川, 12月.
- 16) Nagano M, Egawa A, Aiso M, Ninomiya T, Ko-

bayashi M, Sakamoto M, Maruyama H, Sato M, Tokunaga K, Nakamura M. Characteristics of patients with pressure injuries from home found upon hospitalization. 8th Asia Pacific Enterostomal Therapy Nurses Association, APETNA 2019. Taipei, Nov.

- 17) Murooka Y, Nemoto H, Kohta M, Ono D, Soma S. (Poster) In parallel measurement of pressure and sharing force on heel and its effect on applying dressing for pressure injury prevention. 8th Asia Pacific Enterostomal Therapy Nurses Association, APETNA 2019. Taipei, Nov.
- 18) 坂本なほ子, 小山田恭子, 福田美和子. (ポスター) 卒業時における看護学生の自己肯定感と健康管理能力の関連. 第39回日本看護科学学会学術集会. 石川, 12月.
- 19) 本田多美枝, 福田美和子, 高堂香葉子. (ポスター) 地域中核病院に勤務する看護管理者の「省察の実践」の現状と課題. 第39回日本看護科学学会学術集会. 石川, 11月.
- 20) 伊東佑里子, 望月留加, 佐藤正美. (口頭) 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. 第34回日本がん看護学会学術集会. 東京, 2月.

IV. 著 書

- 1) 佐田尚宏, 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 臨床に活かせる. 改定第2版. 東京: 学研メディカル秀潤社, 2019.
- 2) 三原 弘, 土肥直樹, 稲森正彦, 明石恵子, 佐藤正美編. ナーシンググラフィカ EX: 疾患と看護③: 消化器. 大阪: メディカ出版, 2020.
- 3) 佐藤正美. 第3章: クリティカルな患者の病態の理解と看護 E. 消化機能障害. 山勢博彰著者代表. 系統看護学講座 別巻: クリティカルケア看護学. 第2版. 東京: 医学書院, 2020. p.116-34.
- 4) 室岡陽子. Chapter 4: 各科に共通するスキントラブルの予防・対応 7. スキンケアの予防・対応. 内藤亜由美, 安部正敏編. スキントラブルケアパーフェクトガイド: 病態・検査・治療・予防・ケアがすべてわかる! 改定第2版. 東京: 学研メディカル秀潤社, 2019. p.231-9.
- 5) 明神哲也. 1. 呼吸器疾患を学ぶための基礎知識 3. 呼吸器科で行われる検査と看護 10. 胸水穿刺, 11. 経皮的肺生検, 12. 気管支鏡検査. 讚井將満, 宇都宮明美, 加茂徹郎, 本城綾子編. ナーシンググラフィカ EX: 疾患と看護①: 呼吸器. 大阪: メディカ出版, 2020. p.50-9.

V. その他

- 1) 室岡陽子編集協力. 周術期のスキントラブル 術

中・術後に生じる褥瘡・MDRPU・スキンケア・IADを防ぐ! 看技 2019; 65(9): 901-49.

- 2) 明神哲也. 【急性期だからこそ取り組むべき救急・集中治療領域における終末期ケア】(Part 1) 救急・集中治療領域における終末期ケアとは何か. 看技 2020; 66(3): 220-4.

老年看護学

教授: 梶井 文子 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の変更に伴い、超高齢社会ならびに地域包括ケアシステムの構築といった新しい保健・医療・福祉システムの中での高齢者への多様な看護支援を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 (DP) 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再構成した。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、3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变化および社会環境の変化が高齢者の生活に与える影響、高齢者看護における人権擁護と倫理問題、我が国の高齢者政策の現状と課題について考え、学生が自身の意見や考えを他者に述べる事ができるような教育方法を教授した。

2. 看護対象論—老年期 (新カリキュラム科目)

1年次後期の看護対象論内の老年期では、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、福祉機器の展示会場の見学を通じて、健康な高齢者の理解を深めるように教授した。

3. 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ならびに老年症候群と自立支援・介護予防に向けた看護実

践を教授した。

4. 老年看護方法論Ⅱ（新カリキュラム科目）

3年次前期の老年看護方法論Ⅱでは、運動機能障害をもち、認知機能障害がある虚弱高齢者の生活機能維持向上に必要なリハビリテーション看護技術、皮膚の管理方法（褥瘡予防のためのポジショニング、褥瘡皮膚ケア）、ならびに摂食嚥下機能障害のある高齢者への口腔ケアと間接・直接訓練法の摂食・嚥下リハビリテーション看護の技術について教授した。

5. 看護過程Ⅲ－老年看護学（新カリキュラム科目）

3年次前期の看護過程Ⅲは、老年看護学、小児看護学、母性看護学、在宅看護学、精神・地域看護学各領域から構成され、各専門領域の人々の多様な健康課題を明らかにし、それらの課題を解決するための解決策を見出し、実践・評価する能力の修得を目的とする科目である。老年看護学領域では、高齢期に特有な複数疾患を持ち、健康障害に伴う急性状態、回復状態にある高齢者とその家族の事例を包括的にアセスメントし、健康の回復とその人らしい生活の再構築に向け、生活の質を考慮した課題解決プロセスとしての看護過程演習を教授した。

6. 臨地実習

1) 老年看護学実習Ⅰ（新カリキュラム科目）

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、さらに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の実践と多職種連携におけるチーム医療、ならびに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能力と態度を養うために、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（認知症グループホーム）、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1つである。

1. 第三病院地域連携型認知症疾患医療センターを担う3科（精神神経科、脳神経内科、脳神経外科）の外来を受診する認知症者の家族介護者の困りごと調査を実施し、家族介護者の属性による分析を行い、報告書にまとめた。（2019年度看護学科研究費にて）

「点検・評価」

1. 教育

学部教育である老年看護学の新カリキュラムによる授業・実習は、3年次まで開講されている。学生が地域包括ケアシステムの中で地域・在宅で生活する高齢者とその家族に対する理解と看護技術を修得できるように、老年看護学に関連する授業と実習を連動した授業内容ならびに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、今年度は1研究テーマについての研究が遂行されていた。看護学科研究費によって、第三病院認知症疾患医療センターと共同研究が実施できた。今後は外部競争的研究費の資金による研究の獲得を目指す必要がある。現在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

Ⅰ. 原著論文

1) Kubo Y, Kajii F, Takahashi K, Satake S, Ishikawa J, Mochizuki R, Shimasawa J, Kita M. Clarification of self-motivated learning behaviors among undergraduate nursing students in Japan. *Jikeikai Med J* 2019; 66(1-4): 17-29.

Ⅲ. 学会発表

1) 千吉良綾子, 石井卓也, 梶井文子, 八城直子, 内木場あゆみ, 松橋美奈, 野中俊宏, 岡 尚省, 矢野勝治, 中村 敬. (ポスター) 地域連携型認知症疾患医療センター市民講座参加者の認知症支援ニーズ: 第一報 - 認知症への心配および介護経験の有無に焦点をあてて -. 第20回日本認知症ケア学会大会, 京都, 5月. [日認知症ケア会誌 2019; 18(1): 177]

2) 梶井文子, 石井卓也, 八城直子, 内木場あゆみ, 野中俊宏, 泉 佑介, 赤川直子, 小松雅子, 多羽田章子, 中村 敬. 地域連携型認知症疾患医療センター市民講座参加者の認知症支援ニーズ: 第二報 - 家族介護者の

続柄別の健康状態・介護負担感の差異に関する検討－
第20回日本認知症ケア学会大会. 京都, 5月. [日認知症ケア会誌 2019; 18(1): 177]

- 3) 梶井文子. (ポスター) 現任看護師の認知症者と家族に対する看護への関心に対する要因と今後の教育ニーズ. 日本老年看護学会第24回学術集会. 仙台, 6月. [日本老年看護学会第24回学術集会抄録集 2019; 221]
- 4) 荻原裕恵, 梶井文子. (ポスター) 看護学生の実習達成感を導く実習の特徴と学生の内的変化に関する文献検討. 日本看護学教育学会第29回学術集会. 京都, 8月. [日看教会誌 2019; 29(学術集会講演集): 165]
- 5) 塚本咲子, 梶井文子. (ポスター) 基礎看護学における日常生活援助技術の学習効果を導く教授方法－ビデオ映像の学習効果に関する文献検討－. 日本看護学教育学会第29回学術集会. 京都, 8月. [日看教会誌 2019; 29(学術集会講演集): 177]
- 6) 小林明美, 梶井文子. (ポスター) 臨地実習における看護教員自身のリフレクションの気づきに関する文献検討. 日本看護学教育学会第29回学術集会. 京都, 8月. [日看教会誌 2019; 29(学術集会講演集): 196]
- 7) 梶井文子, 青木紀子, 山田高広, 平本 淳, 遠藤広二, 錦織さつき. (ポスター) 医学科5年生と看護学科4年生の共修実習プログラムの初実施における評価と課題. 第136回成医会総会. 東京, 10月. [慈恵医大誌 2019; 134(6): 117-8]
- 8) 梶井文子. (シンポジウム6: 終末期(End of Life Care)における栄養) 多職種による高齢者の最期まで「食べること」を支援するための栄養ケア. 第41回日本臨床栄養学会総会・第40回日本臨床栄養協会総会第17回大連合会. 名古屋, 10月. [New Diet Ther 2019; 35(2): 103]

IV. 著 書

- 1) 梶井文子. Part 2: Practice 1. 感染予防につながる日常のケア ②栄養管理, Part 3: Assessment Tool アセスメントツール 9. 脱水リスクのアセスメントツール. HAICS研究会 PICS プロジェクト編著. 訪問看護師のための在宅感染予防テキスト. オールカラー改訂第2版. 大阪: メディカ出版, 2020. p.77-83, 160.

V. その他

- 1) 梶井文子. 地域看護に活用できるインデックス (No.23) 高齢者の摂食・嚥下機能, 口腔機能の低下の早期発見のためのインデックス. 日地域看護会誌 2019; 22(1): 73-8.
- 2) 梶井文子. 【高齢者の栄養管理パーフェクトガイド】 (Part 3) 高齢者の疾患・病態等の栄養管理 終末

(EOL) 期における栄養の考え方, 実践法. 臨床 2019; 135(4): 555-60.

- 3) 梶井文子. 東京慈恵会医科大学附属第三病院認知症疾患医療センター・医学部看護学科共同研究 2019年度認知症疾患医療センター外来における家族介護者の困りごと調査報告書. 千葉: 正文社, 2020.

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うとともに, 授業後半では精神医療の歴史と人権擁護とともに関連法規について学修した。講義に加え防衛機制的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。

2019年度より, 新カリキュラムの精神看護方法論Ⅱが開講となった。講義コマであるが, 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とした。これまでの学びに加え, 精神看

護の核となる人間関係論やセルフケア理論を学びながら精神科疾患の事例についてさらに理解を深めた。看護過程Ⅲとも連動させながら授業構成を工夫し、卒業生を招いた実践的な授業内容も取り入れた。また、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。

精神看護学実習では、精神科単科病院2病院で2週間の実習を行った。それぞれが専門病院であり慢性閉鎖病棟、スーパー救急閉鎖病棟、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ヶ所で実習を行った。地域での実習は就労継続支援B型事業所(クラブハウス)で当事者と活動をともにし、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

1. 非包括的弁証法的行動療法 (DBT) スキル訓練の有効性文献レビューの結果から (小谷野康子, ファイザー・アカデミック・コントリビューションによる)

本研究では、DBT スキル訓練に焦点を当て、その有効性を文献レビューから明らかにすること目的とした。スキル訓練を中心としたDBTのRCT論文についてLinehan Instituteに掲載されているエビデンスベースの15論文とDBTマニュアルに集約された15論文、PubMedから2015年以降のDialectical Behavior Therapyで検索されたRCT論文で、重複を除外した入手可能な計18論文を分析の対象とした。

研究対象は、境界性パーソナリティ障害 (BPD) が最も多く、気分障害 (不安障害との併存含む)、摂食障害、注意欠陥多動性障害 (ADHD)、外傷後ストレス障害 (PTSD) であった。

コントロール群と有意な差が認められたアウトカ

ム指標は、Beck Depression Inventory (BDI) による抑うつの評価が最も多く、これらの改善、加えて問題行動 (標的行動) の減少・改善、不安や怒りなど感情調節機能の改善、またそれらのより早い回復が認められていた。本研究において、非包括的なDBTスキル訓練に焦点を当てた文献検討の結果、非包括的なDBTスキル訓練は治療脱落が少なく、十分な介入効果があることが明らかになった。

2. 精神障がい者の地域生活におけるセルフケア評価尺度の開発 (山下真裕子, 科学研究費補助金基盤研究 (C), 2019年度)

精神障がい者が地域生活を送る上で必要なセルフケアの概念分析および質的研究結果をもとに尺度原案を作成した。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、尺度の信頼性、妥当性を検証した。調査の結果、本尺度の信頼性および内容的妥当性、収束的妥当性、構成概念妥当性を確認できた。以上の結果より、本尺度は精神障害者のセルフケアを簡易的に評価できる尺度であることが確認できた。

3. 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患者移送についての聞き取り調査 (石川純子, 日本精神科救急学会研究助成, 2019年度)

東京都における患者移送の実態調査を臨床スタッフと共同で行っている。今年度は、民間救急事業者を対象に、聞き取り調査を行った。現在、データを分析中である。引き続き、患者家族を対象とした調査を継続的に実施する予定である。

「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、精神科医療施設における共同研究も継続的にを行い、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

II. 総説

- 1) 石川純子, 横溝 愛, 塩月玲奈, 西山晃好. わが国における非自発入院に関する研究の動向と今後の課題. 精神科看護 2019; 46(5): 62-8.

III. 学会発表

- 1) Koyano Y. Non-comprehensive dialectical behavior therapy with a focus on mindfulness and skill training. The Sigma Theta Tau International 30th International Nursing Research Congress. Calgary, July. [Sigma Theta Tau International Nursing Research Congress 2019; 86]
- 2) 小谷野康子. 非包括的弁証法的行動療法スキル訓練の有効性 文献レビューの結果から. 第39回日本看護科学学会学術集会. 金沢, 11月. [日看科学会講集 2019; 39回: PC-34-06]
- 3) 山下真裕子. 精神障害者の地域生活におけるセルフマネジメント評価尺度の有用性の評価 ケースコントロールスタディによる検討. 第39回日本看護科学学会学術集会. 金沢, 11月. [日看科学会講集 2019; 39回: PA-7-15]
- 4) 山下真裕子. 精神障がい者の地域生活におけるセルフケア構成要素の検討. 日本精神保健看護学会 29回学術集会・総会. 名古屋, 6月. [日精保健看護会抄集 2019; 29回: 142]
- 5) 山下真裕子. 精神障害者の地域生活におけるセルフケア評価尺度の開発. 日本看護研究学会第45回学術集会. 大阪, 8月. [日看研会誌 2019; 42(3): 570]

IV. 著書

- 1) 石川純子. 第I部: 症状別看護ケア関連図 3. うつ. 川野雅資編著. エビダンスに基づく精神科看護ケア関連図. 改訂版. 東京: 中央法規出版, 2020. p.18-25.

V. その他

- 1) 山下真裕子. 福祉の現場から 精神障害者の地域生活におけるセルフマネジメント支援. 地域ケア 2019; 21(10): 70-2.

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・母子医療センター・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、看護教育に関する研究、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. 日本の看護系大学生の主体的学修行動尺度の開発

本研究の目的は、日本の看護系大学生の主体的な学習行動に関する尺度を開発することである。23人の学生に半構造化面接を行った。データは質的記述的方法で分析された。結果、主体的な学習行動に関連する273のコード、66のサブカテゴリー、19のカテゴリーが明らかとなった。(Jikeikai Med J 2019; 66(1-4): 17-29)

II. 小児がん経験者の進路選択の動機と課題

本研究の目的は、入院中に病院内教育を受けた小児がん経験者について、治療終了後の成長発達過程における進路選択の動機と課題を明らかにし、心理社会的な長期フォローアップのあり方を検討することとした。18歳以上26歳未満の14名を対象にした。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。進路選択の動機は43コード、16サブカテゴリーから6カテゴリーが抽出された。進路選択上の課題には、「後遺症や体力低下、学習の遅れに伴う進路選択の難しさ」、「病気経験をもつことによる進学・就職の困難さ」の2カテゴリーが抽出された。医療者と院内学級教員は、治療開始時期から社会へ出るためのキャリア教育と進路選択上の課題を意識した支援を開始し、治療終了後も医療と教育が

連携した長期フォローアップの必要性が示唆された。(The 51th Congress of the International Society of Paediatric Oncology (SIOP 2019))

Ⅲ. 小児がん治療を受ける子どもにとっての院内学級という場の意味

入院中の子どもにとっての病院内学級の場のもつ意味を明らかにすることを目的に、半構造化インタビューを実施した。対象者は小児がんの入院治療中に病院内教育を受けた経験をもつ18歳以上26歳未満の小児がん経験者14名とした。小児がん治療で入院中の病院内学級の場の意味として、77のコードから23のサブカテゴリー、8のカテゴリーが生成された。小児がんを発症した子どもは、入院直後は病院という新たな社会で過ごす他の子どもが登校する様子を見たり、働きかけにより登校をはじめていた。入院治療により心身に様々な変化を生じるなか、病院内学級に通うことで、入院前の日常性が維持され、入院前から退院後までの連続性が確保されていた。副作用による身体の辛さが、気分により軽減することを体験し、自己の体調と気分を変えられることを経験し、自己の体調と気分を変えられる場と認識されており、病院内学級が緩和ケアとして機能をもつようになっていた。子どもは病院内学級に行くことで、「普通の子ども」として入院前の生活に戻ることができ、成長発達する子どもにとって、学校への所属感・帰属感を維持する重要な環境であることが示唆された。(日本育療学会第23回学術集会)

Ⅳ. 重症心身障害者のきょうだい研究に関する文献検討

本研究では、重症心身障害児のきょうだいに関する看護研究への示唆を得るために、国内における障害児、および重症心身障害児のきょうだい研究の現状を概観することを目的とした。2008年以降の原著論文、医中誌 Web を使用し「きょうだい or 同胞」、「障害児 or 障がい児」、「重症心身障害児 or 重症心身障がい児」、「医療的ケア」でキーワード検索を行い、30件を対象文献とした。結果、きょうだいは、同胞からの影響として、成長過程で身体症状、精神症状、行動上の問題が指摘された。特に、希薄な母子関係の中で成長してきていることが推測される在宅で医療的ケアを受ける重症心身障害児(者)のきょうだいに対して、ライフコースの視点で捉える研究の必要性が示唆された。(日本小児看護学会第29回学術集会)

Ⅴ. 子どもに携わる看護師を対象とした子どもの権利擁護実践を高める教育プログラムの開発と検証

子どもの権利条約批准後、子どもの権利擁護の重要性が周知されてきた。総合病院では、患者の権利擁護に関する教育が実施されている。しかし、患者の多くを占める成人を対象とした教育が中心である。子どもに携わる看護師は、子どもの権利擁護について学ぶ機会が極めて少ない。本研究は、「子どもに携わる看護師を対象とした子どもの権利擁護実践を高める教育プログラム」を開発・試行し、課題を明らかにして改良した上で、子どもに携わる看護師が業務している施設に配信していくことを目的としている。

看護師・医師・看護学教員・倫理に関する研究者で構成される研究チームでプログラムを構築し、プログラムの試行・評価を行った。プログラムは、1. リラックスして相手を知ろう、2. 子どもの権利擁護をめぐってどのようなことが起きているの、3. 他職種との子どもの権利擁護実践の協働体験-困った時どうしたらいいの、4. take-home message-病棟に持ち帰ってほしい研修体験、の4部構成である。試行の結果、参加者全員のプログラム目標の評価(5段階評価)は、平均値 $4.7 \pm SD$ であった。プログラムに参加した看護師の子どもの権利擁護実践状況を追跡して、プログラムの効果を明らかにしていく予定である。

Ⅵ. 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(改訂版)の開発

本研究は、先行研究「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」(高橋、瀧田、2019)の課題を再検討し、「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」の信頼性と妥当性を高め改訂版を作成することを目的としている。第1段階の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の尺度項目案の再検討を行い、30項目案が作成された。今後、尺度案の内容妥当性の検討を行い、尺度の信頼性・妥当性の検証をすすめ、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(改訂版)の開発する予定である。

「点検・評価」

教育では、新カリキュラムにおいて実施した子どもの権利擁護・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について

て、実施状況および、学生の成績・授業評価を参考に評価し、次年度の授業の改善を図る。また、看護研究では、学生が研究的な思考で子どもの現状を考察する方法、技術の習得と臨床へ還元する視点をもてる教育を行う。

研究では、それぞれの教員が取り組んでいる研究において明らかになった課題を基に、継続的に追及していく。また、附属病院との共同研究を推進していく。さらに、外部研究資金の獲得および研究に取り組み、学部教育・現任教育・小児看護への還元を目指す。

研究業績

I. 原著論文

- 1) [Kubo Y](#), [Kajii F](#), [Takahashi K](#), [Satake S](#), [Ishikawa J](#), [Mochizuki R](#), [Shimasawa J](#), [Kita M](#). Clarification of self-motivated learning behaviors among undergraduate nursing students in Japan. *Jikeikai Med J* 2019; 66(1-4): 17-29.

III. 学会発表

- 1) 谷川弘治, 永吉美智枝, 斉藤淑子, 足立カヨ子, 高橋陽子. (ポスター) 小児がん経験者の退院後の発達過程における自己に対する認識. 第61回日本小児血液・がん学会学術集会. 広島, 11月.
- 2) [Nagayoshi M](#), Saito Y, Adachi K, Takahashi Y, Tanigawa K. (Poster) Motivation and challenges of making career choices during the growth process after treatment completion in child cancer survivors. The 51th Congress of the International Society of Paediatric Oncology (SIOP 2019). Lyon, Oct.
- 3) 永吉美智枝, 斉藤淑子, 足立カヨ子, 高橋陽子, 谷川弘治. (口頭) 小児がん治療を受ける子どもにとっての院内学級という場の意味. 日本育療学会第23回学術集会. 横浜, 8月.
- 4) 斉藤淑子, 永吉美智枝, 足立カヨ子, 高橋陽子, 谷川弘治. (口頭) 小児がん経験者の院内学級の友だちとの関わりの意味. 日本育療学会第23回学術集会. 横浜, 8月.
- 5) 土屋さおり, [高橋 衣](#). 重症心身障害者のきょうだい研究に関する文献検討. 日本小児看護学会第29回学術集会. 札幌, 8月.

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, セクシュアリティ, 質的研究

教育・研究概要

母性看護学領域では、母性看護学概論・周産期看護方法論ⅠおよびⅡ、看護過程Ⅲ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2018年度と同様、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。看護過程Ⅲの開講に伴い授業回数が7回と減少したため、精選した内容を教授したり、演習内容の一部を看護過程Ⅲへ移動した。看護過程Ⅲでは、産褥・新生児期にある母子とその家族を対象にウェルネスの視点で看護問題解決に向けた看護計画立案、事例への倫理的配慮と看護実践を科目のねらいとした。科目は講義、個人・グループワーク、演習で教授した。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、助産院と総合母子健康医療センターという異なる特徴をもつ施設で実習を行った。地域における助産活動とハイリスク妊産婦へのケアを学び、今後の周産期医療のあり方について考える機会となっていた。

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. 母親および父親のしつけセルフリアージ尺度の開発

母親および父親のしつけセルフリアージ尺度の信頼性と妥当性を検討した。首都圏の幼稚園に通う保護者 191 家族の両親を対象に質問紙調査を実施した。項目分析、探索的因子分析、Cronbach's α 係数の検討を行い、信頼性と妥当性を確認した。それぞれの下位尺度の Cronbach's α 係数は 0.70~0.92 および 0.76~0.80 で、尺度の信頼性と妥当性が検証された。現在投稿準備中である。

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。本研究は論文化された。

3. 病産院での立ち会い分娩における夫への関わりに対する助産師の困難感

首都圏に従事する 10 年以上の助産師経験を有し、夫立ち会い分娩の経験がある助産師 5 名に半構造的面接による質的記述的研究を行い、病産院での立ち会い分娩における夫への関わりに対する助産師の困難感を明らかにした。立ち会い分娩における夫への関わりの困難感は、「分娩体験を共有し妻を理解しようとする姿勢の欠落」、「夫支援の煩わしさ」、「夫

への関わりの破綻」、「医師と助産師の立ち位置の違いによる夫支援への違和感」、「助産師不足から支援まで行き届かないやせなさ」、「夫への継続支援の限界」が抽出された。現在投稿中である。

4. NICU に入院した早産児の退院時栄養方法に関連する要因：完全母乳栄養群と混合栄養群の比較

全国の総合周産期母子医療センターに登録された 12 施設に子どもが入院中の早産児を養育する母親 360 名を対象として、退院時栄養方法を統計的に分析した。NICU 退院時に完母である要因として、最も影響があったのは、退院前まで母乳分泌量が維持されていることであった。現在投稿準備中である。

5. 自施設で出産した褥婦の退院時産後ケアニーズの実態調査

自施設で出産した褥婦が退院後に継続して産後ケアを希望するかを調査し、希望する褥婦の特徴や、希望する産後ケアニーズについての実態を明らかにした。平均出産年齢は 31.9 ± 4.7 歳、平均妊娠週数は 38.8 ± 1.8 週、児の平均出生体重は 2929.4 ± 352.7 g であった。産後ケア施設の認知度は 40.0%、利用希望の内訳は、利用したい 15 部 (33.3%)、補助があれば利用したい 22 部 (48.9%)、利用しない 8 部 (17.8%) であった。母児の属性と利用有無および補助有無との χ^2 独立性の検定では、有意差がみられた項目はなかった。2020 年度も継続して検討する予定である。

「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, 柏崎真由. 日本語版 Quality Assessment Tool for Quantitative Studies (J-QATQS) の作成および信頼性の検討 等価性の担保を中心として. 慈恵医大誌 2019; 134(5): 75-81.

2) 佐藤さとみ, 細坂泰子. 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。人間ドック 2019 : 34(3) : 497-505.

Ⅲ. 学会発表

- 1) 細坂泰子, 茅島江子. (ポスター) 乳幼児をもつ父親の育児と虐待の境界の様相. 第39回日本看護科学学会学術集会. 金沢, 12月. [日看科学会講集 2019 : 39回 : PA-23-08]
- 2) 末延睦生, 細坂泰子, 谷津裕子. (口頭) 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. 第60回日本母性衛生学会総会・学術集会. 浦安, 10月. [母性衛生 2019 : 60(3) : 194]
- 3) 柏崎真由, 細坂泰子. (口頭) NICUに入院した早産児の退院時栄養方法に影響する要因. 日本小児看護学会第29回学術集会. 札幌, 8月. [日本小児看護学会学術集会講演集 2019 : 29 : 118]

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、看護系大学生の主體的

学修行動について、質的に研究を行い、尺度開発を行っている。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, Fumiko F, Takahashi K, Satake S, Ishikawa J, Mochizuki R, Shimasawa J, Kita M. Clarification of self-motivated learning behaviors among undergraduate student nurses in Japan. *Jikeikai Med J* 2019; 66(1-4) : 17-29.
- 2) Sugisawa H, Shinoda T, Shimizu Y, Kumagai T, Sugisaki H. Psychosocial mediators between socioeconomic status and dietary restrictions among patients receiving hemodialysis in Japan. *Int J Nephrol* 2019; 2019 : 7647356.
- 3) Sugisawa H, Shinoda T, Shimizu Y, Kumagai T, Sugisaki H, Sugihara Y. Caregiving for older adults requiring hemodialysis: a comparison study. *Ther Apher Dial* 2019 Nov 6. [Epub ahead of print]

Ⅲ. 学会発表

- 1) 久保善子, 嶋野洋子, 久保智英, 島本さと子, 中谷淳子. どのような産業看護職の属性や状況が仕事の成果に結びついているのか? 第92回日本産業衛生学会. 名古屋, 5月.
- 2) 清水由美子, 嶋澤順子, 久保善子. 避難行動要支援

者対策の取り組みを通じた住民組織と多職種との協働。
第 78 回日本公衆衛生学会総会、高知、10 月。[日公
衛会抄集 2019：78 回：431]

V. その他

- 1) 嶋澤順子, 田中幸子, 北 素子. 【新カリキュラム
を見据えたカリキュラム評価・開発ガイドブック】
(Part 3-1) カリキュラム評価・開発の実際 全体へ
の取り組み ディプロマ・ポリシーを真に達成するカ
リキュラム構築の取り組み PDCA サイクルが循環
するカリキュラムのしくみを創る. 看護展望 2019；
44(9)：858-34.

在宅看護学

教授：北 素子 在宅看護学
講師：遠山 寛子 在宅看護学
講師：杉山 友理 在宅看護学

教育・研究概要

在宅看護学では学部教育として、2011 年度より、
在宅看護学概論から演習型授業での在宅看護援助論、
在宅看護学実習という一連の学習過程において、在
宅看護の特徴を踏まえた看護過程の展開能力修得に
重点をおいている。2019 年度は、その教育評価研
究を実施した。また、各教員の関心テーマに沿った
研究を進めた。

I. 在宅看護学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
とが出来る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だ。

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. 看護学基礎教育における在宅看護学に関する講 義・演習・実習が在宅看護の視点構築に及ぼす 影響

地域包括ケアシステムの構築が進められ、入院治
療を終え在宅で療養生活を継続する対象への看護の
重要性が高まっている。本学では移行期の看護と訪
問看護の 2 つを軸として在宅看護学の講義・演習・
実習を展開している。基礎教育において学んだ在宅
看護の基本的な考え方が卒後臨床現場でどのように
実践に活かされているか臨床経験 1～5 年目の看護
師に対する調査を行い教育内容の示唆を得ることを
目的として研究に取り組んだ。

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
究に取り組んだ。

「点検・評価」

在宅看護学では、一連の学習過程で積極的にアク
ティブラーニングを取り入れるとともに、ICT を
活用した教育に取り組んでいる。継続的に教育評価
を行い、その効果を確認しながら授業改善に取り組
んでいく必要がある。特に、2017 年度のカリキュ
ラム改正に伴う教育効果を検証しておくことが重要
である。2019 年度はその検証に取り組んだ。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) 石橋史子, 北 素子. 病棟看護師が受けている退院
支援に関する教育についての文献検討. 第 39 回日本

看護科学学会学術集会, 金沢, 11月. [日看科学会講集 2019: 39回: PC-16-04]

2) 遠山寛子, 杉山友理, 石橋史子, 北 素子. 看護学基礎教育における在宅看護学に関する講義・演習・実習が退院支援の視点構築に及ぼす影響. 第39回日本看護科学学会学術集会, 金沢, 11月. [日看科学会講集 2019: 39回: PC-16-02]

3) 北 素子. 質的看護研究における倫理. 日本看護研究学会第45回学術集会, 大阪, 8月. [日看研会誌 2019: 42(3): 369]

V. その他

1) 北 素子. はじめての質的研究 質的研究の基礎知識. 社医研 2020: 37(1): 80-6.

2) 嶋澤順子, 田中幸子, 北 素子. 【新カリキュラムを見据えたカリキュラム評価・開発ガイドブック】(Part 3-1) カリキュラム評価・開発の実際 全体への取り組み ディプロマ・ポリシーを真に達成するカリキュラム構築の取り組み PDCAサイクルが循環するカリキュラムのしくみを創る. 看展望 2019: 44(9): 828-34.

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)

2019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	134件	186件
第2倫理委員会	336件	539件
合計	470件	725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1,138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、1,082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、2019年度は各々11回開催した。

他機関で人を対象とする医学系研究に関する倫理指針のオプトアウトに関連する不適合の事案が発生した。本件を受け倫理委員会講習会を急遽開催し、学内研究者へ周知し、注意喚起を促した。併せて本学で実施している医学系研究(約1,300課題)の研究代表者宛に適切に対応されているか否か確認票を用いて自己点検を行わせた。オプトアウトを行う研究については、本学のホームページを整理し、定期的にホームページを更新した。

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39号(2019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2019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。なお、紙媒体での教育・研究年報は今回の2019年度版が最後になる予定です。電子版の発行によって、より活用しやすい年報を目指してゆきます。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、2019年度を振り返ると、国内では年号が平成から令和へと変わり、新たな時代への期待感が

生まれました。本学においても、念願であった新外来棟が2020年1月にオープンして新しい歴史を築くための第一歩を踏み出しました。そんな最中に新型コロナウイルス感染症という、世界規模の危機が到来しました。この原稿を書いている現在もその危機は持続しており、「New Normal 新たな日常」という言葉に表されるような、生活様式をはじめとする様々な社会活動を改めて見直し、再構築しなくてはいけない状況にあります。大学にとっても診療、教育、研究に及ぼしている影響は非常に大きく、それ故、本年報なども活用して、その影響を記録してゆくことはとても大切なことなのではないか、と改めて感じる次第です。

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。

2020年10月21日

編集委員会

相曾好司郎, 大橋十也, 北川正路, 谷口郁夫, 南沢 享, 柳澤裕之, 吉村道博

索 引

	記号					
α 細胞		[糖 内]	122	亜鉛欠乏症	[環 保 医]	87
β -1,3-D-グルカン		[医 国 領]	329	アイソメトリック	[解・組発]	53
β gal		[遺伝子治]	275	アイゼンシュタイン級数	[医 国 領]	329
β -TCP		[整 形]	178	アジュバント	[細 菌]	81
β ガラクトシダーゼ		[遺伝子治]	275	アクアポリン	[眼]	211
β 細胞		[糖 内]	122	アクチン	[分 生 理]	56
	0 ~ 9			悪性黒色腫	[皮]	153
1 型糖尿病		[糖 内]	122	悪性高熱	[分 生 理]	56
12-lipoxygenase		[糖 内]	122	悪性末梢神経鞘腫瘍	[皮]	153
12-LOX		[糖 内]	122	悪性リンパ腫	[腫 血 内]	127
2 型糖尿病		[糖 内]	122	アクションリサーチアームテスト	[リ ハ]	229
3 番染色体短腕		[病 理]	72	アメーバ赤痢	[感 染]	251
3 次リンパ装置		[病 理]	72	アミノグラム	[実 動]	306
3p		[病 理]	72	アミロイド線維	[バイフセ]	325
	A			アナフィラキシー	[小 児]	147
A 型 GABA 受容体		[解・肉神]	51	アンチザイム	[分 生 物]	67
ABMS II		[リ ハ]	229	アンチザイムインヒビター	[分 生 物]	67
ACLS		[救 急]	234	アンヘドニア	[神 内]	102
ACLY		[分 生 物]	67	安全性	[臨 薬 理]	248
ACP		[総 診]	139	アポトーシス	[感 染]	251
AD		[ウイルス]	78	アレルギー	[呼 内]	134
ADHD		[精 神]	143	アロメトリック	[神 経 病 理]	265
Advanced Glycation End-products		[整 形]	178	アルドステロン	[糖 内]	122
AGEs		[整 形]	178	アルツハイマー病	[ウ イ ル ス]	78
AI		[先内視治]	270		[精 神]	143
		[遺伝子治]	275	アセチル CoA	[分 生 物]	67
AIP		[消 内]	95	アセチルコリン	[薬 理]	69
ALL		[腫 血 内]	127	アセチルコリン作動性介在ニューロン	[薬 理]	69
ALS		[神 内]	102	アストロ細胞	[解・肉神]	51
		[再 生 医]	296	アトピー性皮膚炎	[小 児]	147
AML		[腫 血 内]	127		[皮]	153
ANCA 関連血管炎		[小 児]	147	圧受容反射	[解・肉神]	51
anti-gauche 配座		[医 国 領]	329	圧受容器	[糖 内]	122
ARAT		[リ ハ]	229			
ARDS		[分 生 物]	67	B		
ARID1A		[産 婦]	200	Bardet-Biedl 症候群	[小 児]	147
ASEM		[バイフセ]	325	Barthel index	[リ ハ]	229
ASIS		[ス ポ 医]	267	BDI	[リ ハ]	229
Atmospheric Scanning Electron Microscopy		[バイフセ]	325	BDM	[体 力]	260
		[細 生]	60	BE	[内 視]	244
ATP		[熱 医]	84	Beck Depression Inventory	[リ ハ]	229
		[分 生 物]	67	BG	[医 国 領]	329
ATP クエン酸リアーゼ		[分 生 物]	67	BI	[リ ハ]	229
AZ		[分 生 物]	67	BLS	[救 急]	234
アデノシン受容体		[薬 理]	69	BPSD	[精 神]	143
アデノ随伴ウイルス		[小 児]	147	Brodmann 領域	[リ ハ]	229
アドバンスケアブランチング		[総 診]	139	Bv8/prokineticin 2	[リ 内]	114
アドヒアランス		[眼]	211	バイオフィルム	[細 菌]	81
					[バイフセ]	325

顎関節症	[歯]	255	敗血症	[総 診]	139
がん	[分 生 物]	67		[小 児]	147
眼圧	[眼]	211		[麻 酔]	223
がんゲノム医療	[腫 血 内]	127	肺機能	[呼乳内外]	168
	[臨 検 医]	238	肺高血圧	[細 生]	60
がん看護	[看 護 学]	339	肺呼吸窮迫症候群	[分 生 物]	67
眼窩先端部	[眼]	211	肺コンプライアンス	[分 生 物]	67
がん細胞	[生 化]	63	肺嚢胞	[放]	158
がん細胞増殖	[分 生 物]	67	肺小細胞癌	[病 理]	72
がん新生血管	[先内視治]	270	ハイテクナビゲーション手術室	[高 医 研]	312
合併症	[糖 内]	122	肺通気	[分 生 物]	67
	[小 血 外]	173	白金錯体	[医 国 領]	329
芽殖孤虫	[熱 医]	84	発光	[医 国 領]	329
ガスクロマトグラフィー	[臨床医研]	314	反復性頭蓋磁気刺激	[精 神]	143
原発性アルドステロン症	[腎 内]	108	反復性経頭蓋磁気刺激	[リ ハ]	229
原発性免疫不全症	[小 児]	147	ハンズオン	[先内視治]	270
原発性胆汁性胆管炎	[消 内]	95	発生	[細 生]	60
減圧ストレス	[環 保 医]	87	発生率	[臨 疫]	294
原虫	[実 動]	306	発現	[解・肉神]	51
原因不明の消化管出血	[内 視]	244	発達	[看 護 学]	339
限局性膝萎縮	[消 内]	95	発達障害	[精 神]	143
ゲノム	[分 疫]	292	平和主義	[医 国 領]	329
ゲノム・エピゲノム解析	[産 婦]	200	壁在結節	[放]	158
ゲノム多様性	[分子遺伝]	281	ヘモグロビン濃度	[神 内]	102
ゲノムワイド関連解析	[分子遺伝]	281	変動	[糖 内]	122
偶発症	[先内視治]	270	変異	[解・肉神]	51
グリア細胞	[神 科]	288	変性	[分 生 理]	56
グリコサミノグリカン	[遺伝子治]	275	扁桃体	[神 科]	288
グローバルヘルス	[分 疫]	292		[臨床医研]	314
グルコース誘導体	[細 菌]	81	ヘリコバクター・ピロリ菌	[消 内]	95
グルタミン酸	[解・肉神]	51	ヘルペス	[皮]	153
グルタミン酸センサー	[薬 理]	69	ヘルペスウイルス	[ウイルス]	78
グルタールアルデヒド	[心 外]	195	非アルコール性脂肪肝	[消 内]	95
ギャンブル障害	[精 神]	143	ヒドロキシラジカル	[細 菌]	81
			皮膚筋炎	[リ 内]	114
			非破壊的3次元的可視化	[心 外]	195
			非荷重	[体 力]	260
			光遺伝学	[薬 理]	69
				[神 科]	288
				[臨床医研]	314
			光感受性物質	[先内視治]	270
			光感受性抗体化合物	[先内視治]	270
			比熱	[分 生 理]	56
			泌尿器	[細 生]	60
			疲労	[ウイルス]	78
			非浸潤性乳管癌	[放]	158
			皮質脳活動	[リ ハ]	229
			必須微量元素	[環 保 医]	87
			ヒトヘルペスウイルス6	[ウイルス]	78
			ヒト乳頭腫ウイルス	[皮]	153
			ヒヤリハット	[環 保 医]	87
			ホエイタンパク	[消 内]	95
			法医病理学	[法 医]	92
			法医中毒学	[法 医]	92
			保型形式	[医 国 領]	329
			保健師	[看 護 学]	339

H

HHV-6	[ウイルス]	78			
hip dysplasia	[整 形]	178			
HIV	[感 染]	251			
HLA-PC	[輸 血]	257			
HLA 適合血小板	[輸 血]	257			
HPV	[産 婦]	200			
HPV 陽性中咽頭癌	[放]	158			
HSC	[遺伝子治]	275			
肺動脈	[細 生]	60			
肺炎球菌	[細 菌]	81			
	[臨 検 医]	238			
肺炎球菌ワクチン	[細 菌]	81			
肺癌	[呼 内]	134			
	[呼乳内外]	168			
	[分 疫]	292			
肺胞	[分 生 物]	67			
肺移植	[呼乳内外]	168			
肺静脈	[細 生]	60			

歩行	[リ ハ]	229	胃切除後障害	[臨 検 医]	238
訪問看護	[看 護 学]	339	移植	[宇 宙]	262
翻訳フレームシフト	[分 生 物]	67	異食症	[環 保 医]	87
放射性降下物	[R I]	308	位相差 CT 画像	[心 外]	195
放射性炭素分析	[法 医]	92	胃組織	[宇 宙]	262
放射線	[眼]	211	遺体	[解・肉神]	51
放射線耐性	[R I]	308	痛み	[痛 み セ]	319
報酬効果	[精 神]	143	医用画像解析	[高 医 研]	312

I

I-131 補充療法	[放]	158
ICLS	[救 急]	234
ICT	[脳 外 科]	184
ICT 医療	[先 医 技]	299
IDS	[遺 伝 子 治]	275
iduronate-2-sulfatase	[遺 伝 子 治]	275
IgA 腎症	[腎 内]	108
IL-6	[産 婦]	200
Information and Communication Technology	[先 医 技]	299
Invasive Stratified Muci-producing Carcinoma	[病 理]	72
IoT	[先 医 技]	299
IPD	[細 菌]	81
IPMN	[消 内]	95
iPS 細胞	[神 内]	102
	[小 児]	147
	[再 生 医]	296
irAE	[神 内]	102
ITP	[小 児]	147
IVR	[神 内]	102
異物誤飲	[小 血 外]	173
遺伝子	[小 児]	147
	[眼]	211
遺伝子治療	[宇 宙]	262
	[遺 伝 子 治]	275
遺伝子発現	[ウ イ ル ス]	78
遺伝子変異	[臨 検 医]	238
遺伝子多型解析	[分 疫]	292
遺伝要因	[分 子 遺 伝]	281
医学部外部評価	[教 育 セ]	42
医学英語	[医 国 領]	329
医学英語教育	[医 国 領]	329
医学教育	[教 育 セ]	42
医学総論	[教 育 セ]	42
イミュノトキシン	[遺 伝 子 治]	275
インフルエンザ	[消 内]	95
院内発症脳梗塞	[神 内]	102
飲酒習慣	[臨 疫]	294
インスリン	[小 児]	147
インスリンポンプ	[糖 内]	122
インスリン抵抗性	[循 内]	116
	[糖 内]	122
一般化直線 2 次モデル	[放]	158
医療コミュニケーション	[臨 疫]	294
医療の質評価	[臨 疫]	294

J

JAMP	[救 急]	234
Japan Endoscopy Database	[先内視治]	270
JATEC	[救 急]	234
JED	[先内視治]	270
児童精神医学	[精 神]	143
自動挿入内視鏡機器	[先内視治]	270
次元	[医 国 領]	329
自発嚔下回数	[リ ハ]	229
自閉症スペクトラム	[小 児]	147
ジカ熱	[熱 医]	84
慈恵患者安全気道管理コース	[救 急]	234
事故	[環 保 医]	87
自己炎症性疾患	[小 児]	147
自己免疫性脳炎	[小 児]	147
自己免疫性睥炎	[消 内]	95
自己多血小板血漿療法	[ス ポ 医]	267
自己蛋白	[環 ア レ]	273
軸索	[解・肉神]	51
軸索再生	[眼]	211
腎不全	[腎 内]	108
腎移植	[腎 内]	108
尋常性疣贅	[皮]	153
人工膝関節置換術	[整 形]	178
腎前駆細胞	[腎 内]	108
腎臓	[解・組発]	53
自律神経	[解・肉神]	51
持続血糖モニター	[糖 内]	122
情動	[神 科]	288
	[臨床医研]	314
上顎洞癌	[放]	158
上皮間葉転換	[R I]	308
情報通信技術	[先 医 技]	299
ジョージ・ハーバート・ミード	[医 国 領]	329
除膜筋線維	[体 力]	260
助産師	[看 護 学]	339
上肢麻痺	[リ ハ]	229
上腕骨近位端骨折	[整 形]	178
上前腸骨棘	[ス ポ 医]	267
樹状細胞	[脳 外 科]	184
	[臨床医研]	314
循環器	[細 生]	60
受信者動作特性曲線	[リ ハ]	229
重症筋無力症	[神 内]	102
術中ナビゲーション	[高 医 研]	312
術後悪心嘔吐	[実 動]	306
術前化学療法	[呼乳内外]	168

K

KRAS	[R I]	308	顆粒細胞	[薬理]	69
蚊	[熱医]	84	下肢虚血再灌流	[小血外]	173
カドミウム	[医国領]	329	過伸展	[心外]	195
花粉	[医国領]	329	過食症	[環保医]	87
花粉症	[医国領]	329	活性酸素種	[呼内]	134
化学遺伝学	[神科]	288	下垂体	[糖内]	122
化学受容反射	[解・肉神]	51	カスパーゼ	[神経病理]	265
化学療法	[消内]	95	家庭医療	[臨床]	294
	[腫血内]	127	カテーテルアブレーション	[循内]	116
	[看護学]	339	カワセミ	[臨検医]	238
解剖生理学	[細生]	60	家族介護者	[医国領]	329
回復期リハビリテーション病棟	[リハ]	229	結腸粘膜	[看護学]	339
介護負担感	[リハ]	229	軽度認知障害	[解・組発]	53
改訂 Rankin スケール	[リハ]	229	経管栄養	[精神]	143
潰瘍性大腸炎	[解・組発]	53	蛍光分子診断	[リハ]	229
	[消内]	95	蛍光温度センサー	[先内視治]	270
過重労働	[環保医]	87	経口摂取	[細生]	60
拡張型心筋症	[循内]	116	計測	[環アレ]	273
	[宇宙]	262	経頭蓋カラードブラ断層法	[解・肉神]	51
核医学画像	[神内]	102	血管外科	[神内]	102
核磁気共鳴	[分生理]	56	血管系	[小血外]	173
角膜	[眼]	211	血管内治療	[解・組発]	53
拡散テンソル画像	[再生医]	296	血管内治療	[神内]	102
架橋型アクリル酸系水溶性高分子化合物	[環保医]	87	血管新生	[小血外]	173
	[循内]	116	血管新生	[リ内]	114
冠動脈造影	[消内]	95	血管新生関連因子	[糖内]	122
肝癌	[看護学]	339	血管腫	[リ内]	114
看護実践	[教育セ]	42	ケモカイン	[皮]	153
看護教育	[看護学]	339	憲法	[リ内]	114
看護の歴史	[消外]	161	研究室配属	[医国領]	329
肝移植	[リハ]	229	眼裂高	[細生]	60
患者家族	[再生医]	296	健診	[眼]	211
感音難聴	[分子遺伝]	281	血清 glutamate	[先内視治]	270
関連遺伝子	[生化]	63	血清型置換	[リハ]	229
幹細胞	[消外]	161	血栓症	[細菌]	81
肝細胞癌	[熱医]	84	欠神発作	[消内]	95
感染	[熱皮]	153	血小板減少性紫斑病	[小児]	147
乾癬	[分子遺伝]	281	血小板輸血不応	[小児]	147
	[放]	158	血圧	[輸血]	257
乾癬性関節炎	[心外]	195	血圧変動	[先医技]	299
感染性心内膜炎	[実動]	306	血液透析患者	[糖内]	122
	[歯]	255	結膜	[看護学]	339
感染症	[リ内]	114	血糖変動	[眼]	211
関節円板前方転位	[放]	158	気道上皮細胞	[糖内]	122
関節リウマチ	[神科]	288	気管支鏡	[呼内]	134
	[体力]	260	気管支喘息	[呼内]	134
肝脂肪酸結合タンパク	[泌]	206	気管挿管	[麻酔]	223
間質性膀胱炎	[内視]	244	気胸	[小血外]	173
緩和医療	[精神]	143	起居動作	[リハ]	229
緩和ケア	[宇宙]	262	筋膜炎	[リ内]	114
肝臓	[内視]	244	筋炎	[神内]	102
カプセル内視鏡	[精視]	244	筋萎縮	[宇宙]	262
加齢	[体視]	260	筋萎縮性側索硬化症	[神内]	102
	[体視]	260	近赤外分光法	[リハ]	229
	[体力]	260	近赤外光	[先内視治]	270

慢性C型肝炎	[消 内]	95	ムスカリン	[薬 理]	69
慢性閉塞性肺疾患	[呼 内]	134			
慢性腎臓病	[腎 内]	108			
慢性骨髄性白血病	[腫 血 内]	127			
慢性肉芽腫症	[小 児]	147			
慢性膀胱炎	[体 力]	260			
慢性疼痛	[リ 内]	114			
	[麻 酔]	223			
慢性痛	[麻 酔]	223			
	[神 科]	288			
マラリア	[実 動]	306			
マロピタント	[実 動]	306			
マルコフモデル	[眼]	211			
麻酔合併症	[実 動]	306			
マスト細胞	[薬 理]	69			
マウス	[分 生 理]	56			
	[神経病理]	265			
	[臨床医研]	314			
メチル化	[ウイルス]	78			
メチル基転移酵素	[医 国 領]	329			
メチル水銀	[医 国 領]	329			
メチシリン耐性黄色ブドウ球菌	[細 菌]	81			
	[バイフセ]	325			
めまい	[耳 鼻]	217			
免疫アレルギー疾患対策	[分子遺伝]	281			
免疫チェックポイント阻害薬	[神 内]	102			
免疫原性	[M E]	284			
免疫化学療法	[臨床医研]	314			
免疫療法	[脳 外 科]	184			
	[環 ア レ]	273			
メラトニン	[薬 理]	69			
メタボローム解析	[細 生]	60			
メタゲノム解析	[臨 検 医]	238			
メタリックステント留置術	[内 視]	244			
右左シャント	[神 内]	102			
未破裂脳動脈瘤	[脳 外 科]	184			
ミクログリア	[遺 伝 子 治]	275			
ミネラルコルチコイド	[糖 内]	122			
ミオシン	[分 生 理]	56			
ミオシン層線	[体 力]	260			
ミトコンドリア	[細 生]	60			
	[心 外]	195			
	[体 力]	260			
水	[分 生 理]	56			
毛母腫	[眼]	211			
モデルマウス	[小 児]	147			
目標指向型輸液療法	[麻 酔]	223			
網膜	[眼]	211			
網膜色素変性	[眼]	211			
モニタリング	[臨 検 支 セ]	46			
門脈域での細胆管・小葉間胆管	[病 理]	72			
モンテカルロシミュレーション	[医 国 領]	329			
森田療法	[精 神]	143			
モーションキャプチャ	[高 医 研]	312			
ムコ多糖症Ⅱ型	[小 児]	147			
無細胞翻訳系	[分 生 物]	67			
			N		
			N-methyl-D-aspartic acid receptor	[リ ハ]	229
			NAC	[呼乳内外]	168
			NAFPD	[消 内]	95
			NAGスケール	[神 内]	102
			Narrow Band Imaging	[内 視]	244
			NBI	[内 視]	244
			Neo adjuvant chemotherapy	[呼乳内外]	168
			Nephron progenitor cells	[腎 内]	108
			NF-κB	[R I]	308
			NF2	[環 保 医]	87
			NMDAR	[リ ハ]	229
			NPC	[腎 内]	108
			NUDT15	[消 内]	95
			Nuss	[小 血 外]	173
			内分泌	[糖 内]	122
			内因性抗原提示能	[悪 腫 治]	279
			内視鏡治療	[先内視治]	270
			内視鏡型手術ロボット	[高 医 研]	312
			内視鏡機器	[先内視治]	270
			内視鏡的寛解	[消 内]	95
			内視鏡的低侵襲治療法	[先内視治]	270
			内視鏡診断	[先内視治]	270
			内臓知覚	[解・肉神]	51
			軟骨裂離	[ス ポ 医]	267
			ナノ粒子	[環 保 医]	87
			納豆菌	[細 菌]	81
			ネフロン前駆細胞	[腎 内]	108
			粘膜下層剥離術	[内 視]	244
			粘膜下層に浸潤する大腸癌のリンパ節転移	[病 理]	72
			熱性けいれん	[小 児]	147
			熱帯	[衛 動 七]	320
			二分脊椎	[脳 外 科]	184
			日本リハビリテーションデータベース	[リ ハ]	229
			二重盲検ランダム化プラセボ比較臨床試験	[分 疫]	292
			認知機能障害	[神 内]	102
			認知行動療法	[精 神]	143
			認知行動障害	[リ ハ]	229
			認知症	[精 神]	143
				[看 護 学]	339
			認識	[熱 医]	84
			妊孕性	[呼乳内外]	168
			脳画像	[再 生 医]	296
			嚢胞状頸部転移	[放]	158
			脳血管障害	[神 内]	102
			脳血流	[神 科]	288
			脳振盪	[脳 外 科]	184
			脳出血	[神 内]	102
			脳腫瘍	[小 児]	147
				[悪 腫 治]	279
			脳卒中	[リ ハ]	229

尿中プロスタグランディン E 主要代謝産物	[消 内]	95	Probe 化合物	[薬 理]	69
乳房再建	[形 成]	191	protein kinase c δ	[糖 内]	122
乳がん	[腫 血 内]	127	PRP 療法	[ス ポ 医]	267
ニューロモデュレーション	[精 神]	143	PsA	[放]	158
ニューロン	[解・肉 神]	51	PSAP	[神経病理]	265
	[薬 理]	69	PspA	[細 菌]	81
乳腺 MRI	[放]	158	pT1 大腸癌	[病 理]	72
乳腺腫瘍	[放]	158	pT4a 大腸癌	[病 理]	72
入射光の増幅	[医 国 領]	329	パッチクランプ	[解・肉 神]	51
				[薬 理]	69
O					
OA	[歯]	255	パッチテスト	[皮]	153
Obscure Gastrointestinal Bleeding	[内 視]	244	パーキンソン病	[神 内]	102
Obstructive sleep apnea	[歯]	255	パラフェニレンジアミン	[環 ア レ]	273
ODC	[分 生 物]	67	パワースパイラル小腸内視鏡	[先内視治]	270
OGIB	[内 視]	244	ペリプラズム	[細 菌]	81
Oligometastases	[呼乳内外]	168		[バイフセ]	325
ONSM	[眼]	211	ピルビン酸脱水素酵素	[細 生]	60
Oral appliance	[歯]	255	ポリアミン	[分 生 物]	67
OSA	[歯]	255	ポリエチレングリコール	[M E]	284
黄斑	[眼]	211	ポリブテルス	[解・組 発]	53
温度依存性	[細 生]	60	ポリユビキチン	[医 国 領]	329
温度感受性	[細 生]	60	プロスタグランジン	[細 生]	60
温帯	[衛 動 セ]	320	プライマリケア	[臨 疫]	294
オーラルヒストリー	[看 護 学]	339	プレセプシン	[総 診]	139
オリゴメタスタシス	[呼乳内外]	168	プロサポシン欠損病	[神経病理]	265
オルニチン脱炭酸酵素	[分 生 物]	67	プロテアソーム	[医 国 領]	329
黄色ブドウ球菌	[細 菌]	81	プロテアーゼ	[バイフセ]	325
	[バイフセ]	325	プロテオスタシス	[医 国 領]	329
オートファジー	[呼 内]	134	プロトコール	[臨検支セ]	46
	[体 力]	260	プルキンエ細胞	[薬 理]	69
	[医 国 領]	329	プトレッシン	[分 生 物]	67
P					
p53	[生 化]	63			
p-phenylenediamine	[環 ア レ]	273	QT 延長症候群	[小 児]	147
PA	[腎 内]	108			
PARK17	[神 内]	102	R		
Parkinson's disease	[神 内]	102	RA	[リ 内]	114
Patient Centered Assessment Method	[臨 疫]	294	Rabson-Mendenhall 症候群	[小 児]	147
PCDH19 関連てんかん	[小 児]	147	RADPLAT	[放]	158
PCMA	[臨 疫]	294	RET	[産 婦]	200
PD	[神 内]	102	Revised Version of the Ability for Basic Movement		
PDUS	[リ 内]	114	Scale	[リ ハ]	229
PEG	[M E]	284	RhD 不適合妊娠	[産 婦]	200
PEG 化たんぱく質	[M E]	284	rheumatoid arthritis	[リ 内]	114
PGE-MUM	[消 内]	95	Rho-kinase	[糖 内]	122
photoimmunotherapy	[先内視治]	270	RIAS	[医 国 領]	329
Pim-1	[消 外]	161	RLS	[神 内]	102
PKC δ	[糖 内]	122	ROC	[リ ハ]	229
PKRA7	[リ 内]	114	ROCK	[糖 内]	122
Polysomnography	[精 神]	143	ROS	[呼 内]	134
PONV	[実 動]	306	Roter Interaction Analysis System	[医 国 領]	329
Post Operative Nausea and Vomiting	[実 動]	306	rTMS	[精 神]	143
PPD	[環 ア レ]	273		[リ ハ]	229
			ライソゾーム	[遺伝子治]	275
			ライソゾーム病	[小 児]	147
			卵	[衛 動 セ]	320

ランダム・ポーラス構造	[医 国 領]	329	Somnology	[精 神]	143
卵円孔開存	[神 内]	102	SSP	[ス ポ 医]	267
ランゲルハンス島	[糖 内]	122	STK11	[産 婦]	200
卵黄嚢	[解・組発]	53	Striatum Uptake Ratio	[神 内]	102
乱視	[眼]	211	subunit c of mitochondria ATP synthase	[神経病理]	265
卵巣明細胞癌	[病 理]	72	SUR	[神 内]	102
	[産 婦]	200	switching silent period	[ス ポ 医]	267
卵巣粘液性腫瘍	[放]	158	サブユニット	[解・肉神]	51
ラテラル指数	[リ ハ]	229	細胞培養	[医 国 領]	329
ラット脳梗塞モデル	[神 内]	102	細胞分化	[実 動]	306
レビー小体型認知症	[神 内]	102	細胞治療	[泌]	206
レガシー効果	[環 保 医]	87	細胞毒性	[医 国 領]	329
霊長類	[再 生 医]	296	細胞フィラメント	[バイフセ]	325
レンチウイルス	[小 児]	147	細胞外 RNA	[細 菌]	81
レンチウイルスベクター	[遺伝子治]	275		[バイフセ]	325
レプチン	[糖 内]	122	細胞外分泌小胞	[環 保 医]	87
裂離骨折	[ス ポ 医]	267	細胞外多糖	[バイフセ]	325
レーザー	[皮]	153	細胞壁	[細 菌]	81
リアノジン	[分 生 理]	56	細胞壁アンカータンパク質	[バイフセ]	325
リアルタイムイメージング	[高 医 研]	312	細胞壁結合タンパク質	[細 菌]	81
離脱細菌	[細 菌]	81	細胞内微細構造	[宇 宙]	262
リハビリテーション治療	[リ ハ]	229	細胞老化	[医 国 領]	329
梨状皮質	[神 内]	102	細胞周期	[生 化]	63
力学系	[医 国 領]	329	再活性化	[ウイルス]	78
臨海実習	[医 国 領]	329	サイコセラピー	[医 国 領]	329
臨界期	[解・肉神]	51	再生不良性貧血	[臨 検 医]	238
りん光	[医 国 領]	329	サイズ成長	[解・組発]	53
倫理指針	[臨検支セ]	46	産後ケア	[看護学]	339
リン酸化	[生 化]	63	産業看護職	[看護学]	339
	[ウイルス]	78	酸化ストレス	[環 保 医]	87
臨床疫学	[臨 疫]	294		[消 内]	95
臨床判断	[看護学]	339		[糖 内]	122
臨床研究	[臨 疫]	294		[呼 内]	134
	[臨検支セ]	46		[薬 理]	69
臨床研究法	[臨検支セ]	46	三叉神経	[心 外]	195
臨床脳波学	[精 神]	143	三尖弁輪形成術	[細 生]	60
臨床倫理	[総 診]	139	酸素	[分 生 物]	67
臨床倫理コンサルテーションチーム	[総 診]	139	酸素化	[細 生]	60
臨床試験	[分 疫]	292	サルコメア	[宇 宙]	262
	[臨検支セ]	46	サルコリピン	[分 生 理]	56
臨床心理学	[精 神]	143	サテライト細胞	[臨 疫]	294
臨床的意義不明な突然変異	[産 婦]	200	生物統計学	[解・肉神]	51
臨床薬理学	[臨 薬 理]	248	生後発達	[細 菌]	81
リポ蛋白	[臨床医研]	314	成人 IPD	[看護学]	339
リサーチネットワーク	[臨 疫]	294	成人看護学	[産 婦]	200
立体配座解析	[医 国 領]	329	成人卵巣顆粒膜細胞腫	[眼]	211
リウマチ性疾患	[リ 内]	114	性格	[糖 内]	122
老人性色素斑	[皮]	153	生活習慣病	[皮]	153
老化	[呼 内]	134	性器ヘルペス	[精 神]	143
老年精神医学	[精 神]	143	精神病理	[看護学]	339
漏斗胸	[小 血 外]	173	精神看護	[精 神]	143
緑内障	[眼]	211	精神生理学	[ウイルス]	78
			精神疾患	[消 内]	95
			青黛	[臨床医研]	314
			生体ガス	[総 診]	139
			生体ガスバイオマーカー		
SCMAS	[神経病理]	265			
Sherko Fatah	[医 国 領]	329			

S

生体恒常性	[薬理]	69	神経線維腫症 2 型	[環 保 医]	87
脊柱変形	[整形]	178	神経障害性疼痛	[リ 内]	114
脊髓空洞症	[脳 外 科]	184	神経鞘腫	[整形]	178
潜伏感染	[ウイルス]	78	心血管	[糖 内]	122
センチネルリンパ節	[呼乳内外]	168	心血管系交感神経機能	[神 内]	102
センチネルリンパ節検索	[消 外]	161	心筋	[細 生]	60
線維芽細胞	[呼 内]	134	心筋保護法	[心 外]	195
線維化	[解・組発]	53	心筋過伸展	[細 生]	60
	[細 生]	60	心筋虚血	[循 内]	116
	[悪 腫 治]	279	心筋症	[糖 内]	122
線条体	[薬理]	69	心筋代謝	[細 生]	60
染色体の欠損	[病 理]	72	進行大腸癌	[病 理]	72
先端医学推進拠点	[痛 み セ]	319	新抗原	[環 ア レ]	273
セントラルコア病	[分 生 理]	56	心理的安全性	[臨 検 医]	238
セロトニン	[薬理]	69	診療ガイドライン	[遺伝子治]	275
セシウム	[R I]	308	伸張性収縮	[体 力]	260
接触性皮膚炎	[環 ア レ]	273	侵襲性肺炎球菌感染症	[細 菌]	81
社会階位	[神 科]	288	心臓	[分 生 理]	56
社会的自立	[環 保 医]	87	私立大学戦略的研究基盤形成支援事業	[痛 み セ]	319
尺度の開発発	[看 護 学]	339	視細胞	[眼]	211
斜視	[眼]	211	示差走査熱量測定	[分 生 理]	56
シェルコ・ファタハ	[医 国 領]	329	脂腺癌	[眼]	211
脂肪肝	[糖 内]	122	視神経炎	[眼]	211
	[体 力]	260	視神経鞘膜腫	[眼]	211
脂肪酸	[細 生]	60	脂質変動	[糖 内]	122
刺激伝導系	[心 外]	195	脂質異常症	[糖 内]	122
紫斑病性腎炎	[小 児]	147	脂質代謝	[分 生 物]	67
神経ブロック	[麻 酔]	223	視床下部	[解・肉神]	51
神経切除	[宇 宙]	262	シトルリン化	[リ 内]	114
視機能	[眼]	211	しつけ	[看 護 学]	339
疾患レジストリー	[遺伝子治]	275	質的研究	[臨 疫]	294
漆喰	[環 ア レ]	273	視野	[眼]	211
子宮頸部腺癌	[病 理]	72	自然気胸	[呼乳内外]	168
子宮頸がん	[産 婦]	200	消化管原発悪性リンパ腫	[消 内]	95
心房細動	[循 内]	116	消化管神経内分泌腫瘍	[消 内]	95
心肺蘇生不要指示	[総 診]	139	消化器癌	[分 疫]	292
シミュレーション教育	[教 育 セ]	42	小核	[環 保 医]	87
シナプス伝達	[薬理]	69	食道	[小 血 外]	173
	[神 科]	288	食道がん	[腫 血 内]	127
シナプス除去	[解・肉神]	51	食道癌	[内 視]	244
シナプス可塑性	[神 科]	288	食後高血糖	[環 保 医]	87
	[臨床医研]	314	食餌制限	[体 力]	260
シナプス後電流	[解・肉神]	51	食物アレルギー	[小 児]	147
心電図自動解析	[臨 検 医]	238	小児	[小 血 外]	173
心毒性	[臨 薬 理]	248	小児がん	[看 護 学]	339
心エコー	[循 内]	116	小脳皮質	[薬 理]	69
心不全	[細 生]	60	硝子体手術	[眼]	211
	[循 内]	116	手術シミュレータ	[高 医 研]	312
	[小 児]	147	終結	[医 国 領]	329
真核生物翻訳開始因子 2 α	[ウイルス]	78	宿主	[実 動]	306
神経芽細胞腫	[分 生 物]	67	終末糖化産物	[衛 動 セ]	320
神経変性疾患	[再 生 医]	296	就労	[整 形]	178
神経回路	[解・肉神]	51	周手術期看護学	[リ ハ]	229
神経系免疫関連副作用	[神 内]	102	出土標本	[看 護 学]	339
神経内視鏡	[脳 外 科]	184	終夜睡眠ポリグラフ	[解・肉神]	51
神経線維腫症	[皮]	153		[精 神]	143

ウイルス	[熱 医]	84	ゼブラフィッシュ	[解・組発]	53
	[衛 動セ]	320	前房深度	[眼]	211
運動・非運動症状	[神 内]	102	前十字靭帯再建術	[整 形]	178
運動習慣	[体 力]	260	全基部置換術	[心 外]	195
運動誘発性不整脈	[スポ 医]	267	前脳基底核	[薬 理]	69
ウルソデオキシコール酸	[消 内]	95	ゼノモニタリング	[熱 医]	84
羽枝	[医 国 領]	329	前立腺癌	[病 理]	72
ウシガエル	[分 生 理]	56		[泌]	206
後ろ向きコホート研究	[臨 検 医]	238	喘息	[小 児]	147
うつ	[神 内]	102	前頭側頭葉変性症	[精 神]	143
うつ病	[ウイルス]	78	造影 MRI	[放]	158
	[精 神]	143	造血幹細胞	[遺伝子治]	275
うつ症状	[リ ハ]	229		[小 児]	147
			造血幹細胞移植	[腫 血 内]	127
			増殖	[分 生 理]	56
			頭蓋顔面外科	[脳 外 科]	184
			頭蓋内ステント	[脳 外 科]	184
V					
van der Waals 相互作用	[医 国 領]	329			
VPS35 遺伝子変異	[神 内]	102			
VUS	[産 婦]	200			
W					
WT1	[臨床医研]	314			
WT1 樹状細胞ワクチン	[消 内]	95			
ワクチン	[細 菌]	81			
腕傍核	[神 科]	288			
X					
X 線回折	[体 力]	260			
Y					
ヤブカ	[熱 医]	84			
薬物治療	[臨 薬 理]	248			
薬物動態	[臨 薬 理]	248			
薬物依存	[精 神]	143			
薬理生化学	[精 神]	143			
薬剤起因性血管内溶血	[輸 血]	257			
薬剤耐性	[細 菌]	81			
	[R I]	308			
四次元動作解析	[高 医 研]	312			
四次元画像表示システム	[高 医 研]	312			
抑制性シナプス	[解・肉神]	51			
容量負荷	[細 生]	60			
腰痛	[神 内]	102			
ユビキチン	[体 力]	260			
	[医 国 領]	329			
癒着防止	[小 血 外]	173			
有限要素法	[医 国 領]	329			
輸血	[輸 血]	257			
ユニバーサル肺炎球菌ワクチン	[細 菌]	81			
Z					
Zarit 介護負担感	[リ ハ]	229			
ZEB1	[R I]	308			
在宅医療	[臨 疫]	294			
在宅看護学	[看 護 学]	339			
在宅精神障害者	[看 護 学]	339			
在宅死	[臨 疫]	294			

東京慈恵会医科大学 教育・研究年報

第 39 号 (2019 年 4 月～2020 年 3 月)
(平成 31 年 4 月～令和 2 年 3 月)

〔非売品〕

2020 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)

