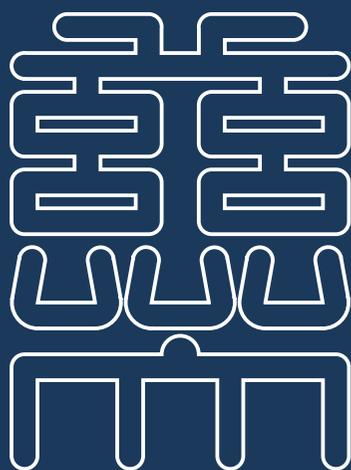


東京慈恵会医科大学

教育・研究年報



2020

東京慈恵会医科大学

教育・研究年報

第 40 号

2020 年 4 月～2021 年 3 月

(令和 2 年 4 月～令和 3 年 3 月)

2 0 2 0

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 2020 年度版（令和 2 年度版）』を刊行いたします。教育・研究活動の推進と学内連携の強化のために、本年報が活用されることを期待します。

2019 年末に始まった新型コロナウイルス感染症の世界的拡大に伴い、2020 年度は経験したことがない 1 年になりました。附属病院とともに大学も大きな影響を受け、教職員は工夫を重ねながら教育・研究活動の継続に取り組みました。

医学科・看護学科および大学院の授業は、感染状況に応じて遠隔授業や代替授業に切り替え、登校授業が可能な場合には、感染対策に十分注意を払いながら、できるだけ演習・実習に充てました。担当の教職員は、教材作成や配信のために多くの時間と労力を使いました。しかし、学習者からは、安全に自分のペースで学習できるという理由で遠隔授業を支持する意見も多く寄せられています。臨床実習生の海外派遣や海外からの実習生受入れによる国際交流はほぼ停止状態となり、また、学生同士、あるいは学生と教員間のコミュニケーションが不足し、部活動も中断を余儀なくされました。

研究活動も感染拡大の影響を受け、特に人を対象とする研究は予定通り実施できなくなりました。しかし、研究施設の大規模な使用制限などには至らず、多くの研究者が熱心に研究に取り組みました。大学としては、URA や臨床研究支援センターを中心に研究支援体制を充実させ、研究の推進を目的とした事務組織の再編を行いました。これらは、研究費の獲得増大とともに、研究成果の社会実装の進展の形で、目に見える成果をあげ始めています。

試練の 1 年を通じて、いざというときに一致団結する本学の底力を感じました。今回の貴重な経験とともに、期せずして導入が進んだ情報通信技術（ICT）を今後の教育研究活動に十分活用していくことが、本学のさらなる発展につながると思います。

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・改善については1,600字以内とした。

●研究業績については、2020年度版より

I. 原著論文

II. 総説

III. 症例報告

IV. 著書

V. 研究費

VI. 特許

VII. 賞

VIII. その他（10件以内）

とした。本学所属者に下線を引いた。

●年号は西暦を用いた。

●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。

目 次

まえがき	学長	松 藤 千 弥	
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			
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
2020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	22
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	24
看護学専攻	専攻長	中 村 美 鈴	31
医学科			
西新橋校			
基礎講座			
解剖学講座	教授	岡 部 正 隆	33
分子生理学講座	教授	竹 森 重	37
細胞生理学講座	教授	南 沢 享	40
生化学講座	教授	吉 田 清 嗣	43
分子生物学講座	教授	松 藤 千 弥	46
薬理学講座	教授	榎 山 俊 彦	50
病理学講座	教授	松 藤 千 弥	54
ウイルス学講座	教授	近 藤 一 博	61
細菌学講座	教授	金 城 雄 樹	64
熱帯医学講座	教授	嘉 糠 洋 陸	68
環境保健医学講座	教授	柳 澤 裕 之	71
法医学講座	教授	岩 楯 公 晴	75
臨床講座（特設診療科を含む）			
内科学講座（消化器・肝臓内科）	教授	猿 田 雅 之	78
内科学講座（脳神経内科）	教授	井 口 保 之	86
内科学講座（腎臓・高血圧内科）	教授	横 尾 隆	93
内科学講座（リウマチ・膠原病内科）	教授	黒 坂 大 太 郎	102
内科学講座（循環器内科）	教授	吉 村 道 博	105
内科学講座（糖尿病・代謝・内分泌内科）	教授	西 村 理 明	112
内科学講座（腫瘍・血液内科）	教授	矢 野 真 吾	116
内科学講座（呼吸器内科）	教授	桑 野 和 善	123
内科学講座（総合診療内科）	教授	平 本 淳	131
精神医学講座	教授	繁 田 雅 弘	135
小児科学講座	教授	井 田 博 幸	143
皮膚科学講座	教授	朝 比 奈 昭 彦	155
放射線医学講座	教授	尾 尻 博 也	159
外科学講座（消化器外科）	教授	池 上 徹	162

外科学講座（呼吸器外科，乳腺・内分泌外科）	教授	大塚	崇	……171
外科学講座（小児外科，血管外科）	教授	大木	隆生	……176
整形外科科学講座	教授	斎藤	充	……181
脳神経外科学講座	教授	村山	雄一	……187
形成外科学講座	教授	宮脇	剛司	……194
心臓外科学講座	教授	國原	孝	……198
産婦人科学講座	教授	岡本	愛光	……203
泌尿器科学講座	教授	穎川	晋	……209
眼科学講座	教授	中野	匡	……214
耳鼻咽喉科学講座	教授	小島	博己	……221
麻酔科学講座	教授	上園	晶一	……228
リハビリテーション医学講座	教授	安保	雅博	……234
救急医学講座	教授	武田	聡	……240
臨床検査医学講座	教授	松浦	知和	……245
内視鏡医学講座	教授	炭山	和毅	……251
臨床薬理学講座	教授	志賀	剛	……256
感染制御科	教授	吉田	正樹	……260
歯科	教授	林	勝彦	……264
輸血・細胞治療部	教授	田崎	哲典	……266
研究室				
体力医学研究室	教授	竹森	重	……268
宇宙航空医学研究室	教授	南沢	享	……270
神経病理学研究室	教授	松藤	千弥	……273
スポーツ医学研究室	教授	斎藤	充	……275
寄付講座				
環境アレルギー学講座	教授	齋藤	三郎	……277
産学連携講座				
疼痛制御研究講座	教授	上園	保仁	……279
腎臓再生医学講座	教授	小林	英司	……283
エクソソーム創薬研究講座	講師	藤田	雄	……285
国領校				
生物学研究室	教授	高田	耕司	……288
物理学研究室	教授	植田	毅	……291
化学研究室	教授	岡野	孝	……294
社会科学研究室	教授	小澤	隆一	……296
人文科学研究室	教授	三崎	和志	……297
日本語教育研究室	教授	野呂	幾久子	……298
数学研究室	教授	横井	勝弥	……299
英語研究室	教授	アラン・M・ハウク		……300
初修外国語研究室	教授	鈴木	克己	……302
看護学科				
基礎看護学	教授	田中	幸子	……303
成人看護学	教授	中村	美鈴	……306
老年看護学	教授	梶井	史子	……310
精神看護学	教授	小谷野	康子	……313
小児看護学	教授	高橋	衣	……315

母性看護学	教授	細坂泰子	317
地域看護学	教授	嶋澤順子	319
在宅看護学	教授	北素子	320
学術情報センター	センター長	南沢享	323
生涯学習センター	センター長	安保雅博	328
教育センター	センター長	福島統	329
臨床研究支援センター	センター長	敷島敬悟	333
総合医科学研究センター	センター長	大橋十也	336
遺伝子治療研究部	教授	大橋十也	336
悪性腫瘍治療研究部	准教授	村橋陸了	340
分子遺伝学研究部	教授	玉利真由美	343
医用エンジニアリング研究部	教授	横山昌幸	346
人工知能医学研究部	准教授	中田典生	349
神経科学研究部	教授	加藤総夫	351
分子疫学研究部	教授	浦島充佳	355
臨床疫学研究部	教授	松島雅人	357
再生医学研究部	教授	岡野ジェイムス洋尚	361
先端医療情報技術研究部	准教授	高尾洋之	365
基盤研究施設	教授	馬目佳信	367
実験動物研究施設	教授	嘉糠洋陸	372
アイソトープ実験研究施設	教授	尾尻博也	375
細胞加工施設 (JIKEI-CPF)	准教授	村橋陸了	377
高次元医用画像工学研究所	准教授	服部麻木	379
臨床医学研究所	教授	大橋十也	381
先端医学推進拠点群			
痛み脳科学センター	教授	加藤総夫	385
衛生動物学研究センター	教授	嘉糠洋陸	387
疲労医科学研究センター	教授	柳澤裕之	389
安定同位体医学応用研究センター	教授	松浦知和	391
バイオフィルム研究センター	教授	金城雄樹	393
東京慈恵会医科大学雑誌	編集委員長	安保雅博	398
Jikeikai Medical Journal	編集委員長	吉村道博	399
倫理委員会	委員長	堀誠治	400
		岩楯公晴	400
あとがき	編集委員長	南沢享	401

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、学理に偏らずに医療の実践をも重視した医学を教授した。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、1960年4月には医学進学課程を調布市国領町に設置した。

1991年7月、学校教育法等の改訂により進学課程と専門課程の区分を廃し、1996年度からは6年一貫の統合型カリキュラムを導入した。

2001年度から、臨床実習前の医学知識・理解と態度・技能を検査する全国共用試験であるCBTとOSCEに2005年からの正式実施に先駆けて参加した。

2009年度からは本学独自の地域枠を設けて入学定員を100名から105名に増員した。その上に、2011年度からは東京都の医師確保に係る奨学金による東京都地域枠5名を受け入れた。

2015年度から、診療参加型臨床実習を含めた臨床実習の拡充を行い、2017年度から、診療参加型臨床実習の終了要件としての臨床実技試験Post-Clinical Clerkship OSCEを実施した。

2020年3月からは新型コロナウイルス感染拡大に伴い、遠隔授業を大幅に取り入れながら教育を継続した。

2. 歴代校長ならびに学長

初代校長	高木 兼寛
第二代校長	実吉 安純
初代学長	金杉英五郎
第二代学長	高木 喜寛

第三代学長	永山 武美
第四代学長	寺田 正中
第五代学長	矢崎 義夫
第六代学長	樋口 一成
第七代学長	名取 禮二
第八代学長	阿部 正和
第九代学長	岡村 哲夫
第十代学長	栗原 敏
第十一代学長	松藤 千弥

3. 卒業者

本年度卒業試験に合格し、「卒業証書・学位記」を授与された者は、118名、うち男子84名、女子34名である。1881年、本学創立以来の卒業生総数は13,916名となった。

4. 教職員ならびに学生数

2021年2月1日現在、医学科の教員数は1,466名で、その内訳は次の通りである。

名誉教授	33名
教授	182名
客員教授	166名
准教授	108名
講師	164名
助教	813名

一般職員数は4,229名である。

2021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159名、医学科学学生670名である。

5. 教授・准教授任命

2020年度における講座担当教授の任命は次の通りである。

池上 徹	外科学講座（消化器外科分野）	2020年4月1日付
斎藤 充	整形外科学講座	2020年4月1日付

他、教授11名、客員教授10名、特命教授2名、特任教授7名、准教授19名、特任准教授2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77名に授与され、本年度は「佐藤紗也子」に授与された。

同窓会賞は成績優秀者に授与される賞で「北村晃」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、「藤原悠華子」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

2020年3月～2021年2月までの大学院修了者は34名で、大学院設置以来現在までの修了者は1,159名である。

8. 学位受領者

2020年3月～2021年2月までの学位受領者は大学院修了者を含め86名で、現在までに医学博士、または博士(医学)の学位を授与された総数は4,496名である。

9. 解剖体数

2020年10月28日、第116回解剖諸霊位供養法会が増上寺にて執り行われた。前回の供養法会から1年間の解剖体数は、病理解剖59体、司法解剖と行政解剖を合わせた法医解剖874体、学生教育の教材としての系統解剖42体、計975体である。現在までの本学取扱い解剖体数は42,505体である。

10. 附属病院

1922年2月1日、東京病院が本学の附属病院となった。その後、1946年7月に青戸病院が葛飾区青戸に附属病院として開院し、翌1947年4月には東京慈恵会医院が本学附属病院として東京慈恵会から無償貸与され、東京病院とあわせて附属病院本院のもととなった。1950年11月都下粕江に開設された第三病院が1952年1月に本学附属病院とされ、1987年4月には千葉県柏市に柏病院が附属病院として開設された。2012年1月に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。2020年1月に本院の地に新外来棟・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：371床、第三病院：581床、柏病院：664床、合計2,691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29年目となり、26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た。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、看護学科および大学院看護学専攻と地域住民、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。

2020年度は、新型コロナウイルス感染拡大に伴い、新学期から登校禁止となった。そのため、講義科目や演習科目はMoodle（学習支援システム）を使ったe-ラーニングとZoomを活用した遠隔授業とした。また、臨地実習もすべて中止となったため、e-ラー

ニングでの遠隔実習に振り替えて実施した。この間、学生は毎日の健康チェックの実施と大学への報告を厳格に求め現在に至っている。2020年6月29日より臨地実習が再開され、2020年7月6日からは遠隔授業では十分な教育効果があることが難しい講義や演習について、感染対策を講じたうえで一部登校授業も再開した。その後、2021年1月7日からは慈恵警戒レベル4の発令に伴い、再び登校授業から遠隔授業に変更され、臨地実習も附属病院および外部施設を含め、遠隔での実習プログラムに変更された。過去にない状況下での学修であったが、予定されたカリキュラムを無事に終了した。

2. 歴代学科長

初代学科長 吉武香代子
第二代学科長 斎藤 禮子
第三代学科長 栗原 敏
第四代学科長 藤村 龍子
第五代学科長 櫻井美代子
第六代学科長 北 素子

3. 卒業者

保健師・看護師統合カリキュラムを学び、卒業に必要な所定の130単位以上を取得し、2020年度「卒業証書・学位記」を授与された者は、女子59名、男子1名、合計60名であり、1992年の看護学科開設以来の卒業生総数は1,015名である。

4. 教員ならびに学生数

2021年3月1日現在の教員数は38名で、その内訳は次の通りである。

教授 14名
准教授 4名
講師 13名
助教 7名

2021年3月1日現在の学生数は239名である。

5. 教授委嘱

なし。

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「田中佑香」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、「街道侑奈」に授与された。

2019年度から保護者会賞が設けられ、本年度より成績優秀者に授与される賞とし、「平城諒子」に授与された。

日本私立看護系大学協会会長表彰は、人間性の陶冶につとめ優れた成績をおさめた学生に授与される賞で、「西倉京伽」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

2019年度より竹森 重医学科教学委員長のもと、医学科教学委員会の活動がスタートした。医学科教学委員会は国領校選出委員3名および西新橋校選出委員15名の計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・臨床実習調整委員長)、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(学術情報センター長、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)、榎山俊彦(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. 2020年度医学科の進級、2020年度卒業生

2020年度各学年の学生数および進級、2020年度卒業は以下のとおりである。

1年：114名 進級：111名 留年：2名
退学：1名
2年：112名 進級：109名 留年：2名
退学：1名
3年：107名 進級：104名 留年：3名
4年：111名 進級：111名
5年：108名 進級：108名
6年：118名 卒業：118名
合計：670名

3. カリキュラムの改編等について

新型コロナウイルス感染症拡大の影響により、政府からの緊急事態宣言が発令され、登校での授業を実施せず、遠隔授業だけの対応となった。遠隔授業

を実施するために、eラーニングを整備し、各講義担当者が随時資料を掲載した。学内試験や国家試験の過去問題に取り組むために活用していたSeDLESはイントラネットに繋げる環境がないと利用できないため、「Elsevier eReview」の利用を拡充し、自宅でも過去問題に取り組むことができるように体制構築した。対面で実施する必要がある実習・演習については、Zoomを活用し、遠隔で実施できる環境を整備した。2020年5月25日(月)に緊急事態宣言が解除されたのちは、全面的に使用を禁止していた大学の施設利用の一部開放(図書館等)を行い、十分な感染対策の上、登校しての実習が開始された。

全科臨床実習・診療参加型臨床実習については、2020年3月から6月までは現場での臨床実習が全面的に中止され、遠隔での臨床実習に切り替えて実施した。2020年7月以降は、例年同様、1学年全員が登校し、総合試験、CBT、OSCEが実施された。2020年9月以降の全科臨床実習・診療参加型臨床実習については、通常どおり実施されたが、2021年2月以降の再度の政府による緊急事態宣言の発令および慈悲警戒レベル4の継続により、再び現場での臨床実習が全面的に中止され、遠隔での臨床実習に切り替えて実施した。2021年3月8日(月)から現場での臨床実習が再開された。2021年度は、登校・遠隔の両方の形式を活用していくこととした。

4. 医学科学生教学検討会議

開催日：2020年12月11日(木)

例年、年2回(7月・12月)開催している教学委員会と学生会による学生教学検討会議は、新型コロナウイルス感染症拡大の影響により7月は中止とし、2020年12月11日(木)にZoomを利用したオンライン形式で実施した。教学委員、外部委員、学生会委員、学生による教員評価アンケートグループのメンバーが参加し、学生よりオンラインでの新入生歓迎会の報告、2020年度前期の遠隔授業に関するアンケート結果と改善要望についての報告と、意見交換が行われた。

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

2020年4月以降の開催および参加者数は以下の通りである。

- ・共用試験 OSCE 評価者トレーニング
日時：2020年8月1日（土）
場所：大学1号館6階講堂・7階実習室・8階演習室
修了受領者（26名，実行委員14名）
- ・Post-CC OSCE 評価者トレーニング
日時：2020年9月5日（土）
場所：大学1号館講堂（3階）・5階講堂・6階実習室・7階実習室
修了受領者（36名，実行委員9名）
- ・臨床実習現場におけるEBMの指導
日時：2021年1月16日（土）
場所：Zoom開催
修了受領者（28名，実行委員1名）
なお，この他にも下記のFDの開催が予定されていたが，国内での新型コロナウイルス感染症拡大の影響により，中止となった。
- ・新入生スタートアップ研修（2020年4月14日（火））
- ・臨床実習前医療面接実習教員養成（2020年11月14日（土））
- ・初年次教育に関するワークショップ（2020年11月～12月または2021年3月）
- ・臨床実習指導医養成（2021年2月27日（土））

6. 医師国家試験

試験日（第115回）：2021年2月6日（土）～7日（日）
合格者発表日：2021年3月16日（火）
受験者数：124人 合格者：118人 合格率95.2%
（全国平均91.4%）（全国20位，私立8位）
新卒受験者：118人 合格者：115人 合格率97.5%
（全国平均94.4%）
既卒受験者：6人 合格者：3人

7. 退任記念講義，退任記念式典，退任記念パーティー

2021年1月30日（土）に開催予定としていたが，新型コロナウイルスの感染症拡大の影響により，退任記念講義については，e-ラーニングにて配信した。

演者及び演題：

- ・井田博幸教授（小児科学講座）
「みんなと歩んだ13年間」

・柳澤裕之教授（環境保健医学講座）

「諸刃の剣としての亜鉛の可能性：中毒学，公衆栄養学から臨床応用まで」

例年退任記念講義後に開催されていた退任記念パーティーについても中止とした。

2021年3月27日（土）に定年退任者への記念品贈呈式が開催され，森田紀代造教授（心臓外科学講座），吉田和彦教授（外科学講座），朝倉 正教授（総合医科学研究センターアイソトープ実験研究施設），福島 統教授（教育センター），大橋十也教授（総合医科学研究センター遺伝子治療研究部），近江禎子教授（麻酔科学講座），秋葉直志教授（外科学講座），森 豊教授（内科学講座（糖尿病・代謝・内分泌内科）），中村 敬教授（精神医学講座），貞岡俊一教授（放射線医学講座），田崎哲典教授（大学直属／輸血・細胞治療部），武山 浩教授（外科学講座），柳澤裕之教授（環境保健医学講座），井田博幸教授（小児科学講座）の紹介および挨拶が行われ，大学，同窓会，保護者会，看護学科，学生会等から記念品・花束が贈呈された。

8. 医学科オープン・キャンパス

医学科オープンキャンパスを2020年8月6日（木）～7日（金）に開催予定であったが，新型コロナウイルス感染症拡大の影響により，中止とし，新たにホームページ上で受験生応援サイトを立ち上げ，大学紹介の充実を図った。また，受験生に向けたSNSサービス（Twitter）も開始した。

9. 学祖の墓参らびに学長，教学委員と学生の懇親会

2020年11月14日（土）青山霊園にて新型コロナウイルス感染症拡大の影響により規模を縮小して執り行われた。墓参終了後は，如水会館に移動し，高木兼寛先生の遺影を囲み十分な感染対策を行った上で懇親会を開催した。

10. 臨床実習の共用試験

CBTは，2020年8月17日（月）～18日（火）に大学1号館4階講堂にて感染対策として，医学科4年生（111名）を2グループに分けて実施した。

OSCEは，2020年8月22日（土）に西新橋校大学1号館8階演習室および7階実習室にて実施した。例年，1ステーション2人の評価者を配置し，7課題で実施しているが，感染対策として，1ステーション1人の評価者とし，6課題での実施とした。例年，外部評価者も招聘していたが，3密回避のために今

年度は招聘しなかった。また、医学科1年生を模擬患者・会場運営補助者として試験に参加させていたが、感染対策として、今年度は参加を取りやめ、模擬患者は全てシミュレータを使用し、医療面接についてはZoomを活用した。当日、熱発により1名の学生が受験できなかったが、2020年9月12日(土)に追試験を実施した。結果、CB・OSCEともに全員合格しStudent Doctorsとして認定された。

Post-CC OSCEは、医学科6年生(118名)を対象に2020年9月19日(土)に西新橋校大学1号館8階演習室および7階実習室にて実施した。今年度から、正式実施となる予定だったが、感染対策の観点から正式実施を見送った。また、例年2日間で実施していたが、1日のみでの実施とした。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。新型コロナウイルス感染拡大の影響によりZoomにて開催した。1) コロナ禍による授業・実習の開催方法について、2) 入学試験の実施について、3) 共用試験の実施方法について、4) 学外活動の実施状況等について意見交換を行った。今後も継続して本交流会を開催する予定である。2020年度の開催日および当番校は以下の通りである。

臨時会議：2020年4月30日(木) 昭和大学
第44回：2020年11月30日(月) 昭和大学

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19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。しかし、2020年度はCOVID-19の感染拡大により、国領校の教育もいくつかの変更を余儀なくされた。

国領校教員が担当する主なコースは、1年次：コース総合教育、生命基礎科学、外国語Ⅰ、医学総論Ⅰ、医療情報EBMⅠ、2年次：コース外国語Ⅱ、医療情報EBMⅡ、3年次：コース外国語Ⅲ、4年次：コース外国語Ⅳの4学年9コースである。

2020年度前期は感染防止のため全てのコースの授業を遠隔で実施し、後期は1年次の生命基礎科学実習（生物系、物理系）を登校で行ったほかは、遠隔で授業を実施した。遠隔授業の場合、講義系科目は非同期型（オンデマンド）で、演習・実習科目はZoomなどを用いた同期型または非同期型で行った。

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・西新橋校教員が担当した。特に前期は全て遠隔授業で学生の孤立が懸念されたことから、アドバイザーがZoomやメールで担当学生と頻りに連絡を取り、教学面だけでなく精神面についてのサポートに努めた。

3) 学生の健康管理として、1年生114名を対象に、学生健康診断・T-spot検査（受診率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た。また、自宅接種者等を除く全員に対し、2020年11月2日（月）にインフルエンザの予防接種を実施した。

4) 本年度の副学生部長と1年生学生会委員との懇談会は、COVID-19の影響により委員が決まらなかったため開催されなかった。

2. 入学式およびオリエンテーション

1) 2020年度入学式は2020年4月9日（木）に予定されていたが、感染状況を鑑み中止となった。110名（東京都地域枠4名）の新入生を迎え、1年生114名が在籍した。これらのうち112名の学生が進級した（2名は留年）。

新入生オリエンテーションは2020年4月10日（金）に遠隔にて行った。部活動合同説明会は2020年10月19日（月）～23日（金）まで、個別勧誘は2020年10月26日（月）～11月15日（日）まで行われた。

2) 2010年度より実施している救急医学講座・救急部スタッフによる救急蘇生実習は、Zoomによる同期型で実施した。

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：岡野 孝

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：高田耕司、アラン・M・ハウク、小澤隆一

4. 教員の異動

新任：

シヨーン・ベネット、鶴浦 恵（講師、非常勤：外国語）（2020年4月1日付）

山岸 遼、宮代 峻、加藤太一、糸賀 響（助手、非常勤：生命基礎科学実習）（2020年4月1日付）

山際勇一郎（講師、非常勤：総合教育・人文）（2020年4月1日付）

退任：

山岸 遼、宮代 峻、和田美月、五十嵐菜々子、梶野祐人、松森航平、糸賀 響（助手、非常勤：生命基礎科学実習）（2021年3月31日付）

坂本文武（講師，非常勤：総合教育・社会科学）
（2021年3月31日付）

5. Faculty Development

2020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」は，2020年7月11日（土）にZoomにて開催された「2020年度第3回緊急FD『遠隔授業・演習・実習推進のための指導者養成』」にジョイントする形で行った。国領校教員から以下の発表があり，全体で効果的な遠隔授業のあり方について討論を行った。

- ・初修外国語研究室 鈴木克己教授「NHKに勝てない僕らに何ができるか」
- ・化学研究室 岡野 孝教授「生命基礎科学実習化学系バーチャル実験の試み」

6. その他

1) 行事として，医学科保護者会春季総会（2020年6月20日（土））は中止となった。代わりとして保護者に向けたビデオレター動画を大学ホームページ上で視聴していただいた。

秋季総会は2020年11月7日（土）にZoom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を，2020年5月24日（金）に遠隔で実施した。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。

2020年度カリキュラムの概要

1. コース名：医学総論Ⅰ～Ⅵ

2. コース責任者：中村真理子

3. コースの教育活動の概要：医学総論は1年次から6年次までの継続性を持ったプログラムである。コース医学総論Ⅰでは「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」, 「福祉体験実習」, コース医学総論Ⅱでは「学年オリエンテーション」, 「医学総論Ⅱ演習」, 「学年研修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」, 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」, コース医学総論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」が必修ユニットである。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。「CPC」が3年次から6年次に選択必修ユニットとして、自由選択ユニットとして、1年次から6年次で「プライマリケア・選択学外臨床実習」および「医学研究」, 3年次から6年次で「産業医実習」を開講している。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である「プライマリケア・選択学外臨床実習」, 研究を施行する学生のための「医学研究」では成果主義に基づき単位化している。

2020年度はCOVID-19感染拡大により大きなカリキュラムの変更が必要になった。「Early Clinical Exposure」, 「病院見学実習」に始まり、前臨床実習としての「福祉体験実習」, 「重症心身障害児療育体験実習」, 「地域子育て支援体験実習」, 「在宅ケア実習」, 「病院業務実習」, 「高齢者医療体験実習」は代替課題での実施となった。「救急蘇生実習」はZoomで実施した。医療者としての動機づけと基本的マナーの涵養を目指しての「スタートアップ研修」は、看護学科との共修は行わず、「新入生オリエンテーション」と合わせてCOVID-19禍において大学生活を送る上での注意喚起やICT環境整備のための支援、新入生と教員とのコミュニケーションを図るための時間とした。

「医学総論Ⅰ演習」では、COVID-19を題材に、

EBM、公衆衛生、社会問題や死などについてオンデマンド型の講義を行い、各人の思考を促した。血圧測定など対面での実習は中止となり、Zoomによるグループワークでコミュニケーション促進を図った。「医療総論演習」では、医療倫理、コミュニケーション、医療安全、チーム医療などをテーマとして、Zoomによる協同学修の方略を用いて実施した。「医学総論Ⅱ演習」では、自己評価の心理学、情報検索演習、薬害問題、薬物乱用防止のためのシミュレーションを扱った。「医学総論Ⅲ演習」では、プロフェッショナルリズム、医療事故、キャリアガイダンス、難治性疾患、健康の社会的決定要因などをテーマとし、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、カリキュラム変更の混乱の中で学生が学びやすいため支援として、臨床実習に向けてのオリエンテーション、共用試験の説明などを取り上げた他、医療者コミュニケーションやCOVID-19について考える機会を提供した。「医学総論Ⅴ演習」では、医療安全と感染対策、白衣授与式、臨床実習中間報告会の他に、difficult news telling、アドバンスケアプランニング、医療保険制度などをテーマとして遠隔授業で実施した。

4. コースの教育活動の点検・評価・改善：COVID-19感染拡大による大きなカリキュラム変更の中で、現場での学びを重視してきた医学総論の演習・実習は大きな影響を受けた。一部はZoomや対面授業をも企画して一定の成果をあげることができたと考えられるが、例年に比べて学生の学びは十分ではなかったと言わざるを得ない。特に前臨床実習は外部施設において学生が評価を受ける機会として重要であり、今後の学修の中で経験を補うようなプログラムを考える必要がある。

一方でコロナ禍という特殊な環境だからこそのプログラムとして、こうした環境下での医学生の社会的責任やプロフェッショナルリズムについて考察する機会を得ることができた。

医療の現場における倫理的・社会的問題、多様性の理解や患者への配慮など、人文・社会科学の視点をも含めた授業が展開できた。看護学科との共修授業では、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。医学総論では高い言語技術力を

求めており、総合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。

あけぼの会の支援を受けての「市民参加の授業」では、Zoomを用いての対面授業の試みを開始した。「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、今後は高学年に対しても「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」では、1年間の学修の振り返りとその年の到達目標を設定し、自己主導型学修を促している。「学年研修」では、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。

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。モデル・コア・カリキュラムで新設された医療社会学のカリキュラムを充実させるために、国領の教養系教員が臨床の場に出た学生に対して、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、代数系入門、量子現象入門、有機化合物の分子構造を探る、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、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、メカノバイオロジー入門、宇宙医学入門、医療AI入門

4. コースの教育活動の点検・評価・改善：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・改善：「一般英語Ⅰ」は、英語コミュニケーション能力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、教室外でも自ら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Part 2形式で医療関連の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 e-ラーニング上では、個人のペースで聴解と読解のインプット、共時的オンライン (Zoom) 上ではアウトプット、つまり表情やジェスチャーを読み解きながらスピーキングとライティングの演習を行った。これらの結果として「一般英語 I」の学年末のライティング考査では、ほぼ全員が 4 月に比べてより多くの英文をタイプ打ちで書けるようになり、より良い学習方略を身に付けてきたことが示された。また、スピーキングのテストでも、多くの学生の発音と流暢さが向上したのみならず、スピーチの構成や話の内容、にも注意してアウトプットができていた。これらの点を考慮すると、まずリスニング能力の向上を土台にした、読解力、発話力、作文力の向上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、中国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。近年の中国語履修者の増加により練習密度が保てなくなったため、これまで 1 クラスだった中国語を 2 クラスで開講した。その準備の矢先、新型コロナウイルス感染症の拡大に伴い、全ての授業を遠隔とすることになり、動画と Zoom を使った授業を手探り状態で始めることになった。動画でできることと Zoom (集合授業) でしかできないことは何かを常に念頭に置き、試行錯誤しつつ各言語連絡を取り合いながら授業を進めた。近年初年時の文法項目を少なくする傾向にあるが、コロナ禍にあっても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～Ⅳ

2. コース責任者：アラン・M・ハウク

3. コースの教育活動の概要：コース外国語Ⅱは、前期に 2 回、後期に 2 回の計 4 回の必修授業で構成されており、3 科目の単位を取得することができる。授業の内容は、前期と後期に医療をテーマにしたリーディングクラス 1 回、前期にリスニング／スピーキングクラス 1 回、後期にプレゼンテーションクラス 1 回となっている。メディカルリーディングクラスでは、医学用語の習得に重点を置き、大学の非同期型オンライン学習システム (Moodle) を使用して授業を行った。学生は、英語教員が書いたオリジナルテキストを読み、評価は、オンデマンドの e-ラーニングシステムで実施される語彙クイズと、e-ラーニング上で提出された長文の解答に対する教師の評価で行われた。年度末の期末試験では、主要な医療用語の習得度を確認した。前期のリスニング／スピーキングクラスは、非同期型オンライン学習システム上での学生の活動と、ライブのスピーキングクラスでの学生に対する教師の評価によって評価された。後期のプレゼンテーションは、同期型オンライン学習における学生の能力を教師が採点することで評価された。

コース外国語Ⅲは、2 単位のコースである。英語教員によるユニット「医学実用英語Ⅰ」と、大学・病院の医師・臨床医によるユニット「医学英語専門文献抄読Ⅰ」の 2 単位で構成されている。学生はそれぞれの科目を半年間受講する。ユニット「医学実用英語Ⅰ」は、英語科教員が担当し、各教員が異なる専門テーマを提供し、学生は自分の興味のあるコースを選択することができる。ユニット「医学英語専門文献抄読Ⅰ」は、1 人の教員が 2～4 人の小グループを指導するリーディングクラスである。臨床教員はそれぞれの専門分野のリーディングを提供しており、学生は最も興味のある専門分野の先生の下で学ぶことを希望することができる。どちらのクラスも同期型のオンライン学習で行われ、学生の評価は各教員が行う。

コース外国語Ⅳは、後期に行われる 1 単位の必修科目である。この授業は、学生が自分のペースで学習し、何度でも教材の復習ができる非同期型のオンライン学習で行われる。この授業の目的は、より高度な医学用語を学ぶことである。英語研究室の英語

教員が執筆した基礎臨床医学のテキストを読み、そこに出てくる医学用語を学習する。臨床医師の教員がテキストの正確さを検証した。評価は、オンデマンドシステムでの小テストと、年度末の医学用語の期末試験で行う。

4. コースの教育活動の点検・評価・改善：コース外国語Ⅱは、オンライン学習に移行したことに加えて、授業内容が変更されたこともあり、前年とは大きく変わった。IELTSの演習をやめ、学生の医学研究に関連した内容を中心にした。一般的な語学力の向上が目的であることに変わりはないが、活動内容は医学的な文脈で行われた。リーディングクラスでは、生理学や解剖学の教材を使用し、学生にとってより適切な内容にした。リスニング／スピーキングの授業では、学祖高木先生が日本海軍の脚気問題を解決した話など、何らかの形で医学に関連する一般的なトピックを取り上げた。学生は、毎週 Moodle 上でフィードバックを記入したが、その結果、学生は授業を楽しみながらも多くのことを学んだと報告し、学習態度の好ましい変化を示していた。

コース外国語Ⅲは、昨年までとは異なり、オンライン学習に移行したが、それ以外の内容は一昨年と同じである。ユニット「医学実用英語Ⅰ」では、多様なクラスと講師を選択することができた。授業内容は、医療面接のスキルから TOEFL のライティングまで幅広く、ほとんどの学生が興味のあるテーマを見つけることができた。ユニット「医学英語専門文献抄読Ⅰ」では、新型コロナウイルス患者の治療に携わるため、予定通りの授業が担当できない教員がいた、そのため、昨年はほとんどの講師が2～3人の学生を教えていたのに対し、今年は5人の学生を担当した講師もあった。

コース外国語Ⅳは、4年生全員を対象に、2人の先生が一度に教える大人数の講義として設計されていたため、オンライン授業への移行が最も容易な科目であった。実際、コース外国語Ⅱやコース外国語Ⅲとは異なり、オンライン授業に切り替えたことで、教室での授業よりも改善された。前年同様、医療用語を中心とした授業であったが、オンライン授業のため、学生は何度も教材を見直すことができた。また、担当の2人の講師が行う医療ロールプレイを見ることもできた。学期初めの学生のフィードバックはややネガティブなものだったが、学生のコメントをもとにコースを改善修正したことで、学期末のフィードバックはポジティブなものになった。教材が簡単になったわけではなく、ロールプレイや演習の見せ方がわかりやすくなったためである。

1. コース名：生命基礎科学

2. コース責任者：高田耕司

3. コースの教育活動の概要：初年次教育の一角を担う本コースは、生命現象の理解に必要な自然科学の素養を修得するための統合型カリキュラムであり、物理学、化学、生物学の3分野に立脚した科目を学修する。その目的は、コース基礎医科学Ⅰ・Ⅱを学習する際の基盤となる「自然科学の知識と技能」を習得することと医学の学びに不可欠な「能動的学習態度」の形成である。本コースは次の5ユニット(計12単位)で構成され、後述の合格基準をすべて満たすことで全12単位が一括認定される。ユニット「自然科学入門演習」(1単位)、ユニット「生命の物理学」(2単位)、ユニット「生体分子の化学」(2単位)、ユニット「細胞の生物学」(2単位)、ユニット「生命基礎科学実習」(5単位)。

前期12コマのユニット「自然科学入門演習」は、高等学校での履修が不十分と判断される理科科目を対象としたリメディアル教育であり、学生は同演習を構成する物理分野、化学分野、生物分野のうち入試時に非受験の分野を選択する。学生には8割以上の出席が求められ、合否判定は各分野の評価方法に従う。通年各25コマの3ユニット、「生命の物理学」、「生体分子の化学」、「細胞の生物学」では上述の目的に合う各分野の知識を体系的に学修する。合否は3ユニットまとめて判定し、「各ユニットの評価点が配点の40%以上」と「3ユニットの得点の合計が配点合計の60%以上」の両条件を満たすと一括合格となる。物理系、化学系、生物系の3系で構築されたユニット「生命基礎科学実習」(合計152時間)では、様々な現象をモデル化した実験や観察を通じ、科学の考え方や科学研究の基本的な成り立ちを体験的に学ぶ。8割以上出席した受講生は提出物(実習レポート、実験ノート)や実習態度などにもとづいて各系で評価され、そのすべてで配点の60%以上の評価点を得た場合、合格となる。

4. コースの教育活動の点検・評価・改善：新型コロナウイルス感染症(COVID-19)を予防するための対策として、年度当初から教育の遠隔化が指示された。そのため、演習ユニットの「自然科学入門演習」および講義ユニットの「生命の物理学」、「生体分子の化学」、「細胞の生物学」の授業は、Moodleをプラットフォームとするeラーニングに移行し、各授業担当者が作成した動画や資料などの教材を用いたオンデマンド型の教育が展開された。その結果、学生は自宅を中心とした学外において、定期的に配信される動画や資料の教材を利用して授業を

受講し、課題の提出を出席の証とした。定期試験に関しては、前期は第三病院感染制御部の指示に従った対策を講じて講堂や教室で行ったが、後期は感染拡大による緊急事態宣言の発令を受け、登校での試験が実施できなくなった。そのため、後期の評価方法は各ユニットの判断に委ね、「生体分子の化学」と「細胞の生物学」は提出された課題にもとづく評価、「生命の物理学」は習熟別のクラスによってオンライン試験と提出されたレポートによる評価に分かれた。当初各ユニットを担当する教員の大半はICTを活用したオンライン教育の経験が乏しく、手探りの1年となったが、教育センターを中心とする支援によって、上述の通り、概ね円滑に授業を運営した。ただし、年度末に教育センターが取りまとめた学生の意見を見ると、各ユニットの「教材および課題の質と量」や「質問への対応」には改善すべき点もあり、今後の課題である。

ユニット「生命基礎科学実習」はもとも前期に化学系と生物系、後期に物理系のスケジュールが組まれ、各系の実習室に「2分割した1年生」のグループを週2回受け入れて進めてきたが、感染拡大を防ぐため、数々の変更を余儀なくされた。すなわち、化学系は実習内容を映像化した動画教材を作成することで前期の登校実習をオンラインでのバーチャル実習に切り換えた。生物系の実習は後期に移行し、感染制御部の指導下、学生の密度を低下させるため、生物実習室と化学実習室を同時に併用するなどの対策を講じて実施した。物理系実習も実習室と複数の講義室を併用するなど同様の感染対策をとって登校の形式で行った。このように各系の実習科目も従来にはない教材や環境の整備によって実施することができた。しかし、その内容や学び方にはCOVID-19以前とは異なる部分も存在する。こうした違いが学生にどのような影響を与えたか、今後、長期的視野での検証が必要と思われる。

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う予定であった。しかしながら、新型コロナウイルス感染症の流行を鑑み、e-ラーニングのシステムを用いての演習に変更した。

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

2年生は、ユニット「医学統計」として90分×10回。

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

4年生は、ユニット「Evidence-based clinical practice II」として180分×7回。

4. コースの教育活動の点検・評価・改善：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。新型コロナウイルス感染症の流行拡大という状況下ではあったものの、レポートや筆記試験により評価した結果、学生は基本的な知識・スキルを習得できたと考えるが、海外の論文を収集・理解する力についてはさらなる向上が望まれる。

1. コース名：基礎医科学 I
2. コース責任者：竹森 重
3. コースの教育活動の概要：医学を学ぶにあたっての自然科学系準備教育と基礎医学の総論的教育とを融合させて扱うコースとして始まったコース基礎医科学 I だが、学生の多様化に対応しながら、コース基礎医科学 II 以降で必要になる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年々重くなっていった。このため、学びに余裕のある学生に対して十分な学びを提供し切れないという困難な状況が進んでいた。その中で今年度はコロナ禍の影響により登校授業ができなくなり、その対応として遠隔授業システムが思いがけず一挙に本格稼働することになった。この遠隔授業がコース基礎医科学 I が直面していた困難な状況からの脱却を可能にした。すなわち、多様な学生を対象とした画一的な講義を受けながら、すこしでも効率を高めるという相反する要請に応える困難から学生は開放され、個々の個性を活かしながら、学生それぞれの望みのペースで学びを進められるようになったのである。興味ある学生向けの発展的な話題が遠隔授業では容易に提供されるから、学びに余裕のある学生は意欲に応じた

学びを存分に進められる。一方で、演習・実習については同期型の遠隔授業で可能な限り教育効果を高める努力が払われたが、対人の直接的な交流や専門的な機器や標本を用いた実体験による演習・実習は、同期型であっても遠隔では代替に限界があった。この経験は、登校して受ける演習・実習において大切にすべき経験が何であるかを浮き彫りにもした。講義の評価が行われた2020年8月には慎重な感染対策を講じながら筆記試験を実施できた。この試験の結果で見ると、本年度の遠隔授業による講義の代替は例年以上の教育効果を挙げたようだった。演習・実習の効果については例年との比較が講義の教育効果のようにできていない。後期につながったコース基礎医学Ⅱにおいても、変則的な実習になっており、今後の学年進行の中で問題点が明らかになってくる可能性がある。なお、コースを構成する「細胞から個体へ」、「分子から生命へ」、「自然と生命の理」、「生体の調節機構」の4ユニットのうち、生体の機能単位間の調節を学ぶ「生体の調節機能」のユニットについては本年度で終了し、「自然と生命の理」のユニットと講義のコース基礎医学Ⅱの中にその内容は引き継がれることになる。

4. コースの教育活動の点検・評価・改善：演習・実習での教育効果が例年通りに上がっているかどうか評価しきれていない。学年進行にあわせた学生状況を注意深く追跡し、必要であれば補充教育の機会を提供する必要がある。昨年度から、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が始まっていたが、遠隔授業の本格稼働により前提とすべきものが大きく変わった。今しばらくコロナ禍による混乱が続くと予想されるが、遠隔授業の利点を活かしながら、実際に対面したり標本や機器を用いたりする経験からの学びを、限られた演習・実習の機会に濃縮する方策を編み出しては実践して行くチャンスとしたい。

1. コース名：基礎医学Ⅱ

2. コース責任者：岡部正隆

3. コースの教育活動の概要：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に引き続き人体の正常機能・形態を中心とした基礎医学教育を担うものである。解剖学、生理学、薬理学、生化学等の基礎医学を連携させた器官系別のユニットの講義と、形態系・機能系の各実習を通じて、人体を構成する各器官系および機能調節系について学修し、さらに器官系間の相互関係を学ぶ。各ユニッ

トの講義はオムニバス形式となり、前期のコース基礎医学Ⅰの講義に比較しても多様な講師陣が講義を行う。講義の内容は自ら咀嚼し、他の講師の講義内容との関連を自ら見出しながら学修することになる。実習においても、自ら学修課題を見出し能動的に学ぶ習慣を身につけることを目標とし、自己主導型学修習慣と自己研鑽能力を高め、上級学年で必要とされる現場で学ぶ力を養っていくことが、このコースの役割である。本コースは以下のユニットにより構成されている。各ユニット責任者を括弧書きで示した。「カリキュラムオリエンテーション」(岡部正隆)、「生体と薬物」(靱山俊彦)、「血液・造血器系」(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」(靱山俊彦)、「ヒトの発生」(岡部正隆)、「形態系実習」(岡部正隆)、「機能系実習」(靱山俊彦)。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、実習評価として行われる。医学科カリキュラムでは、このコース基礎医学Ⅱから評価に総合試験制度を利用している。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ている。コース基礎医学Ⅱ口頭試験では、例年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ているが、今年度は新型コロナウイルスの感染拡大を受け、評価の方法を変更した。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する。

4. コースの教育活動の点検・評価・改善：今年度は新型コロナウイルスの感染拡大を受け、急遽授業方法の変更を行った。コース基礎医学Ⅱの各ユニットの講義は遠隔講義とし、Moodleを使用したeラーニングによって実施した。各講義では講義内容に関する課題を与えた。すべての講義がPDF化された講義資料や動画として提供されたため、例年作成しているコース基礎医学Ⅱ学習ガイド(冊子体)は作成しなかった。ユニット形態系実習は登校授業として行ったが、実習室における学生の密度を下げるために以下の対策を行い、例年と比較すると各実習時間が30分程度短縮されたものの、実習の内容はほぼ例年通り行うことができた。「形態系実習」

(解剖実習)は、学年を2つのグループに分けて同日の午前と午後の2回実施した。そのため教員の負担は例年の2倍となった。「形態系実習」(組織学実習)は、顕微鏡実習室と大学1号館5階実習室を中継で結び、学年を2つのグループにわけて2つの実習室で一斉に実施した。ユニット機能系実習では学年を6つのグループに分けて実施した。「機能系実習」(薬理学実習)は大学1号館7階実習室以外にF棟の研究室を利用することで分散して実施した。「機能系実習」(生理学実習)は大学1号館6階実習室での登校授業とZoomを用いた同期型遠隔授業を組合せて実施した。2020年度の総合試験は例年通り6日に分けて登校で実施した。前半の2日はCBTによるMCQ問題を出題、後半の4日で記述式の論述問題を出題した。感染防止策として発熱・体調不良の学生には本試験の受験を辞退し追試験を受験するように対策を行った。前半のCBTでは学修内容の全体に関して基本的事項を問い、CBT終了後に試験の解答と解説を配布した。後半の記述式論述試験に向けた直前学習にもCBTの復習が生かせるように工夫した。口頭試験は、その感染対策として、事前に指定された3つの領域毎の課題のうちの1つの領域について、各学生がその領域内容を統合的に理解したことを文書により示し提出する「紙上プレゼンテーション」形式で実施することに変更して実施した。各学生から提出された文書は、3名の教員が査読し、査読結果に基づきコース基礎医科学Ⅱ口頭試験委員会が合否判定を行った。評価の基準は、授業内容を咀嚼して知識体系を構築できているか否かとした。今年度のコース基礎医科学Ⅱの教育は、新型コロナウイルスの感染拡大を受け、急遽採用した遠隔授業と感染対策を講じた登校授業によるハイブリッド授業で実施することになった。その教育効果については、総合試験と口頭試験の結果からはほぼ例年通りもしくは例年よりも高い学習レベルに達しているという印象を多くの担当教員が感じたようであったが、今後の検証が待たれる。今後の課題として、今後しばらくの間新型コロナウイルスへの感染対策を前提としたカリキュラムの実施が余儀なくされることから、新たに採用した遠隔授業や分散実施で行う登校授業の方法や授業内容に関する見直しが早急に必要である。

1. コース名：臨床基礎医学
2. コース責任者：嘉藤洋陸
3. コースの教育活動の概要：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。この様な状況にあって、微生物学における教育では、単なる感染症の知識の詰め込みに留まらない高度な内容が求められる。

講義系ユニットでは、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。実習系ユニットでは、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。演習系ユニットの「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、エポックメイキングな論文、微生物に関する最近の話題など、学生が考えるための資料を提示した。これらを通して、感染・免疫に関する考えを自らまとめ、微生物に関して深く考える機会を与えることを目的とした。

本年度は、新型コロナウイルス感染症の流行により、授業形態の大幅な変更があった。講義系ユニットの授業はeラーニングでの実施となり、学生は解説付きの動画もしくはスライド資料に拠って学習した。それぞれの講義ではeラーニング上で課題が提示され、学生は理解度を確認するために課題に取り組んだ。演習系ユニットの授業は、Web会議システムを活用し、オンラインでの対面授業とeラーニングでの自主学習を併用して実施された。実習系ユニットの授業は、実習場所を増やし、感染対策を施した上で、実施された。

4. コースの教育活動の点検・評価・改善：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・技能を集中的に学ぶことに關しては、概ね成果を挙げていると考える。

従前、講義における学生の出席状態は芳しくなく、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など、新しい医学教育へ向けた取り組みが課題であった。本年度になり、コロナ禍が相まって、eラーニングによる自己学習体制が一気に導入された。eラーニングによる効果の検証は必要であるが、教員と学生が協同して新しい学修方式に取り組んだことは特筆に値する。一方で、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關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。実習では解剖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などを行っている。

4. コースの教育活動の点検・評価・改善：新型コロナウイルス感染症の流行のため講義はすべて遠隔授業として行われた。従来行っていた東京都監察医務院見学も不可能となり、解剖見学は第三病院の法医解剖室で小グループに分かれて行われた。演習も実際の解剖写真を使用するため遠隔ではなく対面で行われたが、従来のグループディスカッションとプレゼンテーションではなく個別に行う形式とした。このような方式には長所、短所があり、現時点での評価は難しいが、少なくとも大きな問題はなかったように思われる。次年度以降も同様の方式は継続されるため、よりよい内容となるように努力していきたい。

1. コース名：社会医学Ⅱ

2. コース責任者：柳澤裕之

3. コースの教育活動の概要：コース社会医学Ⅱは、オリエンテーションとユニット「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・改善：本コースの学習ガイドを配布した上で、講義毎の配布資料で補足した。講義については新型コロナウイルス感染症の流行を鑑み、全てe-ラーニング形式とした。課題の提出状況は開講当初は80%を超える講義もあったものの次第に低下していったが、例年の教室での対面講義の出席率よりも良好と考えられた。評価はCBTで行った。社会医学は、環境や社会と医学が密接な関係にあり、その関係を有機的に結び付ける学問であるため、学生各自にそのような観点から学修するように指導した。

1. コース名：研究室配属

2. コース責任者：近藤一博

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

2020年度は、新型コロナウイルスの影響で多くの実習が実施方法の変更を余儀なくされた。研究室配属は対面での実習が可能であったとしたが、学生の密集を避け、十分な感染対策を行うことなど、安全対策に十分配慮した実施方法を徹底してもらった。また、新型コロナウイルスの影響などで試験日程が例年と変更になったため、6週間の研究配属期間を前半3週間と後半3週間に分割し、間に再試験用の勉強期間を設けることで、学生が研究室配属に集中できるように配慮した。

4. コースの教育活動の点検・評価・改善：研究テーマごとの配属先選択は毎年概ね学生に好評である。また、EREとリンクして配属先を選択する学生も増加傾向にあり、課外の時間を利用した研究活動と研究室配属をリンクさせて研究を行った。研究室配属実施後の学生の反応は良好で、学生会でのアンケート調査でも、学習効果があった実習であるとの評価を得た。2015年度より、MD-PhDコースが開始され、研究室配属もMD-PhDコースの研究期間として利用することが可能となった。MD-PhDコースの一環として研究を行う可能性のある学生もいると思われるが、実際にこの様な利用をしたかどうかは、学生の卒後の進路を見ないと判定できないので、この部分に関する評価には時間を要すると思われる。

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る。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ている。しかし、研究室配属が正規の教育プログラムであることを理解しない教員も多く、募集人員は必ずしも十分確保できているとは言えない。このため、今後何らかの抜本的な措置が必要になる可能性もある。

1. コース名：臨床医学Ⅰ

2. コース責任者：吉村道博

3. コースの教育活動の概要：コース臨床医学Ⅰは、'Introduction to Clinical Medicine (ICM)'と位置付けられる。これまでに学修した基礎医学に立脚して、医師として必要な臨床医学の知識と基本的臨床技能を身につけて4年生の後期から始まるStudent Doctorとしての臨床実習が円滑かつ有意義に

行えるように設定されたコースである。主に疾病に関する系統的な講義が行われ、各ユニットは単一の科に留まらず関連する複数の科で総合的に構成されている。さらに「病理学各論実習」にて病態の理解を深めることを目指した。また、実習・演習、「病理学各論実習」、「基本的臨床技能実習」を通して、臨床を実践する力やコミュニケーション技能を養い、社会における医学の位置づけや患者中心の職業的倫理観についても学んだ。到達目標として、1)各ユニットを通じて臨床医学の全体像を把握する、2)各ユニット間の関連(各臓器や疾患の関連)について理解する。3)実習・演習、「病理学各論実習」、「基本的臨床技能実習」は目前に迫った臨床実習で直面する内容が多く含まれており、理解を深めて実践できるようにすることであった。学習上の注意点として、ICMの期間が短いことから、その内容は学修に必須の項目が中心となる。積極的に全ての講義に出席すること。自らの理解度に合わせて参考書などを用いて学習することであった。具体的には、「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、COVID-19の影響で、対面講義からオンラインの講義に変わったものの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」が計画されていたが、COVID-19の影響が出たことは否めない。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・改善：本コースは、2019年度までは対面の講義にて行われてきたが、2020年度はCOVID-19の影響で講義形態の変更が余儀なくされた。オンライン(主にオンデマンド型)での講義へ変更することになったわけだが、その準備は2020年2月ごろから始まり試行錯誤の連日となった。関係者は、COVID-19の教育への影響を最小限に抑えようと知恵を絞り、様々な工夫を行った。ただし、オンライン講義に移行するには、まずは講義資料をこれまでの対面講義用から大きく変更する必要がある、コース臨床医学Iに関わる全ての教員にご協力を仰ぐ必要があった。も

とよりCOVID-19が蔓延する以前から、将来のオンラインのための講義資料の作成は推奨されていたわけであるが、実際にはほとんど準備は進んでいなかった。しかし、COVID-19にてその準備が早急に必要になったわけで、まさに追い込まれた状況となった。対面での講義資料とオンラインでの講義資料ではその内容は必ずしも同じではない。科によってはその内容は大きく異なる。特に画像中心で講義を行っていた先生方のご苦労は大きかったようだ。オンラインでも使用可能な画像の選択やその取り扱いにご苦労があったものと思われる。また、今回はほぼ全てオンデマンド形式となったために、スライドの文字や図の作成のみならず、音声録音を各先生方をお願いする必要があった。極めて多忙な臨床系の先生方にとっては、オンライン形式に慣れないことも相まってかなりご負担になったものと思われる。文字や図だけのスライドだけでも可としていたが、それでも結果的には多くの先生方ご自身の音声入り講義スライドを作成して頂き、ご協力に深く感謝申し上げたい。今回の事態で、結果的にはオンライン講義資料がたくさん揃ったことは慈恵医大の教育資材として大きな財産となった。今後は引き続きそのブラッシュアップをする必要があるだろう。

学生側の受け取り方であるが、コース臨床医学Iにおいては、上記のオンライン講義用のスライドを自宅学習ツールとしてよく活用していたように思われる。学生からの反応はおおよそ良好であった様だが、一方で、オンラインで課題が出されるものの、一部の科目でその課題の負担が大きすぎるとの意見があった。コース臨床医学Iは科目数が多いので全体のバランスをみて課題を与える必要があるかと思われる。

学生にとっては8月に実施されるCBTが最も気になるころだろう。最近では複数の企業が臨床科目の講義動画を有料で配信している。数年前の学習環境に比べると学生の学習方法は大きく変わっている。本学の資料と市販のものをうまく活用して効率良く勉強を進めて貰えば良いのであるが、資料がかえって膨大になり勉強法に不安を持つ学生も少しいたように思う。それでも結果的には2020年度CBTは良好な成績となった。総じて学生の対応能力の高さが際立った。

今回のCOVID-19の事態に伴い、「実習」は実質的に施行不能となったことは誠に残念であり、臨床実習に入ったあとでもそれをカバーすることが必要であろう。

いずれにせよ2020年度はCOVID-19の影響で学

生も教員もそして事務の方々も翻弄されたが、皆様のご協力のご理解のおかげで何とか乗り切ったと思われる。全ての関係者に深く感謝申し上げたい。

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。

今年度は COVID-19 感染蔓延による政府からの緊急事態宣言の発令や、慈恵が独自に定めた事業継続計画（慈恵警戒レベル）等により、実習期間や講義形態に大幅な変更が生じた。

臨床実習についてはオリエンテーション終了後、2020年8月28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講話があった。学生は4～5人毎の約30グループに分け、COVID-19の感染状況により、科毎に期間や実習形態を調整しながらグループ毎に本院・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2～3週毎に1～2週間実施される集合教育では、COVID-19感染対策のため、ユニット「症候から病態へ」や「ケースカンファレンス」の演習を含め、全ての講義がeラーニング(Moodle)を使用したオンライン講義となった。「症候から病態へ」では基礎医学系の教員により臨床実習における基礎医学的知識の重要性について理解を促す講義があったほか、臨床系のチュートリアルや講義を臨床実習と組み合わせることで、活きた知識を身につけることを図った。

4. コースの教育活動の点検・評価・改善：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。各科の評価不合格個数が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。集合教育の評価に関しては、講義が全てオンラインへと変更になるに伴い、講義毎に課題を設け、期限内にMoodleへ提出することで出欠とし、提出された課題の内容によって評価を行った。

本コースの修了認定は、総合試験前期試験（2021年1月5日（火））、後期試験（2021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。学生は教科書的知識だけでなく、実際の診療の中で求められる知識・技能を主体的に学習する態度が必須である。一方、本コースの選択科では学生の希望に応じ、海外での実習を可能としている。海外実習では、提携校、非提携校を問わず、TOFEL、IELTSで一定以上のスコアを取得する英語能力を前提として、国際交流センターが開催する認定審査を経ることを条件としている。

2020年7月3日（金）、8月28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。新型コロナウイルス感染症の影響により2020年4月から全科臨床実習の臨床現場での直接的実習が中止となっていたため、学生へ現場の状況の説明

と感染を正しく理解して対応すること、および毎日の健康チェックがいかに大切であることを繰り返し説明した上で、2020年8月21日（金）よりカリキュラム通り実習を開始した。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。2021年1月8日（金）～2月26日（金）で予定されていたローテーションの臨床現場での実習は慈恵警戒レベルの引き上げに伴い中止とし、e-ラーニングやZoom等を利用した遠隔形式への実習へ変更した。ただし特例として2021年2月17日（水）～26日（金）の期間で、本院の一部の診療科に限り、対象学生にPCR検査を実施、陰性の確認をした上で実習を再開した。さらに慈恵BCPの改訂にともない2021年3月1日（月）～29日（月）にローテーションが組まれている一部の学生について（その他は春季休業期間）、本院、分院での臨床現場での臨床実習を開始した。

4. コースの教育活動の点検・評価・改善：2020年12月21日（月）にクリニカルクラークシップ中間報告会をZoomにて行い、進捗状況を確認した。実習再開直後は、臨床現場への恐怖心を持っていた

学生がいたものの、現場での指導により特に問題なく落ち着いて通常通りの臨床実習が行うことができた。また教育病院にてクラスター発生により急速臨床実習中止となった事例があったものの、迅速に学内4機関への再配置を行い滞りなく実習継続ができた。また、2021年1月8日（金）からの臨床現場での臨床実習中止の際もe-ラーニングやZoom等を用いた遠隔実習への移行がスムーズに行われており、昨年来各診療科での緊急対応が定着してきたことを窺わせている。再々開に当たっても2021年2月には金曜日午前にZoomを用いた臨時オリエンテーションを繰り返し、学生との情報共有を行うとともに気持ちに臨床から離れないように配慮した。このため混乱なく再々開できたと考えている。2019年度より試験的に開始した教育施設担当者との懇親会は、残念ながらFace to Faceで行うことができなかったため2020年11月30日（月）にZoomを用いて行った。やはり直接お話するほど打ち解けることができなかったが、日頃の苦勞、問題点について一定の抽出は可能であったため、今後も継続する方針となった。本年度はPostCC OSCEは、機構課題3題を含んだ評価をする予定となっている。

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），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

看護学科内部質保証推進委員会：委員長 嶋澤順子

FD・SD委員会：委員長 梶井文子

研究委員会：委員長 山下真裕子

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

看護学科 IR 委員会：委員長 細坂泰子

キャリア支援委員会：委員長 高橋 衣

看護学科防火・防災委員会：委員長 永野みどり

BSC ワーキング：永吉美智枝

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. 入学者及びオリエンテーション

新入生 60 名（うち男子 3 名，女子 57 名）が入学した。COVID-19 の影響により入学式は実施できなかった。例年実施しているシンポジウムも中止し，オリエンテーションは，e-ラーニングを活用して実施し，新入生へのサポートは，アドバイザー教員を中心に行われた。

3. 2020 年度の看護学科在学生（2020 年 4 月 1 日）

1 年生：60 名，2 年生：61 名，3 年生：58 名，4 年生：61 名

4. 2020 年度カリキュラムの概要

2017 年度新カリキュラムが 1～4 年生まで完成年度を迎えた。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科目の計 16 単位，「看護専門基礎科目」6 単位，「看護専門科目」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科目の計 4 単位，「看護専門基礎科目」から 18 単位，「看護専門科目」から 24 単位を履修した。3 年次は，看護師教育課程と保健師教育課程に分かれ，最終的に看護師教育課程を 43 名，保健師教育課程を 18 名が履修した。4 年次は，2020 年 4 月 7 日（火）に東京都を含む 7 都道府県に COVID-19 による緊急事態宣言が発令され，臨地での「老年看護学実習Ⅱ」，「成人看護学実習Ⅱ」は中止し，臨地実習に代えて遠隔によるシミュレーション実習を行った。以後，感染状況に留意しながら各学年の臨地実習は，昼食を挟まずに半日で実施した。

4 年次後期は，「看護の統合と実践」から「看護総合演習Ⅳ」1 単位，「総合実習」2 単位，「看護専門科目」の選択科目 3 単位以上履修した。2019 年度新カリキュラムで導入した，ボランティア論には 49 名（1・2 年次），サービスマナー論には 26 名（1 年次）が履修した。

2 年次のシンガポールでの看護研修，3 年次の米国ポートランドでの看護研修，4 年次の英国キングスカレッジロンドン（KCL）の看護実習は，いずれも COVID-19 の影響で渡航は中止し，学内での学修となった。

5. 看護への思いを新たにする式

2020 年 8 月 29 日（土）に，感染予防を徹底するために規模を縮小し，2 年次学生と関係者のみの出席で式典が行われた。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. 学生との拡大カリキュラム情報交換会

2020年12月23日(水)にFD・SD会議として拡大カリキュラム情報交換会を開催し、新カリキュラムの授業紹介、総合演習Ⅰ～Ⅳの学修状況、学生カリキュラム委員からの報告を行った。学生カリキュラム委員からは、各学年の授業の評価が説明され学修環境の改善に重要な情報をいただき、学生からも教員の授業改善の取り組みを理解できたとの意見があった。

7. Faculty Development

2021年3月5日(金)、Zoomを用いて、FD・SD委員会と共催で「発達障害の特性のみられる学生の理解と支援方法」というテーマでFD・SD研修を実施した。2021年4月に就任する教員や病院関係者も出席され、グループワーク、ロールプレイを行い、発達障害の特性の理解につながり、学生への適切な対応を学ぶことができた。

8. COVID-19に伴う遠隔授業の実施体制の整備と学生へのフォロー

教育センター、ICTワーキングと連携して Moodle を活用し2020年4月からeラーニング授業が開始できるよう整備した。2020年4月下旬からカラムへの週単位での授業予定を掲載し、さらに「学習の手引き」も活用し、授業予定、授業方法、課題

等の周知を図った。例年、3年生の課題の重複が問題となっていることから、遠隔授業において各領域ごと、科目ごとに課題の提示時期と提出時期を調査し、重複しないようにした。

一方で2年生の保護者から学生の遠隔授業の負担を危惧する声が聴かれたため、2020年6月1日(月)～7日(日)にタイムスタディー調査を実施した。また学生委員会と連携して2020年9月19日(土)、全学年の遠隔授業と学生生活に関する調査を実施した。その結果、ほとんどの学生は、時間割通りに遠隔授業を受講し、予習・復習に時間を割いていることがわかった。資料の印刷代がかさむこと、1コマ90分以上の授業があること、同級生との交流がないことの辛さなどが明らかになった。COVID-19の状況を見ながら、登校授業を取り入れていくこととなった。感染症の状況を見ながら、2020年6月に登校が必要な授業の調査を行い、登校授業の必要性を把握し、3密にならないよう、学年が重ならないよう配慮しながら、2020年7月6日(土)より登校授業を進めていった。

9. 保健師・看護師国家試験

看護師模擬試験は4回、保健師模擬試験は3回、在宅で受験した。第110回看護師国会試験には、58名が合格(合格率98.4%)、保健師国家試験は18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. 2020年度入学試験および入学

1) 入学試験

第1次募集

出願期間：2019年8月19日(月)～9月14日(土)

試験日：2019年9月28日(土)に外国語(英語)、小論文、面接が行われた。

応募者26名・受験者26名・合格者25名・入学者24名

第2次募集

出願期間：2019年12月16日(月)～2020年1月11日(土)

試験日：2020年1月25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19名・合格者19名・入学者19名

2) 入学生および派遣科

2020年度の入学者は43名(内、社会人20名)、転入生1名(3年次への転入)となった。また、大学院生の総数(1～4年)は160名となった。2020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、2020年度は計18名の大学院生が新規受講登録をした。

2. 2020年度の主な行事・カリキュラム

1) 2020年度大学院の入学式は2020年4月2日(木)に開催予定であったが、新型コロナウイルス感染症流行のため、中止とした。2020年4月から8月にかけて、共通カリキュラムの対面授業は全て延期とし、遠隔授業(e-ラーニングまたはZoom)にて対応できる科目のみ実施した。2020年9月以降、順次再開し、講義形式の科目については原則遠隔授業とし、演習・実習等やむを得ない授業については感染対策を講じて対面で実施した。共通カリキュラムのうち、以下の科目は遠隔授業で対応した。

- ・医学教育学(e-ラーニング, Zoom)
- ・医学研究法概論(e-ラーニング)
- ・医の倫理(Zoom)
- ・大学院特別講義(e-ラーニング)
- ・大学院特別セミナー(Zoom)
- ・大学院生研究発表会(Zoom)
- ・疫学・臨床研究(e-ラーニング)
- ・臨床試験方法論(Zoom)
- ・脳・神経科学研究法概論(Zoom)
- ・英語論文執筆の実践的方法論(e-ラーニング, Zoom)
- ・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(e-ラーニング)

2) 新型コロナウイルス感染症流行の中、選択カリキュラムおよび学生への研究指導について、研究内容の都合上、継続実施しなければならない実験等もあるため、各指導教授の判断で登校による対面または遠隔で実施した。

3) 2020年7月17日(金)に学内講師による大

学院特別講義の開催を予定していたが、新型コロナウイルス感染症流行のため、e-ラーニングで対応した。(表2)

4) 2021年1月19日(火)に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オンライン(Zoom)で開催し、1年生を主とした大学院生47名、大学院委員会委員7名が参加した。

5) 大学院生研究発表会が2020年11月21日(土)と2020年12月19日(土)の計2回、オンライン(Zoom)で開催された。第1回に11名、第2回に14名の計25名の大学院生による研究発表があり、活発な質疑応答が行われた。

6) 国立がん研究センター連携大学院生による研究発表会を2021年1月15日(金)にオンライン(Zoom)で開催し、5名の連携大学院生および国立がん研究センターに再派遣されている大学院生1名が研究発表を行った。

3. 2020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49名、ティーチング・アシスタント35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49名と雇用契約を結んだ。

3) 研究科教員の新規任用

倉田 二郎教授：授業細目「麻酔科学・侵襲防御医学」(2020年12月1日付)

4) 大学雇用のポスト・ドクトラル・フェローについて、継続申請3名を採択した。

5) 2020年度における学位取得者は、大学院修了による41名、論文提出による44名の計85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65回)試験は2020年7月18日(土)に行い、出願者46名、受験者46名、合格者37名であった。第2回(通算66回)試験は

2020年10月17日(土)に行い、出願者44名、受験者44名、合格者39名であった。

7) 2020年度の学内研究費について、新型コロナウイルス感染症流行のため、次年度への繰り越しが承認された。

8) 東京慈恵会医科大学学外共同研究費補助として、10件を採択した。(表3)

9) 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5名(大学院生1名、助教4名)から申請があり、5名全員を同窓会に推薦した。(表4)

10) 東京慈恵会医科大学大学院研究助成金を26名に交付した。(表5)

11) 東京慈恵会医科大学医学研究科研究推進費について、2020年度は継続1件、新規12件の申請があり、このうち3件、計4件を採択した。(表6)

12) 東京慈恵会医科大学萌芽の共同研究推進費について、2020年度は応募があった19件のうち5件を採択した。(表7)

13) 第6回東京慈恵会医科大学伊達会賞受賞者を2019年度学位取得者から4名選出した。(表8)

14) 2020年度の学位審査においては、新型コロナウイルス感染症流行のため、公開学位審査会をオンライン(Zoom)にて実施した。

15) 本学の医学部・大学院一貫教育による研究医および研究マインドを持った医師を養成することを目的に2017年度よりMD-PhDコースを設置しており、東京慈恵会医科大学大学院医学研究科医学系専攻博士課程MD-PhDコースに関する規程を新たに制定した。なお、2021年度入学試験の合格者1名が、MD-PhDコースでの入学となった。

16) 2020年10月に国立精神・神経医療研究センターと連携協力に関する協定書を締結し、2021年度より連携大学院の運用を開始することが決定した。新規授業細目として、「脳病態制御学」が設置され、本学より5名、国立精神・神経医療研究センターより6名の教員が担当することとなった。

表1 1年生名簿

	氏名	派遣科	再派遣科	
1	稲毛 由佳	小児科学	内科学講座(腎臓・高血圧内科)	
2	富田 詩織	地域医療プライマリケア医学		社会人
3	藤本 祥太	呼吸器内科学		
4	佐藤奈保子	細胞・統合神経科学		
5	井上 典仁	腫瘍・血液学	公益財団法人がん研究会がん研究所病理部	社会人
6	村上 穰	地域医療プライマリケア医学		社会人

7	伊藤 勇太	腫瘍・血液学	国立がん研究センター研究所分子腫瘍学分野	
8	齋藤 真希	小児科学		
9	田中 顕道	地域医療プライマリケア医学		社会人
10	沖野 麻加	精神医学		社会人
11	新村 涼香	法医学		
12	西岡 慧	麻酔科学・侵襲防御医学	国立国際医療研究センター国府台病院	社会人
13	菅野 万規	耳鼻咽喉科・頭頸部外科学	分子疫学研究部	
14	関口 賢介	糖尿病・内分泌内科学		
15	内海 智博	精神医学	国立精神・神経医療研究センター精神保健研究所睡眠・覚醒障害研究部	
16	松井 賢治	腎臓内科学		
17	二口 俊樹	消化器内視鏡診断治療学		
18	木原 匠	整形外科科学	高次元医用画像工学研究所	
19	角井真名美	分子診断・治療学		
20	矢崎 秀	包括がん医学		社会人
21	濱 元拓	循環器外科学		社会人
22	林 大祐	精神医学		社会人
23	高村 卓志	分子疫学		社会人
24	原田愛倫子	呼吸器、乳腺・内分泌外科学	生化学講座	
25	小山 能徹	消化器外科学	基盤研究施設	
26	陣内 駿一	包括がん医学		社会人
27	清水 篤	循環器外科学		社会人
28	菅沼 由佳	糖尿病・内分泌内科学		
29	高野 靖大	消化器外科学	生化学講座	
30	曾我部和美	再生医学		社会人
31	阿部 正	消化器外科学	九州大学病院別府病院外科	
32	楊 驩驩	麻酔科学・侵襲防御医学		
33	白石 朋敬	脳神経内科学		
34	山本 駿	分子腫瘍学		社会人
35	砂田 将俊	循環器外科学		社会人
36	大谷カタリーナ	分子疫学		社会人
37	茂木 晴彦	脳神経内科学	国立研究開発法人国立精神・神経医療センター病院	
38	横山 和樹	包括がん医学		社会人
39	大庭 梨菜	腎臓内科学		
40	笠松 亜由	分子疫学		社会人
41	古川 晴斐	包括がん医学		社会人
42	細羽 梨花	腫瘍・血液学	国立がん研究センター中央病院血液腫瘍科	
43	藤本 浩	分子疫学		社会人

表2 共通カリキュラム特別講義

科目	実施方法	講師
特別講義Ⅰ	e-ラーニングによる実施	矢野 真吾 教授
特別講義Ⅱ	e-ラーニングによる実施	西村 理明 教授
特別講義Ⅲ	e-ラーニングによる実施	林 勝彦 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10回)	35万円
2	分子生理学講座	竹森 重 教授	筋肉研究の分子から個体レベルにおよぶ諸分野を機能的に繋いで統合する	35万円
3	分子生物学講座	松藤 千弥 教授	ポリアミンと核酸の共進化(第19回)	35万円
4	熱帯医学講座	嘉糠 洋陸 教授	第7回東京ベクターエンカウンター「病原体媒介節足動物研究の最前線」	35万円
5	基盤研究施設	馬目 佳信 教授	国際密輸および違法飼育押収スローリス属の識別法に関する会議～希少野生動物保護の国際協力～	35万円
6	形成外科学講座(第三病院)	二ノ宮邦稔 教授	有限要素解析を用いた顔面骨折の治療戦略	35万円
7	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
8	心臓外科学講座	坂東 興 教授	心臓血管外科医の睡眠不足が手術の質及び予後に及ぼす影響	22.5万円
9	臨床検査医学講座	松浦 知和 教授	TGF- β の活性化反応に着目した肝線維化の病態解明と新規診断法の開発	22.5万円
10	臨床検査医学講座(第三病院)	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	22.5万円

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	谷合 智彦	外科学(消化器外科)	大学院生	アメリカ	15th Annual Academic Surgical Congress	The prognostic significance of C-reactive protein-to-lymphocyte ratio in colorectal liver metastases
2	澤野 祥子	内科学(糖尿病・代謝・内分泌内科)	助教	スペイン	Advanced Technologies & Treatments for Diabetes	Current treatment patterns of Japanese type 2 diabetes patients using GLP-1 receptor agonists: a SS-MIX2 STUDY
3	塩崎 弘憲	外科学(肝胆膵外科)	助教	アメリカ	The Surgical Innovation, Education and Technology Symposium	Practical meaning of pancreatectomy with lymphadenectomy around superior mesenteric artery for pancreatic cancer
4	福島 尚子	外科学(肝胆膵外科)	助教	アメリカ	15th Annual Academic Surgical Congress	Outcomes of Heller-myotomy with Dor-fundoplication for achalasia: over ten years of follow-up
5	谷田部沙織	外科学(下部消化管外科)	助教	アメリカ	The Surgical Innovation, Education and Technology Symposium	Surgery for colorectal cancer -focus on left colon and rectum and anastomosis technique

表5 大学院研究助成金採択

	学年	氏名	派遣科	再派遣科	研究課題
1	2	上井 康寛	呼吸器内科学	細菌学講座	ワクチンによる抗体産生誘導及び肺炎球菌感染防御機構の解析
2	2	川本 浩徳	呼吸器内科学		突発性肺線維症 (IPF) における aggrephagy の役割の検討
3	2	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	COPD 病態における single cell RNA-seq を用いた肺上皮幹細胞の遺伝子発現プロファイル解明
4	2	河村 篤	消化器内科学		高ケトン食, 高繊維食摂取による膵臓癌に対する抗腫瘍効果についての検討
5	2	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	好酸球性消化管疾患の病態解明に基づく, 新規マウスモデル作成
6	2	笠原 佑太	産婦人科学		ラット卵巣顆粒膜細胞初代培養を用いた卵胞発育に関する基礎研究
7	2	中條恵一郎	包括がん医学		人工知能による画像解析技術を用いた胃腫瘍検出支援システムの構築
8	2	伊藤 景紀	泌尿器科学	国立がん研究センター研究所細胞情報学分野	破骨細胞, 骨芽細胞を用いた骨モデルの作成, 骨代謝メカニズムの解明
9	2	柳垣 充	消化器外科学	遺伝子治療研究部	抗癌剤耐性膵癌における糖脂質代謝酵素の機能解析
10	2	成澤 知美	ライフスタイル医学		高強度短時間間欠的トレーニングが乳がんサバイバーのがん再発不安と抑うつに与える影響
11	2	下山 雄也	消化器外科学	生化学講座	大腸癌における細胞内キナーゼの細胞外放出機構の解析とその意義の解明
12	3	尾形 仁	消化器外科学	遺伝子治療研究部	ファブリー病に対する造血幹細胞を標的とした遺伝子治療の新規前処置法の開発
13	3	辻 雄介	皮膚科学		紫外線, 運動による疲労への影響に関する検討
14	3	布間 寛章	麻酔科学・侵襲防御医学	神経科学研究部	三叉神経節から橋腕傍核への直接経路におけるシナプス伝達の解析と痛みによる可塑的变化の解明
15	3	守田 真	分子疫学		「ビタミンDサプリメントによる消化管癌(食道癌, 胃癌, 大腸癌) 再発予防のための二重盲検ランダム化プラセボ比較臨床実験」(国際医療福祉大病院と共同研究)における400例のコホートのデータ・サンプルを用いたPD-L1の可溶性分画 (sPD-L1 および Exosomal PD-L1) と癌再発・ビタミンDの摂取等との関連についての探索的なポスト・ホック研究
16	3	大井 悠平	循環器内科学		不全心における組織微細構造の変化と病理生理学的機能の解明
17	3	守屋 正道	細胞・統合神経科学		侵害性の高い痛み刺激による脳内血流調節系の制御機構の解明
18	3	齊藤 弥積	腎臓内科学		薬剤誘導細胞除去システムを用いた腎臓間質領域の再生の検討
19	3	佐々木峻也	腎臓内科学	九州大学公衆衛生学分野久山町研究室	地域一般住民における糖尿病合併剖検例における糖尿病性腎症関連所見を有する割合に関する検討

20	3	イリス ウィーデルケール	形成外科学		顔面神経麻痺における3D画像解析を用いた評価法の解析
21	3	大戸亜沙子	神経内科学	再生医学研究部	iPS細胞を用いた筋萎縮性側索硬化症の病態研究
22	3	高村 毅	腎臓内科学	再生医学研究部	iPS細胞を利用した腎臓再生の検討
23	3	土井 紀輝	人体病理学・ 病理形態学	国立がん研究センター 研究所分子病理分野	膀胱癌の占拠部あるいはその周囲の3次リンパ装置の形成、維持の機序について
24	3	平林 源希	耳鼻咽喉科・ 頭頸部外科学	再生医学研究部	hiPS細胞を用いた内耳分化誘導プロトコルの改善
25	4	長谷川瑛洋	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	胎児治療による低フォスファターゼ症に対する新たな治療戦略の創成
26	4	蜂須賀英梨	環境保健医学		亜鉛欠乏に起因する間質性腎症進展の機序

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	吉田 清嗣	生化学・病態医化学	新規繊維毛病原因遺伝子 DYRK2 の機能解析と病態解明への展開	1 / 2 年	3,000	3,000
2	岡本 愛光	産婦人科学	エタノール等経口摂取物質が卵胞発育に与える影響	1 / 2 年	2,400	2,400
3	宮脇 剛司	形成外科学	Laser Projection Topography ; レーザー光格子の投影による新しいリアルタイム立体形状可視化法の開発	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	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	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			
大村 和弘	耳鼻咽喉科学講座	病理学講座 放射線医学講座	COVID-19による嗅覚障害解明に向けた嗅粘膜バイオイメージングと嗅神経芽細胞腫の遺伝子網羅解析	2,000 千円
與五沢里美	生化学講座	小児科学講座 基盤研究施設	VATER 症候群における DYRK 2 遺伝子変異の同定と病態解明	2,000 千円
井上 天宏	心臓外科学講座	細胞生理学講座	心筋保護液の新規概念の確立～虚血許容時間延長と病態に即した心筋保護液の選択～	2,000 千円
越智 小枝	臨床検査医学講座	基盤研究施設 人工知能医学研究部 臨床検査医学講座 内科学講座（消化器・肝臓内科）	血液の包括情報を基に臓器代謝異常を早期診断するマルチオミクス臨床検査分野の開拓	2,000 千円
安保 雅博	リハビリテーション医学講座	細菌学講座 精神医学講座	反復的経頭蓋磁気刺激治療を用いた脳-腸-腸内細菌叢軸の検証	2,000 千円

表8 第6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
高橋 一彰	乙3260号	2019年9月11日	Targeting the Vulnerability of Glutathione Metabolism in ARID1A-Deficient Cancers. (ARID1A欠損がんにおけるグルタチオン代謝経路を標的とした合成致死治療法の開発)	Cancer Cell
横山 志保	甲1124号	2020年2月26日	Forced expression of DYRK 2 exerts anti-tumor effects via apoptotic induction in liver cancer. (肝臓癌における DYRK 2 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)	Cancer Letters
今北 智則	乙3281号	2020年2月26日	Colonoscopy-assisted percutaneous sigmoidopexy: a novel, simple, safe, and efficient treatment for inoperable sigmoid volvulus (with videos). (内視鏡下経皮的S状結腸腹壁固定術：手術不能S状結腸捻転に対する新しい治療法)	Gastrointestinal Endoscopy
川島 雅晴	甲1131号	2020年3月11日	PD-L1/L2 protein levels rapidly increase on monocytes via trogocytosis from tumor cells in classical Hodgkin lymphoma. (古典的ホジキンリンパ腫でがん細胞からのトロゴサイトーシスを介して、単球のPD-L1/L2が迅速に上昇する)	Leukemia

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、先進治療看護学分野・基盤創出看護学分野・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がある。

2. 2020年度入学生

博士前期課程の2020年度入学者は10名である。領域別入学者は、クリティカルケア看護学5名、がん看護学1名、基盤創出看護学3名、地域連携保健学1名である。

博士後期課程の2020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2名、予防推進看護学1名である。

在籍者数は、博士前期課程20名、博士後期課程6名で、合計26名となった。

3. 2020年度入学選抜および入学生

入学説明会を2020年7月7日(火)に実施し、参加者は18名であった。入学試験出願期間は2020

年7月22日(水)～8月22日(土)で、博士後期課程の二次募集は2020年11月2日(月)～30日(月)であった。出願資格認定試験は2020年9月6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、2020年9月13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、11名の応募があり、8名が合格した。後期課程の入学試験は、2020年9月6日(日)(一次募集)、12月20日(日)(二次募集)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、それぞれ1名の応募があり、合計2名が合格した。

4. 研究計画発表会および大学院研究助成

博士前期課程研究計画発表会を2021年1月16日(土)に開催し、博士前期課程の学生12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)研究助成」の2021年度公募に応募し、審議の結果12名全員に交付を決定した。(表1)

また、博士後期課程研究計画発表会を2020年8月1日(土)、11月24日(火)、2021年1月15日(金)に開催し、1年次の学生3名が発表した。また、2021年1月15日(金)同時開催の博士後期課程研究計画経過報告会では、2年次の学生3名が進捗具合について報告し、うち1名が「大学院(看護学専攻)研究助成」の2021年度公募に応募し、審議の結果交付を決定した。(表2)

5. 2020年度修了生

修士論文発表会を2021年2月20日(土)に開催し、博士前期課程学生5名の研究発表があり、活発な質疑が行われた。また、修士論文が2021年3月6日(土)に提出され、5名全員が修士(看護学)を取得した。(表3)

6. 看護学専攻 Faculty Development 講演会

2020年7月25日(土)13～16時に、Web形式(Zoom)にて「国際共同研究の実際 英文論文執筆

のススメ」をテーマに、聖路加国際大学・堀内成子 学院学生を含む 38 名が受講した。学長を招聘し講演会を実施した。看護学科教員と大

表1 研究助成採択者一覧（博士前期課程）

氏名	専攻分野	研究テーマ
内田 美穂	先進治療看護学	救急・集中治療患者の延命治療における家族の代理意思決定支援に対する中堅看護師の困難と対応
小崎 麗奈	先進治療看護学	急性重症患者の延命治療に対する代理意思決定支援の実践と影響要因
白石 祐亮	先進治療看護学	集中治療室において終末期と判断を受けた急性重症患者への全人的苦痛に対する専門看護師が行う高度実践看護
藤倉由美恵	先進治療看護学	急性重症患者・家族を支える Shared Decision Making の実態と影響要因
山田 知世	先進治療看護学	人工呼吸器装着中の急性・重症患者の Comfort ニーズを捉えるためのアセスメント指標の作成
鈴木 琴子	先進治療看護学	緩和的放射線療法を受け自宅で生活している脊髄転移がん患者の脊髄圧迫による症状への思いと対処
佐々木絵美	基盤創出看護学	介護老人福祉施設における音環境の実態
佐藤 智子	基盤創出看護学	看護学実習における学生の「驚き」に対する教員のかかわり
山岸 恵	基盤創出看護学	看護管理者のストレスと困難を乗り越える力
小川夏渚子	地域連携保健学	技能実習生における肺結核患者の治療完遂プロセスに関する研究
桶土井清美	基盤創出看護学	看護専門学校で働く 30 代教員のキャリアに対する葛藤
鎌木 由香	地域連携保健学	ALS 患者の侵襲的人工呼吸器装着の選択における熟練看護師の意思決定支援

表2 研究助成採択者一覧（博士後期課程）

氏名	専攻領域	研究テーマ
緑川 綾	予防推進看護学	非公開

表3 2020 年度修了生

氏名	専攻分野※	研究テーマ
酒井 武志	成人看護学	急性・重症患者看護専門看護師が行う急激に健康破綻した患者の家族の感情表出を支える臨床判断
星野 瑞穂	成人看護学	救急初療における高齢者への心肺蘇生処置場面で看護師が抱くジレンマと看護実践
佐伯 裕美	看護管理学	院内緊急コール発令時のチーム医療における救急・集中治療領域の熟練看護師の看護実践
湊見 香織	成人看護学	入退院を繰り返しながら療養する症候性心不全患者が抱く病気の不確かさと対処
中村真依子	成人看護学	来院時心肺停止患者の家族のグリーフケアにおける救急看護師の共感疲労とレジリエンスの関連

※専攻分野については入学当時の名称を記載

医 学 科

西新橋校

基 礎 講 座

解 剖 学 講 座

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
准 教 授：橋本 透	肉眼解剖学，放射線解剖学
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 (Ulcerative colitis: UC) 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、陰窩底周辺と粘膜上皮直下の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. 遺体を用いた研究

放射線医学講座の行った乾癬性関節炎の手指病変についての研究に参画した。乾癬性関節炎における手指病変の主座については諸説あり、統一された見解は無い。そこで、解剖学講座に献体された遺体の手指から得られた画像と臨床例を対比し、病変部の評価・検討を行った。まず、解剖学講座に献体された遺体の手指の断面標本作製し、関節腔内に造影剤を塗布後に Dual-Energy CT を撮像し、正常例の Iodine-Map を得た。次いで同 Map と、臨床例の Iodine-Map を比較し、乾癬性関節炎における手指病変の主座の同定を試みた。

他にも臨床科との共同研究を複数計画中である。

III. 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ブラコードとして神経胚頭部外胚葉に現れ、これら細胞集団は幼生期に水平中隔に接する表皮下層を後方へ移動する。この細胞集団は、表皮下層に一つ分の感丘を構成する細胞群を残しロゼット様構造を形成しつつ後方へ移動し、これを何度か繰り返しながら尾鰭まで達する。このとき感丘直下にはPAM染色陽性かつSEM電子顕微鏡で認められるような基底膜は存在せず、そして抗神経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。

IV. 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。

V. Dextran sulfate sodium 腸炎誘発時における Tenascin C (TNC) の動態と機能解析

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。

VI. 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

よりも鱗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。

Ⅶ. 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胞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、外鰓表面と卵黄嚢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・改善」

1. 講座運営について

解剖学講座は2007年度より大講座として2名の講座担当教授が運営にあたってきたが、それ以前の二講座体制の枠組みを引き継ぎ、教育研究活動の報告を解剖学講座(肉眼・神経)と解剖学講座(組織・発生)に分けて報告してきた。2020年9月30日付で河合良訓講座担当教授が辞職したため、今年度より解剖学講座に統一して教育研究活動を報告することとした。

2. 教育について

解剖学講座の教員は、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のユニット「オリエンテーション」、「血液・造血器系」、「循環器系」、「消化器系」、

「泌尿器系」、「生殖器系」、「神経系」、「内分泌系」、「ヒトの発生」の講義、「形態系実習」(解剖学実習および組織学実習)、コース臨床基礎医科学Ⅰのユニット「症候学演習」およびコース研究室配属、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。コース研究室配属においては医学科3年生4名を受け入れて実習を行った。コース医学総論のユニット「医学研究」を履修する学生は、医学科2年生1名、3年生4名、4年生2名であった。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の人体の構造の講義と見学解剖実習の講義、慈恵第三看護専門学校の解剖生理学Ⅰの講義と見学解剖実習、学外の看護等医療系専門学校5校の見学解剖実習も担当した。この他、脳神経外科学講座の医師による Cadaver training を支援した。

3. 研究について

解剖学講座の教員は、各自独自の研究テーマを持ち研究を実施している。定期的開催される研究報告会にて研究の進捗状況を報告し、研究内容の客観的評価を受け、これを参考にして研究を進めていく。今年度は英文原著論文2報を発表した。本講座の教員以外では、コース医学総論のユニット「医学研究」を履修する3年生の高村 穂と4年生の大嶋理香が日本解剖学会総会・全国学術集會にて筆頭で発表を行った。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、学内外から本講座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。

研究業績

Ⅰ. 原著論文

- 1) [Uchiyama T, Ohkido I, Nakashima A, Saito Y, Okabe M, Yokoo T.](#) Severe chronic kidney disease environment reduced calcium-sensing receptor expression in parathyroid glands of adenine-induced rats even without high phosphorus diet. *BMC Nephrology* 2020; 21(1): 219.
- 2) [Yamamoto-Fukuda T, Akiyama N, Tatsumi N, Okabe M, Kojima H.](#) Menin-MLL inhibitor blocks progression of middle ear cholesteatoma in vivo. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2021; 140: 110545.

Ⅱ. 総 説

- 1) [Hoshina T, Aonuma H, Ote M, Sakurai T, Saiki E, Kinjo Y, Kondo K, Okabe M, Kanuka H.](#) Intensive diagnostic management of coronavirus disease 2019

(COVID-19) in academic settings in Japan: challenge and future. *Inflamm Regen* 2020; 40: 38.

IV. 著 書

- 1) カラーユニバーサルデザイン機構原案, 福井若恵コミック, 岡部正隆監修. 色弱の子どもがわかる本. 増補改訂版. 京都: かがわ出版, 2020.
- 2) 辰巳徳史他. たのしい理科: 3年. 東京: 大日本図書, 2020.
- 3) 辰巳徳史他. たのしい理科: 4年. 東京: 大日本図書, 2020.
- 4) 辰巳徳史他. たのしい理科: 5年. 東京: 大日本図書, 2020.
- 5) 辰巳徳史他. たのしい理科: 6年. 東京: 大日本図書, 2020.

V. 研究費

- 1) 岡部正隆. 上陸時の器官進化の保守と革新を可視化する GCM2 複合体標的遺伝子座の網羅比較解析. 科学研究費助成事業・基盤研究 (C). 2019~2021 年度.
- 2) 重谷安代. 硬骨魚の側線鱗形成における神経堤細胞の関与. 科学研究費助成事業・基盤研究 (C). 2018~2020 年度.
- 3) 辰巳徳史. 副甲状腺の機能維持に関わる新たな細胞 (PMCs) の同定と腺構成細胞の再検討. 科学研究費助成事業・基盤研究 (C). 2020~2022 年度.
- 4) 西條広起. 潰瘍性大腸炎を惹起する初期血管透過性亢進のメカニズムの解明. 科学研究費助成事業・若手研究. 2019~2021 年度.
- 5) 矢野十織. 魚類の鱗に見いだされた微小形態「鱗節間関節」の構造と機能. 科学研究費助成事業・基盤研究 (C). 2020~2024 年度.
- 6) 庄野孝範. 哺乳類の胎盤絨毛の起源を原始的条鰭類魚類ポリプレテスの胚に探す. 科学研究費助成事業・基盤研究 (C). 2020~2022 年度.

VIII. その他

- 1) 佐野 瞳, 矢野十織, 川上浩一, 岡部正隆. (ポスター) ゼブラフィッシュの鱗の骨折修復過程における *even-skipped homeobox 1* 遺伝子の発現とその役割. 日本動物学会第 91 回大会 2020. オンライン開催, 9月.
- 2) Ogiwara S, Kawakami R, Fukuda T, Watanabe T, Enoki K, Hashimoto T, Fukuda K. Anatomical analysis of hand psoriatic arthritis by dual-energy CT iodine map. 47th International Skeletal Society (ISS) Annual Musculoskeletal Diagnostic Meeting. Virtual, Oct.
- 3) 矢野十織, 岡部正隆. (ポスター) 条鰭類における鱗節間関節の構造と機能. 2020 年度日本魚類学会年

会 (ウェブ大会). オンライン開催, 11月.

- 4) Fujita Y, Yano T, Kawakami K, Okabe M. (Poster) Formation of cranial sutures in zebrafish. 第 43 回日本分子生物学会年会. オンライン開催, 12月.
- 5) 深沢 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 回日本画像医学会. 東京, 2020 年 2 月. [Jpn J Diag Imaging 2020; 38(1): 37]
- 6) 高村 穂, 辰巳徳史, 庄野孝範, 岡部正隆. (ポスター) 魚類-四肢動物間における Gcm2 タンパク質の転写活性化能の違いの検証. 第 126 回日本解剖学会総会・全国学術集会/第 98 回日本生理学会大会合同大会. Web 開催, 3月.
- 7) 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に基づく肺と鰓の相同性の探索. 第 126 回日本解剖学会総会・全国学術集会/第 98 回日本生理学会大会合同大会. Web 開催, 3月.
- 8) 辰巳徳史, 橋本尚詞, 岡部正隆. (ポスター) 異なる週齢マウスを用いた副甲状腺内分泌細胞における増殖細胞の三次元分布解析. 第 126 回日本解剖学会総会・全国学術集会/第 98 回日本生理学会大会合同大会. Web 開催, 3月.
- 9) 大城戸真喜子, 三尾 寧, 辰巳徳史, 木村直史. (公募シンポジウム 1: ポリアミンの多彩な生理機能) 肺サーファクタントの界面活性を増強させるポリアミンは, 急性呼吸窮迫症候群 (ARDS) の虚脱肺を膨らませる. 第 126 回日本解剖学会総会・全国学術集会/第 98 回日本生理学会大会合同大会. Web 開催, 3月.
- 10) 庄野孝範, 岡部正隆. (ポスター) 原始的条鰭類ポリプレテスにおける胎盤絨毛膜特異的遺伝子である Gcm1 を発現する細胞の機能解明に向けた解析. 第 126 回日本解剖学会総会・全国学術集会/第 98 回日本生理学会大会合同大会. Web 開催, 3月.

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. In vivo X線回折による“生きた”骨格筋の構造解析

骨格筋は規則周期的な構造をとっているため、他の組織の構造研究と違い固定を必要としない“生きたまま”の構造をとらえることのできるX線回折法が強力なツールとなり、タンパク構造と機能を関連付ける研究が他の組織に先駆けて発展してきた。骨格筋を観察する上で、生体から取り出すと酸素等のガス交換や代謝産物の拡散が悪く、一方で単離した筋線維細胞では拡散はよいが脆く繰り返しの観測に適しないというデメリットがあった。

一方で血流を保ったin vivoの環境で“生きたまま”骨格筋全体を経時的にX線回折法で評価すれば、上記の問題を解決するだけでなく、例えば神経除去や遠心性収縮などのような筋の萎縮や肥大を促進する操作を加えたあとのサルコメアタンパクの分子構造変化の過程や各タイムポイントでの極めて生体内に近い内部環境における収縮・弛緩時の分子構造変化を同一個体で経時的に評価できる点で非常に有意義である。

今年度はこの血流を保ったin vivoの骨格筋から種々の解析に耐えうる2次元X線回折像の取得を試みた。測定にあたり膝関節及び足関節を固定できる固定具を自作し、茨城県つくば市にある放射光施設である高エネルギー加速器研究機構で実験を行っ

た。三種混合麻酔下でマウスの長趾伸筋の遠位腱を外し、長趾伸筋を少し持ち上げた状態とし、そこにX線を透過することでX線回折像を取得した。取得したX線回折像にはミオシン層線の反射も検出されており、以前から取得している除膜筋線維（スキンドファイバー）と比較しても遜色なかった。今後この技術を発展させ、様々な条件でのin vivo骨格筋の撮影を試みていく。（図1）

II. 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

骨格筋のCa²⁺放出チャネルであるリアノジン受容体（RyR1）の突然変異は、Ca²⁺誘発性Ca²⁺放出（CICR）機構を過剰に活性化して悪性高熱症（MH）を引き起こし、また重度の熱中症にも関与すると考えられている。MHや関連疾患患者の遺伝子解析から300以上のRyR1点突然変異が報告され、変異多発領域として3ヶ所（領域1：35～614番、領域2：2163～2458番、領域3：3916～4943番）が明らかになったが、実際の病態との相関は不明な点が多い。これまでに、MH変異RyR1遺伝子を導入したHEK細胞においてCa²⁺動態を調べることで、CICR活性が亢進する機能的変異を同定した。そこで今年度は、HEK細胞の結果から同定された機能的変異を導入したRyR1遺伝子点変異マウスを作出し、個体レベルでMH病態が再現できるかを検証した。RyR1遺伝子点変異マウスのホモは胎生死を引き起こしたが、ヘテロマウスは野生型マウスと同じように成育した。野生型マウスでは、2時間のイソフルラン吸入麻酔中、ほとんど体温上昇は見られなかったが、ヘテロマウスはイソフルラン吸入開始後20分頃から急激な体温上昇を引き起こし、最終的には43℃まで体温が上昇して死亡するMH様症状を示した。またRyR1阻害薬であるダントロレンをヘテロマウスに事前投与することにより体温上昇を阻害したとともに、イソフルラン麻酔により体温上昇中のヘテロマウスにダントロレンを投与すること

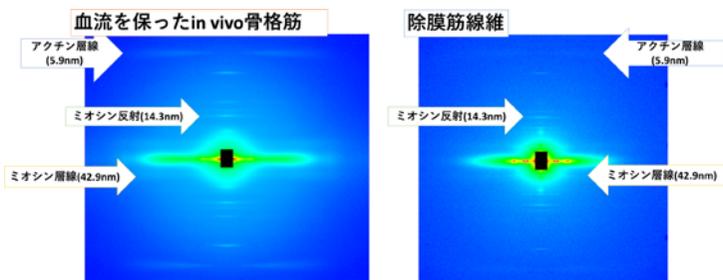


図1 血流を保ったマウス骨格筋からのX線回折像

で体温低下を引き起こした。これより、RyR1 遺伝子点変異ヘテロマウスは悪性高熱症モデル動物として有用であることが示された。

Ⅲ. 転写因子 pax7 導入によるサテライト細胞増殖への影響

成熟した骨格筋細胞は分裂能を失っており、筋が損傷した際に修復を助けるのは筋サテライト細胞である。サテライト細胞は加齢に伴って機能低下や数の減少が起るため、サルコペニアなどの筋肉の疾患との関連が指摘されている。そのためサテライト細胞の維持・活性化を制御することはこれらの疾患の治療において重要な課題であり、サテライト細胞の運命を決定づける pax7 などの転写因子を外部から制御することが可能になれば、タンパク治療に応用することが可能となる。そこで、核移行シグナルを付与した pax7 を高齢マウスの下肢骨格筋のサテライト細胞に添加し、細胞性状に与える効果を蛍光顕微鏡を用いて評価する系を立ち上げた。

サテライト細胞は、10ヶ月齢のマウスから下肢骨格筋を無菌的に採取し、Dispase II 0.050g, collagenase 0.015g を培地 15mL に溶解した酵素液にて 5% CO₂ 37°C で 2 時間処理することにより採取した。

核移行シグナルを付与した Pax7 は、核移行シグナルを付与した pax7 配列を挿入したプラスミド DNA を HEK293 細胞 (Free style 293) に導入し、フリースタイル培地にて 2 日間培養して発現させた。

次に核移行シグナルを付与した pax7 を発現した HEK 細胞を超音波処理で破壊した後、遠心して上清を採取し、サテライト細胞に 5% の濃度で加え、2 晩 5% CO₂ 37°C で培養した。その後細胞を 4% PFA で固定し蛍光信号により細胞数を計測したところ、核移行シグナルを付与した pax7 を加えた場合では加えなかった場合より細胞数が有意に少ないことがわかった。この結果は、先行研究における pax7 を遺伝子的に過剰発現させた際のサテライト細胞の振る舞いと合致した (Olguin HC, Olwin BB. Dev Biol 2004)。しかし本実験の結果が実際に核移行シグナル付き pax7 の効果であるかを確かめるためには、HEK 細胞の抽出液に含まれていた夾雑成分の影響ではないことなどを今後確かめていく必要がある。

「点検・評価・改善」

1. 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、昨年度までに引き続き、コース基礎医科学 II で学ぶ各論的な器官系の働きを理解する土台となるような生理学の総論的な部分を物理化学の立場から理解することを目的に内容を編成した。講義では毎回ごとに提出する課題の内容に対して個別にフィードバックを行うことにより学生が自らの理解の不足を補うための補助とした。演習では、講義内容間の連携を深めるような課題を与え、より深い理解への到達を促すように工夫した。実習は遠隔方式にて、各人が自らを被験者とした生命現象にかかわる実験を、自らが実験プロトコルを組み立てて実施する方法をとった。手順書通りに手技をこなすだけの実習ではなく、生身の生命現象に向き合い考察する機会となったと考える。

コース基礎医科学 II ではユニット「感覚器系」を担当した。本年度も引き続き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。

2. 研究

1) In vivo X 線回折による“生きた”骨格筋の構造解析

今年度実施した X 線回折像の取得は成功したものの、わずかな場所の違いで照射範囲に腱が入ってコラーゲンの反射が出たりするなど改善の余地が多い。また、従来の単離した骨格筋線維を用いた測定では He-Ne レーザーの回折像から簡易的にサルコメア長を測定できたのに対して、in vivo X 線撮影に用いる全筋ではレーザー光の透過が悪くサルコメア長がわからない状態で X 線回折像を取得している。そのため、サルコメア長依存的に変わる指標に対しては従来の結果との比較が難しいのが現状である。今後は、実験室で全筋からサルコメア長を測定できる方法を確立していくとともに、筋長とサルコメア長の関係を取得し、高エネルギー加速器研究機構での筋長測定からサルコメア長を推定する手法などを開発していく。

2) 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

悪性高熱症モデル動物の確立に成功した。現在の MH 治療薬である RyR1 阻害薬はダントロレンただ 1 つである。熱中症の病態発展に RyR1 の CICR 活性が関与するならば、亢進した CICR 活性を阻害す

る薬物は熱中症の治療薬となり得る。そこで次年度はMHモデルマウスおよび野生型マウスに、RyR1選択的にCICR活性を阻害する候補化合物を前投与することにより熱中症の予防効果を、また体温上昇中のマウスにRyR1選択的にCICR活性を阻害する候補化合物を投与することで治療薬としての有用性を検証する。さらに、RyR1阻害薬であるダントロレンでも同様の実験を行いRyR1阻害薬の候補化合物の効果と比較検討する。

3) 転写因子 pax7 導入によるサテライト細胞増殖への影響

核移行シグナルを付与した pax7 を添加したことにより pax7 を発現したサテライト細胞が増えると、休止期の細胞 (pax7 陽性 MyoD 陰性) が増え活性化サテライト細胞 (pax7 陽性 MyoD 陽性) が減ることが予想される。次年度は、本予想通りの結果が得られるかどうかを確認する。尚、本テーマはコース研究室配属のテーマとして山口 舞 (医学科学生) との共同研究として実施させた。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Yamaguchi M, Kimura M, Ohno T, Nakahara N, Akiyama N, Takemori S, Yagi N. Crossbridge recruitment capacity of wild-type and hypertrophic cardiomyopathy-related mutant troponin-T evaluated by X-ray diffraction and mechanical study of cardiac skinned fibers. *Int J Mol Sci* 2020; 21(10): 3520.
- 2) Oyama K, Gotoh M, Hosaka Y, Oyama TG, Kubonoya A, Suzuki Y, Arai T, Tsukamoto S, Kawamura Y, Itoh H, Shintani SA, Yamazawa T, Taguchi M, Ishiwata S, Fukuda N. Single-cell temperature mapping with fluorescent thermometer nanosheets. *J Gen Physiol* 2020; 152(8): e201912469.

II. 総説

- 1) 山澤徳志子, 山田静雄. 骨格筋の恒常性維持に対する機能的食品素材の役割. *日薬理誌* 2020; 155(4): 236-40.

V. 研究費

- 1) 山澤徳志子. 生理実験と分子動力学計算を組み合わせた新規リアノジン受容体制御機構の解析. 科学研究費助成事業・基盤研究 (C). 2019~2021 年度.
- 2) 中原直哉. MR 信号の理論的解釈に向けた骨格筋内の水分子間相互作用エネルギーの直接的定量測定. 科学研究費助成事業・若手研究. 2019~2021 年度.
- 3) 山口眞紀. 外眼筋は何故萎縮を免れるのか_筋衛星

細胞を活性化する神経シグナルの解明と検証. 科学研究費助成事業・基盤研究 (C). 2018~2020 年度.

VIII. その他

- 1) 佐藤紀子, 北 素子, 佐竹澄子, 高橋 衣, 浅川友祈子, 細坂素子, 山下真裕子, 中原直哉, 荒谷美香, 玉上淳子, 朝倉真奈美, 長谷川陽子, 澤田佳南, 佐藤 亜海. 【新型コロナウイルス感染症 これからの学校・教育】緊急事態宣言下における教育機関の可能性を追求する 東京慈恵会医科大学地域連携看護学実践研究センターの取り組み. *看教育* 2020; 61(10): 902-11.
- 2) Yamaguchi M, Kurihara T, Nakahara N, Ohno T, Yamazawa T, Yamauchi H, Hirano K, Kawahara T, Takemori S. (Poster) Effect of BDM on the structure of extraocular muscle revealed by x-ray diffraction. 第 58 回日本生物物理学会年会. オンライン開催, 9 月. [生物物理 2020; 60(Suppl. 1-2): S191]
- 3) 森本 茂, 山口眞紀, 竹森 重. (ポスター) 運動単位筋振動信号の振幅増大からの回復過程を異なる運動単位放電様式で見る. 第 75 回日本体力医学会大会. Web 開催, 9 月.
- 4) 石田行知, 三橋里子, 大塚早智子, 中原直哉, 渡辺賢. (ポスター) 摘出モルモット盲腸紐における 1-fluoro-2,4-dinitrobenzene (FDNB) による収縮反応の Ca^{2+} 依存性. 第 62 回日本平滑筋学会総会. Web 開催, 12 月.
- 5) 渡辺 賢, 石田行知, 中原直哉. (ポスター) ミオシン機能変調による平滑筋細いフィラメント格子構造のかく乱. 第 62 回日本平滑筋学会総会. Web 開催, 12 月.
- 6) 中原直哉, 山内秀樹, 山口眞紀, 平野和宏, 竹森 重. (ポスター) X 線回折法による血流を保った骨格筋の除神経後の変化. 2020 年度量子ビームサイエンスフェスタ. オンライン開催, 3 月.
- 7) 山澤徳志子. (シンポジウム) 骨格筋におけるポリアミンの役割. 第 126 回日本解剖学会総会・全国学術集会/第 98 回日本生理学会大会合同大会. Web 開催, 3 月.
- 8) 中原直哉, 山内秀樹, 山口眞紀, 平野和宏, 竹森 重. (ポスター) 血流を保った骨格の in vivo X 線回折画像取得. 第 126 回日本解剖学会総会・全国学術集会/第 98 回日本生理学会大会合同大会. Web 開催, 3 月.
- 9) 山澤徳志子. (シンポジウム) 新規 1 型リアノジン受容体阻害薬の筋疾患に対する治療効果. 第 94 回日本薬理学会年会. 札幌, 3 月.
- 10) 松川紘之, 村山 尚, 小林琢也, 呉林なごみ, 山澤徳志子, 湯浅磨里, 森 修一, 影近弘之, 櫻井 隆. (ポスター) 小胞体内 Ca^{2+} 濃度測定により同定された新規 RyR1 選択的阻害剤の性質の検討. 第 94 回日本薬理学会年会. 札幌, 3 月.

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

2020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」, コース研究室附属, 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」), 医学研究コース

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。肺静脈・左心房に特異的に発現するとされる転写因子 Pitx2 を両心房に過剰発現させたマウスの表現型の解析を引き続き行った。洞房結節の機能低下に加えて、心房細動など心房性不整脈の発生が有意に多かった。

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。2020年度は兵庫県立こども病院との共同研究で、先天性心疾患患者において長期にプロスタグランジン E 製剤を利用した際に動脈管に及ぼす影響を組織学的に検討して、論文化した。

2. 心筋線維化機構の解明

肺高血圧症モデルラットを使った先行研究から、

我々は線維芽細胞増殖因子 23 (FGF23) が心臓の線維化を促進させる因子となる可能性を想定し、培養心筋線維芽細胞を使った実験を行った。その結果、FGF23 は単独では線維化促進因子とはならないが、TGF- β 1 の存在下で、線維芽細胞をより活性化することを見出し、論文化した。

3. 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、繰り返し伸展刺激が乳頭筋の発生張力や組織学的変化に及ぼす影響について検討した。現時点で、心筋組織を繰り返し伸展刺激した方が、むしろ張力の回復が良いこと、また、収縮及び弛緩時間も短縮する傾向にあることを見出し、その機序を探索中である。

4. サルコメア収縮機構の解明

本研究項目では、心臓拍動のメカニズムを、微視的な分子・細胞レベルの力学特性・熱特性と関連付けて解明することを目指している。1) 力学特性：In vivo マウスの左心室において、心筋細胞内の一本の筋原線維の連続したサルコメアの動きを高空間(10nm)・時間(100fps)分解能で解析した。その結果、サルコメア動態のシンクロ性が心筋の力発生に関与していることを見出した。また、個々のサルコメア間には内因性の力学的エネルギー配分機構が存在し、協働して安定した心臓拍動を創り出していることを明らかにした。2) 熱特性：pH やイオン強度に影響されず、温度だけに応答する新たな単一培養細胞用蛍光シートを開発した。このシート上に心筋細胞のみならず、神経細胞やがん細胞を培養し、温度イメージングを行った。その結果、様々な細胞において、活動時、細胞内局所における発熱源(ATPase)のごく近傍において温度上昇が見られるが、細胞全体の温度が1℃オーダーで上昇することはないことを明らかにした。

「点検・評価・改善」

1. 教育

2020年度は新型コロナウイルス感染症のために、学生の登校機会を必要最小限にすべく、教育では様々な変更を余儀なくされた。医学科・コース基礎医科学Ⅱ(ユニット「循環器」, 「泌尿器」, 「呼吸器」)及び看護学科・解剖生理学Ⅲにおいて、講義は全て

オンデマンド型となった。教員も初めてのことが多く、大学や他のソースから配信される情報などを活用しつつ、オンデマンド型講義を構築した。学生から強い不満はなかったが、教員による完成度にもバラツキが生じており、2021年度に向けて再点検をする必要がある。

ユニット「機能系実習（生理学系）」では、心電図実習や呼吸器実習において、演習問題をオンラインで解く形式に変更したが、オンサイトとほぼ同様の効果が得られた。登校日を1日だけにして、実習内容を詰めたために、一部の内容が不足してしまったが、2020年度の特異な事情のためにやむを得なかった。また、実習の実施時期が遅れ、後期試験の日程に近い時期にずれ込んだために、レポート提出までに十分な時間が取れず、学生の負担が大きくなった。これも2020年度の特異な事情のためにやむを得ないものであった。

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1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、相互評価を行った。

医学研究コースには3名の学生（全員5年生）が所属して、それぞれが個別の研究テーマをもって、実験を行った。各自の成果を日本生理学会大会にて発表した。

2. 研究

上述した研究テーマは、各教員が自ら発案し、小規模な研究グループを形成して、独自性を保ちつつ、研究を推進している。また、学外研究機関との共同研究を活発化させるため、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、2020年度は新型コロナウイルス感染症のためもあり、1回の開催しか果たすことが出来なかった。共同研究体制の強化策が必要である。

2020年度においても各教員が科学研究費助成事業などの獲得・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。さらなる研究発展のため、外部資金の獲得や科研費の新規採択を確実にできるよう、今後も研究成果を確実にあげてゆく必要がある。

研究活動の成果として、教員・大学院生の奮起によって、2020年は原著英文論文7編とほぼ2019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、2020年度も文部科学省事業「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。研究成果を社会還元してゆくために、「ひらめき☆ときめきサイエンス」以外の方法（例えばホームページ上での研究内容の紹介など）を使って、情報公開を促進する必要がある。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Kuga K, [Kusakari Y](#), [Uesugi K](#), [Semba K](#), [Urashima T](#), [Akaike T](#), [Minamisawa S](#). Fibrosis growth factor 23 is a promoting factor for cardiac fibrosis in the presence of transforming growth factor- β 1. *PLoS One* 2020; 15(4) : e0231905.
- 2) Iwaki R, Matsuhisa H, [Minamisawa S](#), [Akaike T](#), Hoshino M, Yagi N, [Morita K](#), [Shinohara G](#), Kaneko Y, Yoshitake S, Takahashi M, Tsukube T, Oshima Y. Effect of long-term administration of prostaglandin E₁ on morphologic changes in ductus arteriosus. *Ann Thorac Surg* 2020; 110(6) : 2088-95.
- 3) [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.
- 4) [Ishii S](#), Oyama K, Shintani SA, [Kobirumaki-Shimozawa F](#), Ishiwata S, [Fukuda N](#). Thermal activation of thin filaments in striated muscle. *Front Physiol* 2020; 16(11) : 278.
- 5) Watanabe Y, [Seya D](#), Ihara D, Ishii S, Uemoto T, Kubo A, Arai Y, Isomoto Y, Nakano A, Abe T, Shigeta M, Kawamura T, Saito Y, Ogura T, Nakagawa O. Importance of endothelial Hey1 expression for thoracic great vessel development and its distal enhancer for Notch-dependent endothelial transcription. *J Biol Chem* 2020; 295(51) : 17632-45.
- 6) Ihara D, Watanabe Y, [Seya D](#), Arai Y, Isomoto Y, Nakano A, Kubo A, Ogura T, Kawamura T, Nakagawa O. Expression of Hey2 transcription factor in the early embryonic ventricles is controlled through a distal enhancer by Tbx20 and Gata transcription factors. *Dev Biol* 2020; 461(2) : 124-31.

IV. 著 書

- 1) Yokoyama U, Aoki R, Fujita S, Iwasaki S, Seki K, Asou T, Masuda M, Minamisawa S, Ishikawa Y. Chapter 37: New insights on how to treat patent ductus arteriosus. In: Nakanishi T, Baldwin HS, Fineman JR, Yamagishi H, eds. Molecular Mechanism of Congenital Heart Disease and Pulmonary Hypertension. Singapore; Springer Singapore, 2020. p.259-64.
- 2) Shinjo S, Akaike T, Ohmori E, Kajimura I, Goda N, Minamisawa S. Chapter 40: Transcriptional profiles in the chicken ductus arteriosus during hatching. In: Nakanishi T, Baldwin HS, Fineman JR, Yamagishi H, eds. Molecular Mechanism of Congenital Heart Disease and Pulmonary Hypertension. Singapore; Springer Singapore, 2020. p.269-71.
- 3) Akaike T, Minamisawa S. Chapter 41: Inhibition of cyclooxygenase contracts chicken ductus arteriosus. In: Nakanishi T, Baldwin HS, Fineman JR, Yamagishi H, eds. Molecular Mechanism of Congenital Heart Disease and Pulmonary Hypertension. Singapore; Springer Singapore, 2020. p.273-4.
- 4) Sakuma T, Akaike T, Minamisawa S. Chapter 42: Prostaglandin E₂ receptor EP4 inhibition constricts the rat ductus arteriosus. In: Nakanishi T, Baldwin HS, Fineman JR, Yamagishi H, eds. Molecular Mechanism of Congenital Heart Disease and Pulmonary Hypertension. Singapore; Springer Singapore, 2020. p.275-6.
- 5) Iwaki R, Matsuhisa H, Minamisawa S, Akaike T, Hoshino M, Yagi N, Morita K, Shinohara G, Kaneko Y, Yoshitake S, Takahashi M, Tsukube T, Oshima Y. Chapter 44: Prostaglandin E₂ receptor EP4 inhibition constricts the rat ductus arteriosus. In: Nakanishi T, Baldwin HS, Fineman JR, Yamagishi H, eds. Molecular Mechanism of Congenital Heart Disease and Pulmonary Hypertension. Singapore; Springer Singapore, 2020. p.281-3.

V. 研究費

- 1) 南沢 享. 肺静脈系の特殊性と病態生理の解明. 科学研究費助成事業・基盤研究 (A). 2017~2020 年度.
- 2) 福田紀男. 心臓ナノ生理学の医療応用に向けた基盤研究. 科学研究費助成事業・基盤研究 (B). 2020~2023 年度.
- 3) 赤池 徹. 酸素による血管リモデリングを標的とした動脈管閉鎖機構の解明. 科学研究費助成事業・基盤研究 (C). 2019~2021 年度.
- 4) 小比類巻生. 心筋興奮収縮連関の in vivo ナノ解析. 科学研究費助成事業・基盤研究 (C). 2018~2020 年度.

- 5) 小比類巻生. In vivo ナノイメージングによる心疾患の病態解析. 第12回内藤記念女性研究者研究助成金. 2018~2020 年度.
- 6) 瀬谷大貴. 胎生期の心臓房室弁・中隔形成における心室筋転写因子カスケードの意義. 科学研究費助成事業・若手研究. 2019~2020 年度.

VI. 賞

- 1) 馬場俊輔. Young Investigator Exchange Program. 日本小児循環器学会. 2020 年.

V. その他

- 1) 竹尾 真, 草刈洋一郎, 西岡成知, 南沢 享. (ポスター) 繰り返す過伸展後でも心筋収縮は保持される. 第97回日本生理学会大会. 別府, 3月. (誌上開催)
- 2) 横田昂子, 赤池 徹, 南沢 享. (ポスター) 酸素感受性に寄与する候補遺伝子群がラット動脈管と肺小動脈から同定された. 第97回日本生理学会大会. 別府, 3月. (誌上開催)
- 3) 横田昂子, 赤池 徹, 南沢 享. (ポスター) 酸素感受性に寄与する候補遺伝子群がラット動脈管と肺小動脈から同定された. 第137回成医会総会. 東京, 10月.

生 化 学 講 座

講座担当教授：吉田 清嗣 分子腫瘍学
講 師：山田 幸司 分子腫瘍学
講 師：吉田 彩舟 発生学

教育・研究概要

I. DYRK2 のメチル化を標的とした大腸癌治療の可能性

近年、大腸癌患者ではがん組織における DYRK2 の発現が非癌部と比較して低いことが示されている。これらの知見から、DYRK2 は tumor suppressor として機能し、その発現低下が細胞増殖の亢進と癌の進展に寄与している可能性が示唆されている。しかし、大腸癌における DYRK2 の発現制御機構は未だ明らかではない。そこで我々は、新たな大腸癌治療法の開発を目的として、大腸癌の増殖に関与する DYRK2 の分子機構の解明に取り組んだ。

まず HCT116 大腸癌細胞株を用いて、DYRK2 のプロモーター領域を同定することによって転写制御機構の解明を行った。さらに当院で施行された大腸癌手術より得られた手術検体より癌部・非癌部をそれぞれ採取し、比較することで DYRK2 の機能解析を行った。その結果、DYRK2 のプロモーター領域を同定し、さらに同領域は癌部においてよりメチル化を受けていることが解明された。また DNA methyltransferase (DNMT) は CpG アイランドのメチル化によりエピジェネティックな遺伝子の不活性化を引き起こす酵素であるが、その中の DNMT1 のノックダウンが DYRK2 の発現を大腸癌細胞株において上昇させることが示された。メチル化阻害剤である 5-azacytidine (Aza) は DNMT と複合体を形成し、酵素阻害作用を示すことでメチル化を阻害することが知られているが、大腸癌細胞株に対し Aza 処理によって DYRK2 の発現は上昇し、細胞増殖は抑制されることが示された。以上の結果より、大腸癌において DYRK2 の発現は DNMT1 による制御を受けていることを示唆している。大腸癌に対して、DYRK2 のプロモーター領域のメチル化阻害が効果的な治療候補となる可能性がある。

II. CA13 は新規乳がん骨転移抑制因子である

我々は、これまで乳がん幹細胞株 iCSCL-10A を用いて、乳がんの骨転移機構の解析を行ってきた。iCSCL-10A 細胞は、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、造腫瘍能などが幹細胞の性質を保持しているが、その転移能、分子機序については不明であった。そこで、in vivo 蛍光イメージングにより iCSCL-10A 細胞の転移の有無およびその分子機序に関わる新規因子を同定し、乳がんの転移の効果的治療法や診断マーカーの開発を目指した基礎的知見を得ることを目的とし検討を行った。

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。iCSCL-10A 細胞は、移植 4 週間後から高率に骨転移を認めた。次に、iCSCL-10A 細胞の骨転移に関与する遺伝子を探索するため、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、細胞質型炭酸脱水酵素 (CA) ファミリーの一つである carbonic anhydrase 13 (CA13) の顕著な発現減少が認められた。CA ファミリーは細胞質、膜結合型などに分類され、その機能は局在により異なる。膜結合型 CA は、細胞外 pH 調節を介してがん微小環境を酸性化し、がんの進展・転移促進に働くことが知られている。このことから、細胞質型 CA13 は、細胞内 pH 調節を介して、乳がん細胞の浸潤・転移能を抑制するというモデルの提唱に至っている。そこで、CA13 の乳がん細胞における機能を調べるため、CA13 を過剰発現させた iCSCL-10A 細胞 (CA13 細胞) を作製し、検討したところ、CA13 細胞において浸潤能、骨転移能の有意な減少が認められた。次に、細胞外酸性化により発現誘導され、がんの浸潤・転移を亢進する VEGF-A、破骨細胞の分化、溶骨に関与する M-CSF の発現を調べたところ、CA13 細胞において VEGF-A、M-CSF の発現減少が認められた。さらに、CA13 高発現乳がん患者では、全生存期間、無病生存期間の延長を認めた。以上のことから、CA13 は、細胞内酸性化と VEGF-A、M-CSF の発現減少を介して、乳がん細胞の浸潤能、骨転移能の抑制、溶骨に関与する新規分子であることが明らかとなった。さらに、CA13 は、乳がんの新規診断マーカーとなりうることが示唆され、新たな治療法開発にもつながることが期待される。

III. 組織発生における DYRK2 の機能解析

本研究では、組織発生過程における DYRK2 の機能解析を目的とし、以下の方法で、作出した *Dyrk2*

欠損マウスの表現系について解析を行った。

1. *Dyrk2* 欠損マウスの表現系解析

作出した *Dyrk2* 欠損マウスは、広域な組織形成不全を示し、出生時に致死に至った。特に骨格系の異常が顕著であり、四肢、肋骨、椎体、口蓋、頭蓋底骨の形成不全や欠損、骨化遅延などが観察された。

2. 組織発生過程における DYRK2 の下流シグナル同定

Dyrk2 欠損マウスの表現系を手掛かりに、DYRK2 が制御する下流シグナルを探索した。*Dyrk2* 欠損マウスと類似の骨格形成異常を呈するシグナルに、Hedgehog シグナルが報告されている。そこで、Hedgehog シグナルの活性指標である転写因子 *Gli1* の発現を解析した。その結果、*Dyrk2* 欠損個体において、*Gli1* の発現が低下していることが確認された。

次に、*Dyrk2* 欠損個体レベルで観察される Hedgehog シグナルの低下機序を解析するために、*Dyrk2* 欠損マウスから胎仔線維芽細胞 (MEF) を樹立し、Hedgehog リガンドへの応答性を検証した。その結果、野生型ではリガンドに応答し、*Gli1* の発現が上昇する一方で、*Dyrk2* 欠損細胞では、リガンドへの応答性が消失することが確認された。以上のことから、DYRK2 は Hedgehog シグナルを正に制御する新規分子であることを見出した。

3. DYRK2 による Hedgehog 制御機構の解明

Dyrk2 欠損による Hedgehog シグナル活性異常の原因を解明するために、Hedgehog シグナルの反応の場である一次繊毛に注目した。一次繊毛は、一つの細胞に 1 本だけ形成される細胞小器官である。また、一次繊毛には G タンパク質共役型受容体 (GPCR) など多くの受容体が集積し、シグナル伝達のアンテナとし、特に哺乳類の Hedgehog シグナルは、一次繊毛に強く依存したシグナル系であることが知られている。そこで、蛍光免疫染色ならびに走査型電子顕微鏡で解析した結果、*Dyrk2* 欠損細胞の一次繊毛は、顕著に長化、さらに先端の膨張や、ねじれなどの形態異常が確認された。こうした一次繊毛の異常は、マウス線維芽細胞だけでなく、繊毛研究のモデルであるヒト網膜色素上皮由来 hTERT-RPE1 細胞に *DYRK2* をノックダウンすることでも再現できた。興味深いことに、DYRK2 と一次繊毛の関係性は、報告がない。したがって、DYRK2 は新規の一次繊毛制御分子であると結論付けた。

4. *Dyrk2* 欠損による一次繊毛の機能制御

Dyrk2 欠損細胞における、一次繊毛異常と Hedgehog シグナル異常の関連性を解析した。Hedgehog

シグナルの活性化には、転写因子 GLI2 と GLI3 が、繊毛内輸送系により、繊毛の先端へ輸送され、そこで翻訳後修飾を受ける必要がある。その修飾の結果、GLI2/GLI3 は、活性型の転写因子として、核へ移行し、*Gli1* をはじめとした標的遺伝子を誘導することが可能になる。*Dyrk2* 欠損細胞における、GLI2/GLI3 の繊毛内局在を解析した結果、*Dyrk2* 欠損細胞では、一次繊毛の先端に、GLI2 ならびに GLI3 が異常に蓄積していることが確認された。このことから、*Dyrk2* 欠損細胞では、GLI2/GLI3 の繊毛内輸送系に異常があると考えられる。以上のことから、DYRK2 は一次繊毛の形態・機能制御を介し、Hedgehog シグナルを統制する分子であることを見出した。

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。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。さらに細胞外の PKC δ を標的とするモノクローナル抗体を用いた抗腫瘍効果が確認できた。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。

「点検・評価・改善」

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。2020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、第一に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おり、得られた結果は原著論文として発表し (Yoshida S, et al. *Elife* 2020), また続報の発表準備を進めている。第二に肝がんにおける型破り分泌の機能解析と発がんとの関わりについて、その詳細を原著論文として発表することができた (Yamada K, et al. *Cancer Res* 2021)。

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) [Kumamoto T](#), [Yamada K](#), [Yoshida S](#), [Aoki K](#), [Hirooka S](#), [Eto K](#), [Yanaga K](#), [Yoshida K](#). Impairment of DYRK2 by DNMT-mediated transcription augments carcinogenesis in human colorectal cancer. *Int J Oncol* 2020; 56(6) : 1529-39.
- 2) [Yoshida S](#), [Aoki K](#), [Fujiwara K](#), [Nakakura T](#), [Kawamura A](#), [Yamada K](#), [Ono M](#), [Yogosawa S](#), [Yoshida K](#). The novel ciliogenesis regulator DYRK2 governs Hedgehog signaling during mouse embryogenesis. *Elife* 2020; 9: e57381.
- 3) [Yamada K](#), [Oikawa T](#), [Kizawa R](#), [Motohashi S](#), [Yoshida S](#), [Kumamoto T](#), [Saeki C](#), [Nakagawa C](#), [Shimoyama Y](#), [Aoki K](#), [Tachibana T](#), [Saruta M](#), [Ono M](#), [Yoshida K](#). Unconventional secretion of PKC δ exerts tumorigenic function via stimulation of ERK1/2 signaling in liver cancer. *Cancer Res* 2021; 81(2) : 414-25.
- 4) [Yogosawa S](#), [Nakayama J](#), [Nishi M](#), [Ryo A](#), [Yoshida K](#). Carbonic anhydrase 13 suppresses bone metastasis in breast cancer. *Cancer Treat Res Commun* 2021; 27: 100332.
- 5) [Horiguchi K](#), [Yoshida S](#), [Tsukada T](#), [Nakakura T](#), [Fujiwara K](#), [Hasegawa R](#), [Takigami S](#), [Ohsako S](#). Expression and functions of cluster of differentiation 9 and 81 in rat mammary epithelial cells. *J Reprod Dev* 2020; 66(6) : 515-22.
- 6) [Horiguchi K](#), [Yoshida S](#), [Tsukada T](#), [Fujiwara K](#), [Nakakura T](#), [Hasegawa R](#), [Takigami S](#), [Ohsako S](#). Cluster of differentiation (CD) 9-positive mouse pituitary cells are adult stem/progenitor cells. *Histochem Cell Biol* 2021; 155(3) : 391-404.

V. 研究費

- 1) [吉田清嗣](#). 癌幹細胞可塑性制御に基づく発癌機構の解明と新規癌治療法開発への応用展開. 科学研究費助成事業・基盤研究 (B). 2020~2022年度.
- 2) [吉田清嗣](#). がんにおける型破り分泌の機序解明と制御研究. 日本私立学校振興・共済事業団・学術研究振興資金. 2020~2021年度.
- 3) [山田幸司](#). 腫瘍形成における型破り分泌の役割解明. 科学研究費助成事業・基盤研究 (C). 2020~2022年度.
- 4) [吉田彩舟](#). 一次繊毛を介して組織発生を制御する新規リン酸化酵素 DYRK2 の標的解明. 科学研究費助成事業・基盤研究 (C). 2021~2023年度.
- 5) [吉田彩舟](#). 新規繊毛病原因遺伝子 *Dyrk2* による組織発生機構の解明. 上原記念生命科学財団・研究奨励金. 2021~2022年.

VIII. その他

- 1) [河村明良](#), [吉田彩舟](#), [青木勝彦](#), [吉田清嗣](#). (ポスター) 1次繊毛を介して哺乳類の組織発生を制御する新規分子 DYRK2 の同定. 第137回成医学会. 東京, 10月.
- 2) [Yogosawa S](#), [Nakayama J](#), [Nishi M](#), [Ryo A](#), [Yoshida K](#). (Poster) Carbonic anhydrase 13 suppresses bone metastasis of breast cancer cells. 第79回日本癌学会学術総会. 広島, 10月.
- 3) [Kawamura A](#), [Yoshida S](#), [Aoki K](#), [Nakakura T](#), [Fujiwara K](#), [Yoshida K](#). DYRK2 regulates mammalian development via the control of ciliogenesis. 第43回日本分子生物学会年会. オンライン開催, 12月.

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)
 - ・コース臨床基礎医学のユニット「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 3 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)
 - ・コース生命基礎科学のユニット「生命基礎科学実習」(生物系) (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、個体発生や発がんとも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、スベルミジン、スベルミンで、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、次いでスベルミジン、スベルミンの順で合成される。ODC はアンチザイム (AZ) と結合する

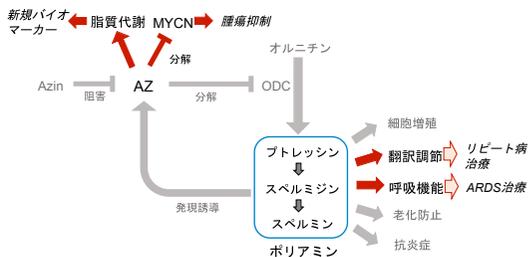


図1 ポリアミン代謝と研究テーマの関連性。赤で示した箇所について研究を進めた。

ことにより分解に導かれる。AZの発現は+1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との関連性、ポリアミンが関与する翻訳調節機構、ポリアミンと呼吸機能の関連性について研究を行った。(図1)

1. 神経芽腫の腫瘍増殖におけるAZ2の役割

これまでに我々は、AZ2の新規相相互作用因子の解析から、AZ2ががん原遺伝子産物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。一方ポリアミン調節タンパク質「AZ」ファミリーの1つであるAZ2のmRNAの高発現と神経芽腫の予後良好に相関があることが報告された。MYCNは、神経芽腫の予後不良因子であることが知られているため、AZ2を介したMYCNの分解促進と神経芽腫のがん細胞増殖との関連に興味を持たれた。昨年度までにAZ2ノックダウン神経芽腫細胞株を用いた増殖アッセイおよびその細胞をヌードマウスに移植するゼノグラフトマウスモデル実験を行い、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。さらにAZ2ノックダウン神経芽腫細胞株のRNAシーケンスにより遺伝子発現を網羅的に解析した。本年度は、引き続きRNAシーケンスのデータ解析を行った。神経芽腫のがん遺伝子と考えられているIDファミリー(ID1-ID4)のmRNAの発現は、全て5倍以上上昇していた。ID2およびID3は、タンパク質レベルにおいても2倍以上上昇していた。またIDファミリーの下流で、血管新生に重要な因子であるEGR1は2倍以上に、細胞増殖に重要なc-Fosは3倍に各々上昇していた。神経芽腫細胞株において、AZ2を

ノックダウンすると MYCN がタンパク質レベルで 2 倍以上に上昇することから、神経芽腫における AZ2 の発現低下は、MYCN のターゲット遺伝子の発現を上昇させ、腫瘍細胞の増殖を促進させると考えられる。これらの結果は、神経芽腫患者における AZ2 の mRNA 発現と予後との相関を部分的に説明している。

2. リピート関連非 ATG 翻訳とポリアミンの関連性

リピート病は、マイクロサテライトリピートと呼ばれる 3～6 塩基配列からなる繰り返し配列の異常伸長を原因とする難治性の疾患群であり、脊髄小脳失調症 (SCA)、筋強直性ジストロフィー (DM) など、現在 30 以上が報告されている。この発症機序は、リピート配列を持つ RNA がタンパク質と異常結合して封入体を形成する RNA 毒性が考えられていた。しかし、特定のリピート配列で、一般的な開始コドン (AUG) を用いないリピート関連非 ATG 翻訳 (RAN 翻訳) と呼ばれる非古典的翻訳が行われ、この翻訳産物が病態発現に関与していることが報告されてきている。現在、RAN 翻訳は 8 疾患の原因となる 5 種類 (相補的配列も含む) のリピート配列で報告されている。これらより、リピート病の発症機序として、RNA 毒性と RAN 翻訳が絡んだ複雑な機構が提唱されてきているが、その詳細については不明な点が多い。この RAN 翻訳の分子機構を解明する目的で、RAN 翻訳をヒト無細胞成翻訳系で再現し、その分子機構の解明に臨んだ。本研究では ZNF 9 遺伝子内の異常伸長が DM 2 型の原因となる CCTG リピートをを用いた。この CCTG リピート回数が 44 回、66 回、88 回、165 回と異なる 4 種類の発現ベクターを構築した。これらは HeLa 細胞由来のヒト無細胞タンパク質合成系で、AUG 非依存的にタンパク質が翻訳されてくることが確認でき、RAN 翻訳を再現することができた。この RAN 翻訳効率はリピート長に応じて増加しており、リピート長の増加による発病・重症化の臨調的知見と関連する結果を得られた。また、ある種のポリアミンを加えることにより RAN 翻訳が促進されることが分かった。ポリアミンによる誘導機構を解析し、RAN 翻訳による細胞毒性の獲得との関連性や、阻害剤による抑制効果について検証を進める予定である。

3. ポリアミンの肺サーファクタント界面活性増強効果と ARDS 治療薬としての可能性

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。

また細胞内には特殊なポリアミン調節機構も存在する。そのためかポリアミン研究のほとんどは、細胞内のポリアミン機能に着目したものが多く占められてきた。我々は肺胞という細胞外空間にポリアミンが存在するのを見だし、呼吸機能への関与、特に急性呼吸窮迫症候群 (ARDS) の治療薬としての可能性について解析を行ってきた。ARDS の原因は様々であるが、肺胞に溜まる水分によって肺サーファクタントが希釈されることが、共通する病態として知られている。ウシ肺抽出サーファクタントを希釈させた *in vitro* ARDS モデル (ラット) にポリアミンを添加すると、ポリアミンは肺サーファクタントの界面活性を回復させるように作用した。肺サーファクタントを希釈させた *in vivo* ARDS モデルの肺胞腔にポリアミンを適切濃度存在させると、肺が膨らみ、動脈血酸素濃度および肺野の含気が改善することを見いだした。有効な治療薬の存在しない ARDS に対する新規治療薬として実用化に向けた応用研究を進めている。

4. 脂質メディエーター解析による疾病バイオマーカーの探索

生理活性脂質メディエーターとして、炎症促進作用のある n-6 系多価不飽和脂肪酸 (エイコサノイド) の酸化代謝物であるプロスタグランジン・ロイコトリエンについては、生体内での役割が良く知られている。一方、抗炎症作用を有する n-3 系エイコサノイドの酸化代謝物プロテクチン D1・レゾルピニン D などについては、まだ生体内での役割について充分解明が進んでいない。我々はこれらの物質がアルツハイマー病や動脈硬化症をはじめとする様々な疾患のバイオマーカーとなる可能性を見出した。そこで、ヒト血液サンプルを用いた解析と培養細胞を用いたメカニズム解析を進めている。

「点検・評価・改善」

1. 教育

主に 2 年生前期のコース基礎医学 I のユニット「分子から生命へ」(講義、演習、実習)を担当しているが、今年度はコロナ禍により対面での授業が困難となり、急遽オンライン授業に振り替えて対応した。講義は非同期型の遠隔授業となり、説明を付記した講義資料の配布や講義動画を作製してオンデマンド配信を行った。各講義では必ず課題の提出を課し、自己学修とそのフィードバックで講義内容を補完した。また、学生からの質問には e メール等で対応し、対面授業と遜色のない形で双方向のコミュニケーションを行えるように配慮した。講義の試験は

大学にて行われ、暗記に頼るのでなく、論理的な思考を評価するような論述問題を主体にした問題作成を心がけた。演習も非同期型オンライン形式での対応となり、演習テーマ「タンパク質の一生」では、学生に個別のテーマを与えて自己学修してもらい、レポートとしてまとめさせた。このレポートについて教員が評価するだけでなく、今年度は学生同士でピアレビューを行わせることを試み、他者のレポート評価を行うことで、レポートの作成方法を客観的に理解させる効果を得られたと考える。演習テーマ「ゲノム医科学とバイオインフォマティクス」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修させた。こ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。実習も非同期型オンライン形式で行った。学生自身が手を動かして行うべき実験が行えず、代替として実験手法は写真ファイル等で説明し、演習テーマ「生体分子の探査法」と合わせて実験の原理と手技を理解させた。学生には実験結果のデータを与え、さらにガイドクエスションを設定し、それに沿って考察を行ってもらい、レポートにまとめて提出させた。レポートはまず各実験に対する各論を提出させ、その後に実習全体のまとめを提出させる2段階で行い、それぞれのレポートでフィードバックを繰り返し、十分に理解が深まるように心がけた。前例のない遠隔形式での対応となった講義・演習・実習であったが、一方的な学習内容の押し付けにならないように注意を払い、学生との双方向のコミュニケーションが取れるように連絡先を明示し、質問等に対してはできる限り迅速に対応するように努めた。特に演習・実習ではレポートの作成過程でフィードバックを行う機会を複数回設けることで、従来の対面授業より濃密な双方向型の学修形態を形成することができた。

その他、コース臨床基礎医学のユニット「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」、コース臨床基礎医学のユニット「感染・免疫テュートリアル」、コース医学総論Ⅰのユニット「医学総論Ⅰ演習」、コース基礎医科学Ⅱのユニット「泌尿器系」、コース生命基礎科学のユニット「生命基礎科学実習」(生物系)、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

コロナ禍の影響で研究環境も例年に比べて制限されたが、これまでの研究の継続と共に、複数の新規研究テーマが立ち上がっており、精神的に活動を行った。また、海外の研究グループとの新たな共同研究も始まり、次年度以降の研究活動の充実が期待できる。今年度は多くの学術集会在延期やオンライン開催となったが、例年と遜色なく複数の研究成果の発表を行った。学術誌での論文発表も行い、さらに、次年度での発表に向けていくつかの論文も準備中である。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Fujimi TJ, Mezaki Y, Masaki T, Tajima A, Nakamura M, Yoshikawa A, Murai N, Aizawa M, Kojima S, Matsumoto Y, Aizaki H, Matsuura T. Investigation of the effects of urea cycle amino acids on the expression of ALB and CEBPB in the human hepatocellular carcinoma cell line FLC-4. *Hum Cell* 2020; 33(3): 590-8.

IV. 著書

- 1) Murai N. Chapter2: Ubiquitin-independent proteasomal degradation mediated by antizyme. In: Zhan X, ed. *Ubiquitin: Proteasome Pathway*. London: IntechOpen, 2020. p.25-37.

V. 研究費

- 1) 村井法之. 神経芽腫創薬開発を目指したAZ2によるMYCNのエピキチン非依存的分解機構の解明. 科学研究費助成事業・基盤研究(C). 2019~2021年度.
- 2) 小黒明広. ノンコーディングリピート病を誘導する非標準翻訳の分子機構解明と病態制御効果の検証. 東京慈恵会医科大学研究奨励費. 2020年度.
- 3) 大城戸真喜子. 新規COPD治療法の開発: 肺胞内活性物質による影響に着眼して. 東京慈恵会医科大学研究奨励費. 2020年度.

VIII. その他

- 1) Ohkido M, Mio Y, Tatsumi N, Kimura N. (Symposium 1: Pleotropic Functions of Polyamines) Polyamine that enhances the surface activity of lung surfactant inflates lung collapse of acute respiratory distress syndrome. 第126回日本解剖学会総会・全国学術集会/第98回日本生理学会大会. Web開催. 3月.
- 2) 平塚理恵, 小黒明広, 木村直史. (ポスター) ヒポクラテスの木のなぞ-慈恵のスズカケノキの由来を探

る。第 137 回成医学会総会。東京、10 月。

3) 大城戸真喜子, 三尾 寧, 木村直史. (ポスター)
急性呼吸窮迫症候群 (ARDS) の肺コンプライアンス
を改善させる新規治療法の開発. 第 137 回成医学会総会.
東京, 10 月.

4) 鈴木智明, 小黒明広, 町田幸大, 今高寛晃. (ポスター)
無細胞タンパク質翻訳系を用いた RAN 翻訳の解析.
第 43 回日本分子生物学会年会. オンライン開催, 12 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
准 教 授：石川 太郎	中枢神経系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：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ネル結合型受容体の機能を明らかにした。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をあきらかにした。次いで、大脳基底核の直接路および間接路に特異的な機能を明らかにする目的で、各回路を構成するニューロンに光感受性色素を発現させたマウスを用いた解析を開始した。

これらの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. 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、麻酔下と覚醒状態での大脳小脳連関信号の強度を比較する実験を行うとともに、これまでの結果を論文として学術誌に掲載した。

III. 副腎皮質と末梢型ベンゾジアゼピン受容体 (大野裕治)

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

IV. マスト細胞 (MC) の P2Y11 受容体を介したアレルギー増悪に関して (西 晴久)

MCの過剰な活性化はアレルギーを引き起こす。既に我々は、抗体で感作させたMCに対して活性化させない程度の弱い抗原刺激を行い、さらに細胞の活性化には関与しない同細胞上のP2Y11受容体(P2Y11R)を刺激すると、同細胞は過剰に活性化されることを示している。また、この機序としてMC内の特定キナーゼのリン酸化に関しても報告している。しかしながら、P2Y11Rの生理的アゴニストである細胞外ATPがこの反応に関与する直接的な証拠は示されていなかった。今回の研究で、ヒト株化マスト細胞を用いてP2Y11RのmRNA発現のノックダウンによる影響および細胞外ATPの分解を精査することで、細胞外ATPがP2Y11Rの刺激を介して極微弱なアレルギーを促進させることが証明できた。本研究の成果はアレルギーの増悪予防に有用である。(本研究結果は、第94回日本薬理学会年会(2021年3月)にて発表した)

V. ケトン食療法における抗けいれん作用の機序解明 (川村将仁)

抗てんかん療法の一つであるケトン食療法は、薬

剤耐性の難治性てんかん患者にも効果があることが報告されてからその有用性が注目されつつある。しかしながら、ケトン食療法の抗けいれん作用の機序は未解明である。高ケトン食施行ラットより急性海馬スライス標本を作成し、bicuculline-induced bursting に対する両者の作用を比較・検討したところケトン食施行スライス標本では bursting が有意に抑制された。このケトン食施行による抑制作用はアデノシン A₁ 受容体の活性化を介していると考えられた。抗てんかん療法であるケトン食療法は脳内代謝変化を経て、アデノシン受容体を活性化することにより神経活動を修飾することが示された。

VI. 興奮性シナプス伝達短期可塑性の理論的研究 (中村行宏)

シナプス伝達の短期可塑性のうち、促進の分子機構としては古くより残存 Ca が知られているが、シナプス前終末内 Ca 濃度の減衰と伝達物質放出の促進の減衰の時間経過は一致せず、残存 Ca 以外の分子機構の関与が指摘されてきた。小脳の平行線維-プルキンエ細胞間シナプスを対象として、シナプス前終末への Ca 流入、シナプス小胞の開口放出と補充を備えたモデルを作成し、促進分子機構の定量的シミュレーションを行った。開口放出部位への Ca 依存的なシナプス小胞の補充が、促進機構の鍵であることが示された。

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)

本年度は線条体におけるアセチルコリンの修飾作

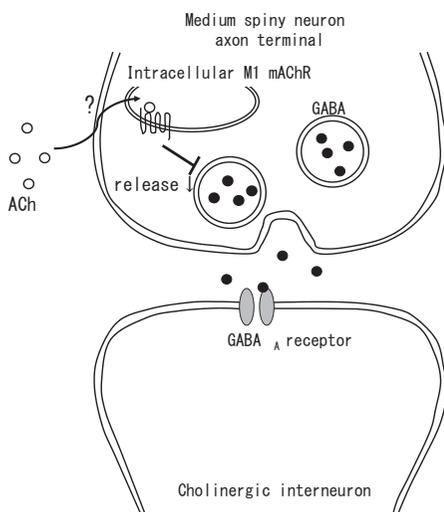


図1 M1 受容体による神経伝達物質抑制

用について、生後2週～3週および生後5～6週のマウスから急性脳スライス標本を作製し、電気生理学的手法を用いて検討した。どちらの週齢においても、線条体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、シナプス前部に発現する M1 受容体を介して抑制されることが示された。(図1)

「点検・評価・改善」

1. 教育

教職員は全員、講義・薬理学実習および症候学演習に参加している。靱山は教学委員、コース基礎医科学Ⅱ総合試験委員、コース基礎医科学Ⅱのユニット「生体と薬物」、「神経系」、「機能系実習」およびコース臨床基礎医学のユニット「病態と薬物」のユニット責任者をつとめた。石川はコース基礎医科学Ⅱ口頭試験委員をつとめ、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、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。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われている。

研究に関係した委員会関係では、靱山は教育研究助成委員長、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、志牟田は女性研究者キャリア支援研究費選考委員をつとめた。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Shimuta M, Sugihara I, Ishikawa T. Multiple signals evoked by unisensory stimulation converge onto cerebellar granule and Purkinje cells in mice. *Commun Biol* 2020; 3(3) : 381-93.
- 2) Kunii M, Doi H, Hashiguchi S, Matsuishi T, Sakai Y, Iai M, Okubo M, Nakamura H, Takahashi K, Katsumoto A, Tada M, Takeuchi H, Ishikawa T, Miyake N, Saitsu H, Matsumoto N, Tanaka F. De novo CACNA1G variants in developmental delay and early-onset epileptic encephalopathies. *J Neurol Sci* 2020; 416: 117047.
- 3) Fukabori R, Iguchi Y, Kato S, Takahashi K, Eifuku S, Tsuji S, Hazama A, Uchigashima M, Watanabe M, Mizuma H, Cui Y, Onoe H, Hikishima K, Yasoshima Y, Osanai M, Inagaki R, Fukunaga K, Nishijo T, Momiyama T, Benton R, Kobayashi K. Enhanced retrieval of taste associative memory by chemogenetic activation of locus coeruleus norepinephrine neurons. *J Neurosci* 2020; 40(43) : 8367-85.
- 4) Hayase Y, Amano S, Hashizume K, Tominaga T, Miyamoto H, Kanno Y, Ueno-Inoue Y, Inoue T, Yamada M, Ogata S, Balan S, Hayashi K, Miura Y, Tokudome K, Ohno Y, Nishijo T, Momiyama T, Yanagawa Y, Takizawa A, Mashimo T, Serikawa T, Sekine A, Nakagawa E, Takeshita E, Yoshikawa T, Waga C, Inoue K, Goto YI, Nabeshima Y, Ihara N, Yamakawa K, Taya S, Hoshino M. Down syndrome cell adhesion molecule like-1 (DSCAML1) links the GABA system and seizure susceptibility. *Acta Neuropathol Commun* 2020; 8(1) : 206.
- 5) Suzuki E, Momiyama T. M1 muscarinic acetylcholine receptor-mediated inhibition of GABA release from striatal medium spiny neurons onto cholinergic interneurons. *Eur J Neurosci* 2021; 53(3) : 796-813.
- 6) Takeuchi F, Nishikata N, Nishimura M, Nagao K, Kawamura M Jr. Leucine-enriched essential amino acids enhance the antiseizure effects of the ketogenic diet in rats. *Front Neurosci* 2021; 15: 637288.

II. 総説

- 1) Ruskin DN, Kawamura M, Masino SA. Adenosine and ketogenic treatments. *J Caffeine Adenosine Res* 2020; 10(3) : 104-9.

V. 研究費

- 1) 川村将仁. ケトン食療法におけるケトン体の脳内移行調節機構の解明. 科学研究費助成事業・基盤研究

(C). 2020~2022年度.

- 2) 鈴木江津子. 加齢による認知機能の低下に関与する線条体神経の機序解明. 科学研究費補助金・研究活動スタート支援. 2019~2020年度.
- 3) 石川太郎. 大脳から小脳への二重伝達経路の機能的意義. 科学研究費補助金・基盤研究 (C). 2018~2020年度.
- 4) 靱山俊彦. パルプアルブミンおよびアセチルコリンを機軸とした前脳基底核局所回路機構の解析. 科学研究費補助金・基盤研究 (C). 2017~2020年度.

VIII. その他

- 1) Momiyama T, Suzuki E. (Poster) Inhibition of GABA release from striatal medium spiny neurons onto cholinergic interneurons by presynaptic muscarine receptor activation in adult mice. FENS 2020 (The 12th Federation of European Neuroscience Societies Forum). Virtual Forum, July.
- 2) 鈴木江津子, 靱山俊彦. (ポスター) 線条体中型有棘ニューロンからコリン作動性介在ニューロンへのGABA作動性伝達に対するM1アセチルコリン受容体を介するシナプス前性抑制. 第43回日本神経科学学会. stream配信, 7月.
- 3) 石川太郎, 杉原 泉, 志牟田美佐. (シンポジウム: 感覚運動制御における小脳と全脳ネットワークのダイナミクス) 感覚信号伝達に関与する複数の大脳小脳経路. 第43回日本神経科学学会. stream配信, 7月.
- 4) 西 晴久. ニヨンサバフランソワ. (ポスター) P2Y受容体の活性化とPI3K (δ) がヒト由来マスト細胞の脱顆粒を促進する. 第94回日本薬理学会年会. 札幌, 3月.
- 5) Suzuki E, Momiyama T. (Poster) Presynaptic inhibition of GABA release from striatal medium spiny neurons onto cholinergic interneurons in young-adult mice. 第94回日本薬理学会年会. 札幌, 3月.
- 6) Oshima-Takago T, Sakamoto H, Nakamura Y, Namiki S, Hirose K, Tachibana M, Takago H. (Oral) Glutamate imaging at the ribbon-type synapses in the goldfish retinal bipolar cell terminal. 第126回日本解剖学会総会・全国学術集会・第98回日本生理学会大会合同大会. Web開催, 3月.
- 7) 志牟田美佐. (口頭) 新型コロナウイルス緊急事態宣言下の研究者・技術者の実態調査について. 第126回日本解剖学会総会・全国学術集会・第98回日本生理学会大会合同大会. Web開催, 3月.
- 8) Momiyama T, Nishijo T, Suzuki E. (Poster) 5-HT_{1A} and 5-HT_{1B} receptor-mediated inhibition of glutamatergic synaptic transmission onto rat basal forebrain cholinergic neurones. 第126回日本解剖学会総

会・全国学術集会・第98回日本生理学会大会合同大会。Web開催，3月。

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 outward)	人体病理学：消化管の病理
教 授	清川 貴子 (病院病理部に outward)	人体病理学：産婦人科の病理
教 授	鷹橋 浩幸 (病院病理部に outward)	人体病理学：泌尿生殖器の病理, 分子病理学, 診断病理
准 教 授	野村 浩一 (病院病理部に outward)	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 outward)	人体病理学
講 師	原田 徹 (病院病理部に outward)	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 outward)	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て検索した。

I. 消化器に関する研究

1. 消化器領域に関する各種臨床病理学的研究

Low-grade appendiceal mucinous neoplasm の臨床病理学的検討、進行大腸癌における神経周囲侵襲の免疫組織学的検索とその病理学的意義、pT4a 大腸癌を用いた正確な診断方法の検討、大腸神経内分泌腫瘍における Grade 分類と脈管侵襲の関係および予後解析、膵癌における O 結合型糖鎖の臨床病理学的意義に関する検討の報告を行った。

2. 症例報告

希少な大腸原発オンコサイト癌などの症例報告を行った。

II. 泌尿生殖器に関する研究

1. 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

2008年から2015年にJ-IGACSに登録された1,130例のうち、前向き多施設共同研究の905症例（平均年齢36歳、平均観察期間62ヶ月）において、病理パラメータとして、Oxford分類におけるMESTC、そして、日本分類（JHG）におけるGrスコア、A or A/C、そして、臨床パラメータとして、腎生検時の腎機能、蛋白尿、平均血圧が、Cr1.5倍化の腎機能予後に対して、治療の選択（ステロイド治療ST、扁桃摘出）により、それぞれ、どの様に修飾されるかを構造方程式モデリングの手法を用いて解析した。Cr1.5倍化に関与する臨床・病理パラメータとして、多変量解析により日本分類では1) Grade score, 2) ST:ステロイド使用, 3) UPE0:腎生検時蛋白尿が選ばれ、Oxford分類では1) M, T1, T2, 2) UPE0:腎生検時蛋白尿, 3) ST:ステロイド使用が選ばれた。日本分類におけるA/C重型、そして、Oxford分類におけるS, C1, C2, Eが、腎機能予後不良因子から外れ、ステロイド治療により、腎機能予後が改善する指標となった。

2. 浸潤性尿路上皮癌（pT1）の経尿道的膀胱腫瘍一塊切除術（TUR-BO）検体における臨床病理学的予後因子の検討

症例は筋層非浸潤性尿路上皮癌に対してTUR-BOを施行し、病理学的にpT1と診断された症例を対象とし、今後無再発生存率、無進行生存率を評価する。当院を含む5施設により多施設共同研究で、症例数は300例を予定している。

III. 女性生殖器に関する研究

1. 女性生殖器領域に関する各種臨床病理学的研究

清川は子宮頸部腺癌の病理学的予後因子に関する国際共同研究に参加し、当院症例で18%が胃型頸部腺癌であること、同組織型の5年生存率は38%であることを明らかにした（現在結果解析中）。また、子宮頸部胃型腺癌の診断にAMACARの免疫組織化学は有用でないことを明らかにした。早期のHPV関連子宮頸癌では、一部に侵入性浸潤を認めてもリンパ管侵襲像がなければ予後良好であることを明らかにした。その他、卵巣漿液粘性性腫瘍の病理学的検討、明細胞癌におけるNapsin A発現に関わる転写因子の分子病理学的探索、卵巣奇形腫関連粘性性腫瘍の臨床病理学的検討などを報告している。

2. 症例報告

希少な卵黄囊腫瘍への分化を伴う類内膜癌・明細胞癌の1例について、過去の報告例のまとめ、発生過程についての考察、鑑別診断を加えて症例報告(論文投稿)した。

IV. 呼吸器・頭頸部に関する研究

1. 症例報告

希少な肺腫瘍である腺上皮性乳頭腫の1例について、線毛性粘液結節性乳頭状腫瘍との比較のため免疫組織化学的検討を加えて症例報告(学会発表)した。また、adrenocorticotrophic hormone (ACTH)産生鼻副鼻腔奇形肉腫の症例報告を行うとともに、今後ACTH産生下垂体腺腫と異所性ACTH産生腫瘍でのACTH産生機序解明の検討を行う予定である。

V. 神経に関する研究

1. 心臓交感神経系の関与する α シヌクレイノパチーの進展様式及び他疾患との関連の調査

α シヌクレイノパチーは不溶性 α シヌクレイン(α -Synuclein: α S)が認められることを特徴とする疾患単位であり、神経細胞主体のLewy小体病(incidental Lewy body disease, パーキンソン病, Lewy小体型認知症, 純粋自律神経不全症), グリア細胞主体の多系統萎縮症が含まれる。特にLewy小体病発症時には心臓交感神経系への不溶性 α S蓄積が必発とも言われている。本研究では未発症時を含む心臓交感神経系関与の度合い・発病要因等を検討した。剖検例を対象とし、心臓代表切片の収集を開始した。既報では心臓手術検体における不溶性 α S蓄積の出現頻度は7.7%と報告されている。2021年1月1日より附属病院における過去10年の連続剖検例より、40歳代以下、クロイツフェルト・ヤコブ病、高度石灰化を伴う収縮性心外膜炎症例、開胸の施行のない症例等を除外した264例より心臓代表切片を選出した。代表切片は不溶性 α S蓄積が認められ易いとされる心外膜を多く含むものを選出し、現在抗 α S抗体による免疫組織化学的解析を進めている。

VI. 分子病理学的研究

肺癌の発生と関連する責任遺伝子は、3pに存在している可能性を見い出した。そして、既知の遺伝子を含む合計6個の遺伝子(*MLH1*, *FHIT*, *VHL*, *RARB*, *ROBO1* および *ATP2B2*)を候補遺伝子として突き止めた。引き続き、肺癌組織におけるそれぞれの候補遺伝子に関連する蛋白質の発現

を検討する目的で、市販の免疫染色用の一次抗体を購入し、正常細胞と腫瘍細胞における蛋白質の発現の変動を検索する準備が終了している。同時に、これら候補遺伝子に対して、より詳細な塩基配列の解析を行う準備も終了し、今後更に解析を進める予定である。

「点検・評価・改善」

コロナ禍に大きな影響を被った一年であった。病理学講座における卒前教育では、講義はリモート形式で行われ、各講義担当はその準備に追われる毎日であった。病理学教育の根幹をなす病理学総論および各論実習に関しては、まず4年生の各論実習は日程的に学生の通学ができなかったため、やむなく実習資料の配信と課題による評価を行った。3年生の総論実習は学生の通学が許可された後期に日程をずらし、会場を2つに分割し、アクリル板、ゴーグル、ゴム手袋などの感染防御策を徹底させたいうで実施した。医学関係における顕微鏡実習の一つの形式が確立でき、今後へとつながるものである。なお、これについては教学委員会や解剖学講座の諸先生方のお力添えなくしては成しえず、ここに感謝申し上げる次第である。附属4病院病院病理部での診断件数は、2020年4~6月次に最大90%程度まで減少となった。その時期は診断にかかる負荷は軽くなっていたが、新型コロナウイルス感染症の詳細な状況が明らかにされていなかったため、「様子見」の部分が多く、大々的に他の活動、業務へのシフトができなかったことが悔やまれる。とはいえ、各人が工夫し、研究活動の地道な継続、新たな「種まき」に時間を費やしていた。これは次年度に向けて必要な作業でもあり、現在もお続くコロナ禍における医療・研究活動の礎となるものと期待される。

本年度は学長が病理学講座担当教授を代行されるという事態であったが、新人医師3名を迎え入れることができ、池上臨床専任教授のお力添えもあり、新人の教育も順調に進んだ。また2020年8月には新たに1名の病理専門医が誕生し、診療面でも厚みを増してきている。研究面では、主要研究領域(消化管、婦人科、泌尿器科、呼吸器、脳神経、剖検)から、診療業務の合間を縫った研究活動の成果が出され、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、まさに講座全体のパワーの結晶であったと感じている。また、新人を含む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的に遂行した。中堅スタッフ数が増加したことにより、本院のみならず徐々に分院でも

屋根瓦方式での指導体制が構築されつつあることは、将来的にも明るい出来事であると感じている。

現在の医師スタッフ年齢構成は、40歳以下の医師が約7割を占めており、残り3割のベテラン医師の大半は55歳以上という構成となっている。したがって完全に「代替わり」への秒読み状態である。40歳以下の中堅・若手医師が働きやすい環境をさらに整備し、診療業務の効率化を図り、研究への時間をさらに意識的・意図的に創出していくことが次世代に向けて非常に重要であると考えられる。

研究業績

I. 原著論文

- 1) 千葉 諭, 今野なつみ, 堀口剛志. 看護師・助産師の職業帰属意識と大地震発生時における参集意識との関連 日本語版職業コミットメント尺度を用いて. 日看会論集: 看管理 2020; 50: 259-62.
- 2) Ishigaki T, Kudo S, Miyachi H, Hayashi T, Minegishi Y, Toyoshima N, Misawa M, Mori Y, Kudo T, Wakamura K, Baba T, Sawada N, Ishida F, Hamatani S. Treatment policy for colonic laterally spreading tumors based on each clinicopathologic feature of 4 subtypes: actual status of pseudo-depressed type. *Gastroenterol Endosc* 2020; 92(5): 1083-94.
- 3) Kudo S, Kouyama Y, Ogawa Y, Ichimasa K, Hamada T, Kato K, Kudo K, Masuda T, Otsu H, Misawa M, Sawada N, Sato T, Shibata T, Hamatani S, Nemoto T, Ishida F, Niida A, Miyano S, Oshima M, Ogino S, Mimori K. Depressed colorectal cancer: A new paradigm in early colorectal cancer. *Clin Trans Gastroenterol* 2020; 11(12): e00269.
- 4) 梅澤 敬, 鈴木英璃, 梅森宮加, 三春慶輔, 伊藤聡史, 廣岡信一, 九十九葉子, 沢辺元司. オーセレックスブラシを用いた液状化検体細胞診による口腔内擦過細胞診の検討 当施設における標準化に向けた取り組みと経験. *医学検査* 2020; 69(2): 152-9.
- 5) Shimamura Y, Goda K, Hirooka S, Inoue H. Observation of bilobed nucleus sign by endocytoscopy in eosinophilic esophagitis. *Gastrointest Endosc* 2021; 93(1): 259-60.
- 6) 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.
- 7) Goto K, Ishikawa M, Aizawa D, Muramatsu K, Naka M, Sugino T. Nuclear β -catenin immunorexpression in scars. *J Cutan Pathol* 2021; 48(1): 18-23.
- 8) 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.
- 9) Takada K, Yoshida M, Aizawa D, Sato J, Ono H, Sugino T. Lymphovascular invasion in early gastric cancer: impact of ancillary D2-40 and elastin staining on interobserver agreement. *Histopathology* 2020; 76(6): 888-97.
- 10) Fujiya K, Terashima M, Ohshima K, Aizawa D, Sugino T, Serizawa M, Nakamura K, Nagashima T, Hatakeyama K, Urakami K, Akiyama Y, Tsunosa Y, Kitagawa Y, Yamaguchi K. MAGEA10 expression is a predictive marker of early hepatic recurrence after curative gastrectomy for gastric and gastroesophageal junction cancer. *Gastric Cancer* 2021; 24(2): 341-51.
- 11) Yabuuchi Y, Imai K, Hotta K, Ito S, Kishida Y, Yoshida M, Kawata N, Kakushima N, Takizawa K, Ishiwatari H, Matsubayashi H, Aizawa D, Oishi T, Imai T, Ono H. Efficacy and safety of cold-snare endoscopic, idpsal resection for coloprectal adenoma, as 10 to 14 mm in size: a prospective observational study. *Gastrointest Endosc* 2020; 92(6): 1239-46.
- 12) Akiyaka M, Yamaoka M, Ohyama W, Yokoi K, Ashizuka S, Aizawa D, Ikegami M, Suzuki H, Ozaki K, Ida H, Yuza Y. Genetic profile and microsatellite instability in a case of secondary esophageal squamous cell carcinoma 12 years after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for aplastic anemia. *J Pediatr Hematol Oncol* 2020; 42(4): 302-6.
- 13) 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. *Int J Gynecol Pathol* 2021; 40(1): 65-72.
- 14) Segura SE, Hoang L, Boros M, Terinte C, Pesci A, Aviel-Ronen S, Kiyokawa T, Alvarado-Cabrero I, Oliva E, Park KJ, Soslow RA, Stolnicu S. Clinicopathologic association and prognostic value of MELF pattern in invasive endocervical adenocarcinoma (ECA) as classified by IECC. *Int J Gynecol Pathol* 2020; 39(5): 436-42.
- 15) Stolnicu S, Segura S, Parra-Herran C, Horn LC, Hoang L, Terinte C, Pesci A, Aviel-Ronen S, Kiyokawa T, Alvarado-Cabrero I, Oliva E, Soslow RA, Park KJ. Invasive stratified mucin-producing carcinoma (ISMC) of the cervix: a study on morphologic diver-

- sity. *Am J Surg Pathol* 2020; 44(7) : 873-80.
- 16) Selenica P, Alemar B, Matrai C, Talia KL, Veras E, Hussein Y, Oliva E, Beets-Tan RGH, Mikami Y, McCluggage WG, Kiyokawa T, Weigelt B, Park KJ, Murali R. Massively parallel sequencing analysis of 68 gastric-type cervical adenocarcinomas reveals mutations in cell cycle-related genes and potentially targetable mutations. *Mod Pathol* 2021; 34(6) : 1213-25. Epub 2020 Dec 14.
- 17) Park KJ, Cabrero IA, Fadare O, Hoang L, Kiyokawa T, Oliva E, Parra-Herran C, Rabban JT, Roma A, Singh N, Soslow R, Stolnicu S, Huvila J, Leung S, Gilks CB. Online training and self-assessment in the histopathologic classification of endocervical adenocarcinoma and diagnosis of pattern of invasion: evaluation of participant performance. *Int J Gynecol Pathol* 2021; 40(Suppl.1) : S14-23.
- 18) Arakawa A, Ichikawa H, Kubo T, Motoi N, Kumamoto T, Nakajima M, Yonemori K, Noguchi E, Sunami K, Shiraishi K, Kakishima H, Yoshida H, Hishiki T, Kawakubo N, Kuroda T, Kiyokawa T, Yamada K, Yanaiharu N, Takahashi K, Okamoto A, Hirabayashi S, Hasegawa D, Manabe A, Ono K, Matsuoka M, Arai Y, Togashi Y, Shibata T, Nishikawa H, Aoki K, Yamamoto N, Kohno T, Ogawa C. Vaginal transmission of cancer from mothers with cervical cancer to infants. *New Engl J Med* 2021; 384(1) : 42-50.
- 19) Kamano C, Shimizu A, Joh K, Hashiguchi A, Hisano S, Katafuchi R, Kawamura T, Japan IgA nephropathy prospective cohort Study Group. A cross-sectional study in patients with IgA nephropathy of correlations between clinical data and pathological findings at the time of renal biopsy: a Japanese prospective cohort study. *Clin Exp Nephrol* 2021; 25(5) : 509-21. Epub 2021 Feb 17.
- 20) Watanabe S, Hirono K, Aizawa T, Tsugawa K, Joh K, Imaizumi T, Tanaka H. Podocyte sphingomyelin phosphodiesterase acid-like 3b decreases among children with idiopathic nephrotic syndrome. *Clin Exp Nephrol* 2021; 25(1) : 44-51.
- 21) Haas M, Seshan SV, Barisoni L, Amann K, Bajema IM, Becker JU, Joh K, Ljubanovic D, Roberts ISD, Roelofs JJ, Sethi S, Zeng C, Jennette JC. Consensus definitions for glomerular lesions by light and electron microscopy: recommendations from a working group of the Renal Pathology Society. *Kidney Int* 2020; 98(5) : 1120-34.
- 22) Miyake M, Katayama K, Ehara T, Sado Y, Nawa S, Murata T, Mizutani Y, Joh K, Ito M, Dohi K. Collagenofibrotic Glomerulopathy. *Int Med* 2021; 30(6) : 911-5.
- 23) van Daalen EE, Wester Trejo MAC, Göçeroğlu A, Ferrario F, Joh K, Noël LH, Ogawa Y, Wilhelmus S, Ball MJ, Honsova E, Hruskova Z, Kain R, Kimura T, Kollar M, Kronbichler A, Lindhard K, Puéchal X, Salvatore S, Szpirt W, Takizawa H, Tesar V, Berden AE, Dekkers OM, Hagen EC, Oosting J, Rahmattulla C, Wolterbeek R, Bos WJ, Bruijn JA, Bajema IM. Developments in the histopathological classification of ANCA-associated glomerulonephritis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2020; 15(8) : 1103-11.

II. 総 説

- 1) 佐藤 峻, 鷹橋浩幸. 【泌尿器科診療の最新スタンダードー平成の常識は令和の非常識】腫瘍 部位別前立腺癌 病理診断 (Gleason 分類). *臨泌* 2020; 74(4) : 54-7.
- 2) 海老原央, 深澤 寧, 大村和弘. 【カラーアトラス基本から学ぶ病理組織の見方】疾患各論 病理レポートを理解するためのポイント 鼻副鼻腔疾患 好酸球性副鼻腔炎/副鼻腔真菌症/内反性乳頭腫/多発血管炎性肉芽腫症/悪性黒色腫/嗅神経芽細胞腫. *耳喉頭頸* 2021; 93(3) : 222-7.
- 3) 清川貴子. 【卵巣上皮系腫瘍 update】粘液性腫瘍. *病理と臨* 2020; 38(7) : 586-92.
- 4) Stolnicu S, Park KJ, Kiyokawa T, Oliva E, McCluggage WG, Soslow RA. Tumor typing of endocervical adenocarcinoma: contemporary review and recommendations from the International Society of Gynecological Pathologists. *Int J Gynecol Pathol* 2021; 40(Suppl.1) : S75-91.
- 5) 清川貴子. 子宮頸癌をめぐる最近の話題 組織型および進行期分類. *病理と臨* 2021; 39(1) : 81-3.

III. 症例報告

- 1) 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.
- 2) 並木宏也, 伊藤勇太, 松澤春華, 榎啓太郎, 本橋健司, 服部大樹, 田上 晋, 鈴木一史, 香取美津治, 廣岡信二, 増岡秀一, 貞岡俊一, 西脇喜一, 矢野真吾. 集中治療管理下においてコア針生検により迅速な診断が可能であった aggressive B-cell lymphoma. *臨血* 2021; 62(1) : 55-7.
- 3) 森本恵爾, 山田恭輔, 泉 明延, 大久保美紀, 嘉屋

- 隆介, 中村麻子, 原田 徹, 豊田圭子, 岡本愛光. 術前診断が困難であった異型ポリープ状腺筋症に伴う子宮体癌の1例. 関東連産婦会誌 2020; 57(4): 683-90.
- 4) Takekoshi D, Matsui Y, Akutsu T, Nishioka A, Kiritani A, Okuda K, Watanabe J, Miyagawa H, Utsumi H, Hashimoto M, Wakui H, Minagawa S, Hara H, Numata T, Noda Y, Makishima R, Ikegami M, Kawabata Y, Araya J, Kuwano K. Dasatinib-induced nonspecific interstitial pneumonia that developed 7 years after the initiation of dasatinib. *Int Med* 2020; 59(18): 2297-300.
- 5) 本間志功, 水地大輔, 田村浩一, 松田 悠, 曾 睿夫, 飯山光子, 椎尾 康, 瀧谷英樹, 江藤隆史, 岸田由紀子. 浸潤性胸腺腫の経過中に重症筋無力症, 後天性赤芽球病, 後天性無巨核急血小板減少症および紅皮症を併発し, 免疫抑制状態において日和見感染症を発症した50代男性. *通信医* 2020; 72(4): 207-15.
- 6) 戸澤法也, 丸野紗也子, 田村浩一, 植木理子, 小林裕貴, 本間志功, 松村実美子, 高野秀樹. 気腫性腎盂腎炎による急性腎機能障害で血液透析敬要し, 経過中に十二指腸潰瘍からの出血性ショックを来した80代男性. *通信医* 2020; 72(3): 148-54.
- 7) 堀 峻輔, 本間志功, 岸田由起子, 榎本悠希, 吉本昇平, 松村実美子, 高野秀樹. 低心機能を背景とした透析困難症に肺炎・肺癌を合併した90代男性. *通信医* 2020; 72(2): 107-14.
- 8) 太田博崇, 工藤安澄, 井手麻友美, 嶋田隆介, 田邊秀聡, 池崎 修, 近藤恵里, 横山政明, 田部井弘一, 山口高史, 原田 徹, 二階堂孝, 柳田 修, 高橋信一. *Streptococcus bovis* による菌血症を契機に進行大腸癌が発見された1例. *Prog Dig Endosc* 2020; 96(1): 173-5.
- 9) Ishimoto U, Kinoshita A, Koike K, Saruta M, Harada T. Punctate purpura complicated with immunoglobulin G4-related disease. *Int Med* 2021; 60(6): 867-72.
- 10) Hongo K, Harada T, Fukuro E, Kobayashi M, Ohashi T, Eto Y. Massive accumulation of globotriaosylceramide in various tissues from a Fabry patient with a high antibody titer against alpha-galactosidase A after 6 years of enzyme replacement therapy. *Mol Genet Metab Rep* 2020; 24: 100623.
- 11) 塩崎弘憲, 後町武志, 佐藤 峻, 大木一剛, 矢永勝彦. 外傷性肝細胞癌破裂に対して緊急動脈塞栓術後に待機的肝切除を施行した1例. *日外科連会誌* 2020; 45(3): 257-62.
- 12) 山本純平, 荒井千香子, 竹村大輝, 番 大和, 小山誠太, 安達 世, 荒川廣志, 赤須貴文, 星野 優, 伊藤善翔, 松本喜弘, 内山 幹, 小井戸薫雄, 高橋直人, 廣岡信一, 炭山和毅. 胃ポリープに対し *Helicobacter pylori* 除菌後に急速発育する進行胃癌を認めた1例. *Prog Dig Endosc* 2020; 96(1): 104-6.
- 13) Kiryu S, Ito Z, Ishikawa M, Akasu T, Matsumoto Y, Hirooka S, Saruta M, Koido S. Cancerous pericarditis presenting as cardiac tamponade in a 68-year-old man with pancreatic adenocarcinoma: a case report. *J Med Case Rep* 2020; 14(1): 213.
- 14) Takatsu H, Komatsu T, Fukasawa N, Fukuda T, Iguchi Y. Spontaneously changing MRI findings of primary central nervous system vasculitis: a case report. *J Clin Neurosci* 2021; 83: 125-7.
- 15) Sugimoto K, Enya T, Joh K, Miyazaki K, Miyazawa T, Ohshima R, Marutani S, Tsukasa T, Okada M. Pathophysiological clinical features of an infant with hypertension secondary to multicystic dysplastic kidney: a case report. *BMC Nephrol* 2021; 22(1): 55.
- 16) Watanabe H, Takeuchi Y, Taniuchi S, Sato H, Nakamura Y, Sasano H, Joh K. Polyclonal immunoglobulin G deposition on the tubular basement membrane in a diabetic nephropathy: a case report. *Pathol Int* 2020; 70(7): 463-9.

IV. 著 書

- 1) 清川貴子. 2章: 産婦人科疾患の病理. 鳴海善文監修, 高濱潤子, 山本和弘編. 症例から学ぶ産婦人科疾患の画像診断. 東京: メディカル・サイエンス・インターナショナル, 2020. p.18-46.
- 2) 清川貴子. 28. 卵巣・卵管. 深山正久, 森永正二郎編集主幹, 小田義直, 坂元亨字, 松野吉宏, 森谷卓也編. 外科病理学. 第5版. 東京: 文光堂, 2020. p.1143-90.
- 3) DeLair DF, Köbel M, Kiyokawa T, Shih I. I. Tumours of the ovary: Clear cell tumours: Being clear cell tumours: Clear cell cystadenoma and adenofibroma. In: WHO Classification of Tumours Editorial Board, ed. Female Genital Tumours: WHO Classification of Tumours: Vol.4. 5th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2020. p.62.
- 4) DeLair DF, Köbel M, Kiyokawa T, Shih I. I. Tumours of the ovary: Clear cell tumours: Borderline clear cell tumours: Clear cell borderline tumour. In: WHO Classification of Tumours Editorial Board, ed. Female Genital Tumours: WHO Classification of Tumours: Vol.4. 5th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2020. p.63-4.
- 5) Köbel M, Bennett JA, Cheung AN, DeLair DF, Kiyokawa T, Shih I. I. Tumours of the ovary: Clear

- cell tumours: Malignant clear cell tumours: Clear cell carcinoma. In: WHO Classification of Tumours Editorial Board, ed. Female Genital Tumours: WHO Classification of Tumours: Vol.4. 5th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2020. p.65-7.
- 6) Young RH, Stewart CJR, Kiyokawa T. 1. Tumours of the Ovary: Sex cord-stromal tumours: Pure sex cord tumours: Sex cord tumour with annular tubules. In: WHO Classification of Tumours Editorial Board, ed. Female Genital Tumours: WHO Classification of Tumours: Vol.4. 5th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2020. p.111-2.
- 7) Yemelyanova A, Nucci MR, Howitt BE, Kiyokawa T, Cao D, Khunamornpong S, Staebler AE. 1. Tumours of the Ovary: Metastases. In: WHO Classification of Tumours Editorial Board, ed. Female Genital Tumours: WHO Classification of Tumours: Vol.4. 5th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2020. p.163-7.
- 8) Parra-Herran C, Alvarado-Cabrero I, Hoang LN, Kiyokawa T, Kong CS, Park KJ, Stolnicu S, Zannoni GF. 8. Tumours of the uterine cervix: Glandular tumours and precursors: Adenocarcinomas: Adenocarcinoma, HPV-associated. In: WHO Classification of Tumours Editorial Board, ed. Female Genital Tumours: WHO Classification of Tumours: Vol.4. 5th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2020. p.367-71.
- 9) Park KJ, Hoang LN, Kiyokawa T, Kong CS, Parra-Herran C, Stolnicu S. 8. Tumours of the uterine cervix: Glandular tumours and precursors: Adenocarcinomas: Adenocarcinoma in situ, HPV-independent, of the uterine cervix. In: WHO Classification of Tumours Editorial Board, ed. Female Genital Tumours: WHO Classification of Tumours: Vol.4. 5th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2020. p.372-3.
- 10) Park KJ, Kato N, Kiyokawa T, Kong CS. 8. Tumours of the uterine cervix: Glandular tumours and precursors: Adenocarcinomas: Adenocarcinoma, HPV-independent, clear cell type. In: WHO Classification of Tumours Editorial Board, ed. Female Genital Tumours: WHO Classification of Tumours: Vol.4. 5th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2020. p.376-7.
- 11) Longacre TA, Kiyokawa T, Kong CS. 9. Tumours of the vagina: Epithelial tumours: Glandular tumours: Adenocarcinoma, HPV-associated. In: WHO Classification of Tumours Editorial Board, ed. Female Genital Tumours: WHO Classification of Tumours: Vol.4. 5th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2020. p.407.
- 12) Kiyokawa T, Shen D, Fadare O. 15. Metastases: Metastases to the lower female genital tract. In: WHO Classification of Tumours Editorial Board, ed. Female Genital Tumours: WHO Classification of Tumours: Vol.4. 5th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2020. p.540-2.
- 13) 城 謙輔, 原 重雄. ジョーシキ！腎病理診断エッセンシャル. 東京：南山堂，2020.

V. 研究費

- 1) 会澤大介. pT4a 大腸癌の垂直割による深達度診断制度と長期予後の検討. 東京慈恵会医科大学研究奨励費. 2020 年度

VIII. その他

- 1) 岩本雅美. (教育プログラム C-6: 卵巣の境界悪性腫瘍・胚細胞腫瘍・性索間質性腫瘍の治療) 卵巣の境界悪性腫瘍・胚細胞腫瘍・性索間質性腫瘍の診断・治療. 第 62 回日本婦人科腫瘍学会学術講演会. WEB 開催. 1～2 月.
- 2) 加島涼子, 菊地 亮, 深澤 寧, 三宅美佐代, 佐藤 峻, 池上雅博, 鷹橋浩幸, 清川貴子. 女性における Low-grade appendiceal mucinous neoplasm (LAMN) の臨床病理学的検討. 第 109 回日本病理学会総会. オンライン総会 (WEB 開催), 4 月. [日病理会誌 2020; 109(1): 374]
- 3) 三宅美佐代, 加島涼子, 深澤 寧, 佐藤 峻, 野村 浩一, 池上雅博, 鷹橋浩幸, 清川貴子. 卵巣奇形腫関連粘液性腫瘍 30 例の臨床病理学的検討. 第 109 回日本病理学会総会. オンライン総会 (WEB 開催), 4 月. [日病理会誌 2020; 109(1): 374-5]
- 4) 福田由美子, 深澤 寧, 会澤大介, 鷹橋浩幸, 池上雅博. 進行大腸癌における神経周囲侵襲の免疫組織化学的検索とその病理学的意義. 第 109 回日本病理学会総会. オンライン総会 (WEB 開催), 4 月. [日病理会誌 2020; 109(1): 429]
- 5) 土井紀輝, 石川義典, 嶋田和明, 安形清彦, 成松 久, 平岡伸介. 腺癌における O 結合型糖鎖の臨床病理学的意義に関する検討. 第 109 回日本病理学会総会. オンライン総会 (WEB 開催), 4 月. [日病理会誌 2020; 109(1): 354]
- 6) 佐藤 峻, 木村高弘, 大沼 源, 鷹橋浩幸. グリソンスコア 3 + 4 = 7 の中間リスク前立腺癌における術後病理所見予測因子の検討. 第 109 回日本病理学会総会. オンライン総会 (WEB 開催), 4 月. [日病理会誌 2020; 109(1): 443-4]

- 7) 深澤 寧, 福田隆浩. (ポスター) プロサポシン欠損病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. 第 61 回日本神経病理学会総会学術研究会. WEB 開催, 10 月.
- 8) 会澤大介, 大石琢磨, 杉野 隆. 当院手術された pT4a 大腸癌 44 例を用いた正確な診断方法の検討. 第 109 回日本病理学会総会. オンライン総会(WEB 開催), 4 月. [日病理会誌 2020;109(1):429]
- 9) Kiyokawa T. (Slide Seminar11: Gynaecological Pathology) Update on rare non-epithelial ovarian tumours. Case 4. 32nd Congress of the ESP (European Society of Pathology) and XXXIII International Congress of IAP (International Academy of Pathology). Online, Dec.
- 10) 城 謙輔, 橋口明典, 久野 敏, 清水 章. IgA 腎症の組織学的重症度分類に関する亜型分類 (A/C) のエビデンスに関する前向き多施設共同研究. 第 109 回日本病理学会総会. オンライン総会 (WEB 開催), 4 月. [日病理会誌 2020;109(1):291]

ウイルス学講座

講座担当教授：近藤 一博 ウイルス学，分子生物学
講 師：小林 伸行 ウイルス学，精神医学

教育・研究概要

I. 教育概要

1. 医学科講義・実習

3年次学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コマの実習を行い、ユニット「感染・免疫テュートリアル」でウイルス学に関する演習を行った。講義、実習、演習を通して、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。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。なお、今年度は新型コロナウイルス感染の影響により、講義や演習はオンラインで行い、実習のみ対面で行った。

2. 看護学科講義

ウイルス学の講義を6コマ担当した。

3. 看護学校講義

慈恵看護専門学校においてウイルス学の講義を16コマ担当した。

II. 研究概要

疲労や疲労によってもたらされるうつ病などの疾患は社会的に大きな問題となっている。ウイルス学講座では、これらの問題に対し、ヘルペスウイルスの研究を通して解決することを目的としている。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。

1. うつ病の原因遺伝子の発見：ヒトヘルペスウイルス6 (HHV-6) SITH-1によるうつ病発症ウイルスが精神疾患の原因となるという説は、1980年代から存在する。その内容は、ヒトの脳内で潜伏感染などの状態で共生するウイルスが、脳炎などの急性疾患は生じず、脳の高次機能に影響を与えることによって、精神疾患や脳神経疾患を生じるというものである。これまでに、多くのウイルスが原因ウイルス候補とされたが、科学的に証明された例はなかった。その主な理由は、脳内で共生ウイルスが産生している病原因子が発見されていなかったことにある。今回、我々は、これらの問題点を克服するために、HHV-6が脳での潜伏感染時に産生する病原タンパク質 SITH-1 を同定し、これを解析することで、うつ病との関係を明らかにした。

HHV-6は突発性発疹の原因ウイルスで、小児期にはほぼ100%のヒトに感染した後、血液中のマクロファージで一生涯、潜伏感染する。また、その一部は、嗅球のアストロサイトにおいても潜伏感染を成立させる。潜伏感染状態においては、ウイルスは増殖せず、潜伏感染の維持に必要な少数のタンパク質しか産生しない。まず我々は、HHV-6がアストロサイトでの潜伏感染時に産生するタンパク質 SITH-1 を発見した。SITH-1は細胞のタンパク質であるcalcium modulating ligand (CAML) と結合して細胞内へのカルシウム流入を促進した。SITH-1をマウスの嗅球で産生させたところ、嗅球のアポトーシスや海馬の神経新生低下が生じ、視床下部-下垂体-副腎系 (HPA axis) の亢進が生じ、うつ病様行動を呈した。

うつ病患者とSITH-1との関係を検討するために、カルシウム流入活性を持つ、SITH-1とCAMLの結合物に対する抗体を測定した。その結果、うつ病患者は有意に高いSITH-1抗体価を示した。陽性率は、うつ病患者で79.8%、健常人で24.4%、オッズ比は12.2であり、SITH-1が非常に大きな効果を高頻度でおよぼす因子であることがわかった。これらのことから、嗅球に潜伏感染しているHHV-6は、SITH-1を産生し、カルシウム流入を亢進させることで嗅球のアポトーシスを誘導し、HPA axisを亢進させることでストレスの影響を増幅し、ストレスが関係するうつ病の発症リスクを著しく高めると考えられる。

2. 大うつ病における血液中炎症性サイトカイン抑制因子の影響

うつ病は抑うつ気分、興味関心の低下や易疲労感を主症状とし、我が国における生涯有病率は7.5%

と報告された。うつ病の生物学的原因は明らかにされていないが、近年、うつ病は脳内炎症や免疫と関連することが多数報告されている。一方、血液中の炎症性サイトカインに関しては、否定する報告もあり、コンセンサスを得るには至っていない。また、急性疲労においては、炎症性サイトカインが関与することが知られる。そこで、本研究では、疲労症状に着目し、うつ病患者において、血液中の炎症性因子や酸化ストレスの特徴を明らかにし、うつ病の成因を明らかにすることを目的とする。

附属病院、柏病院ならびにあいらの森ホスピタル精神科を受診した大うつ病患者（MDD, n=36）及びこれらの病院でリクルートした健常人（NC, n=30）を対象とした。血液を採取し、血液中炎症性サイトカイン濃度ならびに血液中炎症性サイトカインおよび酸化ストレス関連因子のmRNAを測定した。また、うつ症状の評価はMontgomery Åsberg Depression Rating Scale（MADRS）にて、精神科専門医が行った。なお、本研究は倫理委員会の承認を得て行った。

MDDにおける血液中インターロイキン（IL-） 1β ならびにIL-6はNCと比較し、上昇を認めず、有意な低下を認めた。また、IL- 1β mRNA、IL-6 mRNAは両者で有意な差を認めなかった。しかし、炎症性サイトカイン抑制因子である suppressor of cytokine signaling（SOCS）1 mRNAならびにSOCS2 mRNAはMDDでNCと比較して有意な低下を認めた。SOCS3 mRNAは両者で有意な差を認めなかった。一方、酸化ストレスマーカーであるHMOX-1 mRNAはMDDでNCと比較して有意な上昇を認めた。

本研究におけるMDDでは炎症性サイトカインの有意な上昇を認めなかった。しかし、炎症性サイトカインの抑制因子であるSOCS1、SOCS2の低下および酸化ストレスの上昇を認めた。そのため、MDDでは酸化ストレスの上昇とともに、炎症性サイトカインの上昇が引き起こされやすいことが病態として考えられた。これらの変化がうつ病の成因や易疲労感に関連することが示唆された。

3. ビタミンB1（VB1）不足が疲労感および心臓に与える影響

疲労回復成分として知られているVB1は、白米を主食とする日本人にとって現在でも不足しがちな成分である。VB1が不足すると食欲不振、疲労感（倦怠感）などの症状を呈することが知られており、欠乏状態が強くなると神経症状、心不全などが引き起こされるようになる。これらの症状の原因はエネル

ギー不足だと考えられているが、そのメカニズムは不明なままである。

我々はこれまでに、真核生物翻訳開始因子 2α （eIF 2α ：eukaryotic Initiation Factor 2α ）のリン酸化が日常生活で生じる疲労に大きく関係することを示してきた。今回はこれらの知見をもとに、VB1が疲労感および心不全に関与する分子メカニズムを明らかにすることを目的とした。

VB1欠乏食を4週間摂取させたVB1欠乏食マウスに24時間不眠の疲労刺激を与え、肝臓および心臓における疲労関連因子の遺伝子発現を解析した。

VB1欠乏食マウスの肝臓では、統合的ストレス応答（ISR）が上昇し、炎症性サイトカインが上昇していた。このため、強い疲労感が生じると考えられる。一方、VB1欠乏食マウスは、疲労負荷前の心臓においても酸化ストレスが上昇し、eIF 2α リン酸化代理マーカーであるATF4の遺伝子発現も有意に上昇していた。さらにVB1欠乏食マウスに疲労負荷を与えると、酸化ストレスだけではなくERストレスも誘導されることが示された。心不全は、酸化ストレスの増強によってERストレスが誘導されることで引き起こされるとの報告があり、実際の心不全患者の心臓でもGRP78の増加が報告されている。

VB1欠乏食マウスで観察された心臓の遺伝子発現プロファイルは、VB1欠乏症で観察される心不全のメカニズムの一部を示すと考えられる。

「点検・評価・改善」

1. 教育

今年度は新型コロナウイルス感染の影響により、講義や演習はオンラインで行い、実習のみ対面で行うこととなった。学習に与える悪影響が心配されたが、出席率や課題の評価などによる習熟度評価では、むしろ例年よりも好成績であった。このことは、オンライン学習が落ち着いて繰り返し学習できるために、意外に学習効果があることを示すとともに、新型コロナウイルスによってクラブ活動が制限され、学生が多くの時間を学習にあてたことも一因であったと考えられる。

2. 研究など

本年度は、HHV-6の潜伏感染SITH-1がうつ病の重要な原因となるという研究結果を論文発表し、各種マスコミで大きなニュースとして取り上げられた。今後は、これをきっかけに、疲労、ストレス、うつ病の研究にさらなる発展が期待できると考えられる。

改善点としては、教育に関しては、新型コロナウイルスの影響下で実用化されたオンラインによる教育とこれまでの対面教育の長所を取り入れた教育形態を進展させる。研究に関しては、これまでの知見やノウハウを有機的に結びつけることで、新型コロナウイルスによる遅れを取り戻すよう努力する。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Kobayashi N, Arihiro S, Shimada K, Hoshino A, Saijo H, Oka N, Saruta M, Kondo K. Activating transcription factor 3 (ATF3) as a perspective biomarker of Crohn's disease. *Eur J Inflamm* 2020; 18: 1-8.
 - 2) Kobayashi N, Oka N, Takahashi M, Shimada K, Ishii A, Tatebayashi Y, Shigeta M, Yanagisawa H, Kondo K. Human herpesvirus 6B greatly increases risk of depression by activating hypothalamic-pituitary-adrenal axis during latent phase of infection. *iScience* 2020; 23(6) : 101187.
 - 3) Kobayashi N, Shinagawa S, Niimura H, Kida H, Nagata T, Tagai K, Shimada K, Oka N, Shikimoto R, Noda Y, Nakajima S, Mimura M, Shigeta M, Kondo K. Increased blood COASY DNA methylation levels a potential biomarker for early pathology of Alzheimer's disease. *Sci Rep* 2020; 10(1) : 12217.
 - 4) Shimada K, Kobayashi N, Oka N, Takahashi M, Kondo K. Cooperative activation of the human herpesvirus 6B U79/80 early gene promoter by immediate-early proteins IE1B and IE2B. *Microbiol Immunol* 2020; 64(11) : 747-61.
- の克服を目指してー。第16回日本疲労学会総会・学術集会。神戸, 11月。(ハイブリッド開催) [日疲労学会誌 2020; 16(1) : 27]
- 2) 小林伸行, 岡直美, 近藤一博. (口頭) 大うつ病における血液中炎症性サイトカイン抑制因子の影響。第16回日本疲労学会総会・学術集会。神戸, 11月。(ハイブリッド開催) [日疲労学会誌 2020; 16(1) : 61]
 - 3) 岡直美, 小林伸行, 石井 梓, 近藤一博. (口頭) ビタミンB1不足が疲労感および心臓に与える影響。第16回日本疲労学会総会・学術集会。神戸, 11月。(ハイブリッド開催) [日疲労学会誌 2020; 16(1) : 72]
 - 4) 岡直美, 小林伸行, 石井 梓, 近藤一博. (口頭) 身体疲労回復機能を持つ食品成分のスクリーニング。第16回日本疲労学会総会・学術集会。神戸, 11月。(ハイブリッド開催) [日疲労学会誌 2020; 16(1) : 73]
 - 5) 小林伸行. (シンポジウム 64 : アルツハイマー病における神経精神症状の生物学的研究の新たな展開) アルツハイマー病における神経精神症状の生物学的指標の最新知見。第116回日本精神神経学会学術総会。WEB開催, 9月。[精神誌 2020; 特別号 : S408]
 - 6) 小林伸行, 品川俊一郎, 永田智行, 互 健二, 嶋田和也, 石井 梓, 岡直美, 繁田雅弘, 近藤一博. (ポスター) アルツハイマー病におけるDNAメチル化量の変化。第134回成医会総会。東京, 10月。

II. 総 説

- 1) 小林伸行, 近藤一博. ヘルペスウイルスを利用した疲労の客観的評価法。日疲労学会誌 2019; 14(2) : 10-5.

V. 研究費

- 1) 近藤一博. うつ病リスクの低減を目的とした脳疲労の発生・回復メカニズムの解明。科学研究費助成事業・基盤研究 (B)。2019~2021年度。
- 2) 嶋田和也. 先天性サイトメガロウイルス感染症発症機序の解明と治療・予防法の研究開発基盤の確立。科学研究費助成事業・基盤研究 (C)。2019~2021年度。
- 3) 岡直美. 脳に潜伏するウイルスがストレスレジリエンスに影響を及ぼす機構の解明。科学研究費助成事業・基盤研究 (C)。2019~2021年度。

VIII. その他

- 1) 近藤一博. (特別講演2) 労働疲労の科学ーうつ病

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：田嶋重紀子 細菌学, 分子生物学
講 師：奥田 賢一 細菌学, 応用微生物学

教育・研究概要

I. 新規肺炎球菌ワクチンの感染防御効果および免疫学的機序の解析

肺炎球菌は市中肺炎および医療・介護関連肺炎の主な起因菌であり、特に5歳未満小児および65歳以上成人において菌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100種類の血清型に分類され、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。小児における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新規ワクチンの開発が求められている。肺炎球菌の蛋白抗原と糖脂質アジュバントを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。新規ワクチンは血清型に依存しない幅広い肺炎球菌感染防御効果をもたらすことが示唆された。また、本ワクチンのマウスへの接種後早期に、特徴的なリンパ球が出現し、抗体産生を増強する役割を担うことが示唆された。

II. 成人の IPD 由来菌株の細菌学的解析

本邦では65歳以上成人には23価肺炎球菌ポリサッカライドワクチン (PPSV23)、小児には13価肺炎球菌結合型ワクチン (PCV13) が定期接種されている。国立感染症研究所の常博士とともに、成人の 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。2014年から2019年に成人 IPD 症例から分離された1932株の PspA の clade 解析を行い、clade 分布の年次推移を解析した。その結果、clade 1 の減少および clade 2 の増加を認

めた。また、PCV13 や PPSV23 に含まれる血清型では、clade 1 と 3 が大部分を占めるのに対し、PCV13 や PPSV23 に含まれない非ワクチン血清型では、clade 1~4 に分布を認めることを明らかにした。また、2014年から2019年まで、一貫して96%以上の菌株が clade 1~4 であることを明らかにした。今後の PspA ワクチンの開発に有用となる知見が得られた。

III. ユニバーサル肺炎球菌ワクチンの開発

小児での肺炎球菌結合型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、小児および成人において非ワクチン血清型による IPD が増加している (血清型置換)。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、PspA をワクチン抗原とした新規肺炎球菌ワクチンの開発に産学連携で取り組んだ。本研究での解析の結果、本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、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た。本研究結果が評価され、AMED 医療分野研究成果展開事業のパンフレットに研究内容が紹介された (<https://www.amed.go.jp/content/000075685.pdf>)。

IV. メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) に有効な薬剤耐性抑制剤のスクリーニング

MRSA は院内感染における主要な原因菌であり、敗血症や創部感染などの重篤な感染症を引き起こす。MRSA は *mecA* 遺伝子の獲得により β -ラクタム系抗菌薬に耐性を示すため、本菌による感染症はしばしば治療に難渋する。我々は大規模な化合物スクリーニングにより MRSA の β -ラクタム系抗菌薬に対する耐性を抑制する薬剤耐性抑制剤を取得することを試みた。 β -ラクタム系抗菌薬と薬剤耐性抑制剤を併用することにより、新たな MRSA の制御法の開発が期待される。まず、ハイスループットスクリーニングを行うためのアッセイ系を確立し、東京大学創薬機構が保有する化合物ライブラリーを対象に化合物スクリーニングを実施した。これまでに約6万化合物のスクリーニングを完了しており、MRSA に対して高い薬剤耐性抑制効果を示す compound A の取得に成功した。Compound A は MRSA のオキサシリン感受性を最大で16倍向上させることが明らかとなった。今後は compound A の分子作用機序について明らかにする予定である。

V. 細菌のストレス応答と非増殖型への移行の解析
病原細菌を含む多くの細菌は、ストレス暴露（栄養飢餓、抗菌剤等）により、生きているが増殖できない状態になることが知られているがその機構については不明である。これらの細菌は、通常の培養検査法では検出されない可能性があること、また実験的に何らかの刺激で増殖可能な状態に戻る例も報告されているため感染源となって臨床問題となりうる。腸管出血性大腸菌を含むいくつかのグラム陰性菌を用いて、ストレス暴露により非増殖状態に移行する機構を明らかにした。この知見を基に培養法を開発し、通常の培養法では検出できなかった非増殖状態の腸管出血性大腸菌を、臨床検体から分離培養することができた。さらに、動物モデルにおいてこれらの細菌が病原性を発揮し、感染を引き起こすことが判明した。

VI. 常在細菌による病原細菌の増殖抑制

宿主は病原体の感染を防ぐために、上皮細胞による物理的バリア、抗菌酵素・抗菌ペプチドや脂肪酸による化学的バリア、常在細菌叢による微生物学的バリアを有する。脂肪酸は、抗菌作用を持つことが知られているが、その作用は高濃度において見られることが多く、また常在細菌への作用はまだよくわかっていない。常在細菌に対する脂肪酸の作用を検討したところ、殺菌作用を示さない低濃度の脂肪酸が、常在細菌に作用して、病原細菌（黄色ブドウ球菌）の増殖を抑制することを見出した。このことから常在細菌と宿主因子が協調して病原細菌の定着を防いでいる可能性が示唆された。

VII. RNA はバイオフィルムの構成成分である

黄色ブドウ球菌は、高いバイオフィルム形成能を有するため、カテーテルなど人工物の表面にバイオフィルムを形成し、難治性感染症の原因となる。この感染症に対する予防・治療法の開発には、バイオフィルム形成の分子基盤の解明が重要である。黄色ブドウ球菌のバイオフィルムの構成成分は、icaAD-BC 遺伝子群により産生される多糖、分泌タンパク質や細胞質や細胞壁に局在するタンパク質、溶菌で放出される DNA などが報告されている。本研究では MRSA の臨床分離株を用いて、RNA も構成成分の一つであることを見出し、その特性を解析した。バイオフィルムの 3 次元構造の観察や構成成分の相互作用解析の結果、RNA は多糖と結合しバイオフィルム内に取り込まれていた。また、ヒト血液から抽出した RNA でもバイオフィルム形成が促進し

た。さらに、多糖非産性のコアグラウゼ陰性ブドウ球菌に icaADBC をプラスミドで相補すると、RNA に依存的なバイオフィルムを形成した。以上から、RNA は黄色ブドウ球菌に限らずバイオフィルムの主要な成分である可能性が示唆された。

「点検・評価・改善」

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」、「免疫と生体防御」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、107 名を 18 班に分け、9 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 4 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 4 名受け入れ研究指導を行った。指導した医学科生が成医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（西新橋校）1 年次学生に感染と免疫、柏看護専門学校 1 年次学生に微生物学の講義を行った。

大学院教育では、医学研究科医学系専攻博士課程の大学院生 1 名の研究指導を行った。

2. 研究について

昨年度に引き続き、基礎細菌学的研究、感染免疫学的研究およ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、感染症科、リハビリテーション科、整形外科、総合医科学研究センター等）および学外の研究機関（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、肺炎球菌タンパクおよび抗体産生に関する研究、バイオフィルム形成に関与するタンパク質の機能に関する研究、炎症の病態解明に関する研究等に関して、合計 4 報の英文原著論文を発表した。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、科学研究費助成事業、JST ERA-TO、厚生労働科学研究費補助金、各種財団助成金および学内の競争的研究費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) Morino S, Kitagami E, Nakayama H, Koizumi Y, Tanaka-Taya K, Kinjo Y, Oishi K. Seroepidemiological analysis of anti-pneumococcal surface protein A (PspA) immunoglobulin G by clades in Japanese population. *Vaccine* 2020; 38(47): 7479-84.
- 2) Yokoyama M, Kimura MY, Ito T, Hayashizaki K, Endo Y, Wang Y, Yagi R, Nakagawa T, Kato N, Matsubara H, Nakayama T. Myosin light chain 9/12 regulates the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Front Immunol* 2021; 11: 594297.
- 3) Sugimoto S, Yamanaka K, Niwa T, Terasawa Y, Kinjo Y, Mizunoe Y, Ogura T. Hierarchical model for the role of J-domain proteins in distinct cellular functions. *J Mol Biol* 2021; 433(3): 166750.
- 4) Chang B, Kinjo Y, Morita M, Tamura K, Watanabe H, Tanabe Y, Kuronuma K, Fujita J, Oshima K, Maruyama T, Abe S, Kasahara K, Nishi J, Kubota T, Ohnishi M, Suga S, Oishi K, the Adult IPD Study Group. Distribution and variation of serotypes and pneumococcal surface protein A. *Front Cell Infect Microbiol* 2021; 11: 617573.

II. 総説

- 1) Hoshina T, Aonuma H, Ote M, Sakurai T, Saiki E, Kinjo Y, Kondo K, Okabe M, Kanuka H. Intensive diagnostic management of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in academic settings in Japan: challenge and future. *Inflamm Regen* 2020; 40: 38.
- 2) 杉本真也. 【ERATO 野村集団微生物制御プロジェクトについて～細菌の集団形成と社会性の創発～（前編）】バイオフィルムの形成メカニズムの理解と制御. *生物工会誌* 2020; 98(6): 300-4.

IV. 著書

- 1) 金城雄樹. 第Ⅲ編：細菌学各論 第11章：グラム陽性球菌 C. グラム陽性偏性嫌気性球菌. 神谷 茂監修, 錫谷達夫, 松本哲哉編. 標準微生物学. 第14版. 東京：医学書院, 2021. p.144-5.
- 2) 金城雄樹. 第Ⅲ編：細菌学各論 第19章：アクチノバクテリア門 C. アクチノミセス属（放線菌属）, D. ノカルジア属, E. その他のアクチノバクテリア門. 神谷 茂監修, 錫谷達夫, 松本哲哉編. 標準微生物学.

第14版. 東京：医学書院, 2021. p.259-63.

- 3) 金城雄樹. 第Ⅷ編：微生物学の臨床への応用 第45章：敗血症の病態. 神谷 茂監修, 錫谷達夫, 松本哲哉編. 標準微生物学. 第14版. 東京：医学書院, 2021. p.603-5.

V. 研究費

- 1) 金城雄樹. 抑制性受容体を介する免疫抑制に着目した播種性カンジダ症の病態解明及び法の開発. 科学研究費助成事業・挑戦的研究（萌芽）. 2018～2020年度.
- 2) 金城雄樹. 新規肺炎球菌ワクチンのNKT細胞を介する抗体産生誘導及び感染防御の持続機構の解明. 科学研究費助成事業・基盤研究（B）. 2019～2021年度.
- 3) 金城雄樹. バイオフィルム形成機構の解明及び制御法の開発. 大山健康財団第45回学術研究助成金. 2018年度～継続中.
- 4) 金城雄樹, 杉本真也. アミロイド前駆体分解酵素の機能と分子進化の解明. 東京慈恵会医科大学戦略的重点配分研究費. 2020年度～継続中.
- 5) 金城雄樹. 抗体産生及び細菌感染防御効果の持続をもたらす免疫学的機構の解明. 三共生命科学振興財団2019年度研究助成金. 2019～2020年度.
- 6) 金城雄樹. 予防医学としてのビタミンDの免疫及び感染防御作用. 上原生命科学記念財団研究助成金. 2019年度～継続中.
- 7) 田嶋亜紀子. バイオフィルム離脱細菌の解析と治療への応用. 科学研究費助成事業・基盤研究（C）. 2018～2020年度.
- 8) 杉本真也. 大気圧走査電子顕微鏡（ASEM）を用いた複合微生物集団の構造と機能の統合的理解. ERA-TO・戦略的創造研究推進事業. 2017～2021年度（期間延長）.
- 9) 杉本真也. アミロイド性バイオフィルムのマトリクス形成制御. 科学研究費助成事業・国際共同研究加速基金（国際共同研究強化（A））. 2019～2021年度.
- 10) 杉本真也. アミロイドーシスの発症を誘導する腸内細菌由来機能性アミロイドの探索. 科学研究費助成事業・挑戦的研究（萌芽）. 2020～2022年度.
- 11) 杉本真也. バイオフィルム形成における菌体外マトリクス成分のムーンライト機能の解明. 科学研究費助成事業・基盤研究（B）. 2020～2023年度.
- 12) 杉本真也. バイオフィルムの透明化ライブイメージング法の開発. 住友財団2019年度基礎科学研究助成. 2019年度～継続中.
- 13) 杉本真也. 分子シャペロンによる菌体外アミロイド線維形成タンパク質の品質管理機構. 熊本大学発生病学研究所・旅費支援. 2020年度.
- 14) 奥田賢一. 細胞壁ターンオーバーを介した黄色ブドウ球菌の薬剤耐性と抵抗性の包括的制御. 科学研究費

助成事業・基盤研究 (C)。2019～2021 年度。

- 15) 奥田賢一。低分子化合物によるバイオフィーム感染症制御法の開発。AMED・橋渡し研究戦略的推進プログラム。2019～2020 年度。
- 16) 奥田賢一。細胞壁ターンオーバーを標的とした MRSA 薬剤耐性改変剤の開発。武田科学振興財団研究助成金。2018 年度～継続中。
- 17) 千葉明生。納豆菌を活用した病原細菌の制御法の開発。科学研究費助成事業・若手研究。2018～2020 年度。
- 18) 千葉明生。グルコース誘導体による黄色ブドウ球菌感染症の治療法の開発。科学研究費助成事業・若手研究。2020～2021 年度。
- 19) 林崎浩史。感染免疫応答における骨髄局在性 uncommitted NKT 細胞の機能解明。科学研究費助成事業・若手研究。2019～2020 年度。
- 20) 上井康寛。ワクチンによる抗体産生誘導及び肺炎球菌感染防御機構の解析。東京慈恵会医科大学大学院研究助成金。2020 年度。

VI. 特 許

- 1) 杉本真也、金城雄樹。バイオフィームの透明化試薬、及び、その透明化試薬を使用するバイオフィームの観察方法。PCT/JP2021/7149。2021 年。
- 2) 野村暢彦、久能 樹、ウタダシンイチアンドリュウ、山本達也、小野絵理香、杉本真也、金城雄樹。フィラメントの製造方法及びフィラメント。特願 2020-092630。2020 年。

VII. 賞

- 1) 奥田賢一。第 12 回東日本支部支部長賞 (基礎)。日本化学療法学会。トランスグリコシラーゼ遺伝子の欠損は *mecA* 非依存的にメチシリン耐性黄色ブドウ球菌の β -ラクタム感性化を誘導する。2020 年 12 月。
- 2) 花輪 和、米本圭吾、千葉明生、斎藤 充、丸毛啓史、杉本真也、金城雄樹。第 137 回成医会総会成医会優秀ポスター発表賞。東京慈恵会医科大学。細胞壁アンカータンパク質 SasG は A ドメインと LPXTG モチーフを介して黄色ブドウ球菌のバイオフィーム形成を促進する。2020 年 10 月。

VIII. その他

- 1) 金城雄樹、明田幸宏、大石和徳。(シンポジウム 21: 肺炎球菌ワクチン戦略を考えるー多糖体ワクチンと蛋白結合型ワクチンの特徴と使い分けー) 次世代肺炎球菌ワクチン。第 94 回日本感染症学会総会・学術講演会。東京、8 月。
- 2) 金城雄樹、明田幸宏、大石和徳。(シンポジウム 26: インフルエンザと肺炎球菌感染症ーなぜ重症化するのか、どうやって防ぐかー) 肺炎球菌蛋白ワクチン

によるインフルエンザ続発性肺炎球菌感染防御。第 94 回日本感染症学会総会・学術講演会。東京、8 月。

- 3) 杉本真也、金城雄樹。(口頭) 細胞外小胞を介した大腸菌の生体防御機構。第 31 回日本生体防御学会学術総会。熊本、9 月。
- 4) 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) 新規肺炎球菌ワクチンの免疫学的作用機序の解析。第 31 回日本生体防御学会学術総会。熊本、9 月。
- 5) 杉本真也、金城雄樹。(シンポジウム 3: 人工物感染における保存的治療) バイオフィーム感染症の制圧に向けた基礎研究と応用展開。第 69 回日本感染症学会東日本地方会学術集会・第 67 回日本化学療法学会東日本支部総会合同学会。東京、10 月。(オンライン)
- 6) 金城雄樹、宮崎義継。(ミニシンポジウム 2: ワクチンを科学する) ワクチンによる免疫応答の基礎的解説。第 69 回日本感染症学会東日本地方会学術集会・第 67 回日本化学療法学会東日本支部総会合同学会。東京、10 月。(オンライン)
- 7) 奥田賢一、金城雄樹。トランスグリコシラーゼ遺伝子の欠損は *mecA* 非依存的にメチシリン耐性黄色ブドウ球菌の β -ラクタム感性化を誘導する。(口頭) 第 69 回日本感染症学会東日本地方会学術集会・第 67 回日本化学療法学会東日本支部総会合同学会。東京、10 月。(オンライン)
- 8) 花輪 和、米本圭吾、千葉明生、斎藤 充、丸毛啓史、杉本真也、金城雄樹。(ポスター) 細胞壁アンカータンパク質 SasG は A ドメインと LPXTG モチーフを介して黄色ブドウ球菌のバイオフィーム形成を促進する。第 137 回成医会総会。東京、10 月。
- 9) 金城雄樹。(ワークショップ 1: ワクチン開発を進めるきっかけとなった細菌学・免疫学研究) 細菌学研究・感染免疫研究の知見に基づくワクチン開発。第 94 回日本細菌学会総会。オンライン、3 月。
- 10) 千葉明生、馬場有夢、杉本真也、金城雄樹。(口頭) 黄色ブドウ球菌のバイオフィームにおける細胞外 RNA の性状。第 94 回日本細菌学会総会。オンライン、3 月。

熱帯医学講座

講座担当教授：嘉糠 洋陸	衛生動物学，寄生虫学
教授：石渡 賢治	寄生虫免疫学
講師：青沼 宏佳	衛生動物学，寄生虫学
講師：大手 学	衛生動物学

教育・研究概要

I. 芽殖孤虫の形態学的特徴とその遺伝子背景

芽殖孤虫症は条虫の幼虫形による極めて稀な寄生虫症であるが、ほとんどの例で致死的な経過をとる。その要因の一つに皮膚をはじめとする臓器で無分別に出芽するように増殖することがあげられる。その形態には、盛んに出芽しているものと出芽のみられない増殖度の低いものがあり、前者をメデューサ型、後者をワサビ型と称している。この2形の組織学的比較を行ったところ、メデューサ型は芽殖孤虫に特徴的な間充組織腔のほとんどが内容物によって充満していること、核の凝集が頻繁に観察されること、さらに条虫の幼虫形に特徴的な石灰小体が豊富に存在することを認めた。石灰正体には宿主補体タンパクの消費、栄養源など様々な機能が知られている。核の凝集は幹細胞を含む出芽部分ではないかと考えられる。一方、ワサビ型では間充組織腔の多くが内容物を含まず空胞であり、核の凝集は稀にしか観察されず、石灰小体は必ずしも豊富ではなかった。共同研究先の宮崎大学のグループによる遺伝子解析では、メデューサ型では特定のタンパク分解酵素、がん関連遺伝子の発現が大きく上昇していた。とくに、メデューサ型での発現量がワサビ型の200倍を超える遺伝子には細胞外基質分解酵素、アセチルコリンエステラーゼ、芽殖孤虫にのみ見出される機能不明の分泌性タンパクファミリーを認めた。これらの結果は、盛んに出芽する孤虫の活発度を形態学的に確認すると同時に、宿主に対する病原性因子の存在を示唆するものとして興味深い。今後は、増殖因子の特定と、もう一つの致死性要因である転移に絡めた解析を実施する予定である。

II. 新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) 検出のための RT-LAMP およびマイクロ流路チップの開発

新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) は、2020年に急速に感染拡大し世界的流行であるパン

デミックを引き起こした新興感染症である。原因ウイルスは SARS-CoV-2 であり、確定診断は主に RT-qPCR 法等によるウイルス遺伝子増幅検査による。患者の治療および感染拡大の防止には、SARS-CoV-2 を迅速かつ正確に検出することが必要不可欠である。SARS-CoV-2 は RNA ウイルスであることから、遺伝子検査においては RNA の抽出、cDNA 合成、qPCR の3ステップが必要となる。このことが RT-qPCR 検査に高度な技術と時間を要する原因であり、より迅速・簡便に診断が可能な方法の開発が喫緊の課題であった。

本研究では、SARS-CoV-2 を対象とし迅速簡便な遺伝子検出が可能な、マイクロ流路チップを用いた検査法を開発した。ウイルス遺伝子の検出方法には等温遺伝子増幅法である RT-LAMP 法を用い、酵素・プライマー等試薬をマイクロ流路チップ内部に搭載することにより、検体を投入して一定時間保温するだけで判定が可能なシステムを確立した。まず、SARS-CoV-2 RNA を用い、検査チューブ内での反応による検出結果の検証と評価を繰り返すことにより、プライマーセットおよび反応条件を最適化した。次に、これらをマイクロ流路チップでの検出に適用して再検証することにより最適条件を決定し、チップによるウイルス検出のためのプロトコルを作成した。さらに、開発した SARS-CoV-2 検出マイクロ流路チップ型 RT-LAMP について、臨床検体である COVID-19 患者から得た RNA を用いて実証試験を実施した。結果、RT-qPCR と同等の感度・特異度での検出に成功した。

開発した SARS-CoV-2 検出マイクロ流路チップは、核酸増幅の全てのステップをマイクロ流路チップ内でおこなうものである。すなわち使用者の技術的熟練度に左右されないシステムであり、医療機関等オンサイトで使用可能な迅速・簡便な遺伝子検出法の基盤となると期待される。

III. マダニにおける標的認識システム

マダニは、ヒトや動物に重篤な感染症疾患を起こす病原体を伝播することで知られる。マダニは宿主が放散する要素 (二酸化炭素、熱など) を認識して接近し、満腹になるまで動物の体表に寄生しながら数日間に渡って吸血を続ける。この吸血を介して病原体を媒介することから、吸血行動の基盤である標的認識システムの解明は新しいマダニ防御法の開発基盤構築に資すると期待される。

マダニでは昆虫と異なり触覚を欠き、さらに進化の過程で眼を退化させたことから視覚系の欠損が認

められる。したがって、蚊などの吸血性節足動物とは完全に異なる標的認識システムを独自に進化させ適応を遂げたと考えられるが、マダニの宿主探知を支える分子基盤は明らかにされていない。そこで本研究では、マダニの標的認識システムの解明を目指し、宿主が放散する要素の一つである二酸化炭素認識を支える分子基盤の解明を試みた。

日本優占種であるフタトゲチマダニ (*Haemaphysalis longicornis*) を用いて、二酸化炭素感受性マダニと、二酸化炭素非感受性マダニで発現する遺伝子群のトランスクリプトーム比較解析により二酸化炭素認識システムに関与する分子群の探索を実施した。その結果、二酸化炭素感受性マダニでは、二酸化炭素刺激後に複数の候補分子 (cathepsin B, Heat shock protein 等) の複数の発現変動が認められた。そこで現在、これらの候補遺伝子群の機能解析を実施することで、標的認識システムへの関与を精査している。

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。吸血前に蚊が宿主へと誘引される機構の研究は盛んであり、宿主が発する熱・二酸化炭素・匂いが大きな役割を果たすことが解明されている。しかし、嗅覚機能を失った蚊や二酸化炭素の認識が不可能な蚊も、宿主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、現段階では宿主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、宿主の赤血球由来のアデノシン三リン酸 (ATP) が古くから知られており、さらに蚊は宿主の血漿のみでは吸血を行わないことが報告されていた。昨年度までの研究で、マウスやウサギの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。この因子はタンパク質ではなく低分子であり、親水性物質であることが予測されていた。そこで本年度は親水性物質の分離に優れた HILIC カラムを用いた HPLC 分取を行うことで、吸血抑制活性を持つ画分を絞り込んだ。次にこの画分の LC-MS/MS 分析を遂行したところ、その主成分が血液内に含まれる既知のペプチドであることを発見した。血液内に、吸血を促進する因子 (ATP) に加えて、抑制する因子が同時

に存在することは逆説的であり興味深い。今回吸血抑制因子の実体を同定できたことは、血液中に混在する吸血を正と負に制御するシグナルを、蚊がどのように各々感知し、文脈に応じて情報処理をしているかを明らかにしていくための重要な手がかりとなる。

「点検・評価・改善」

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・細菌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医学昆虫学など 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、終宿主・中間宿主等を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。本年度も科学研究費助成事業およびAMED 研究費等を新たに獲得し、講座の研究遂行体制が維持・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。媒介蚊種における CRISPR/Cas9 によるゲノム編集技術が講座内でシステム化され、病原体・宿主間相互作用や、蚊の神経科学・生理学的特徴などの解析を目指した関連実験の幅が飛躍的に広がっている。また、十年来共同研究を実施している西アフリカ・ブルキナファソ国において、ジョセブ・キゼルボ大学 (旧・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 (ヤブカを対象にしたウイルスのゼノモニタリング) 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、COVID-19 のように、突如出現する新興・再興感染症について、社会の公衆衛生的需要に応え、流動的に対応できる実践力を身に付

けることが望ましい。

2. 教育について

全教員がコース臨床基礎医学のユニット「寄生虫と感染」の講義と実習、ユニット「感染・免疫テュートリアル」、コース研究室配属を、一部教員がコース臨床基礎医学のユニット「免疫と生体防御」を担当した。寄生虫症自体はマイナーな鑑別疾患でありながら、何れの診療科にも患者が現れる可能性があるス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、講義内容の拡充（5つの新興・再興寄生虫症を追加）と、実習内容の再検討を実施した。本年度は、COVID-19対策により、講義系授業が全てeラーニングとなった。本講座では、eラーニング上のスライド毎に解説を併記するスタイルで統一し、学習速度・深度に対する利便性を図った。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。感染対策により、実習の場所を2ヶ所に分けることになったが、ローテーション型実習が功を奏し、実習を滞りなく実施することが出来た。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。

研究業績

I. 原著論文

- 1) [Aonuma H](#), [Iizuka-Shiota I](#), [Hoshina T](#), [Tajima S](#), [Kato F](#), [Hori S](#), [Saijo M](#), [Kanuka H](#). Detection and discrimination of multiple strains of Zika virus by reverse transcription-loop-mediated isothermal amplification. *Trop Med Health* 2020; 48: 87.
- 2) [Sakum C](#), [Kanuka H](#). A simple and affordable method for estimating the fluid volume a mosquito sucks using food dyes. *Trop Med Health* 2021; 49(1): 13.

II. 総説

- 1) [Hoshina T](#), [Aonuma H](#), [Ote M](#), [Sakurai T](#), [Saiki E](#), [Kinjo Y](#), [Kondo K](#), [Okabe M](#), [Kanuka H](#). Intensive diagnostic management of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in academic settings in Japan: challenge and future. *Inflamm Regen* 2020; 40: 38.
- 2) [Long KC](#), [Alphey L](#), [Annas GJ](#), [Bloss CS](#), [Campbell KJ](#), [Champer J](#), [Chen CH](#), [Choudhary A](#), [Church GM](#),

[Collins JP](#), [Cooper KL](#), [Delborne JA](#), [Edwards OR](#), [Emerson CI](#), [Esvelt K](#), [Evans SW](#), [Friedman RM](#), [Gantz VM](#), [Gould F](#), [Hartley S](#), [Heitman E](#), [Hemingway J](#), [Kanuka H](#), [Kuzma J](#), [Lavery JV](#), [Lee Y](#), [Lorenzen M](#), [Lunshof JE](#), [Marshall JM](#), [Messer PW](#), [Montell C](#), [Oye KA](#), [Palmer MJ](#), [Papathanos PA](#), [Paradkar PN](#), [Piaggio AJ](#), [Rasgon JL](#), [Rasić G](#), [Rudenko L](#), [Saah JR](#), [Scott MJ](#), [Sutton JT](#), [Vorsino AE](#), [Akbari OS](#). Core commitments for field trials of gene drive organisms. *Science* 2020; 370(6523): 1417-9.

V. 研究費

- 1) [嘉糠洋陸](#). 検査ギャップ解消を指向した新型コロナウイルス検出用マイクロ流路チップの開発. AMED・ウイルス等感染症対策技術開発事業. 2020年度.
- 2) [石渡賢治](#). 芽殖孤虫の増殖・分裂および転移機序の解明と新規治療法の開発. 科学研究費助成事業・基盤研究(C). 2020~2022年度.
- 3) [山地佳代子](#). マダニの家畜探索行動における分子基盤の解明. 科学研究費助成事業・基盤研究(C). 2018~2020年度.
- 4) [佐久間知佐子](#). 病原体媒介蚊における吸血前後の行動シフトを司る分子基盤の解明. 科学研究費助成事業・若手研究. 2019~2021年度.

VIII. その他

- 1) [佐久間知佐子](#), [嘉糠洋陸](#). (口頭) 蚊の吸血を正と負に制御する味覚メカニズム. 分子生物学会第43回年会. オンライン開催. 12月.
- 2) [佐久間知佐子](#), [嘉糠洋陸](#). (口頭) 蚊の吸血を正に制御する味覚受容体 Gr5 の機能解析. 第65回応用動物昆虫学会大会. オンライン開催. 3月

環境保健医学講座

講座担当教授：柳澤 裕之	生体における必須微量元素の役割、産業および環境化学物質の毒性（特に中毒性腎症）、化学物質の変異原性／発癌性、治療と仕事の両立支援
教授：須賀 万智	疫学、予防医学
講師：与五沢真吾	癌予防医学、細胞生物学、分子生物学
講師：吉岡 亘	毒性学、分子生物学
講師：木戸 尊將	毒性学、免疫学
講師：山内 貴史	疫学、予防医学

教育・研究概要

I. 実験研究

1. 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取り扱う作業者に生じた肺障害について、労災疾病臨床研究事業費補助金を受け、実験を中心としつつ疫学との両面から検証する研究を行い、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生じたこと（業務起因性）を裏付けた。ラットを用いた曝露試験を継続的に実施し、肺線維化の分子生物学的機序として TGF- β 1 経路に基づくことが明らかになった。

2. CHL/IU 細胞を用いたナノ粒子の変異原性に関する検討

チャイニーズハムスター由来肺線維芽細胞(CHL/IU細胞)を用いて、PAMAM dendrimer G0にエチレンジアミンが5分岐付加されたG5(末端基128)について in vitro 小核試験を行った結果、前回はG0と同様に、G5も代謝活性化系において小核の誘発が認められた。Dendrimerは生体内で代謝を受けた場合に遺伝子に影響を及ぼす可能性が示唆された。現在は、PAMAM-OH(表面がOH基)について検討中である。

3. 亜鉛欠乏に起因する溶血性貧血発症ならびに胸腺萎縮に関する機序

日本人の食生活の変化・偏りに伴う必須微量元素「亜鉛」の欠乏が問題となっている。そこで、本研

究では亜鉛欠乏に起因する溶血性貧血発症の機序を解明するために、赤血球膜浸透圧試験を実施した。さらに、亜鉛欠乏ラットにIL-4腹腔内投与または亜鉛補充を施し炎症反応を抑制/改善させることで、溶血性貧血と炎症反応の関係性を検討した。結果として、亜鉛欠乏ラットの赤血球膜の脆弱性が亢進した。さらに溶血性貧血の指標であるAST値、LDH値、I-BIL値も有意に上昇した。一方で、亜鉛欠乏ラットにIL-4投与または亜鉛補充を施した群では、赤血球膜の脆弱性と溶血性貧血の指標は標準食群と同等であった。亜鉛欠乏の炎症反応の増悪により赤血球膜が脆弱し、溶血性貧血が引き起こされることが示唆された。また、溶血性貧血と同様、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。

4. 亜鉛欠乏モデルラットにおける肝影響の検討

肝臓は亜鉛を補因子とする酵素群を介して亜鉛の影響を受けると想定し、亜鉛欠乏モデルラットの肝影響を検証した。6週間の亜鉛欠乏食実験において亜鉛欠乏は肝臓に組織学変化および肝障害を引き起こさなかった。炎症反応の調節因子として機能するmiR-101aならびにCalprotectinの発現レベルは明瞭に変化していた。亜鉛欠乏によって肝臓は炎症及び組織障害が生じる前段階になっていることが示唆された。

5. 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SDS-PAGEによりタンパク質成分を解析し、質量分析計で分析すると、分化型ケラチンがヒットしたため、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た。分化型ケラチン及び分化マーカーのインボルクリン(INV)の発現を調べると、間接蛍光抗体法による細胞染色でも全細胞抽出液のイムノプロットでもZnOナノ粒子曝露による増加がみとめられた。このときAktのリン酸化増強も観察された。リン酸化を阻害するとINVの発現陽性細胞割合は減少が確認されたことから、ZnOナノ粒子曝露によりPI3K-Akt経路依存的な分化が誘導されると考えられた。

6. 高気圧作業における減圧ストレスの研究

潜水や圧気潜函作業では高い環境圧力下で作業を行い、減圧を経て大気圧へ復帰する。これら一連の環境圧力変化が生体に及ぼす影響は、減圧ストレスと呼ばれ、減圧症発症のリスク要因と考えられているが、指標となるバイオマーカーはない。我々は、減圧後に体内で認められる気泡と唾液中のヒトヘルペスウイルス6（HHV-6）の動態を用いて減圧ストレスを客観的に評価し、減圧ストレスの効果的な低減方法について研究を行っている。

II. 疫学研究

1. 新型コロナウイルス感染症流行が一般市民の心身の健康に及ぼす影響

新型コロナウイルス感染症流行により、生活様式が大幅に変化し、社会経済状況が急速に悪化し、さまざまなストレスに晒されたことが心身の健康に少なからず影響を及ぼすと考えられる。しかし、現代社会がいまだかつて経験したことがない状況下において、どのような健康影響を生じうるかは明らかでない。2020年11月に首都圏在住25～64歳男女各4,000名にアンケート調査を実施した結果、特に精神的健康度にマイナスの影響を認めた。

2. 異食症および過食症に対するポラプレジンクの効果に関する臨床試験

過食性障害と神経性過食症を対象とした亜鉛L-カルノシン錯体ポラプレジンクの臨床試験を実施した。16週間の投与後、過食頻度、摂食障害の精神病理とうつ症状の重症度は両疾患において有意に減少した。また、両疾患ともに複数の亜鉛欠乏症状を認め、ポラプレジンク投与によりその多くが改善した。ポラプレジンクは過食症治療に有効であり、亜鉛欠乏が過食症に関与していることが示唆された。また、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。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。

3. 2型糖尿病患者における死亡リスクに関する疫学研究

リアルワールドの2型糖尿病患者において、尿病網膜症（DR）と糖尿病性腎臓病（DKD）の死因別死亡への影響を重症度に応じて評価した。さらに、共存するDRとDKDの生物学的交互作用を分析した。DRとDKDは重症度に応じて共同で、また独立して全死亡、血管死亡、非癌非血管死亡と関連するが、癌死亡とは関連しなかった。また、同じくリアルワールドの2型糖尿病患者において、総死亡を

予測する外来受診時の食後高血糖と非空腹時高中性脂肪血症の閾値の特定を試みた。外来受診時の朝食後2時間血糖値と非空腹時中性脂肪値は総死亡リスクの増加と線形に関連した。総死亡リスクを上昇させる閾値は、朝食後2時間血糖13.8mmol/L（250mg/dL）、非空腹時中性脂肪値2.30mmol/L（204mg/dL）と推定された。

4. ヒヤリハット・軽傷事故と重傷事故との関連の縦断研究

わが国労働力人口の代表性を保持した労働者サンプルへの縦断調査を行い、ベースライン時点でのヒヤリハット・軽傷事故とフォローアップ期間中の重傷事故との関連の強さを抑うつの有無別に検討した。フォローアップ調査の結果、抑うつなし群において、ヒヤリハット・軽傷事故とフォローアップ期間中の重傷事故との関連が有意に強かった。本研究の結果は、抑うつへの早期の気づきと適切な対応とともに、抑うつのない労働者においてもヒヤリハット・軽傷事例の集積・分析とその組織内での共有によって業務上の重傷事故を予防しうる可能性を示唆するものと考えられた。

「点検・評価・改善」

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・演習については新型コロナウイルス感染症の流行を鑑み、全てeラーニング形式とした。課題の提出状況は開講当初は80%を超える講義もあったものの次第に低下していったが、例年の教室での対面講義の出席率よりも良好と考えられた。実習は、本年度はeラーニングのシステムを用いての演習形式とした。学生へのアンケート調査の結果を踏まえつつ毎年度内容の改善を図ってきたなかで、複数の症例を提示しての主治医意見書の作成を盛り込むなどしたことで、学生の課題への回答状況も良好であった。

2. 研究

実験研究としては、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の肺障害に関する研究、ナノ粒子の変異原性、亜鉛欠乏に起因する溶血性貧血や胸腺萎縮に関する機序、亜鉛欠乏モデルラットの肝影響、金属酸化物ナノ粒子の解析、高気圧作業

における減圧ストレス研究などが行われた。特に亜鉛欠乏に関する研究を中心に原著論文として研究成果が公表されている。

疫学研究については、新型コロナウイルス感染症流行と市民の心身の健康、2型糖尿病患者の死亡リスクに関する疫学研究、異食症および過食症に関する臨床試験、過重労働と事故・健康障害、難病患者のQOLに関する研究など幅広い研究が行われた。研究成果は複数の原著論文や学会報告を通じて公表された。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Imai E, Usui J, Kaneko S, Kawamura T, Suka M, Yamagata K. The precise long-term outcomes of adult IgA nephropathy by mail questionnaires: better renal survival compared to earlier cohort studies. *PLoS One* 2020; 15(5): e0233186.
- 2) NCD Risk Factor Collaboration. National trends in total cholesterol obscure heterogeneous changes in HDL and non-HDL cholesterol and total-to-HDL cholesterol ratio: a pooled analysis of 458 population-based studies in Asian and Western countries. *Int J Epidemiol* 2020; 49(1): 173-92.
- 3) NCD Risk Factor Collaboration. Repositioning of the global epicentre of non-optimal cholesterol. *Nature* 2020; 582(7810): 73-7.
- 4) Suka M, Yamauchi T, Yanagisawa H. Lifestyle changes and weight gain: a two-year follow-up study of Japanese workers. *J Occup Environ Med* 2020; 62(7): e318-37.
- 5) Okoshi H, Yamauchi T, Suka M, Saito K, Nishigori C, Yanagisawa H. Social independence of patients with neurofibromatosis type 2 in Japan: analysis of a national registry of patients receiving medical expense subsidies, 2004-2013. *Neurol Med Chir* 2020; 60(9): 450-7.
- 6) 須賀万智, 橋本純次. 公衆衛生活動における紙媒体広報の視覚素材をめぐる問題-「人生会議」騒動から考える-. *社会情報研究* 2020; 2(1): 47-53.
- 7) 須賀万智, 山内貴史, 柳澤裕之. 治療と仕事の両立支援に関する全国労働者調査~支援制度の認知と利用申出の意識. *産業衛誌* 2020; 62(6): 261-70.
- 8) Suka M, Kido T, Yoshioka W, Hachisuka E, Okoshi H, Yamauchi T, Hano H, Oknao T, Yokoyama M, Yanagisawa H. Single intratracheal administration of cross-linked water-soluble acrylic acid polymer causes acute alveolo-interstitial inflammation and the subsequent fibrotic formation possibly via the TGF- β 1 pathway in the lung of rats. *Toxicology* 2020; 448: 152647.
- 9) 鶴田浩子, 田代淑子, 丸茂貴子, 加藤京子, 菅原哲也, 米山淳子, 川井三恵, 金子昌弘, 須賀万智. 食育の視点を取り入れた受診者志向の人間ドックを目指して PDCA サイクルを導入した5年間の取り組み. *日栄養士会誌* 2020; 63(12): 673-80.
- 10) NCD Risk Factor Collaboration. Height and body-mass index trajectories of school-aged children and adolescents from 1985 to 2019 in 200 countries and territories: a pooled analysis of 2181 population-based studies with 65 million participants. *Lancet* 2020; 396(10261): 1511-24.
- 11) Hachisuka E, Kido T, Suka M, Yanagisawa H. Ingestion of excess zinc augments the osmotic fragility of red blood cells via an increase in oxidative stress. *Biomed Res Trace Elements* 2020; 31(3): 117-25.
- 12) NCD Risk Factor Collaboration. Heterogeneous contributions of change in population distribution of body mass index to change in obesity and underweight. *Elife* 2021; 10: e60060.
- 13) Suka M, Yamauchi T, Yanagisawa H. Changes in health status, workload, and lifestyle after starting the COVID-19 pandemic: a web-based survey of Japanese men and women. *Environ Health Prev Med* 2021; 26(1): 37.
- 14) Sakae K, Suka M, Yanagisawa H. Polaprezinc (zinc-L-carnosine complex) as an add-on therapy for binge eating disorder and bulimia nervosa, and the possible involvement of zinc deficiency in these conditions: a pilot study. *J Clin Psychopharmacol* 2020; 40(6): 599-606.
- 15) Kido T, Hachisuka E, Suka M, Yanagisawa H. Interleukin-4 administration or zinc supplementation is effective in preventing zinc deficiency-induced hemolytic anemia and splenomegaly. *Biol Trace Elem Res* 2021; 199(2): 668-81.
- 16) Takao T, Suka M, Yanagisawa H, Kasuga M. Combined effect of diabetic retinopathy and diabetic kidney disease on all-cause, cancer, vascular and non-cancer non-vascular mortality in patients with type 2 diabetes: a real-world longitudinal study. *J Diabetes Investig* 2020; 11(5): 1170-80.
- 17) Takao T, Suka M, Yanagisawa H, Kasuga M. Thresholds for postprandial hyperglycemia and hypertriglyceridemia associated with increased mortality risk in type 2 diabetes patients: a real-world longitudinal study. *J Diabetes Investig* 2021; 12(5): 886-

93. Epub 2020 Oct 20.

- 18) Yamauchi T, Takahashi K, Suka M, Sasaki T, Takahashi M, Yoshikawa T, Okoshi H, Umezaki S, Yanagisawa H. Longitudinal association between near-misses/minor injuries and moderate/severe injuries in industrial settings by presence/absence of depressive symptoms in a nationally representative sample of workers in Japan. *Occup Environ Med* 2020; 77(12): 832-8.
- 19) 菅知絵美, 吉川 徹, 梅崎重夫, 佐々木毅, 山内貴史, 高橋正也. 情報通信業のシステムエンジニアとプログラマーにおける過労死等の労災認定事案の特徴. *労安全衛研* 2020; 13(2): 107-15.
- 20) 高田琢弘, 吉川 徹, 佐々木毅, 山内貴史, 高橋正也, 梅崎重夫. 教育・学習支援業における過労死等の労災認定事案の特徴. *労安全衛研* 2021; 14(1): 29-37.

II. 総 説

- 1) Yanagisawa H. Role of Zn in blood pressure and renal function(10周年記念特別企画 論文集(第2集) Tutorial Review). *亜鉛栄養治療* 2020; 11(1): 40-5.
- 2) 高尾淑子. 【糖尿病診療 2021: 日常的に包括的診療を行うために】糖尿病とがんの関連性. *内科* 2021; 127(3): 449-51.
- 3) 高尾淑子. 予備群のうちから始める糖尿病対策. *ヘルスアンドライフ* 2020; 4: 6-11.
- 4) 山内貴史, 吉川 徹. 【業種・職種と産業ストレス対策】業種・職種別に見た精神障害の労災認定事案の分析結果について. *産業ストレス研* 2020; 27(3): 289-98.
- 5) 吉川 徹, 佐々木 毅, 山内貴史, 高田琢弘, 松元俊, 菅 知絵美, 高橋正也. 産業医に役立つ最新の研究報告 過労死等防止調査研究センターにおける過労死等労災認定事案の分析. *産業医ジャーナル* 2020; 43(2): 97-103.

IV. 著 書

- 1) 須賀万智. 第3章: 産業医学における疫学の実践. *日本産業衛生学会関東産業医部会 編. 産業医ガイド: 基本管理業務からメンタルヘルスまで*. 第3版. 東京: 日本医事新報社, 2020. p.266-84.
- 2) 高尾淑子. 糖尿病. *新「名医」の最新治療 2020: 週刊朝日 MOOK*. 東京: 朝日新聞出版, 2020. p.200-2.

V. 研究費

- 1) 須賀万智. 化学療法による食嗜好の変化の病態機序解明と予測ツール開発. *科学研究費助成事業・基盤研究(C)*. 2020~2022年度.

- 2) 須賀万智. 新型コロナウイルス感染症流行が女性の健康に及ぼす影響. *JMWH Bayer Grant*. 2020年度.
- 3) 木戸尊將. 亜鉛欠乏症のTh2リンパ球-M2マクロファージ経路を介した炎症反応増強の機序解明. *科学研究費助成事業・若手研究*. 2018~2020年度.
- 4) 与五沢真吾. 金属酸化物ナノ粒子曝露により放出されるエクソソームとその発がんリスク影響の解析. *科学研究費助成事業・基盤研究(C)*. 2017~2020年度.
- 5) 山内貴史. 川崎市自殺対策計画及び評価に関する自殺統計分析. 川崎市自殺対策計画及び評価に関する自殺統計分析事業. 2020年度.

VII. 賞

- 1) 須賀万智. 令和元年度産業衛生学雑誌優秀論文賞. 日本産業衛生学会. 治療と仕事の両立支援の現状と課題~労働者と経営者に対するアンケート調査. 2020年5月.
- 2) 須賀万智. 2020(令和2)年度(第23回)日本衛生学会学会賞. 日本衛生学会. 国民の健康の増進に資するコモンディージーズの予防医学研究. 2021年3月.
- 3) 木戸尊將. 日本免疫毒性学会第10回奨励賞. 日本免疫毒性学会. 亜鉛欠乏症に起因する免疫機能低下に関する研究. 2020年9月.

VIII. その他

- 1) 柳澤裕之. 亜鉛欠乏症. *メディカルノート* 2020年3月26日. (<https://medicalnote.jp/diseases/亜鉛欠乏症>)
- 2) 柳澤裕之. ビタミン欠乏症. *メディカルノート* 2020年8月21日. (<https://medicalnote.jp/diseases/ビタミン欠乏症>)
- 3) 柳澤裕之. 葉酸欠乏症. *メディカルノート* 2020年8月21日. (<https://medicalnote.jp/diseases/葉酸欠乏症>)
- 4) 柳澤裕之. 医療機関で治療と仕事の両立支援を円滑に進めるためにはどうしたらいいの. 令和2年度第4回埼玉県医師会産業医研修会. さいたま, 12月.
- 5) 須賀万智, 大越裕人, 山内貴史. 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の追跡調査. 厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患等政策研究事業)神経皮膚症候群におけるアンメットニーズを満たす多診療科連携診療体制の確立令和2(2020)年度分担研究報告書 2021.
- 6) 須賀万智, 山内貴史. 中小企業における治療と仕事の両立支援を促進し得る要因に関する研究. 労災疾病臨床研究事業費補助金 事業場において治療と仕事の両立を支援するための配慮とその決定プロセスに関する研究 令和2(2020)年度分担研究報告書 2021; 44-57.

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：杉本 紗里	法医病理学

教育・研究概要

I. 法医病理学

1. 死後検体におけるアクロレイン測定の有用性
血漿中蛋白質抱合アクロレインは、近年、動脈硬化病巣においてその存在が確認され、脳梗塞患者や脳梗塞高リスク群において血中濃度が有意に上昇するとして注目されるようになったバイオマーカーであるが、法医学分野ではその有用性について未だ検討されていない。当講座剖検例を対象とし、液体検体に対して ELISA 法にてアクロレイン値の測定を行った。測定条件の検討として、検体は 10 倍希釈が適当であり、標準曲線は 5-parameter 法で $R^2 = 0.999$ であった。今後更なる測定が必要である。

2. 死後検体における尿素窒素 (Urea Nitrogen: UN), クレアチニン (Creatinine: Cr) 測定の正確性

死後血清において UN と Cr の測定の有用性は報告されているが、実際に生前の値を反映しているかは不透明である。当講座剖検例を対象に、死後採取された血清と心嚢液中の UN と Cr を救急搬送時に測定された値と比較し、その変化を評価した。UN に関しては、血清、心嚢液ともに生前の値と近かったが、Cr は生前の値と相関は示したが、有意に高値であった。

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. 陳旧度の極めて高い試料からの DNA 抽出法
死後 75 年以上が経過している戦没者の歯牙、あるいは骨からの DNA 抽出法を検討した。陳旧度が極めて高く、保存環境の劣悪な試料から抽出される DNA は、低分子化と、Taq polymerase の阻害物質の汚染が問題となる。そこで、QIAamp DNA

Stool Mini Kit (QIAGEN 社) を使用し、添付のマニュアルによるプロトコールの一部を改変し、InhibitEx Tablet を用いた Taq polymerase 阻害物質の除去と、それに引き続く QIAamp Spin Column での精製・抽出を試みた。その結果、STR 型判定への影響の少ない DNA の抽出が可能であった。

3. 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。

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

2. LC-MS/MS を用いた薬物スクリーニングのメソッドを構築している。対象薬物を追加し、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. 薬物スクリーニングでプレガバリンが検出され、定量分析を実施した結果、プレガバリンの多量服薬が証明された。

4. 成分不明のサプリメントの服用が疑われる法医学解剖事例の試料（血液・胃内容物）の含有成分を推定するために、LC/QTOF-MSを使った分析を試みた。

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・改善」

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7年目となり、法医学解剖件数は増加傾向にある。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した。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、警察庁の法医学専門研究科研修（検視官育成のためのプログラム）、東京都および医師会主催の多摩地域の検案業務サポート事業への協力なども行い、社会貢献の一助を担っている。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Nishi T, Fukui K, Iwadate K. Genetic polymorphism analyses of three novel X chromosomal short tandem repeat loci in the Xp22.3 region. *Leg Med (Tokyo)* 2020; 45: 101709.
- 2) 西 健喜, 福井謙二, 菅藤裕子, 杢本紗里, 高須翔志郎, 岩楯公晴. DNA分析によるヒトの身長予測モデルの開発（第3報）. *DNA多型* 2020; 28(1): 87-92.
- 3) Kodama S, Hata J, Kanawaku Y, Nakagawa H,

Oshiro H, Saiki E, Okano J H, Iwadate K. Determining the effect of water temperature on the T1 and T2 relaxation times of the lung tissue at 9.4 T MRI: a drowning mouse model. *Leg Med (Tokyo)*. 2021; 49: 101836.

- 4) Takasu S, Matsumoto S, Kodama S, Sakamoto K, Iwadate K. Comparison of C-reactive protein levels between antemortem serum and postmortem serum and pericardial fluid. *J Forensic Leg Med* 2020; 73: 101968.

III. 症例報告

- 1) Fukui K, Matsu'ura S, Kondo M, Iwadate K. A model case of personal identification using the smallest single tooth in autopsy: Forensic identification of lower first incisor by DNA profiling and radiocarbon dating. *法医の実際と研* 2020; 63: 153-8.
- 2) Kinoshita H, Tanaka N, Yasumoto-Takakura A, Abe H, Maebashi K, Tsuboi A, Iwase H, Iwadate K, Osawa M, Kitamura O. Appropriate samples for helium detection in postmortem investigations. *Legal Med (Tokyo)* 2020; 47: 101784.
- 3) Kodama S, Maebashi K, Takasu S, Sakamoto K, Iwadate K. An autopsy case of acute poisoning via ingestion of hydrofluoric acid. *Forensic Science International: Reports* 2021; 3: 100182.
- 4) Takasu S, Matsumoto S, Kanto Y, Nakagawa H, Kodama S, Iwadate K. Death due to severe anemia caused by prostate cancer: an autopsy report. *Romanian Society of Legal Medicine* 2020; 28: 157-60.

V. 研究費

- 1) 杢本紗里. 剖検検体からのアクロレイン定量による脳虚血の診断と浴槽内死亡の原因究明. 科学研究費助成事業・研究活動スタート支援. 2020~2021年度.
- 2) 杢本紗里. 尿中ミオグロビン値と尿細管中ミオグロビン円柱の相関性と代替試料の検討. 東京慈恵会医科大学女性研究者キャリア支援研究費. 2020~2021年度.
- 3) 西 健喜. Forensic DNA Phenotypingによる身長予測モデルの開発. 科学研究費助成事業・若手研究. 2019~2022年度.
- 4) 高須翔志郎. 可溶性レクチン様酸化LDL受容体-1を指標とした虚血性心疾患の死後診断の試み. 科学研究費助成事業・若手研究. 2020~2022年度.

VII. 賞

- 1) 児玉 早. 第104次日本法医学会学術全国集会 Student Poster Forum 優秀賞. 日本法医学会. Effect of water temperature on the T1 and T2 relaxation time

of myocardium in the drowning mouse model at 9.4 T. 2020年9月.

VIII. その他

- 1) 前橋恭子, 坂本圭菜, 岩楯公晴. (ポスター) DSMS プロジェクトにおける薬物分析の品質管理に向けたブラインドテスト実施報告 (2019). 第104次日本法医学会学術全国集会. 京都, 9月. [日法医誌 2020; 74(1): 71]
- 2) 楢本紗里, 高須翔志郎, 菅藤裕子, 中川裕士, 岩楯公晴. (ポスター) 急性門脈血栓症により腸管壊死をきたし死亡した1剖検例. 第104次日本法医学会学術全国集会. 京都, 9月. [日法医誌 2020; 74(1): 87]
- 3) 西 健喜, 福井謙二, 菅藤裕子, 楢本紗里, 高須翔志郎, 岩楯公晴. (口頭) 身長に関わる SNP と日本人身長との関連性. 第104次日本法医学会学術全国集会. 京都, 9月. [日法医誌 2020; 74(1): 59]
- 4) 西 健喜, 福井謙二, 菅藤裕子, 岩楯公晴. (ポスター) X 染色体短腕 11.4 領域における新規 5 塩基 STR 座位の解析. 第89回日本法医学会学術関東地方集会. 東京, 10月. [第89回日本法医学会学術関東地方集会講演要旨集 2020; 21]
- 5) 西 健喜, 福井謙二, 菅藤裕子, 楢本紗里, 高須翔志郎, 岩楯公晴. (ポスター) ヒトの身長に関連する 42 SNP と日本人身長との比較. 日本 DNA 多型学会 第29回学術集会. 東京, 11月. [日本 DNA 多型学会 第29回学術集会 2020; 68]
- 6) Kodama S, Kanawaku Y, Hata J, Nakagawa H, Okano JH, Iwadate K. (Poster) Effect of water temperature on the T1 and T2 relaxation time of myocardium in the drowning mouse model at 9.4 T. 第104次日本法医学会学術全国集会. 京都, 9月. [日法医誌 2020; 74(1): 100]
- 7) 高須翔志郎, 前橋恭子, 楢本紗里, 室伏美希, 岩楯公晴. (ポスター) 経直腸的メタンフェタミン摂取による中毒死の1剖検例. 第89回日本法医学会学術関東地方集会. 東京, 10月. [第89回日本法医学会学術関東地方集会講演要旨集 2020; 20]

臨床講座

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・ 脾)
教 授	穂苅 厚史	消化器病学(肝臓・ 胆・脾)
教 授	石川 智久	消化器病学(肝臓・ 胆・脾)
准 教 授	小池 和彦	消化器病学(肝臓・ 胆・脾)
准 教 授	有廣 誠二	消化器病学(消化管)
准 教 授	木下 晃吉	消化器病学(肝臓・ 胆・脾)
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・脾)
講 師	光永 真人	消化器病学(消化管)
講 師	及川 恒一	消化器病学(肝臓・ 胆・脾)

教育・研究概要

I. 消化管領域に関する研究

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

臨床的寛解 UC128 例で、内視鏡的かつ病理学的寛解の「完全粘膜治癒」達成群と未達成群で PGE-MUM 値に有意差を認め、便中カルプロテクチン(FC)や免疫学的便潜血との比較でも有用性は劣らないことを示した。

2. クロウン病(CD)におけるカプセル内視鏡検査の有用性・安全性に関する多施設共同前向き研究(SPREAD-J 研究)

本学が主施設となり本邦初の全国多施設共同前向き登録研究を実施した。

3. 回盲部潰瘍性病変の内視鏡所見分類についての検討

小さく浅い潰瘍群、広く浅い潰瘍群、潰瘍による変形群の3群に分類し、疾患との関連性を示し、新たな内視鏡分類を提案した。

4. UCにおけるブデソニド注腸フォーム剤の夜

間排便・便意切迫感に対する有効性の検討

5. ヒト小腸における尿酸分泌の有無と量の測定についての研究

ヒト小腸における尿酸分泌を証明し、その分泌量が尿酸トランスポーターABCG2 遺伝子の変異と関連性を検討した。

6. IBD における腸管上皮分化誘導を介した新規治療開発

7. UC に対する JAK 阻害剤の有効性における microRNA の役割解明の検討

8. 免疫チェックポイント阻害剤起因性大腸炎の治療モニタリングにおける FC 測定の有用性の検討

9. 日本人 IBD における COVID-19 感染者の多施設共同レジストリ研究

10. COVID-19 流行により生じた本邦の IBD 患者が感じた不安や行動変容に関するアンケート調査の多施設共同前向き観察研究 (Japan COVID-19 Survey and Questionnaire in inflammatory bowel disease: J-DESIRE)

11. 自己免疫性胃炎(A型胃炎)の早期診断の検討
臨床的特徴を検討し、慢性甲状腺炎の併存率が高く、高ガストリン血症を認めた。

12. 好酸球性消化管疾患の病態の検討

MAST36 と各種免疫グロブリンを測定し検討した。

13. がんの分子イメージングとイメージングをガイドとした治療法の開発

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

14. PPI 治療による早期反応性と治療効果についての検討

PPI 治療 2 週目の有効性が 4 週目の有効性に有意な相関し、2 週目に有効でない場合はさらに 2 週間継続しても約半数は有効でなく、症状残存率も増加傾向を示した。

15. CD における ATF3mRNA 測定の有用性の検討

16. 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)

17. TPMT, ITPA, NUDT15 遺伝的多型がアザチオプリン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

18. UCにおけるpH依存型5-ASA製剤の不溶排泄と再燃との関連についての検討

19. IBDにおける腸内細菌叢のメタゲノム解析およびメタボローム解析と喫煙、食餌による変化

喫煙は結腸粘膜における口腔細菌のコロニー形成を促進し、Th1およびTh17応答を活性化させた。

20. 臨床的寛解期UCに対する栄養指導のFC低下と寛解維持への関与の検討

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ではリン酸化酵素DYRK2発現が非癌部と比べ顕著に低下し、DYRK2低発現例は予後不良であることを示した。さらに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があることを示した。

2. 肝硬変における分枝鎖アミノ酸(BCAA)、インスリン様成長因子1(IGF-1)とサルコペニアとの関連性

肝硬変192例を検討し、サルコペニアの頻度は28.6%で、BCAAとIGF-1低値は独立した危険因子で、BCAA/IGF-1濃度と骨格筋量、握力、歩行速度に正の相関性を認めた。

3. リアルタイム呼気NH₃濃度測定の有用性の検討

携帯型高感度高選択性臭化第一銅センサー呼気NH₃測定装置は非侵襲で、簡便かつリアルタイムに測定が可能で、血中NH₃や肝予備能とも相関し、肝性脳症リスクのある高NH₃血症患者の囲い込みが可能となった。

4. 80歳以上の高齢患者に対するチロシキナーゼ阻害剤lenvatinibの安全性と忍容性についての検討

III. 胆嚢・膵臓領域に関する研究

1. 単純CTで検出される限局性膵萎縮所見と膵癌発症に関する検討

小膵癌では検出率が低い膵腫瘍像(直接所見)ではなく、間接所見の「限局性膵萎縮所見」に注目し、膵癌早期診断に役立つか検討した。

2. 膵癌患者における酸化ストレスマーカー尿中ヘキサノイルリジン(HEL)・8ヒドロキシ2デオキシグアノシン(8-OHdG)の臨床的

意義に関する検討

3. 膵脂肪化に対する超音波内視鏡検査の臨床的有用性の検討

膵脂肪化をEUSで後向きに評価し、糖尿病を含むメタボリック症候群および膵癌を含む膵臓内器質的疾患への影響、さらに各種臨床データとの相関を解析した。

4. 悪性遠位胆管狭窄に対するメタリックステント/フルカバー付きとカバーなしの比較検討

5. 同一膵腫瘍に対する22G Franseen形状針によるEUS-FNBと25G Lancet形状針によるEUS-FNAの診断能の比較検討

6. 自己免疫性膵炎に対するステロイド治療の糖尿病管理への影響についての検討

7. 免疫チェックポイント阻害剤による肝障害・胆道系障害の臨床病理学的検討

8. 薬剤抵抗性の切除不能膵癌患者に対する核酸医薬STNM01の超音波内視鏡ガイド下投与の第I/II a相臨床試験(他施設共同医師主導試験)

9. 急性胆道感染症の重症度、予後予測における胆汁培養、炎症性マーカー解析の有用性に関する検討

10. 進行膵癌に対するWT1樹状細胞ワクチンと標準化学療法との併用(第I層臨床試験臨床試験)

11. 膵管内乳頭粘液腫瘍(IPMN)の癌化に関する腸内細菌およびメタボローム解析

12. 胆道癌における腸内、胆汁細菌叢のディスバイオシスの検討

IV. 腫瘍領域の化学療法に関する研究

1. 大腸癌における予後予測因子の研究

進行大腸癌患者の血中OX40と臨床的特徴の相関を明らかにし、血中の免疫抑制分子sPD-L1とOX40のバランスを評価し、病態への関与を検討した。

2. 大腸癌におけるフッ化ピリミジン製剤の検討

3. 腫瘍班の他施設共同研究

「RAS遺伝子野生型の治療切除不能進行・再発大腸癌に対する一次治療での抗VEGF抗体薬または抗EGFR抗体薬併用療法の有効性を腫瘍占居部位別に比較する観察研究」、「未治療切除不能進行・再発胃癌に対するマイクロサテライト不安定性を評価する観察研究」、「がん化学療法後に増悪した根治切除不能な進行・再発食道扁平上皮癌に対するNivolumab療法におけるバイオマーカー探索を含む前

向き観察研究」,「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」が進行中である。

「点検・評価・改善」

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、2020 年度は、英文原著論文計 27 編、和文原著論文 1 編、英文総説 1 編、和文総説 23 編、英文症例報告 8 編、和文症例報告 3 編、著書・著書分担執筆 8 編、学会発表は国際学会 8 件、国内学会 45 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文化でできている。

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おり、本年度からは病態解明にむけた大腸陰窩の培養細胞を用いた基礎研究も開始した。「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自己免疫性肝炎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。

尚、研究から実臨床への応用として、消化管班の光永らが開発した「がんに対する光免疫療法」は、本邦で 2020 年 12 月に世界に先駆けて臨床実用化し、既に保険収載され、研究成果が治療に反映された。

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、診療部長の総回診に加え、毎週実施される症例検討会、画像カンファレンス、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」、「腫瘍カンファレンス」、「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、診療科として開催される研究会では国内著名研究者を招聘し、さらに研究班別にも研究発表会や抄読会を実施することで、学ぶ機会を大切にしている。国内・国際学会への出席・発表にも力を入れ、若手医師にも積極的に発表する機会や論文執筆する機会を提供し、確実に実績を残している。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の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、この 5 年間は 2016 年 9 名、2017 年 5 名、2018 年 11 名、2019 年 9 名、2020 年 3 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) Yamada K, Oikawa T, Kizawa R, Motohashi S, Yoshida S, Kumamoto T, Saeki C, Nakagawa C, Shimoyama Y, Aoki K, Tachibana T, Saruta M, Ono M, Yoshida K. Unconventional secretion of PKC δ exerts

- tumorigenic function via stimulation of ERK1/2 signaling in liver cancer. *Cancer Res* 2021 ; 81(2) : 414-25.
- 2) [Saeki C](#), [Kanai T](#), [Nakano M](#), [Oikawa T](#), [Torisu Y](#), [Saruta M](#), [Tsubota A](#). Low serum 25-hydroxyvitamin D levels are related to frailty and sarcopenia in patients with chronic liver disease. *Nutrients* 2020 ; 12(12) : 3810.
 - 3) [Takano K](#), [Saeki 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.
 - 4) [Shibuya N](#), [Higashiyama M](#), [Akita Y](#), [Shirakabe K](#), [Ito S](#), [Nishi S](#), [Mizoguchi A](#), [Inaba K](#), [Tanemoto R](#), [Sugihara N](#), [Hanawa Y](#), [Wada A](#), [Horiuchi K](#), [Yoshikawa K](#), [Kurihara C](#), [Okada Y](#), [Watanabe C](#), [Komoto S](#), [Tomita K](#), [Saruta M](#), [Hokari R](#). Deoxycholic acid enhancement of lymphocyte migration through direct interaction with the intestinal vascular endothelium. *J Gastroenterol Hepatol* 2021 Mar 30. [Epub ahead of print]
 - 5) [Ide D](#), [Ohya TR](#), [Saito S](#), [Mitsuyoshi Y](#), [Hatamori H](#), [Ikenoyama Y](#), [Suzuki K](#), [Ishioka M](#), [Yakabi S](#), [Yasue C](#), [Chino A](#), [Igarashi M](#), [Saruta M](#), [Fujiisaki J](#). Clinical utility of the pocket-creation method with a traction device for colorectal endoscopic submucosal dissection. *Surg Endosc* 2021 ; 35(5) : 2110-8. Epub 2020 May 7.
 - 6) [Saeki C](#), [Saito M](#), [Oikawa T](#), [Nakano M](#), [Torisu Y](#), [Saruta M](#), [Tsubota A](#). Effects of denosumab treatment in chronic liver disease patients with osteoporosis. *World J Gastroenterol* 2020 ; 26(33) : 4960-71.
 - 7) [Ogawa M](#), [Arihiro S](#), [Matsuhashi N](#), [Joh T](#), [Higuchi K](#), [Iwakiri K](#), [Kamiya T](#), [Manabe N](#), [Isshi K](#), [Nakada T](#), [Hokari A](#), [Saruta M](#), [Oshio A](#), [Haruma K](#), [Nakada K](#). The early therapeutic response at 2 weeks is a crucial predictor of proton pump inhibitor-refractory gastroesophageal reflux disease. *Esophagus* 2021 ; 18(2) : 398-406. Epub 2020 Nov 2.
 - 8) [Mikuni H](#), [Yamakoto S](#), [Kato K](#). Nivolumab for the treatment of esophageal cancer. *Expert Opin Biol Ther* 2021 ; 21(6) : 697-703. Epub 2021 Mar 29.
 - 9) [Kan S](#), [Bito T](#), [Shimabuku M](#), [Taguchi J](#), [Ohkusa T](#), [Shimodaira S](#), [Sugiyama H](#), [Koido S](#). Impact of mature dendritic cells pulsed with a novel WT1 helper peptide on the induction of HLA-A2-restricted WT1-reactive CD8+ T cells. *Int J Oncol* 2020 ; 57(4) : 1047-56.
 - 10) [Kato T](#), [Iwasaki T](#), [Arihiro S](#), [Saruta M](#). Endoscopic visualization of cancer and dysplasia in patients with ulcerative colitis following sensitization with oral 5-aminolevulinic acid. *J Dig Dis* 2020 ; 21(9) : 498-504.
 - 11) [Ishida J](#), [Oikawa T](#), [Nakagawa C](#), [Takano K](#), [Fujioka K](#), [Kikuchi Y](#), [Tsuboi O](#), [Ueda K](#), [Nakano M](#), [Saeki C](#), [Torisu Y](#), [Ikeda Y](#), [Saruta M](#), [Tsubota A](#). Real-time breath ammonia measurement using a novel cuprous bromide sensor device in patients with chronic liver disease: a feasibility and pilot study. *J Breath Res* 2021 ; 15(2) : 026010.
 - 12) [Uchiyama K](#), [Takami S](#), [Suzuki H](#), [Umeki K](#), [Mochizuki S](#), [Kakinoki N](#), [Iwamoto J](#), [Hoshino Y](#), [Ohmori J](#), [Fujimori S](#), [Yanaka A](#), [Mizokami Y](#), [Ohkusa T](#). Efficacy and safety of short-term remission induction therapy of indigo naturalis for ulcerative colitis: an investigator-initiated multicenter double-blind clinical trial. *PLoS One* 2020 ; 15(11) : e0241337.
 - 13) [Nagata Y](#), [Kato K](#), [Miyamoto T](#), [Hirano H](#), [Shoji H](#), [Iwasa S](#), [Honma Y](#), [Takashima A](#), [Hamaguchi T](#), [Matsushita H](#), [Nagashima K](#), [Saruta M](#), [Boku N](#). Safety and efficacy of cell-free and concentrated ascites re-infusion therapy (CART) in gastrointestinal cancer patients with massive ascites treated with systemic chemotherapy supportive care in cancer. *Support Care Cancer* 2020 ; 28(12) : 5861-9.
 - 14) [Noguchi M](#), [Shitara K](#), [Kawazoe A](#), [Yamamoto D](#), [Takii Y](#), [Saito Y](#), [Sato T](#), [Horimatsu T](#), [Ishikawa H](#), [Ito Y](#), [Ito M](#), [Ikematsu H](#). Short-term safety of adjuvant chemoradiotherapy after local resection for patients with high-risk submucosal invasive rectal cancer: a single-arm, multicenter phase II trial. *Jpn J Clin Oncol* 2021 ; 51(5) : 707-12. Epub 2021 Feb 9.
 - 15) [Saeki C](#), [Kanai T](#), [Nakano M](#), [Oikawa T](#), [Torisu Y](#), [Saruta M](#), [Tsubota A](#). Low serum branched-chain amino acid and insulin-like growth factor-1 levels are associated with sarcopenia and slow gait speed in patients with liver cirrhosis. *J Clin Med* 2020 ; 9(10) : 3239.
 - 16) [Saeki C](#), [Kanai T](#), [Nakano M](#), [Oikawa T](#), [Torisu Y](#), [Abo M](#), [Saruta M](#), [Tsubota A](#). Relationship between osteosarcopenia and frailty in patients with chronic liver disease. *J Clin Med* 2020 ; 9(8) : 2381.
 - 17) [Shirakabe K](#), [Higashiyama M](#), [Shibuya N](#), [Horiuchi K](#), [Saruta M](#), [Hokari R](#). Microscopic observation of lymphocyte dynamics in rat peyer's patches. *J Vis*

Exp 2020; 160.

- 18) Mizuno Y, Ishikawa T, Ishida J, Kobayashi A, Konakahara Y, Kinoshita A, Hama H, Hokari A, Saruta M. The molar ratio of total branched-chain amino acids to tyrosine predicts a digit symbol test abnormality in cirrhotic patients. Intern Med 2020; 59(14): 1695-704.
- 19) Yoshihara T, Shinzaki S, Amano T, Iijima H, Takehara T, Inoue N, Uchino M, Esaki M, Kobayashi T, Saruta M, Sugimoto K, Nakamura S, Hata K, Hirai F, Hiraoka S, Fujii T, Matsuura M, Matsuoka K, Watanabe K, Nakase H, Watanabe M. Concomitant use of an immunomodulator with ustekinumab as an induction therapy for Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis. J Gastroenterol Hepatol 2021; 36(7): 1744-53. Epub 2021 Feb 3.
- 20) Uchino M, Ikeuchi H, Hata K, Minagawa T, Horio Y, Kuwahara R, Nakamura S, Watanabe K, Saruta M, Fujii T, Kobayashi T, Sugimoto K, Hirai F, Esaki M, Hiraoka S, Matsuoka K, Shinzaki S, Matsuura M, Inoue N, Nakase H, Watanabe M. Does anti-tumor necrosis factor alpha prevent the recurrence of Crohn's disease? systematic review and meta-analysis. J Gastroenterol Hepatol 2021; 36(4): 864-72. Epub 2020 Oct 14.
- 21) Uchino M, Ikeuchi H, Hata K, Minagawa T, Horio Y, Kuwahara R, Nakamura S, Watanabe K, Saruta M, Fujii T, Kobayashi T, Sugimoto K, Hirai F, Esaki M, Hiraoka S, Matsuoka K, Shinzaki S, Matsuura M, Inoue N, Nakase H, Watanabe M. Intestinal cancer in patients with Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis. J Gastroenterol Hepatol 2021; 36(2): 329-36.
- 22) Kudo SE, Ichimasa K, Villard B, Mori Y, Misawa M, Saito S, Hotta K, Saito Y, Matsuda T, Yamada K, Mitani T, Ohtsuka K, Chino A, Ide D, Imai K, Kishida Y, Nakamura K, Saiki Y, Tanaka M, Hoteya S, Yamashita S, Kinugasa Y, Fukuda M, Kudo T, Miyachi H, Ishida F, Itoh H, Oda M, Mori K. Artificial intelligence system to determine risk of T1 colorectal cancer metastasis to lymph node. Gastroenterology 2021; 160(4): 1075-84. e2.
- 23) Sasaki T, Takeda T, Yasue C, Tokura J, Ide D, Saito S, Sasahira N. Endoscopic removal of two duodenal stents that had migrated into the colon, using the invagination method. Endoscopy 2021; 53(6): E209-10. Epub 2020 Sep 11.
- 24) Ishioka M, Chino A, Ide D, Saito S, Igarashi M, Nagasaki T, Akiyoshi T, Nagayama S, Fukunaga Y, Ueno M, Kawachi H, Yamamoto N, Fujisaki J, Konishi T. Adding narrow-band imaging to chromoendoscopy for the evaluation of tumor response to neoadjuvant therapy in rectal cancer. Dis Colon Rectum 2021; 64(1): 53-9.
- 25) Uchiyama K, Haruyama Y, Shiraishi H, Katahira K, Abukawa D, Ishige T, Tajiri H, Uchida K, Uchiyama K, Washio M, Kobashi E, Maekawa A, Okamoto K, Sairenchi T, Imamura Y, Ohhira S, Hata A, and Kobashi G. Association between passive smoking from the mother and pediatric Crohn's disease: a Japanese multicenter study. Int J Environ Res Public Health 2020; 17(8): 2926.
- 26) Isshi K, Matsuhashi N, Joh T, Higuchi K, Iwakiri K, Kamiya T, Manabe N, Nakada T, Ogawa M, Arihiro S, Haruma K, Nakada K. Clinical features and therapeutic responses to proton pump inhibitor in patients with severe reflux esophagitis: a multicenter prospective observational study. JGH Open 2020; 5(1): 99-106.
- 27) Itokawa N, Atsukawa M, Tsubota A, Takaguchi K, Nakamuta M, Hiraoka A, Kato K, Abe H, Mikami S, Shimada N, Chuma M, Akito N, Uojima H, Ogawa C, Asano T, Tani J, Morishita A, Senoh T, Yamashita N, Oikawa T, Matsumoto Y, Koeda M, Yoshida Y, Tanabe T, Okubo T, Arai T, Hayama K, Iwashita AN, Kondo C, Tada T, Toyoda H, Kumada T, Iwakiri K. Sequential therapy from entecavir to tenofovir alafenamide versus continuous entecavir monotherapy for patients with chronic hepatitis B. JGH Open 2020; 5(1): 34-40.
- 28) 鈴木桂悟, 齋藤彰一, 池之山洋平, 光吉優貴, 中尾栄祐, 城間翔, 松野高久, 屋嘉比聖一, 井出大資, 千野晶子, 五十嵐正広, 河内洋. 当院における大腸腫瘍性病変に対するJNET分類の診断成績. 日大腸検会誌 2020; 36(2): 83-9.

II. 総 説

- 1) Weissman S, Takakura K, Eibl G, Pandol SJ, Saruta M. The diverse involvement of cigarette smoking in pancreatic cancer development and prognosis. Pancreas 2020; 49(5): 612-20.
- 2) 猿田雅之. 【炎症性腸疾患における Treat to Target のエビデンス】炎症性腸疾患の新規治療薬と将来展望. 日消誌 2021; 118(3): 193-202.
- 3) 猿田雅之. 炎症性腸疾患の治療最前線. 潰瘍 2020; 47: 63-8.
- 4) 澁谷尚希, 猿田雅之. 消化管の検査 up to date 炎症性腸疾患と臨床検査の up to date. 日臨検医会誌

- 2021 ; 69 (2) : 114-20.
- 5) 伊藤善翔, 小井戸薫雄, 大草敏史. 【腸内細菌とがんとの関連, その最新情報】 痔疾患と腸内細菌. 腸内細菌誌 2021 ; 35 (1) : 13-8.
 - 6) 櫻井敏之, 猿田雅之. 【消化管症候群 (第3版) - その他の消化管疾患を含めて -】 空腸, 回腸, 盲腸, 結腸, 直腸 (上) 炎症性疾患 IPEX 症候群. 日臨 2020 ; 別冊消化管症候群Ⅲ : 246-50.
 - 7) 櫻井俊之, 猿田雅之. 【UC, CD 以外の希少性難治性炎症性腸疾患を知る!】 腸管パーチェット病/単純性潰瘍. IBD Res 2020 ; 14 (4) : 230-5.
 - 8) 豊永貴彦, 櫻井俊之, 猿田雅之. 解説 炎症性腸疾患から肉芽腫性疾患を学ぶ. 呼吸器内科 2020 ; 38 (6) : 588-94.
 - 9) 猿田雅之. 【炎症性腸疾患-炎症性腸疾患の病態と変わりゆく治療戦略】 この症例から何を学ぶか ステロイド依存性の高齢者潰瘍性大腸炎の1例. Med Pract 2020 ; 37 (12) : 1922-8.
 - 10) 櫻井俊之, 猿田雅之. 【炎症性腸疾患-炎症性腸疾患の病態と変わりゆく治療戦略】 実地医家が理解すべき疾患背景と診療のプロセス 炎症性腸疾患の診断や活動性評価の補助 バイオマーカーとは何か? どのような特性があり, いつ使うのか? Med Pract 2020 ; 37 (12) : 1883-7.
 - 11) 猿田雅之, 清水俊明, 新井勝大, 金兼弘和. 小児領域特有の免疫に関わる消化管疾患とはどのようなものか? 座談会. 消病サイエンス 2020 ; 4 (3) : 121-30.
 - 12) 猿田雅之. 小児領域特有の免疫に関わる消化管疾患とはどのようなものか? Overview. 消病サイエンス 2020 ; 4 (3) : 136-7.
 - 13) 猿田雅之. 治療法の再整理とアップデートのために 専門家による私の治療 クロウン病. 医事新報 2021 ; 5048 : 37-8.
 - 14) 猿田雅之. 【大腸疾患アトラス update】 自己免疫疾患・膠原病・血管炎など 潰瘍性大腸炎. 消内視鏡 2020 ; 32 (増刊) : 178-80.
 - 15) 光吉優貴, 斎藤彰一, 井出大資, 千野晶子, 五十嵐正広. 【消化管症候群 (第3版) - その他の消化管疾患を含めて -】 空腸, 回腸, 盲腸, 結腸, 直腸 (下) 腫瘍 大腸腫瘍 悪性腫瘍 大腸内分泌細胞癌 (NEC). 日臨 2020 ; 別冊消化管症候群Ⅳ : 76-9.
 - 16) 有廣誠二. キーワード (No.36) PGE-MUM. 消病サイエンス 2020 ; 4 (3) : 172.
 - 17) 五十嵐正広, 岸原輝仁, 千野晶子, 井出大資, 斎藤彰一. 【消化管症候群 (第3版) - その他の消化管疾患を含めて -】 空腸, 回腸, 盲腸, 結腸, 直腸 (上) 感染症 アメーバ腸症. 日臨 2020 ; 別冊消化管症候群Ⅲ : 64-8.
 - 18) 畑森裕之, 斎藤彰一, 堀江義政, 安江千尋, 井出大資, 千野晶子, 五十嵐正広, 河内 洋. 【大腸鋸歯状病変の新展開】 上行結腸に認めた鋸歯状病変由来と考えられる早期内分泌細胞癌の1例. 胃と腸 2020 ; 55 (13) : 1639-46.
 - 19) 榎本有里, 斎藤彰一, 十倉淳紀, 石岡充彬, 屋嘉比聖一, 鈴木桂悟, 井出大資, 千野晶子, 五十嵐正広. 【拡大内視鏡を極める】 拡大・超拡大内視鏡を使いこなすための tips & trouble-shooting (技術論) 構造強調と色彩強調のバランス設定. Intestine 2020 ; 24 (4) : 290-6.
 - 20) 穂苅量太, 東山正明, 成松和幸, 秋田義博, 染村 祥, 高本俊介. 【基礎と臨床から炎症性腸疾患を診る】 高齢者炎症性腸疾患患者マネジメントにおける注意点 感染症? ステロイド使用? それとも? Pharm Med 2020 ; 38 (11) : 49-53.
 - 21) 穂苅量太, 東山正明, 成松和幸, 秋田義博, 染村 洋, 高本俊介. 【炎症性腸疾患患者を支える ライフステージを通じた栄養ケア】 高齢者炎症性腸疾患の特徴と対応 栄養状態の面から. 臨栄 2020 ; 137 (5) : 698-703.
 - 22) 十倉淳紀, 斎藤彰一, 安江千尋, 井出大資, 千野晶子, 五十嵐正広, 河内 洋. 【一度見たら忘れられない症例】 直腸肛門部にみられた悪性黒色腫の1例. 胃と腸 2020 ; 55 (9) : 1179-83.
 - 23) 斎藤彰一, 松野高久, 池之山洋平, 中尾栄祐, 土方一範, 鈴木桂悟, 光吉優貴, 屋嘉比聖一, 城間 翔, 安江千尋, 井出大資, 千野晶子, 河内 洋. 【消化管腫瘍の内視鏡診断 2020】 大腸腫瘍性病変の内視鏡診断 上皮性腫瘍の診断 通常観察から超拡大観察まで. 胃と腸 2020 ; 55 (5) : 671-82.
- ### Ⅲ. 症例報告
- 1) Kinoshita Y, Yamasaki T, Saruta M. Numerous white nodules during continuous administration of a potent gastric acid suppressor. Gastrointest Endosc 2021 ; 93 (3) : 766.
 - 2) Arai Y, Ogawa M, Yamane F, Sumiyoshi N, Arimoto R, Ando Y, Endo D, Nakada T, Sugawara I, Yokoyama H, Shimoyama K, Inomata H, Kawahara Y, Kato M, Arihiro S, Hokari A, Saruta M. Mesalazine formulation intolerance due to suspected excipient allergy in the treatment of ulcerative colitis: a case report. Clin J Gastroenterol 2020 ; 13 (6) : 1200-4.
 - 3) Arai Y, Ogawa M, Arimoto R, Ando Y, Endo D, Nakada T, Sugawara I, Yokoyama H, Shimoyama K, Inomata H, Kawahara Y, Kato M, Arihiro S, Hokari A, Saruta M. Contribution of capsule endoscopy early in a bleeding episode to treatment of small bowel an-

- gioectasia: a case report. *Medicina (Kaunas)* 2021; 57(4): 321.
- 4) Arai Y, Ogawa M, Arimoto R, Ando Y, Endo D, Nakada T, Sugawara I, Yokoyama H, Shimoyama K, Inomata H, Kawahara Y, Kato M, Arihiro S, Hokari A, Saruta M. Megaesophagus and megaduodenum found incidentally on a routine chest radiograph during a health examination. *Intern Med* 2021; 60(13): 2039-46. Epub 2021 Feb 1.
- 5) Ishimoto U, Kinoshita A, Koike K, Saruta M, Harada T. Punctate purpura complicated with immunoglobulin G4-related disease. *Intern Med* 2021; 60(6): 867-72.
- 6) Kinoshita A, Koike K, Saruta M. Priapism in a patient with advanced hepatocellular carcinoma. *BMJ Case Rep* 2020; 13(11): e239534.
- 7) Kiryu S, Ito Z, Ishikawa M, Akasu T, Matsumoto Y, Hirooka S, Saruta M, Koido S. Cancerous pericarditis presenting as cardiac tamponade in a 68-year-old man with pancreatic adenocarcinoma: a case report. *J Med Case Rep* 2020; 14(1): 213.
- 8) Furukawa K, Shiba H, Shirai Y, Nagata Y, Saruta M, Yanaga K. Splenic artery pseudoaneurysm following chemotherapy in a patient with pancreatic cancer: a case report. *Clin J Gastroenterol* 2020; 13(5): 969-72.
- 9) 廣瀬雄紀, 木下晃吉, 佐藤優子, 佐藤雅子, 水野雄介, 板垣宗徳, 池田圭一, 小池和彦, 猿田雅之. 治療に難渋した stent-stone complex の 1 例. *日消誌* 2020; 117(11): 1001-7.
- 10) 廣瀬雄紀, 木下晃吉, 大澤顕之, 青木祐磨, 佐藤優子, 石本詩子, 佐藤雅子, 水野雄介, 小池和彦, 猿田雅之. 腺癌に対する化学療法導入後に帯状疱疹にともなう動眼神経麻痺を呈した 1 例. *日消誌* 2021; 118(1): 86-92.
- 11) 山本純平, 荒井千香子, 竹村大輝, 番大和, 小山誠太, 安達世, 荒川廣志, 赤須貴文, 星野優, 伊藤善翔, 松本喜弘, 内山幹, 小井戸薫雄, 高橋直人, 廣岡信一, 炭山和毅. 胃ポリープに対し *Helicobacter pylori* 除菌後に急速発育する進行胃癌を認めた 1 例. *Prog Dig Endosc* 2020; 96(1): 104-6.

IV. 著書

- 1) 猿田雅之. 第 3 章: 治療 (1)5-ASA 製剤 FRQ3-1. 生物学的製剤や免疫調節薬で寛解維持が得られている CD に 5-ASA 製剤の併用は有用か? 日本消化器病学会編. 炎症性腸疾患 (IBD) 診療ガイドライン 2020. 改訂第 2 版. 東京: 南江堂, 2020. p.71.
- 2) 猿田雅之. 第 3 章: 治療 (3)ステロイド BQ3-6. プ

デソニド注腸フォームは UC に有用か? 日本消化器病学会編. 炎症性腸疾患 (IBD) 診療ガイドライン 2020. 改訂第 2 版. 東京: 南江堂, 2020. p.74.

- 3) 猿田雅之. 第 3 章: 治療 (3)ステロイド BQ3-7. ステロイド (プレドニゾロン, プデソニド) は CD の寛解導入に有用か? 日本消化器病学会編. 炎症性腸疾患 (IBD) 診療ガイドライン 2020. 改訂第 2 版. 東京: 南江堂, 2020. p.75-6.
- 4) 猿田雅之. C. 末梢性脊椎関節炎 3. 炎症性腸疾患に伴う脊椎関節炎. 日本脊椎関節炎学会, 厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患政策研究事業) 「強直性脊椎炎に代表される脊椎関節炎の疫学調査・診断基準作成と診療ガイドライン策定を目指した大規模多施設研究」班編. 日本脊椎関節炎学会/編. 脊椎関節炎診療の手引き 2020. 東京: 診断と治療社, 2020. p.104-7.
- 5) 猿田雅之. 第 12 章: 社会支援. 日本炎症性腸疾患協会編. 潰瘍性大腸炎の診療ガイド. 第 4 版. 東京: 文光堂, 2021. p.104-11.
- 6) 丸山友希, 猿田雅之. II. 主要な消化器症状へのアプローチ 4. 下痢. 小池和彦, 山本博徳, 瀬戸泰之編. 消化器疾患最新の治療 2021-2022. 東京: 南江堂, 2021. p.62-6.
- 7) 穂苅厚史. 第 2 部: 各論 1. 生化学検査 B. 酵素 アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST), アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT). 大西宏明, Medical Practice 編集委員会編. 臨床検査ガイド: これだけは必要な検査のすすめかた・データのよみかた. 東京: 文光堂, 2020. p.96-9.
- 8) 穂苅厚史. 第 2 部: 各論 4. 炎症・免疫学的検査 C. 自己抗体 抗 LKM-1 抗体. 大西宏明, Medical Practice 編集委員会編. 臨床検査ガイド: これだけは必要な検査のすすめかた・データのよみかた. 東京: 文光堂, 2020. p.709-10.

V. 研究費

- 1) 光永真人. 生体に安全なエネルギーによるがんナノセラノスティクスシステムの開発. 科学研究費助成事業・基盤研究 (B). 2018~2020 年度.
- 2) 西村尚. 光反応性血管新生阻害剤による腫瘍選択的治療法の開発. 科学研究費助成事業・研究活動スタート支援. 2020~2021 年度.

VIII. その他

- 1) Yamasaki T, Akita Y, Miyashita H, Miyazaki R, Maruyama Y, Sakurai T, Mitsunaga M, Saruta M. (ePoster) Hypergastrinemia due to P-CAB (an extremely potent gastric acid secretion suppressor) use cause severely parietal cell protrusion and ECL cell

- hyperplasia. Digestive Disease Week (DDW) 2020. Chicago, May.
- 2) Sakurai T, Akita Y, Miyashita H, Miyazaki R, Maruyama Y, Shimada M, Saito T, Kato T, Yamasaki T, Saruta M. (ePoster) 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. Digestive Disease Week (DDW) 2020. Chicago, May.
 - 3) Kinoshita Y, Yamasaki T, Saruta M. (ePoster) Endoscopic and histological characteristics of new gastric findings that appeared with strong acid secretion suppressor (P-CAB). Digestive Disease Week (DDW) 2020. Chicago, May.
 - 4) Shibuya N, Higashiyama M, Nishii S, Mizoguchi A, Inaba K, Sugihara N, Hanawa Y, Wada A, Horiuchi K, Kurihara C, Okada Y, Watanabe C, Komoto S, Tomita K, Saruta M, Hokari R. (ePoster) Deoxycholic acid enhances intestinal lymphocyte migration to vascular endothelium by direct increase in expressions of ICAM-1 and VCAM-1 through sphingosine-1-phosphate receptor 2. Digestive Disease Week (DDW) 2020. Chicago, May.
 - 5) Sawada R, Arai Y, Sagawa Y, Nagata Y, Nishimura T, Noguchi M, Amano K, Arihiro S, Saruta M, Homma S. (Poster) High blood levels of soluble OX40 (CD134), an immune costimulatory molecule, indicate reduced survival in patients with advanced colorectal cancer. ESMO (European Society for Medical Oncology) World Congress on Gastrointestinal Cancer 2020. Virtual, July.
 - 6) Mikuni H, Kato K, Yamamoto S, Hirano H, Okita J, Shoji K, Homma Y, Iwasa S, Takashima A, Boku N. (Oral) Retrospective study of nivolumab monotherapy for advanced esophageal squamous cell carcinoma. ASCO GI 2021 (American Society of Clinical Oncology's Gastrointestinal Cancers Symposium 2021). Virtual, Jan.
 - 7) Furuhashi H, Yamasaki T, Uchiyama Y, Iwabuchi M, Isshi K, Chibai M, Sumiyama K, Saruta M. (ePoster) Culture-based tailor-made Antibiotic regimen is the best supportive therapy for helicobacter pylori eradication. Digestive Disease Week (DDW) 2020. Chicago, May.
 - 8) Taida T, Miyauchi E, Ohkusa T, Uchiyama K, Koide S, Arakawa H, Ohno H. (Oral) Cigarette smoking facilitates intestinal colonization of oral bacteria and induces intestinal mucosal immune response in patients with inflammatory bowel disease. MICS 2020 (3rd Mucosal Immunology Course & Symposium). Online, July.
 - 9) 猿田雅之. 炎症性腸疾患に対する新規治療の選択. 第14回(2020年度)日本消化管学会教育講演会. オンライン配信, 9月.
 - 10) 光永真人. (臓器別シンポジウム2: 早期消化管癌の内視鏡診断の進歩) 内視鏡分子イメージングから光免疫療法へ—theranostics 最前線—. 第58回日本癌治療学会学術集会. 京都, 10月. (ハイブリッド方式) [日癌治療会抄集 2020: 58回: SY2-6]

内科学講座

脳神経内科

講座担当教授	井口 保之	脳血管障害
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	河野 優	変性疾患
	(富士市立中央病院に outward)	
准教授	三村 秀毅	神経超音波
准教授	仙石 鍊平	神経病理
講師	大本 周作	変性疾患
講師	梅原 淳	変性疾患
講師	坂井健一郎	脳血管障害

教育・研究概要

当科の研究は、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の特徴である。

I. 脳血管障害に関する臨床研究

1. 若年性脳梗塞の発症に関する生活環境因子と危険因子の検討

若年性脳梗塞の発症に関連する生活環境因子ならびに危険因子を明確にする研究を立案した。

2. 経頭蓋超音波による右左シャント検索手順の実態調査

日本脳卒中学会認定教育施設にアンケート用紙を郵送し、経頭蓋超音波を用いた右左シャント検索の施設内手順について詳細に質問した。

3. 脳梗塞発症前 CAHDS₂ スコアと抗凝固薬内服中に発症した心原性脳塞栓症の関連

脳梗塞発症前 CHADS₂ スコアと経口抗凝固薬内服中に発症した心原性脳塞栓症の転帰との関連性を調査した。

4. 主幹脳動脈閉塞を伴う軽症脳梗塞例の予後不良因子の検討

当院と国立循環器病研究センターの2施設のデータを用いて、主幹脳動脈閉塞を伴う軽症脳梗塞例の予後不良因子を検討した。

II. 変性疾患に関する臨床研究

1. PDの内因性クロック遅延に関する検討

PDでは時間情報処理課題の際、内因性クロックのスピードがどの程度関与するか、時間二等分課題と時間再生課題により検討する。

2. PD患者における認知機能ドメインによる脳脊髄液 α -シヌクレイン (AS) レベルとの関連の相違についての検討

PD患者の各ドメインの認知機能とCSFのASレベルとの関連性についての既報13報告をレビューした。

3. 免疫チェックポイント阻害薬による神経系免疫関連有害事象の検討

当院における免疫チェックポイント阻害薬による神経系免疫関連有害事象を後方視的に検討した。

4. PDにおける血中必須脂肪酸濃度と臨床症状の関連についての検討

未治療早期PD患者を対象に、血中必須脂肪酸濃度と臨床症状の関連性について検討した。

5. PD患者における軽度の幻覚 (minor hallucinations: MHs) 出現に寄与する因子の検討

当院通院中のPD患者で日中覚醒時および夜間早朝起床時のMHsの頻度、および背景因子を検討した。

6. PDにおける栄養状態と嚥下障害の有無との関連についての比較検討

通院中のPD患者に対し、病気の状態と栄養状態および嚥下障害の有無についてアンケート調査を行い、各病期でこの両者を比較検討した。

7. PDの非運動症状について後方視的な検討

PDと診断された患者を対象に外来および入院時に実施された検査や臨床症状と投薬内容を後方視的に比較検討した。

8. PD患者における流涎と線条体ドパミン作動性神経の機能との関連

当院で診断した新規PD患者で、流涎と線条体ドパミン作動性神経の機能との関連を比較検討した。

9. PDおよびレビー小体型認知症における核医学画像の比較

PDまたはレビー小体型認知症と診断した患者を対象とした。これら2疾患における核医学画像を収集し、後方視的に統計比較した。

10. PD患者におけるDATQUANTを用いた線条体と心拍変動の関連についての検討

PD患者の線条体変性と心拍変動障害の関連についてDATQUANTで定量評価して比較検討した。

Ⅲ. 基礎研究

1. VPS35 D620N 変異陽性家族性 PD 患者 iPS 細胞由来神経系細胞の解析

家族性 PD (PARK17) 患者由来 iPS 細胞を樹立し、神経系細胞に分化させ細胞内小器官の解析を行った。

2. 近位筋優位遺伝性運動感覚ニューロパチー (HMSN-P) の患者由来 iPS 細胞を用いた病態解明

HMSN-P の患者由来 iPS 細胞を運動ニューロンに分化誘導し、形態・機能の異常を解析した。

3. iPS 細胞を用いた筋萎縮性側索硬化症 (ALS) の病態研究

ALS は病態や治療法が解明されていない予後不良な疾患である。本研究では CRISPR/CAS9 遺伝子編集技術を用いて ALS の遺伝子変異の一つである TDP-43 変異 iPS 細胞株を樹立し、ALS モデルニューロンの作製、創薬を目指す。

〔点検・評価・改善〕

1. 脳血管障害に関する臨床研究

1) 若年性脳梗塞の発症に関する生活環境因子と危険因子の検討

307 名の対象症例 (16 歳以上 49 歳以下、発症 7 日以内の脳梗塞) を前方視的に登録した。全症例における性別、身長、体重、生活環境因子、動脈硬化関連因子に関するデータと国民健康・栄養調査のデータを比較検討した。若年性脳梗塞症例では生活環境因子として独居の割合が有意に高く、動脈硬化関連因子の保有率も有意に高いことが明らかとなった。

2) 経頭蓋超音波による右左シャント検索手順の実態調査

「潜在性脳梗塞に対する経皮的卵円孔開存閉鎖術の手引き」の推奨手順を全て遵守していたのは 6 施設と少なく、適切な検査手順の啓発が必要である。

3) 脳梗塞発症前 CAHDS₂ スコアと抗凝固薬内服中に発症した心原性脳塞栓症の関連

脳梗塞発症前 CHADS₂ スコア 2 点以上が、脳梗塞後の退院時転帰不良因子であった。

4) 主幹脳動脈閉塞を伴う軽症脳梗塞例の予後不良因子の検討

入院時の D-dimer 高値がいずれのコホートでも有意に予後不良と関連した。

2. 変性疾患に関する臨床研究

1) PD の内因性クロック遅延に関する検討

PD では時間二分点が延長し内因性クロックが遅

延した。更なる検討により時間二分点と UPDRS motor score と SBR との相関関係が明らかとなるかもしれない。

2) PD 患者における認知機能ドメインによる脳脊髄液 AS レベルとの関連の相違についての検討

4 横断的研究で低い CSF の AS レベルが遂行機能障害と関連性を示し、3 横断的研究と 2 縦断的研究で高い CSF の AS レベルが記憶などの後方系の認知機能障害と関連していた。これらの関連性の相違は PD の認知機能障害の病態の不均一性を反映する可能性がある。

3) 免疫チェックポイント阻害薬による神経系免疫関連有害事象の検討

神経系免疫関連有害事象では複数の神経筋疾患が overlap することが多かった。

4) PD における血中必須脂肪酸濃度と臨床症状の関連についての検討

ジホモγリノレン酸濃度が高値の患者は末梢血液中の炎症指標が低値であり、運動重症度は低下した。ジホモγリノレン酸はその抗炎症効果を発揮することで PD の運動重症度を低下させる可能性があると考えられた。

5) PD 患者における MHs 出現に寄与する因子の検討

MHs は PD 患者の 38% にみられた。日中覚醒時の MHs の出現は認知機能障害の存在と関連し、夜間早朝起床時の MHs の出現はレム睡眠行動障害の合併と 1 日レボドパ換算量の多さと関連していた。

6) PD における栄養状態と嚥下障害の有無との関連についての比較検討

PD 患者における栄養障害と嚥下障害は密接な関係があり、早期から栄養管理を行う重要性が再認識された。PD における栄養管理は、嚥下障害の顕在化を防ぎ予後を改善させる可能性がある。

7) PD の非運動症状について後方視的な検討

病期によって非運動症状の出現に差があり、非運動症状の中でも自律神経症状に薬剤が寄与する可能性が示された。

8) PD 患者における流涎と線条体ドパミン作動性神経の機能との関連

流涎のある新規 PD 患者は流涎のない PD と比べ右被殻のドパミン作動性神経の機能低下が示唆され、流涎は右被殻が司る運動・自律神経機能を反映している可能性が示唆された。

9) PD およびレビー小体型認知症における核医学画像の比較

¹²³I-FP-CIT SPECT において, specific binding ratio の左右平均および左右差の絶対値で有意差を認めた。

10) PD 患者における DATQUANT を用いた線条体と心拍変動の関連についての検討

PD 患者の連合線条体の変性と心拍変動障害に正の相関があった。

3. 基礎研究

1) VPS35 D620N 変異陽性家族性 PD 患者 iPSC 細胞由来神経系細胞の解析

免疫組織化学的評価及び生細胞イメージングから, VPS35 D620N 変異はエンドソーム機能障害を引き起こし, AS 蓄積, ドパミンニューロン細胞死といった PD の病理所見を反映することが明らかになった。

2) HMSN-P の患者由来 iPSC 細胞を用いた病態解明

HMSN-P 患者由来の運動ニューロンでは, ミトコンドリア, ゴルジ体の断片化が示唆された。

3) iPSC 細胞を用いた ALS の病態研究

2ヶ月間のニューロン培養では TDP-43 変異細胞株とコントロール細胞株間で形態, 機能に違いはなかった。これは ALS が発症までに長い年月を要することを反映している可能性があり, 今後進行を促進したモデルニューロンの作製を行う。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Bono B, Hara-Miyauchi C, Sumi S, Oka H, Iguchi Y, Okano HJ. Endosomal dysfunction in iPSC-derived neural cells from Parkinson's disease patients with VPS35 D620N. *Mol Brain* 2020; 13(1): 137.
- 2) Kono Y, Terasawa Y, Sakai K, Iguchi Y, Nishiyama Y, Nito C, Suda S, Kimura K, Kanzawa T, Imafuku I, Nakayama T, Ueda M, Iwanaga T, Kono T, Yamashiro K, Tanaka R, Okubo S, Nakajima M, Nakajima N, Mishina M, Yaguchi H, Oka H, Suzuki M, Osaki M, Kaneko N, Kitagawa K, Okamoto S, Nomura K, Yamazaki M, Nagao T, Murakami Y. Risk factors, etiology, and outcome of ischemic stroke in young adults: a Japanese multicenter prospective study. *J Neurol Sci* 2020; 417: 11708.
- 3) Murakami H, Shiraishi T, Umehara T, Omoto S, Takahashi M, Motegi H, Maku T, Nakada R, Sato T, Takatsu H, Komatsu T, Bono K, Sakai K, Mitsumura

H, Iguchi Y. Differences in correlations of depression and anhedonia with cardiovascular sympathetic functions during a head-up tilt test in drug-naïve Parkinson's disease patients. *Neurol Sci* 2020; 41: 2825-30.

- 4) Oka H, Umehara T, Nakahara A, Matsuno H. Comparisons of cardiovascular dysautonomia and cognitive impairment between de novo Parkinson's disease and de novo dementia with Lewy bodies. *BMC Neurol* 2020; 20(1): 350.
- 5) Omoto S, Murakami H, Shiraishi T, Bono K, Umehara T, Iguchi Y. Risk factors for minor hallucinations in Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand* 2021; 143(5): 538-44. Epub 2020 Dec 4.
- 6) Sakai K, Komatsu T, Iguchi Y, Takao H, Ishibashi T, Murayama Y. Reliability of smartphone for diffusion-weighted imaging-alberta stroke program early computed tomography scores in acute ischemic stroke patients: diagnostic test accuracy study. *J Med Internet Res* 2020; 22(6): e15893
- 7) Sakai K, Sato T, Komatsu T, Mitsumura H, Iguchi Y, Ishibashi T, Murayama Y, Takeshita K, Takao H. Communication-type smartphone application can contribute to reducing elapsed time to reperfusion therapy. *Neurol Sci* 2021 Feb 26. [Epub ahead of print]
- 8) Sakuta K, Yaguchi H, Sato T, Mukai T, Komatsu T, Sakai K, Mitsumura H, Okuno K, Tanaka T, Iguchi Y. The NAG scale can screen for hematoma expansion in acute intracerebral hemorrhage—a multi-institutional validation. *J Neurol Sci* 2020; 414: 116834.
- 9) Sakuta K, Sato T, Komatsu T, Sakai K, Mitsumura H, Matsushima S, Yaguchi H, Iguchi Y. The impact of cerebral microbleeds presence on outcome following minor stroke treated with antiplatelet therapy. *Front Neurol* 2020; 11: 522.
- 10) 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.
- 11) Sato T, Sakai K, Takatsu H, Tanabe M, Komatsu T, Sakuta K, Terasawa Y, Umehara T, Omoto S, Murakami H, Mitsumura H, Iguchi Y. Infarct site and prognosis in small subcortical infarction: Role of the corticospinal tract and lentiform. *J Neurol Sci* 2020; 418: 117130.
- 12) Shiraishi T, Nishikawa N, Mukai Y, Takahashi Y. High levodopa plasma concentration after oral admin-

- istration predicts levodopa-induced dyskinesia in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2020 ; 75 : 80-4.
- 13) [Shiraishi T](#), [Sakai K](#), [Mitsumura H](#), [Arai A](#), [Sato T](#), [Komatsu T](#), [Omoto S](#), [Murakami H](#), [Iguchi Y](#). Diagnostic yield of early examination for venous thrombosis in patients with cryptogenic stroke and a right-to-left shunt. *Intern Med* 2020 ; 59(8) : 1023-8.
- 14) [Shiraishi T](#), [Umehara T](#), [Oka H](#), [Nakahara A](#), [Sato T](#), [Matsuno H](#), [Komatsu T](#), [Omoto S](#), [Murakami H](#), [Iguchi Y](#). Clinical and neuroendocrinological characteristics of delayed orthostatic hypotension in Parkinson's disease. *Clin Auton Res* 2021 ; 31(3) : 425-31. Epub 2021 Jan 26.
- 15) [Suzuki M](#), [Arai M](#), [Hayashi A](#), [Ogino M](#). Prescription pattern of anti-Parkinson's disease drugs in Japan based on a nationwide medical claims database. *eNeurologicalSci* 2020 ; 20 : 100257.
- 16) [Suzuki M](#), [Arai M](#), [Hayashi A](#), [Ogino M](#). Adherence to treatment guideline recommendations for Parkinson's disease in Japan : a longitudinal analysis of a nationwide medical claims database between 2008 and 2016. *PLoS One* 2020 ; 15(4) : e0230213.
- 17) [Ando D](#), [Yokota C](#), [Koshino K](#), [Yasuno F](#), [Sato T](#), [Yamamoto A](#), [Odani H](#), [Nakajima T](#), [Higuchi T](#), [Tatsumi E](#). Microstructural white matter changes following gait training with hybrid assistive limb initiated within 1 week of stroke onset. *J Neurol Sci* 2020 ; 415 : 116939.
- 18) [Aoki J](#), [Iguchi Y](#), [Urabe T](#), [Yamagami H](#), [Todo K](#), [Fujimoto S](#), [Idomari K](#), [Kaneko N](#), [Iwanaga T](#), [Terasaki T](#), [Tanaka R](#), [Yamamoto N](#), [Tsuji no A](#), [Nomura K](#), [Abe K](#), [Uno M](#), [Okada Y](#), [Matsuoka H](#), [Yamagata S](#), [Yamamoto Y](#), [Yonehara T](#), [Inoue T](#), [Yagita Y](#), [Kimura K](#) ; [ADS Investi](#). Cilostazol uncovers covert atrial fibrillation in non-cardioembolic stroke. *J Neurol Sci* 2020 ; 413 : 116796.
- 19) [Aoki J](#), [Iguchi Y](#), [Urabe T](#), [Yamagami H](#), [Todo K](#), [Fujimoto S](#), [Idomari K](#), [Kaneko N](#), [Iwanaga T](#), [Terasaki T](#), [Tanaka R](#), [Yamamoto N](#), [Tsuji no 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](#). Cilostazol addition to aspirin could not reduce the neurological deterioration in TOAST subtypes : ADS post-hoc analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2021 ; 30(2) : 105494.
- 20) [Imai M](#), [Tanaka M](#), [Sakata M](#), [Wagatsuma K](#), [Tago T](#), [Toyohara J](#), [Sengoku R](#), [Nishina Y](#), [Kanemaru K](#), [Ishibashi K](#), [Murayama S](#), [Ishii K](#). Metabolic network topology of Alzheimer's disease and dementia with Lewy bodies generated using fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *J Alzheimers Dis* 2020 ; 73(1) : 197-207.
- 21) [Iritani, O](#), [Okuno, T](#), [Miwa, T](#), [Makizako, H](#), [Okutani, F](#), [Kashibayashi, T](#), [Suzuki, K](#), [Hara, H](#), [Mori, E](#), [Omoto, S](#), [Suzuki, H](#), [Shibata, M](#), [Adachi, H](#), [Kondo, K](#), [Umeda-Kameyama, Y](#), [Kodera, K](#), [Morimoto, S](#). Olfactory-cognitive index distinguishes involvement of frontal lobe shrinkage, as in sarcopenia from shrinkage of medial temporal areas, and global brain, as in Kihon Checklist frailty/dependence, in older adults with progression of normal cognition to Alzheimer's disease. *Geriatr Gerontol Int* 2021 ; 21(3) : 291-8.
- 22) [Miyazaki Y](#), [Kazunori T](#), [Iguchi Y](#), [Hrano T](#), [Metoki N](#), [Tomoda M](#), [Shiozawa M](#), [Koge J](#), [Okada Y](#), [Terasawa Y](#), [Kikuno M](#), [Okano H](#), [Hagi J](#), [Nakajima M](#), [Komatsu T](#), [Yasaka M](#). Atrial fibrillation after ischemic stroke detected by chest strap style 7-day Holter monitoring and the risk predictors : EDUCATE-ESUS. *J Atherosclero Thromb* 2021 ; 28(5) : 544-54. Epub 2020 Aug 15.
- 23) [Okada K](#), [Seki M](#), [Yaguchi H](#), [Sakuta K](#), [Mukai T](#), [Yamada S](#), [Oki K](#), [Nakahara J](#), [Suzuki S](#). Polyradiculoneuropathy induced by immune checkpoint inhibitors : a case series and review of the literature. *J Neurol* 2021 ; 268(2) : 680-8.
- 24) [Takai Y](#), [Misu T](#), [Kaneko K](#), [Chihara N](#), [Narikawa K](#), [Tsuchida S](#), [Nishida H](#), [Komori T](#), [Seki M](#), [Komatsu T](#), [Nakamagoe K](#), [Ikeda T](#), [Yoshida M](#), [Takahashi T](#), [Ono H](#), [Nishiyama S](#), [Kuroda H](#), [Nakashima I](#), [Suzuki H](#), [Bradl M](#), [Lassmann H](#), [Fujihara K](#), [Aoki M](#). Myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease : an immunopathological study. *Brain* 2020 ; 143(5) : 1431-46.
- 25) [Tanei Z](#), [Saito Y](#), [Ito S](#), [Matsubara T](#), [Motoda A](#), [Yamazaki M](#), [Sakashita Y](#), [Kawakami I](#), [Ikemura M](#), [Tanaka S](#), [Sengoku R](#), [Arai T](#), [Murayama S](#). Lewy pathology of the esophagus correlates with the progression of Lewy body disease : a Japanese cohort study of autopsy cases. *Acta Neuropathol* 2021 ; 141(1) : 25-37.
- 26) [Terasawa Y](#), [Arai A](#), [Sakai K](#), [Mitsumura H](#), [Iguchi Y](#). Optic disc protrusion on transocular ultrasonography is a new finding seen in patients with intracranial hypertension. *Neurol Clin Neurosci* 2020 ; 8(1) : 47-9.

II. 総 説

- 1) [Sengoku R](#). Aging and Alzheimer's disease patholo-

- gy. Neuropathology 2020; 40(1) : 22-9.
- 2) Sengoku R. Neuropathological features of cognitive decline in Lewy body dementia. *Neurol Clin Neurosci* 2020; 8(6) : 356-61.
 - 3) 井口保之. One Point Advice 人を見極める. *Med Pract* 2020; 37(10) : 1618.
 - 4) 井口保之, 橋本洋一郎, 岩間 亨, 小笠原邦昭, 宮本 享. 【肥満症総合戦略の新たな展開 - 神戸宣言 2018 に寄せて】日本脳卒中学会 日本脳卒中学会の取り組み, 肥満研 2020; 26(2) : 292-3.
 - 5) 大本周作. 嗅覚障害と認知症. 耳鼻展望 2020; 63(4) : 182-6.
 - 6) 作田健一, 井口保之. 【激動する脳卒中診療 - 脳卒中・循環器病対策基本法とは?】脳出血治療の診療の動向 高血圧性脳出血の非手術治療. *Clini Neurosci* 2020; 38(5) : 614-5.
 - 7) 佐藤健朗, 井口保之. 【脳梗塞の二次予防】 潜因性脳梗塞の診断と治療. *Cardio-Coagul* 2020; 7(4) : 202-6.
 - 8) 仙石鍊平. 微小血管と認知症. 老学・老医学公開講座 2020; 157 : 19-27.
 - 9) 高津宏樹, 三村秀毅, 井口保之. 【卵円孔開存の問題と新しい治療】 潜因性脳梗塞とは 潜因性脳梗塞の診断過程と経皮的卵円孔開存閉鎖術の適応評価. 医のあゆみ 2021; 276(4) : 259-63.
 - 10) 高橋潤一郎, 三村秀毅, 井口保之. 【抗血栓療法 - 日常臨床での疑問に答える】 脳卒中に対する抗血栓療法 潜因性脳梗塞の抗血栓治療について. 循環器ジャーナル 2020; 68(4) : 680-6.
 - 11) 三村秀毅. カンパニオ 2020 あなたの患者も脳卒中になるかもしれない! 院内発症急性期脳卒中を知ろう 早期に実施できる治療 院外 ver (包括的脳卒中センターなど) 急性期治療ができない病院で発症した脳卒中. 糖尿病ケア 2020; 17(12) : 1197.
 - 12) 三村秀毅, 井口保之. 脳梗塞. 今日の臨床サポート 2020年7月9日. (<https://clinicalsup.jp/contentlist/91.html>)
 - 13) 谷口 洋, 宮川晋治, 向井泰司. 【プライマリ・ケアにおける神経症候へのアプローチ】 各論 (症状編) 嚥下障害の診かた 脳血管障害などの緊急を要する嚥下障害, Parkinson 病などの頻度の高い嚥下障害の鑑別ポイント. *Medicina* 2020; 57(13) : 2300-2.
 - 14) 谷口 洋. 認知症診断のための神経所見のとり方 (No. 10) 認知症における嚥下障害の診かた. 老年精医誌 2020; 31(12) : 1339-44.
 - 15) 谷口 洋, 向井泰司, 金沢英哲, 山脇正永. 症例 私の治療方針 (series 19) 球症状を呈し, 重症筋無力症と筋萎縮性側索硬化症の鑑別を要した 76 歳女性例. 嚥下医学 2021; 10(1) : 53-61.
 - 16) 中根俊成, 溝口功一, 阿部康二, 熱田直樹, 井口保之, 池田佳生, 梶 龍兒, 亀井 聡, 北川一夫, 木村和美, 鈴木正彦, 高嶋 博, 寺山靖夫, 西山和利, 古谷博和, 松原悦朗, 村松慎一, 山村 修, 武田 篤, 伊東秀文, 日本神経学会災害対策委員会. 日本神経学会による災害対策 神経難病リエゾンの役割について. *臨神経* 2020; 60(10) : 643-52.
- ### III. 症例報告
- 1) Kitagawa T, Sakuta K, Komatsu T, Aoki K, Sakai K, Ishibashi T, Mitsumura H, Murayama Y, Iguchi Y. Dramatical deformation of basilar artery dolichoectasia related to short-term recurrent stroke. *Neurol Clin Neurosci*. 2020; 8(6) : 406-8.
 - 2) Mitsumura H, Arai A, Sakai K, Terasawa Y, Kubota J, Iguchi Y. Outcomes of coil embolization for pulmonary arteriovenous fistula as evaluated using a novel soft ultrasound probe pasted to the neck. *Intern Med* 2020; 59(15) : 1883-5.
 - 3) Onda A, Yamazaki M, Shimoyama T, Yaguchi H. Neuromyelitis optica spectrum disorder with deafness and an extensive brainstem lesion. *Heliyon* 2021; 7(1) : e06106.
 - 4) Sakuta K, Nakada R, Miyagawa S, Hasegawa I, Yaguchi H. Thrombolysis following central venous catheter placement. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2020; 29(11) : 105267.
 - 5) Takatsu H, Komatsu T, Fukasawa N, Fukuda T, Iguchi Y. Spontaneously changing MRI findings of primary central nervous system vasculitis: a case report. *J Clin Neurosci* 2021; 83 : 125-7.
 - 6) 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) : 186-8.
 - 7) 浅原有揮, 余郷麻希子, 宮川晋治, 鈴木正彦. 早期ステロイド・パルス治療により寛解に至り, 後療法なしで1年間再発を認めなかった chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids (CLIPPERS) の 37 歳男性例. *臨神経* 2020; 60(10) : 682-7.
 - 8) 浅原有揮, 向井泰司, 須田真千子, 鈴木正彦. スティック型嗅覚検査法にて経時的な嗅覚評価を行った非肺炎合併 coronavirus disease 2019 (COVID-19) の 53 歳男性例. *臨神経* 2021; 61(2) : 140-3.
 - 9) 田邊真希, 荒井あゆみ, 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. 経頭蓋カラードプラ法による微小栓子検索が癌関連脳卒中の病態把

握に有用であった1例. *Neurosonology* 2020 ; 33(3) : 80-2.

- 10) 中田遼志, 河野浩之, 平野照之. 目で見る神経超音波診断 経胸壁心エコーで僧帽弁に可動性構造物を認め, Libman-Sacks 型心内膜炎と考えられたSLE合併脳梗塞例. *Neurosonology* 2020 ; 33(1) : 1-2.
- 11) 向井泰司, 作田健一, 宮川晋治, 谷口 洋. 両側舌咽迷走神経麻痺による嚥下障害で発症した急性骨髄性白血病の1例. *臨神経* 2020 ; 60(7) : 504-7.
- 12) 木澤隆介, 佐藤健朗, 梅原 淳, 小松鉄平, 大本周作, 井口保之. DWI-FLAIRの比較が超急性期脳梗塞との鑑別に有用だったてんかん性発作の1例. *臨神経* 2021 ; 61(3) : 166-71.

IV. 著 書

- 1) 井口保之. I. 症候編 2. 脳神経・精神系の症候 頭蓋内圧亢進. 永井良三総編集. 今日の治療指針. 第8版. 東京: 医学書院, 2020. p.131-2.
- 2) 大本周作. I. 症候編 2. 脳神経・精神系の症候 脳脊髄液減少症. 永井良三総編集. 今日の治療指針. 第8版. 東京: 医学書院, 2020. p.133-5.
- 3) 小松鉄平, 井口保之. III編: 経頭蓋超音波 1章: TC-CFI D. 右左シャント診断 (椎骨動脈モニター法を含む). 日本脳神経超音波学会編. 脳神経超音波マニユアル 2020. 京都: 日本脳神経超音波学会, 2020. p.101-2.
- 4) 仙石錬平. レビー小体型認知症. 鳥羽研二, 許 俊鏡監修. 認知症ビジュアルガイド: 見てできる認知症ケア・マネジメント図鑑. 東京: 学研メディカル秀潤社, 2021. p.45-50.

V. 研究費

- 1) 三村秀毅. 頸部貼付型超音波によるPFOを伴う潜因性脳梗塞の診断とPFO閉鎖術の効果判定. 科学研究費助成事業・基盤研究(C). 2020~2023年度.
- 2) 仙石錬平. Lewy小体病(パーキンソン病)の病理学的アプローチによるバイオマーカーの確立. 科学研究費助成事業・基盤研究(C). 2016~2020年度.
- 3) 小松鉄平. 新規脳梗塞量長類モデルの開発と再生研究. 科学研究費助成事業・若手研究(B). 2017~2020年度.
- 4) 坊野恵子. レトロマーを標的としたパーキンソン病治療戦略. 科学研究費助成事業・若手研究. 2018~2021年度.

VIII. その他

- 1) Asahara Y, Miyagawa S, Suzuki M. Comparison of ¹²³I-MIBG myocardial scintigraphy and ¹²³I-FP-CIT SPECT between dementia with Lewy bodies and

Parkinson's disease. International Parkinson and Movement Disorder Society MDS Virtual Congress 2020. Virtual, Sept.

- 2) Komatsu T, Ohta H, Takakura N, Kitagawa T, Hata J, Terawaki K, Koizumi M, Muta K, Kurashina Y, Onoe H, Okano H, Iguchi Y. A novel rat model of embolic cerebral ischemia using a cell-implantable radiopaque hydrogel micro fiber. International Stroke Conference 2021. Virtual, Mar.
- 3) Kono Y, Terasawa Y, Sakai K, Iguchi Y, Nishiyama Y, Nito C, Suda S, Kimura K, Murakami Y, Kanzawa T, Yamashiro T, Tanaka R, Okubo S. Investigation of living situations and risk factors for ischemic stroke in young adult; comparison to National Health and Nutrition Survey. ESO-WSO (Europeans Stroke Organization and World Stroke Organization) Conference 2020. Virtual, Nov.
- 4) Mitsumura H, Kitagawa T, Tanabe M, Sato T, Takatsu H, Komatsu T, Sakuta K, Sakai K, Umehara T, Omoto S, Murakami H, Iguchi Y. How many cryptogenic stroke patients should be candidates for patent foramen ovale? International Stroke Conference 2021. Virtual, Mar.
- 5) Murakami H, Shiraiishi T, Umehara T, Omoto S, Takahashi M, Maku T, Motegi H, Sato T, Takatsu T, Komatsu T, Bono K, Sakai K, Mitsumura H, Iguchi Y. Pareidolia is associated with extrapyramidal symptoms in left side of the body in drug-naïve Parkinson's disease patients. International Parkinson and Movement Disorder Society MDS Virtual Congress 2020. Virtual, Sept.
- 6) Sakai K, Iguchi Y, Suda S, Ueda M, Yagita Y, Kanzawa T, Okubo S, Ohara N, Mizunari T, Yamazaki M, Nakajima N, Kondo K, Fujimoto S, Inoue T, Iwanaga T, Terasawa Y, Shibazaki K, Kono Y, Nakajima M, Nakajima M, Mishina M, Adachi K, Imafuku I, Nomura K, Nagao T, Yaguchi H, Okamoto S, Osaki M, Kimura K; PASTA investigators. Pre-stroke CHADS2 scores should be associated with onset severity and functional outcome in acute stroke patients with atrial fibrillation during oral anticoagulants - a sub-analysis of PASTA registry study -. International Stroke Conference 2021. Virtual, Mar.
- 7) Sakuta K, Yaguchi H, Nakada R, Sato T, Kitagawa T, Takatsu H, Miyagawa S, Komatsu T, Sakai K, Mitsumura H, Iguchi Y. Cerebral microbleeds load and long-term outcomes in minor ischemic stroke. International Stroke Conference 2021. Virtual, Mar.
- 8) Sato T, Sakai K, Takatsu H, Tanabe M, Komatsu T,

Sakuta K, Terasawa Y, Umehara T, Omoto S, Murakami H, Mitsumura H, Iguchi Y. Infarct site and prognosis in small subcortical infarction : role of the corticospinal tract and lentiform. International Stroke Conference 2021. Virtual, Mar.

9) Takahashi J, Sakai K, Kitagawa T, Sato T, Takatsu H, Komatsu T, Mitsumura H, Murakami H, Iguchi Y. Serum arachidonic acid levels is a predictor of poor functional outcome in acute intracerebral hemorrhage. International Stroke Conference 2021. Virtual, Mar.

10) Umehara T, Oka H, Shiraishi T, Sato T, Nakahara A, Matsuno H, Komatsu T, Omoto S, Murakami H, Iguchi Y. Cardiac sympathetic dysfunction associated with dopaminergic depletion in striatal subregions in de novo Parkinson's disease. 25th World Congress on Parkinson's Disease and Related Disorders 2020. Abstract only.

内科学講座

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	山本 裕康	腎臓病学一般, 腎不全, 腎移植
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	宮崎 陽一	腎臓病学一般, 腎発生学, ネフローゼ
教授	池田 雅人	腎臓病学一般, 透析療法
准教授	三枝 昭裕 (新宿健診プラザに outward)	腎臓病学一般
准教授	高添 一典 (航空医学研究センターに outward)	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 (全日本空輸に outward)	腎臓病学一般
講師	中野 広文 (かしま病院に outward)	腎臓病学一般
講師	雨宮 守正 (さいたま赤十字病院に outward)	腎臓病学一般
講師	早川 洋 (全日本空輸に outward)	腎臓病学一般
講師	石川 匡洋 (川口市立医療センターに outward)	腎臓病学一般
講師	大塚 泰史 (日本航空に outward)	腎臓病学一般
講師	平野 景太 (足利赤十字病院に outward)	腎臓病学一般
講師	岡本日出数 (益子病院に outward)	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 (日本鋼管病院に outward)	腎臓病学一般, 透析療法

教育・研究概要

I. IgA 腎症の臨床研究

厚労省進行性腎障害研究班の IgA 腎症前向きコホート研究を主導, 1,000 例以上の登録症例を前向きに追跡し, 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, その有効性を支持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

これまで剖検腎の解析に依存していた腎臓あたりの総ネフロン数の計測を臨床的に行うため, 単純 CT 画像検査と腎生検組織標本から総ネフロン数を臨床的に計測する新規法を独自に開発した。各種腎疾患における臨床病態および長期腎予後との関連について解析を進めている。さらに, ネフロン数をもとに得られる単一ネフロン指標の臨床応用に向けた新たな切り口からの臨床研究を展開している。

III. ポドサイト (糸球体上皮細胞) 数研究

ポドサイトは生理的糸球体濾過機能の中心的役割を担うとともに, その障害は慢性腎疾患の進行過程で共通に観察される病態と考えられている。剖検腎とドナー生検腎を用いて免疫染色によりポドサイトを染め分け, stereology の手法を用いて, ポドサイト数を定量化する方法を確立した (日本医科大学・豪州 Monash 大学との共同研究)。ネフロン数研究と併せ, 腎臓あたりのポドサイト数を計測することに初めて成功し報告した。

IV. ネフロン前駆細胞 (nephron progenitor cells: NPC) 置換システムを用いたマウス臓器ニッチにおけるヒト腎小胞の生成

我々はこれまでに, ジフテリア毒素 (diphtheria toxin: DT) によって Six2 陽性の NPC を消去できるトランスジェニックマウスモデルを作成した。このモデルでは, DT により Six2 陽性の NPC を消去することで, ドナーの NPC との交換が可能となり, ネオネフロンを生成することができる。しかし, DT はヒト細胞にアポトーシスを誘導するため, このシステムをヒトの NPC に適用することはできない。そこで本研究では, ヒトの細胞に影響を与えないタモキシフェンを用いて NPC を消去できるトラ

ンスジェニックマウスモデルを開発した。このシステムを用いて、移植されたラットのNPCから尿産生能力を示す異種間のネオネフロンをマウス宿主内に再生することに成功した。また、ヒトの人工多能性幹細胞(iPSC)由来のNPCを移植すると、腎小胞に分化し、宿主の尿管芽に接続されることを証明した。

V. 慢性腎臓病に伴う骨・ミネラル代謝に関する研究

慢性腎臓病に伴う骨ミネラル代謝異常(CKD-MBD)における副甲状腺CaSR、VDRのDNAメチル化パターンが変化している事を報告(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(PLoS One 2019)。また腎不全環境、及び高リン食が腎不全早期より副甲状腺遺伝子発現変化を惹起し、特にGcm2、CaSR、VDR発現変化に着目し報告している(BMC Nephrol 2020)。さらに腎不全環境、高リン食が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されており、我々は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(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。

VI. 腎移植に関する研究

臨床研究では、東京女子医科大学、九州大学との共同研究: Japan Academic Consortium of Kidney Transplantation (JACK)に参加し、腎移植患者を対象とする多施設共同研究を行っている。本年度は、移植後高尿酸血症や糖尿病性腎症の解析を実施した。当院の検討では、原疾患IgAの生体腎移植後に扁桃摘出術を実施することで、再発性IgA腎症の発症が抑えられる可能性を報告した。(Front Immunol 2020)。現在、腎移植における徐神経後の変化、再発性IgA腎症における扁桃腺組織における遺伝子発現に関する網羅解析、小胞体ストレス、移植後リンパ球数とCMV感染症に関する解析を行っている。基礎研究では、ラット腎移植モデルを確立し、主に、抗体関連型拒絶反応における内皮細胞の形質

変化、制御性T細胞の役割、腎線維化におけるpericyteの役割を解析している。また、ヒト臍帯静脈内皮細胞やヒト腎近位尿細管細胞などの培養細胞を用いて、様々な条件下の遺伝子および蛋白発現に関する検証を実施している。

VII. 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臨床経過が変わらないことを英文誌報告した。また、腹膜透析患者の疲労の特徴についてや、新規腹膜透析カテーテル挿入法の試みについて、それぞれ英文誌で報告した。さらに、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、残存腎機能と脂質の関連性、腹膜病理の検討、腹膜透析用カテーテルの管理法についての研究を行っている。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、順天堂大学との共同研究の研究で極細内視鏡の開発を行っている。

VIII. 腎性貧血に関する研究

日本透析医学会データベースを用いた20万人規模の検討で、血液透析患者における貧血の生命予後への影響が糖尿病患者と非糖尿病患者で異なることを英文誌で報告した。また、重要な鉄代謝ホルモンであるヘプシジンが、透析を受けていない保存期CKDや透析患者で、腎性貧血の病態に深く関与することを報告しており、現在は予後調査を行っている。

IX. がんにおける体液・電解質異常の機序の解明

急速に進行する高齢化社会の結果、悪性腫瘍の罹患率は年々増加している。一方、分子標的薬を主体とする抗悪性腫瘍薬の臨床応用により、悪性腫瘍の予後は劇的に改善している。その結果、いわゆるがんサバイバーの数が徐々に増加している。

がんサバイバーは一般集団と比較して心血管疾患の頻度が800%高いことが報告されている(J Hum Hypertens 2020)。なかでもがんサバイバーにおいて合併頻度が最も高く(JAMA 2004)、悪性腫瘍に伴う体液・電解質異常と深く関連する高血圧症の重要性について我々は“Onco-Hypertension”という新規学術分野を提唱している(Hypertension 2021)。

悪性腫瘍における体液・電解質異常の病態の解明及び血圧異常と悪性腫瘍を結びつける因子を検討している。

X. 腎交感神経が心拍数を制御するメカニズムの解明

自然界において心拍数は寿命と相関があることは広く知られており、ヒトにおいても心拍数の制御が心血管系イベントを抑制し、寿命の延伸につながる可能性がある (Cardiology 2015)。腎交感神経が心拍数の主要な制御因子の一つであることを以前報告した (Hypertens Res 2020) が、腎交感神経がどのように心拍数を制御するのかは未だ不明であり、これを解明する。また腎除神経術は、有意な降圧効果を示さなかったにもかかわらず、生命予後が改善したことを見出した。このことより、腎除神経術そのものが腎臓だけでなく心臓、肝臓や筋肉の代謝変化をきたし、生命予後を改善させる可能性が考えられ、その詳細を検討中である。

XI. 慢性腎臓病における T 型カルシウムチャネル (TCC) 抑制と交感神経との関連

以前我々は TCC 特異的抑制薬の腎保護作用についての報告をした (Kidney Int 2008)。そしてその機序として糸球体の肥大を抑制、Rho-kinase 抑制を介した上皮間葉形質転換 (EMT) の抑制、またそれに伴う尿細管間質の線維化の抑制が関連することを報告したが、一方で、腎不全の状態では交感神経活性が亢進しているという報告がある。TCC 抑制薬の中枢神経に対する作用の研究も進んでいる中、血圧に非依存的に慢性腎臓病における腎保護効果をもたらす可能性がある同薬は、中枢神経を介した腎保護効果なのか、あるいは腎臓の交感神経の抑制による腎保護効果なのかを検討中である。

XII. IGF-1 遺伝子多型と高尿酸血症の関連性と生活習慣因子の修飾

血清尿酸値は 18 の遺伝子が関連することが新規に発見された。この 18 遺伝子の中に IGF-1R 遺伝子も同定されており、IGF-1R は尿中尿酸排泄率と逆相関し血清尿酸値と相関することが示されている。そこで、本邦成人において尿酸再吸収に関わる IGF-1 遺伝子多型と血清尿酸値の関連および生活習慣因子との関連を評価中である。

【点検・評価・改善】

1. 腎病理班

1) IgA 腎症の臨床研究

厚労省の進行性腎障害研究班を主導し、コホート観察データが着実に蓄積されつつある。国際的にも類をみない大規模前向き (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) ネフロン数研究

総ネフロン数を臨床的に評価することにより、糸球体高血圧、降圧機能障害や長期腎予後など、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) ポドサイト研究

総ポドサイト数を臨床的に評価することにより、蛋白尿の病態解析や長期腎予後など、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。

4) ネフロン前駆細胞置換システムを用いたマウス臓器ニッチにおけるヒト腎小胞の生成

ヒト iPSC 由来の NPC を用い、NPC 置換によるヒト腎臓再生の可能性を示した。

2. 腎生理・代謝班

我々の研究は、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

尿酸血症は慢性腎臓病の原因になるのみならず、その進展に中心的な役割を担っている。また、高インスリン血症は高尿酸血症との関連が知られており、その機序は様々なものが考えられている。

血清尿酸値は 18 の遺伝子が関連することが新規に発見された。この 18 遺伝子の中に IGF-1R 遺伝子も同定されており、IGF-1R は尿中尿酸排泄率と逆相関し血清尿酸値と相関することが示されている。そこで、本邦成人において尿酸再吸収に関わる IGF-1 遺伝子多型と血清尿酸値の関連および生活習慣因子との関連を評価中である。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Haruhara K, Sasaki T, Natasha de Zoysa, Okabayashi Y, Kanzaki G, Yamamoto I, Harper IS, Puelles VG, Shimizu A, Cullen-McEwen LA, Tsuboi

- N, [Yokoo T](#), [Bertram JF](#). Podometrics in Japanese living donor kidneys : associations with nephron number, age, and hypertension. *J Am Soc Nephrol* 2021 ; 32(5) : 1187-99.
- 2) [Fujimoto T](#), [Yamanaka S](#), [Tajiri S](#), [Takamura T](#), [Saito Y](#), [Matsumoto N](#), [Matsumoto K](#), [Tachibana T](#), [Okano HJ](#), [Yokoo T](#). Generation of human renal vesicles in mouse organ niche using nephron progenitor cell replacement system. *Cell Rep* 2020 ; 32(11) : 108130.
- 3) [Kawabe K](#), [Yamamoto I](#), [Yamakawa T](#), [Katsumata H](#), [Isaka N](#), [Katsuma A](#), [Nakada Y](#), [Kobayashi A](#), [Koike K](#), [Ueda H](#), [Tanno Y](#), [Koike Y](#), [Miki J](#), [Yamada H](#), [Kimura T](#), [Ohkido I](#), [Tsuboi N](#), [Yamamoto Y](#), [Kojima H](#), [Yokoo T](#). Association between galactose-deficient IgA1 derived from the tonsils and recurrence of IgA nephropathy in patients who underwent kidney transplantation. *Front Immunol* 2020 ; 11 : 2068.
- 4) [Oba R](#), [Kanzaki G](#), [Sasaki T](#), [Okabayashi Y](#), [Haruhara K](#), [Koike K](#), [Kobayashi A](#), [Yamamoto I](#), [Tsuboi N](#), [Yokoo T](#). Dietary protein intake and single-nephron glomerular filtration rate. *Nutrients* 2020 ; 12(9) : 2549.
- 5) [Komatsuzaki Y](#), [Ikeda M](#), [Shimizu A](#), [Matsuo N](#), [Maruyama Y](#), [Yokoo T](#), [Yamamoto H](#), [Joki N](#), [Ando R](#), [Inaguma D](#), [Yamaka T](#), [Nakayama M](#), [Koiwa F](#), [Kawamoto S](#), [Negi S](#), [Shigematsu T](#). False-negative diagnosis of high anion gap in patients with end-stage kidney disease. *Sci Rep* 2021 ; 11(1) : 4600.
- 6) [Nakayama M](#), [Hamada C](#), [Yokoyama K](#), [Tanno Y](#), [Matsuo N](#), [Nakata J](#), [Ishibashi Y](#), [Okuzawa A](#), [Sakamoto K](#), [Nara T](#), [Kakuta T](#), [Nangaku M](#), [Yokoo T](#), [Suzuki Y](#), [Miyata T](#). A disposable, ultra-fine endoscope for non-invasive, close examination of the intraluminal surface of the peritoneal dialysis catheter and peritoneal cavity. *Sci Rep* 2020 ; 10(1) : 17565.
- 7) [Maruyama Y](#), [Kanda E](#), [Kikuchi K](#), [Abe M](#), [Masakane I](#), [Yokoo T](#), [Nitta K](#). Association between anemia and mortality in hemodialysis patients is modified by the presence of diabetes. *J Nephrol* 2021 ; 34(3) : 781-90. Epub 2021 Feb 8.
- 8) [Okabayashi Y](#), [Tsuboi N](#), [Sasaki T](#), [Haruhara K](#), [Kanzaki G](#), [Koike K](#), [Shimizu A](#), [D'Agati VD](#), [Yokoo T](#). Single-nephron GFR in patients with obesity-related glomerulopathy. *Kidney Int Rep* 2020 ; 5(8) : 1218-27.
- 9) [Okabayashi Y](#), [Tsuboi N](#), [Sasaki T](#), [Haruhara K](#), [Kanzaki G](#), [Koike K](#), [Shimizu A](#), [Vivette D D'Agati](#), [Yokoo T](#). Response to obesity-related glomerulopathy : hyperfiltration may contribute to early proteinuria. *Kidney Int Rep* 2020 ; 6(3) : 867-8.
- 10) [Sasaki T](#), [Oishi E](#), [Nagata T](#), [Sakata S](#), [Chen Sanmei](#), [Furuta Y](#), [Honda T](#), [Yoshida D](#), [Hata J](#), [Tsuboi N](#), [Kitazono T](#), [Yokoo T](#), [Ninomiya T](#). N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and incident CKD. *Kidney Int Rep* 2021 ; 6(4) : 976-85.
- 11) [Maruyama Y](#), [Nakayama M](#), [Ueda A](#), [Miyazaki M](#), [Yokoo T](#). Comparisons of fatigue between dialysis modalities : a cross-sectional study. *PLoS One* 2021 ; 16(2) : e0246890.
- 12) [Nishii K](#), [Haji T](#), [Matsumoto T](#), [Hayakawa C](#), [Maeda K](#), [Okano S](#), [Yokoo T](#), [Iwai S](#). Timing urinary tract reconstruction in rats to avoid hydronephrosis and fibrosis in the transplanted fetal metanephros as assessed using imaging. *PLoS One* 2021 ; 16(1) : e0231233.
- 13) [Tomonari M](#), [Kobayashi A](#), [Yamamoto I](#), [Hatanaka S](#), [Kawabe M](#), [Yamakawa T](#), [Katsumata H](#), [Katsuma A](#), [Mafune A](#), [Nakada Y](#), [Koike Y](#), [Miki J](#), [Kimura T](#), [Tanno Y](#), [Yamamoto H](#), [Yokoo T](#). A case of transplant nephrectomy due to chronic graft intolerance syndrome. *Nephron* 2020 ; 144(Suppl.1) : 102-7.
- 14) [Nakashima A](#), [Ichida K](#), [Ohkido I](#), [Yokoyama K](#), [Matsuo H](#), [Ohashi Y](#), [Takada T](#), [Nakayama A](#), [Suzuki H](#), [Shinomiya N](#), [Urashima M](#), [Yokoo T](#). Dysfunctional ABCG2 gene polymorphisms are associated with serum uric acid levels and all-cause mortality in hemodialysis patients. *Hum Cell* 2020 ; 333(3) : 559-68.
- 15) [Uchiyama T](#), [Ohkido O](#), [Nakashima A](#), [Saito Y](#), [Okabe M](#), [Yokoo T](#). Severe chronic kidney disease environment reduced calcium-sensing receptor expression in parathyroid glands of adenine-induced rats even without high phosphorus diet. *BMC Nephrol* 2020 ; 21(1) : 219.
- 16) [Morishita M](#), [Maruyama Y](#), [Nakao M](#), [Matsuo N](#), [Tanno Y](#), [Ohkido I](#), [Ikeda M](#), [Yokoo T](#). Factors affecting the relationship between ionized and corrected calcium levels in peritoneal dialysis patients : a retrospective cross-sectional study. *BMC Nephrol* 2020 ; 21(1) : 370.
- 17) [Maruyama Y](#), [Nakashima A](#), [Fukui A](#), [Yokoo T](#). Zinc deficiency : its prevalence and relationship to renal function in Japan. *Clin Exp Nephrol* 2021 ; 25(7) : 771-8. Epub 2021 Mar 17.
- 18) [Amano H](#), [Koike K](#), [Haruhara K](#), [Tsuboi N](#), [Ogura M](#), [Yokoo T](#). Time-averaged proteinuria during follow-up and renal prognosis in patients with biopsy-proven benign nephrosclerosis. *Clin Exp Nephrol*

2020; 24(8) : 688-95.

- 19) Moriyama T, Kataoka H, Nitta K, Hirano K, Matsuzaki K, Yasuda T, Yasuda Y, Koike K, Maruyama S, Yokoo T, Matsuo S, Kawamura T, Suzuki Y. Impact of the number of steroid pulses in tonsillectomy combined with steroid pulse therapy : a nationwide retrospective study in Japan. *Clin Exp Nephrol* 2021 ; 25(1) : 19-27.
- 20) Kawarazaki H, Nakashima A, Furusho M, Shimizu S, Nakata T. A questionnaire on prescription patterns of proton pump inhibitors for hemodialysis patients in Japan. *Clin Exp Nephrol* 2020 ; 24(6) : 565-72.
- 21) Sugano N, Maruyama Y, Ohno I, Wada A, Shigematsu T, Masakane I, Yokoo T, Nitta K. Effect of uric acid levels on mortality in Japanese peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 2021 ; 41(3) : 320-7.
- 22) Oba R, Matsuo N, Honda Y, Furuya M, Maruyama Y, Tanno Y, Ohkido I, Yokoo T. Twenty-seven years of peritoneal dialysis with preserved peritoneal morphology : a case report with autopsy. *Perit Dial Int* 2021 ; 41(1) : 129-31.
- 23) Kidoguchi S, Sugano N, Kawauchi R, Nakashima D, Hayashi-Ishikawa N, Tokudome G, Yokoo T. Evaluation of various confirmatory tests for the diagnosis of aldosterone-producing adenoma. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2020 ; 21(2) : 1470320320919610.
- 24) Asari K, Maruyama Y, Kishida K, Nakao M, Matsuo N, Tanno Y, Ohkido I, Ikeda M, Yokoyama K, Yokoo T. Comparison of peritoneal function within the first 1 year of peritoneal dialysis between diabetic and non-diabetic patients. *Ther. Apheresis Dial* 2021 ; 25(3) : 314-22. Epub 2020 Sep 2.
- 25) Yamanaka S, Matsui K, Fujimoto T, Takamura T, Saito Y, Matsumoto N, Tajiri S, Matsumoto K, Yokoo T. In vivo regeneration of neo-nephrons in rodents by renal progenitor cell transplantation. *STAR Protoc* 2021 ; 2(1) : 100314.
- 26) Ogawa K, Maruyama Y, Matsuo N, Tanno Y, Ohkido I, Hirano K, Ikeda M, Yokoo T. The efficacy and safety of a novel method of peritoneal dialysis catheter insertion from the McBurney point. *Ren Replace Ther* 2020 ; 6 : 56.
- 27) Sasaki T, Tsuboi N, Marumoto H, Okabayashi Y, Haruhara K, Kanzaki G, Koike K, Ogura M, Ninomiya T, Yokoo T. Nephron number and time to remission in steroid-sensitive minimal change disease. *Kidney Med* 2020 ; 2(5) : 559-68. e1.
- 28) Nishi K, Okano S, Yokoo T, Iwai S. Influence of recipients' sex differences on the growth in grafts after rat fetal metanephros transplantation. *Archives of Veterinary Science and Medicine* 2020 ; 3(4) : 109-20.
- 29) Kinoshita Y, Iwami D, Fujimura, Kume H, Yokoo T, Kobayashi E. Techniques of orthotopic renal transplantation in pigs. One donor to two recipients via inverted grafting. *Acta Cir Bras* 2021 ; 36(2) : e360208.
- 30) 神崎 剛, 畑中彩恵子, 平野大志, 大庭梨葉, 佐々木峻也, 坪井伸夫, 宮崎陽一, 横尾 隆. Wilms 腫瘍摘出検体を用いた小児ネフロン数の概算. *発達腎研会誌* 2020 ; 28(1) : 22-5.
- 31) 川尻将守, 渡邊 尚, 井上 愛, 岩谷理恵子, 平塚明倫, 保科斉生, 山本 泉, 丸山之雄, 大城戸一郎, 横尾 隆. COVID-19 患者使用後の血液浄化装置における RT-PCR を用いた装置内・外の SARS-CoV-2 の測定. *日透析医会誌* 2021 ; 54(1) : 31-5.

II. 総 説

- 1) Kidoguchi S, Sugano N, Tokudome G, Yokoo T, Yano Y, Nishiyama A. New concept of onco-hypertension and future perspectives. *Hypertension* 2020 ; 77(1) : 16-27.
- 2) Yokoo T, Yamanaka S, Kobayashi E. Xenoregenerative medicine : a novel concept for donor kidney fabrication. *Xenotransplantation* 2020 ; 27(5) : e12622.
- 3) Tsuboi N, Sasaki T, Okabayashi Y, Haruhara K, Kanzaki G, Yokoo T. Assessment of nephron number and single-nephron glomerular filtration rate in a clinical setting. *Hypertens Res* 2021 ; 44(6) : 605-17. Epub 2021 Feb 1.
- 4) Tsuboi N. Obesity indices and the risk of CKD. *Intern Med* 2021 Feb 8. [Epub ahead of print]
- 5) Kanzaki G, Tsuboi N, Shimizu A, Yokoo T. Human nephron number, hypertension, and renal pathology. *Anat Rec (Hoboken)* 2020 ; 303(10) : 2537-43.
- 6) Kuriyama S, Maruyama Y, Honda H. A new insight into the treatment of renal anemia with HIF stabilizer. *Renal Replacement Therapy* 2020 ; 6 : 63.
- 7) 横尾 隆. 【腎移植：最近の話題】異種移植の現状と課題. *腎と透析* 2020 ; 89(6) : 1022-6.
- 8) 高添一典, 五味秀穂. 加齢付加検査における問題点と航空身体検査制度への提言. *宇宙航空環境医* 2020 ; 57(1) : 1-13.
- 9) 横山啓太郎. 【検証－施設プレゼンスを高める検診戦略】訴求力につながる検診の特色と特質 行動を変えたいくなる行動変容外来から人生が変わるライフデザインドック設立へ. *新医療* 2020 ; 47(12) : 76-9.
- 10) 雨宮守正, 埼玉県透析災害対策協議会. 透析患者の新型コロナウイルス感染症対策－都道府県透析医会

- (支部)におけるこれまでの状況と今後の課題ー 埼玉県における透析患者の新型コロナウイルス感染症対策 これまでの状況と今後の課題. 日透析医学会誌 2020 ; 35(3) : 579-81.
- 11) 雨宮守正. 埼玉県における透析患者の新型コロナウイルス感染症対策 これまでの経過と今後の課題について. 埼玉透析医学会誌 2020 ; 9(1) : 8-10.
 - 12) 池田雅人. 【透析療法の課題と展望 2020】 バスキュラーアクセスの管理. 腎と透析 2020 ; 88(5) : 625-9.
 - 13) 池田雅人. 【腎疾患コンサルテーション】慢性腎臓病 (CKD) 腹膜透析 (PD) を勧める際の注意点とメリット PD はどこまで継続可能か. 腎と透析 2020 ; 89(4) : 569-71.
 - 14) 坪井伸夫. 【腎疾患コンサルテーション】尿異常蛋白尿陽性患者の基本検査. 2020 ; 89(4) : 433-5.
 - 15) 丸山之雄. HIF-PH 阻害薬の登場で GL 改訂を展望. Med Tribune 2020 ; 54(1) : 4.
 - 16) 丸山之雄. OPINION 国勢調査と大規模データベース. 臨透析 2021 ; 37(2) : 5-6.
 - 17) 福井 亮. 難病データベースの現状と展望. 腎臓内科 2021 ; 13(1) : 120-8.
 - 18) 小池健太郎, 横尾 隆. 健診で eGFR の異常値が指摘された場合に必要な精密検査は? 詳細な問診, 尿所見を確認し, さらなる検体検査 (採血, 蓄尿), 画像検査を行う. 医事新報 2020 ; 5017 : 52-3.
 - 19) 横手伸也, 丹野有道. 【腎疾患コンサルテーション】画像診断関連 腎エコーと腎血管エコーの有用性と応用. 腎と透析 2020 ; 89(4) : 493-7.
 - 20) 山中修一郎, 横尾 隆. 【腎臓再生の up to date】動物の発生ニッチを利用した前駆細胞からの腎臓再生. 腎臓内科 2020 ; 12(3) : 280-8.
 - 21) 山中修一郎, 横尾 隆. “生物と腎臓”の質問にお答えします プタを使ってヒトの腎臓を再生し移植することは可能ですか? 腎臓 2021 ; 43 : 40-2.
 - 22) 木戸口慧, 北田研人. 腎疾患の検査 up to date COVID-19 と腎臓. 臨病理 2020 ; 68(8) : 706-15.
 - 23) 木戸口慧, 西山 成. 【慢性腎臓病・透析患者の酸化ストレス-最新知見と治療展開】慢性腎臓病における酸化ストレス進展機序 慢性腎臓病における一酸化窒素 (NO). 臨透析 2020 ; 36(2) : 1528-33.
 - 24) 木戸口慧, 西山 成. 【腎臓病患者における脳心血管病】CKD における血管作動性物質と各臓器への影響. 腎と透析 2021 ; 90(1) : 14-8.
 - 25) 木戸口慧, 北田研人, 西山 成. 皮膚におけるナトリウム貯留と電解質調節. 臨栄 2021 ; 138(1) : 12-4.
 - 26) 木戸口慧, 北田研人. 【腎臓の代謝機能】腎臓における塩分-尿素代謝クlostok. 腎臓内科 2021 ; 13(2) : 208-15.
 - 27) 平林千尋, 丸山之雄, 山本裕康. 【腎性貧血治療の

これまでと, その新しい展開】これまでの腎性貧血治療 腎性貧血治療の課題 a. 保存期 CKD での課題. 臨透析 2021 ; 37(1) : 41-6.

- 28) 森澤紀彦, 西山 成. 【高血圧学 下-高血圧制圧の現状と展望-】降圧治療の現状と展望 降圧薬からデバイスまで 新しい降圧薬 非ステロイド型ミネラルコルチコイド受容体阻害薬. 日臨 2020 ; 78(増刊 2 高血圧学 (下)) : 109-14.
- 29) 森澤紀彦, 石川直美, 西山 成. 【加齢と腎臓】加齢と高血圧. 腎臓内科 2020 ; 12(2) : 165-70.
- 30) 川邊万佑子, 山本 泉. 【腎移植: 最近の話題】最近の話題 原疾患の再発 IgA 腎症. 腎と透析 2020 ; 89(6) : 997-1002.
- 31) 齊藤弥積, 山中修一郎, 横尾 隆. 腎間質の発生機構と再生. 発達腎研会誌 2020 ; 28(1) : 36-40.
- 32) 齊藤弥積, 横尾 隆. 【腎臓領域の新概念・新領域】多能性幹細胞を用いた機能的な腎臓再生. 腎臓内科 2020 ; 12(4) : 418-25.
- 33) 松本直人, 山中修一郎, 横尾 隆. 【腎臓の構成細胞から再考する: 基礎と臨床】腎臓を構成する細胞の再生 iPS 細胞研究の視点より. 腎と透析 2020 ; 89(3) : 315-8.
- 34) 河内瑠李, 菅野直希. 【腎疾患コンサルテーション】慢性腎臓病 (CKD) CKD 患者に尿酸管理は必要か 保存期, RRT 期. 腎と透析 2020 ; 89(4) : 599-602.
- 35) 嶋田啓基, 長浜正彦. 【腎移植: 最近の話題】最近の話題 内科合併症の治療と管理 移植後貧血について. 腎と透析. 2020 ; 89(6) : 983-7.
- 36) 大庭梨菜, 長浜正彦. 【輸液ドリル 実践に役立つ基本がわかる問題集】問題集 電解質異常に対する輸液. レジデントノート 2020 ; 22(3) : 488-98.
- 37) 三浦靖彦, 濱口明彦. 透析医療におけるエンドオブライフケアに対する臨床倫理的アプローチ. 日透析医学会誌 2020 ; 35(1) : 168-78.

Ⅲ. 症例報告

- 1) Matsumoto N, Kobayashi A, Yamamoto I, Tanno Y, Koike Y, Miki J, Kimura T, Yamaguchi Y, Yamamoto H, Yokoo T. Kidney transplant graftectomy by severe mixed-type rejection with acute and chronic active vascular lesions at entire levels of the renal vasculature. Nephron 2020 ; 144(Suppl.1) : 59-64.
- 2) Okabe M, Kobayashi A, Marumoto H, Koike K, Yamamoto I, Kawamura T, Tsuboi N, Yokoo T. Renal damage in recurrent atypical hemolytic uremic syndrome associated with C3 p.Ile1157Thr gene mutation: a case report. Intern Med 2021 ; 60(6) : 917-2.
- 3) Kamejima S, Yamamoto I, Tajiri A, Tanno Y, Ohkido I, Yokoo T. Long-term clinical course after living

- kidney donation by a patient with gitelman syndrome harboring a compound heterozygous mutation of the SLC12A3 gene. Intern Med 2021 ; 60(10) : 1567-72.
- 4) Oshiro K, Kanzaki G, Maruyama Y, Yokoo T. Permanent hemodialysis catheter causing superior vena cava syndrome. Intern Med 2020 ; 59(24) : 3247.
 - 5) Marumoto H, Sasaki T, Tsuboi N, Ito T, Ishikawa M, Ogura M, Ikeda M, Yokoo T. Kidney disease associated with anorexia nervosa : a case series with kidney biopsies. Kidney Med 2020 ; 2(4) : 418-24.
 - 6) Marumoto H, Tsuboi N, Kawamura T, Yokoo T. Tonsillectomy monotherapy for IgA nephropathy : a case series. Kidney Med 2020 ; 2(5) : 620-8.
 - 7) Shimada K, Sasaki T, Okabe M, Koike K, Takahashi D, Terashima R, Honda Y, Matsumoto N, Fukui A, Ishikawa M, Tsuboi N, Yokoo T. TAFRO syndrome with kidney involvement : a case series of patients with kidney biopsies. Kidney Med 2021 ; 3(2) : 286-93.
 - 8) Kato K, Kawamura T, Terashima R, Tsuchiya Y, Takahashi Y, Kasai K, Yokoo T. A case of systemic lupus erythematosus/antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis overlap syndrome with dissociated pathological and immunological findings. Case Rep Nephrol 2020 ; 2020 : 5698708.
 - 9) 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.
 - 10) Kamejima S, Yamamoto I, Kobayash A, Nakashima A, Uchiyama T, Ohkido I, Yokoo T. Hypercalcemia caused by comorbid parathyroid adenoma and pulmonary tuberculosis. CEN Case Rep 2021 ; 10(1) : 1-5.
 - 11) Oba R, Koike K, Okabe M, Matsumoto M, Tsuboi N, Yokoo Y. A case of intravascular large B-cell lymphoma with renal involvement presenting with elevated serum ANCA titers. CEN Case Rep 2021 ; 10(1) : 59-63.
 - 12) Tosaki T, Okabe M, Suzuki T, Shimizu A, Koike K, Tsuboi N, Kawamura T, Ohashi R, Yano S, Yokoo T. Membranous nephropathy with thrombotic microangiopathy-like lesions successfully treated with tocilizumab in a patient with idiopathic multicentric Castelman disease. CEN Case Rep 2021 ; 10(2) : 265-72.
 - 13) 友成雅大, 小林賛光, 山本 泉, 中島大輔, 岡部匡裕, 神野英生, 丹野有道, 大城戸一郎, 山本裕康, 横尾 隆. 腎移植後, preemptive therapy を行うも CMV 網膜炎を発症した抗 CMV IgG D+/R+ の 1 例. 日内会誌 2020 ; 109(11) : 2385-90.
 - 14) 谷本沙弥, 倉重真大, 増田直仁, 古谷麻衣子, 山田琢, 隅山昌洋, 横手伸也, 丹野有道, 横尾 隆. 36 年前に挿入された鍼灸針により難治性腹膜炎を来した腹膜透析患者の一例. 腎と透析 2020 ; 89(別冊 腹膜透析 2020) : 250-2.
- #### IV. 著 書
- 1) 横山啓太郎. 第 9 章 : 腎疾患 高尿酸血症に伴う腎障害. 福井次矢, 高木 誠, 小室一成総編集. 今日の治療指針. 2021 年版. 東京 : 医学書院, 2021. p.633-4.
 - 2) 横山啓太郎. 生活習慣病克服プログラム : 高血圧・糖尿病・心筋梗塞の最新対処法 ! 東京 : 学研プラス, 2021.
 - 3) 宮崎陽一. III. 疫学・予後 2. 予後 4) IgA 腎症診療指針第 3 版. 成田一衛監修. 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) 難治性腎障害に関する調査研究班編. エビデンスに基づく IgA 腎症診療ガイドライン 2020. 東京 : 東京医学社, 2020. p.39-42.
 - 4) 宮崎陽一, 小池健太郎, 清水昭博, 岡部匡裕, 佐々木峻也. IV. 治療 3. 成人の治療~その他 3) 抗血小板薬. 成田一衛監修. 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) 難治性腎障害に関する調査研究班編. エビデンスに基づく IgA 腎症診療ガイドライン 2020. 東京 : 東京医学社, 2020. p.61-3.
 - 5) 宮崎陽一, 小池健太郎, 清水昭博, 岡部匡裕, 佐々木峻也. IV. 治療 3. 成人の治療~その他 4) n-3 系脂肪酸 (魚油). 成田一衛監修. 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) 難治性腎障害に関する調査研究班編. エビデンスに基づく IgA 腎症診療ガイドライン 2020. 東京 : 東京医学社, 2020. p.63-4.
 - 6) 松尾七重. 第 5 章 : 腎臓内科医主体で行う事項 2. 腎代替療法全般. 清水英樹編著. 腎臓病診療ハンドブック : ここが知りたい ! 東京 : 中外医学社, 2020. p.294.
 - 7) 松本 啓, 横尾 隆. 第 6 章 : 腎臓病診療の将来に必要な視点 2. 再生医学. 清水英樹編著. 腎臓病診療ハンドブック : ここが知りたい ! 東京 : 中外医学社, 2020. p.326-33.
 - 8) 田尻 進, 横尾 隆, H. 腎代替療法 52. 腎臓の再生と発生. 南学正臣編著. プロフェッショナル腎臓病学. 東京 : 中外医学社, 2020. p.600-5.
 - 9) 畑中彩恵子, 清水 章. I. 総論 A. 腎臓の基礎 2. 腎臓の構造. 南学正臣編著. プロフェッショナル

腎臓病学. 東京: 中外医学社, 2020. p.20.

- 10) 大庭梨菜, 長浜正彦. II. 病態別 3. 電解質異常 (3) 高 K 血症, (4) 低 K 血症. 志水英明編著. 輸液グリーンノート. 東京: 中外医学社, 2021. p.57-71.

V. 研究費

- 1) 横尾 隆. 透析回避を目指した iPS 細胞由来ハイブリッド腎芽による新世代腎不全治療法開発. AMED・再生医療実用化研究事業. 2019~2021 年度.
- 2) 山中修一郎. マウス胎内を利用した iPS 細胞由来腎前駆細胞からのヒト腎臓再生技術の開発. AMED・再生医療実現拠点ネットワークプログラム. 2020~2022 年度.
- 3) 山本 泉. ラット腎移植拒絶反応モデルにおける血管内皮細胞カベオリン 1 発現の意義に関する検討. 科学研究費助成事業・若手研究 (B). 2018~2020 年度.
- 4) 松本 啓. 腎臓再生医療を目指した異種後腎移植における血管侵入の解析. 科学研究費助成事業・若手研究. 2020~2022 年度.
- 5) 横手伸也. SWPU system を用いた新規腎臓再生法の構築. 科学研究費助成事業・若手研究. 2019~2020 年度.
- 6) 隅山昌洋. 再発性糸球体腎炎における腸内細菌叢変化の解明. 科学研究費助成事業・若手研究. 2019~2021 年度.
- 7) 岡部匡裕. ヒト糸球体疾患における治療可能な傷害ポドサイトの検出. 科学研究費助成事業・若手研究. 2018~2020 年度.
- 8) 倉重真大. 多発性嚢胞腎におけるミトコンドリア異常の解明と治療法の開発. 科学研究費助成事業・若手研究. 2020~2021 年度.
- 9) 山中修一郎. 腎前駆細胞からの再生ネフロンを用いた in vivo 腎毒性評価モデルの開発. 科学研究費助成事業・若手研究. 2019~2021 年度.
- 10) 中島章雄. 骨・ミネラル代謝を介した新たなインスリン抵抗性への治療戦略. 科学研究費助成事業・若手研究. 2020~2021 年度.
- 11) 田尻 進. 胎生臓器ニッチ法による腎臓再生に最適なヒト iPS 細胞由来ネフロン前駆細胞の探索. 科学研究費助成事業・若手研究. 2020~2022 年度.
- 12) 山田 琢. 副甲状腺 FGF23 誘導遺伝子の解明. 科学研究費助成事業・若手研究. 2020~2023 年度.
- 13) 勝俣陽貴. ラット腎移植モデルを用いた抗体関連型拒絶反応における制御性 T 細胞の意義の解明. 科学研究費助成事業・若手研究. 2020~2022 年度.
- 14) 岡林佑典. 肥満に伴う腎障害の発症と進展に及ぼす 1 型自然リンパ球の働きの解明とその制御. 科学研究費助成事業・若手研究. 2020~2022 年度.
- 15) 田尻 進. 腎臓再生における慢性腎不全患者由来

iPS 細胞の有用性の検証. 科学研究費助成事業・研究活動スタート支援. 2019~2020 年度.

- 16) 藤本俊成. 腎臓再生医療の社会実装に向けた再生腎芽の凍結・融解法の確立. 科学研究費助成事業・研究活動スタート支援. 2020~2021 年度.
- 17) 内山威人. カルシウム, 及び副甲状腺ホルモンによる FGF23 産生機構の解明. 日本腎臓財団 CKD (慢性腎臓病) 病態研究助成. 2020 年度.
- 18) 神崎 剛. 単位ネフロンあたりのリン負荷評価における CKD-MBD の病態解析. 日本腎臓財団 CKD (慢性腎臓病) 病態研究助成. 2020 年度.
- 19) 川邊万佑子. IgA 腎症における扁桃腺組織内の免疫分子機構の解明. 石橋由紀子記念基金助成金. 2020 年度.
- 20) 中島章雄. 炎症性腸疾患患者における天然型ビタミン D 製剤が骨代謝に及ぼす影響についての検討. 骨粗鬆症財団令和 2 年度財団研究助成 (アムジェン協賛). 2020 年度.
- 21) 土谷千子. 腹膜透析における gender の検討. 日本透析医学会第 5 回 TSUBASA PROJECT. 2020~2021 年度.
- 22) 藤本俊成. 薬剤誘導性細胞除去システムを用いた異種間での in vivo 腎臓再生の検討. 慈恵医師会研究奨励賞. 2020 年度.
- 23) 坪井伸夫. 腎疾患患者における総ネフロン数の推算: 単一ネフロン濾過調節異常の検証と病態解明. 東京慈恵会医科大学研究奨励費. 2020 年度.
- 24) 丸山之雄. 腎性貧血におけるヘプシジン調節因子であるエリスロフェロンの動態解明. 東京慈恵会医科大学研究奨励費. 2020 年度.
- 25) 上田裕之. IgA 腎症 β 細胞における Btk シグナル異常と糖鎖異常 IgA 産生機序の解明. 東京慈恵会医科大学研究奨励費. 2020 年度.
- 26) 佐々木俊也. 地域一般住民における糖尿病合併剖検例における糖尿病性腎症関連所見を有する割合に関する検討. 東京慈恵会医科大学大学院研究助成金. 2020 年度.

VI. 特 許

- 1) 横尾 隆, 株式会社 TES ホールディングス, 横尾 隆, 山中修一郎. 腎臓の製造方法 (KIDNEY PRODUCTION METHOD). 特許第 6814211 号. 2020 年.
- 2) 横尾 隆, バイオス株式会社, 横尾 隆, 山中修一郎. 腎臓の製造方法 (KIDNEY PRODUCTION METHOD). 特許第 6814210 号. 2020 年.

VII. 賞

- 1) 山中修一郎. 令和 2 年度東京都医師会医学研究賞奨励賞. 東京都医師会. Kidney Regeneration in Later-

Stage Mouse Embryos via Transplanted Renal Progenitor Cells. 2021年2月.

- 2) 齊藤弥積. 第63回日本腎臓学会学術総会優秀演題賞. 日本腎臓学会. Regeneration of renal stroma using a progenitor cell replacement system. 2020年8月.
- 3) 丸本裕和. 第44回IgA腎症研究会学術集会特別賞. IgA腎症研究会. IgA腎症患者における概算糸球体数と腎予後の関連についての検討. 2021年1月.

VIII. その他

- 1) Ogawa K, Fukui A, Maruyama Y, Nangaku M, Kashihara N, Yokoo T. New strategies to decrease the annual rate of dialysis initiations at a hospital in central Tokyo. ERA-EDTA2020 (The 57th European Renal Association - European Dialysis and Transplant Association Congress). Milano, June. (Virtual)
- 2) Uchiyama T, Ohkido I, Saito Y, Nakashima A, Yokoo T. Cell cycle acceleration in parathyroid glands is caused by the suppression of LncRNA Gas5 expression in the presence of a high-phosphorus diet in an adenine-induced CKD rat model. ASN (American Society of Nephrology) Kidney Week 2020. Denver, Oct. (Virtual)
- 3) Kanzaki G, Sasaki T, Haruhara K, Oba R, Okabayashi Y, Koike K, Kobayashi A, Yamamoto I, Tsuboi N, Yokoo T. Glomerular blood flow in living donor kidney transplant recipients. ASN (American Society of Nephrology) Kidney Week 2020. Denver, Oct. (Virtual)
- 4) Yamamoto K, Okabe M, Yokoo T, Matsusaka T. Atypical caspase 3-dependent death process in podocytes. ASN (American Society of Nephrology) Kidney Week 2020. Denver, Oct. (Virtual)
- 5) Nakashima A, Ohkido I, Yokoyama K, Urashima M, Yokoo T. Serum soluble Klotho is associated with cardiovascular disease events and all-cause mortality in hemodialysis patients. 18th Asian Pacific Congress of Nephrology (APCN 2020). Hong Kong, Oct. (Virtual)
- 6) Matsuo N, Honda Y, Furuya M, Maruyama Y, Ohkido I, Tanno Y, Yokoyama K, Yokoo T. Association between nailfold capillaries and peritoneal permeability in peritoneal dialysis patients. ISPD EuroPD 2021. Virtual, Feb.
- 7) Furuya M, Tanno Y, Matsuo N, Maruyama Y, Ohkido I, Yokoo T. The effects of pH and glucose concentration of PD solution on peritoneal injury assessed by laparoscopy. ISPD EuroPD 2021. Virtual, Feb.
- 8) Honda Y, Matsuo N, Maruyama Y, Furuya M, Yaginuma T, Tanno Y, Ohkido I, Ishikawa M, Yokoyama K, Yokoo T. A comparison of constipation-related quality of life in peritoneal and hemodialysis patients. ISPD EuroPD 2021. Virtual, Feb.
- 9) 丸山之雄, 山本裕康. (シンポジウム14:腎性貧血治療の新たな治療: HIF-PH阻害薬 New therapy against anemia in CKD: HIF-PH inhibitor) HIF-PH阻害薬登場により, 貧血ガイドラインの改訂は必要か? 第65回日本透析医学会学術集会・総会. WEB開催, 11月.
- 10) 横尾 隆. (シンポジウム37:異種移植の新規展開と臓器再生) 異種再生医療による再生腎臓を透析患者に届ける産官学協力体制の構築. 第20回日本再生医療学会総会. 完全Web開催, 3月.

内科学講座

リウマチ・膠原病内科

教授：黒坂大太郎 リウマチ・膠原病疾患
講師：吉田 健 リウマチ・膠原病疾患

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 の骨関節破壊にはパンヌスが重要な役割を果たしており，その形成には新生血管からの栄養が必須である。そのため関節滑膜の血管新生のメカニズムを解明することは，RA の新しい治療戦略となりうる。

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

II. RA における蛋白のシトルリン化とその機能に関する研究

アミノ酸の翻訳後修飾であるシトルリン化は，Peptidylarginine Deiminase (PAD) によって蛋白質中のプラス電荷を持つアルギニン残基が中性電荷

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

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，酵素活性は減弱したが，単球を遊走させるケモカイン様の作用を有することが分かった。今年度はシトルリン化 PAD を検出するために開発した ELISA を用いて，RA 患者の関節液中シトルリン化 PAD4 レベ

ルを測定した。その結果、RA患者の関節液シトルリン化PAD4レベルは、変形性関節症患者と比較して有意に高く、抗CCP抗体陽性例のみならず陰性例においても検出された。このことは、PAD4の自己シトルリン化が血清反応陰性RAにも関与していることを示唆している。

Ⅲ. リウマチ性疾患における疼痛の研究

RAは滑膜炎を炎症の首座とする慢性炎症性疾患であり、滑膜炎に伴い関節痛が生じる。滑膜炎による痛みは炎症による疼痛、つまりは侵害受容性疼痛が主な病態であると考えられており、実際、臨床では炎症をコントロールすることで疼痛がコントロールされる場合が多い。しかし、炎症がコントロールされていても疼痛が持続し、治療が難渋する症例も経験する。近年このような疼痛の原因は、神経障害性疼痛や中枢性感作が関連しているといわれている。最近、我々はRA患者における神経障害様疼痛の臨床的特徴を調査し、RAにおいてみられる神経障害様疼痛は、圧痛関節痛の増加と健康関連のQOLを低下に関連していることを示した (Mod Rheumatol 2020 ; 30(5) : 828-34)。

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日記式質問票 (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、CSIを用いてRA患者の中枢性感作をスクリーニングし、長期罹患RA患者における中枢性感作の頻度を明らかにした。そして、中枢性感作とRAにおける神経障害性疼痛が関連していることを明らかにした (現在、国際誌にて査読中)。今後はRAの急性期における中枢性感作の評価、他のリウマチ性疾患においても中枢性感作の評価を行う予定である。同時に関節炎モデルマウスの中枢神経系の変化を組織学的に解析する予定である。

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の筋膜と筋組織に高発現している遺伝子を検討するためにトランスクリプトーム解析を行っている。

Ⅴ. 脳室周囲器官を介した関節炎による中枢入力経路に関する研究

RAは自己免疫性の多関節炎を本態とする疾患であるが、抑うつ、不安障害、慢性疲労、ならびに睡眠障害といった精神神経症状の合併頻度が高いことが知られている。分子標的薬の登場により、RAの関節予後は劇的な改善が得られるようになった一方で、これらの精神神経症状は治療後も残存して患者のQOLを障害している。しかしながら、末梢における炎症を本態とするRAがどのようにして中枢神経へ影響を及ぼすのか、ひいては関節炎が精神神経症状を形成するメカニズムは、ほとんど明らかにされていない。そこで、我々は、脳内にありながら脳血液関門 (BBB) を欠損している特異な神経核である脳室周囲器官 (CVO) を介し、末梢関節炎が中枢へ影響を及しているのではないかと、いう仮説をたて、RAモデルであるコラーゲン誘導関節炎 (CIA) マウスを使用して検証を行ってきた。その結果、脳室周囲器官の1つである延髄最後野において、中枢内免疫細胞であるミクログリアが増加および活性化 (形態学的変化) をおこし、炎症性サイトカインであるインターロイキン 1β を中枢内産生していることを見出した (現在、国際誌にて査読中)。最後野は多彩な自律神経機能および情動機能に影響

を及ぼす神経核であることが分かっており、このミクログリアの変化がRA下における精神神経症状の形成に寄与している可能性がある。今後、我々は、最期野内の活性化ミクログリアの機能的抑制によって関節炎下における精神神経症状の形成が修飾されるのかどうかを検討する予定である。

「点検・評価・改善」

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患者に対する疼痛の研究、筋膜炎の研究に関しては、多くの患者さんの協力を得て展開中である。基礎研究においても関節炎モデルでの関節炎発症の機序や新たな治療法の開発に関する研究を行い、得られた成果の一部は学会や論文などで発表している。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Yoshida K, Sakamoto N, Kurosaka D. Improvement in polymyalgia rheumatica associated with improved control of diabetes mellitus: a case series. Ann Intern Med 2021; 174(2): 274-6.

II. 総説

- 1) 吉田 健. 【免疫・炎症疾患のすべて】免疫・炎症疾患各論／全身性疾患 多発性筋炎・皮膚筋炎 (PM/DM). 日医師会誌 2020; 149(特別2): S172-5.
- 2) 吉田 健. 【リウマチ性疾患の病態における適応免疫と治療への展望】皮膚筋炎／多発性筋炎における適応免疫と治療への展望. リウマチ科 2020; 64(5): 526-33.

V. 研究費

- 1) 吉田 健. 皮膚筋炎の新たな標的臓器である筋膜組織における網羅的遺伝子解析. 科学研究費助成事業・基盤研究 (C). 2017～2020 年度.

VIII. その他

- 1) 松下嵩之, 大藤洋介, 平野雅史, 吉賀真之, 大谷一博, 黒坂大太郎. コラーゲン誘導関節炎モデルマウスの延髄最後野における持続的ミクログリアの活性化. 第64回日本リウマチ学会総会・学術集会. 京都, 8月. (ウェブ開催)
- 2) 大谷一博, 吉賀真之, 平野雅史, 松下嵩之, 黒坂大太郎. 抗コラーゲン抗体誘導性関節炎モデルの関節組織には prokineticin receptor 2 を発現した IL-6 陽性樹状細胞が存在する. 第41回日本炎症・再生医学会.

東京, 7月. (Web開催)

- 3) Noda K. (Invited Lecture) Fasciitis in autoimmune diseases. Kongress der Deutscher Rheumatologiekongress 2020, 48. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh), 34. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Orthopädische Rheumatologie (DGORh). Bad Abbach, Sept. (Virtually)
- 4) 吉田 健. Meet the Expert 6: 炎症性筋疾患の評価法. 第64回日本リウマチ学会総会・学術集会. 京都, 8月. (ウェブ開催)
- 5) 伊藤晴康, 野田健太郎, 古谷和裕, 黒坂大太郎. 全身性エリテマトーデスと IgG4 関連疾患を同時に発症した Epstein-Barr ウイルス感染症の一例. 第64回日本リウマチ学会総会・学術集会. 京都, 8月. (ウェブ開催)
- 6) 大藤洋介, 松下嵩之, 吉賀真之, 大谷一博, 野田健太郎, 黒坂大太郎. コラーゲン誘導関節炎モデルマウスにおける脊髄グリア細胞の変化. 第64回日本リウマチ学会総会・学術集会. 京都, 8月. (ウェブ開催)

内科学講座

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が続いている。症例のデータベースを用いた臨床研究と実験室での基礎研究を平行して行っている。

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)を開始しており、現在までに92例施行しており順調に治療している。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。学会発表ではコロナ渦のためWeb開催ではあるが、日本心血管インターベンション治療学会(CVIT)を中心に、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。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

全ての不整脈疾患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及した臨床研究を行うことで新知見を国内外に発信している。

発作性心房細動に関しては現在バルーン技術が向上し冷凍バルーン、ホットバルーン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

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)」は5年目を迎え、この春に「2021年 JCS/JHFSガイドライン フォーカスアップデート版 急性・慢性心不全診療」として発表され

た。その中で、左室駆出率による新しい心不全の分類の提唱や、中等症以上の心不全治療アルゴリズムの改訂、新たな心不全の薬物・非薬物治療薬へのエビデンスに基づく推奨度改訂が行われた。当講座でも今まで構築してきた、心臓カテーテル検査に関連症例のデータベースは日々更新されているが、改訂された診療ガイドラインに則して、共分散構造分析やベイズ推定による構造方程式モデリングを用いて、慢性心不全病態に関する詳細なデータ解析を継続し、実臨床に役立つ新たな結果の報告を行っていく。また、「心筋症診療ガイドライン（2018年改訂版）」の英語版の翻訳にも、継続的に協力している。

4. 画像（イメージング）研究班

循環器疾患分野における画像診断は、2D・3D心エコー図検査、冠動脈造影CT、心臓MRI検査と心筋アイソトープ検査を加えて、PET-CT検査が実稼動となった。これらの画像診断法は、虚血性心疾患、心筋症や不整脈などへの日常診療で必須の診療ツールであり、新たな臨床研究課題を模索中である。既にこれらの画像診断法を活用して、ライソゾーム病（ファブリー病）における心機能や形態学的評価に関する臨床研究報告を行ってきた。さらに、これらは心臓弁膜症におけるカテーテル治療においても必須の検査である。既存のTAVIに加え、将来導入されると思われる、僧帽弁閉鎖不全症に対する経皮的僧帽弁形成術（MitraClip）などが対象となるが、得られたデータベースから新たな臨床研究へと繋げていく予定である。

5. 分子生物学研究班

我々は、かねてより、虚血性心疾患や重度の心不全の際のエネルギー代謝に注目して研究しており、今回は心臓エネルギーの最終代謝産物として尿酸に注目して研究を行った。高尿酸血症は、左室駆出率低下と深く関係しているという報告がなされている。キサンチンオキシダーゼ活性は、ATPを始めとするプリン体分解の重要な制御因子であるが、左室駆出率低下の際のその病態生理学的意義に関しては不明な点が多い。我々は、今回ドキソルビシン心筋傷害モデルを用いて左室駆出率が低下した際の、心臓組織のXO活性の病態生理学的意義に関して検討する事にした。ドキソルビシン（10mg/kg）もしくは生理食塩水をマウスの腹腔内に投与した。マウスにXO阻害薬であるフェブキソスタット（3mg/kg/day）もしくはトピロキソスタット（5mg/kg/day）をドキソルビシン投与24時間前より投与開始し合計8日間投与した。心臓組織XO活性は、高感度クロマトグラフィー（LC/MS）を用いて測定

を行ったところ、心臓組織XO活性及び尿酸含有量はドキソルビシン投与7日目の心臓組織で顕著に増加しており、XO阻害薬投与により両者共に顕著に減少している事が分かった。また、同時に心臓超音波検査、Langendorff摘出還流心装置を用いて心機能を評価したところ、ドキソルビシン投与群で顕著に心機能が低下しており、これにXO阻害薬を投与した群では心機能の優れた改善が認められた。ドキソルビシンを投与した心臓組織では、XO由来の酸化ストレスが上昇しており、アポトーシスやフェロトーシスのシグナルが顕著に誘導されており、XO阻害薬投与によりこれらは顕著に改善している事が分かった。更に心臓組織のエネルギー代謝産物に関してメタボローム解析を用いて解析を行ったところ、ドキソルビシン投与の心臓組織では、ATPを始めとするプリン体の分解、尿酸産生が亢進している所見であった。XO阻害薬投与はATPの分解を抑制し、特にhypoxanthine, xanthine, UAの一連の反応を顕著に抑制している事が分かった。ドキソルビシン投与により左心機能不全を来し、心臓組織のXO活性が上昇する事がわかり、XO阻害薬を投与する事により、心臓組織のXO由来の過酸化水素、細胞死シグナルを抑制し、心臓エネルギー代謝を改善する事で心機能が改善する事が示唆された。

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、皮下からのANPが脂肪細胞などに与える影響や、直接糖尿病性心筋傷害に保護的に作用するかに関して検討を行っている。

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）を担当する予定であった。しかしながら2020年度は、COVID-19の影響で多くの実習

が不可能となり、オンラインでの実施にて対応せざるを得なくなった。それでも皆が共同して、積極的にオンラインでの講義を行い、情報発信を行った。不便な面は多かったが、これまであまりできていなかったオンラインの活用ができたことは進展であった。また、他大学の学生の見学も最小限となり、十分な交流はできなかったが、これに関してもオンラインで開催したり、工夫を凝らして実施した。

「点検・評価・改善」

研究面において、各研究班の研究成果は臨床・基礎の両面において着実に積み重ねられている。本院では2つの心臓カテーテル検査室がフル稼働しているが、全てのカテーテル手技についての情報管理を行う新たなネットワークが構築されている。虚血性心疾患ならびに不整脈に対する両カテーテル成績をほぼ完全にカバーした大きなデータベースを有し、日々更新されている。本年度もデータベースはさらに拡充している。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体制を構築しており、今年も献身的に作業を行っていた。この貴重な臨床データベースを用いて複数の研究が進行していることは高く評価できる点である。また、統計解析手法に共分散構造分析を導入したが、これが功を奏し、現在数多くの新しい知見が見いだされつつあり、実際に数々の論文がアクセプトされ、さらには学位論文にまで活用されている。最近では統計にベイズ推定も導入しており、新しい解析に挑戦している。

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。COVID-19の影響も多少あったが、確実に研究が進められことは評価に値するであろう。

一方で、2020年4月以降の学生教育においてはCOVID-19の影響は免れなかった。多くの実習が中止となり様々な点で不都合が生じた。それでもオンラインで出来ることは積極的に移行して対応した。本来実習すべき内容は、連日担当者を決めてオンタイム講義を行い、学生との対話をできるだけ重視した。また、独自のオンデマンド講義資料も作成して対応した。学生にとっては決して十分な学習環境ではなかったとは思われるが、中にはオンラインが故に気軽にコミュニケーションが取れたという学生もいた。また、オンラインで使える資料が結果的に充実したことは今後の糧となった。内容をブラッシュアップしてさらに教育資料を蓄積しておくことが必要であろう。今回のCOVID-19の影響に限らず、将来はバーチャルでの講義も増えていくものと思われることから、近未来型のデジタル医学教育を考える時期に差し掛かっているのかもしれない。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Nishizaki Y, Shimada K, Tani S, Ogawa T, Ando J, Takahashi M, Yamamoto M, Shinozaki T, Miyazaki T, Miyauchi K, Nagao K, Hirayama A, Yoshimura M, Komuro I, Nagai R, Daida H. Association between the ratio of serum n-3 to n-6 polyunsaturated fatty acids and acute coronary syndrome in non-obese patients with coronary risk factor: a multicenter cross-sectional study. *BMC Cardiovasc Disord* 2020; 20(1): 160.
- 2) Yasaka M, Yokota H, Suzuki M, Asakura H, Yamane T, Ogi Y, Ochiai K, Nakayama D. Idarucizumab for emergency reversal of anticoagulant effects of dabigatran: interim results of a Japanese post-marketing surveillance study. *Cardiol Ther* 2020; 9(1): 167-88.
- 3) Yasaka M, Yokota H, Suzuki M, Yamane T, Ono Y. Incidence rates of bleeding and emergency surgery due to trauma or fracture among Japanese patients with non-valvular atrial fibrillation receiving oral anticoagulation therapy. *Cardiol Ther* 2020; 9(1): 189-99.
- 4) Yamashita S, Tokuda M, Matsuo S, Mahida S, Sato H, Oseto H, Yokoyama M, Isogai R, Tokutake K, Yokoyama K, Narui R, Kato M, Tanigawa S, Miyayama S, Sugimoto K, Yoshimura M, Yamane T. Risk of coronary sinus stenosis after epicardial radiofrequency ablation for mitral isthmus linear ablation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2020 Jul 27. [Epub ahead

of print]

- 5) Derval N, Takigawa M, Frontera A, Mahida S, Konstantinos V, Denis A, Duchateau J, Pillois X, Yamashita S, Berte B, Thompson N, Hooks D, Pambrun T, Sacher F, Hocini M, Bordachar P, Jaïs P, Haissaguerre M. Characterization of complex atrial tachycardia in patients with previous atrial interventions using high-resolution mapping. *JACC Clin Electrophysiol* 2020 ; 6(7) : 815-26.
- 6) Kashiwagi Y, Komukai K, Kimura H, Okuyama T, Maehara T, Fukushima K, Kamba T, Oki Y, Shirasaki K, Kubota T, Miyanaga S, Nagoshi T, Yoshimura M. Therapeutic hypothermia after cardiac arrest increases the plasma level of B-type natriuretic peptide. *Sci Rep* 2020 ; 10(1) : 15545.
- 7) Kusano K, Yamane T, Inoue K, Takegami M, Nakao YM, Miyamoto Y, Shoda M, Nogami A, J-AB registry. The Japanese Catheter Ablation Registry (J-AB) : a prospective nationwide multicenter registry in Japan. Annual report in 2018. *J Arrhythm* 2020 ; 36(6) : 953-61.
- 8) Wakamatsu Y, Nagashima K, Watanabe R, Arai M, Yokoyama K, Matsumoto N, Otsuka T, Suzuki S, Hirata A, Murakami M, Takami M, Kimura M, Fukaya H, Nakahara S, Kato T, Iwasaki YK, Shimizu W, Nakajima I, Harada T, Koyama J, Okumura K, Tokuda M, Yamane T, Tanimoto K, Momiyama Y, Nonoguchi N, Soejima K, Ejima K, Hagiwara N, Harada M, Sonoda K, Inoue M, Kumagai K, Hayashi H, Yazaki Y, Satomi K, Watari Y, Okumura Y. Clinical outcomes of off-label underdosing of direct oral anticoagulants after ablation for atrial fibrillation. *Int Heart J* 2020 ; 61(6) : 1165-73.
- 9) Su WW, Reddy VY, Bhasin K, Champagne J, Sangrigoli RM, Braegelmann KM, Kueffer FJ, Novak P, Gupta SK, Yamane T, Calkins H, STOP Persistent AF Investigators. Cryoballoon ablation of pulmonary veins for persistent atrial fibrillation : Results from the multicenter STOP Persistent AF trial. *Heart Rhythm* 2020 ; 17(11) : 1841-7.
- 10) Morimoto S, Nojiri A, Fukuro E, Anan I, Kawai M, Sakurai K, Kobayashi M, Kobayashi H, Ida H, Ohashi T, Shibata T, Yoshimura M, Eto Y, Hongo K. Characteristics of the electrocardiogram in Japanese fabry patients under long-term enzyme replacement therapy. *Front Cardiovasc Med* 2021 ; 7 : 614129.
- 11) Kang R, Nagoshi T, Kimura H, Tanaka TD, Yoshii A, Inoue Y, Morimoto S, Ogawa K, Minai K, Ogawa T, Kawai M, Yoshimura M. Possible association between body temperature and B-type natriuretic peptide in patients with cardiovascular diseases. *J Card Fail* 2021 ; 27(1) : 75-82.
- 12) Hasegawa J, Ogawa K, Kawai M, Tanaka TD, Nagoshi T, Minai K, Ogawa T, Yoshimura M. Evaluation of enhanced lipid oxidation and compensatory suppression using natriuretic peptide in patients with cardiovascular diseases. *Peptides* 2021 ; 135 : 170421.
- 13) Suzuki K, Inoue Y, Ogawa K, Nagoshi T, Minai K, Ogawa T, Kawai M, Yoshimura M. Possible diverse contribution of coronary risk factors to left ventricular systolic and diastolic cavity sizes. *Sci Rep* 2021 ; 11(1) : 1570.
- 14) Nakamoto T, Narui R, Holmes B, Norton C, Kim EJ, Nakajima I, Stevenson WG, Greene MH, John RM, Ellis CR, Crossley GH 3rd, Montgomery JA. Candidemia in patients with cardiovascular implantable electronic devices. *J Interv Card Electrophysiol* 2021 ; 60(1) : 69-75.
- 15) Tanaka Y, Nagoshi T, Yoshii A, Oi Y, Takahashi H, Kimura H, Ito K, Kashiwagi Y, Tanaka TD, Yoshimura M. Xanthine oxidase inhibition attenuates doxorubicin-induced cardiotoxicity in mice. *Free Radic Biol Med* 2021 ; 162 : 298-308.
- 16) Minai K, Kawai M, Ogawa K, Nagoshi T, Morimoto S, Inoue Y, Tanaka TD, Komukai K, Ogawa T, Yoshimura M. A pilot evaluation study of diffuse coronary arterial contraction causing ischemia by double measurement of left ventriculography before and after intracoronary administration of nitrates. *Circ Rep* 2021 ; 3(4) : 241-8.
- 17) Kashiwagi Y, Nagoshi T, Inoue Y, Tanaka Y, Takahashi H, Oi Y, Kimura H, Minai K, Yoshimura M. Close linkage between blood total ketone body levels and B-type natriuretic peptide levels in patients with cardiovascular disorders. *Sci Rep* 2021 ; 11(1) : 6498.
- 18) Narui R, Nakajima I, Norton C, Holmes BB, Yoneda ZT, Phillips N, Schaffer A, Tinianow A, Aboud AA, Stevenson WG, Richardson TD, Ellis CR, Crossley GH 3rd, Montgomery JA. Risk factors for repeat infection and mortality after extraction of infected cardiovascular implantable electronic devices. *JACC Clin Electrophysiol* 2021 Mar 25. [Epub ahead of print]
- 19) Kubota T, Komukai K, Miyanaga S, Shirasaki K, Oki Y, Yoshida R, Fukushima K, Kamba T, Okuyama T, Maehara T, Yoshimura M. Out-of-hospital cardiac arrest does not affect the post-discharge survival in patients with acute myocardial infarction. *Circ Rep* 2021 ; 3(4) : 249-55.

20) Tokuda M, Yamashita S, Sato H, Oseto H, Ikewaki H, Yokoyama M, Isogai R, Tokutake K, Yokoyama K, Kato M, Narui R, Tanigawa SI, Matsuo S, Yoshimura M, Yamane T. Long-term course of phrenic nerve injury after cryoballoon ablation of atrial fibrillation. *Sci Rep* 2021; 11(1): 6226.

II. 総 説

- 1) 田中寿一. 【どう効く? どう使う? がまるごとわかる循環器の薬剤カタログ143】(第10章)脂質異常症治療薬. *ハートナーシング* 2020; 春季増刊: 182-98.
- 2) 田中寿一. 【デキル内科医のコンサルト-専門医が教える隠れたエッセンス】コンサルトを依頼する 急性心不全を疑う場合. *Medicina* 2020; 57(5): 638-41.
- 3) 山根禎一. 【不整脈やらない? ~不整脈治療の魅力に迫る~】心房細動アブレーションの適応. *Cath Lab JIN* 2020; 3(2): 51-4.
- 4) 原田栄作, 水野雄二, 釘宮史仁, 庄野 信, 吉村道博, 泰江弘文. 【心臓病を取り巻く疾患群】タバコと酒, 心臓病にはやはり危なかった. *循環器内科* 2020; 87(6): 747-53.
- 5) 高橋弘武, 名越智古, 吉村道博. 【心臓病を取り巻く疾患群】甲状腺疾患のリスクと管理のポイント. *循環器内科* 2020; 7(6): 60-7.
- 6) 川井 真. 【循環器疾患と臨床検査】BNP/NT-proBNPと心不全 人口の高齢化に伴う心不全パンデミック. *アニムス* 2020; 25(3): 19-25.
- 7) 吉村道博. コロナ禍で求められる医学・医療の変容について. *先進医薬年報* 2020; 21: 10-1.
- 8) 名越智古, 吉村道博. 虚血性心疾患における糖代謝制御の新知見. *脈管学* 2020; 60(8): 127-34.
- 9) 川井 真, 吉村道博. 【循環器診療2020-どこまで攻めて, どこから引くか?】心不全 BNPを使った心不全診断とその功罪. *Medicina* 2020; 57(10): 1666-9.
- 10) 名越智古, 吉村道博. 【アルドステロン症・副腎疾患 update】アルドステロンと心血管疾患. *循環器内科* 2020; 88(3): 249-54.
- 11) 川井 真, 吉村道博. 【災害・パンデミックによるストレスと循環器疾患】ストレスによる心不全 交感神経とナトリウムの観点から. *循環器内科* 2020; 88(5): 509-16.
- 12) 徳田道史. 【災害・パンデミックによるストレスと循環器疾患】ストレスと不整脈 致命的な不整脈を中心に. *循環器内科* 2020; 88(5): 517-22.
- 13) 田中寿一. 【循環器集中治療 (Critical Care Cardiology)】肺動脈性肺高血圧症の非代償期 問診・検査・

診断・治療. *Intensivist* 2021; 13(1): 159-68.

- 14) 木村 悠, 小川崇之. 【虚血性心疾患診療のいま】虚血を治す・予防する(薬物・非薬物治療の進歩)慢性冠症候群の病態と抗狭心症薬の使い分け. *日内会誌* 2021; 110(2): 226-31.
- 15) 山根禎一. 【持続性(慢性)心房細動の治療戦略先生の治療方針は?】識る ビッグデータにみる, カテーテルアブレーション後の早期死亡. *Heart View* 2021; 25(3): 266-9.
- 16) 本郷賢一. 【二次性心筋疾患を見逃すな!】ファブリー病心筋変の診断と治療 どのように疑いどのように検査を進めるか. *循環器内科* 2021; 89(3): 273-80.
- 17) 柏木雄介, 川井 真, 吉村道博. 【糖尿病専門医に必要な心不全の知識 update】糖尿病患者にBNPを測定すべきときはいつで, 何がわかるのか BNPの基礎と臨床. *糖尿病・内分泌代謝科* 2021; 52(3): 229-35.
- 18) 山下省吾. 【持続性(慢性)心房細動の治療戦略先生の治療方針は?】治す Pulse field ablationの将来. *Heart View* 2021; 25(3): 289-95.
- 19) 田中寿一. *Clinical Updates* 変わる心不全の薬物治療~エキスパートが解説 ベルイシグアト. *Ther Res* 2021; 42(3): 188-93.
- 20) 柏木雄介, 川井 真, 吉村道博. バイオマーカーを理解する BNPとNT-proBNPの違い. *Cardio-Cogul* 2021; 8(1): 45-8.

III. 症例報告

- 1) Yamashita S, Ogawa T, Yoshimura M, Yamane T. Severe pulmonary vein stenosis requiring angioplasty after hot balloon ablation for pulmonary vein isolation. *HeartRhythm Case Rep* 2020; 6(7): 469-70.
- 2) Kang R, Tanaka TD, Ogasawara Y, Yoshimura M. A rare complication of chronic active Epstein-Barr virus infection. *JACC Case Rep* 2020; 2(5): 756-9.
- 3) Ouchi K, Narui R, Sakuma T, Ojiri H. Serious complication of anticoagulation in vessel thrombosis-associated Behçet disease. *Intern Med* 2020; 59(13): 1615-20.
- 4) Okuyama T, Komukai K, Maehara T, Kamba T, Fukushima K, Yoshida R, Oki Y, Shirasaki K, Kubota T, Miyanaga S, Ito Y, Nishiwaki K, Yoshimura M. Rare and massive cardiac invasion of malignant lymphoma. *Circ Rep* 2020; 2(9): 538-9.
- 5) Yokoyama M, Yamashita S, Tokuda M, Mahida S, Yoshimura M, Yamane T. Supraventricular bigeminy originating from the mitral annulus: What is the mechanism? *J Cardiovasc Electrophysiol* 2020;

31(8): 2222-5.

- 6) 佐藤秀範, 山下省吾, 池脇宏嗣, 大瀬戸宏綱, 横山正明, 磯谷亮太, 徳竹賢一, 横山賢一, 加藤美香, 鳴井亮介, 谷川真一, 徳田道史, 松尾征一郎, 宮永 哲, 杉本健一, 吉村道博, 山根禎一, 複数の心房頻拍に対する診断および治療に超高密度マッピングが有用であった1例. 心臓 2020; 52(Suppl1): 116-21.
- 7) 宮永 哲, 奥山虎章, 前原智紀, 福島啓介, 樺 敬人, 大木理次, 白崎圭輔, 柏木雄介, 久保田健之, 小武海公明, 山根禎一, 吉村道博. プルガダ症候群の心室細動再発時に徐脈が認められた2症例. 心臓 2020; 52(Suppl1): 266-72.

IV. 著 書

- 1) 川井 真, 吉村道博. Ⅱ章:【基礎知識】心不全治療薬を使いこなすために 1. ACE阻害薬. 筒井裕之編. 心不全薬物療法:ザ・ベーシックメソッド. 東京:メディカルレビュー社, 2021. p.32-9.
- 2) 本郷賢一. 7. 重要な二次性心筋症 ② Fabry 病. 北岡裕章編. 心筋症:心・腎・脳の視点でとらえる循環器疾患:循環器診療コンプリート. 東京:学研メディカル秀潤社, 2021. p.116-28.

V. 研究費

- 1) 吉村道博. 数理統計学を用いた新しい臨床医学研究の提案とナトリウム利尿ペプチド研究の展開. 科学研究費助成事業・基盤研究(C). 2019~2021年度.
- 2) 名越智古. ナトリウム利尿ペプチドによる心臓エネルギー代謝制御機構の解明と治療応用. 科学研究費助成事業・基盤研究(C). 2020~2022年度.
- 3) 名越智古. ナトリウム利尿ペプチドによる心臓エネルギー代謝調節とその病態生理学的意義. 先進医薬研究振興財団一般研究助成金. 2020年度.
- 4) 香山洋介. 糖尿病性心血管疾患の骨格筋機能障害に基づく心臓リハビリテーション. 東京慈恵会医科大学研究奨励費. 2020年度.
- 5) 吉井 顕. 上原記念生命科学財団海外留学助成リサーチフェローシップ. 2020年度.

VI. 賞

- 1) 藤井麻子. 第257回日本循環器学会関東甲信越地方会 Woman's research award 優秀賞. 日本循環器学会関東甲信越地方会. マイコプラズマ肺炎起因性血栓症を発症した抗リン脂質抗体陰性の若年女性例. 2020年9月.

VII. その他

- 1) 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) 監視型外來心

リハ介入による糖尿病合併心不全患者における体組成及び下肢筋力の推移の検討. 第26回日本心臓リハビリテーション学会-オンライン学術集会-. オンライン. 7月.

- 2) 袋 瑛子, 吉井 顕, 横山賢一, 相澤隆徳, 井上康憲, 森本 智, 小川和男, 名越智古, 本郷賢一, 吉村道博. (口頭) 後腹膜線維症が再燃し, 動静脈血栓症を発症した一症例. 第256回日本循環器学会関東甲信越地方会. Web開催. 7月.
- 3) 池田和也, 山本裕大, 王 琢矢, 磯谷亮太, 木下浩司, 鈴木健一郎, 谷川真一, 松尾征一郎, 関 晋吾, 吉村道博. (口頭) 巨大陰性T波の原因診断に123I-MIBGシンチグラフィが有用であった一例. 第256回日本循環器学会関東甲信越地方会. Web開催. 7月.
- 4) 宮澤 渉, 奥山虎章, 前原智紀, 福島啓介, 樺 敬人, 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, 吉村道博, 河田典靖, 長沼宏邦. (口頭) VA-ECMOを含む集学的治療により救命し得た, 機械的合併症を伴った重症右室梗塞の1例. 第256回日本循環器学会関東甲信越地方会. Web開催. 7月.
- 5) 奥山虎章, 小武海公明, 前原智紀, 樺 敬人, 福島啓介, 大木理次, 白崎圭輔, 柏木雄介, 久保田健之, 宮永 哲, 伊藤勇太, 西脇嘉一, 吉村道博. (口頭) 著明な心室中隔肥厚, 心室内腫瘍などの稀な心合併症を認めた, 悪性リンパ腫の心臓浸潤が強く疑われた1例. 日本心エコー学会第31回学術集会. 松江, 8月. (オンライン)
- 6) 松本拓也, 木村 悠, 板倉良輔, 田中寿一, 吉村道博. (口頭) Vanishing pulmonary capillary syndromeが疑われた特発性肺動脈性肺高血圧症の一例. 第257回日本循環器学会関東甲信越地方会. Web開催. 9月.
- 7) 田中寿一. (口頭) 日米比較でみた心不全の薬物療法. 第24回日本心不全学会学術集会. WEB開催. 10月.
- 8) 安武れい, 池脇宏嗣, 塚田尚子, 野村充希, 池田和也, 磯谷亮太, 木下浩司, 長谷川潤, 鈴木健一郎, 谷川真一, 松尾征一郎, 関 晋吾, 吉村道博. (口頭) 発作性心房細動時に失神を繰り返した 起立性低血圧の1例. 第258回日本循環器学会関東甲信越地方会. Web開催. 12月.
- 9) Tsukada N, Kashiwagi Y, Yamamoto H, Hiraki N, Niijima A, Sasaki K, Nonoue A, Nomura A, Nagayoshi S, Fujii S, Fujiwara K, Nakajima T, Miyamoto T, Muto M, Minai K, Kawai M, Yoshimura M. (Oral) The safety and efficacy of retrograde balloon aortic valvuloplasty using Inoue balloon in patients with severe aortic stenosis. 第85回日本循環器学会学術集会. 横浜. 3月. (ハイブリッド開催)
- 10) Nomura A, Yuzawa N, Ikewaki H, Isogai R, Hase-

gawa J, Tanigawa S, Matsuo S, Seki S, Yoshimura M.
(Oral) Impact of total heart beats and heart rate
from holter recordings on cardiac function in healthy
individuals. 第 85 回日本循環器学会学術集会. 横浜,
3 月. (ハイブリッド開催)

内科学講座

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
講師	加藤 秀一	糖尿病
講師	佐野 浩斎 (津南病院に出自中)	糖尿病
講師	安藤 精貴 (富士市立中央病院に出自中)	糖尿病
講師	金澤 康 (川口市立医療センターに出自中)	糖尿病
講師	山城 健二	糖尿病・内分泌
講師	師の場圭一郎	糖尿病・内分泌

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。以上のデータを用い、治療の最適化に向け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 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、血管合併症の病態進行に関与している。本来 ROCK は細胞の形態や伸縮性を調節するシグナルであるが、糖尿病状態における過剰な ROCK 活性化は、網膜の血管新生や腎臓の線維化を誘導する。ROCK には ROCK1, ROCK2 という二つのアイソフォームが存在するが、我々は ROCK2 アイソフォームが腎糸球体の炎症に深く関与することを見出した。網膜、腎、神経には両アイソフォームが発現しており、各アイソフォームの糖尿病における病的意義を明らかにすべく、研究を行っている。

2. 糖尿病大血管症と ROCK シグナル

ROCK は血管平滑筋や血管内皮の炎症機転にも関与が認められることから、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

2型糖尿病はインスリン分泌不全とインスリン抵抗性の両者によって発症すると考えられてきた。しかしながら、最近では2型糖尿病の病態にグルカゴンの異常も大きく関わっていることが明らかになってきた。一方、近年、糖尿病の合併症に対してセリンスレオニキナーゼである Protein kinase C (PKC) δ の関与が注目されている。我々もこの PKC δ に着目し、膵 α 細胞における PKC δ の役割を解明している。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する PKC δ floxed マウスを用い研究を行っている。

1. 膵 α 細胞特異的 PKC δ ノックアウトマウスの樹立とその表現型の検討

当研究班の所有する PKC δ floxed マウスと Glucagon-Cre マウスや Glucagon-CreERT2 マウスを交配し Cre/LoxP システムにより膵 α 細胞特異的 PKC δ ノックアウトマウスを樹立した。また樹立したマウスで空腹時/随時血糖値, 空腹時/随時グルカゴン値の測定, GTT, ITT 等を行い, 現在, 表現型の検討を行っている。

2. PKC δ 応答性グルカゴン分泌の検討

単離膵島やグルカゴン分泌細胞株 (α TC1 細胞, InR1G9 細胞) を用い, 膵 α 細胞における PKC δ の役割を解明している。現在, InR1G9 細胞を用いた研究によりグルカゴン分泌に PKC δ が関与する見解が得られている。

3. 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るが, 近年, 膵 α 細胞においてもインスリン抵抗性の存在が注目されている。グルカゴン分泌細胞株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, 膵 α 細胞特異的 PKC δ ノックアウト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

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

「点検・評価・改善」

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, 副腎などの内分泌疾患を対象とした幅広い診療を行っている。糖尿病においては Sensor Augmented Pump (SAP) 等の先進的な治療をいち早く取り入れており, また内分泌疾患においては泌尿器科, 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る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の依頼を受けて診る, 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) Ogawa W, Hirota Y, Osonoi T, Tosaki T, Kato Y, Utsunomiya K, Nishimura R, Nakamura J. Effect of the FreeStyle LibreTM flash glucose monitoring system on glycemic control in individuals with type 2 diabetes treated with basal-bolus insulin therapy: an open label, prospective, multicenter trial in Japan. J Diabetes Investig 2021; 12(1): 82-90.
- 2) Ueki K, Tanizawa Y, Nakamura J, Yamada Y, Inagaki N, Watada H, Shimomura I, Nishimura R, Miyoshi H, Abiko A, Katagiri H, Hayashi M, Shimada A, Naruse K, Fujimoto S, Fujiwara M, Shikata K, Okada Y, Araki E, Yamazaki T, Kadowaki T, J-BRAND Registry Group. Long-term safety and efficacy of alogliptin, a DPP-4 inhibitor, in patients with type 2 diabetes: a 3-year prospective, controlled, observational study (J-BRAND Registry). BMJ Open Diabetes Res Care 2021; 9(1): e001787.
- 3) Battelino T, Edelman SV, Nishimura R, Bergenstal RM. comparison of second-generation basal insulin

analogs: a review of the evidence from continuous glucose monitoring. *Diabetes Technol Ther* 2021; 23(1): 20-30.

4) Katoh S, Peltonen M, Zeniya M, Sakamoto Y, Utsunomiya K, Nishimura R, Tuomilehto J. Non-alcoholic fatty liver disease markers associated with fasting serum insulin and urinary albumin excretion independent of fasting plasma glucose. *J Clin Med* 2020; 9(10): 3161.

5) Takahashi H, Nishimura R. Is it possible to predict the onset of nocturnal asymptomatic hypoglycemia in patients with type 1 diabetes receiving insulin degludec? Potential role of previous day and next morning glucose values. *J Diabetes Investig* 2021; 12(3): 365-73.

6) Inagaki K, Kikuchi T, Noguchi T, Mitani A, Naruse K, Matsubara T, Kawanami M, Negishi J, Furuichi Y, Nemoto E, Yamada S, Yoshie H, Tabeta K, Tomita S, Saito A, Katagiri S, Izumi Y, Nitta H, Iwata T, Numabe Y, Yamamoto M, Yoshinari N, Fujita T, Kurihara H, Nishimura F, Nagata T, Yumoto H, Naito T, Noguchi K, Ito K, Murakami S, Nishimura R, Tajima N. A large-scale observational study to investigate the current status of diabetic complications and their prevention in Japan (JDCP study 6): baseline dental and oral findings. *Diabetol Int* 2020; 12(1): 52-61.

7) Sweet DR, Vasudevan NT, Fan L, Booth CE, Keerthy KS, Liao X, Vinayachandran V, Takami Y, Tugal D, Sharma N, Chan ER, Zhang L, Qing Y, Gerson SL, Fu C, Wynshaw-Boris A, Sangwung P, Nayak L, Holvoet P, Matoba K, Lu Y, Zhou G, Jain MK. Myeloid Küppel-like factor 2 is a critical regulator of metabolic inflammation. *Nat Commun* 2020; 11(1): 5872.

8) Zhou L, Lapping S, Liao X, Lu Y, Zhou G, Matoba K, Vasudevan N, Wang L, Nayak L. The thromboprotective effect of traditional Chinese medicine Tongji 2 granules is dependent on anti-inflammatory activity by suppression of NF- κ B pathways. *PLoS One* 2020; 15(11): e0241607.

9) Minoura A, Ochiai H, Shirasawa T, Nishimura R, Yoshida R, Azuma M, Hoshino H, Kokaze A. Eating fast and until full is associated with elevated alanine aminotransferase activity in Japanese schoolchildren: a cross-sectional study. *Tohoku J Exp Med* 2021; 253(1): 11-8.

10) 大野隆行, 澤野祥子, 湊聡一郎, 原興一郎, 森 豊, 西村理明. メトホルミンの投与タイミングと血糖日内変動の関係 1,000mg/日での検討. *Prog Med* 2020; 40(4): 417-21.

II. 総 説

1) Matoba K, Takeda Y, Nagai Y, Kanazawa Y, Kawanami D, Yokota T, Utsunomiya K, Nishimura R. ROCK inhibition may stop diabetic kidney disease. *JMA J* 2020; 3(3): 154-63.

2) Matoba K, Takeda Y, Nagai Y, Sekiguchi K, Yokota T, Utsunomiya K, Nishimura R. The physiology, pathology, and therapeutic interventions for ROCK isoforms in diabetic kidney disease. *Front Pharmacol* 2020; 11: 585633.

3) Takeda Y, Matoba K, Sekiguchi K, Nagai Y, Yokota T, Utsunomiya K, Nishimura R. Endothelial dysfunction in diabetes. *Biomedicines* 2020; 8(7): 182.

4) 西村理明. 【わが国発の大規模臨床試験・コホート研究のエビデンス】JDCP. 糖尿病の最新治療 2020; 11(2): 76-81.

5) 西村理明. AGPの活用. 月刊糖尿病ライフさかえ 2021; 61(2): 33-8.

6) 森 豊. 【糖尿病治療薬としての配合剤】SGLT2阻害薬/DPP-4阻害薬の配合剤. 糖尿病・内分泌代謝科 2020; 50(5): 348-56.

7) 的場圭一郎, 西村理明. 【いま知っておきたい！内科最新トピックス】(第10章)代謝・栄養 血糖値・体重を下げるだけではないSGLT2阻害薬の可能性. 内科 2020; 126(3): 606-9.

8) 辻野大助, 西村理明. 【改訂版 糖尿病薬・インスリン治療 基本と使い分け Update 新しい薬剤・デバイス・エビデンスも理解し、ベストな血糖管理を！】(第2章)インスリンの基本と使い方 インスリン導入のABC(入院). レジデントノート 2020; 22(5): 929-34.

9) 高橋 紘, 西村理明. 点鼻グルカゴン製剤 デバイスの特徴を中心に. 月刊糖尿病 2021; 13(3): 81-5.

10) 澤野祥子, 森 豊. 【最新の糖尿病関連デバイスを聞いた治療のコツ】最新デバイスの基本を知る CGMの保険適用とリアルタイムCGMの適正使用は? *Mod Physician* 2020; 40(2): 108-11.

11) 菅沼由佳, 高橋 紘, 西村理明. 【まるごと◎血糖モニターとインスリンポンプ SMBG・CGM・SAP・FGM・CSIIをかんとん解説&患者指導につなげる】解説&症例でわかるCGM. 糖尿病ケア 2020; 17(8): 728-34.

12) 菅沼由佳, 高橋 紘, 西村理明. 糖尿病の療養指導 Q&A CGMにおけるTime-in-Range CGM(持続グルコース測定)におけるTime-in-Rangeとは何でしょうか。その目標レンジ(Target)も含めて教えてください(Q&A). 糖尿病プラクティス 2020; 37(4): 493-5.

IV. 著 書

- 1) 山城健二, 西村理明. Ⅲ.がん化学療法中の血糖管理 第11章:消化器症状が出た時の対応. 腫瘍糖尿病学 Q&A がん患者さんの糖尿病診療マニュアル:こういふときはこうする! 京都:金芳堂, 2020. p.204-17.

V. 研究費

- 1) 的場圭一郎. 糖尿病腎症のエネルギ―代謝を司る ROCK2 シグナルの機構解明と治療標的化戦略. 科学研究費助成事業・基盤研究 (C). 2020~2022 年度.
- 2) 藤本 啓. 膵 α 細胞における PKC δ 依存性グルカゴン分泌機序の解明. 科学研究費助成事業・基盤研究 (C). 2018 年度~2020 年度.
- 3) 西村理明. 新潟県の中学生における脂肪肝指数とインスリン抵抗性に関する地域研究. 科学研究費助成事業・基盤研究 (C). 2018 年度~2020 年度.

VIII. その他

- 1) 高橋 紘, 西村理明. (口頭) 中学生における脂肪肝指数とインスリン抵抗性の関連性を検討する. 第63回日本糖尿病学会年次学術集会. WEB 開催, 10月.
- 2) 的場圭一郎, 竹田裕介, 永井洋介, 赤嶺友代, 金澤康, 川浪大治, 横田太持, 宇都宮一典, 西村理明. (口頭) 腎糸球体 ROCK2 の生理的機能と糖尿病腎症における病態意義. 第63回日本糖尿病学会年次学術集会. WEB 開催, 10月.
- 3) 竹田裕介, 的場圭一郎, 永井洋介, 金澤 康, 川浪大治, 横田太持, 宇都宮一典, 西村理明. (口頭) 血管内皮 ROCK2 欠損は白色脂肪細胞の褐色化を介して糖・脂質代謝を改善する. 第63回日本糖尿病学会年次学術集会. WEB 開催, 10月.
- 4) 大村有加, 村上健太郎, 的場圭一郎, 浮地里佳子, 本藤沙来, 干川三稀, 福土朝子, 濱裕 宣, 関口賢介, 種村陽子, 吉田久子, 横田太持, 宇都宮一典, 佐々木敏, 西村理明. (ポスター) 日本人2型糖尿病患者を対象とした個別化食事指導介入によるランダム化比較臨床試験:理論的根拠と研究デザイン. 第63回日本糖尿病学会年次学術集会. WEB 開催, 10月.
- 5) 金井里奈, 澤野祥子, 湊聡一郎, 大野隆行, 原興一郎, 森 豊, 西村理明. (口頭) 2型糖尿病患者における食後のグルカゴン分泌動態と短期間の血糖改善に伴うその変化. 第63回日本糖尿病学会年次学術集会. WEB 開催, 10月.
- 6) 加藤秀一, 横山啓太郎, 銭谷幹男, 阪本要一, 宇都宮一典, 西村理明. (ポスター) 糖尿病患者と非糖尿病患者における推算糸球体ろ過量 (eGFR) の経年変化に及ぼす影響因子:24,621 person-year の解析. 第63回日本糖尿病学会年次学術集会. WEB 開催, 10月.
- 7) 春日英里, 仲 千尋, 谷澤美佳, 金澤 康, 西村理

明. (ポスター) 高齢者における認知機能とインスリン手技獲得の成否との関連の検討. 第63回日本糖尿病学会年次学術集会. WEB 開催, 10月.

- 8) 関口賢介, 林 毅, 永峯翔太, 倉内洋輔, 横田太持, 西村理明. 高サイログロブリン血症と甲状腺機能亢進を認めた両側巨大腸骨腫瘍の一例. 第63回日本甲状腺学会学術集会. WEB 開催, 11~12月.
- 9) 光吉悦子, 浅野 裕, 廣津貴夫, 安藤精貴, 坂本敬子, 井坂 剛, 藤本 啓, 西村理明. 甲状腺濾胞癌に甲状腺クリアーゼを併発した一例. 第93回日本内分泌学会学術総会. WEB 開催, 7~8月.
- 10) 大橋謙之亮, 林 毅, 西村理明. 高血糖は網膜ミューラー細胞の Mineralocorticoid Receptor シグナルを活性化し網膜浮腫に関わる. 第93回日本内分泌学会学術総会. WEB 開催, 7~8月.

内科学講座

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
教授	増岡 秀一 (輸血部に outward)	血液腫瘍学
教授	西脇 嘉一	血液腫瘍学, 造血幹細胞移植学
教授	齋藤 健	血液腫瘍学, 造血幹細胞移植学
准教授	宇和川 匡 (外科学講座より outward)	臨床腫瘍学, がん薬物療法
講師	塩田 祐子	血液腫瘍学, 緩和医療
講師	荒川 泰弘	臨床腫瘍学, がん薬物療法
講師	大場 理恵	血液腫瘍学, 臨床血液学
講師	香取美津治	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薬物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的治療まで、患者さんの病態に応じた最適な医療を提供できるように努め、全国規模の臨床研究に積極的に参加している。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プログラムを取り入れている。卒業研修医・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指導している。

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. 急性骨髄性白血病 (AML)

AML の重要な予後因子は染色体核型と遺伝子異常である。予後良好な AML は化学療法または分化誘導療法により、5 年生存率は 60% 程度得られるが、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、AML 細胞の遺伝子解析の臨床研究に参加し、予後を正確に分析することにより最適な治療を提供している。治療は防護環境病棟で行い、同種造血幹細胞移植療法を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, APL219R, RR-FLT3-AML220, CBF-AML220, APL220 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考慮する。

再発性の ALL に対しては、JALSG RR-ALL214 (再発および難治の成人急性リンパ芽球性白血病に対するクロファラビン、エトポシド、シクロホスファミド併用化学療法の第 I / II 相試験) に登録をして臨床試験を行った。なお当科は JALSG RR-ALL214 の研究事務局を担当した。その他、PhALL219 試験は主幹研究機関として研究に参加している。

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、ダサチニブ、ボスチニブ、ボナ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。

Ⅲ. 造血幹細胞移植の臨床研究

当院における造血幹細胞移植は、小児科が1982年に開始し、内科は1989年から行うようになった。近年当科での移植件数は年間40件を超えるようになってきている。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ている。

日本造血細胞移植学会認定の造血細胞移植認定医が中心となって、関東造血幹細胞移植共同研究グループや厚労科研造血細胞移植合同班会議に参加し、多施設臨床研究に積極的に取り組んでいる。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。再発・難治 FLT3-ITD 陽性 AML に対するギザルチニブの単独療法を予定している患者の観察研究である Quiche 試験は現在準備中で、当科が研究代表者を務めている。

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。また、当科は2021年に CAR-T 細胞療法の提供可能施設に認定され、CAR-T 細胞療法を提供する準備が整った。

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種類の免疫調整薬、3種類のモノクローナル抗体薬などが使用できる。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

1. 食道がん

施設研究として、「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」を行っている。

2. 膵・胆道がん

多施設共同研究として「切除不能進行性又は転移性の胆管癌患者における FGFR2 遺伝子融合の頻度を調査する観察研究」、「膵臓癌化学療法における獲得耐性メカニズムの解明－リキッドバイオプシーと微小検体からの高精度シーケンス解析－」を行っている。自施設研究としては「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－臨床第Ⅱ相試験－」、「局所進行膵臓癌に対する術前化学放射線療法の安全性と有用性の検討：Phase I / II」を行っている。

3. 乳がん

乳がんの治療ではチーム医療が重要であり、乳腺・内分泌外科、放射線科、形成外科と定期的なカンファレンスで情報共有し、慈恵医大乳腺グループとして診療にあたっている。2020年度の当科の新患数は84例（進行再発乳がん28例、早期乳がん51例、その他3例）であり、COVID-19流行下においても減少はなかった。

自施設研究として取り組んでいる研究分野は少数転移乳がん（oligometastatic breast cancer: OMBC）の治療である。少数転移とは転移部位や個数が限られた病態のことである。通常の転移乳がんは全身病であり、薬物療法を行うが治癒は極めて困難である。しかし OMBC は薬物療法に手術や放射線を加えた集学的治療で長期に無病状態を維持する症例が少な

から存在し、治癒可能性のある病態として注目されている。当院の OMBC 症例を後方視的に検討し、20 年 Overall survival が 28%、20 年無再発率が 27%であり、特に転移個数と転移臓器数が少ないほど予後が良いという結果であった。この結果は Breast Cancer に掲載された (Breast Cancer 2021 Apr 11. [Epub ahead of print])。現在前向き観察研究が進行中である。

他施設共同研究は全国的な乳がん臨床試験グループである JBCRG (Japan Breast Cancer Research Group) に参加し「現在 HER2 陽性進行・再発乳癌におけるトラスツマブ、ベルツマブ、タキサン併用療法とトラスツマブ、ベルツマブ、エリブリン併用療法を比較検討する第Ⅲ相臨床研究 (EMERALD 試験)」が進行中である。

4. その他

自施設研究として「慢性特発性血小板減少性紫斑病に対する脾臓摘出術の術前処置としてのエルトロンボパグの効果に関する検討」を行っている。

「点検・評価・改善」

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り充実した内容になるように努めている。

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

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

当教室は積極的に多施設共同研究に参加している。主な研究グループは JALSG, 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 WG 責任者を 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。2020 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。

固形腫瘍に対しては腫瘍センターを核に、診療科横断的な臨床研究が推進されている。

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。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Nakasone H, Kako S, Mori T, Takahashi S, Onizuka M, Fujiwara SI, Sakura T, Sakaida E, Yokota A, Aotsuka N, Hagihara M, Tsukada N, Hatta Y, Usuki K, Watanabe R, Gotoh M, Fujisawa S, Yano S, Kanamori H, Okamoto S, Kanda Y. Stopping tyrosine kinase inhibitors started after allogeneic HCT in patients with Philadelphia chromosome-positive leukemia. *Bone Marrow Transplant* 2021; 56(6) : 1402-12. Epub 2021 Jan 8.
- 2) Yanada M, Konuma T, Yamasaki S, Kondo T, Fukuda T, Shingai N, Sawa M, Ozawa Y, Tanaka M, Uchida N, Nakamae H, Katayama Y, Matsuoka KI, Kimura T, Kanda Y, Ichinohe T, Atsuta Y, Yano S. Relapse of acute myeloid leukemia after allogeneic hematopoietic cell transplantation: clinical features and outcomes. *Bone Marrow Transplant* 2021; 56(5) : 1126-33. Epub 2020 Dec 2.
- 3) Harada K, Fuji S, Seo S, Uchida N, Kawakita T, Yano S, Ozawa Y, Yoshioka S, Onishi Y, Noguchi Y, Onizuka M, Matsuhashi Y, Kimura T, Ichinohe T, Atsuta Y, Transplant Complications Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation; GVHD Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation, Terakura S, Nakasone H. Comparison of immunosuppressant regimens in salvage cord blood transplantation for graft failure after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2021; 56(2) : 400-10.
- 4) Yanada M, Konuma T, Mizuno S, Saburi M, Shinohara A, Tanaka M, Marumo A, Sawa M, Uchida N, Ozawa Y, Onizuka M, Yoshioka S, Nakamae H, Kondo T, Kimura T, Kanda J, Fukuda T, Atsuta Y, Nakasone H, Yano S. Predicting non-relapse mortality following allogeneic hematopoietic cell transplantation during first remission of acute myeloid leukemia. *Bone Marrow Transplant* 2021; 56(2) : 387-94.
- 5) Mizuno S, Yanada M, Kawamura K, Masuko M, Uchida N, Ozawa Y, Iwato K, Ohashi K, Ikegame K, Kim SW, Tanaka M, Eto T, Kanda Y, Fukuda T, Atsuta Y, Yano S, Takami A. Allogeneic hematopoietic cell transplantation efficacy in patients with Philadelphia chromosome-positive acute myeloid leukemia in complete remission. *Bone Marrow Transplant* 2021; 56(1) : 232-42.
- 6) Kurosawa S, Yamaguchi H, Yamaguchi T, Fukunaga K, Yui S, Kanamori H, Usuki K, Uoshima N, Yanada M, Takeuchi J, Mizuno I, Kanda J, Okamura H, Yano S, Tashiro H, Shindo T, Chiba S, Tomiyama J, Inokuchi K, Fukuda T. The prognostic impact of FLT3-ITD, NPM1 and CEBPa in cytogenetically intermediate-risk AML after first relapse. *Int J Hematol* 2020; 112(2) : 200-9.
- 7) Yanada M, Takami A, Yamasaki S, Arai Y, Konuma T, Uchida N, Najima Y, Fukuda T, Tanaka M, Ozawa Y, Ikegame K, Takanashi M, Ichinohe T, Okamoto S, Atsuta Y, Yano S. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for adults with acute myeloid leukemia conducted in Japan during the past quarter century. *Ann Hematol* 2020; 99(6) : 1351-60.
- 8) Kida M, Usuki K, Uchida N, Fukuda T, Katayama Y, Kondo T, Eto T, Matsuoka KI, Matsuhashi Y, Ota S, Sawa M, Miyamoto T, Ichinohe T, Kimura T, Atsuta Y, Takami A, Miyazaki Y, Yano S, Ishiyama K, Yanada M, Aoki J. Outcome and risk factors for therapy-related myeloid neoplasms treated with allogeneic stem cell transplantation in Japan. *Biol Blood Marrow Transplant* 2020; 26(8) : 1543-51.
- 9) Yanada M, Fukuda T, Tanaka M, Ota S, Toya T, Mori T, Uchida N, Ozawa Y, Nakamae H, Kanda Y, Ichinohe T, Atsuta Y, Yano S. Long-term results of reduced-intensity conditioning allogeneic hematopoietic cell transplantation for older patients with acute myeloid leukemia: a retrospective analysis of 10-year follow-up data. *Bone Marrow Transplant* 2020; 55(10) : 2008-16.
- 10) Yamashita T, Takami A, Uchida N, Fukuda T, Eto T, Shiratori S, Ota S, Akasaka T, Miyakoshi S, Kondo T, Hidaka M, Kanda J, Atsuta Y, Yano S. Reduced-intensity stem cell transplantation for acute myeloid leukemia with fludarabine-based conditioning with intravenous busulfan versus melphalan. *Bone Marrow Transplant* 2020; 55(10) : 1955-65.
- 11) Harada K, Fuji S, Seo S, Kanda J, Ueki T, Kimura F, Kato K, Uchida N, Ikegame K, Onizuka M, Matsuoka KI, Doki N, Kawakita T, Onishi Y, Yano S, Fukuda T, Takanashi M, Kanda Y, Atsuta Y, Ogata M, transplant complications working group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. Comparison of the outcomes after haploidentical and cord blood salvage transplantations for graft failure following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2020; 55(9) : 1784-95.
- 12) Minamiguchi H, Fujita H, Atsuta Y, Asou N, Sakura T, Ueda Y, Sawa M, Dobashi N, Taniguchi Y, Su-

- zuki R, Uchino Y, Tomita A, Tamaki S, Hagihara M, Fujimaki K, Yanada M, Maeda Y, Iwanaga M, Usui N, Kobayashi Y, Ohtake S, Kiyoi H, Matsumura I, Miyazaki Y, Naoe T, Takeshita A, Japan Adult Leukemia Study Group. Predictors of early death, serious hemorrhage, and differentiation syndrome in Japanese patients with acute promyelocytic leukemia. *Ann Hematol* 2020 ; 99(12) : 2787-800.
- 13) Takeshita A, Asou N, Atsuta Y, Furumaki H, Sakura T, Ueda Y, Sawa M, Dobashi N, Taniguchi Y, Suzuki R, Nakagawa M, Tamaki S, Hagihara M, Fujimaki K, Minamiguchi H, Fujita H, Yanada M, Maeda Y, Usui N, Kobayashi Y, Kiyoi H, Ohtake S, Matsumura I, Naoe T, Miyazaki Y, the Japan Adult Leukemia Study Group. Impact of CD56 continuously recognizable as prognostic value of acute promyelocytic leukemia : results of multivariate analyses in the Japan Adult Leukemia Study Group (JALSG)-APL204 study and a review of the literature. *Cancers (Basel)* 2020 ; 12(6) : 1444.
- 14) Ohmachi K, Kinoshita T, Tobinai K, Ogawa G, Mizutani T, Yamauchi N, Fukuhara N, Uchida T, Yamamoto K, Miyazaki K, Tsukamoto N, Iida S, Utsumi T, Yoshida I, Imaizumi Y, Tokunaga T, Yoshida S, Masaki Y, Murayama T, Yakushijin Y, Suehiro Y, Nosaka K, Dobashi N, Kuroda J, Takamatsu Y, Maruyama D, Ando K, Ishizawa K, Ogura M, Yoshino T, Hotta T, Tsukasaki K, Nagai H, the Japan Clinical Oncology Group. A randomized phase 2/3 study of R-CHOP vs CHOP combined with dose-dense rituximab for DLBCL: the JCOG0601 trial. *Blood Adv* 2021 ; 5(4) : 984-93.
- 15) Nishiwaki K, Sugimoto K, Tamaki S, Hisatake J, Yokoyama H, Igarashi T, Shinagawa A, Sugawara T, Hara S, Fujikawa K, Shimizu S, Yujiri T, Tojo A, Wakita H. Optimal treatment strategy with nilotinib for patients with newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia based on early achievement of deep molecular response (MR^{4.5}) : the phase 2, multicenter N-Road study. *Cancer Med* 2020 ; 9(11) : 3742-51.
- 16) Kumagai T, Nakaseko C, Nishiwaki K, Yoshida C, Ohashi K, Takezako N, Takano H, Kouzai Y, Murase T, Matsue K, Morita S, Sakamoto J, Wakita H, Sakamaki H, Inokuchi K, the Kanto CML, Shimousa Hematology Study Groups. Silent NK/T cell reactions to dasatinib during sustained deep molecular response before cessation are associated with longer treatment-free remission. *Cancer Sci* 2020 ; 111(8) : 2923-34.
- 17) Maruyama D, Iida S, Ogawa G, Fukuhara N, Seo S, Miyazaki K, Yoshimitsu M, Kuroda J, Tsukamoto N, Tsujimura H, Hangaishi A, Yamauchi T, Utsumi T, Mizuno I, Takamatsu Y, Nagata Y, Minauchi K, Oh-tsuka E, Hanamura I, Yoshida S, Yamasaki S, Suehiro Y, Kamiyama Y, Tsukasaki K, Nagai H. Randomised phase II study to optimise melphalan, prednisolone, and bortezomib in untreated multiple myeloma (JCOG1105). *Br J Haematol* 2021 ; 192(3) : 531-41.
- 18) Kikuchi T, Mori T, Ohwada C, Onoda M, Shimizu H, Yokoyama H, Onizuka M, Koda Y, Kato J, Takeda Y, Hino Y, Mishina T, Sakaida E, Shono K, Nagao Y, Yokota A, Matsumoto K, Morita K, Okamoto S, Kanto Study Group for Cell Therapy (KSGCT). Pharmacokinetics of intravenous busulfan as condition for hematopoietic stem cell transplantation : comparison between combinations with cyclophosphamide and fludarabine. *Int J Hematol* 2021 ; 113(1) : 128-33.
- 19) Maruki Y, Morizane C, Arai Y, Ikeda M, Ueno M, Ioka T, Naganuma A, Furukawa M, Mizuno N, Uwagawa T, Takahara N, Kanai M, Asagi A, Shimizu S, Miyamoto A, Yukisawa S, Kadokura M, Kojima Y, Furuse J, Nakajima TE, Sudo K, Kobayashi N, Hama N, Yamanaka T, Shibata T, Okusaka T. Molecular detection and clinicopathological characteristics of advanced/recurrent biliary tract carcinomas harboring the FGFR2 rearrangements : a prospective observational study (PRELUDE Study). *J Gastroenterol* 2021 ; 56(3) : 250-60.
- 20) Uwagawa T, Sakamoto T, Yasuda J, Shiozaki H, Furukawa K, Onda S, Gocho T, Shiba H, Yanaga K. Phase II study of adjuvant chemotherapy with gemcitabine and nafamostat mesilate for pancreatic cancer. *Pancreas* 2021 ; 50(3) : 313-6.
- 21) Uryu H, Mishima Y, Tsuyama N, Yokoyama M, Nishimura N, Fukuta T, Shirouchi Y, Okabe T, Inoue N, Takeuchi K, Terui Y. Rituximab maintenance improves outcomes of transformed diffuse large B-cell lymphoma : a retrospective study of 519 cases with de novo diffuse large B-cell lymphoma and 62 cases with concurrent diffuse large B-cell lymphoma and follicular lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2021 Mar 21. [Epub ahead of print]
- 22) Kotaki R, Kawashima M, Yamaguchi S, Suzuki N, Koyama-Nasu R, Ogiya D, Okuyama K, Yamamoto Y, Takamatsu M, Kurosaki N, Ando K, Murata A, Oh-tsuka M, Nakagawa S, Katagiri K, Kotani A. Overexpression of miR-669m inhibits erythroblast differentiation. *Sci Rep* 2020 ; 10(1) : 13554.

23) Nakagawa S, Kawashima M, Miyatake Y, Kudo K, Kotaki R, Ando K, Kotani A. Expression of ERV3-1 in leukocytes of acute myelogenous leukemia patients. *Gene* 2021; 773: 145363. Epub 2020 Dec 16.

II. 総 説

- 1) 矢野真吾. 【腫瘍循環器学－新しい学際領域の最新知見－】腫瘍循環器領域の診療ガイドライン. *日臨* 2020; 78(9): 1585-90.
- 2) 矢野真吾. 【Onco-Cardiology の最前線】わが国における Onco-Cardiology への期待 腫瘍循環器領域のガイドラインおよびガイダンスの策定. *医のあゆみ* 2020; 273(6): 517-21.
- 3) 矢野真吾. Hematologic Malignancies/Pediatric Malignancies 血液・リンパ系腫瘍 多発性骨髄腫に対する治療戦略 Update 総括. *癌と化療* 2020; 47(5): 762-3.
- 4) Suzuki K, Nishiwaki K, Yano S. Treatment strategies considering micro-environment and clonal evolution in multiple myeloma. *Cancers (Basel)* 2021; 13(2): 215.
- 5) 土橋史明. 【急性白血病－最新の診断と治療－】治療 Ph 陽性急性リンパ性白血病に対する治療. *日臨* 2020; 78(3): 481-7.
- 6) 土橋史明. TKI 時代における Ph 陽性 ALL の治療. *臨血* 2020; 61(9): 1227-35.
- 7) 大場理恵, 土橋史明. 【造血器腫瘍における高齢者研究と治療上の注意点】高齢者急性リンパ性白血病に対する治療方針と注意点. *血液内科* 2020; 81(2): 197-203.
- 8) 永崎栄次郎. 進行再発乳癌の治療戦略 oligometastatic 乳癌の治療戦略. *日内分泌外科会誌* 2020; 37(2): 92-6.
- 9) 矢野真吾. 知っておきたい血液のがん. *きょうの健康: NHK テキスト* 2021; 1月号: 38-53.
- 10) 鈴木一史. 【造血器腫瘍の層別化すべき病型とその診療】多発性骨髄腫における染色体異常と治療選択. *血液内科* 2020; 80(4): 536-43.
- 11) 瓜生英樹, 西村倫子. 多発性骨髄腫における維持療法. *血液内科* 2021; 82(3): 415-22.
- 12) 矢野真吾. 第 10 章: 血液疾患 急性骨髄性白血病. 福井次矢, 高木 誠, 小室一成総編集. *今日の治療指針*. 2021 年版. 東京: 医学書院, 2021. p.701-4.

III. 症例報告

- 1) Tosaki T, Okabe M, Suzuki T, Shimizu A, Koike K, Tsuboi N, Kawamura T, Ohashi R, Yano S, Yokoo T. Membranous nephropathy with thrombotic microangiopathy-like lesions successfully treated with tocili-

zumab in a patient with idiopathic multicentric Castleman disease. *CEN Case Rep* 2021; 10(2): 265-72. Epub 2021 Jan 2.

- 2) Kamitani I, Saito T, Yokoyama H, Nakano A, Ishii H, Tanoue S, Hattori D, Oshima S, Ishii S, Gunji T, Fukushima R, Katsube A, Shimada T, Nishiwaki K, Dobashi N, Yano S. Successful bridge therapy of glilteritinib to cord blood transplantation in relapsed acute myeloid leukemia after bone marrow transplantation. *J Infect Chemother* 2021; 27(4): 639-41. Epub 2020 Nov 17.
- 3) Okuyama T, Komukai K, Maehara T, Kamba T, Fukushima K, Yoshida R, Oki Y, Shirasaki K, Kubota T, Miyanaga S, Ito Y, Nishiwaki K, Yoshimura M. Rare and massive cardiac invasion of malignant lymphoma. *Cir Rep* 2020; 2(9): 538-9.
- 4) 並木宏也, 伊藤勇太, 松沢春華, 榎啓太郎, 本橋健司, 服部大樹, 田上 晋, 鈴木一史, 香取美津治, 廣岡信一, 増岡秀一, 貞岡俊一, 西脇嘉一, 矢野真吾. 集中治療管理下においてコア針生検により迅速な診断が可能であった aggressive B-cell lymphoma. *臨血* 2021; 62(5): 55-7.

IV. 著 書

- 1) 郡司匡弘, 矢野真吾. 実践編 5 章: 心血管合併症への注意事項 (がん種別) 2. 悪性リンパ腫. 小室一成監修, 日本腫瘍循環器学会編集委員会編. *腫瘍循環器診療ハンドブック*. 東京: メジカルビュー社, 2020. p.90-2.
- 2) 薄井紀子. I. 白血病 3. 急性リンパ芽球性白血病/リンパ芽球性リンパ腫 (ALL/LBL). 日本血液学会編. *造血器腫瘍診療ガイドライン*. 2018 版補訂版 [2020 年 4 月]. 東京: 金原出版, 2020. p.59-88.
- 3) 土橋史明. III. 白血病 C. 急性リンパ性白血病 (ALL) 1. 成人 Ph 陽性 ALL の治療. 金倉 譲監修, 木崎昌弘, 鈴木律朗, 神田善伸, 大森 司, 山崎宏人編. *EBM 血液疾患の治療 2021-2022*. 東京: 中外医学社, 2020. p.144-8.
- 4) 土橋史明. 第 II 章: 治療のプロトコール 4. 急性リンパ性白血病 (ALL) C. Ph 染色体陽性例の治療プロトコール. 宮脇修一, 中尾眞二監修, 清井 仁, 宮本敏浩編. *白血病治療マニュアル*. 改訂第 4 版. 東京: 南江堂, 2020. p.119-23.
- 5) 土橋史明. 1. 分子標的薬 23. SLAMF7 58. エロツズマブ. 古瀬純司編. *がん化学療法薬の薬: 抗がん剤・ホルモン剤・分子標的薬・免疫チェックポイント阻害薬・支持療法薬: はや調べノート*. 2021・2022 年度版. 大阪: メディカ出版, 2020. p.138-9.
- 6) 土橋史明. 3. 従来型 13. サリドマイド誘導体

62. レナリドミド. 古瀬純司編. がん化学療法の薬: 抗がん剤・ホルモン剤・分子標的薬・免疫チェックポイント阻害薬・支持療法薬: はや調べノート. 2021・2022年度版. 大阪: メディカ出版, 2020. p.290-1.

7) 土橋史明. 3. 従来型 13. サリドマイド誘導体

63. ボマリドミド. 古瀬純司編. がん化学療法の薬: 抗がん剤・ホルモン剤・分子標的薬・免疫チェックポイント阻害薬・支持療法薬: はや調べノート. 2021・2022年度版. 大阪: メディカ出版, 2020. p.292-3.

8) 石井敬人. 第Ⅷ章: 造血幹細胞移植 7. 同種造血幹細胞移植後の骨塩量の変化. 金倉 謙監修, 木崎昌弘, 鈴木律朗, 神田善伸, 大森 司, 山崎宏人編. EBM 血液疾患の治療 2021-2022. 東京: 中外医学社, 2020. p.574-8.

V. 研究費

1) 石井敬人. 白血病における第三世代液体生検の社会実装に向けた基盤研究. COI 若手連携研究ファンド. 2020年度.

Ⅶ. 賞

1) 川島雅晴. 伊達会賞. 東京慈恵会医科大学. PD-L1/L2 protein levels rapidly increase on monocytes via trogocytosis from tumor cells in classical Hodgkin lymphoma. 2020年7月.

Ⅷ. その他

1) 勝部敦史, 大島さやか, 齋藤 健, 横山洋紀, 福島僚子, 石井敬人, 郡司匡弘, 仲野 彩, 島田 貴, 矢野真吾. TAFRO 徴候を呈した4例の臨床的検討. 第117回日本内科学会総会・講演会. 東京, 8月. [日内会誌 2020; 109(Suppl.1): 251]

2) 田上 晋, 齋藤 健, 横山洋紀, 石井敬人, 服部大樹, 勝部敦史, 福島僚子, 郡司匡弘, 仲野 彩, 石井彰子, 大島さやか, 長尾 陸, 島田 貴, 薄井紀子, 西脇嘉一, 土橋史明, 矢野真吾. (口頭) 高リスク造血器腫瘍に対するATGを含む強度減弱前処置によるハプロ移植. 第82回日本血液学会学術集会. WEB開催. 10~11月.

3) 神山祐太郎, 塩田祐子, 大場理恵, 山内浩文, 塚本公瑠美, 薄井紀子, 土橋史明, 矢野真吾. (ポスター) 初回治療奏効後のびまん性大細胞型B細胞性リンパ腫患者の晩期再発. 第82回日本血液学会学術集会. WEB開催. 10~11月.

4) 田村健吾, 横山洋紀, 齋藤 健, 石井敬人, 石井彰子, 勝部敦史, 福島僚子, 仲野 彩, 郡司匡弘, 桃木真美子, 塩田祐子, 土橋史明, 島田 貴, 矢野真吾. (口頭) 急性骨髄性白血病に対する寛解導入療法後の末梢血 blast の早期クリアランスが予後に及ぼす影響. 第

82回日本血液学会学術集会. WEB開催. 10~11月.

5) Gunji T, Fukushima R, Yokoyama H, Saito T, Katsube A, Ishii H, Nakano A, Ishii S, Oshima S, Nagao R, Momoki M, Shimada T, Yano S. (Poster) Two successful cases of double refractory myeloma treated with hyper-CVAD followed by HDT with ASCT. 第82回日本血液学会学術集会. WEB開催. 10~11月.

6) 仲野 彩, 荒川泰弘, 勝部敦史, 石井敬人, 横山洋紀, 福島僚子, 郡司匡弘, 石井彰子, 桃木真美子, 齋藤 健, 島田 貴, 矢野真吾. (口頭) AMLとMDS患者における末梢血の骨髓芽球割合とWT-1mRNA数の相関. 第82回日本血液学会学術集会. WEB開催. 10~11月.

7) 永崎栄次郎, 田村美宝, 風間高志, 石垣貴之, 塩谷尚志, 野木裕子, 島海弥寿雄, 武山 浩, 小林 直, 矢野真吾. (ポスター) CR/NEDに導入された少数転移乳癌の再発様式の検討. 第28回日本乳癌学会学術総会. WEB開催. 10月. [日乳癌会プログラム抄集 2020; 28回: 107]

8) 矢野真吾. (ワークショップ1: 骨髓バンクの現状と課題) 調整医師・採取医師からみた骨髓バンクの現状と課題. 第43回日本造血細胞移植学会総会. 東京, 3月. (ハイブリッド開催)

9) 横山洋紀, 齋藤 健, 石井敬人, 仲野 彩, 石井彰子, 桃木真美子, 望月泰孝, 郡司匡弘, 福島僚子, 勝部敦史, 塩田祐子, 島田 貴, 矢野真吾. (ポスター) ALLに対してETP 60mg/kg+CY+TBIを前処置に用いた同種移植の治療成績. 第43回日本造血細胞移植学会総会. 東京, 3月. (ハイブリッド開催)

10) 鈴木一史, 西脇嘉一, 三木 淳, 高橋直人, 尾高 真, 高木正道, 香取美津治, 矢野真吾. (ポスター) 好酸球増加は抗PD-1モノクローナル抗体薬治療患者の長期生存の予後マーカー. 第18回日本臨床腫瘍学会学術集会. Virtual Congress, 2~3月.

内科学講座

呼吸器内科

講座担当教授：桑野 和善	呼吸器内科学，間質性肺炎，COPD
教授：兎島 章	呼吸器内科学，肺癌
教授：荒屋 潤	呼吸器内科学，間質性肺炎，COPD
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
准教授：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
講師：和久井 大	呼吸器内科学，肺癌
講師：高坂 直樹	呼吸器内科学，呼吸器感染症，肺癌
講師：橋本 典生	呼吸器内科学，間質性肺炎，COPD

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體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基礎研究は、臨床講座が発展するためには必要不可欠である。当科の基礎研究のテーマは、難治性呼吸器疾患における恒常性維持機構の解明と治療開発である。その中でも、COPDと肺線維症が加齢関連肺疾患であることに注目し、加齢と関連する細胞老化とオートファジーを中心に研究を行っている。

1) COPD

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。

喫煙曝露は、肺上皮細胞における蛋白質の正常な折り畳みの阻害によって、未熟な蛋白質が蓄積し、小胞体ストレスを引き起こす。COPD病態においては、過剰な小胞体ストレスによる肺上皮細胞のアポトーシスが病態に関与していることが報告されている。シャペロン介在性オートファジーは、細胞内の恒常性維持機構の一つであり、小胞体ストレスと

も関連する。我々の検討では、COPDにおいては、気道上皮細胞や肺組織において、抗酸化作用に重要な Nrf2 と共に、シャペロン介在性オートファジー機能が低下しており、気道上皮細胞のアポトーシスや、肺機能の低下と相関することを証明した。なお、このシャペロン介在性オートファジーは、細胞の恒常性維持機構に関与するため、肺癌細胞における抗悪性腫瘍薬に対する薬剤耐性機構においても重要であることを発表した。

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。疾患の進行を抑制する抗線維化薬は使用されているが、根本的な治療薬が待たれている。IPF 肺では、蜂巢肺の内腔を覆う上皮細胞 (bronchiolization を含む)、肺胞 II 型上皮細胞や、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ことをこれまで証明してきた。

IPF の病態において、肺上皮細胞と線維芽細胞の細胞間相互作用は重要と考えられる。細胞間情報伝達機序の中で注目されているのがエクソソームである。細胞から分泌されたエクソソーム中には、元の細胞内の蛋白、核酸をはじめとするさまざまな物質が含まれ、標的となる細胞へ運搬する。IPF における線維芽細胞は、エクソソーム中のマイクロ RNA によって、肺上皮細胞のサーチュイン 3 を抑制し、ミトコンドリア傷害を惹起し、肺上皮細胞の細胞老化を誘導する。IPF の病態において重要な肺上皮細胞の細胞老化の機序を解明した。我々は、エクソソームの細胞間情報伝達を介する恒常性維持機構に注目し、正常な気道上皮細胞による線維化抑制を新規抗線維化薬としての実用化を目指している。

2. 臨床研究

人口増加と高齢化の進行により、近い将来全世界において COPD、肺炎、肺癌が、死亡原因の上位を占めることが予想されている。臨床研究の対象疾患として、加齢性肺疾患における新規治療法の開発を目指している。

1) 当院における重症気管支喘息に対するベンラリズマブ長期投与例の検討

重症気管支喘息に対するベンラリズマブ投与例の臨床的特徴を明らかにすることを目的とした。2018

年7月から2019年12月までに当院でベンラリズマブを投与された24症例について、後方視的検討を行った。11例はメボリズマブが前投与されていたが、前投与の有無にかかわらず、メボリズマブ投与によって末梢血好酸球と好塩基球の有意な減少を認めた。肺機能、ACTスコア、増悪回数、全身ステロイド投与量などは減少傾向であり、治療効果を示すGETEスコアでも有効性を認めた。

2) 高齢者の結核性胸膜炎における局所麻酔による胸腔鏡を用いた診断

結核性胸膜炎の診断には苦慮することが多い。結核性胸膜炎の診断における局所麻酔下胸腔鏡の有用性は報告されているが、高齢者においては報告がない。第三病院において、原因不明の胸膜炎に対して局麻下胸腔鏡を施行した75歳以上の患者について検討した。臨床的に診断できない症例でも胸腔鏡によって診断でき、診断および治療方針の決定に有用であった。また、検査による有害事象はなく、安全に施行できた。

第三病院からは、肺気腫による肺結核の再燃のリスクや治療に対する影響を示した報告もなされている。厚木市立病院からは、COPD患者に対する吸入ステロイドの有用性とリスクが、末梢血好酸球数によって影響を受けることが報告された。

「点検・評価・改善」

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。年度末は、新型コロナウイルス感染症の流行によって、eラーニングに置き換わったが、講義とeラーニングをうまく併用する工夫は今後試みたいと考える。

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。今年度後半は、予定していた講演会もWeb配信となった。対面での質疑応答は困難ではあるが、スライドがよく見える、自宅からでも参加できる、移動時間が必要ないなど利点も多い。今後も研究会や講演会のやり方を工夫したいと考える。

2. 研究

1) 臨床研究

本院は、基礎研究は順調に進歩しており、臨床研究も徐々に増加している。第三病院呼吸器内科は、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、様々な疾患の症例報告を数多く行っている。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っている。日本内科学会、日本呼吸器学会、日本結核・非結核性抗酸菌症学会、日本肺癌学会などにおいて発表を行っているが、着実に発表を論文化することができつつある。

2) 基礎研究

本院においては、「細胞老化と肺線維症」、「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」、「エクソソームによる呼吸器疾患の治療」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。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) [Kadota T](#), [Yoshioka Y](#), [Fujita Y](#), [Araya J](#), [Minagawa S](#), [Fujita Y](#), [Miyamoto A](#), [Suzuki S](#), [Fujimori S](#), [Kohno T](#), [Fujii T](#), [Kishi K](#), [Kuwanon K](#), [Ochiya T](#). Extracellular vesicles from fibroblasts induce epithelial-cell senescence in pulmonary fibrosis. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2020 ; 63(5) : 623-36.
- 2) [Fujimoto S](#), [Saito K](#), [Matsubayashi S](#), [Sato A](#), [Yamada M](#), [Yamanaka Y](#), [Fujisaki I](#), [Odashima K](#), [Seki A](#), [Kazuyori T](#), [Seki Y](#), [Takeda H](#), [Ishikawa T](#), [Inagaki T](#), [Sato S](#), [Kuwanon K](#). Clinical utility of thoracoscopy in elderly tuberculous pleurisy patients under local anesthesia. *J Infect Chemother* 2021 ; 27(1) : 40-4.
- 3) [Numata T](#), [Miyagawa H](#), [Nishioka S](#), [Okuda K](#), [Utsumi H](#), [Hashimoto M](#), [Minagawa S](#), [Ishikawa T](#), [Fujita Y](#), [Araya J](#), [Kuwanon K](#). Efficacy of benralizumab for patients with severe eosinophilic asthma: a retrospective, real-life study. *BMC Pulm Med* 2020 ; 20(1) : 207.
- 4) [Ichikawa A](#), [Fujita Y](#), [Hosaka Y](#), [Kadota T](#), [Ito A](#), [Yagishita S](#), [Watanabe N](#), [Fujimoto S](#), [Kawamoto H](#), [Saito N](#), [Yoshida M](#), [Hashimoto M](#), [Minagawa S](#), [Fujita Y](#), [Motoi N](#), [Yamamoto Y](#), [Ochiya T](#), [Araya J](#), [Kuwanon K](#). Chaperone-mediated autophagy receptor modulates tumor growth and chemoresistance in non-small cell lung cancer. *Cancer Sci* 2020 ; 111(11) : 4154-65.
- 5) [Sata M](#), [Sasaki S](#), [Oikado K](#), [Saito Y](#), [Tominaga J](#), [Sakai F](#), [Kato T](#), [Iwasawa T](#), [Kenmotsu H](#), [Kusumoto M](#), [Baba T](#), [Endo M](#), [Fujiwara Y](#), [Sugiura H](#), [Yanagawa N](#), [Ito Y](#), [Sakamoto T](#), [Ohe Y](#), [Kuwanon K](#). Treatment and relapse of interstitial lung disease in nivolumab-treated patients with non-small cell lung cancer. *Cancer Sci* 2021 ; 112(4) : 1506-13.
- 6) [Minegishi Y](#), [Gemma A](#), [Homma S](#), [Kishi K](#), [Azuma A](#), [Ogura T](#), [Hamada N](#), [Taniguchi H](#), [Hattori N](#), [Nishioka Y](#), [Tanizawa K](#), [Johkoh T](#), [Yokoyama T](#), [Mori K](#), [Taguchi Y](#), [Ebina M](#), [Inase N](#), [Hagiwara K](#), [Ohnishi H](#), [Mukae H](#), [Inoue Y](#), [Kuwanon K](#), [Chiba H](#), [Ohta K](#), [Tanino Y](#), [Sakai F](#), [Sugiyama Y](#). Acute exacerbation of idiopathic interstitial pneumonias related to chemotherapy for lung cancer : nationwide surveillance in Japan. *ERJ Open Res* 2020 ; 6(2) : 00184-2019.
- 7) [Tamura N](#), [Fujiwara Y](#), [Hashimoto T](#), [Shiraishi H](#), [Kitano S](#), [Shimizu T](#), [Kuwanon K](#), [Yamamoto N](#), [Motoi N](#). Correlation between the expression of folate receptor alpha (FR α) and clinicopathological features in patients with lung adenocarcinoma. *Lung Cancer* 2020 ; 145 : 152-7.
- 8) [Takasaka N](#), [Seki Y](#), [Fujisaki I](#), [Uchiyama S](#), [Matsubayashi S](#), [Sato A](#), [Yamanaka Y](#), [Odashima K](#), [Kazuyori T](#), [Seki A](#), [Takeda H](#), [Ishikawa T](#), [Kuwanon K](#). Impact of emphysema on sputum culture conversion in male patients with pulmonary tuberculosis : a retrospective analysis. *BMC Pulm Med* 2020 ; 20(1) : 287.

- 9) Hosaka Y, Araya J, Fujita Y, Kadota T, Tsubouchi K, Yoshida M, Minagawa S, Fujita Y, Kawamoto H, Watanabe N, Ito A, Ichikawa A, Saito N, Okuda K, Watanabe J, Takekoshi D, Utsumi H, Hashimoto M, Wakui H, Ito S, Numata T, Mori S, Matsudaira H, Hirano J, Ohtsuka T, Nakayama K, Kuwano K. Chaperone-mediated autophagy suppresses apoptosis via regulation of the unfolded protein response during chronic obstructive pulmonary disease pathogenesis. *J Immunol* 2020; 205(5) : 1256-67.
- 10) Saito Y, Sasaki S, Oikado K, Tominaga J, Sata M, Sakai F, Kato T, Iwasawa T, Kenmotsu H, Kusumoto M, Baba T, Endo M, Fujiwara Y, Sugiura H, Yanagawa N, Ito Y, Sakamoto T, Ohe Y, Kuwano K. Radiographic features and poor prognostic factors of interstitial lung disease with nivolumab for non-small cell lung cancer. *Cancer Sci* 2021; 112(4) : 1495-505. Epub 2021 Feb 24.
- 11) Saito Z, Yoshida M, Kojima A, Tamura K, Hasegawa T, Kuwano K. Benefits and risks of inhaled corticosteroid treatment in patients with chronic obstructive pulmonary disease classified by blood eosinophil counts. *Lung* 2020; 198(6) : 925-31.
- 12) Yamakawa H, Ogura T, Sato S, Nishizawa T, Kawabe R, Oba T, Kato A, Horikoshi M, Akasaka K, Amano M, Kuwano K, Sasaki H, Baba T, Matsushima H. The potential utility of anterior upper lobe honeycomb-like lesion in interstitial lung disease associated with connective tissue disease. *Respir Med* 2020; 172 : 106125.
- 13) 中澤佑介, 元日田阿子, 景山 明, 内海裕文, 桑野和善, 川久保孝. ニボルマブによる甲状腺機能低下症における好中球／リンパ球比の関与. *医療薬* 2020; 46(9) : 481-8.
- 14) Kondoh Y, Azuma A, Inoue Y, Ogura T, Sakamoto S, Tsushima K, Johkoh T, Fujimoto K, Ichikado K, Matsuzawa Y, Saito T, Kishi K, Tomii K, Sakamoto N, Aoshima M, Araya J, Izumi S, Arita M, Abe M, Yamachi H, Shindoh J, Suda T, Okamoto M, Ebina M, Yamada Y, Tohda Y, Kawamura T, Taguchi Y, Ishii H, Hashimoto N, Abe S, Taniguchi H, Tagawa J, Bessho K, Yamamori N, Homma S. Thrombomodulin alfa for acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. a randomized, double-blind placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; 201(9) : 1110-9.
- 15) Utsumi H, Araya J, Okuda K, Watanabe J, Takekoshi D, Fujita Y, Hashimoto M, Wakui H, Minagawa S, Numata T, Fujita Y, Kuwano K. Successful treatment of steroid-refractory immune checkpoint inhibitor-related pneumonitis with triple combination therapy : a case report. *Cancer Immunol Immunother* 2020; 69(10) : 2033-9.
- 16) Miyagawa H, Fujita Y, Araya J, Minagawa S, Numata T, Umezawa Y, Asahina A, Nakagawa H, Kuwano K. Characteristics of anti-IL-17/23 biologics-induced interstitial pneumonia in patients with psoriasis. *PLoS One* 2021; 16(1) : e0245284.
- 17) Numata T, Miyagawa H, Kawamoto H, Yoshida M, Utsumi H, Hashimoto M, Minagawa S, Fujita Y, Araya J, Kuwano K. Predictors of the enhanced response to mepolizumab treatment for severe eosinophilic asthma : a retrospective, long-term study. *Cogent Med* 2020; 7(1) : 1776468.
- 18) Sekine A, Wasamoto S, Hagiwara E, Yamakawa H, Ikeda S, Okabayashi H, Oda T, Okuda R, Kitamura H, Baba T, Komatsu S, Ogura T. Beneficial impact of weight loss on respiratory function in interstitial lung disease patients with obesity. *Respir Investig* 2021; 59(2) : 247-51.
- 19) Yamada M, Takayanagi N, Yamakawa H, Ishiguro T, Baba T, Shimizu Y, Okudela K, Takemura T, Ogura T. Amyloidosis of the respiratory system : 16 patients with amyloidosis initially diagnosed ante mortem by pulmonologists. *ERJ Open Res* 2020; 6(3) : 00313-2019.
- 20) Sekine A, Satoh H, Takemura T, Matsumura M, Okudela K, Iwasawa T, Okabayashi H, Ikeda S, Yamakawa H, Oda T, Okuda R, Kitamura H, Baba T, Komatsu S, Hagiwara E, Ogura T. Unilateral upper lung-field pulmonary fibrosis radiologically consistent with pleuroparenchymal fibroelastosis after thoracic surgery : clinical and radiological courses with autopsy findings. *Respir Investig* 2020 Jul 10. [Epub ahead of print]
- 21) Inomata M, Kuse N, Awano N, Tone M, Yoshimura H, Jo T, Minami J, Takada K, Yuan B, Kumasaka T, Yamakawa H, Sato S, Tobino K, Matsushima H, Takemura T, Izumo T. Prospective multicentre study on the safety and utility of transbronchial lung cryobiopsy with endobronchial balloon. *ERJ Open Res* 2020; 6(2) : 00008-2020
- 22) Aiko N, Yamakawa H, Iwasawa T, Takemura T, Okudela K, Kitamura H, Hagiwara E, Ikeda S, Baba T, Iso S, Yamaguchi Y, Kondo Y, Kurabayashi T, Ohashi K, Sato S, Ogura T. Clinical, radiological, and pathological features of anti-asparaginyl tRNA synthetase antibody-related interstitial lung disease. *Respir Investig* 2020; 58(3) : 196-203.

- 23) Yamakawa H, Takemura T, Sato S, Nakamura T, Nishizawa T, Oba T, Kawabe R, Akasaka K, Amano M, Kuwano K, Matsushima H. The usefulness of a transbronchial lung cryobiopsy for diffuse bronchiolitis. *Intern Med* 2021 ; 60(9) : 1457-62. Epub 2020 Dec 7.
- 24) Asakura K, Kadota T, Matsuzaki J, Yoshida Y, Yamamoto Y, Nakagawa K, Takizawa S, Aoki Y, Nakamura E, Miura J, Sakamoto H, Kato K, Watanabe SI, Ochiya T. A miRNA-based diagnostic model predicts resectable lung cancer in humans with high accuracy. *Commun Biol* 2020 ; 3(1) : 134.
- 25) Matsumoto S, Iikura M, Kusaba Y, Katsuno T, Tsujimoto Y, Kakuwa T, Matsubayashi S, Nagano N, Sakamoto K, Hashimoto M, Ishii S, Suzuki M, Naka G, Izumi S, Takeda Y, Hojo M, Sugiyama H. Cost-effectiveness of bronchial thermoplasty for severe asthmatic patients in Japan. *Glob Health Med* 2020 ; 2(6) : 388-91.
- 26) 新福響太, 川島正裕, 長瀬まき, 川内梓月香, 平野悠太, 池田みき, 武田啓太, 鈴木純子, 永井英明, 松井弘稔. 75歳以上の高齢者肺MAC症における多剤併用化学療法の有用性と忍容性の検討. *日呼吸会誌* 2020 ; 9(6) : 410-8.
- 27) Ito A, Yamamoto Y, Ishii Y, Okazaki A, Ishiura Y, Kawagishi Y, Takiguchi Y, Kishi K, Taguchi Y, Shinzato T, Okochi Y, Hayashi R, Nakamori Y, Kichikawa Y, Murata K, Takeda H, Higa F, Miyara T, Saito K, Ishikawa T, Ishida T, Tateda K. Evaluation of a novel urinary antigen test kit for diagnosing Legionella pneumonia. *Int J Infect Dis* 2021 ; 103 : 42-7.
- 28) Hasegawa T, Yanagitani N, Ninomiya H, Sakamoto H, Tozuka T, Yoshida H, Amino Y, Uematsu S, Yoshizawa T, Ariyasu R, Uchibori K, Kitazono S, Horiike A, Nishio M. Association between the efficacy of pembrolizumab and low STK11/LKB1 expression in high-PD-L1-expressing non-small-cell lung cancer. *In Vivo* 2020 ; 34(5) : 2997-3003.
- 29) Hasegawa T, Yanagitani N, Ohyanagi F, Kudo K, Horiike A, Tambo Y, Nishikawa S, Ariyasu R, Uchibori K, Kitazono S, Nishio M. Phase II study of the combination of S-1 with bevacizumab for patients with previously treated advanced non-squamous non-small-cell lung cancer. *Int J Clin Oncol* 2021 ; 26(3) : 507-14.
- 30) Watanabe S, Shimomura A, Kubo T, Sekimizu M, Seo T, Watanabe SI, Kawai A, Yamamoto N, Tamura K, Kohno T, Ichikawa H, Yoshida A. BRAF V600E mutation is a potential therapeutic target for a small subset of synovial sarcoma. *Mod Pathol* 2020 ; 33(9) : 1660-8.
- 31) Watanabe S, Goto Y, Yasuda H, Kohno T, Motoi N, Ohe Y, Nishikawa H, Susumu S, Kobayashi, Kuwano K, Togashi Y. HSP90 inhibition overcomes EGFR amplification-induced resistance to third-generation EGFR-TKIs. *Thorac Cancer* 2021 ; 12(5) : 631-42.
- 32) Okumura K, Ogawa H, Yoshie Y, Nadamura T, Igarashi T, Tone K, Kozaka K, Koda W, Kobayashi S, Gabata T. Mucus plugs and bronchial wall thickening on three-dimensional computed tomography in patients with unexplained chronic cough whose sputum yielded filamentous Basidiomycetes. *Eur Radiol* 2020 ; 30(6) : 3268-76.
- 33) Ogawa H, Tone K, Makimura K. Investigation of filamentous basidiomycetes in the airway is the third unmet need in the management of unexplained chronic cough in adults. *Biomedicine Hub* 2020 ; 5(2) : 196-9.
- 34) Ichikawa A, Fujita Y, Hosaka Y, Kadota T, Ito A, Yagishita S, Watanabe N, Fujimoto S, Kawamoto H, Saito N, Yoshida M, Hashimoto M, Minagawa S, Fujita Y, Motoi N, Yamamoto Y, Ochiya T, Araya J, Kuwano K. Chaperon-mediated autophagy receptor modulates tumor growth and chemoresistance in non-small cell lung cancer. *Cancer Sci* 2020 ; 111(11) : 4154-65.
- 35) Li Y, Elmén L, Segota I, Xian Y, Tinoco R, Feng Y, Fujita Y, Segura Muñoz RR, Schmaltz R, Bradley LM, Ramer-Tait A, Zarecki R, Long T, Peterson SN, Ronai ZA. Prebiotic-Induced Anti-tumor Immunity Attenuates Tumor Growth. *Cell Rep* 2020 ; 30(6) : 1753-66. e6.
- 36) Odashima K, Kagiya N, Kanauchi T, Ishiguro T, Takayanagi N. Incidence and etiology of chronic pulmonary infections in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *PLoS One* 2020 ; 15(4) : e0230746.

II. 総 説

- 1) Minagawa S, Yoshida M, Araya J, Fujita Y, 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.
- 2) Homma S, Ebina M, Kuwano K, Goto H, Sakai F, Sakamoto S, Johkoh T, Sugino K, Tachibana T, Terasaki Y, Nishioka Y, Hagiwara K, Hashimoto N, Hasegawa Y, Hebisawa A, Ministry of Health, Labour and Welfare, the Study Group on Diffuse Pulmonary Disorders, Scientific Research/Research on Intractable Diseases, and Japanese Respiratory Society. Intracta-

ble diffuse pulmonary diseases : manual for diagnosis and treatment. *Respir Investig* 2021 ; 59(1) : 8-33.

- 3) 岡林比呂子, 北山貴章, 室橋光太, 佐藤陽三, 小倉高志. IPF 治療薬の開発最新情報 呼吸器内科 2020 ; 38(6) : 561-7.
- 4) Fujimoto S, Fujita Y, Kadota T, Araya J, Kuwano K. Intercellular communication by vasular endothelial cell-derived extracellular vesicles and their microRNAs in respiratory diseases. *Front Mol Biosci* 2021 ; 7 : 619697.

Ⅲ. 症例報告

- 1) Tone K, Yorozu T, Hirano Y, Sasaki R, Kazuyori T, Kojima A, Kuwano K. Endobronchial neurogenic tumor consisting of the features of a solitary circumscribed neuroma. *J Thorac Dis* 2020 ; 12(12) : 7498-500.
- 2) Takekoshi D, Matsui Y, Akutsu T, Nishioka A, Kiritani A, Okuda K, Watanabe J, Miyagawa H, Utsumi H, Hashimoto M, Wakui H, Minagawa S, Fujita Y, Numata T, Noda Y, Makishima R, Ikegami M, Kawabata Y, Araya J, Kuwano K. Dasatinib-induced non-specific interstitial pneumonia that developed 7 years after the initiation of dasatinib. *Intern Med* 2020 ; 59(18) : 2297-300.
- 3) Utsumi H, Araya J, Okuda K, Watanabe J, Takekoshi D, Fujita Y, Hashimoto M, Wakui H, Minagawa S, Numata T, Fujita Y, Kuwano K. Successful treatment of steroid-refractory immune checkpoint inhibitor-related pneumonitis with triple combination therapy : a case report. *Cancer Immunol Immunother* 2020 ; 69(10) : 2033-9.
- 4) Tamura K, Nishioka S, Tamura N, Saito Z, Kuwano K. Successful treatment with methyl-prednisolone pulses for the late phase of COVID-19 with respiratory failure : a single-center case series. *Respir Med Case Rep* 2020 ; 31 : 101318.
- 5) Hosoda C, Ishiguro T, Shimizu Y, Kanegane H, Takayanagi N. *Mycobacterium genavense* infection presenting as an endobronchial polyp and upper lobe atelectasis. *Am J Respir Crit Care Med* 2020 ; 202(11) : e144-5.
- 6) Hosoda C, Ishiguro T, Morimoto Y, Furube A, Isono T, Shimizu Y, Takayanagi N. Remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema syndrome complicated with organizing pneumonia. *Intern Med* 2020 ; 59(8) : 1065-9.
- 7) Yamakawa H, Sato S, Amano M, Matsushima H. Enlarged bronchial diverticula with lung fibrosis progression. *Intern Med* 2020 ; 59(22) : 2967-8.
- 8) Yamakawa H, Takemura T, Tsumiyama E, Sato S, Akasaka K, Amano M, Matsushima H. IgG4-related bronchial gland inflammation proved by transbronchial cryobiopsy. *Am J Respir Crit Care Med* 2020 ; 201(12) : 1554-6.
- 9) Tone K, Yorozu T, Hirano Y, Sasaki R, Kazuyori T, Kojima A, Kuwano K. Endobronchial neurogenic tumor consisting of the features of a solitary circumscribed neurinoma. *J Thorac Dis* 2020 ; 12 : 7498-500.
- 10) Saito S, Kadota T, Gochi M. Pulmonary artery pseudoaneurysm caused by lung abscess. *Am J Med Sci* 2020 ; 359(6) : 385-6.
- 11) Shibata S, Ishiguro T, Kobayashi Y, Koike M, Nunano T, Shimizu Y, Takayanagi N. High incidence of false-positive results of IgG antibody against SARS-CoV-2 with rapid immunochromatographic antibody test due to human common cold coronavirus infection. *Respir Med Case Rep* 2020 ; 31 : 101180.
- 12) Matsubayashi S, Suzuki M, Sakamoto K, Izumi S, Hojo M, Sugiyama H. Three different CT and FDG PET/CT findings of pulmonary involvement in methotrexate-associated lymphoproliferative disease. *Respirol Case Rep* 2020 ; 8(2) : e00520.
- 13) 松林沙知, 森野英里子, 小林このみ, 飯倉元保, 泉信有, 杉山温人. 出産後に肺炎を反復し原発性線毛機能不全症が疑われた1例. *日呼吸会誌* 2020 ; 9(2) : 147-30.
- 14) Tamura N, Honma Y, Sekine S, Tsukamoto S, Hirano H, Okita N, Shoji H, Iwasa S, Takashima A, Kato K, Boku N. Case report : potential treatment of metastatic amphicrine carcinoma of the rectum with FOLFOXIRI chemotherapy. *Oxf Med Case Reports* 2020 ; 2020(11) : omaa097.
- 15) Tamura K, Suzuki M, Ishii S, Takasaki J, Naka G, Iikura M, Izumi S, Takeda Y, Hojo M, Sugiyama H. IgG4-related disease with elevated adenosine deaminase in pleural effusion diagnosed clinically using thoracoscopy under local anesthesia and FDG-PET-CT. *Respir Med Case Rep* 2020 ; 30 : 101066.
- 16) 田村賢太郎, 西岡彩子, 小島彩子, 田村休広, 吉田正宏, 齋藤善也, 桑野和善. 本邦で希少な Löfgren 症候群の1例. *気管支学* 2020 ; 42(6) : 517-23.
- 17) Baba Y, Ishiguro T, Gochi M, Shimizu Y, Takayanagi N. A 72-year-old woman with respiratory failure and bilateral ground-glass opacities. *Chest* 2020 ; 158(1) : e41-5.
- 18) Kitayama T, Kitamura H, Hagiwara E, Higa K, Okabayashi H, Oda T, Baba T, Komatsu S, Iwasawa

T, Ogura T. COVID-19 pneumonia resembling an acute exacerbation of interstitial pneumonia. Intern Med 2020; 59(24): 3207-11.

- 19) 稲木俊介, 合地美奈, 齊藤 晋, 柴田 駿, 古部 暖, 新井宏和, 門田 幸, 戸根一哉, 高木正道, 桑野和善. ANCA 関連血管炎, 気腫合併肺線維症および慢性腎不全を合併し治療に難渋した Mycobacterium fortuitum 肺感染症の 1 死亡例. 結核 2020; 95(7): 175-80.
- 20) 森本康弘, 合地美奈, 稲木俊介, 新井宏和, 古部 暖, 齊藤 晋, 柴田 駿, 高木正道, 桑野和善. 1 型糖尿病に発症したインフルエンザ感染後に Capnocytophaga sputigena による肺化膿症をきたした 1 例. 気管支学 2020; 42(3): 234-9.
- 21) Morimoto Y, Ishiguro T, Kasuga K, Takano K, Ozawa R, Isono T, Akiyama Y, Kobayashi Y, Kobayashi Y, Shimizu Y, Takayanagi N. Two cases of primary rhinovirus pneumonia with multiple pulmonary nodules. Intern Med 2021; 60(3): 435-9.
- 22) Saito Z, Hata K, Nishioka S, Tamura K, Tamura N, Yoshida M, Kasa K, Hirano J, Masubuchi M, Kuwano K. Localized pleural metastasis without other organ metastases after nephrectomy for renal cell carcinoma. Respir Med Case Rep 2021 Mar 19. [Epub ahead of print]

IV. 著 書

- 1) Kadota T, Kosaka N, Fujita Y, Araya J, Kuwano K, Ochiya T. Chapter13: Extracellular vesicles in fibrotic diseases: new applications for fibrosis diagnosis and treatment. In: Edelstein L, Smythies J, Quesenberry P, Noble D, eds. Exosomes: a clinical compendium. London: Academic Press, 2020. p.307-23.
- 2) 柳谷典子, 長谷川司, 網野喜彬, 植松慎矢編. 肺癌薬物療法レジメン: がん研有明病院のプラクティス. 東京: 中外医学社, 2020.

V. 研究費

- 1) 荒屋 潤. リソファジーによる慢性閉塞性肺疾患病態の制御. 科学研究費助成事業・基盤研究 (C). 2018~2020 年度.
- 2) 内海裕文. COPD 関連サルコペニアにおける Parkin の関与について. 科学研究費助成事業・基盤研究 (C). 2019~2021 年度.
- 3) 原 弘道. 特発性肺線維症病態におけるミトコンドリア UPR の役割. 科学研究費助成事業・基盤研究 (C). 2019~2021 年度.
- 4) 金子由美. TOLLIP による蛋白凝集体の分解除去 (アグリファジー) と IPF. 科学研究費助成事業・基

盤研究 (C). 2019~2021 年度.

- 5) 沼田尊功. 小胞体選択的オートファジーによる特発性肺線維症の病態制御. 科学研究費助成事業・基盤研究 (C). 2020~2022 年度.
- 6) 皆川俊介. 脂質酸化をターゲットとした COPD 創薬基盤研究. 科学研究費助成事業・基盤研究 (C). 2020~2022 年度.
- 7) 和久井大. Mieap 液滴による COPD 病態の制御. 科学研究費助成事業・基盤研究 (C). 2020~2022 年度.
- 8) 橋本典生. COPD 関連サルコペニアにおける microRNA の関与について. 科学省科学研究費助成事業・基盤研究 (C). 2020~2022 年度.
- 9) 藤田 雄. 老化細胞由来エクソソームによる肺がん微小環境制御機構の解明. 科学研究費助成事業・若手研究. 2019~2020 年度.
- 10) 渡部淳子. エクソソームを用いた免疫チェックポイント阻害剤の効果予測バイオマーカー診断の確立. 科学研究費助成事業・若手研究. 2020~2022 年度.
- 11) 竹越大輔. p53 誘導性タンパク質である Mieap 液滴による特発性肺線維症の病態の制御. 科学研究費助成事業・若手研究. 2020~2022 年度.
- 12) 藤田 雄. COVID-19 重症肺炎・ARDS に対する吸入エクソソーム医薬品製造および実用化. AMED・新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業 (新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) に対する治療薬開発). 2020 年度.
- 13) 門田 幸. COPD 病態におけるメクロトーシスの役割. 東京慈恵会医科大学研究奨励費. 2020~2022 年度.
- 14) 奥田慶太郎. 慢性呼吸器疾患における肺胞 2 型上皮膜の表現型解析と新規治療薬開発. 東京慈恵会医科大学研究奨励費. 2020~2022 年度.

VI. 特 許

- 1) 国際スペースメディカル株式会社. 宮戸みつる, 落谷孝広, 藤田 雄, 松崎潤太郎. 血中エクソソームのタンパク質マーカーを利用した COVID-19 重症化予測方法. JP2020/116704. 2020 年.

VII. 賞

- 1) 沼田 優. 第 242 回日本呼吸器学会関東地方会医学生・初期研修医セッション奨励賞. 日本呼吸器学会. グサチニブ長期内服後に NSIP パターン間質性肺炎を発症した 1 例. 2020 年 11 月.
- 2) 保坂悠介. 第 41 回日本炎症・再生医学会優秀演題賞. 日本炎症・再生医学会. COPD 病態におけるシャペロン介在性オートファジーの役割の検討. 2020 年 7 月.
- 3) Watanabe N, Distinguished Poster Award, ERS (European Respiratory Society) 19th Lung Science Conference (LSC). European Respiratory Society.

Single-cell transcriptome analysis reveals an anomalous epithelial variation and ectopic inflammatory response in COPD. 2021 Mar.

VIII. その他

- 1) [Numata T](#), [Miyagawa H](#), [Okuda K](#), [Utsumi H](#), [Hashimoto M](#), [Minagawa S](#), [Ishikawa T](#), [Fujita Y](#), [Araya J](#), [Kuвано K](#). Predictor of benralizumab for patients with severe eosinophilic asthma: a retrospective, real-life study. ERS (European Respiratory Society) International Congress 2020. Virtual, Sept.
- 2) [伊藤三郎](#), [荒屋 潤](#), [皆川俊介](#), [原 弘道](#), [桑野和善](#). (若手シンポジウム: 呼吸器疾患の克服に向けて 4: 閉塞性肺疾患研究の進歩と今後の展望を考える) COPD 病態におけるオートファジーと細胞老化・制御性細胞死の関与. 第 60 回日本呼吸器学会学術講演会. WEB 開催. 9 月.
- 3) [門田 宰](#), [藤田 雄](#), [荒屋 潤](#), [渡邊直昭](#), [川本浩徳](#), [伊藤晶彦](#), [保坂悠介](#), [市川晶博](#), [橋本典生](#), [皆川俊介](#), [原 弘道](#), [桑野和善](#), [落谷孝広](#). (ミニシンポジウム) 気道上皮細胞由来エクソソームの肺線維症に対する治療効果の検討. 第 60 回日本呼吸器学会学術講演会. WEB 開催. 9 月.
- 4) [柴田 駿](#), [合地美奈](#), [戸根一哉](#), [齊藤 晋](#), [古部 暖](#), [稲木俊介](#), [門田 宰](#), [高木正道](#), [吉田和史](#), [馬場優里](#), [児島 章](#), [桑野和善](#). 肺非結核性抗酸菌症が疑われる症例における胃液検査の有用性の検討. 第 95 回日本結核・非結核性抗酸菌症学会総会・学術講演会. WEB 開催. 10 月.
- 5) [Tamura K](#), [Kojima A](#), [Yoshida M](#), [Saito Z](#), [Kuвано K](#). Two cases of interstitial pneumonia with anti-MDA5 antibody in this hospital. 第 69 回日本アレルギー学会学術総会. Web 開催. 9~10 月.
- 6) [稲木俊介](#), [合地美奈](#), [柴田 駿](#), [齊藤 晋](#), [古部 暖](#), [門田 宰](#), [戸根一哉](#), [高木正道](#), [桑野和善](#). (ポスター) 人工呼吸管理を要した呼吸不全患者における予後因子の検討. 第 60 回日本呼吸器学会学術講演会. WEB 開催. 9 月.
- 7) [Saito N](#), [Hernandez FI](#), [Pietrocola F](#), [Serrano M](#). Senescent human bronchial epithelial cells induce small airway fibrosis in mice. Annual Meeting of the Spanish Network on Senescence. Online, Dec.
- 8) [伊藤晶彦](#), [橋本典生](#), [谷端 淳](#), [藤本祥太](#), [川本浩徳](#), [保坂悠介](#), [市川晶博](#), [門田 宰](#), [藤田 雄](#), [皆川俊介](#), [沼田尊功](#), [原 弘道](#), [荒屋 潤](#), [桑野和善](#). (ポスター) 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. 第 60 回日本呼吸器学会学術講演会. WEB 開催. 9 月.
- 9) [Hosaka Y](#), [Araya J](#), [Fujita Y](#), [Tsubouchi K](#), [Kadota T](#), [Yoshida M](#), [Minagawa S](#), [Fujita Y](#), [Kawamoto H](#), [Watanabe N](#), [Ito A](#), [Ichikawa A](#), [Saito N](#), [Numata T](#), [Kuвано K](#). Nrf2-regulated chaperon-mediated autophagy is involved in apoptosis modulation in COPD pathogenesis. ERS (European Respiratory Society) International Congress 2020. Virtual, Sept.
- 10) [Watanabe N](#), [Nakayama J](#), [Fujita Y](#), [Mori Y](#), [Kadota T](#), [Shimomura I](#), [Ohtsuka T](#), [Okamoto K](#), [Araya J](#), [Kuвано K](#), [Yamamoto Y](#). (Poster) Single-cell RNA-seq reveals an anomalous epithelial variations and ectopic inflammatory response in COPD. ERS (European Respiratory Society) 19th Lung Science Conference (LSC). Virtual, Mar.

内科学講座

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 稜治	外傷外科，スポーツ救急
教授：常喜 達裕	総合診療，脳神経外科学
教授：花岡 一成	内科学，腎臓病学，透析療法
教授：三浦 靖彦	総合診療，プライマリ・ケア，臨床倫理，腎臓内科，透析療法
准教授：古谷 伸之	総合診療，医学教育

教育・研究概要

I. 附属病院（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) 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，内科レジデントに，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，内科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を総括し解析を行った。多くの新型コロナウイルス感染症の症例を経験したので，それらをまとめて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に関する検討
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その変動を検討した。

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西新橋校と柏病院内での学生・研修医教育を先頭に立ってけん引している。また，他学学生の見学実習も積極的に受け入れている。

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，他診療科において，そして柏地域，本学以外の多施設や多大学において，臨床倫理の講義や研修会を担当している。多職種・多地域での活動を継続している。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。学内に設置した「慈恵医大臨床倫理を学ぶ会」をもとに，臨床倫理を網羅的に

学べるコースを開催した。この勉強会には、教職員以外にも門戸を開放しており、毎回多くの学外参加者がいる。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」を開催している。こちらにも、東葛北部の医療・介護従事者の参加があり、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「心肺蘇生不要指示(DNAR)の在り方について」の教職員研修会を昨年引き続き開催し、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、現在も運営している。2021.3月臨床倫理月間WEB大会においても活動や研究内容の発表を行った。

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、論文発表を準備している。

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、第三病院総合診療部の村瀬樹太郎医師と共同で行い論文発表を準備している。

4) 科学研究費助成事業による研究

・基盤研究(C)「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」(研究代表者:高橋衣(看護学科教授))の分担研究者

・基盤研究(C)「地域の医療・ケア提供者を支える倫理コンサルテーションモデルの構築」(研究代表者:竹下啓(東海大学教授))の分担研究者

・基盤研究(B)「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」(研究代表者:堂園俊彦(静岡大学教授))の分担研究者

「点検・評価・改善」

1. 附属病院(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。また、新型コロナウイルス感染症を中心に診療し併存する内科疾患の治療も行い、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) 成医会葛飾支部例会で新型コロナウイルス感染症の症例報告を行った。

(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 に関する研究について、論文発表を準備している。科学研究費助成事業の研究 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) Nakano M, Kimura N, Nonaka T, Mieno M, Tanno K, Sasabuchi Y, Kitada Y, Hori D, Yuri K, Matsumoto H, Yamaguchi A, Hanaoka K. Etiology and impact on outcomes of polycystic kidney disease in abdominal aortic aneurysm. *Surg Today* 2020; 50(10) : 1213-22.
- 2) Sugano N, Maruyama Y, Ohno I, Wada A, Shigematsu T, Masakane I, Yokoo T, Nitta K. Effect of uric acid levels on mortality in Japanese peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 2021; 41(3) : 320-7. Epub 2020 Jun 5.
- 3) 佐藤 芳, 稲葉一人, 三浦靖彦, 竹下 啓, 山田陽介, 馬場葉子, 箕岡真子. 日本臨床倫理学会作成「日本版 POLST (DNAR 指示を含む) 作成指針」利用状況に関する調査結果について. *臨床倫理* 2020; 8 : 31-41.

II. 総説

- 1) 花岡一成. 【Cl⁻: 電解質のクイーン】腎嚢胞形成と分泌性 Cl 輸送. *腎と透析* 2020; 88(3) : 423-8.
- 2) 大野岩男. 治療法の再整理とアップデートのために 専門家による私の治療 痛風腎. *医事新報* 2020; 5033 : 38-9.
- 3) 花岡一成. 高尿酸血症 常染色体多発性嚢胞腎. *高尿酸血症と痛風* 2020; 28(1) : 33-8.
- 4) 村瀬樹太郎. 【ケースでわかる がん患者さんの説明・対応・意思決定支援 ドキッ! 初めての患者説明同席おたすけガイドつき】(4章) ケースファイル 膝がんの 49 歳男性 難治性と告知を受けて退職を決意. *YORi-SOU がんナースング* 2020; 10(3) : 235-41.
- 5) 三浦靖彦. 医療者にできること, 宗教者にできること 厚労省による人生の最終段階のガイドライン, 日本医師会によるアドバンス・ケア・プランニングから, 日本の現状を考える. *新薬と臨* 2021; 70(2) : 214-8.
- 6) 三浦靖彦, 濱口明彦. 透析医療におけるエンドオブライフケアに対する臨床倫理的アプローチ. *日透析医学会誌* 2020; 35(1) : 168-78.
- 7) 三浦靖彦. 【下降期慢性疾患患者の“具合”をよくするージェネラリストだからできること!】外来と在宅で診ている下降期慢性疾患 進行した慢性腎臓病 血液透析療法の適応の考え方. *総合診療* 2020;

30(6) : 702-5.

- 8) 三浦靖彦. 【高齢多死社会に向けて知っておきたい 人生の最終段階における薬の使い方 & 緩和ケア】(第 1 章) 人生の最終段階における医療・ケアの考え方 患者の意向をどのように施設や地域で共有するか DNAR, リビング・ウィル, AD, POLST を含めて. *薬事* 2020; 62(14) : 39-44.
- 9) 三浦靖彦. インタビュー: ウィズコロナ時代の臨床倫理 ACP の正しい理解と普及を. *The Journal of Japan Association of Healthservice Management Consultants : JAHMC* 2020; 31(10) : 1-4.
- 10) 三浦靖彦. 討論会記録: 神奈川県内科医学会「健康長寿を目指し委員会」パネルディスカッション 安楽死を考える～医師による死の補助・医療措置の中止・最期まで延命措置, 私たちの選択は?～. *新薬と臨* 2021; 70(2) : 90-4.
- 11) 三浦靖彦. 【がん疾患に対する緩和ケア】エンドオブライフ・ケアにおける話題 透析の非導入と中止. *内科* 2021; 127(2) : 269-73.

IV. 著書

- 1) 堂園俊彦, 竹下 啓編著, 神谷恵子, 長尾法子, 三浦靖彦著. 倫理コンサルテーションケースブック. 東京: 医歯薬出版株式会社, 2020.

VIII. その他

- 1) 小林孝史, 泉 祐介, 山下 諒, 井村俊暢, 山田高広, 平本 淳, 吉田 博. (口頭) セフトリアキソン投与後に胆石を形成し中止により縮小した 1 例. 第 70 回日本老年医学会関東地方会. 東京, 2019 年 8 月. [日老医誌 2020; 57(4) : 502]
- 2) 山下 諒, 泉 祐介, 小林孝史, 井村俊暢, 村瀬樹太郎, 山田高広, 平本 淳, 吉田 博. (口頭) 巨細胞性動脈炎の経過中に発症したサルモネラ菌による脳膿瘍の 1 例. 第 70 回日本老年医学会関東地方会. 東京, 2019 年 8 月. [日老医誌 2020; 57(4) : 500]
- 3) 村瀬樹太郎, 井村俊暢, 塩田祐子, 茂原圭佑, 中川隼一, 岡田悠美, 角田真由美, 岡本友好. (ポスター) 大学病院におけるメサドン採用前後の取り組み～安全運用のために～. 緩和・支持・心のケア 合同学術大会 2020. WEB 開催, 8 月.
- 4) 山下 諒, 泉 祐介, 山田高広. 経過中に肝胆道系酵素の上昇を認めた ANCA 関連血管炎の一例. 第 64 回日本リウマチ学会総会・学術集会. WEB 開催, 8 月.
- 5) 大庭好弘, 筒井健介, 吉川晃司, 古賀 薫, 加藤 南, 山崎泰範, 根本昌実, 発熱・下痢症状を伴う新型コロナウイルス肺炎に対してヒドロキシクロロキン, ロピナビル/リトナビルを投与したが増悪し, ファビピラビルが著効した 1 例. 第 123 回成医会葛飾支部例会.

東京, 2月.

- 6) 三浦靖彦. (シンポジウム5:透析の開始と継続をめぐる倫理) 透析医療における倫理的問題点. 2021. 3月臨床倫理月間 WEB大会. WEB, 3月.
- 7) 村瀬樹太郎, 山田高広, 三浦靖彦. 医療・介護関係の有識者による自由討論の質的分析で抽出されるアドバンス・ケア・プランニング (ACP) の問題構造～臨床現場が抱えるジレンマ～. 2021. 3月臨床倫理月間 WEB大会. WEB, 3月.
- 8) 古谷伸之. (宿題報告4) 大学総合診療に求められる新しい医療～フロンティア総合診療～. 第137回成医会総会. 東京, 6月. (ネット配信)
- 9) 花岡一成. (腎泌尿器臨床遺伝コンソーシアム企画) 腎泌尿器疾患に関する遺伝カウンセリング模擬ロールプレイ. 第108回日本泌尿器科学会総会. 神戸, 12月. (ハイブリッド開催)
- 10) 三浦靖彦. (デジタル死生観分科会～死後も人工知能として働ける時代がやってくる!? 「宗教とか, 哲学とか」と, デジタルヘルス～) アドバンス・ケア・プランニングと A.I. 第4回デジタルヘルス学会学術大会. オンライン, 12月.

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 (国立精神・神経医療研究センターに出向中)
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	石井 一裕	精神薬理学, 精神病理学
講師	稲村 圭亮	老年精神医学
講師	曾根 大地	臨床脳波学, てんかん学, 神経画像学
講師	松田 勇紀	精神生理学, ニューロモデュレーション

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いる。品川俊一郎は本学ウイルス学講座との共同研究として DNA メチル化を指標としたバイオマーカーの研究を行っている。また、前頭側頭葉変性症の早期診断法開発および自然歴に影響する臨床・遺伝因子の探索に関する多施設共同研究を継

続している。

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報告した。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

1. 学会活動

2020 年度は新型コロナウイルス感染症の影響で学会が中止や延期に追い込まれたため、中村による第 116 回日本精神神経学会学術総会・ワークショップ「映像で学ぶ初診面接－社交不安症編－」Web 発表のみであった。

2. 研究テーマ

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 歩は様々な病態の強迫症に対する森田療法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。なお谷井は今年度メンタルヘルス岡本記念財団より 30 万円の研究助成を受けた。

III. 薬理・生化学研究会

薬理・生化学研究会では、エビデンスに基づく薬物療法の最適化の推進および研究を行っている。最適化研究の一環として、国立精神・神経医療研究センター精神保健研究所の主導する教育プログラム研究「EGUIDE」に参画し、各サイトと連携してベンゾジアゼピン系抗不安薬の減薬プログラムの作成を行っている。宮田久嗣と山田理沙（大学院生）は、厚生科学研究として、ギャンブル・アディクションにおける精神科併存症の臨床的意義に関する研究を、宮田久嗣はアディクションの報酬特性に関する研究（特に嫌悪成分の意義：作業仮説：幸せな恋愛（結婚）は冷めるが、障壁のある恋は冷めない）を動物実験で行っている（喫煙科学研究財団）。小高文聰と石井洵平は精神疾患の「リカバリー（レジリエンス）」研究を基盤に治療抵抗性の精神疾患の病態、診断マーカー、治療の介入に関する研究を行っている。

2020年度は石井洵平が筆頭著者となり、統合失調症のリハビリの社会因子に関する論文が公刊された。

IV. 臨床脳波学会

本年度も脳神経外科、小児科、精神科のてんかんに関わる先生方および電気生理検査担当の技師による定期的なカンファレンスはコロナ禍にて休会もあったが続けられている。ときおりは神経内科をはじめ他科の先生も参加される。治療に苦慮する症例の検討や最近のトピックス、研究等が話題であるが、症例は興味深く、また科が異なると様々な視点からの議論があって勉強させていただいている。現在は脳外科主体の難治てんかんに対する薬物以外の治療についての検討が始まっており、今後、精神医学的立場から協力させていただく予定である。

V. 精神生理学研究会

本研究会は、脳波、心電図、筋電図、眼球運動、呼吸運動などの電気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、概日リズムを対象とする時間生物学、そして、睡眠学 (Somnology) を立脚点としている。

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、併存不眠症に対する個人認知行動療法の治療効果、睡眠時無呼吸症候群における主観的・客観的眠気予測因子、睡眠薬減量を目的とした動機付け短時間動画が減薬意思に与える影響、などの研究テーマに沿って研究活動が継続された。その成果は、様々な学会で報告され、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反復経頭蓋磁気刺激 (rTMS) を選択し、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。

1. 双極性障害抑うつエピソードへの新規刺激条件の開発と適応拡大を目指した先進医療による検証的試験に関する研究
2. 神経画像による rTMS の抗うつ機序の解明および治療効果に関するバイオマーカーの探

索に関する研究

3. 維持療法の開発に関する研究
4. 診療ガイドラインの作成と治療戦略に関する研究
5. 磁気けいれん療法 (MST) の開発
6. 精神疾患への統合的プレジジョンニューロモデュレーション療法 (iPNT-UB) に関する研究
7. 心的準備性に基づいた心理教育とニューロモデュレーション療法の効果検証 (iPNT-PR) に関する研究

rTMS の急性期治療後の維持療法への医療ニーズは大きい。ヒストリカルコントロールを用いた維持療法の検証的試験の準備を進めている。班活動の成果は、Journal of ECT, Psychogeriatrics の各誌に投稿され、受理されているほか、関連する学会や研究会等で報告している。

VII. 総合病院精神医学研究会

本研究会では、うつ病の再発予防、緩和ケア、コンサルテーション・リエゾン、認知症をテーマとして研究をしている。その中で電子カルテが導入された 2015 年からの認知症診療を振り返り、MCI 患者の長期経過を調べ、認知症に移行するリスク、認知症に至らない集団の特徴について分析を行い、第 33 回日本総合病院精神医学会総会にて発表した。また、亀山 洋は自殺と心電図における早期最分極パターンとの関係についての英文にて論文化することができた。うつ病に関しては日本うつ病学会の高齢者における治療のガイドラインの精神療法の領域での作成に携わることができた。新型コロナウイルス感染症の収束には時間がかかることが予想され、制限下で、豊富な認知症診療のデータを活用して、MCI の経過に与える因子および、介護負担をテーマとした研究を継続する予定である。

VIII. 精神病理・精神療法、児童精神医学研究会

2020 年 10 月 5 日にオンラインで研究会を開催した。聖マリンアンナ医科大学神経精神科学教室特任教授の小野和哉先生に「ADHD の新たな知見から - 神経発達症概念の揺らぎ -」と題してご講演をいただいた。最新知見をもとに、神経発達症概念について分かりやすくご講演をいただいた。

川上正憲は、「精神療法入門 - 良い精神科医になるために -」と題してオンラインで行った発表を基に論文執筆し、精神科治療学に掲載された。また、第 43 回日本精神病理学会総会にて、「解離性同一性

障害の1例—もの想い (Bion) と抑うつポジションのとは口—と題して発表を行った。現在、論文を執筆中である。

IX. 臨床心理学研究会

新型コロナウイルスの感染拡大は収まる気配がなく、定例の心理研究会は本院に集合して行うことが困難な状況にあり、リモート形式の心理研が定着した。当面はオンラインの心理研が続きそうだが、来年度は臨床心理士資格認定の長期研修会のガイドラインに即して運営して行く予定である。

本院では緊急事態宣言により帝京大学の心理実習が中止を余儀なくされたが、来年度は帝京大学・帝京平成大学の心理実習を行う予定である。第三病院では通年法政大学大学院生10名を受け入れているが、本年度も実習停止期間を経て、心理実習を行った。臨床心理学の教育・指導も心理の大切な業務の一環であり、その要望があればできる限り応えて行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心のある先生方が自由に集って臨床に役立つ情報交換を行い、発達障害・行動医学に関する臨床・基礎研究を行っている。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 (Cognitive-Behavioral Therapy for Adult ADHD: Targeting Executive Dysfunction. Solanto MV. New York: Guilford Press, 2013) を定期開催した。その内容を反映した成人のADHD患者への認知行動療法プログラム (ADHD-CBT) を個別の心理療法として本院外来にて試行開始している。研究活動としてはADHD治療薬の効果をバイオマーカーを用いて解析する研究を実施しており、論文を投稿中である。

〔点検・評価・改善〕

2020年度も、昨年度同様10部門の研究会をベースに、臨床研究を中心とした活動がスタートしたが、新型コロナウイルス感染拡大の問題は当講座においても大きな打撃となり、各医局員の研究活動にも大きな障害となった。しかし、十分な診療活動ができず、また自身の生活にも制約がかかる中でも、ソーシャルディスタンスをとりながら継続できる研究活動を各員が積極的に模索し、成果として報告することができた。本年度中に執筆・発行された論文数が、原著・総説ともに昨年度より多かったことが、その

証左といえる。感染予防のために休会もしくは不参加を余儀なくされ、学会発表の報告は少なくなってしまうが、来年度以降、その機会が増えるとともに若手医局員中心に活発な活動が再開されることを期待してやまない。

一方で、教育面に関しては、従前の形式での講義・実習が感染予防対策として困難となったために、試行錯誤を要した。学生実習には配信用講義動画を作成して対面指導ができない部分を補足する、レジデント含めた若手医局員向けには抄読会・研究会をWeb開催して各研究分野の専門医の指導を受けるなど、各医局員の協力を得ながら教育活動を行っていた。しかし、これは臨床医学全般に言えることであろうが、現場での実際の診療・治療を通した学びと教えは、指導のみでは代替しがたい。診療の場面を共にして、同時に診たものを症候として吟味し、診断をし、治療を診立てることが、最も重要な精神医学の教育であると痛感した一年でもあった。今後は、感染予防に十分配慮した上での診療参加を病棟・外来で行うために、講座内だけでなく病院・大学の協力・指導を得て、指導体制を構築していく必要があるだろう。

研究業績

I. 原著論文

- 1) 中村 敬. 森田療法成立100年, 森田理論の再考 神経質理論・再考 「生の欲望」と「思想の矛盾」に着目して. 日森田療法誌 2020; 31(1): 15-9.
- 2) 曽根大地. 機能的MRIを用いた, 側頭葉てんかんにおける不安メカニズムの解明. てんかん研 2020; 38(1): 54-60.
- 3) Ozone M, Shimazaki H, Ichikawa H, Shigeta M. Efficacy of yokukansan compared with clonazepam for rapid eye movement sleep behaviour disorder: a preliminary retrospective study. Psychogeriatrics 2020; 20(5): 681-90.
- 4) Kobayashi N, Shinagawa S, Nagata T, Tagai K, Shimada K, Oka N, Niimura H, Kida H, Noda Y, Nakajima S, Saito T, Saido T, Mimura M, Shigeta M, Kondo K. Increased blood COASY DNA methylation levels a potential biomarker for early pathology of Alzheimer's disease. Sci Rep 2020; 10(1): 12217.
- 5) Onyike CU, Shinagawa S, Ellajosyula R. Frontotemporal dementia: a cross-cultural perspective. Adv Exp Med Biol 2021; 1281: 141-50.
- 6) Nagata T, Shinagawa S, Nakajima S, Noda Y, Mimura M. Pharmacological management of behavioral difficulties in patients with Alzheimer's disease.

- Expert Opin Pharmacother 2020 ; 21(9) : 1093-102.
- 7) Kawakami I, Arai T, Shinagawa S, Niizato K, Oshima K, Ikeda M. Distinct early symptoms in neuropathologically proven frontotemporal lobar degeneration. *Int J Geriatr Psychiatry* 2021 ; 36(1) : 38-45.
 - 8) Iwata R, Inagawa T, Noda T, Takahashi Y, Kito S. Spinocerebellar ataxia type 6 presenting with hallucination. *Psychogeriatrics* 2021 ; 21(3) : 446. Epub 2021 Feb 18.
 - 9) Kishi T, Yoshimura R, Matsuda Y, Sakuma K, Iwata N. Blonanserin patch vs. other antipsychotics for acute schizophrenia: a systematic review of double-blind, randomized, placebo-controlled, phase 3 trials in Japan. *Pharmacopsychiatry* 2020 ; 53(3) : 122-32.
 - 10) Kishi T, Ikuta T, Matsuda Y, Sakuma K, Iwata N. Aripiprazole vs. brexpiprazole for acute schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis. *Psychopharmacology (Berl)* 2020 ; 237(5) : 1459-70.
 - 11) Kishi T, Sakuma K, Okuya M, Matsuda Y, Iwata N. Vortioxetine vs placebo in major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis of double-blind, randomized, placebo-controlled, phase 3 trials in Japan. *Psychiatry Clin Neurosci* 2020 ; 74(5) : 330-2.
 - 12) Kishi T, Nomura I, Matsuda Y, Sakuma K, Okuya M, Ikuta T, Iwata N. Lemborexant vs suvorexant for insomnia: a systematic review and network meta-analysis. *J Psychiatr Res* 2020 ; 128 : 68-74.
 - 13) Kishi T, Sakuma K, Okuya M, Matsuda Y, Esumi S, Hashimoto Y, Hatano M, Miyake N, Miura I, Miyahara K, Fujita K, Kawashima K, Mishima K, Iwata N. Recurrence of mania or depression among adult bipolar patients who continued using lithium: a single-group summary meta-analysis of randomized trials. *J Clin Psychopharmacol* 2020 ; 40(5) : 468-74.
 - 14) Kishi T, Matsuda Y, Sakuma K, Okuya M, Iwata N. Factors associated with discontinuation in the drug and placebo groups of trials of second generation antipsychotics for acute schizophrenia: a meta-regression analysis: Discontinuation in antipsychotic trials. *J Psychiatr Res* 2020 ; 130 : 240-6.
 - 15) Kishi T, Matsuda Y, Sakuma K, Okuya M, Mishima K, Iwata N. Recurrence rates in stable bipolar disorder patients after drug discontinuation *v.* drug maintenance: a systematic review and meta-analysis. *Psychol Med* 2020 Oct 13. [Epub ahead of print]
 - 16) Kishi T, Ikuta T, Matsuda Y, Sakuma K, Okuya M, Mishima K, Iwata N. Mood stabilizers and/or antipsychotics for bipolar disorder in the maintenance phase: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Mol Psychiatry* 2020 Nov 11. [Epub ahead of print]
 - 17) Kishi T, Sakuma K, Okuya M, Matsuda Y, Esumi S, Hashimoto Y, Hatano M, Miyake N, Miura I, Mishima K, Iwata N. Effects of a conventional mood stabilizer alone or in combination with second-generation antipsychotics on recurrence rate and discontinuation rate in bipolar I disorder in the maintenance phase: a systematic review and meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *Bipolar Disord* 2021 Feb 9. [Epub ahead of print]
 - 18) Tagai K, Ono M, Kubota M, Kitamura S, Takahata K, Seki C, Takado Y, Shinotoh H, Sano Y, Yamamoto Y, Matsuoka K, Takuwa H, Shimojo M, Takahashi M, Kawamura K, Kikuchi T, Okada M, Akiyama H, Suzuki H, Onaya M, Takeda T, Arai K, Arai N, Araki N, Saito Y, Trojanowski JQ, Lee VMY, Mishra SK, Yamaguchi Y, Kimura Y, Ichise M, Tomita Y, Zhang MR, Suhara T, Shigeta M, Sahara N, Higuchi M, Shimada H. High-contrast in vivo imaging of tau pathologies in Alzheimer's and non-Alzheimer's disease tauopathies. *Neuron* 2020 ; 109(1) : 42-58.e8.
 - 19) Moriguchi S, Takahata K, Shimada H, Kubota M, Kitamura S, Kimura Y, Tagai K, Tarumi R, Tabuchi H, Meyer JH, Mimura M, Kawamura K, Zhang MR, Murayama S, Suhara T, Higuchi M. Excess tau PET ligand retention in elderly patients with major depressive disorder. *Mol Psychiatry* 2020 July 1. [Epub ahead of print]
 - 20) Kubota M, Fujino J, Tei S, Takahata K, Matsuoka K, Tagai K, Sano Y, Yamamoto Y, Shimada H, Takado Y, Seki C, Itahashi T, Aoki YY, Ohta H, Hashimoto RI, Zhang MR, Suhara T, Nakamura M, Takahashi H, Kato N, Higuchi M. Binding of dopamine D1 receptor and noradrenaline transporter in individuals with autism spectrum disorder: a PET study. *Cereb Cortex* 2020 ; 30(12) : 6458-68.
 - 21) Kubota M, Seki C, Kimura Y, Takahata K, Shimada H, Takado Y, Matsuoka K, Tagai K, Sano Y, Yamamoto Y, Okada M, Kikuchi T, Ichise M, Kawamura K, Zhang MR, Higuchi M. A first-in-human study of ¹¹C-MTP38, a novel PET ligand for phosphodiesterase 7. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2021 ; 48(9) : 2846-55. Epub 2021 Feb 10.
 - 22) Yasuma N, Narita Z, Sasaki N, Obikane E, Sekiya J, Inagawa T, Nakajima A, Yamada Y, Yamazaki R, Matsunaga A, Saito T, Watanabe K, Imamura K, Kawakami N, Nishi D. Antenatal psychological inter-

- vention for universal prevention of antenatal and postnatal depression : a systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord* 2020 ; 273 : 231-9.
- 23) Sasaki N, Yasuma N, Obikane E, Narita Z, Sekiya J, Inagawa T, Nakajima A, Yamada Y, Yamazaki R, Matsunaga A, Saito T, Imamura K, Watanabe K, Kawakami N, Nishi D. Psycho-educational interventions focused on maternal or infant sleep for pregnant women to prevent the onset of antenatal and postnatal depression : a systematic review. *Neuropsychopharmacol Rep* 2021 ; 41(1) : 2-13.
- 24) Sone D, Beheshti I, Maikusa N, Ota M, Kimura Y, Sato N, Koepp M, Matsuda H. Neuroimaging-based brain-age prediction in diverse forms of epilepsy : a signature of psychosis and beyond. *Mol Psychiatry* 2021 ; 26(3) : 825-34.
- 25) Sone D, Sato N, Kimura Y, Maikusa N, Shigemoto Y, Matsuda H. Quantitative analysis of double inversion recovery and FLAIR signals in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res* 2021 ; 170 : 106540.
- 26) Sone D, Shigemoto Y, Ogawa M, Maikusa N, Okita K, Takano H, Kato K, Sato N, Matsuda H. Association between neurite metrics and tau/inflammatory pathology in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement (Amst)* 2020 ; 12(1) : e12125.
- 27) Sone D, Sato N, Shigemoto Y, Kimura Y, Maikusa N, Ota M, Foong J, Koepp M, Matsuda H. Disrupted white matter integrity and structural brain networks in temporal lobe epilepsy with and without interictal psychosis. *Front Neurol* 2020 ; 11 : 556569.
- 28) Shigemoto Y, Sone D, Okita K, Maikusa N, Yamao T, Kimura Y, Suzuki F, Fujii H, Kato K, Sato N, Matsuda H. Gray matter structural networks related to 18F-THK5351 retention in cognitively normal older adults and Alzheimer's disease patients. *eNeurologicalSci* 2021 ; 22 : 100309.
- 29) Beheshti I, Sone D, Maikusa N, Kimura Y, Shigemoto Y, Sato N, Matsuda H. FLAIR-wise machine-learning classification and lateralization of MRI-negative 18F-FDG PET-positive temporal lobe epilepsy. *Front Neurol* 2020 ; 11 : 580713.
- 30) Beheshti I, Sone D, Maikusa N, Kimura Y, Shigemoto Y, Sato N, Matsuda H. Pattern analysis of glucose metabolic brain data for lateralization of MRI-negative temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res* 2020 ; 167 : 106474.
- 31) Beheshti I, Mishra S, Sone D, Khanna P, Matsuda H. T1-weighted MRI-driven brain age estimation in Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *Aging Dis* 2020 ; 11(3) : 618-28.
- 32) Ishii J, Kodaka F, Miyata H, Yamadera W, Seto H, Inamura K, Higuchi H, Tsuruoka Y, Shigeta M. Associations between parental bonding during childhood and functional recovery in patients with schizophrenia. *PLoS One* 2020 ; 15(10) : e0240504.
- 33) Higuchi S, Takahashi M, Murai Y, Tsuneyoshi K, Nakamura I, Meulien D, Miyata H. Long-term safety and efficacy of nalmefene in Japanese patients with alcohol dependence. *Psychiatry Clin Neurosci* 2020 ; 74(8) : 431-8.
- 34) Utsumi T, Kodaka F, Maikusa N, Yamazaki R, Shigeta M. Inter-method reliability between automatic region of interest analytic application with multi-atlas segmentation and FreeSurfer. *Psychogeriatrics* 2020 ; 20(5) : 699-705.
- 35) 安田朝子, 木之下節夫, 河田互丈, 矢岸 進, 増岡 巖, 木之下徹, 繁田雅弘, 本間 昭. 高齢者運転免許認知機能検査 (いわゆる, 講習予備検査) の音声ガイド付きタブレットによる実施の妥当性の検討. *Geriatr Med* 2020 ; 58(5) : 443-8
- 36) 保住亜沙美, 互 健二, 品川俊一郎, 繁田雅弘, 數井裕光. 【いま改めて認知症患者の入院の意義について考える】どのようなBPSDを有する患者が精神科病院での入院治療に至りやすいのか. *老年精医誌* 2020 ; 31(10) : 1058-65.
- 37) 高崎昭博, 橋本 衛, 福原竜治, 石川智久, 小山明日香, 宮川雄介, 佐久田静, 本堀 伸, 一美奈緒子, 堀田 牧, 津野田尚子, 兼田桂一郎, 品川俊一郎, 池田 学, 竹林 実. 意味性認知症患者の自動車運転中止をめぐる状況と対応に関する一考察. *Dementia Jpn* 2020 ; 34(3) : 295-304.

II. 総 説

- 1) 繁田雅弘. 【希望を共に創る時代に 認知症の本人の声を活かそう】(2章)解説 治療に活かす本人の声を聴く 精神科医の立場から. *看護* 2020 ; 72(14) : 34-9.
- 2) 繁田雅弘. 【軽度認知障害および初期の認知症の人の支援 (医療・心理面)】軽度認知障害の受容を多職種で支援する際に共有したいこと. *日認知症ケア会誌* 2020 ; 19(2) : 352-7.
- 3) 繁田雅弘. 【精神科医療における病名告知-伝えるか, 伝えるべきでないか? 伝えるなら, いつ, どのように伝えるか?】認知症の病名をいつどのように告知するか? *精神医* 2020 ; 62(8) : 1105-11.
- 4) 宮田久嗣. 【アルコール依存症とその他の依存】アルコールとニコチン依存症 その臨床的特徴と問題点. *Front Alcohol* 2020 ; 8(1) : 10-5.

- 5) 宮田久嗣. 【精神医学における平成時代の変化と新時代への展望】依存・嗜癖とその考え方の変化. 臨精医 2020; 49(2): 187-94.
- 6) 宮田久嗣. 【減酒薬ナルメフェン】ナルメフェンの薬理. 精神 2020; 37(1): 70-6.
- 7) 宮田久嗣. 【行動嗜癖 (アディクション)】行動嗜癖に対する薬物療法. 日医師会誌 2020; 149(6): 1053-7.
- 8) 宮田久嗣. 【アルコール医学・医療の最前線 2020 UPDATE】アルコール依存症 依存症とハームリダクション. 医のあゆみ 2020; 274(1): 97-102.
- 9) 宮田久嗣. 【精神科診療のエビダンスー国内外の重要ガイドライン解説】(第14章)物質関連障害 International Standards for the Treatment of Drug Use Disorders(UNODC/WHO). 精神医 2020; 62(5): 752-5.
- 10) 山寺 亘. 【睡眠障害の診療 update】睡眠障害の診療 不眠障害. 日臨 2020; 78(5): 750-5.
- 11) 山寺 亘. 【耳鼻咽喉科医が知っておくべき睡眠学】睡眠負債による心身への影響. JOHNS 2020; 36(7): 799-800.
- 12) 山寺 亘. 臨床医が実践できる診療ワンポイント(第12回)一般内科医でもできる認知行動療法. ねむりマネジメント 2020; 7(1): 32-4.
- 13) 山寺 亘. 睡眠医療を円滑にする患者指導(第1回)不眠症 CBT-Iを通して想うこと. 睡眠医療 2020; 14(3): 365-8.
- 14) 山寺 亘. 【睡眠障害の基礎と臨床】不眠症 認知行動療法 (CBTi). 日臨 2020; 78(増刊6 最新臨床睡眠学(第2版)): 267-70.
- 15) 山寺 亘. 【日常診療で遭遇する睡眠-覚醒障害】日常診療で遭遇する睡眠-覚醒障害の診断と治療 不眠を訴える患者. 診断と治療 2020; 108(12): 1569-72.
- 16) 稲村圭亮. 【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「主体性」を尊重した精神療法 森田療法的アプローチを施行した1例から. 精神誌 2020; 122(7): 536-42.
- 17) 曾根大地. Basic Neuroscience 画像 てんかんにおけるMRI解析. Annu Rev 神経 2020; 58-64.
- 18) 矢野勝治. 【栄養・リハビリ・メンタル】で高齢者社会を元気づける! 高齢者が元気に生きるための心の処方箋. 機能食品と薬理栄養 2020; 13(6): 325-8.
- 19) 館野 歩. 【老年期と心身医学】老年期のうつ病・抑うつ状態. 心身医 2020; 60(4): 304-9.
- 20) 川上正憲. 【良き臨床精神科医を育てるためにー精神科臨床教育の工夫ー】精神療法入門 良い精神科医になるために. 精神科治療 2020; 35(11): 1269-76.
- 21) 井上祐紀. 【アルコール依存症と性差】胎児性アルコール症候群. Fronti Alcohol 2021; 9(1): 28-33.
- 22) 品川俊一郎. 【定型的な薬物療法に行き詰まったときの新たな治療戦略ー難治性精神症状への挑戦ー】定型的な薬物療法に行き詰まったときの治療戦略 認知症のBPSDに対して. 精神誌 2020; 122(6): 449-55.
- 23) 品川俊一郎. 大脳機能の左右差から解く認知症の症候学 前頭側頭葉変性症 意味記憶と行動の左右差. 高次脳機能研 2020; 40(3): 181-5.
- 24) 品川俊一郎. 【BPSDとその対応】食行動の問題とその対応. 臨精医 2020; 49(12): 1961-7.
- 25) 品川俊一郎. 【前頭側頭葉変性症の今日的理解】行動型前頭側頭型認知症の症候学. Brain Nerve 2020; 72(6): 585-92.
- 26) 品川俊一郎. 【行動嗜癖・こだわりの行動ー強迫性障害・依存・常同行動をどのように診るかー】神経変性疾患における常同行動. 臨精医 2020; 49(11): 1797-803.
- 27) 堀地彩奈. 【軽度認知障害および初期の認知症の人の支援 (医療・心理面)】高齢者と軽度認知症の人の睡眠に対する非薬物的介入. 日認知症ケア会誌 2020; 19(2): 392-8.
- 28) 繁田雅弘, 稲村圭亮. 軽度アルツハイマー型認知症および軽度認知障害への精神療法の試み 支持的精神療法と森田療法を用いて. 精神誌 2020; 122(7): 499-508.
- 29) 渡部衣美, 根本清貴, 太刀川弘和, 讃岐 勝, 堀孝文, 今井公文, 佐藤晋爾, 山川百合子, 繁田雅弘, 新井哲明. 多職種チームケアの未来 精神科多職種連携治療・ケアの未来. 精神 2020; 37(2): 87-92.
- 30) 繁田雅弘. 【認知症ケアと自動車運転】高齢者の安全に運転できる期間の延伸に向けて. 認知症ケア事例ジャーナル 2020; 13(1): 37-42.
- 31) 鈴木優一, 館野 歩, 中村 敬, 繁田雅弘, 不登校・ひきこもり当事者に対する森田療法的グループ療法についての研究(第3報). メンタルヘルス岡本記財研報 2020; 31: 73-7.
- 32) Semenova ND, Kitanishi K, Nakamura K. Morita therapy in clinical practice of Japan and the world. Psychiatry Psychotherapy and Clinical Psychology 2019; 10(4): 668-78.
- 33) 稲村圭亮, 繁田雅弘. 認知症 概念と分類, 鑑別診断. 耳鼻展望 2020; 63(1): 36-41.
- 34) 稲村圭亮, 繁田雅弘. 認知症 外来診療における注意点. 耳鼻展望 2020; 63(2): 83-7.
- 35) 都留京子, 稲村圭亮. 【身体症状症の病態と治療ー器質因がはっきりしない身体症状をどう扱うか?】老年期における身体症状症 認知機能との関連も含めて. 精神医 2020; 62(12): 1605-11.
- 36) 松田勇紀, 山田洸大, 鬼頭伸輔. 【双極性障害ー最

新の診断と治療-】双極性障害の治療 双極性障害へのニューロモデレーション療法 電気けいれん療法, 反復経頭蓋磁気刺激療法, 日臨 2020 ; 78(10) : 1725-30.

- 37) 都留京子, 松田勇紀, 鬼頭伸輔. 【うつ病をどう診るか レジデントが知っておきたい診断や治療のコツ!】入院治療の方法 うつ病のrTMS療法. 精神科 Resident 2020 ; 1(1) : 29-31.
- 38) 互 健二, 内海智博, 小高文聰, 繁田雅弘, 島田 斉. 神経認知障害群の脳画像解析 画像診断の進歩. 臨精医 2020 ; 49(4) : 519-25.
- 39) 互 健二, 島田 斉. 非アルツハイマー病タウオパチーにおける tau-PET. Annu Rev 神経 2020 ; 111-6.
- 40) 山崎龍一, 鬼頭伸輔. 【精神科領域におけるニューロモデレーションとその応用】うつ病の治療に対する経頭蓋磁気刺激療法. 臨精医 2020 ; 49(6) : 707-13.
- 41) 高崎恵美, 品川俊一郎. 【精神科研修のエッセンスがまるごとわかる 医療面接の基本や精神症状への対応など, どの科でも必ず役立つ基本事項を身につけよう!】もの忘れの診たてと対応. レジデントノート 2021 ; 22(15) : 2830-8.
- 42) Shigemoto Y, Sone D, Kimura Y, Sato N, Matsuda H. Nuclear imaging in epilepsy : principles and progress. *Epilepsy Seizure* 2020 ; 12(1) : 40-8.
- 43) 谷井一夫, 中村 敬. 【精神療法の適応・効果とその限界】森田療法の適応・効果とその限界. 精神 2021 ; 38(1) : 18-24.
- 44) 鈴木勇人, 都留京子, 布村明彦. 【高齢労働者のメンタルヘルス】加齢に伴う労働者の精神機能の変化. 産業精保健 2020 ; 28(2) : 106-12.
- 45) Nunomura A, Perry G. RNA and oxidative stress in Alzheimer's disease : focus on microRNAs. *Oxid Med Cell Longev* 2020 ; 2020 : 2638130.
- 46) 内海智博, 小曾根基裕. 【睡眠障害の基礎と臨床】不眠症 精神生理性不眠症, 逆説性不眠症, 特発性不眠症. 日臨 2020 ; 78(増刊 6 最新臨床睡眠学 (第2版)) : 242-8.
- 47) 内海智博, 吉池卓也, 栗山健一. 【不眠・過眠性障害-病態に即した治療戦略と薬剤の使用法】健康増進・疾病予防を目指した睡眠改善のあり方. カレントセラピー 2021 ; 39(3) : 269-75.
- 48) 岩下正幸, 伊藤 洋. 【睡眠障害の基礎と臨床】総論 (臨床・医療) 睡眠薬開発の歴史. 日臨 2020 ; 78(増刊 6 最新臨床睡眠学 (第2版)) : 42-7.

IV. 著 書

- 1) 繁田雅弘. 認知症の精神療法 : アルツハイマー型認知症の人との対話. 平塚 : HOUSE 出版, 2020.

- 2) 布村明彦. 第3章 : 認知症の診断 4. 診察 B. 精神医学的診察. 中島健二, 下濱 俊, 富本秀和, 三村将, 新井哲明編. 認知症ハンドブック. 第2版. 東京 : 医学書院, 2020. p.145-51.
- 3) 井上祐紀. 10代から身につけたいギリギリな自分を助ける方法. 東京 : KADOKAWA, 2020.
- 4) 井上祐紀. ストレンクス・トーク : 行動の問題をもつ子どもを支え育てる. 東京 : 日本評論社, 2020.
- 5) 中村 敬. 4章 : 治療 精神療法 森田療法. 神庭重信編. 講座精神疾患の臨床 1 : 気分症群. 東京 : 中山書店, 2020. p.390-7.
- 6) 中村 敬. 1章 : 不安または恐怖関連症群 Topics : 不安または恐怖関連症群に対する森田療法. 三村 将編. 講座精神疾患の臨床 3 : 不安または恐怖関連症群 強迫症 ストレス関連症群 パーソナリティ症. 東京 : 中山書店, 2021. p.120-6.
- 7) 山寺 亘. 第3章 : セッション 3 意識的に身体をリラックスさせよう (漸進的筋弛緩法) コラム② : CBT-Iの段階的治療戦略. 日本睡眠学会教育委員会編. 不眠症に対する認知行動療法マニュアル. 東京 : 金剛出版, 2020. p.58.
- 8) 山寺 亘. 第21章 : 不眠症・不眠障害 21.1. 不眠症 21.1.3. 慢性不眠障害. 日本睡眠学会編. 睡眠学. 第2版. 東京 : 朝倉書店, 2020. p.528-31.
- 9) 山寺 亘. 第4章 : 産業メンタルヘルス 9. 産業衛生における睡眠医療-日中の問題眠気もたらす社会的影響. 日本産業衛生学会関東産業医部会編. 産業医ガイド : 基本管理業務からメンタルヘルスまで. 第3版. 東京 : 日本医事新報社, 2020. p.351-9.
- 10) 松永直樹. 第7章 : 生物リズムと睡眠 7.9. 睡眠・覚醒リズムと時差, 交替勤務 7.9.5. 治療. 日本睡眠学会編. 睡眠学. 第2版. 東京 : 朝倉書店, 2020. p.200-2.
- 11) Koeppe M, Caciagli L, Kane E, Sone D. The basics : what constitutes a photoparoxysmal response? FMRI, PET, TMS and MEG-studies. In : Kasteleijn-Nolst TD, ed. The Importance of Photosensitivity for Epilepsy. New York : Springer, 2021. p.199-205.
- 12) 曾根大地, 渡辺雅子. 4章 : 症例を通した学び (2) けいれん発作および非けいれん性発作. 日本精神神経学会医師臨床研修制度に関する検討委員会編. 研修医のための精神科ハンドブック. 東京 : 医学書院, 2020. p.38-41.
- 13) 安田和幸, 布村明彦. 4章 : 治療 ニューロモデレーション 電気けいれん療法 (ECT). 神庭重信編. 講座精神疾患の臨床 1 : 気分症群. 東京 : 中山書店, 2020. p.438-43.
- 14) Nunomura A, Tamaoki T, Tagai K, Kito S, Shinagawa S, Shigeta M. Linking amyloid and depression in the development of Alzheimer's disease : effects of

interventions with brain stimulation. In: Martin CR, Preedy VR, eds. The Neuroscience of Dementia 1: Diagnosis and Management in Dementia. Cambridge: Academic Press, 2020. p.761-75.

- 15) 岩下正幸, 小曾根基裕. 第21章:不眠症・不眠障害 21.1. 不眠症 21.1.3. 短期不眠障害. 日本睡眠学会編. 睡眠学. 第2版. 東京:朝倉書店, 2020. p.531-2.

V. 研究費

- 1) 宮田久嗣. 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. 喫煙科学研究財団研究助成. 2018~2020年度.
- 2) 布村明彦. 認知症発症過程における神経保護のストレス反応調節因子 REST と酸化ストレス. 科学研究費助成事業・基盤研究 (C). 2018~2020年度.
- 3) 川上正憲. 現代における「生の欲望 (森田正馬)」に関する研究-森田正馬の病跡および健康生成論の視点からの考察を中心に-. メンタルヘルス岡本記念財団研究助成.
- 4) 品川俊一郎. DNA メチル化を用いたアルツハイマー病患者の行動・心理症状の病態解明. 科学研究費助成事業・基盤研究 (C). 2017~2020年度.
- 5) 小高文聰. rTMSによる顕著性回路を介したアンヘドニアの治療メカニズムの解明. 科学研究費助成事業・基盤研究 (C). 2018~2020年度.
- 6) 谷井一夫. 気分障害患者の入院森田療法における集団の治療的意味についての研究. メンタルヘルス岡本記念財団研究助成. 2020年度.
- 7) 稲村圭亮. 日常生活技能 (ADL) を考慮した軽度認知障害患者に対する早期介入方法の開発. 東京慈恵会医科大学研究奨励費. 2020年度.
- 8) 曾根大地. 縦断 MRI データと分子イメージングを用いた, てんかんの経時的脳変化と病態の解明. 日本学術振興会海外特別研究員. 2020~2021年度.

VIII. その他

- 1) 中村 敬. (ワークショップ1) 映像で学ぶ初診面接-社交不安症編-. 第116回日本精神神経学会学術総会. WEB開催, 9月.
- 2) 宮田久嗣. (シンポジウム94: 仮想症例から学ぶアルコール依存症の新ガイドラインと治療ゴール-断酒と減酒の実践的治療を考える-) 症例2: 減酒が第一選択となるケース: 減酒治療の心理社会的治療とは. 第116回日本精神神経学会学術総会. WEB開催, 9月.
- 3) 山寺 亘. 第2章: 睡眠教育・睡眠衛生指導, 睡眠薬の使用法. 日本睡眠学会教育委員会セミナー『不眠の認知行動療法』ワークショップ2020. Web配信, 11~12月.
- 4) Shinagawa S. (Symposium) Misdiagnosis of FTD.

12th International Conference on Frontotemporal Dementias and 1st International Society for Frontotemporal Dementias Congress 2020. Virtual Meeting. Oct.

- 5) 忽滑谷和孝 (ドラフト作成ワーキンググループメンバー). 日本うつ病学会治療ガイドライン 高齢者のうつ病治療ガイドライン. 2020年7月1日. (https://www.secretariat.ne.jp/jsmd/iinkai/katsudou/data/guideline_20200713.pdf)
- 6) 曾根大地. (受賞報告会) 精神医学奨励賞. 第116回日本精神神経学会学術総会. WEB開催, 9月.
- 7) 山崎龍一, 小高文聰, 内海智博, 舞草伯秀, 繁田雅弘. (ポスター) Multi-atlas segmentationを用いた自動解析 (T-Proto) と FreeSurfer の海馬体積測定における方法間信頼性検証. 第116回日本精神神経学会学術総会. WEB開催, 9月.
- 8) 鈴木勇人, 大越啓吾, 山崎龍一, 松田勇紀, 稲村圭亮, 品川俊一郎, 布村明彦, 繁田雅弘, 皮膚寄生虫妄想と口腔内セネストパチーが出現したレビー小体型認知症の1例. 第35回日本老年精神医学会. WEB開催, 12月.
- 9) 古川はるこ, 小川佳那, 高木明子, 鮫島大輔, 中村咲美, 常泉百合, 岡部 究, 伊藤達彦, 忽滑谷和孝, 繁田雅弘. MCI患者の進行予測における認知機能検査の有用性について. 第33回日本総合病院精神医学会総会. WEB開催, 11月.
- 10) 互 健二. (シンポジウム7: 認知症の分子イメージング) 神経病理イメージングの最前線. 第39回日本認知症学術集会. 名古屋, 11月.

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 (遺伝子治療研究部と兼務)
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 (輸血部に出向中)
教 授	小林 博司	先天代謝異常 (遺伝子治療研究部と兼務)
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
准 教 授	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

ムコ多糖症Ⅱ型の遺伝子治療の臨床応用を実現するため、マウスモデルを用いた基礎研究を行っている。2020年度はレンチウイルスベクターを用いた ex vivo 遺伝子治療により骨のリモデリング機能を活性化させ、骨合併症を改善させることに成功した。また、中枢神経障害の改善を得るためには、強力な骨髄前処置を行い遺伝子導入した骨髄幹細胞を移植する必要があったが致死率も高かった。そこで低線量照射のより安全な骨髄前処置に、骨髄幹細胞増殖抑制機能をもつ抗 c-kit モノクローナル抗体を併用した遺伝子治療の効果を検討した。その結果、末梢器官では強力な骨髄前処置と同等の治療効果を得られたが、中枢神経障害では同等の効果は得られなかった。今後、より安全で効果的な前処置法をさらに検討していく予定である。

II. 神経研究班

基礎研究では、発達性てんかん性脳症の一つであるドラベ症候群について、モデルラット脳の発達性活動変化を高解像度 MRI により解析する研究を進めている。脳活動と神経細胞レベルでのネットワー

ク病態との関連を見出すことに成功しており、次年度中に確認実験を行い論文化する。また、新たに機能的 MRI による分析を開始し、今後さらなる病態理解を目指す。疾患 iPS 細胞による発達性てんかん性脳症の病態研究も平行して行っており、解析に対応可能な高品質な細胞の作成に成功したため次年度は詳細な病態解析を進める。臨床研究では、1. 熱性けいれんの反復要因に関する前方視的解析、及び炎症マーカーとの関連、2. 発作性運動誘発性ジスキネジアに対するゾニサミドの効果、3. てんかん性スパズムにおけるピガバトリンの効果、4. 幼児期発症重症筋無力症に対するタクロリムスの効果等、幅広い臨床的課題について明らかにし、論文報告を行った。

III. アレルギー研究班

アレルギー研究班は、附属病院、葛飾医療センター、第三病院、国立病院機構相模原病院、成育医療研究センターにて教育・研究を行っている。各施設が日本アレルギー学会専門医教育研修施設となっており、多くの若手医師が研修を実施している。研究では、食物アレルギーに関する臨床研究を中心に実施し、診断に最も大切な食物負荷試験のより安全性の高い方法を見出した。また、耐性獲得の可能性が低い鶏卵アレルギー・牛乳アレルギー患者に対する経口免疫療法を安全に実施する治療法を開発した。2019年度に「生後3日間の人工ミルク除去が牛乳アレルギーだけでなく食物アレルギーによるアナフィラキシー、鶏卵や小麦アレルギーを10分の1に発症を減らす」ことを明らかにしたが、これに続いて「生後3日間の人工ミルク除去が乳児期の喘鳴を減らす」ことを報告し、アレルギー発症予防法の開発に大きな影響を与えた。

IV. 血液腫瘍研究班

難治性小児脳腫瘍に対する腫瘍細胞と樹状細胞を融合した免疫療法の第Ⅰ／Ⅱ相臨床試験の結果を報告した。日本小児血液・がん学会の支持療法委員会として輸血療法の手引きを作成した。さらに、ITP委員会において、新たな小児ITPの診断・治療・管理のガイドライン策定を行っている。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が完成し、全国の医療機関に配布する準備を進めている。

V. 感染免疫研究班

原発性免疫不全症である慢性肉芽腫症 (CGD)

では、BCG 感染症の発症頻度や CGD の病型による相違、感染罹患部位など詳細な検討は行われていなかった。そこで関連施設である国立成育医療研究センター免疫科を受診する CGD 患者を対象に検討したところ、一般に BCG ワクチンによる副作用の発症頻度は 0.02% であるが、CGD 患者では約 75% で BCG 感染症を発症していた。これらの検討から、BCG ワクチン接種を回避する必要がある、今後も、患者教育を含む幅広い啓蒙活動の継続が期待された。そのほか、「慢性肉芽腫腸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」で医師主導治験を実施した。また、厚生労働省難治性疾患政策研究事業として、新規の自己炎症性疾患の診療ガイドラインの作成を行った。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、周期性発熱症候群の鑑別と診断に関する研究などを行った。

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

2020 年度は、大学院での基礎研究、および関連病院での臨床研究が無事終了し、成果として論文発表を行った。基礎研究としては、レンチウイルスベクターを用いた神経病変を標的としたムコ多糖症 II 型の遺伝子治療法の開発について、臨床研究としては、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についてそれぞれ論文を報告した。現在進行中の研究は、腎臓高血圧内科と連携して行っている、「ネフロン数推算」に関する臨床研究、並びに慶應義塾大学病理学教室と連携して行っている、「低出生体重関連腎症の成因としてのメチル化異常の検討」が進んでいる。

VIII. 内分泌研究班

基礎研究では、先天性甲状腺機能低下症において

甲状腺特異的転写因子である PAX8 遺伝子の paired domain の外側に新しい 3 種類の truncating 変異を同定し、これらの変異により PAX-8 と NKX2-1 との相互作用が阻害されることを明らかにした。臨床研究では、「わが国における胎児甲状腺腫性甲状腺機能低下症の実態調査」を多施設共同研究で行い、L-T4 羊水内投与による胎内治療の有効性を明らかにした。また、「一施設での出生体重 2,000g 未満の児における遅発性高 TSH 血症の発症頻度」を検討し、超低出生体重児における dTSH 血症発症の意義を明らかにした。

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本院および埼玉県立小児医療センターで行っており、大学関連施設でのハイリスク新生児医療に重要な役割を果たしている。基礎研究では、1. SFD 児における腎臓糸球体発生に関する研究、2. 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 素子の研究（東京大学地震研究所と共同開発）、3. 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研究（浜松フォトリクス社と共同研究）AMED 研究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の LOX-1 の研究を国立精神神経センター神経研究所と共同研究を行っている。AMED 研究では、多能性幹細胞 Multilineage-differentiating Stress Enduring (Muse) 細胞を用いた HIE に対する細胞治療に関する研究（名古屋大学小児科と共同研究）を行っている。臨床研究では米国 Nationwide Children's Hospital が主導する、NICU における音楽心理療法に関する国際共同研究などを行っている。その他「重症仮死児の長期予後・発達障害に関する研究」、「哺乳運動に関する研究」、「遠隔診断支援システムを用いた超音波胎児診断に関する研究」を行っている。

「点検・評価・改善」

本講座は多専門・研究領域が単一講座内に併存することが特徴である。このため、異分野間での診療連携や情報共有、さらに各関連施設とも協力し、診療・研究・教育の質の向上が図れている。また、診療面では母子医療センターが本格稼働し、外科系など他の関連診療科との連携も強化され、複数の専門分野にまたがる症例や、集中治療を要する重症例など、大学病院として地域の医療ニーズに対応可能な体制を整えている。若手教育に対しては各医師が積

極的に関与しており、2020年度は9名の入局者を迎えることができた。コロナ禍のため学会発表数の減少はあったが、論文業績では和文・英文業績含め安定して出すことができている。各研究班の点検・評価は以下の通りである。

代謝研究班は、ムコ多糖症Ⅱ型の遺伝子治療研究に関し2つの論文を行い、2名の大学院生が学位を取得したことが評価される。一方、主要な学会である日本先天代謝異常学会学術集会が新型コロナウイルス感染拡大により延期となり、学会発表の機会が減少したが、今後もさらに研究活動を活性化させる必要がある。

神経研究班は、基礎研究において新たな手法を応用し新規の病態知見を見出すことに成功しており、早期の論文報告とともに今後のさらなる発展が求められる。臨床研究では当班の診療環境の中で様々な臨床的疑問について検討し、引き続き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、臨床研究を中心に各関連施設から多くの研究成果を発表しており評価される。臨床面では小児アレルギー疾患の入院数は近年減少しているため、若手医師に対しては外来診療の機会を増やし、長期管理方法を習得させることで専門医所得の機会を増やしていくことが課題である。

血液腫瘍研究班は、コロナ禍でも教育の質を確保するためeラーニングコンテンツの作成やズームを用いた遠隔指導を積極的に行っており評価される。研究では難治性脳腫瘍に対する免疫療法の論文文化を進めることが求められる。

感染免疫班は、班員1名が研究活動の成果を論文発表し学位(医学論文博士)を取得した。また、自己炎症性疾患に関する論文発表とともに、国内外のデータを集約し診療ガイドラインを作成するなど、積極的な教育・研究活動を継続していることが評価される。

循環器研究班は、基礎研究では引き続き、心不全モデル、右室圧負荷モデル、APCAモデルなどを用いた研究を進展させている。臨床研究ではWPW症候群の薬物負荷による診断精度の向上、マスター2階段負荷試験の有用性などの研究を進めており、今後の成果が期待される。

腎臓研究班は、コロナ禍で学会発表は減少したが、これまで継続してきた研究成果を出すことができ、さらに新たな研究も開始しているため、今後の発展が期待される。

内分泌研究班も、コロナ禍で学会発表は減少したが、原著論文においては英文2編が、症例報告も英

文誌2編、国内誌2編が学術誌に掲載され、論文業績が増加していることが評価される。

新生児班は、若手小児科医師への新生児医療研修を指導し、大学全体の周産期医療向上に貢献している点に加え、2020年に開設された総合周産期母子医療センター認可に尽力したことが評価される。研究では基礎・臨床分野に多岐にわたり継続しており、今後の成果が期待される。

研究業績

I. 原著論文

- 1) [Maeda M](#), [Imai T](#), [Ishikawa R](#), [Nakamura T](#), [Kamiya T](#), [Kimura A](#), [Fujita S](#), [Akashi K](#), [Tada H](#), [Morita H](#), [Matsumoto K](#), [Katsunuma T](#). Effect of oral immunotherapy in children with milk allergy: the ORIMA study. *Allergol Int* 2021; 70(2): 223-8. Epub 2020 Nov 25.
- 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. *Allergology Int* 2020; 65(3): 468-70.
- 3) [Unno H](#), [Arae K](#), [Matsuda A](#), [Ikutani M](#), [Tamari M](#), [Motomura K](#), [Toyama S](#), [Suto H](#), [Okumura K](#), [Matsuda A](#), [Morita H](#), [Sudo K](#), [Saito H](#), [Matsumoto K](#), [Nakae S](#). Critical role of IL-33, but not IL-25 or TSLP, in silica crystal-mediated exacerbation of allergic airway eosinophilia. *Biochem Biophys Res Commun* 2020; 533(3): 493-500.
- 4) [Arasi S](#), [Nurmatov U](#), [Turner PJ](#), [Ansotegui IJ](#), [Daher S](#), [Dunn-Galvin A](#), [Ebisawa M](#), [Eigenmann P](#), [Fernandez-Rivas M](#), [Gupta R](#), [Nowak-Wegrzyn A](#), [Petrou S](#), [Roberts G](#), [Sánchez Borges MA](#), [Sindher SB](#), [Tanno LK](#), [Vazquez-Ortiz M](#), [Vickery BP](#), [Wong GW](#), [Fiocchi A](#). Consensus on Definition of Food Allergy Severity (DEFASE): protocol for a systematic review. *World Allergy Organ J* 2020; 13(12): 100493.
- 5) [Asaumi T](#), [Sato S](#), [Yanagida N](#), [Matsuhara H](#), [Kobayashi S](#), [Fukano C](#), [Ohashi-Doi K](#), [Ebisawa M](#). Formation of IgE-allergen-CD23 complex changes in children treated with subcutaneous immunotherapy for Japanese cedar pollinosis. *Int Arch Allergy Immunol* 2021; 182(3): 190-4.
- 6) [Hirano D](#), [Kakegawa D](#), [Miwa S](#), [Umeda C](#), [Take-masa Y](#), [Tokunaga A](#), [Kawakami Y](#), [Ito A](#). Independent risk factors and long-term outcomes for acute kidney injury in pediatric patients undergoing he-

- matopoietic stem cell transplantation : a retrospective cohort study. *BMC Nephrol* 2020 ; 21 (1) : 373.
- 7) Hirose S, Tanaka Y, Shibata M, Kimura Y, Ishikawa M, Higurashi N, Yamamoto T, Ichise E, Chiyonobu T, Ishii A. Application of induced pluripotent stem cells in epilepsy. *Mol Cell Neurosci* 2020 ; 108 : 103535.
 - 8) Iijima M, Hirano D, Yokoi K, Kobayash H, Fujiwara M, Ida H, Oishi K. Clinical assessment of upper airway and its complications in Hunter syndrome. *Pediatr Int* 2021 ; 63(5) : 543-9. Epub 2021 Mar 16.
 - 9) Iizuka T, Takei M, Saito Y, Rumi F, Zheng J, Lu X, Chafey P, Broussard C, Guilloux L, Charpin D, Ebisawa M, Sénéchal H, Aizawa T, Poncet P. Gibberellin-regulated protein sensitization in Japanese cedar (*Cryptomeria japonica*) pollen allergic Japanese cohorts. *Allergy* 2021 ; 76(7) : 2292-302. Epub 2021 Mar 28.
 - 10) Inoue T, Murakami S, Matsumoto K, Matsuda A. Functional benefits of corticosteroid and IVIG combination therapy in a coronary artery endothelial cell model of Kawasaki disease. *Pediatr Rheumatol Online J* 2020 ; 18(1) : 76.
 - 11) Inoue T, Miyashita M, Murakami S, Igarashi A, Motomura K, Abe J, Matsumoto K, Matsuda A. IL-1 β and IL-17A are involved in IVIG resistance through activation of C/EBP β and δ in a coronary artery model of Kawasaki disease. *Allergy*. 2020 ; 75(8) : 2102-5.
 - 12) Ishikawa T, Tamura E, Kasahara M, Uchida H, Higuchi M, Kobayashi H, Shimizu H, Ogawa E, Yotani N, Irie R, Kosaki R, Kosaki K, Uchiyama T, Onodera M, Kawai T. Severe liver disorder following liver transplantation in STING-associated vasculopathy with onset in infancy. *J Clin Immunol* 2021 ; 41(5) : 967-74. Epub 2021 Feb 5.
 - 13) Ishikawa T, Okai M, Mochizuki E, Uchiyama T, Onodera M, Kawai T. BCG infections at high frequency in both AR-CGD and X-CGD patients following BCG vaccination. *Clin Infect Dis* 2020 Jul 27. [Epub ahead of print]
 - 14) Iwahashi-Odano M, Fujisawa Y, Ogata T, Nakashima S, Muramatsu M, Narumi S. Identification and functional characterization of a novel *PAX8* mutation (p. His39Pro) causing familial thyroid hypoplasia. *Clin Pediatr Endocrinol* 2020 ; 29(4) : 173-8.
 - 15) Ikemoto S, Hamano S, Kikuchi K, Koichihara R, Hirata Y, Matsuura R, Hiraide T, Nakashima M, Inoue K, Kurosawa K, Saito H. A recurrent TMEM106B mutation in hypomyelinating leukodystrophy : a rapid diagnostic assay. *Brain Dev* 2020 ; 42(8) : 603-6.
 - 16) Kamei K, Miyairi I, Ishikura K, Ogura M, Shoji K, Arai K, Ito R, Kawai T, Ito S. Prospective study of live attenuated vaccines for patients receiving immunosuppressive agents. *PLoS One* 2020 ; 15(10) : e0240217.
 - 17) Kikuchi N, Nakao H, Matsumoto Y, Yoshida K, Okai M, Kawai T, Kubota M, Ishiguro A. Ecthyma gangrenosum in an infant with neutropenia. *Int J Hematol* 2021 ; 113(1) : 3-4.
 - 18) Kimura Y, Tanaka Y, Shirasu N, Yasunaga S, Higurashi N, Hirose S. Establishment of human induced pluripotent stem cells derived from skin cells of a patient with Dravet syndrome. *Stem Cell Res* 2020 ; 47 : 101857.
 - 19) Kubota J, Hirano D, Suzuki T, Kakegawa D, Ito A. The role of inflammatory markers and calculated osmotic pressure in the classification of febrile seizures. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2020 ; 24(21) : 11187-91.
 - 20) Kubota J, Higurashi N, Hirano D, Okabe S, Yamauchi K, Kimura R, Numata H, Suzuki T, Kakegawa D, Ito A, Hamano SI. Body temperature predicts recurrent febrile seizures in the same febrile illness. *Brain Dev* 2021 ; 43(7) : 768-74. Epub 2021 Mar 26.
 - 21) Matsuura R, Hamano S, Hiwatari E, Ikemoto S, Hirata Y, Koichihara R, Kikuchi K. Zonisamide therapy for patients with paroxysmal kinesigenic dyskinesia. *Pediatr Neurol* 2020 ; 111 : 23-6.
 - 22) Miura Y, Nagakura KI, Nishino M, Takei M, Takahashi K, Asaumi T, Ogura K, Sato S, Ebisawa M, Yanagida N. Long-term follow-up of fixed low-dose oral immunotherapy for children with severe cow's milk allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2021 ; 32(4) : 734-41. Epub 2021 Jan 24.
 - 23) Miwa S, Watabe AM, Shimada Y, Higuchi T, Kobayashi H, Fukuda T, Kato F, Ida H, Ohashi T. Efficient engraftment of genetically modified cells is necessary to ameliorate central nervous system involvement of murine model of mucopolysaccharidosis type II by hematopoietic stem cell targeted gene therapy. *Mol Genet Metab* 2020 ; 130(4) : 262-73.
 - 24) Nagakura KI, Sato S, Asaumi T, Yanagida N, Ebisawa M. Novel insights regarding anaphylaxis in children - with a focus on prevalence, diagnosis, and treatment. *Pediatr Allergy Immunol* 2020 ; 31(8) : 879-88.
 - 25) Nagakura KI, Yanagida N, Sato S, Nishino M, Takahashi K, Asaumi T, Ogura K, Ebisawa M. Low-dose-

- oral immunotherapy for children with wheat-induced anaphylaxis. *Pediatr Allergy Immunol* 2020; 31(4): 371-9.
- 26) Nagakura KI, Sato S, Miura Y, Nishino M, Takahashi K, Asaumi T, Ogura K, Ebisawa M, Yanagida N. A randomized trial of oral immunotherapy for pediatric cow's milk-induced anaphylaxis: heated vs unheated milk. *Pediatr Allergy Immunol* 2021; 32(1): 161-9.
- 27) Nishino M, Sato S, Nagakura KI, Takahashi K, Asaumi T, Ogura K, Ebisawa M, Yanagida N. Food protein-induced enterocolitis syndrome triggered by egg yolk and egg white. *Pediatric Allergy and Immunology* 2021; 32(3): 618-21. Epub 2020 Nov 29.
- 28) Ogura K, Yanagida N, Sato S, Imai T, Ito K, Kando N, Ikeda M, Shibata R, Murakami Y, Fujisawa T, Nagao M, Kawamoto N, Kondo N, Urisu A, Tsuge I, Kondo Y, Sugai K, Uchida O, Urashima M, Taniguchi M, Ebisawa M. Evaluation of oral immunotherapy efficacy and safety by maintenance dose dependency: a multicenter randomized study. *World Allergy Organ J* 2020; 13(10): 100463.
- 29) Osumi T, Yoshimura S, Sako M, Uchiyama T, Ishikawa T, Kawai T, Inoue E, Takimoto T, Takeuchi I, Yamada M, Sakamoto K, Yoshida K, Kimura Y, Matsukawa Y, Matsumoto K, Imadome KI, Arai K, Deguchi T, Imai K, Yuza Y, Matsumoto K, Onodera M, Kanegane H, Tomizawa D, Kato M. Prospective study of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with post-transplantation cyclophosphamide and antithymocyte globulin from HLA-mismatched related donors for nonmalignant diseases. *Biol Blood Marrow Transplant* 2020; 26(11): e286-91.
- 30) Sasamoto K, Nagakura KI, Sato S, Yanagida N, Ebisawa M. Low-dose oral immunotherapy for walnut allergy with anaphylaxis: three case reports. *Allergol Int* 2021; 70(3): 392-94. Epub 2021 Mar 3.
- 31) Sato Y, Passerini L, Piening BD, Uyeda MJ, Goodwin M, Gregori S, Snyder MP, Bertaina A, Roncarolo MG, Bacchetta R. Human-engineered Treg-like cells suppress FOXP3-deficient T cells but preserve adaptive immune responses in vivo. *Clin Transl Immunology* 2020; 9(11): e1214.
- 32) Tanaka A, Yokohama A, Fujiwara S, Fujii Y, Kaneko M, Ueda Y, Abe T, Kato Y, Hasegawa Y, Ikeda K, Fujino K, Matusmoto M, Makino S, Kino S, Takeshita A, Muroi K. Transfusion-associated circulatory overload and high blood pressure: a multi-center retrospective study in Japan. *Vox Sang* 2021 Feb 2. [Epub ahead of print]
- 33) Tohda Y, Nakamura Y, Fujisawa T, Ebisawa M, Arima K, Miyata M, Takahashi Y, Rice MS, Deniz Y, Rowe P, Patel N, Graham NMH, Teper A. Dupilumab efficacy and safety in Japanese patients with uncontrolled, moderate-to-severe asthma in the phase 3 LIBERTY ASTHMA QUEST study. *Allergol Int* 2020; 69(4): 578-87.
- 34) Tachimoto H, Imanari E, Mezawa H, Okuyama M, Urashima T, Hirano D, Gocho N, Urashima M. Effect of avoiding cow's milk formula at birth on prevention of asthma or recurrent wheeze: extended follow up from the ABC randomized clinical trial. *JAMA Netw Open* 2020; 3(10): e2018534.
- 35) Wada M, Shimada Y, Iizuka S, Ishii N, Hiraki H, Tachibana T, Maeda K, Saito M, Arakawa S, Ishimoto T, Nakano T, Ida H, Ohashi T, Kobayashi H. Ex vivo gene therapy treats bone complications of mucopolysaccharidosis type II mouse models through bone remodeling reactivation. *Mol Ther Methods Clin Dev* 2020; 19: 261-74.
- 36) Yanagida N, Sato S, Takahashi K, Asaumi T, Nagakura KI, Ogura K, Takamatsu N, Ebisawa M. Safe egg yolk consumption after a negative result for low-dose egg oral food challenge. *Pediatr Allergy Immunol* 2021; 32(1): 170-6.
- 37) Yanagida N, Sato S, Takahashi K, Ohtani K, Emura S, Shibukawa Y, Murano A, Komata T, Ishida W, Fujita H, Asaumi T, Nagakura KI, Ogura K, Ebisawa M. Timing of onset of allergic symptoms following low-dose milk and egg challenges. *Pediatr Allergy Immunol* 2021; 32(3): 612-5. Epub 2021 Jan 13.
- 38) Yokoi T, Enomoto Y, Tsurusaki Y, Harada N, Saito T, Nagai J, Naruto T, Kurosawa K. An efficient genetic test flow for multiple congenital anomalies and intellectual disability. *Pediatr Int* 2020; 62(5): 556-61.
- 39) Yoshida Y, Nagamori T, Takahashi H, Ishibazawa E, Shimada S, Kawai T, Azuma H. A novel STAT3 mutation associated with hyper IgE syndrome with a paucity of connective tissue signs. *Pediatr Int*. 2021; 63(5): 510-5. Epub 2021 Mar 8.
- 40) 石川尊士, 和田靖之, 南波広行, 高島典子, 久保政勝, 河合利尚. 当科で経験した急性巣状細菌性腎炎症例の臨床的検討. *小児臨* 2020; 73(9): 1311-5.
- 41) 池本 智, 浜野晋一郎, 小一原玲子, 代田惇朗, 野々山薬月, 樋渡えりか, 平田佑子, 松浦隆樹, 神部友香. 当センターにおける点頭てんかんに対するピガバトリン治療成績 ACTH療法との比較. てんかん研

2020 ; 38(1) : 3-11.

- 42) 加藤陽子, 森 尚子, 新小田雄一, 大曾根眞也, 嘉数真理子, 佐野弘純, 篠田邦大, 矢野道広, 石田裕二, 斎藤雄弥, 澤田明久, 豊田秀実, 足立壮一, 福島啓太郎, 日本小児がん研究グループJCCG 支持療法委員会. 小児がん患者に対する疼痛管理の現状と課題 JPLSG 施設調査より (第2報). 日小児血がん会誌 2020 ; 57(2) : 178-84.
- 43) 小林正久, 松田純子, 笹井英雄, 石毛信之, 大橋十也, 井田博幸. 新生児マスキリーニングでC5-OH 持続高値例の遺伝子型についての検討. 日マス・スクリーニング会誌 2020 ; 30(1) : 53-7.
- 44) 田原麻由, 時田章史, 石幡理絵, 磯崎宏美, 中山葉月, 沼田 遙, 川上雄平, 村木國夫, 浦島 崇. 東京都港区内の小児における新型コロナウイルス濃厚接触者および非濃厚接触者それぞれのSARS-CoV-2 検査陽性率の検討. 小児臨 2021 ; 74(1) : 33-5.
- 45) 平田佑子, 浜野晋一郎, 池本 智, 菊池健二郎, 小一原玲子, 松浦隆樹, 代田惇朗, 野々山葉月. 焦点性発作と epileptic spasms が併存する小児てんかん患者における vigabatrin の有効性. てんかん研 2020 ; 38 : 139-46.
- 46) 松浦隆樹, 浜野晋一郎, 大場温子, 野々山葉月, 代田惇朗, 久保田淳, 樋渡えりか, 平田佑子, 小一原玲子, 菊池健二郎. 幼児期発症の重症筋無力症に対する tacrolimus 療法の有効性, 脳と発達 2021 ; 53(2) : 124-8.
- 47) 松浦隆樹, 浜野晋一郎, 菊池健二郎, 小一原玲子, 平田佑子, 代田惇朗, 野々山葉月, 小川 潔. 小児期発症てんかん患者の成人医療機関への移行の現状と課題, 埼玉医会誌 2021 ; 55(1) : 311-5.
- 48) 森 尚子, 加藤陽子, 新小田雄一, 大曾根眞也, 嘉数真理子, 佐野弘純, 篠田邦大, 矢野道広, 石田裕二, 斎藤雄弥, 澤田明久, 豊田秀実, 足立壮一, 福島啓太郎. 小児がん治療施設から見た緩和ケアの課題 JPLSG 施設調査より (第1報). 日小児血がん会誌 2020 ; 57(1) : 33-7.

II. 総 説

- 1) Adachi T, Kainuma K, Asano K, Amagai M, Arai H, Ishii KJ, Ito K, Uchio E, Ebisawa M, Okano M, Kabashima K, Kondo K, Konno S, Saeki H, Sonobe M, Nagao M, Hizawa N, Fukushima A, Fujieda S, Matsumoto K, Morita H, Yamamoto K, Yoshimoto A, Tamari M. Strategic Outlook toward 2030: Japan's research for allergy and immunology - secondary publication. *Allergol Int* 2020 ; 69(4) : 561-70.
- 2) Arakawa H, Adachi Y, Ebisawa M, Fujisawa T. Japanese guidelines for childhood asthma 2020. *Allergol Int* 2020 ; 69(3) : 314-30.

- 3) Barakat L, Torres MJ, Phillips EJ, Caminati M, Chang YS, Caimmi D, Sanchez-Borges M, Rosenwasser L, Didier A, de Blay F, Fontaine JF, Bosse I, Lefevre S, Bassani C, De Filippo M, Ansotegui I, Morais-Almeida M, Ebisawa M, Martin B, Yu-Hor Thong B, Demoly P, Tanno LK. Biological treatments in allergy: prescribing patterns and management of hypersensitivity reactions. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021 ; 9(3) : 1396-9. e2.
- 4) Bousquet J, Anto JM, Bachert C, Haahtela T, Zuberbier T, Czarlewski W, Bedbrook A, Bosnic-Anticevich S, Walter Canonica G, Cardona V, Costa E, Cruz AA, Erhola M, Fokkens WJ, Fonseca JA, Illario M, Ivancevich JC, Jutel M, Klimek L, Kuna P, Kvedariene V, Le L, Larenas-Linnemann DE, Laune D, Lourenço OM, Melén E, Mullol J, Niedozytko M, Odemyr M, Okamoto Y, Papadopoulos NG, Patella V, Pfaar O, Pham-Thi N, Rolland C, Samolinski B, Sheikh A, Sofiev M, Suppli Ulrik C, Todo-Bom A, Tomazic PV, Toppila-Salmi S, Tsiligianni I, Valiulis A, Valovirta E, Ventura MT, Walker S, Williams S, Yorgancioglu A, Agache I, Akdis CA, Almeida R, Ansotegui IJ, Annesi-Maesano I, Arnavielhe S, Basagaña X, D Bateman E, Bédard A, Bedolla-Barajas M, Becker S, Bennoor KS, Benveniste S, Bergmann KC, Bewick M, Bialek S, E Billo N, Bindslev-Jensen C, Bjermer L, Blain H, Bonini M, Bonniaud P, Bosse I, Bouchard J, Boulet LP, Bourret R, Boussery K, Braido F, Briedis V, Briggs A, Brightling CE, Brozek J, Brusselle G, Brussino L, Buhl R, Buonaiuto R, Calderon MA, Camargos P, Camuzat T, Caraballo L, Carriazo AM, Carr W, Cartier C, Casale T, Cecchi L, Cepeda Sarabia AM, H Chavannes N, Chkhartishvili E, Chu DK, Cingi C, Correia de Sousa J, Costa DJ, Courbis AL, Custovic A, Cvetkosvki B, D'Amato G, da Silva J, Dantas C, Dokic D, Dauvilliers Y, De Feo G, De Vries G, Devillier P, Di Capua S, Dray G, Dubakiene R, Durham SR, Dykewicz M, Ebisawa M, Gaga M, El-Gamal Y, Heffler E, Emuzyte R, Farrell J, Fauquert JL, Fiocchi A, Fink-Wagner A, Fontaine JF, Fuentes Perez JM, Gemicioglu B, Gamkrelidze A, Garcia-Aymerich J, Gevaert P, Gomez RM, González Diaz S, Gotua M, Guldemond NA, Guzmán MA, Hajjam J, Huerta Villalobos YR, Humbert M, Iaccarino G, Ierodiakonou D, Iinuma T, Jassem E, Joos G, Jung KS, Kaidashev I, Kalayci O, Kardas P, Keil T, Khaitov M, Khaltaev N, Kleine-Tebbe J, Kouznetsov R, Kowalski ML, Kritikos V, Kull I, La Grutta S, Leonardini

- L, Ljungberg H, Lieberman P, Lipworth B, Lodrup Carlsen KC, Lopes-Pereira C, Loureiro CC, Louis R, Mair A, Mahboub B, Makris M, Malva J, Manning P, Marshall GD, Masjedi MR, Maspero JF, Carreiro-Martins P, Makela M, Mathieu-Dupas E, Maurer M, De Manuel Keenoy E, Melo-Gomes E, Meltzer EO, Menditto E, Mercier J, Micheli Y, Miculinic N, Mihal-tan F, Milenkovic B, Mitsias DI, Moda G, Mogica-Martinez MD, Mohammad Y, Montefort S, Monti R, Morais-Almeida M, Mösger R, Münter L, Muraro A, Murray R, Naclerio R, Napoli L, Namazova-Baranova L, Neffen H, Nekam K, Neou A, Nordlund B, Novellino E, Nyembue D, O’Hehir R, Ohta K, Okubo K, Onorato GL, Orlando V, Ouedraogo S, Palamarchuk J, Pali-Schöll I, Panzner P, Park HS, Passalacqua G, Pépin JL, Paulino E, Pawankar R, Phillips J, Picard R, Pinnock H, Plavec D, Popov TA, Portejoie F, Price D, Prokopakis EP, Psarros F, Pugin B, Puggioni F, Qui-nones-Delgado P, Raciborski F, Rajabian-Söderlund R, Regateiro FS, Reitsma S, Rivero-Yeverino D, Roberts G, Roche N, Rodriguez-Zagal E, Rolland C, Roller-Wirnsberger RE, Rosario N, Romano A, Rottem M, Ryan D, Salimäki J, Sanchez-Borges MM, Sastre J, Scadding GK, Scheire S, Schmid-Grendelmeier P, Schünemann HJ, Sarquis Serpa F, Shamji M, Sisul JC, Sofiev M, Solé D, Somekh D, Sooronbaev T, Sova M, Spertini F, Spranger O, Stellato C, Stelmach R, Thibaudon M, To T, Toumi M, Usmani O, Valero AA, Valenta R, Valentin-Rostan M, Pereira MU, van der Kleij R, Van Eerd M, Vandenplas O, Vasankari T, Vaz Carneiro A, Vezzani G, Viart F, Viegi G, Wallace D, Wagenmann M, Wang Y, Wasserman S, Wickman M, Williams DM, Wong G, Wroczynski P, Yiallourous PK, Yusuf OM, Zar HJ, Zeng S, Zernotti ME, Zhang L, Shan Zhong N, Zidarn M. ARIA digital anamorphosis: digital transformation of health and care in airway diseases from research to practice. *Allergy* 2020; 76(1) : 168-90.
- 5) Cardona V, Ansoategui IJ, Ebisawa M, El-Gamal Y, Fernandez Rivas M, Fineman S, Geller M, Gonzalez-Estrada A, Greenberger PA, Sanchez Borges M, Sen-na G, Sheikh A, Tanno LK, Thong BY, Turner PJ, Worm M. World allergy organization anaphylaxis guidance 2020. *World Allergy Organ J* 2020; 13(10) : 100472.
- 6) Ebisawa M, Iito K, Fujisawa T, Committee for Japanese Pediatric Guideline for Food Allergy, the Japanese Society of Pediatric Allergy and Clinical Immunology; Japanese Society of Allergology. Japanese guidelines for food allergy 2020. *Allergol Int* 2020; 69(3) : 370-86.
- 7) Eigenmann PA, Ebisawa M, Greenhawt M, Hourihane JO, Perry TT, Remington BC, Wood RA. Addressing risk management difficulties in children with food allergies. *Pediatr Allergy Immunol* 2021; 32(4) : 658-66. Epub 2021 Feb 15.
- 8) Fiocchi A, Ebisawa M. Editorial: Non-IgE-mediated food allergies. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2020; 20(3) : 290-1.
- 9) Hagemann J, Onorato GL, Jutel M, Akdis CA, Agache I, Zuberbier T, Czarlewski W, Mullol J, Bedbrook A, Bachert C, Bennoor KS, Bergmann KC, Braidó F, Camargos P, Caraballo L, Cardona V, Casale T, Cecchi L, Chivato T, Chu DK, Cingi C, Correia-de-Sousa J, Giacco SD, Dokic D, Dykewicz M, Ebisawa M, El-Gamal Y, Emuzyte R, Fauquert JL, Fiocchi A, Fokken WJ, Fonseca JA, Gemicioglu Bilun, Gomez M, Maia G, Haahtela T, Hamelmann E, Iinuma T, Ivancevich JC, Jassem E, Kalayci O, Kardas P, Khaitov M, Kuna P, Kvedariene V, Larenas-Linnemann DE, Lipworth B, Makris M, Maspero JF, Miculinic N, Mihal-tan F, Mohammad Y, Montefort S, Morais-Almei-da M, Mösger R, Naclerio R, Neffen H, Niedozytko M, O’Hehir RE, Ohta K, Okamoto Y, Okubo K, Panzner P, Papadopoulos NG, Passalacqua G, Patella V, Pereira A, Pfaar O, Plavec D, Popov TA, Prokopakis EP, Puggioni F, Raciborski F, Reijula J, Regateiro FS, Reitsma S, Romano A, Rosario N, Rottem M, Ryan D, Samolinski B, Sastre J, Solé D, Sova M, Stellato C, Suppli-Ulrik C, Tsiligianni I, Valero A, Valiulis A, Valovirta E, Vasankari T, Ventura MT, Wallace D, Wang DY, Williams I, Yorgancioglu A, Yusuf OM, Zernotti M, Bousquet J, Klimek L. Differentiation of COVID-19 signs and symptoms from allergic rhinitis and common cold- An ARIA-EAACI-GA 2 LEN consensus. *Allergy* 2021 Mar 17. [Epub ahead of print]
- 10) Halken S, Muraro A, de Silva D, Khaleva E, Angier E, Arasi S, Arshad H, Bahnson HT, Beyer K, Boyle R, du Toit G, Ebisawa M, Eigenmann P, Grimshaw K, Hoest A, Jones C, Lack G, Nadeau K, O’Mahony L, Szajewska H, Venter C, Verhasselt V, Wong GW, Roberts G, European Academy of Allergy and Clinical Immunology Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. EAACI guideline: preventing the development of food allergy in infants and young children (2020 update). *Pediatr Allergy Immunol* 2021; 32(5) : 843-58. Epub 2021 Mar 29.

- 11) Levin M, Morais-Almeida M, Ansotegui IJ, Bernstein J, Chang YS, Chikhladze M, Ebisawa M, Fiocchi A, Heffler E, Martin B, Papadopoulos NG, Peden D, Wong GWK. Acute asthma management during SARS-CoV2-pandemic 2020. *World Allergy Organ J* 2020; 13(5) : 100125.
- 12) Morais-Almeida M, Aguiar R, Martin B, Ansotegui IJ, Ebisawa M, Arruda LK, Caminati M, Canonica GW, Carr T, Chupp G, Corren J, Dávila I, Park HS, Hanania NA, Rosenwasser L, Sánchez-Borges M, Virchow JC, Yáñez A, Bernstein JA, Caraballo L, Chang YS, Chikhladze M, Fiocchi A, González-Díaz SN, Tanno LK, Levin M, Ortega-Martell JA, Passalacqua G, Peden DB, Rouadi PW, Sublett JL, Wong GWK, Bleecker ER. COVID-19, asthma, and biologic therapies: what we need to know. *World Allergy Organ J* 2020; 13(5) : 100126.
- 13) Tanno LK, Chalmers R, Jacob R, Kostanjsek N, Bierrenbach AL, Martin B, Molinari N, Annesi-Maesano I, Papadopoulos NG, Sanchez-Borges M, Rosenwasser LJ, Ansotegui I, Ebisawa M, Sisul JC, Jares E, Gomez M, Agache I, Muraro A, Wong GWK, Thien F, Pawankar R, Mahr TA, Sublett JL, Lang DM, Casale T, Demoly P. Global implementation of the world health organization's International Classification of Diseases (ICD)-11: the allergic and hypersensitivity conditions model. *Allergy* 2020; 75(9) : 2206-18.
- 14) Tanno LK, Touati N, Allichon S, Martin B, Ebisawa M, Ansotegui I, Sanchez-Borges M, Cardona V, Greenberger PA, Ryan D, Pouessel G, Beaudouin E, Renaudin JM, Thiens F, Chang YS, Pawankar R, Gomez M, Jares E, Staffeld PL, Agache I, Muraro A, Mahr TA, Subett J, Casale T, Lang D, Demoly P. A proposal from the Montpellier World Health Organization Collaborating Centre for better management and prevention of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021; 9(2) : 676-83. e1.
- 15) Turner PJ, Ansotegui IJ, Campbell DE, Cardona V, Ebisawa M, El-Gamal Y, Fineman S, Geller M, Gonzalez-Estrada A, Greenberger PA, Leung ASY, Levin ME, Muraro A, Sánchez Borges M, Senna G, Tanno LK, Yu-Hor Thong B, Worm M, WAO Anaphylaxis Committee. COVID-19 vaccine-associated anaphylaxis: a statement of the World Allergy Organization Anaphylaxis Committee. *World Allergy Organ J* 2021; 14(2) : 100517.
- 16) 石川尊士. 【原発性免疫不全症候群－最新の疾患分類と新規疾患を中心に－】食細胞（数あるいは機能）異常症 Defects of Respiratory Burst グルコース-6-リン酸脱水素酵素 (G6PD) 欠損症 Class I. *日臨* 2020; 78(増刊 7 原発性免疫不全症候群) : 297-9.
- 17) 海老澤元宏. アレルギー疾患. 名医のいる専門外来 2020-2021. 東京: 医療新聞社, 2020. p.168-71.
- 18) 海老澤元宏. 13. アレルギー疾患 アレルゲン回避指導の実際. 福井次矢, 高木 誠, 小室一成総編集. 今日の治療指針. 2021年版. 東京: 医学書院, 2021. p.849-50.
- 19) 海老澤元宏. 「学校のアレルギー疾患に対する取り組みガイドライン」初版作成から改訂までの長い道程 食物アレルギー・アナフィラキシーを中心に. 食物アレルギー研究会誌 2020; 20(2) : 14-8.
- 20) 海老澤元宏, 永倉顕一, 佐藤さくら, 柳田紀之. 「アレルギー・リウマチ領域における最先端の臨床研究」[アレルギー領域] 小児食物アレルギーの最先端の研究成果. *医療* 2020; 74(10) : 437-40.
- 21) 海老澤元宏. アレルギー疾患における最新の話題 食物アレルギー. *アレルギア* 2020; 49 : 15-7.
- 22) 海老澤元宏, 食物アレルギー研究会. 食物アレルギー対策と研究会の20年の歩み. 食物アレルギー研究会誌 2020; 20(2) : 86-9.
- 23) 海老澤元宏. 食物アレルギーは治せるのか. 食品の科学知識: 毎日の食生活に役立つ, 気になる情報が満載: Newton ライト 2.0. 東京: ニュートンプレス, 2021. p.74-5.
- 24) 海老澤元宏. 5. 食品と健康の“?” Topics 食物アレルギー 食物アレルギー治療の今. 科学的に正しい食品の大百科: 身近な食品, 気になる食品の疑問に答えます: ニュートン別冊. 東京: ニュートンプレス, 2020. p.156-61.
- 25) 加藤則人, 朝比奈昭彦, 海老澤元宏. アトピー性皮膚炎と食物アレルギー. *皮膚アレルギーフロンテ* 2020; 18(2) : 38-46.
- 26) 河合利尚. 【原発性免疫不全症候群－最新の疾患分類と新規疾患を中心に－】食細胞（数あるいは機能）異常症 好中球運動能の障害 MKL1欠損症. *日臨* 2020; 78(増刊 7 原発性免疫不全症候群) : 294-6.
- 27) 河合利尚. 【原発性免疫不全症候群－最新の疾患分類と新規疾患を中心に－】食細胞（数あるいは機能）異常症 好中球運動能の障害 WDR1欠損症. *日臨* 2020; 78(増刊 7 原発性免疫不全症候群) : 287-90.
- 28) 河合利尚. 【原発性免疫不全症候群－最新の疾患分類と新規疾患を中心に－】食細胞（数あるいは機能）異常症 好中球運動能の障害 Cystic fibrosis. *日臨* 2020; 78(増刊 7 原発性免疫不全症候群) : 291-3.
- 29) 河合利尚. 【検査値を読む2020】(20章) 細胞性免疫検査 B細胞表面免疫グロブリン. *内科* 2020; 125(4) : 890-1.

- 30) 河合利尚. 【検査値を読む2020】(20章)細胞性免疫検査 T細胞B細胞比率. 内科 2020;125(4):884-5.
- 31) 河合利尚. 【検査値を読む2020】(20章)細胞性免疫検査 リンパ球サブセット検査. 内科 2020;125(4):892-3.
- 32) 河合利尚. 【検査値を読む2020】(20章)細胞性免疫検査 薬剤によるリンパ球幼若化検査 リンパ球刺激試験(DLST). 内科 2020;125(4):887-8.
- 33) 河合利尚. 【標準治療をまるごと解説!小児疾患の薬物治療ガイドライン総まとめ】(第8章)免疫・膠原病 自己炎症性疾患. 薬事 2020;62(7):1457-62.
- 34) 河合利尚:【小児領域特有の免疫に関わる消化管疾患とはどのようなものか?】慢性肉芽腫症関連腸炎とはどのようなものか? 消病サイエンス 2020;4(3):35-8.
- 35) 関野将行. 【パーフェクト版 新生児のフィジカルアセスメント 正期産児からLate preterm児, 早産児まで】(第4章)治療・処置中の観察ポイント 低体温療法中の児. with NEO 2020;秋季増刊:282-6.
- 36) 木下美沙子, 堀向健太. 【食物アレルギー】アトピーマーチの起点としてのアトピー性皮膚炎の予防. 皮膚アレルギーフロンテ 2020;18(2):91-5.
- 37) 田知本寛. 【食物アレルギー】食物による即時型反応と対処法. 皮膚アレルギーフロンテ 2020;18(2):73-9.
- 38) 永倉顕一. 第2章:食物抗原に対する免疫療法 7. ピーナッツアレルギーに対する経口免疫療法. 勝沼俊雄編. アレルギー診療に携わる医療者のための小児アレルギー疾患免疫療法 A to Z. 東京:日本医事新報社, 2020. p.78-86.
- 39) 日暮憲道. 【てんかん診療トピックス】小児てんかんの併存症. クリニシアン 2020;67(5-6):575-80.
- 40) 堀向健太, 木下美沙子. スキルアップのためのQ&A アトピー性皮膚炎に対する保湿剤の早期介入について教えてください. 皮膚アレルギーフロンテ 2021;19(1):46.
- 41) 宮田市郎. 【症候・疾患からみる小児の検査】症候からみる臨床検査の進めかた 体重増加不良, やせ. 小児診療 2020;83(増刊):2-8.
- anemia. J Pediatr Hematol Oncol 2020;42(4):302-6.
- 2) Iwahashi-Odano M, Nagasaki K, Fukami M, Nishiooka J, Yatsuga S, Asakura Y, Adachi M, Muroya K, Hasegawa T, Narumi S. Congenital hypothyroidism due to truncating PAX8 mutations: a case series and molecular function studies. J Clin Endocrinol Metab 2020;105(11):dgaa584.
- 3) 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-biedl syndrome: a case report of the first Japanese patient. Doc Ophthalmol 2020;141(1):77-88.
- 4) Kittaka E, Yamagishi M, Shinohara G, Ando T, Iijima M, Mori T, Ishikawa S, Kogawa K, Ida H. Sliding aortoplasty for severe supravalvular aortic stenosis after the Lecompte procedure. Ann Thorac Surg 2021;112(1):e33-5. Epub 2021 Jan 4.
- 5) Kogawa K, Ando T, Fujiwara M. Successful use of long-acting octreotide for protracted gastrointestinal bleeding related to protein-losing enteropathy after the Fontan procedure: a case report. Cardiol Young 2021 Feb 16. [Epub ahead of print]
- 6) Matsuoka R, Tanaka M. Hematidrosis in a Japanese girl: treatment with propranolol and psychotherapy. Pediatr Int 2020;62(8):1001-2.
- 7) Saito M, Hirano D, Kobayashi H, Kosaki K, Miyata I. A case of neuronal ceroid lipofuscinosis type 8 associated with central precocious puberty. Pediatr Int 2021;63(3):338-9.
- 8) Takeuchi I, Kawai T, Nambu M, Migita O, Yoshimura S, Nishimura K, Yoshioka T, Ogura M, Kyodo R, Shimizu H, Ito S, Kato M, Onodera M, Hata K, Matsubara Y, Arai K. X-linked inhibitor of apoptosis protein deficiency complicated with crohn's disease-like enterocolitis and takayasu arteritis: a case report. Clin Immunol 2020;217:108495.
- 9) Tsunogai T, Yamaoka M, Ohyama W, Honda T, Kusuhashi A, Akiyama M. Aggressive B-cell lymphoma involving the appendix and bilateral ovaries in an 11-year-old girl. J Pediatr Adol Gynec 2020;33(4):421-4.
- 10) 大原智子, 宮井健太郎, 谷田けい, 平石知佳, 福山希央, 田村英一郎, 河合利尚, 今井耕輔, 金兼弘和, 清原鋼二. リファンピシン投与に関連してマクロファージ活性化症候群を合併した慢性肉芽腫症. 日小児会誌 2020;124(5):838-44.
- 11) 石川 悟, 蘆田浩二, 古河賢太郎, 森 琢磨, 飯島正紀, 安藤達也, 藤原優子. 咯血に対して N-butyl-2-

Ⅲ. 症例報告

- 1) Akiyama M, Yamaoka M, Ohyama W, Yokoi K, Ashizuka S, Aizawa D, Ikegami M, Suzuki H, Ozaki K, Ida H, Yuza Y. Genetic profile and microsatellite instability in a case of secondary esophageal squamous cell carcinoma 12 years after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for aplastic

cyanoacrylateを用いたB-glue法にて体肺側副血管塞栓術を施行した一例. JJCIC 2021; 5(2): 24-9.

- 12) 川上雄平, 平野大志, 徳永 愛, 武政洋一, 梅田千里, 三輪沙織, 掛川大輔, 山田哲史, 伊藤 亮, 井田博幸. 持続血液透析により救命し得た臍帯潰瘍に伴う急性腎障害の1例. 日小児腎臓病会誌 2020; 33(2): 169-74.
- 13) 竹内博一, 村崎 亘, 持田 純, 田村奈津子, 赤司賢一, 勝沼俊雄. 治療困難の喘鳴に慢性副鼻腔炎および胃食道逆流症が関与した1例. 小児臨 2020; 73(6): 899-903.
- 14) 武政洋一, 遠藤翔太, 宮野洋希, 梅田千里, 西野智彦, 仲川真由, 渡邊佳孝, 尾田高志, 藤永周一郎. マイコプラズマ肺炎に合併した重症感染関連糸球体腎炎の6歳男児例. 日小児腎不全会誌 2020; 40: 252-6.
- 15) 長尾江里菜, 青田明子, 前田恵里, 赤司賢一, 鈴木優一, 勝沼俊雄. 自己免疫性脳症との鑑別が困難であった転換性障害の1例. 小児診療 2020; 83(6): 822-5.
- 16) 永関ひかる, 秋山政晴, 堀 美香, 斯波真理子, 井田博幸, 宮田市郎. 父親の狭心症を契機に家族性高コレステロール血症と診断された1歳児. 日小児会誌 2020; 124(4): 704-8.
- 17) 南波広行. 【小児感染症の知識・看護】手足口病, ヘルパンギーナ. こどもと家族のケア 2020; 15(2): 2-7.
- 18) 沼田 遙, 日暮憲道, 小竹悠子, 山田哲史, 齋藤義弘. 抗NMDA受容体脳炎女児例における早期診断のポイント. 小児診療 2020; 87(7): 973-6.
- 19) 平野大志. 【夜尿症】夜尿症の併存症 便秘症. 小児内科 2020; 52(11): 1587-9.
- 20) 藤原優子. 【小児疾患診療のための病態生理1 改訂第6版】循環器疾患 感染性心内膜炎, 急性心膜炎 小児内科 2020; 52(増刊): 405-9.
- 21) 増田沙織, 本多隆也, 山岡正慶, 加藤陽子, 天野景裕, 秋山政晴. エミシズマブが有効であったインヒター保有重症血友病Aの男児. 日本小児血がん会誌 2020; 57(5): 399-402.

IV. 著 書

- 1) 海老澤元宏監修, 柳田紀之, 林 典子編. そのまま使える! シーン別食物アレルギーの栄養食事指導. 東京: 南山堂, 2020.
- 2) 海老澤元宏 (学校におけるアレルギー疾患に対する取組ガイドライン改訂委員会). 文部科学省初等中等教育局健康教育・食育課監修. 学校のアレルギー疾患に対する取り組みガイドライン. 令和元年度改定. 東京: 日本学校保健会, 2020.
- 3) 海老澤元宏 (ガイドライン総括委員会). 足立雄一, 滝沢琢己, 二村昌樹, 藤澤隆夫監修, 日本小児アレル

ギー学会作成. 小児気管支喘息治療・管理ガイドライン 2020. 東京: 協和企画, 2020.

- 4) 海老澤元宏. 子どものアレルギーのすべてがわかる本. 東京: 講談社, 2020.
- 5) 海老澤元宏. II. 主要なアレルギー疾患の正しい診かた 7. 食物アレルギー診療の実際 (小児). アレルギー診療必携ハンドブック. 東京: 中外医学社, 2021. p.190-200.
- 6) 大橋十也. 第6章: 先天代謝異常 副腎白質ジストロフィー. 水口 雅, 市橋 光, 崎山 弘, 伊藤秀一 総編集. 今日の小児治療指針. 第17版. 東京: 医学書院. 2020. p.203-4.
- 7) 河合利尚. 第I部: 感染症総論 感染と生体防御(免疫). 日本小児感染症学会編. 小児感染免疫学. 東京: 朝倉書店, 2020. p.15-23.
- 8) 河合利尚. 第IV部: 原発性免疫不全症候群 6. 原発性食細胞機能不全症および欠損症 6.4. 慢性肉芽腫症. 日本小児感染症学会編. 小児感染免疫学. 東京: 朝倉書店. 2020. p.712-6.
- 9) 小林正久. 12. 単一遺伝子疾患 H. ファブリー病. 関沢明彦, 佐村 修, 四元淳子編著. 周産期遺伝カウンセリングマニュアル. 第3版. 東京: 中外医学社, 2020. p.162-5.
- 10) 永倉顕一 (ガイドライン執筆協力者). 第4章: 危険因子とその対策. 足立雄一, 滝沢琢己, 二村昌樹, 藤澤隆夫監修, 日本小児アレルギー学会作成. 小児気管支喘息治療・管理ガイドライン 2020. 東京: 協和企画, 2020. p.54-70.
- 11) 永倉顕一. VIII. 食物アレルギー 1. 食物アレルギー疾患の概要と治療. 宗像伸子, 宮本佳代子, 横山淳一編. ビジュアル治療食300: 栄養成分別・病態別栄養食事療法. 第3版. 東京: 医歯薬出版, 2021. p.319-20.
- 12) 日暮憲道. I. 総論 第2章: てんかんの病因・病態生理 2. てんかんの責任遺伝子と遺伝子診断 ③ 遺伝子診断の可能性と問題点. 日本てんかん学会編. てんかん専門医ハンドブック. 改訂第2版. 東京: 診断と治療社, 2020. p.24-5.
- 13) 星野健司. 第14章: 循環器疾患 先天性心疾患の経カテーテル治療. 水口 雅, 市橋 光, 崎山 弘, 伊藤秀一 総編集. 今日の小児治療指針. 第17版. 東京: 医学書院. 2020. p.499-500.
- 14) 和田靖之. 第I部: 総論 4. 小児リウマチ性疾患 診断のための血液検査と考え方. 伊藤秀一, 森 雅亮監修, 日本小児リウマチ学会編. 小児リウマチ学. 東京: 朝倉書店, 2020. p.26-31.

V. 研究費

- 1) 池本 智. 生理的脳活動とてんかんにおける脳波の

- 高周波振動. 上原記念生命科学財団・海外留学助成リサーチフェローシップ. 2020~2021年度.
- 2) 井上隆志. IVIG 冠動脈血管内皮細胞における IVIG 不応性シグナルパスウェイの解明から川崎病病態形成機序を考察する. 川野小児医学奨学財団研究助成. 2020年度.
 - 3) 浦島 崇. 成長期心不全におけるリバースリモデリングのメカニズムの解明. 科学研究費助成事業・基盤研究 (C). 2017~2020年度.
 - 4) 海老澤元宏. 重症食物アレルギー患者への管理および治療の安全性向上に関する研究. AMED・免疫アレルギー疾患実用化研究事業. 2018~2020年度.
 - 5) 海老澤元宏. 食物経口負荷試験の標準的施行方法の確立. 厚生労働科学研究費補助金・免疫・アレルギー疾患政策研究事業. 2020年度.
 - 6) 海老澤元宏. 牛乳アレルギー発症ハイリスクの乳児に対する発症予防法の確立; 多施設共同ランダム化比較試験. 国立病院機構 (NHO) ネットワーク研究費. 2017~2020年度.
 - 7) 海老澤元宏. 低年齢の通年性アレルギー性鼻炎に対するダニ舌下免疫療法のランダム化比較試験による有効性の検討. 国立病院機構 (NHO) ネットワーク研究費. 2020~2022年度.
 - 8) 海老澤元宏. 食物アレルギーに関連する食品表示に関する調査研究事業. 消費者庁. 2020年度.
 - 9) 海老澤元宏. ベンチマークドーズ法によるアレルギー症状誘発確率の検討. 内閣府. 2020~2021年度.
 - 10) 大橋十也. GM1 ガングリオシドシスの造血幹細胞を標的とした遺伝子治療法の開発. 科学研究費助成事業・基盤研究 (B). 2018~2020年度.
 - 11) 小林博司. 人工知能・次世代シークエンサーを用いたファブリー病の統合データベース構築. 科学研究費助成事業・基盤研究 (C). 2018~2020年度.
 - 12) 河合利尚. 食細胞機能異常症における細胞動態に関する研究. 文部科学省科学研究費助成事業・基盤研究 (C). 2018~2020年度.
 - 13) 河合利尚. 網羅的病原体ゲノム解析による感染症の早期診断法に関する研究. 国立成育医療研究センター・成育医療研究開発費. 2018~2020年度.
 - 14) 河合利尚. 慢性肉芽腫性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. AMED・難治性疾患実用化研究事業. 2018~2020年度.
 - 15) 久保田淳. 同一発熱期間内における熱性けいれんの再発危険因子の解明. 同志社大学赤ちゃん学研究センター・共同研究公募事業. 2020年度.
 - 16) 久保田淳. 乳児 RS ウイルス感染症の急性期における重症度指標の確立. 川野小児医学奨学財団研究助成. 2020年度.
 - 17) 田嶋朝子. 1型糖尿病の誘発における ICA69 抗原の役割に関する研究. 科学研究費助成事業・基盤研究 (C). 2017~2020年度.
 - 18) 田知本寛. 食物アレルギー発症リスクと臍帯血 IgG4. 母乳中の食物抗原, 添加物濃度の臨床研究. 科学研究費助成事業・基盤研究 (C). 2020~2022年度.
 - 19) 田原麻由. マンガン造影磁気共鳴画像法を用いた脳活動の定量計測法の開発. 川野小児医学奨学財団研究助成. 2020年度.
 - 20) 永倉顕一. 重症牛乳アレルギー児に対する経口免疫療法ランダム化比較試験: 緩徐増量 vs 少量維持. 乳の学術連合「牛乳乳製品健康科学」学術研究. 2019~2020年度.
 - 21) 日暮憲道. マンガン造影核磁気共鳴画像法によりドラベ症候群ラット脳の空間的・経時的病態変化を明らかにする研究. てんかん治療研究振興財団・研究助成. 2020~2022年度.
 - 22) 日暮憲道. ドラベ症候群ラットのでんかん責任脳領域の探索と細胞移植治療の実現化を目指す研究. 科学研究費助成事業・基盤研究 (C). 2018~2020年度.
 - 23) 平野大志. 小児生体腎のネフロン数推算方法の確立. 科学研究費助成事業・基盤研究 (C). 2019~2021年度.
 - 24) 星野健司. 学校心臓検診の精度向上に関する研究. 埼玉健康づくり事業団. 2020年度.
 - 25) 星野健司. 学校心臓検診の検診方法に関する研究. 大宮医師会. 2020年.
 - 26) 宮田市郎. 成長ホルモンによる GnIH を介した視床下部-下垂体-性腺 (HPG axis) への制御機構の解明. 日本イーライリリー株式会社教育・研究助成. 2020年度.

VI. 特 許

- 1) Bacchetta R, Roncarolo MG, Sato Y, Naldini L, Passerini L. Foxp3 engineered cd4+ t cells for use in treg-based immunotherapy. WO2020247805A1. 2020.

VII. 賞

- 1) 井上隆志. 第 21 回川崎賞. 日本川崎病学会. IL-1 β and IL-17A are involved in IVIG resistance through activation of C/EBP β and δ in a coronary artery model of Kawasaki disease (Allergy 2020; 75 (8): 2102-5). 2020年10月.
- 2) 松浦隆樹. 第 62 回日本小児神経学会学術集会若手優秀口演賞. 日本小児神経学会. Efficacy and safety of zonisamide therapy in patients with paroxysmal kinesigenic dyskinesia. 2020年8月.

VIII. その他

- 1) Ito R, Barnes EA, Che X, Alvira CM, Cornfield DN. Hypoxia-inducible factor (HIF) in SM22 α expressing

cells mitigates hyperoxia-induced neonatal lung Injury and pulmonary hypertension (PH). Pediatric Academic Societies (PAS) Meeting 2020. Philadelphia, May. (Canceled)

- 2) Suzuki R, Sagara N, Aota A, Akashi K, Katsunuma T. Successful sublingual immunotherapy for severe egg allergy in children; two case reports. EAACI (European Academy of Allergy and Clinical Immunology) Digital Congress 2020. Web, June.
- 3) Yamaoka M. Phase I/II trial of immunotherapy with fusions of dendritic cells and tumor cells for relapsed or refractory brain tumors in children and young adults. The 19th International Symposium on Pediatric Neuro-Oncology. Karuizawa, Dec. (Hybrid)
- 4) 石川尊士, 岡井真史, 内山 徹, 小野寺雅史, 庄司健介, 宮入 烈, 加藤元博, 諸岡進太郎, 窪田 満, 多賀谷貴史, 辻 聡, 上島洋二, 仁井見英樹, 和田靖之, 河合利尚. Melting Temperature mapping 法による細菌検出方法の検討. 第52回日本小児感染症学会総会・学術集会. WEB 開催, 11月.
- 5) 小林正久. (シンポジウム4: わが国での新規対象疾患の選定基準を策定する上での論点について考える) 発症時期は遅いが, 診断困難で治療が間に合わなくなる疾患-ファブリー病. 第47回日本マスキリーニング学会学術集会. オンライン開催, 9月. [日本マスキリーニング会誌 2020; 30(2): 155]
- 6) 齋藤真希, 平野大志, 村木國夫, 田原麻由, 保科宙生, 林田慎哉, 浦島 崇, 宮田市郎, 井田博幸. 当院における出生体重2000g未満の児の遅発性高dTSH血症の発症頻度. 第123回日本小児科学会学術集会. Web 開催, 8月. [日小児会誌 2020; 124(2): 240]
- 7) 馬場俊輔, 赤池 徹, 新庄聡子, 南沢 享. (シンポジウム4: 分子医学・再生医療・心臓血管発生 先天性心疾患の理解・治療・予防につなげる臨床心臓発生学) 心房特異的 Pitx2c 過剰発現は洞結節の機能を低下させる. 第56回日本小児循環器学会総会・学術集会. 京都, 11月. (ハイブリッド開催)
- 8) 松浦隆樹, 浜野晋一郎. (ガイドライン委員会主催セミナー: 小児けいれん重積治療ガイドライン改訂に向けて) ロラゼパム使用経験から考える薬剤選択の位置付け. 第62回日本小児神経学会学術集会. WEB 開催, 8月. [脳と発達 2020; 52(Suppl.): S160]
- 9) Nagakura KI. Efforts and future challenges concerning food allergy in Japan. World Allergy Organization (WAO) Junior Member News 2021 Jan 5. (<https://www.worldallergy.org/juniormembers/news/index.php?contentid=3550>)
- 10) 岡部信彦, 大日康史, 谷口清州, 宮崎千明, 加藤陽子, 菅原民枝. AMED・医薬品等規制調和・評価研

究事業 インフルエンザ様疾患罹患時の異常行動に係る全国的な動向に関する研究 令和2年度補助事業研究成果報告書. 2021.

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	神経線維腫症
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, アプレミラスト, メトトレキサートがあり、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, セルトリズマブペゴル, 抗 IL-12/23p40 製剤としてウステキスマブ, 抗 IL-23p19 製剤としてグセルクマブ, リサンキズマブ, 抗 IL-17A 製剤としてセクキヌマブ, イキセキズマブ, 抗 IL-17 受容体製剤としてプロダ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。乾癬性関節炎に関しては、積極的に Dual Energy CT などの画像診断を行うことにより早期診断を行い、早期治療が可能となった。

当施設では、乾癬患者数が多いことから、新薬の

臨床試験を行う機会も多く、生物学的製剤（複数）や新規外用薬の試験を適宜実施している。

II. アトピー性皮膚炎

アトピー性皮膚炎の発症にはバリア機能異常の側面、アレルギー・免疫異常の側面、心理社会的側面など複数の要因が関与している。当科ではバリア機能異常に対する対応として保湿剤の使用を勧めている。また、アレルギー的側面については、血液検査を中心にアレルギー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、経口 JAK 阻害薬のバリシチニブが承認され、積極的に治療を行っている。さらに痒疹型アトピー性皮膚炎患者に対するヒト型抗ヒト IL-31 受容体モノクローナル抗体であるネモリズマブの臨床試験を行っている。

III. 皮膚悪性腫瘍

当科では皮膚悪性腫瘍全般を扱っている。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、血管肉腫、悪性末梢神経鞘腫瘍など多岐にわたっており、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。

正確な診断のため、ダーモスコピー検査や病理組織学的検査を活用している。また、正確な進行度を把握するため、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を積極的に行っている。皮膚悪性腫瘍の治療において適応症例には積極的に外科的切除術を施行している。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。進行かつ難治例には、緩和ケアも考慮した治療方針を立てている。

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，米国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Stanford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括的に治療を行っている。急性期痛，PHNを伴う患者ではステロイド，三環系抗うつ薬，オピオイド，プレガバリン，ミロ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除痛を図っている。

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，異汗性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ゲン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ゲン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，毛細血管奇形や乳児血管腫，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を併用して治療を行い，高い治療効果を得ている。

「点検・評価・改善」

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、PHN の治療に関しても積極的に取り組んでいる。

ヒト乳頭腫ウイルス感染症は難治例も多く、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。

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

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

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

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

膠原病は長期経過の中で様々な合併症を生じる疾患群であるため、今後も他科との連携を保ちつつ、継続して治療を行うことが重要であると考えている。

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) [Yasuda KI](#), [Ishiuji Y](#), [Endo T](#), [Tanito K](#), [Kamide R](#), [Nobeyama Y](#), [Asahina A](#). Cyclosporine improves sleep quality in patients with atopic dermatitis. *Dermatol Ther* 2020; 10(6) : 1359-69.
- 2) [Yasuda KI](#), [Nobeyama Y](#), [Ishiji T](#), [Ota A](#), [Asahina A](#).

Effects of imatinib mesylate on cutaneous neurofibromas associated with neurofibromatosis type 1. *Clin Case Rep* 2020; 8(11) : 2125-8.

- 3) [Shibata Y](#), [Hirota S](#), [Saito I](#), [Asahina A](#). Diffuse cutaneous mastocytosis: Identification of KIT mutation and long-term follow-up with serum tryptase level. *J Dermatol* 2021; 48(5) : 672-5. Epub 2021 Jan 31.
- 4) [Shibata Y](#), [Okamoto T](#), [Saruta T](#), [Matsuoka F](#), [Fujieda M](#), [Sano S](#). De novo novel splice-site mutation in FLT4/VEGFR3 is associated with Milroy disease. *J Dermatol* 2021; 48(1) : e26-8.
- 5) [Momose M](#), [Hirota T](#), [Kikuchi S](#), [Inoue N](#), [Umezawa Y](#), [Nakagawa H](#), [Saeki H](#), [Tamari M](#), [Asahina A](#). Associations of TNFAIP3 variants with susceptibility to psoriasis vulgaris and psoriasis arthritis in a Japanese population. *J Dermatol Sci* 2020; 100(3) : 220-2.

II. 総説

- 1) [柴田夕夏](#), [朝比奈昭彦](#). 【外来で出会うアレルギー疾患-Total Allergist 入門】専門医が答えるアレルギー疾患における Question アトピー性皮膚炎に対する外用薬の選び方と指導法はどうしたらよいですか? *Medicina* 2021; 58(2) : 335-8.
- 2) [朝比奈昭彦](#). 【最近のトピックス 2020 Clinical Dermatology 2020】皮膚科医のための臨床トピックス 乾癬性関節炎診療ガイドライン. *臨床皮膚科* 2020; 74(5) : 185-7.
- 3) [勝田倫江](#). 【新時代を迎えたアトピー性皮膚炎】アトピー性皮膚炎患者におけるデュピルマブ関連結膜炎 Dupilumab associated conjunctivitis (DAC). *皮膚診療* 2020; 42(10) : 830-6.
- 4) [朝比奈昭彦](#). 【新時代を切り拓く自己免疫疾患治療～平成から令和へ～】皮膚科領域 乾癬性関節炎診療 up to date. *クリニシアン* 2020; 67(11-12) : 1146-54.

III. 症例報告

- 1) [Kawada M](#), [Nobeyama Y](#), [Goto Y](#), [Nakama K](#), [Yamazaki N](#), [Asahina A](#). Absence of toxic epidermal necrolysis recurrence with pembrolizumab re-challenge in a patient with a positive lymphocyte transformation test. *J Dermatol* 2020; 47(12) : e424-5.
- 2) [Kubo N](#), [Itoh M](#), [Watanabe Y](#), [Nobeyama Y](#), [Asahina A](#). Regression of CD30-positive large cell transformation arising on patch lesion of early mycosis fungoides. *Clin Case Rep* 2020; 8(12) : 2418-22.
- 3) [Fukuda M](#), [Nobeyama Y](#), [Sekiyama H](#), [Asahina A](#). A case of bullous pemphigoid showing antigenic competition-like phenomenon. *Clin Case Rep* 2020; 8(9) :

1754-6.

- 4) Chihara M, Asahina A, Itoh M. A novel mutation in theKCNJ8 gene encoding the Kir6.1 subunit of an ATP-sensitive potassium channel in a Japanese patient with Cantú syndrome. J Eur Acad Dermatol Venereol 2020; 34(9) : e476-8.
- 5) Chihara M, Asahina A, Yanaba K. Adult-onset generalized morphea associated with osteomyelitis. J Dermatol 2020; 47(12) : e446-7.
- 6) Katsuta M, Shiohara T, Asahina A. Refractory rheumatoid vasculitis complicated by cytomegalovirus reactivation as a manifestation of immune reconstitution inflammatory syndrome. JAAD Case Rep 2020; 6(7) : 652-5.
- 7) Fukuda M, Nobeyama Y, Asahina A. Antigenic competition: IgA vasculitis distributing away from psoriatic plaque. J Dermatol 2021; 48(3) : e130-1.
- 8) 井ノ口早苗, 延山嘉眞, 朝比奈昭彦. 隆鼻目的のヒアルロン酸注入による虚血性皮膚・眼障害の1例. 臨皮 2021; 75(1) : 21-5.
- 9) 福田将大, 鈴木 皓, 延山嘉眞, 梅澤慶紀, 朝比奈昭彦. 鼻唇溝へのヒアルロン酸注入により生じた皮膚障害の1例. 皮膚臨床 2021; 63(1) : 75-9.
- 10) 福田将大, 梅澤慶紀, 澤木賢司, 朝比奈昭彦. セクキスマップ治療中にCOVID-19肺炎を発症した乾癬患者の1例. 日皮会誌 2020; 130(13) : 2699-703.
- 11) 八木沼彩, 延山嘉眞, 朝比奈昭彦. 放射線単独療法で治療した乳房外Paget病の2例. 皮膚臨床 2020; 62(13) : 1941-4.
- 12) 水野清香, 延山嘉眞, 朝比奈昭彦. Borst-Jadassohn現象がみられた色素性Bowen病から生じた有棘細胞癌の1例. 臨皮 2020; 74(13) : 1056-60.
- 13) 瀧浪紗也子, 勝田倫江, 伊藤宗成, 延山嘉眞, 松尾七重, 古谷麻衣子, 朝比奈昭彦. イコデキストリンによる膿疱型薬疹の1例. 皮膚臨床 2020; 62(12) : 1670-4.
- 14) 中島玲華, 延山嘉眞, 朝比奈昭彦. 頭蓋骨変形をきたした表皮嚢腫の1例. 皮膚臨床 2020; 62(10) : 1463-6.
- 15) 福田将大, 脇 裕磨, 福地 修, 森山 壮, 延山嘉眞, 朝比奈昭彦. 爪下無色素性悪性黒色腫の2例. 臨皮 2020; 74(8) : 615-20.
- 16) 中野小百合, 延山嘉眞, 朝比奈昭彦. 耳前部に生じたMycobacterium intracellulare感染症の1例. 臨皮 2020; 74(6) : 441-6.
- 17) 藤井鷹矢, 脇 裕磨, 青木礼奈, 築場広一, 伊藤宗成, 延山嘉眞, 朝比奈昭彦, 石田勝大, 松浦慎太郎. 明細胞肉腫の1例. 臨皮 2020; 74(4) : 347-51.
- 18) 山田翔子, 脇 裕磨, 延山嘉眞, 福地 修, 朝比奈

昭彦. 多発性外毛根鞘嚢腫の1例. 臨皮 2021; 75(3) : 249-53.

Ⅷ. その他

- 1) 門沙央理, 九穂尚子, 渡邊淑識, 延山嘉眞, 朝比奈昭彦. (口頭) 肛門に発生した polypoid 基底細胞癌の1例. 第84回日本皮膚科学会東部支部学術大会. WEB開催, 8月.
- 2) 門沙央理, 浅井令奈, 築場広一. (口頭) 前腕部にみられた神経鞘粘液腫の1例. 第84回日本皮膚科学会東京支部学術大会. WEB開催, 11月.
- 3) 松崎大幸, 石氏陽三, 勝田倫江, 安田健一, 延山嘉眞, 朝比奈昭彦. (ポスター) Dupilumab治療によるアトピー性皮膚炎の痒みの経時的変化. 第69回日本アレルギー学会学術大会. Web開催, 9~10月.
- 4) 山岸大樹, 菊池荘太, 延山嘉眞, 朝比奈昭彦, 市川晶博. 眉毛部アートメイクによる皮膚サルコイド反応の1例. 第84回日本皮膚科学会東部支部学術大会. WEB開催, 8月.
- 5) 當真由芽乃, 延山嘉眞, 安田健一, 松崎大幸, 朝比奈昭彦, 望月泰考. 原発性マクログロブリン血症に合併し多発性に丘疹を呈したALアミロイドーシスの1例. 日本皮膚科学会東京支部第892回東京地方会. Web開催, 10月.
- 6) 平福啓一伍, 勝又文徳, 脇 裕磨, 伊藤宗成, 延山嘉眞, 石地尚興, 朝比奈昭彦. 顕微鏡的リンパ節転移に対するリンパ節郭清術施行後に再発した悪性黒色腫の1例. 第36回日本皮膚悪性腫瘍学会学術大会. 横浜, 1月.
- 7) 小松崎素子, 脇 裕磨, 勝又文徳, 中島玲華, 延山嘉眞, 朝比奈昭彦. ペムブロリズマブ無効脳転移に対しダブラフェニブ/トラメチニブ併用療法が奏効した末端黒子型黒色腫の1例. 第36回日本皮膚悪性腫瘍学会学術大会. 横浜, 1月.
- 8) 渡辺翔子, 脇 裕磨, 平福啓一伍, 勝又文徳, 延山嘉眞, 朝比奈昭彦. 5年間の経過が記録された爪下悪性黒色腫の1例. 第36回日本皮膚悪性腫瘍学会学術大会. 横浜, 1月.
- 9) 鈴木彩子, 石地尚興, 朝比奈昭彦. 乾癬と白斑を合併したAIDSの1例. 日本感染症学会第33回学術大会. 東京, 12月.

放射線医学講座

講座担当教授	尾尻 博也	放射線診断学
教授	貞岡 俊一	インターベンショナルラジオロジー
教授	青木 学	放射線治療学
教授	内山 眞幸	核医学
准教授	中田 典生	超音波診断学
准教授	砂川 好光	放射線治療学
准教授	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. 椎骨動脈解離の MRI における画像所見の検討
MRI における椎骨動脈解離の画像所見は急性期には経時的な変化を示すことがよく知られているが、長期的な画像所見の変化についての報告は少ない。そこで我々は当院において椎骨動脈解離と診断された症例の MRI 画像を用いて、解離後の椎骨動脈が長期的にどのような画像所見を呈するのか検討した。

2. 中耳真珠腫の術後再発／遺残評価における頭頸部 CT の経時的差分画像の有用性に関する検討

経時的な差分 CT 画像 (temporal subtraction CT: TSCT) は現在の CT から過去の CT を差分することで経時変化を強調することができる方法である。同手法を用いて中耳真珠腫の術後再発／遺残評価における TSCT 画像の有用性を評価した。

3. COVID-19 肺炎の CT 画像の経時変化の検討
COVID-19 肺炎は治療後も完全に画像所見が消退する例から間質性肺炎様の瘢痕を残すものまで範囲が広い。感染者の増加につれて様々な時相の肺炎所見に遭遇するようになり、時に治療後の瘢痕は間質性肺炎や腫瘍などの鑑別が必要となる。COVID-19 肺炎の経時的な CT 変化の理解は重要性は増しており、比較検討する。

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. 乳腺 MRI による乳腺症の予測因子の検討

乳腺病変に対して生検や手術がなされた症例の乳腺 MRI を対象とし、病理学的に乳腺症有り・無しとそれぞれ診断された症例を参照基準とし、患者背景や画像所見を検討して乳腺症を予測する因子を評価した。

6. 膵内分泌腫瘍のグレード別に関する造影 CT・apparent diffusion coefficient map のテクスチャ解析の有用性について

膵内分泌腫瘍は良性の G1 から悪性の G3 まで病理学的に分類されている。従来の画像診断法でこの分別予測は可能とされてきたが、実臨床に応用可能とまでは至っていない。腫瘍の不均一性を評価するテクスチャ解析は両悪性の鑑別や治療効果予測に有用との報告があり、膵内分泌腫瘍のグレード別をテクスチャ解析で評価した。

7. Dual-Energy CT (DE-CT) を用いた関節リウマチ炎症性病変の定量化

関節リウマチの炎症性病変に対する DE-CT による定量的評価と造影 MRI による半定量的評価を比較し、関節リウマチの炎症性病変における DE-CT 定量的評価の有用性を検討する。

8. 炎症性関節炎における DE-CT Iodine Map 所見と屍体指を用いた解剖学的な部位の対比
屍体指を用いた高分解能 MRI および肉眼所見を参照し、乾癬性関節炎などの炎症性関節炎の DE-CT iodine map で描出されている炎症部位の詳細な検討を行う。

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 1,110MBq と 3,700MBq 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 RADPLAT（超選択的化学療法併用放射線療法）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。

3. 併存疾患を有するステージ T1b 腎癌に対する経皮的凍結療法の検討

ステージ T1b 腎癌の経皮的凍結療法において ACCI (Age-adjusted Charlson comorbidity index) と局所制御率、無病再発率、全生存率との関連および腎機能の変化を検討した。

4. 産科出血に対する子宮動脈塞栓術前の Time-resolved MRA の有用性の検討

子宮動脈塞栓術前に骨盤部 Time-resolved MRA を撮像した症例において、術中の DSA 画像の造影剤の漏出像、卵巣動脈の描出等について一致が見られるか検討を行った。

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・改善」

1. 画像診断部門

1) 椎骨動脈解離の MRI における画像所見の検討
解離の発症から長期間経過した症例で、椎骨動脈の画像所見が既存の報告とは異なる経過を示す症例があった。頻度や他所見との関連性について更に検討中である。

2) 中耳真珠腫の術後再発／遺残評価における頭頸部 CT の経時的差分画像の有用性に関する検討

TSCC は通常の CT のみの評価と比して骨侵食性変化の検出率を向上、再発／遺残病変の検出感度を向上、読影者の評価時間を短縮させた。論文投稿中である。

3) COVID-19 肺炎の CT 画像の経時的変化の検討

COVID-19 肺炎は初回 CT から、速やかに陰影が消退、索状の瘢痕を残す、間質性肺炎類似の線維化を残す、治療不応で増悪する群に大きく分かれる。

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

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) 乳腺 MRI による乳腺症の予測因子の検討

5 個以上の乳腺嚢胞と増殖性変化を伴う乳腺症との関連性に統計学的有意性を認めた。同結果をまとめて投稿予定である。

6) 睪内分泌腫瘍のグレード別に関する造影 CT・apparent diffusion coefficient map のテクスチャ解析の有用性について

門脈相の log-sigma 1.5 kurtosis がグレード別々に最も寄与した。これらの結果をまとめ Japanese 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炎症性病変の定量化

目標 20 例中現在 8 例施行済み。引き続き症例の集積、検討が必要である。

8) 炎症性関節炎における DE-CT Iodine Map 所見と屍体指を用いた解剖学的な部位の対比

不明瞭な炎症部位に関しては屍体指の目標組織に直接希釈したヨード造影剤を塗布し DE-CT を撮像することで、臨床画像と対比した。論文執筆中。

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，症例を重ね腫瘍の栄養血管と術前画像との対比を行い，内頸動脈系からの栄養をきたす場合の術前画像の特徴を見出し，約 20 例の検討を行い現在論文投稿中。

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。

3) 併存疾患を有するステージ T1b 腎癌に対する経皮的凍結療法 of 検討

高齢かつ多くの併存疾患を有する症例でも良好な予後が得られる可能性および片腎症例は術後の永続的腎機能障害の危険因子である可能性が示唆された。

4) 産科出血に対する子宮動脈塞栓術前の Time-resolved MRA の有用性の検討

今後，Time-resolved MRA を撮像していない症例と出血量，被曝量，造影剤使用量で差異があるか，群間の検討を行う必要がある。

5. 放射線治療部門

1) 一般化直線 2 次モデルを用いて不均一な感受性を持つ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, 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* 2021; 37(1): 86-94.
- 2) Ouchi K, Sakuma T, Ojiri H. Coronary artery fistula in adults: incidence and appearance on cardiac computed tomography and comparison of detestability and hemodynamic effects with those on transthoracic echocardiography. *J Cardiol* 2020; 76(5-6): 593-600.
- 3) Watanabe K, Igarashi T, Uchiyama M, Ojiri H. Relapse-free survival after adjuvant radioactive iodine therapy in patients with differentiated thyroid carcinoma with a microscopically positive tumor margin. *Ann Nucl Med* 2020; 34(12): 920-5.
- 4) Baba A, Hashimoto K, Kayama R, Yamauchi H, Ikeda K, Ojiri H. Radiological approach for the newly incorporated T staging factor, depth of invasion (DOI), of the oral tongue cancer in the 8th edition of American Joint Committee on Cancer (AJCC) staging manual: assessment of the necessity for elective neck dissection. *Jpn J Radiol* 2020; 38(9): 821-32.
- 5) Sekine H, Kijima Y, Kobayashi M, Itami J, Takahashi K, Igaki H, Nakai Y, Mizutani H, Nomoto Y, Kikuchi K, Matsushita H, Nozawa K. Non-invasive quantitative measures of qualitative grading effectiveness as the indices of acute radiation dermatitis in breast cancer patients. *Breast Cancer* 2020; 27(5): 861-70.
- 6) Baba A, Matsushita S, Toyoda K, Yamauchi H, Ikeda K, Sugimoto K, Ojiri H. MR imaging of palatine gland lesion-associated IgG4-related disease: a preliminary study. *Jpn J Radiol* 2020; 38(8): 746-52.
- 7) Ouchi K, Narui R, Sakuma T, Ojiri H. Serious complication of anticoagulation in vessel thrombosis-associated behcet disease. *Intern Med* 2020; 59(13): 1615-20.

外科学講座

消化器外科

講座担当教授	池上 徹	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	河野 修三	消化管外科
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	松本 晶	消化管外科
講師	柴 浩明	肝胆膵外科 (AOI国際病院に outward)
講師	坪井 一人	消化管外科 (富士市立中央病院に outward)
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	師：野尻 卓也	肝胆膵外科 (守谷慶友病院に outward)
講師	師：石山 哲	消化管外科 (葛西昌医会病院に outward)
講師	師：坂本 太郎	肝胆膵外科 (佐久医療センターに outward)
講師	師：星野 真人	消化管外科 (AOI国際病院に outward)

教育・研究概要

I. 消化管外科

1. 上部消化管外科

1) 食道疾患

daVinci 食道癌手術を早期食道癌を対象に導入し術後短長期成績に関する研究を開始した。食道切除再建術後の合併症の軽減のための工夫、(1) 神経刺激装置による声帯運動評価、(2) サーモグラフィを用いた胃管の血流評価、(3) 術後早期回復プログラムを検討している。そのほか周術期における体組成骨密度の変化が術後合併症と予後に与える影響についての検討を行っている。

講座ではアカラシアの治療法として腹腔鏡下 Heller-Dor 手術を 1994 年より導入し 600 例以上に行ってきた。術後 10 年以上の長期治療成績について検討している。また日本独自の高解像度食道内圧計である Starlet システムを用いてアカラシアの診断基準の検討を開始した。

2) 胃癌患

daVinci 胃癌手術を早期胃癌を対象に導入し術後短長期成績に関する研究を開始した。早期胃癌に対するセンチネルリンパ節ナビゲーション+縮小胃切除術の有用性の検討を継続している。ICG 及び蛍光赤外線内視鏡と放射性同位元素の 2 つ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兼ねた治療を目指している。進行胃癌に対する腹腔鏡下手術の短期的長期的な安全性有用性を検討している。また進行胃癌に対する術前化学療法の有用性に関しても検討を行っている。胃切除後症候群のリスクファクターならびに術式別の検討も重要な課題であり術後の QOL 評価を PGSAS-45 の質問表を用いて評価している。食事療法・運動療法に効果を示さない高度肥満患者に腹腔鏡下スリーブ状胃切除術および内視鏡的スリーブ状胃形成術を行っている。術前後での代謝疾患の改善状況胃食道逆流症の評価腸内細菌叢の変化 QOL の変化などを調査している。

2. 下部消化管外科

消化器内科、内視鏡部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、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る。

基礎研究に関しては生化学講座（吉田清嗣教授）、基盤研究施設（馬目佳信教授）、九州大学病院別府病院外科（三森功士教授）と共同研究を行っている。

生化学講座では大腸癌の進展・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、DYRK2 (dual-specificity tyrosine-(Y)-phosphorylation regulated kinase 2) およびPKC δ (Protein kinase C delta) の2つの細胞内キナーゼに着目し研究を進めている。DYRK2はアポトーシス誘導や細胞周期制御に関与する癌抑制遺伝子としての知見があり、臨床検体やこれを使用したオルガノイドおよび当科のデータベースを用いてDYRK2発現およびその関連遺伝子発現、転写制御のメカニズムや薬剤効果発現のメカニズムの解明を行っている。PKC δ は、これまで腫瘍抑制的な分子であると考えられてきたが、これまでの検証から大腸癌に対してはoncogenicに働く可能性が示唆されており、現在メカニズムの解析を進めている。

DNA上のnon coding領域に存在するエンハンサーは、遺伝子の発現を調節しており、近年遺伝子の発現において注目を集めている。癌の発生・進展においてもエンハンサーが重要な役割を果たすことが報告されており、九州大学病院別府病院外科ではエンハンサーを検出することのできる新しい技術を用い、固形がんでのエンハンサーを解析することで癌における新たな機序と治療標的を明らかにすべく研究を行っている。また、がん細胞由来の血液中に存在するDNAであるctDNA (circulating tumor cell free DNA) の特定領域におけるメチル化を対象とすることで、大腸癌根治切除後の再発における新たなモニタリング指標の創出、再発リスク評価、治療効果判定を可能にすることを目的に研究を進めている。

大腸癌治療において5-FU (5-fluorouracil) はkey drugとして用いられているが、その有効性に関しては患者個々により異なりいわゆる5-FU耐性大腸癌が問題となっている。基盤施設では5-FU耐性のメカニズムを5-FUの活性化酵素であるthymidine phosphorylaseの発現程度から解析し5-FU耐性の制御とthymidine phosphorylaseの遺伝子promoter領域のメチル化の関係の解明を目指し研究を行っている。

II. 肝胆膵外科

生体肝移植術は2007年から2020年までにABO血液型不適合移植4例を含む計25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の肝切除等で治療成績向上をはかっている。

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3-D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。

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、昨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。また、競争的研究資金獲得の指導も積極的に行う。

「点検・評価・改善」

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+シスプラチン+ドセタキセル術前化学療法の術後短長期成績について報告した（*Anticancer Res* 2020；40(10)：5829-35）。食道切除再建術後の吻合部合併症軽減に関して報告した（*Ann Surg* 2020；271(6)：1087-94, *Surg Endosc* 2020；34(8)：3460-9）。アカラシアに対する腹腔鏡下手術の長期成績について報告した（*Surg Endosc* 2020）。Starlet 高解像度食道内圧計を用いたアカラシア患者の診断基準について報告した（*J Gastroenterol* 2021；56(3)：231-9）。

(2) 胃疾患

早期胃癌に対する縮小手術を適切に行うためのICG及び蛍光赤外線内視鏡と放射性同位元素を用いたダブルトレーサーによるセンチネルリンパ節検索法を報告した。術前化学療法を施行した進行胃癌に対する腹腔鏡手術の安全性を報告した（*Surg Endosc*）。胃体上部の癌患者における術後QOLの解析を行った。進行胃癌に対する腹腔鏡下手術の周術期合併症率5年生存率を開腹手術群と比較し解析した。肥満患者に対する減量手術前後の脂質代謝異常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、

論文文化を行っている。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。

DYRK2がプロモーターのメチル化により発現制御をされていることを*in vitro*、マウスモデルで解明し、英語論文化した。このDYRK2を、ウイルスベクターを用いて腫瘍に過剰発現させることによる治療応用を考案し、現在ヒト大腸癌細胞株、マウスモデルで研究解析を行っている。また、大腸癌自然発生マウスモデルを用いて、DYRK2が組織レベルで癌の発生、増殖に関連するか解析を行っている。PKC δ に関しては、これまでtumor suppressorと考えられてきた分子であるが、ヒト大腸がん細胞株による検討ではoncogeneである可能性を示す知見が得られ、関連因子の検索や分子メカニズムの解析を進めている。

大腸癌治療におけるctDNAのメチル化検出に関して、有望な3マーカーを同定し、その領域のメチル化率がStage III大腸癌術後の再発リスクや、再発発見の指標となる可能性が明らかとなった。引き続き、患者血漿を用いて同マーカーのメチル化率を検出・評価し、有用性を明らかにし、同時に英語論文化を目指している。

エンハンサーの研究に関しては、ヒトの組織から樹立した細胞株を用いてエンハンサー解析を行い、正常部と癌部でのエンハンサーの違いを比較することで癌において重要な役割を果たすエンハンサーを同定し、またそのエンハンサー領域が治療標的となり得るか検証を行っていく予定である。

5-FUの活性化酵素であるThymidine phosphorylaseと遺伝子メチル化を行うDNA methyltransferaseとの関係性を解析中であり、メチル化阻害剤と5-FUの同時投与により大腸癌細胞株におけるThymidine phosphorylase発現と5-FUの50%阻害濃度の関係を検証している。

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塞栓、conversion therapyとしての術前化学療法、術中造影超音波、二期的肝切除などを駆使して積極的に肝切除を進める。附属病院における本年度の腹腔鏡下肝切除は肝切除全体の75.9%であり、その割合が著しく増加した。膵癌に対する腹腔鏡下膵体尾部切除術の症例を蓄積していき、腹腔鏡下膵頭十二指

腸切除の導入を目指す。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。

研究業績

I. 原著論文

- 1) [Kohno S](#), [Aoki H](#), [Ogawa M](#), [Yoshida K](#), [Yanaga K](#). Significance of primary malignant tumors on the outcome of resected gastrointestinal stromal tumors (GIST). *In Vivo* 2020; 34(3) : 1201-5.
- 2) [Nishikawa K](#), [Fujita T](#), [Yuda M](#), [Tanaka Y](#), [Matsumoto A](#), [Tanishima Y](#), [Hanyu N](#), [Yanaga K](#). Quantitative assessment of blood flow in the gastric conduit with thermal imaging for esophageal reconstruction. *Ann Surg* 2020; 271(6) : 1087-94.
- 3) [Nishikawa K](#), [Fujita T](#), [Yuda M](#), [Tanaka Y](#), [Matsumoto A](#), [Tanishima Y](#), [Yanaga K](#). Early prediction of complex benign anastomotic stricture after esophagectomy using early postoperative endoscopic findings. *Surg Endosc* 2020(8) : 34 : 3460-9.
- 4) [Yano F](#), [Masuda T](#), [Yuda M](#), [Tanishima Y](#), [Nishikawa K](#), [Fujisaki M](#), [Mitsumori N](#), [Ohtsuka T](#), [Ikegami T](#), [Ohki T](#). Impact and counter measures of COVID-19 nosocomial infection on upper gastrointestinal surgery. *Clin Surg* 2020; 5 : 2965.
- 5) [Yano F](#), [Masuda T](#), [Omura N](#), [Tsuboi K](#), [Hoshino M](#), [Yamamoto SR](#), [Akimoto S](#), [Yanaga K](#). Circumferential Heller myotomy can relieve chest pain in patients with achalasia : a prospective clinical trial. *Esophagus* 2020; 17(4) : 468-76.
- 6) [Tsuboi K](#), [Omura N](#), [Yano F](#), [Hoshino M](#), [Yamamoto SR](#), [Akimoto S](#), [Masuda T](#), [Kashiwagi H](#), [Yanaga K](#). Therapeutic efficacy of laparoscopic Heller-Dor surgery for chest pain in patients with achalasia : a single institutional experience. *Esophagus* 2020; 17(2) : 197-207.
- 7) [Tanishima Y](#), [Nishikawa K](#), [Arakawa Y](#), [Matsumoto A](#), [Yuda M](#), [Tanaka Y](#), [Mitsumori N](#), [Yanaga K](#). Five-year outcomes of chemotherapy with docetaxel, cisplatin, and 5-fluorouracil followed by oesophagectomy in oesophageal cancer. *Anticancer Res* 2020; 40(10) : 5829-35.
- 8) [Tanishima Y](#), [Nishikawa K](#), [Matsumoto A](#), [Yuda M](#), [Tanaka Y](#), [Yano F](#), [Mitsumori N](#), [Yanaga K](#). Comparison of laparoscopic surgery and hand-assisted laparoscopic surgery in esophagectomy : a propensity score-matched analysis. *Asian J Endosc Surg* 2021; 14(1) : 21-7.
- 9) [Hoshino M](#), [Omura N](#), [Yano F](#), [Tsuboi K](#), [Yamamoto SR](#), [Akimoto S](#), [Masuda T](#), [Kashiwagi H](#), [Yanaga K](#). Needlescopic versus conventional laparoscopic Heller-Dor procedure for achalasia : a propensity score-matched analysis. *Surg Today* 2020; 50(7) : 721-5.
- 10) [Hoshino M](#), [Omura N](#), [Yano F](#), [Tsuboi K](#), [Yamamoto SR](#), [Akimoto S](#), [Masuda T](#), [Kashiwagi H](#), [Yanaga K](#). The evaluation of recumbent reflux by multichannel intraluminal impedance pH testing for patients with gastroesophageal reflux disease and sleep disturbance. *Esophagus* 2020; 17(3) : 348-54.
- 11) [Masuda T](#), [Mittal SK](#), [Kovacs B](#), [Csucska M](#), [Bremner RM](#). Simple manometric index for comprehensive esophagogastric junction barrier competency against gastroesophageal reflux. *J Am Coll Surg* 2020; 230(5) : 744-55. e3.
- 12) [Masuda T](#), [Mittal SK](#), [Csucska M](#), [Kovacs B](#), [Walia R](#), [Huang JL](#), [Smith MA](#), [Bremner RM](#). Esophageal aperistalsis and lung transplant : Recovery of peristalsis after transplant is associated with improved long-term outcomes. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2020; 160(6) : 1613-26.
- 13) [Masuda T](#), [Kovacs B](#), [Csucska M](#), [Bremner RM](#), [Mittal SK](#). Pathological implications of swallow-associated transient lower esophageal sphincter elevation. *J Gastrointest Surg* 2020; 24(12) : 2705-13.
- 14) [Takahashi K](#), [Okamura A](#), [Amada E](#), [Otake R](#), [Kozuki R](#), [Toihata T](#), [Imamura Y](#), [Watanabe M](#). Esophagectomy for esophageal cancer in a patient with left pulmonary artery sling. *Ann Surg Oncol* 2020; 27(5) : 1530.
- 15) [Kamada T](#), [Ohdaira H](#), [Takeuchi H](#), [Takahashi J](#), [Marukuchi R](#), [Ito E](#), [Suzuki N](#), [Narihiro S](#), [Hoshimoto S](#), [Yoshida M](#), [Yamanouchi E](#), [Suzuki Y](#). One-stage fluoroscopy-guided laparoscopic transcystic papillary balloon dilation and laparoscopic cholecystectomy in patients with cholecystocholedocholithiasis who previously had undergone gastrectomy for gastric cancer. *Asian J Endosc Surg* 2021; 14(2) : 1-7. Epub 2020 Aug 12.
- 16) [Tomori K](#), [Eto K](#), [Haruki K](#), [Sugano H](#), [Imaizumi Y](#), [Kumamoto T](#), [Takada N](#), [Shimoyama Y](#), [Yanaga K](#). Comparison of strength of anastomosis between four different techniques for colorectal surgery. *Anticancer Res* 2020; 40(4) : 1891-6.
- 17) [Yatabe S](#), [Eto K](#), [Haruki K](#), [Shiba H](#), [Kosuge M](#), [Ohkuma M](#), [Ito D](#), [Takeda Y](#), [Sugano H](#), [Sasaki S](#), [Yanaga K](#). Signification of systemic immune-inflammation index for prediction of prognosis after resect-

- ing in patients with colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 2020 ; 35(8) : 1549-55.
- 18) [Eto K](#), [Kosuge M](#), [Ohkuma M](#), [Ito D](#), [Takeda Y](#), [Yatabe S](#), [Sugano H](#), [Takada N](#), [Kumamoto T](#), [Yanaga K](#). Umbilical defunctioning ileostomy for rectal cancer results in reduced risk for incisional hernia. *Anticancer Res* 2020 ; 40(6) : 3445-51.
 - 19) [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.
 - 20) [Kosuge M](#), [Eto K](#), [Sasaki S](#), [Sugano H](#), [Yatabe S](#), [Takeda Y](#), [Ito D](#), [Ohkuma M](#), [Yanaga K](#). Clinical factors affecting the distal margin in rectal cancer surgery. *Surg Today* 2020 ; 50(7) : 743-8.
 - 21) [Narihiro S](#), [Yoshida M](#), [Ohdaira H](#), [Sato T](#), [Suto D](#), [Hoshimoto S](#), [Suzuki N](#), [Marukuchi R](#), [Kamada T](#), [Takeuchi H](#), [Suzuki Y](#). Effectiveness and safety of tumor site marking with near-infrared fluorescent clips in colorectal laparoscopic surgery: a case series study. *Int J Surg* 2020 ; 80 : 74-8.
 - 22) [Kamada T](#), [Ohdaira H](#), [Takeuchi H](#), [Takahashi J](#), [Marukuchi R](#), [Ito E](#), [Suzuki N](#), [Narihiro S](#), [Hoshimoto S](#), [Yoshida M](#), [Urashima M](#), [Suzuki Y](#). Vertical distance from navel as a risk factor for bowel obstruction associated with feeding jejunostomy after esophagectomy: a retrospective cohort study. *BMC Gastroenterol* 2020 ; 20(1) : 354.
 - 23) [Ryu S](#), [Okamoto A](#), [Nakashima K](#), [Hara K](#), [Ishida K](#), [Ito R](#), [Nakabayashi Y](#), [Eto K](#), [Ikegami T](#). Usefulness of preoperative endoscopic fluorescent clip marking in laparoscopic gastrointestinal surgery. *Anticancer Res* 2020 ; 40(11) : 6517-23.
 - 24) [Ryu S](#), [Ishida K](#), [Okamoto A](#), [Nakashima K](#), [Hara K](#), [Ito R](#), [Nakabayashi Y](#). Laparoscopic fluorescence navigation for left-sided colon and rectal cancer: blood flow evaluation, vessel and ureteral navigation, clip marking and trans-anal tube insertion. *Surg Oncol* 2020 ; 35 : 434-40.
 - 25) [Kamada T](#), [Ohdaira H](#), [Takeuchi H](#), [Takahashi J](#), [Ito E](#), [Suzuki N](#), [Narihiro S](#), [Yoshida M](#), [Yamanouchi E](#), [Suzuki Y](#). New technique for magnetic compression anastomosis without incision for gastrointestinal obstruction. *J Am Coll Surg* 2021 ; 232(2) : 170-7. e2.
 - 26) [Ikegami T](#), [Onda S](#), [Furukawa K](#), [Haruki K](#), [Shirai Y](#), [Gocho T](#). Small-for-size graft, small-for-size syndrome and inflow modulation in living donor liver transplantation. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2020 ; 27(11) : 799-809.
 - 27) [Ikegami T](#), [Furukawa K](#), [Shirai Y](#), [Yasuda J](#), [Gocho T](#). Clinical significance of spontaneous portosystemic shunts in living donor liver transplantation. *Liver Transpl* 2021 ; 27(2) : 301-2.
 - 28) [Fujioka S](#), [Nakashima K](#), [Kitamura H](#), [Takano Y](#), [Misawa T](#), [Kumagai Y](#), [Hata T](#), [Akiba T](#), [Ikegami T](#), [Yanaga K](#). The segment IV approach: a useful method for achieving the critical view of safety during laparoscopic cholecystectomy in patients with anomalous bile duct. *BMC Surg* 2020 ; 20(1) : 214.
 - 29) [Gocho T](#), [Furukawa K](#), [Shiozaki H](#), [Yasuda J](#), [Shirai Y](#), [Ikegami T](#). Effects of donor muscle and sex on graft function in living-donor liver transplantation. *Am J Transplant* 2020 ; 20(12) : 3697-8.
 - 30) [Sakamoto T](#), [Okui N](#), [Suzuki F](#), [Hamura R](#), [Shirai Y](#), [Haruki K](#), [Furukawa K](#), [Ikegami T](#). Daily triglyceride output volume as an early predictor for chyle leak following pancreaticoduodenectomy. *In Vivo* 2021 ; 35(2) : 1271-6.
 - 31) [Hata T](#), [Mise Y](#), [Ono Y](#), [Sato T](#), [Inoue Y](#), [Ito H](#), [Takahashi Y](#), [Yanaga K](#), [Saiura A](#). Multidisciplinary treatment for colorectal liver metastases in elderly patients. *World J Surg Oncol* 2020 ; 18(1) : 173.
 - 32) [Onda S](#), [Futagawa Y](#), [Gocho T](#), [Shiba H](#), [Ishida Y](#), [Okamoto T](#), [Yanaga K](#). A preoperative scoring system to predict carcinoma in patients with gallbladder polyps. *Dig Surg* 2020 ; 37(4) : 275-81.
 - 33) [Onda S](#), [Furukawa K](#), [Shirai Y](#), [Hamura R](#), [Horiuchi T](#), [Yasuda J](#), [Shiozaki H](#), [Gocho T](#), [Shiba H](#), [Ikegami T](#). New classification-oriented treatment strategy for portal vein thrombosis after hepatectomy. *Ann Gastroenterol Surg* 2020 ; 4(6) : 701-9.
 - 34) [Furukawa K](#), [Gocho T](#), [Sakamoto T](#), [Tsunematsu M](#), [Haruki K](#), [Horiuchi T](#), [Shirai Y](#), [Yasuda J](#), [Shiozaki H](#), [Onda S](#), [Shiba H](#), [Sato S](#), [Takahashi H](#), [Ikegami T](#). Intraoperative amylase level of pancreatic juice as a simple predictor of pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy. *Pancreatol*. 2021 ; 21(1) : 299-305.
 - 35) [Fujiwara Y](#), [Haruki K](#), [Hamura H](#), [Horiuchi T](#), [Shirai Y](#), [Furukawa K](#), [Gocho T](#), [Shiba H](#), [Yanaga K](#). A novel prognostic score combining preoperative biliary drainage and inflammatory status for patients with periampullary cancers. *J Gastrointest Surg* 2020 ; 24(4) : 813-20.
 - 36) [Haruki K](#), [Kosumi K](#), [Li P](#), [Arima K](#), [Väyrynen JP](#), [Lau MC](#), [Twombly TS](#), [Hamada T](#), [Glickman JN](#), [Fujiyoshi K](#), [Chen Y](#), [Du C](#), [Guo C](#), [Väyrynen SA](#), [Dias](#)

- Costa A, Song M, Chan AT, Meyerhardt JA, Nishihara R, Fuchs CS, Liu L, Zhang X, Wu K, Giannakis M, Nowak JA, Ogino S. An integrated analysis of lymphocytic reaction, tumour molecular characteristics, and patient survival in colorectal cancer. *Br J Cancer* 2020; 122(9) : 1367-77.
- 37) Haruki K, Kosumi K, Hamada T, Twombly TS, Väyrynen JP, Kim SA, Masugi Y, Qian ZR, Mima K, Baba Y, da Silva A, Borowsky J, Arima K, Fujiyoshi K, Lau MC, Li P, Guo C, Chen Y, Song M, Nowak JA, Nishihara R, Yanaga K, Zhang X, Wu K, Bullman S, Garrett WS, Huttenhower C, Meyerhardt JA, Giannakis M, Chan AT, Fuchs CS, Ogino S. Association of autophagy status with amount of Fusobacterium nucleatum in colorectal cancer. *J Pathol* 2020; 250(4) : 397-408.
- 38) Abe K, Okamoto T, Matsumoto M, Futagawa Y, Yanaga K. Effectiveness of elective surgery in patients with chronic pancreatitis. *JOP* 2020; 21(6) : 164-6.
- 39) Tsunematsu M, Haruki K, Fujiwara Y, Furukawa K, Onda S, Matsumoto M, Gocho T, Shiba H, Yanaga K. Preoperative controlling nutritional status (CONUT) score predicts long-term outcomes in patients with non-B non-C hepatocellular carcinoma after curative hepatic resection. *Langenbecks Arch Surg* 2021; 406(1) : 99-107.
- 40) Taniai T, Haruki K, Hamura R, Fujiwara Y, Furukawa K, Gocho T, Shiba H, Yanaga K. The prognostic significance of C-reactive protein-to-lymphocyte ratio in colorectal liver metastases. *J Surg Res* 2021; 258 : 414-21.
- 41) 小山能徹, 又井一雄, 中瀬古裕一, 山崎哲資. 当院における腹腔鏡下直腸固定術 27 例の検討. *日外科系連会誌* 2020; 45(6) : 699-703.
- 42) 北村博顕, 吉田清哉, 高野裕樹, 畑 太悟, 三澤健之, 藤岡秀一. 【肝胆膵外科手術合併症と IVR】肝胆膵外科手術総論. *日インターベンシヨナルラジオロジー会誌* 2020; 35(2) : 94-104.
- 3) 矢野文章. 手術手技 胸痛を伴うアカラシアに対する食道筋層全周切開法. *手術* 2020; 74(13) : 1901-5.
- 4) 河原秀次郎. 【便秘・下痢-医師必見の Up-to-Date 2020】慢性便秘症の治療 難治性便秘に対する外科的治療. *内科* 2020; 26(1) : 103-5.
- 5) 衛藤 謙, 小菅 誠, 友利賢太, 谷田部沙織, 大熊 誠尚, 矢永勝彦. 【大腸外科手術におけるトラブルシューティング】消化管縫合・吻合 縫合不全を防ぐ端々三角吻合の工夫とトラブルシューティング. *手術* 2020; 74(8) : 1197-201.
- 6) 竹内奈那, 河原秀次郎, 江藤誠一郎, 松本 倫, 平林 剛, 小村伸朗. 当院の成人膈ヘルニアに対する治療成績の検討. *臨床外科* 2020; 75(6) : 747-50.
- 7) 河原秀次郎. 【大腸癌術前治療 up-to-date】大腸癌術前治療の現状. *日本大腸肛門病会誌* 2020; 73(10) : 401-3.
- 8) 衛藤 謙, 武田泰裕, 小菅 誠, 根木 快, 菅野 宏, 池上 徹. 【内視鏡外科手術に必要な局所解剖-結腸・直腸】腹腔鏡下 S 状結腸切除術に必要な局所解剖. *手術* 2020; 74(13) : 1821-27.
- 9) 竹内奈那, 河原秀次郎, 江藤誠一郎, 松本 倫, 平林 剛, 小村伸朗. 当院の成人膈ヘルニアに対する治療成績の検討. *臨外* 2020; 75(6) : 747-50.
- 10) 小山能徹, 又井一雄, 中瀬古裕一, 山崎哲資. 当院における腹腔鏡下直腸固定術 27 例の検討. *日外科系連会誌* 2020; 45(6) : 699-703.
- 11) 池上 徹, 恩田真二, 古川賢英, 安田淳吾, 塩崎弘憲, 春木孝一郎, 白井祥睦, 羽村凌雅, 後町武志. 消化器外科手術アトラス 腹腔鏡下肝拡大左葉+尾状葉切除術. *消外* 2021; 44(2) : 125-34

Ⅲ. 症例報告

Ⅱ. 総 説

- 1) 三森教雄. Ⅲ. 消化管疾患 B. 胃・十二指腸 6. 消化性潰瘍の合併症 b. 外科的治療. 小池和彦, 山本博徳, 瀬戸泰之編. *消化器疾患最新の治療 2021-2022*. 東京: 南江堂, 2021. p.116-7.
- 2) 小村伸朗, 矢野文章, 坪井一人, 増田隆洋, 矢永勝彦. 【消化管症候群(第3版)-その他の消化管疾患を含めて-】食道 胃切除後の逆流性食道炎. *日臨* 2020; 別冊消化管症候群Ⅱ : 31-5.
- 1) Tsuboi K, Yano F, Omura N, Misawa T, Kashiwagi H. Reduced-port surgery with the cowboy technique for a gastric submucosal tumor. *Asian J Endosc Surg* 2021; 14(1) : 154-7
- 2) Yamashita R, Takahashi N, Tsuboi K, Mitsumori N, Kashiwagi H, Yanaga K. Impact of truncal vagotomy on complicated peptic ulcer after distal gastrectomy with reconstruction by jejunal pouch interposition. *Surg Case Rep* 2020; 6(1) : 123.
- 3) 秋元俊亮, 矢野文章, 西川勝則, 谷島雄一郎, 三森教雄, 矢永勝彦. 横隔膜上食道憩室に対して腹臥位で胸腔鏡下食道憩室切除術を施行した1例. *日内視鏡外会誌* 2020; 25(3) : 184-9.
- 4) 宇野耕平, 吉永和史, 栗原英明, 矢永勝彦. 食道穿孔が疑われた Zenker 憩室内異物(義歯)の1例. *日臨外会誌* 2020; 81(7) : 70-4.
- 5) 宇野耕平, 吉永和史, 栗原英明, 矢永勝彦. 偶発的

- に診断された認知症高齢者の press through package (PTP) 誤飲による食道潰瘍の1例. 外科 2020 ; 82(10) : 1064-6.
- 6) 石川佳孝, 後藤圭佑, 野尻卓也, 鈴木旦磨, 矢永勝彦. 腹壁癒痕ヘルニア修復術13年後に腸管穿通で発症した腹壁膿瘍合併メッシュ感染の1例. 日消外会誌 2020 ; 53(5) : 442-8.
- 7) 小林毅大, 増田隆洋, 藤崎宗春, 三森教雄, 池上 徹. 虫垂自体が絞扼帯となり生じた絞扼性腸閉塞の1例. 日腹部救急医学会誌 2021 ; 41(3) : 205-8.
- 8) 福島尚子, 矢野文章, 秋元俊亮, 三森教雄, 小村伸朗, 池上 徹. 25歳難治性十二指腸潰瘍狭窄の1例. 日臨外会誌 2020 ; 81(9) : 1786-91.
- 9) 福島尚子, 青木寛明, 河野修三, 小川匡市, 矢永勝彦. 胃癌術後合併症に対しW-ED[®]tubeが有用であった4症例. 外科と代謝・栄 2020 ; 54(6) : 266-71.
- 10) Kamada T, Yoshida M, Ohdaira H, Hoshimoto S, Narihiro S, Suzuki N, Marukuchi R, Takeuchi H, Suzuki Y. PINPOINT[®] can be used for photodynamic diagnosis based on 5-aminolevulinic acid-induced protoporphyrinIX in gastric cancer surgery: report of a case. Int J Surg Case Rep 2020 ; 69 : 5-9.
- 11) Narihiro S, Yoshida M, Ohdaira H, Takeuchi H, Kamada T, Marukuchi R, Suzuki N, Hoshimoto S, Sato T, Suzuki Y. Near-infrared fluorescent clip guided gastrectomy: report of 2 cases (case reports). Ann Med Surg (Lond) 2020 ; 55 : 49-52.
- 12) Kamada T, Ohdaira H, Hoshimoto S, Narihiro S, Suzuki N, Marukuchi R, Takeuchi H, Yoshida M, Yamanouchi E, Suzuki Y. Fluoroscopic balloon dilation for early jejunojejunostomy obstruction after gastrectomy with roux-en-Y reconstruction: a case series of three patients. Surg Case Rep 2020 ; 6(1) : 108.
- 13) Kamada T, Onda S, Takano Y, Sakamoto T, Kikuchi R, Yanaga K. Multiple liver metastases of pulmonary carcinoid successfully treated by two-stage hepatectomy combined with embolization of portal vein branches: report of a case. Int J Surg Case Rep 2020 ; 71 : 319-22.
- 14) Kodera K, Eto S, Fukasawa N, Kai W, Matsumoto T, Hirabayashi T, Kawahara H, Omura N. Laparoscopic resection of a neuroendocrine tumor that almost fully replaced tailgut cysts: a case report. Surg Case Rep 2020 ; 6(1) : 269-75.
- 15) Kamada T, Ohdaira H, Takeuchi H, Takahashi J, Marukuchi R, Suzuki N, Narihiro S, Hoshimoto S, Yoshida M, Yamanouchi E, Suzuki Y. Magnetic compression anastomosis for non-anastomotic stenosis of the proximal jejunum after total gastrectomy with Roux-en-Y reconstruction: a case report. Surg Case Rep 2020 ; 6(1) : 167.
- 16) Kamada T, Ohdaira H, Yamanouchi E, Suzuki Y. One-stage fluoroscopic-guided laparoscopic transcystic papillary balloon dilation and laparoscopic cholecystectomy for the treatment of choledocholithiasis after Roux-en-Y reconstruction. BMJ Case Rep 2020 ; 13(7) : e234654.
- 17) Kamada T, Yoshida M, Takeuchi H, Narihiro S, Ohdaira H, Suzuki Y. A new method of sentinel node mapping for early gastric cancer using a fluorescent laparoscope that can adjust the intensity of excitation light and quantify the intensity of indocyanine green fluorescence: report of a case. Int J Surg Case Rep 2020 ; 73 : 248-52.
- 18) Kamada T, Yoshida M, Suzuki N, Takeuchi H, Takahashi J, Marukuchi R, Narihiro S, Ohdaira H, Suzuki Y. Introduction of VISIONSENSE[®] for indocyanine green fluorescence-guided parathyroidectomy: report of a case. Int J Surg Case Rep 2020 ; 75 : 418-21.
- 19) Kamada T, Ishiguro H, Okada S, Takeuchi H, Takahashi J, Nakashima K, Nakaseko Y, Suzuki N, Ohdaira H, Suzuki Y. Pembrolizumab plus platinum-based chemotherapy for unfavorable cancer of unknown primary site: case report. Ann Med Surg (Lond) 2020 ; 60 : 31-5.
- 20) 成廣哲史, 大平寛典, 星本相淳, 鈴木 裕. 出血を契機に発見された大腸 mixed adenoneuroendocrine carcinoma. Gastroenterol Endosc 2020 ; 62(3) : 345-50.
- 21) 高田直樹, 渡部通章, 高野裕太, 大熊誠尚, 矢永勝彦. リンパ節転移を伴った胃 GIST の1例. 日外科系連会誌 2020 ; 45(1) : 14-20.
- 22) Furukawa K, Shiba H, Shirai Y, Nagata Y, Saruta M, Yanaga K. Splenic artery pseudoaneurysm following chemotherapy in a patient with pancreatic cancer: a case report. Clin J Gastroenterol 2020 ; 13(5) : 969-72.
- 23) Nakaseko Y, Haruki K, Neki K, Hashizume R, Eto K, Yanaga K. Laparoscopy-Assisted Repair for Intersigmoid Hernia. Case Rep Gastroenterol 2020 ; 14(3) : 675-82.
- 24) Nakashima K, Misawa T, Kumagai Y, Kitamura H, Fujioka S, Yanaga K. Resection of liver metastasis from submandibular gland carcinoma five years after the primary operation: a case. Ann Med Surg (Lond) 2021 ; 62 : 373-6.
- 25) Hamura R, Haruki K, Iwase R, Furukawa K, Shirai

Y, Onda S, Gocho T, Ikegami T. Ischemic small bowel perforation caused by cholesterol crystal embolism following transcatheter arterial chemoembolization for recurrent hepatocellular carcinoma: a case report. *Surg Case Rep* 2021; 7(1): 45.

- 26) Yanagaki M, Shiba H, Hagiwara S, Hoshino M, Sakuda H, Furukawa Y, Yanaga K. A successfully treated case of Lemmel syndrome with pancreaticobiliary maljunction: a case report. *Int J Surg Case Rep* 2020; 72: 560-3.
- 27) 柳垣 充, 恩田真二, 羽村凌雅, 堀内 堯, 白井祥陸, 春木孝一郎, 古川賢英, 塩崎弘憲, 後町武志, 池上 徹. 先天性胆道拡張症の経過観察中に胆管癌を発生した1例. *日外科系連会誌* 2020; 45(6): 836-41.
- 28) 柳垣 充, 田部井功, 萩原 慎, 星野真人, 佐久田 齊, 古川良幸. 腺腫様甲状腺腫に合併し, 術前診断に苦慮した縦隔内迷入甲状腺腫の一例. *日外科系連会誌* 2020; 45(6): 704-9.

IV. 著 書

- 1) 河原秀次郎. 高度な便秘に対する外科的治療. 日比紀文, 鈴木秀和監修. 実地臨床で役立つ便秘診療マニュアル. 令和版. 東京:協和企画, 2020. p.38-41.
- 2) 藤岡秀一, 北村博顕, 矢永勝彦. II. 困難例〜いわゆる difficult gallbladder とは〜 2. 慢性胆嚢炎, 萎縮胆嚢. 森 俊幸, 梅澤昭子編. ラバコレを究める: 技術認定を目指す標準手技, 困難例を制すBailout手技. 東京:南江堂, 2020. p.35-43.

V. 研究費

- 1) 増田隆洋. 胃食道逆流防止術による咽頭インピーダンス pH の変化. 東京慈恵会医科大学研究奨励費 (一般・若手). 2020 年度.
- 2) 増田隆洋. ボノプラザン抵抗性逆流症状を有する患者の酸分泌状態の評価. 臨床薬理研究振興財団 2020 年度 (第 45 回) 研究奨励金. 2020 年度.
- 3) 武田泰裕. 高精度度肛門内圧検査器を用いた直腸癌および肛門疾患手術後の直腸肛門機能の評価. 科学研究費助成事業・若手研究. 2018~2020 年度.
- 4) 下山雄也. 大腸癌における細胞内キナーゼの細胞外放出機構の解析とその意義の解明. 東京慈恵会医科大学大学院研究助成金. 2020 年度.
- 5) 池上 徹. 肝細胞癌の発育進展に於けるオートファジー・マイトファジーの役割と分子機序の解明. 科学研究費助成事業・基盤研究 (C). 2018~2020 年度.
- 6) 池上 徹. 膵癌ライソゾーム機構の分子機序と革新的治療の開発. 上原記念生命科学財団研究助成金. 2020 年度.

VII. 賞

- 1) 小村伸朗. ポスター優秀演題賞. 第 28 回日本消化器関連学会週間 (JDDW 2020 KOBE). アカラシアの病態ならびに治療成績に及ぼす Integrated Relaxation Pressure の影響. 2020 年 11 月.
- 2) 秋元俊亮. 若手奨励賞. 第 28 回日本消化器関連学会週間 (JDDW 2020 KOBE). Type III アカラシアに対する腹腔鏡下 Heller-Dor 手術と POEM の治療成績. 2020 年 11 月.
- 3) 秋元俊亮. Young Investigator's Award (サージカルフォーラム). 第 120 回日本外科学会定期学術集会. 食道内圧検査によるタイプ別食道アカラシアの腹腔鏡下 Heller-Dor 手術の治療成績. 2020 年 8 月.
- 4) 諏訪勝仁. Top Downloaded Paper 2018-2019. Wiley. Suwa K, Okamoto T, Yanaga K. Is fascial defect closure with intraperitoneal onlay mesh superior to standard intraperitoneal onlay mesh for laparoscopic repair of large incisional hernia? *Asian J Endosc Surg* 2018; 11(4): 378-84. 2020 年 5 月.
- 5) 羽村凌雅. 研究奨励賞. 日本消化器癌発生学会. 膵癌におけるライソゾーム機構の分子機序解明と革新的治療の開発. 2020 年 11 月.
- 6) 定兼伊吹. 研修医 Award. 第 82 回日本臨床外科学会総会. 膵癌に対する術前化学療法後に生じた脾仮性動脈瘤の 1 切除例. 2020 年 10 月.

VIII. その他

- 1) Takahashi N. (Oral) Use of near infrared technology in gastric cancer: CLEAN-NET with sentinel node biopsy 19th Annual Surgery of the Foregut Symposium. Florida, 2020 Feb.
- 2) 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 (ASC). Orlando, 2020 Feb.
- 3) Ikegami T. (Opening Remarks) Management of PVT in LDL. 2020 International Living Donor Liver Transplantation Hybrid Symposium. Kaoshung, Dec.
- 4) Fujiwara Y, Torphy RJ, Oba A, Schulick RD, Del Chiaro M. (Oral) Neoadjuvant radiotherapy for advanced T-stage pancreatic cancer is a risk factor of perioperative transfusion after elective pancreatic resection; a NSQIP analysis. American College of Surgeons (ACS) Clinical Congress 2020. Virtual, Oct.
- 5) Yanagaki M, Shirai Y, Hamura R, Taniai T, Shimada Y, Horiuchi T, Takada N, Saito N, Ohashi T, Ikegami T. (Oral) Functional analysis of sphingolipid

metabolism-related cell apoptosis in pancreatic cancer cells. American College of Surgeons (ACS) Clinical Congress 2020. Virtual, Oct.

- 6) Yanagaki M, Shirai Y, Taniai T, Hamura R, Horiuchi T, Saito N, Yasuda J, Furukawa K, Shiozaki H, Onda S, Gocho T, Shiba H, Ishida Y, Ikegami T. (Oral) High FIB-4 index predicts poor prognosis in alcoholic drinkers with hepatocellular carcinoma. 14th World Congress of the International Hepato-Pancreato-Biliary Association (IHPBA). Virtual, Nov.
- 7) 秋元俊亮, 矢永勝彦, 矢野文章, 小村伸朗, 坪井一人, 星野真人, 山本世怜, 増田隆洋, 坂下裕紀, 福島尚子, 三森教雄, 柏木秀幸, 大木隆生. (サージカルフォーラム 97: 上部 手術手技-1) 食道内圧検査によるタイプ別食道アカラシアの腹腔鏡下 Heller-Dor 手術の治療成績 (Young Investigator's Award). 第 120 回日本外科学会定期学術集会. 横浜, 8 月. (Web 開催)
- 8) 小村伸朗, 矢野文章, 坪井一人, 星野真人, 秋元俊亮, 増田隆洋, 坂下裕紀, 福島尚子, 河原秀次郎, 柏木秀幸. (デジタルポスター) アカラシアの病態ならびに治療成績に及ぼす Integrated Relaxation Pressure 値の影響 (優秀演題賞). 第 28 回日本消化器関連学会週間 (JDDW 2020 KOBE). 神戸, 11 月.
- 9) 秋元俊亮, 矢野文章, 小村伸朗, 坪井一人, 星野真人, 山本世怜, 増田隆洋, 坂下裕紀, 福島尚子, 矢永勝彦. (デジタルポスター) Type III アカラシアに対する腹腔鏡下 Heller-Dor 手術と POEM の治療成績 (若手奨励賞). 第 28 回日本消化器関連学会週間 (JDDW 2020 KOBE). 神戸, 11 月.
- 10) 羽村凌雅, 安田淳吾, 堀内 堯, 白井祥陸, 古川賢英, 塩崎弘憲, 恩田真二, 後町武志, 池上 徹. (シンポジウム 6: 腹腔感染症の現状と治療戦略) 集学的治療による膵頭十二指腸切除術後の腹腔内感染症に対する取り組み. 第 33 回日本外科感染症学会総会学術集会. 東京, 11 月. (Web 形式)

外科学講座

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
臨床専任教授:	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
講師:	塩谷 尚志	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) 自然気胸胸腔鏡下手術でのポリグリコール酸シートと胸膜擦過の再発防止の意義に関する研究

自然気胸に対する手術は自動縫合器による胸腔鏡下ブラ切除術が主流である。しかし胸腔鏡下ブラ切除術の術後再発率は10~20%と報告されていて, 必ずしも低くない。その原因は自動縫合器による切除断端近傍に発生する新生ブラの破裂によると考えられる。自然気胸術後の再発予防のため, 本邦では主にポリグリコール酸シートによる臓側胸膜補強, 北米では主に壁側胸膜擦過による壁側胸膜補強が行われている。前者は臓側胸膜補強によりブラの新生および自然気胸の再発を予防するという考え, また後者は壁側胸膜と臓側胸膜との癒着によるという考えに基づいている。しかしそれぞれの方法の優劣は明らかにされていない。自然気胸手術の際に, ブラ切除後にポリグリコール酸シートの使用または壁側胸膜の擦過, の2手法をランダム化し附属病院においてオール慈恵で研究を行う。

3) 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した。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) 急性肺障害に対する ECMO 動物モデルの作成と新規治療法の開発

AMEDの支援を受け, 代表研究者として, 上記研究を行っている。COVID-19等による急性肺障害に対する治療法が世界的に重要になっている。ECMOの使用が急性肺障害に対して臨床的には行われているが, その予後やECMOに追加する治療法の開発は出来ていない。我々はECMOの動物モデルを新規に作成し, 急性肺障害モデルを作成し, サイトカイン吸着や気管内への薬剤投与等の新規治療法を開発している。

2) 肺移植後拒絶反応の研究

肺移植は重症呼吸不全疾患に対する唯一の根本的治療であり, 今後日本での一層の普及が期待されている。移植肺機能不全は肺移植患者の約20%に発症する重篤な急性期合併症であるのみならず長期予後の規定因子となるBronchiolitis obliteransとの関連も報告されている。多くの治療法が研究されてきたものの有効性は示されておらず, ブレークスルーが求められている。共同開発した高分子化合物である人工ガス運搬体を一酸化炭素のキャリアーとしてレシピエントに投与することにより, 安全な方法で肺移植後拒絶反応の抑制が可能か検討している。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。

3) 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

1) Oligometastases (少数転移) を有する乳癌患者に対する治療戦略の構築

腫瘍・血液内科と共同で, 転移臓器, 転移巣の個数, および大きさでOMBCを定義し, 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う

ている。薬物療法に、局所治療（手術、放射線療法）を組み合わせ、治療効果を検討する。

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

センチネルリンパ節生検で転移を認めた場合でも、一定の条件を満たせば腋窩郭清を省略しても予後は同等と報告された。非郭清群の経過を後方視的に他施設共同で観察研究をしている。

3) 乳房再建の安全性の検討

乳がん患者に対して人工物による乳房再建術が保険収載され、乳房再建を選択する患者増えている。術前化学療法の導入、乳輪乳頭温存乳房切除術など乳房切除術式や再建方法が多彩ある一方で、局所再発のリスクも危ぶまれる。乳房再建術の安全性と予後を検討し、局所・遠隔再発に関連する因子の検討を他施設共同で、乳癌学会の班研究として行っている。

4) 分化型甲状腺癌を対象としたレンバチニブの治療効果探索のためのコホート研究 (COLLECT 試験)

分化型甲状腺癌は予後良好なことが多いが、局所進行もしくは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し検証を進めている。

5) 内視鏡下甲状腺・副甲状腺手術の導入

腺外浸潤・リンパ節転移が疑われない甲状腺乳頭癌、腫瘍径が50mm以下の甲状腺濾胞性腫瘍、甲状腺良性腫瘍、また、原発性副甲状腺機能亢進症に対して、内視鏡を用いた甲状腺・副甲状腺手術を導入している。創は小さく、また前胸部となるため、整容性が高い。整容性、安全性、根治性を維持した新たな手術法として治療成績を評価していく。

6) 近赤外線放射により励起される副甲状腺腫瘍発光物質の解明とそれを利用した手術方法の確立。

2. 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) 乳がん細胞微細石灰化形成過程の解明

マンモグラフィーで検出する微細石灰化とHER2発現、TIL（腫瘍浸潤リンパ球）との関連を認める。その石灰化の形成過程をin vitroにて解明している。

3) 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。

4) 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・改善」

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

臨床研究、基礎研究ともに倫理委員会を経由後、実行している。論文作成、学会報告もなされている。内視鏡下甲状腺・副甲状腺手術：順調に症例を増やしている。

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。

研究業績

I. 原著論文

1) Ohtsuka T. Importance of ground-glass opacity in long-term survivors of lung adenocarcinoma: a leopard cannot change its spots. *Ann Surg Oncol* 2021; 28(1): 14-5.

2) Nakada T, Shirai S, Oya Y, Takahashi Y, Sakakura N, Ohtsuka T, Kuroda H. Four hours postoperative mobilization is feasible after thoracoscopic anatomical pul-

- monary resection. *World J Surg* 2021 ; 45(2) : 631-7.
- 3) [Nakada T](#), [Shirai S](#), [Oya Y](#), [Takahashi Y](#), [Sakakura N](#), [Ohtsuka T](#), [Kuroda H](#). The impact of same-day chest drain removal on pulmonary function after thoracoscopic lobectomy. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2021 ; 69(4) : 690-6. Epub 2020 Oct 29.
 - 4) [Mori S](#), [Noda Y](#), [Shibazaki T](#), [Kato D](#), [Matsudaira H](#), [Hirano J](#), [Ohtsuka T](#). Definitive lobectomy without frozen section analysis is a treatment option for large or deep nodules selected carefully with clinical diagnosis of malignancy. *Thorac Cancer* 2020 ; 11(7) : 1996-2004.
 - 5) [Mori S](#), [Shibazaki T](#), [Harada E](#), [Shigemori R](#), [Kato D](#), [Matsudaira H](#), [Hirano J](#), [Ohtsuka T](#). Complete pleural symphysis is predicted by a blunted costophrenic angle. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2021 ; 69(3) : 497-503.
 - 6) [Hosaka Y](#), [Araya J](#), [Fujita Y](#), [Kadota T](#), [Tsubouchi K](#), [Yoshida M](#), [Minagawa S](#), [Hara H](#), [Kawamoto H](#), [Watanabe N](#), [Ito A](#), [Ichikawa A](#), [Saito N](#), [Okuda K](#), [Watanabe J](#), [Takekoshi D](#), [Utsumi H](#), [Hashimoto M](#), [Wakui H](#), [Ito S](#), [Numata T](#), [Mori S](#), [Matsudaira H](#), [Hirano J](#), [Ohtsuka T](#), [Nakayama K](#), [Kuвано K](#). Chaperone-mediated autophagy suppresses apoptosis via regulation of the unfolded protein response during chronic obstructive pulmonary disease pathogenesis. *J Immunol* 2020 ; 205(5) : 1256-67.
 - 7) [Suda K](#), [Mitsudomi T](#), [Shintani Y](#), [Okami J](#), [Ito H](#), [Ohtsuka T](#), [Toyooka S](#), [Mori T](#), [Watanabe SI](#), [Asamura H](#), [Chida M](#), [Date H](#), [Endo S](#), [Nagayasu T](#), [Nakanishi R](#), [Miyaoka E](#), [Okumura M](#), [Yoshino I](#); Japanese Joint Committee of Lung Cancer Registry. Clinical impacts of EGFR mutation status: analysis of 5,780 surgically resected lung cancer cases. *Ann Thorac Surg* 2021 ; 111(1) : 269-76.
 - 8) [Shintani Y](#), [Okami J](#), [Ito H](#), [Ohtsuka T](#), [Toyooka S](#), [Mori T](#), [Watanabe SI](#), [Asamura H](#), [Chida M](#), [Date H](#), [Endo S](#), [Nagayasu T](#), [Nakanishi R](#), [Miyaoka E](#), [Okumura M](#), [Yoshino I](#); Japanese Joint Committee of Lung Cancer Registry. Clinical features and outcomes of patients with stage I multiple primary lung cancers. *Cancer Sci* 2021 ; 112(5) : 1924-35. Epub 2021 Mar 9.
 - 9) [Fukumoto K](#), [Mori S](#), [Shintani Y](#), [Okami J](#), [Ito H](#), [Ohtsuka T](#), [Toyooka S](#), [Mori T](#), [Watanabe SI](#), [Asamura H](#), [Chida M](#), [Date H](#), [Endo S](#), [Nagayasu T](#), [Nakanishi R](#), [Miyaoka E](#), [Okumura M](#), [Yoshino I](#); Japanese Joint Committee of Lung Cancer Registry. Impact of the preoperative body mass index on the postoperative outcomes in patients with completely resected non-small cell lung cancer: a retrospective analysis of 16,503 cases in a Japanese lung cancer registry study. *Lung Cancer* 2020 ; 149 : 120-9.
 - 10) [Fujimoto S](#), [Saito K](#), [Matsubayashi S](#), [Sato A](#), [Yamada M](#), [Yamanaka Y](#), [Fujisaki I](#), [Odashima K](#), [Seki A](#), [Kazuyori T](#), [Seki Y](#), [Takeda H](#), [Ishikawa T](#), [Inagaki T](#), [Sato S](#), [Kuвано K](#). Clinical utility of thoracoscopy in elderly tuberculous pleurisy patients under local anesthesia. *J Infect Chemother* 2021 ; 27(1) : 40-4.
 - 11) [Kawase K](#), [Yamashita H](#), [Iwase H](#), [Akashi-Tanaka S](#), [Iijima K](#), [Ishida T](#), [Takeishi Y](#), [Tanaka F](#), [Doihara H](#), [Nakano S](#), [Yamauchi H](#), [Masuda S](#). Current conditions and issues of physicians and working conditions at institutions accredited by the Japanese Breast Cancer Society. *Breast Cancer* 2020 ; 27(2) : 159-65.
 - 12) [Tabei I](#), [Fuke A](#), [Fushimi A](#), [Takeyama H](#). Determination of the optimum excitation wavelength for the parathyroid gland using a near-infrared camera. *Front Surg* 21 ; 7 : 619859.
 - 13) [Nogi H](#), [Shioya H](#), [Toriumi Y](#), [Tomita S](#), [Nagasaki E](#), [Takeyama H](#). Impact of immediate breast reconstruction after mastectomy on the short- and long-term outcomes of patients receiving neoadjuvant chemotherapy. *Journal of Surgery and Insights* 2020 ; 2(3) : Epub 2020 Aug 6.
 - 14) [Nogi H](#), [Kamio M](#), [Toriumi Y](#), [Nagasaki E](#), [Suzuki M](#), [Takeyama H](#). Strong impact of pathological node-negative on long-term overall survival of patients with triple-negative breast cancer receiving neoadjuvant chemotherapy. *Mol Clin Oncol* 2021 ; 14(5) : 99. Epub 2021 Mar 13.
 - 15) [Fushimi A](#), [Takeyama H](#), [Tachibana T](#), [Manome Y](#). Osteogenic cocktail induces calcifications in human breast cancer cell line via placental alkaline phosphatase expression. *Sci Rep* 2020 ; 10(1) : 12669.
 - 16) [Fushimi A](#), [Kudo R](#), [Takeyama H](#). Do decreased breast microcalcifications after neoadjuvant chemotherapy predict pathologic complete response? *Clin Breast Cancer* 2020 ; 20(1) : e82-8.
 - 17) [Fushimi A](#), [Tabei I](#), [Fuke A](#), [Okamoto T](#), [Takeyama H](#). High-dose toremifene as a promising candidate therapy for hormone receptor-positive metastatic breast cancer with secondary resistance to aromatase inhibitors. *Int J Breast Cancer* 2020 ; 2020 : 7156574.
 - 18) [Yasumizu Y](#), [Rajabi H](#), [Jin C](#), [Hata T](#), [Pitroda S](#), [Long MD](#), [Hagiwara M](#), [Li W](#), [Hu Q](#), [Liu S](#), [Yamashita N](#), [Fushimi A](#), [Kui L](#), [Samur M](#), [Yamamoto M](#), [Zhang](#)

- Y, Zhang N, Hong D, Maeda T, Kosaka T, Wong KK, Oya M, Kufe D. MUC1-C regulates lineage plasticity driving progression to neuroendocrine prostate cancer. *Nat Commun* 2020; 11(1) : 338.
- 19) Li W, Zhang N, Jin C, Long MD, Rajabi H, Yasumizu Y, Fushimi A, Yamashita N, Hagiwara M, Zheng R, Wang J, Kui L, Singh H, Kharbanda S, Hu Q, Liu S, Kufe D. MUC1-C drives stemness in progression of colitis to colorectal cancer. *JCI Insight* 2020; 5(12) : e137112.
- 20) Tansriratanawong K, Tabei I, Ishikawa H, Ohyama A, Toyomura J, Sato S. Characterization and comparative DNA methylation profiling of four adipogenic genes in adipose-derived stem cells and dedifferentiated fat cells from aging subjects. *Hum Cell* 2020; 33(4) : 974-89.
- 21) Sugitani I, Ito Y, Takeuchi D, Nakayama H, Masaki C, Shindo H, Teshima M, Horiguchi K, Yoshida Y, Kanai T, Hirokawa M, Y Hames K, Tabei I, Miyauchi A. Indications and strategy for active surveillance of adult low-risk papillary thyroid microcarcinoma: consensus statements from the Japan Association of Endocrine Surgery Task Force on Management for Papillary Thyroid Microcarcinoma. *Thyroid* 2021; 31(2) : 183-92.
- 22) 浅野久敏, 荒川智嗣, 加藤大喜, 柴崎隆正, 森 彰平, 大塚 崇. 胃癌術後孤立性肺転移の1切除例. *日呼外会誌* 2020; 34(5) : 306-10.

II. 総 説

- 1) Shimoda M, Ohtsuka T, Okada Y, Kanai Y. Stromal metalloproteinases: crucial contributors to the tumor microenvironment. *Pathol Int* 2021; 71(1) : 1-14.

III. 症例報告

- 1) Tsukamoto Y, Nakada T, Fukushima S, Yabe M, Toya N, Akiba T, Ohtsuka T, Ohki T. Covered stent of the left common carotid and subclavian arteries assist the invasive tumor resection. *Case Rep Pulmonol* 2020; 2020 : 8882080.
- 2) Oh M, Mori S, Noda Y, Kato D, Ohtsuka T. Effective exchange to a larger size catheter for a lung abscess with initial percutaneous drainage failure: a case report. *Surg Case Rep* 2020; 6(1) : 64.
- 3) Shiomi S, Mori S, Shigemori R, Matsudaira H, Ohtsuka T. Avoidance of circulatory collapse by preoperative percutaneous drainage of tumor contents for a giant mediastinal mature cystic teratoma. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2021; 69(2) : 401-4.

- 4) Fuke A, Tabei I, Okamoto T, Takeyama H. Complete remission from peritoneal metastasis of recurrent breast cancer by endocrine therapy: a case report. *Surg Case Rep* 2020; 6(1) : 313.
- 5) Sekine C, Kawase K, Yoshida K. Sentinel lymph node biopsy of primary apocrine sweat gland carcinoma of the axilla: a case report and review of the literature. *Int J Surg Case Rep* 2020; 77 : 122-5.
- 6) Ishikawa Y, Tabei I, Fushimi A, Fuke A, Sekine C, Okamoto T, Takeyama H. Male breast metastasis of ureteral cancer: a case report. *Surg Case Rep* 2020; 6 : 58.
- 7) 塚本 遥, 尾高 真, 仲田健男, 矢部三男, 秋葉直志, 大塚 崇. 右胸壁巨大神経鞘腫切除後に乳糜胸を来した1例. *日呼外会誌* 2020; 34(7) : 711-6.

IV. 著 書

- 1) 松井琢哉, 仲田健男, 黒田浩章. 臓器圧排法 04: 肺. 宮澤光男編. 内視鏡外科手術役立つテクニック 100. 東京: 医学書院. 2020. p.120-1.

V. 研究費

- 1) 大塚 崇. ラットのVV-ECMO モデルを利用した COVID19 による ARDS に対する新たな治療戦略の開発. AMED・ウイルス等感染症対策技術開発事業 2020~2021 年度.
- 2) 大塚 崇. 高齢者続発性気胸の胸腔鏡下手術でのポリグリコール酸シートと壁側胸膜擦過による再発防止の研究. 令和2年度(第47回)公益財団法人和証券ヘルス財団調査研究助成. 2020 年度.
- 3) 大塚 崇. 一酸化炭素と肺由来間葉系細胞による肺移植後拒絶反応軽減の基礎的研究. 2020 年度東京慈恵会医科大学研究奨励費. 2020 年度. (辞退)
- 4) 森 彰平. 重症肺炎に対するVV-ECMO サポート下でのサイトカイン吸着追加の効果の検討. 2020 年度(第26回)公益信託外科学研究助成基金・研究助成. 2020 年度.

VIII. その他

- 1) 大塚 崇, 原田愛倫子, 重盛林太郎, 加藤大喜, 柴崎隆正, 森 彰平, 松平秀樹, 平野 純. (一般演題(口演) 56: その他/手術における工夫) 進行胸部悪性腫瘍手術での体外循環利用の準備と工夫. 第61回日本肺癌学会学術集会. 岡山, 11月.
- 2) 森 彰平, 重盛林太郎, 野田祐基, 加藤大喜, 柴崎隆正, 松平秀樹, 平野 純, 大塚 崇. (要望ビデオ4: トラブルシューティング) 左上葉切除時のA3基部からの出血に対するトラブルシューティング: 肺動脈中 枢側確保の pitfall. 第37回日本呼吸器外科学会学術

集会. 東京, 9月. (Web開催)

- 3) 柴崎隆正, 森 彰平, 重盛林太郎, 野田祐基, 加藤大喜, 松平秀樹, 平野 純, 大塚 崇, 大木隆生. (デジタルポスター175: 肺 診断 術前評価) 肺葉切除後の呼吸機能の予測: 体積換算法と亜区域法. 第120回日本外科学会定期学術集会. 横浜, 8月. (Web開催)
- 4) 加藤大喜, 橋本浩平, 森 彰平, 重盛林太郎, 野田祐基, 柴崎隆正, 松平秀樹, 平野 純, 大塚 崇, 藤井 豊. (ミニオーラル23: 基礎研究) ラット venovenous extracorporeal membrane oxygenation (VV-ECMO)モデル. 第37回日本呼吸器外科学会学術集会. 東京, 9月. (Web開催)
- 5) 野田祐基, 松平秀樹, 榎 太郎, 塩見怜子, 重盛林太郎, 加藤大喜, 柴崎隆正, 森 彰平, 平野 純, 大塚 崇. (一般口演21: 肺癌-周術期治療) 肺癌術後感染性合併症の発症予測として各種予後予測因子は有用か. 第37回日本呼吸器外科学会学術集会. 東京, 9月. (Web開催)
- 6) Takeyama H, Kazama T, Kinoshita S. Application of cryotherapy for the accidental discovery breast cancer: letter to the editor. Clin Surg 2020; 5: 2780.
- 7) 川瀬和美, 野村恭子, 田口智章, 野村幸世, 明石定子, 小川朋子, 柴崎郁子, 島田光生, 竹下恵美子, 富澤康子, 花崎和弘, 葉梨智子, 山内英子, 山下啓子, 中村清吾. (第120回企画 Selected Surgical Forum(3): これからの外科医の働き方) 夢を持ち, やりがいを持って努力する女性外科医が今よりもっと活躍できるために-今求められること-. 第120回日本外科学会定期学術集会. 横浜, 8月. (Web開催)
- 8) 田部井功, 浮池 梓, 山下貴晃, 田中 星, 榎 茂典, 岡本友好, 武山 浩. (パネルディスカッション6: 各科における術前/術後補助療法の現状と課題) 当院における乳癌周術期化学療法の傾向と dose dense 療法導入時の当院における工夫. 第45回日本外科学系連合学会学術集会. Web開催, 12月.
- 9) 野木裕子, 風間高志, 島田直子, 石垣貴之, 塩谷尚志, 鳥海弥寿雄, 武山 浩, 大塚 崇, 大木隆生. (サージカルフォーラム37: 乳腺 化学療法) 術前化学療法施行乳癌手術症例における同側乳房内再発: 術前化学療法未施行症例との比較. 第120回日本外科学会定期学術集会. 横浜, 8月. (Web開催)
- 10) 風間高志, 石垣貴之, 島田直子, 塩谷尚志, 野木裕子, 鳥海弥寿雄, 武山 浩, 大塚 崇, 大木隆生. (デジタルポスター22: 外科全般-3) 偶発的に指摘された乳腺の重要画像所見の意義についての検討. 第120回日本外科学会定期学術集会. 横浜, 8月. (Web開催)

外科学講座

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

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。当院では約5年前から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、障害が起り始めるまでの時間を長引かせることが可能となった。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、現在、企業との共同研究で電池そのものの金属素材の変更を行い、ブタを用いた生体実験を継続中である。

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2017年より開始した。

この新しい Nuss 手術による安全性（術中・術後

合併症）の評価を継続して行っている。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ームアナライザー（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：Nuss手術後4年以降）で行う。挙上効果の持続性に関しては、2021年からデータを集積していく。

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、10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。

5) 直腸肛門奇形（術後）の排便機能に関する研究

小児外科領域で治療を行う直腸肛門奇形（鎖肛）の手術後の排便機能は重要であり、特に中間位・高位鎖肛は、手術後も長期間の排便管理（サポート）が必要である。当院で手術を行った排便機能の評価が可能な5歳以降の患者に対して、直腸肛門奇形研究会排便スコア、MRI、注腸検査、直腸肛門内圧検査を用いて手術後の排便機能の評価を行い、当院の肛門形成術の正当性を検証する。

更に、排便機能に応じて複数の薬物を用いて排便機能の改善を図り、患者のQOLの向上につなげる。

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を経て、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（A-branch））

胸部大動脈瘤の内、頸部動脈分枝を巻き込んだ形で瘤が存在する弓部大動脈瘤に対し、新しい手術方法を検討する。従来、この疾患に対しては弓部大動脈人工血管置換術が行われてきたが、既に胸骨正中切開により上行大動脈人工血管置換、心臓手術が行われている症例や、心機能・呼吸機能が著明に低下した症例においては、弓部大動脈瘤に対する人工血管置換術は困難である場合が少なくない。そのため、より低侵襲な術式として、1) 必要に応じて頸動脈間バイパス術を行い、2) ステントグラフトを上行大動脈から下行大動脈に留置し、3) 頸動脈から逆行性に弓部大動脈に挿したステントグラフト内に針で穴を開け、4) カバードステントをステントグラフト内に留置することで脳循環をわずかな虚血時間のみで血行再建することができる術式 RIBS を開発した。in vitro 下の基礎実験を繰り返した後に、学内倫理委員会、医療安全委員会による審査が行われ、臨床応用の承諾を得て、弓部大動脈人工血管置換術が困難と判断された弓部大動脈瘤患者に対して、本術式 RIBS による低侵襲手術を行っている。また、同様の審査を経て、欧州で使用されている企業製弓部大動脈瘤に対する A-branch によるステントグラフト治療を行っている。

3. 弓部大動脈瘤に対する枝付きステントグラフト Zenith Branched Thoracic Arch Graft[®]

および Lunderquist DC WIRE Guides の評価
弓部大動脈瘤に対しては現時点では弓部置換術が第 1 選択であり、弓部大動脈瘤に対するステントグ

ラフト術は非解剖学的バイパスなどで頸部分枝の再建を追加したハイブリッド手術を行う必要がある。我々はハイリスクあるいは手術不能とされた弓部大動脈瘤に対して頸部分枝へのバイパスを併用するハイブリッド手術、頸部分枝へステントを挿入する Chimney 法、さらに RIBS 法などを施行し一定の成績をおさめてきたが、いずれもステントグラフトの適応外使用であり、改善の余地が残されている。一方、当科では他院で手術不能と言われ紹介を受ける弓部大動脈瘤が多く、今後もステントグラフト治療のさらなる改良が望まれている。今回我々は欧州で使用されている企業製 Zenith Branched Thoracic Arch Graft[®] を使用し自主研究を行う。このデバイスは現在までに 60 例が使用されており、留置率は 100% である。最も多い合併症は脳梗塞であるが、全体で 5 例に認めている。特に最初の 10 例で 4 例に認めため、解剖学的適応を絞ったところ、のちの 50 例においては 1 例しか認めていない。さらに対麻痺などの合併症は現在のところ認めていない。

「点検・評価・改善」

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、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 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) Zenith ステント（有窓性・枝付き）と Atrium 社製 iCAST ステントを用いた腹部大動脈総腸骨動脈瘤、傍腎動脈腹部大動脈瘤と胸腹部大動脈瘤に対するステントグラフト手術
- 2) ハイリスク患者の弓部大動脈瘤に対する低侵襲手術（RIBS）
- 3) 弓部大動脈瘤に対する枝付きステントグラフト Zenith Branched Thoracic Arch Graft® および Lunderquist DC WIRE Guides の評価
- 4) 破裂性腹部大動脈瘤に対する開腹手術とステントグラフト内挿術の治療選択に関する全国多施設観察研究
- 5) 大動脈瘤における局所血液循環についての研究
- 6) 腹部大動脈瘤に対するステントグラフト留置術時の下腸間膜動脈塞栓の有用性の評価：多施設前向き無作為化比較試験
- 7) 大腿膝窩病変を有する閉塞性動脈硬化症患者に対するステントグラフト留置後血栓性閉塞に対する治療に関する多施設後ろ向き研究
- 8) 腹部大動脈瘤における瘤径拡大速度および瘤径拡大因子の検討
- 9) 腹部大動脈瘤に対する Zenith Alpha Abdominal ステントグラフトシステムの有効性に検討する多施設後ろ向き観察研究
- 10) 腹部大動脈瘤に対する人工血管置換後の腹壁癒痕ヘルニア発生に対しての腹帯の予防効果に関する後ろ向き検討
- 11) 日本ステントグラフト実施基準管理委員会レジストリーデータを用いた AORFIX ステントグラフトシステムの治療成績の解析

12) ヘパリン使用型人工血管を用いた前腕ループバスキュラーアクセスの治療成績の検討

13) 日本人における腹部大動脈瘤にチアするステントグラフト内挿術後二次治療と中枢ネック径の関連性についての検討

研究業績

I. 原著論文

- 1) Kurobe M, Harada A, Sugihara T, Baba Y, Hiramatsu T, Ohashi S, Otsuka M. The outcomes of conservative management and the natural history of asymptomatic hydroceles in children. *Pediatr Surg Int* 2020; 36(10) : 1189-95.
- 2) Kurobe M, Baba Y, Hiramatsu T, Otsuka M. Non-operative management for umbilical hernia in infants using adhesive strapping. *Pediatr Int* 2021; 63(5) : 570-4. Epub 2021 Mar 25.
- 3) Ohta H, Liu X, Maeda M. Autologous adipose mesenchymal stem cell administration in arteriosclerosis and potential for anti-aging application: a retrospective cohort study. *Stem Cell Res Ther* 2020; 11(1) : 538.

II. 総説

- 1) 金森大輔, 大橋伸介, 梶沙友里, 内田豪気, 馬場優治, 芦塚修一, 大木隆生. ボタン・コイン形電池の誤飲に関する国内多施設アンケート調査. *日小外会誌* 2020; 56(2) : 183-7.
- 2) 佐久田 齊, 松原 忍, 孟 真, 日本静脈学会弾性ストッキング・圧迫療法コンダクター養成委員会. 【保険適用となった圧迫療法 日本静脈学会弾性ストッキング・圧迫療法コンダクター養成委員会報告】圧迫療法 基礎と理論. *日フットケア足病医会誌* 2020; 1(3) : 110-7.
- 3) 佐久田 齊, 孟 真, 八杉 巧, 杉山 悟, 岩田博英, 松原 忍, 今井崇裕, 日本静脈学会弾性ストッキング・圧迫療法コンダクター養成委員会. 【保険適用となった圧迫療法 日本静脈学会弾性ストッキング・圧迫療法コンダクター養成委員会報告】弾性ストッキング・圧迫療法コンダクター. *日フットケア足病医会誌* 2020; 1(3) : 118-24.
- 4) 墨 誠. 腹部ステントグラフト内挿術 (EVAR) の Tips and Tricks. *日血管外会誌* 2020; 29(2) : 93-8.

III. 症例報告

- 1) 馬場優治, 芦塚修一, 秋葉直志. 小腸リンパ管腫を先進部とした小腸腸重積症の1例. *日小外会誌* 2020; 56(6) : 971-6.

- 2) 杉原哲郎, 大橋伸介, 芦塚修一. 後天性回腸閉鎖の1例. 日小外会誌 2020; 56(2): 205-9.
- 3) 宮國憲昭, 古村 眞, 合原 巧, 花田 学, 尾花和子, 鷹野 夏, 左 勝則, 金 玲, 石澤圭介, 佐々木 惇. 卵巣嚢腫との鑑別が困難であった有茎性大網嚢胞を含む多発性大網嚢胞の1例. 日小外会誌 2020; 56(3): 309-13.
- 4) 百瀬匡亨, 大木隆生, 前田剛志, 金子健二郎. 腹部大動脈瘤に対するステントグラフト内挿術後に大動脈瘤-S状結腸瘻を発生した1例. 血管外科 2020; 39(1): 51-8.

IV. 著 書

- 1) 芦塚修一. II. 手術術式編 その他 Re-Do (噴門形成術). 田口智章監修, 奥山宏臣, 山高篤行, 内田広夫, 家入里志編. スタンダード小児内視鏡外科手術: 押さえておきたい手技のポイント. 東京: メジカルビュー社, 2020. p.409-12.
- 2) 戸谷直樹, 伊藤栄作, 大木隆生. 5. コマーシャルデバイス ② AFX. 森下清文編著. ステントグラフト内挿術マニュアル: 腹部編. 東京: 日本医事新報社, 2020. p.67-74.
- 3) 墨 誠, 清水理葉. 9. 合併症 ① migration (マイグレーション). 森下清文編著. ステントグラフト内挿術マニュアル: 腹部編. 東京: 日本医事新報社, 2020. p.222-5.
- 4) 墨 誠, 清水理葉. 9. 合併症 ② アクセストラブル. 森下清文編著. ステントグラフト内挿術マニュアル: 腹部編. 東京: 日本医事新報社, 2020. p.226-31.

V. 研究費

- 1) 太田裕貴. 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. AMED・医療研究開発推進事業費補助金「橋渡し研究戦略的推進プログラム」異分野融合型研究シーズ. 2020年度.
- 2) 伊藤栄作. 腹部大動脈瘤における動脈壁虚血の臨床的意義の解明. 第45回日本心臓財団研究奨励. 2020年度.
- 3) 伊藤栄作. 特発性腹部大動脈瘤における血管内皮機能障害の臨床的意義の解明. 日本動脈硬化予防研究基金研究助成. 2020年度.
- 4) 大橋伸介. コイン形リチウム電池の食道腐食に関する研究-改良型電池の有用性の検討-. パナソニック株式会社共同研究. 2020年度.

VI. 賞

- 1) 大森慎子. 第120回日本外科学会定期学術集会アーカイブ部門: ベスト閲覧賞: デジタルポスター部門.

日本外科学会. EVT時代においても総大動脈内膜摘除術は唯一・不動の標準治療である. 2020年11月.

- 2) 市川優貴. 第120回日本外科学会定期学術集会ライブ部門: 医学生・研修医セッション賞. 日本外科学会. 高度拘束性換気障害のため手術不能と診断された胸部大動脈瘤に対して枝付きステントグラフト術を施行した1例. 2020年11月.

VII. その他

- 1) 原田 篤, 下島直樹, 月崎綺乃, 水野裕貴, 橋本 真, 石川未来, 石濱秀雄, 富田紘史, 下高原昭廣, 松岡健太郎, 廣部誠一. (ポスター) 学童期に腸重積で発症したInflammatory myofibroblastic tumorの1例. 第62回日本小児血液・がん学会学術集会. オンライン開催. 11月.
- 2) 芦塚修一, 宮國憲昭, 杉原哲郎, 原田 篤, 梶沙友里, 内田豪気, 金森大輔, 馬場優治, 大橋伸介, 黒部仁, 大木隆生. (ポスター) 外科大講座制における小児外科医の育成. 第57回日本小児外科学会学術集会. 東京, 9月. (ハイブリッド開催)
- 3) 大橋伸介, 芦塚修一, 金森大輔, 内田豪気, 梶沙友里, 杉原哲郎, 大木隆生. 好酸球性腸炎を発生した短腸症候群の2例. (ポスター) 第57回日本小児外科学会学術集会. 東京, 9月. (ハイブリッド開催)
- 4) 馬場優治, 芦塚修一, 秋葉直志. (ポスター) 小腸リンパ管腫を先進部とした小腸腸重積症の1例. 第57回日本小児外科学会学術集会. 東京, 9月. (ハイブリッド開催)
- 5) 内田豪気, 芦塚修一, 杉原哲郎, 梶沙友里, 大橋伸介, 大木隆生. (ポスター). 先天性十二指腸閉鎖症による臍帯潰瘍にて治療に難渋した1例. 第57回日本小児外科学会学術集会. 東京, 9月. (ハイブリッド開催)
- 6) 大木隆生. (50周年企画2) エキスパートが分析する「術中危機的状況」: ピットフォールとリカバリー. 第50回日本心臓血管外科学会学術総会. オンライン開催. 8月.
- 7) 立原啓正, 村上友梨, 伊藤栄作, 小澤博嗣, 大森慎子, 瀧澤玲央, 馬場 健, 宿澤孝太, 原 正幸, 前田剛志, 大木隆生. (シンポジウム11: 令和時代の腹部大動脈瘤の治療戦略: ステントグラフトと人工血管置換術の使い分け) 最新の技術とデバイスによりEVARは若年者でもAAAに対する第一選択になり得る. 第50回日本心臓血管外科学会学術総会. オンライン開催. 8月.
- 8) 宿澤孝太, 村上友梨, 小澤博嗣, 大森慎子, 瀧澤玲央, 馬場 健, 原 正幸, 前田剛志, 立原啓正, 大木隆生. (シンポジウム4: TASC C/D病変に対する至適下肢血行再建のあり方) 当科における大腿膝窩動脈

領域 TASC II C/D 病変に対する治療成績. 第 50 回日本心臓血管外科学会学術総会. オンライン開催, 8月.

9) 墨 誠, 清水理葉, 百川文健, 花井 信, 大木隆生.

(シンポジウム 11: 令和時代の腹部大動脈瘤の治療戦略: ステントグラフトと人工血管置換術の使い分け) 若年患者にもステントグラフト内挿術を選択して良いか? 第 50 回日本心臓血管外科学会学術総会. オンライン開催, 8月.

10) 金子健二郎, 百瀬匡亨, 平山茂樹, 大木隆生. (会

長要望演題 9: 胸腹部大動脈瘤 (解離を含む) に対する治療戦略) Para-renal AAA に対する AFX proximal extension を用いた Snorkel EVAR の初期成績. 第 50 回日本心臓血管外科学会学術総会. オンライン開催, 8月.

整形外科学講座

講座担当教授	齋藤 充	膝関節外科, 骨代謝
教 授	舟崎 裕記	肩関節外科, スポーツ傷害
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意向中)
教 授	田中 孝昭	膝関節外科 (国立病院機構宇都宮病院に意向中)
教 授	曾雌 茂	脊椎外科, 骨代謝
教 授	窪田 誠	足の外科
准 教 授	藤井 英紀	股関節外科
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意向中)
准 教 授	熊谷 吉夫	膝関節外科 (国立病院機構宇都宮病院に意向中)
准 教 授	茶藪 昌明	脊椎外科 (国立病院機構宇都宮病院に意向中)
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意向中)
講 師	加藤 壮紀	肩関節外科
講 師	池田 亮	膝関節外科
講 師	篠原 光	脊椎外科
講 師	林 大輝	膝関節外科
講 師	前田 和洋	手外科
講 師	嘉山 智大	膝関節外科
講 師	加藤 努	股関節外科 (富士市立中央病院に意向中)
講 師	牛久智加良	脊椎外科
講 師	宮坂 輝幸	膝関節外科 (豊島病院に意向中)
講 師	宇高 潤	手外科
講 師	角田 篤人	膝関節外科

教育・研究概要

I. 腱板全層断裂の保存的治療における MRI の経時的変化：疼痛と高輝度変化の相関

腱板全層断裂でみられる MRI の T2 強調像や脂肪抑制像での高輝度変化の保存療法による経時的な変化を検討した。初回と疼痛が改善した後に行われた 2 回目の MRI を比較すると、高輝度変化の改善がみられたのは肩峰下滑液包 44%、烏口下滑液包 24%、肩甲上腕関節 33%、上腕二頭筋腱鞘 18% であった。すべての部位または一部改善した改善群、すべての部位で不変または各部位で悪化がみられた不変群で、各因子との関連性についてロジスティック回帰分析を行うと、症状改善から 2 回目 MRI ま

での期間のみが独立した影響因子で、カットオフ値は 9.5ヶ月であった。MRI の高輝度変化は症状の改善を鋭敏に反映せず、部位によっても相違があった。腱板断裂の保存療法を行っていくうえで、これらの MRI 所見の特徴を理解しておくことは有用である。

II. 手外科の研究報告

上肢に発生する軟部腫瘍の MRI の正診率について調査した。258 例を解析し、病理診断と矛盾のない画像診断結果を得られたのは 138 例、53.5% であった。グロムス腫瘍、神経鞘腫および脂肪腫などが有意に正診率が高かった。症例の少ない良性腫瘍や肉腫の正診率は低かった。小児上腕骨顆上骨折は小児の肘関節周囲の骨折で最も多く、全ての骨折の約 15% を占める。今回、小児上腕骨顆上骨折の疫学的解析を行った。未就学児の骨折の受傷原因として家具からの転落が有意に多かった。さらに、手術療法が必要になる危険因子として小学生男児の Gartland 分類タイプ II の骨折型が抽出された。背の高い家具を設置しないなど保護者に対し啓発することにより、本疾患の予防を含めた対策の構築につながるものと考えられる。

III. MR (Mixed Reality：複合現実) を用いた手術支援システムの取り組み

脊椎班では、VR (Virtual Reality) と AR (Augmented Reality) を組み合わせた MR を用いて、後進育成のため、椎弓根スクリュー挿入技術の指導を遠隔で行う試みを始めている。専用のゴーグルを使用すれば、参加者全員が共通の視点で共有できるため、コロナ禍における新たな教育方法の一つと考えている。また、MR を用いての手術支援の活用も試みている。側弯症患者は椎体回旋や変形がある場合が多く、CT 撮影後にナビゲーションシステムを用いて安全なスクリュー挿入を行っている。しかしながら、逸脱したスクリューは 3.1% 存在した。今後 MR を用いて適切なスクリュー軌道をゴーグルで術中確認しながら挿入することで、逸脱率を低減できる可能性がある。MR により、遠隔での後進育成だけでなく、CT 被ばく等の侵襲低減やより安全な手術治療を行える可能性があると考えている。

IV. クロスレーザーシステムを用いた ALS-THA における MiniHip ステムの設置精度の検証

我々は、人工股関節全置換術 (ALS アプローチ) において、大腿骨頸部を温存するショートシステムに挿入時に使用するクロスレーザーシステム (CLP)

を開発したので、今回は、MiniHipを使用した30関節を評価した。大腿骨頸部の骨切り時に、大腿骨骨切りガイド (PSG) を使用した群と、CLPをラズバンドルに取り付けて使用した群、PSGとCLPを使用していないコントロール群で比較した結果、CLPグループでは、術後のステムの前捻、前後傾斜、内外反の設置誤差は、それぞれ $1.8^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $2.0^{\circ} \pm 2.0^{\circ}$ 、 $2.0^{\circ} \pm 0.1^{\circ}$ であった。前捻 ($p < 0.001$) と前後傾斜 ($p = 0.036$) の設置誤差は、他のグループよりも有意に小さかった。以上のことから、CLPは、MiniHipステムの設置精度を向上させることが明らかになった。

V. 膝関節班の近況

人工膝関節置換術は技術の進歩に伴い満足度は年々改善しているが、股関節置換術の満足度にはまだ及ばない。そのため当院では様々な観点から人工膝関節置換術の周術期管理や、正確なインプラント設置位置の評価を行っている。術中3Dスキャナを用いた骨切りガイドの検討を始めとし、大腿骨コンポーネントの設置に重要な指標となる後顆軟骨量の評価や、後顆を指標としない回旋位設置方法の検討を行い、報告している。膝関節鏡視下手術では前十字靭帯再建術のみならず、再再建における長方形ダイレータを用いた骨孔ダイレータの有用性の評価を行っている。またチタンを用いることにより骨と靭帯の生着の促進を評価している。さらに3D MRIを用いた半月板や軟骨の定量化を行うことにより、今まで困難であった術後の客観的評価が可能となった。

VI. 足の外科の研究報告

足の外科ではWindlass Mechanism (WM) の解明に着手している。これは足趾が背屈する際に、足底腱膜が緊張して足部の縦アーチが増大する機構で、MTP関節の疾患との関わりが推定されている。今年度は第一段として健常足の検討を行った。母趾を背屈した状態で足部CTを撮影し、アーチの上昇に伴う足根骨の動きを3次元的に解析した。足根骨はWMにより回旋の動きも伴うことが新たに分かった。今後は同様の手法を用いて、WMが関与すると考えられている強剛母趾の病態解析を行う予定である。また、CTを用いた外反母趾の病態解析を継続的に進めている。中足骨のねじれの3次元解析により、外反母趾足では健常足に比べて回内方向のねじれが有意に大きいことが判明した。このことは外反母趾の発症や増悪に関与していることが示

唆された。

VII. 骨組織に蓄積する終末糖化産物 (Advanced Glycation End-products: AGEs) の量的解析および終末糖化産物が骨芽細胞に及ぼす影響の検討

AGEsの骨コラーゲンへの蓄積で骨質劣化が惹起される。AGEsは生体内に40種類程度存在するが個別の測定は困難で、pentosidineや総蛍光性AGEsによって評価してきた。われわれは質量分析法を用いた様々なAGEsの測定系を確立した。本手法によって今回新たに測定したAGEsとpentosidine、総蛍光性AGEsの相関解析をヒト海綿骨 ($n = 149$) を対象に行った。Spearmanの相関係数がpentosidineでは0.6-0.9、総蛍光性AGEsは0.3-0.4で、pentosidineの方が骨質劣化をより正確に評価できると考えられた。またAGEsの骨系細胞への影響を検討した。In vitroで骨芽細胞にCMLを蓄積させると小胞体ストレスを介したapoptosisを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、臨床応用したので報告する。気孔率60%の β -TCP顆粒2g、ヒアルロン酸2.5ml、FGF-21mg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。その結果、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。以上より、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ことが判明した。

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、非古典的Wntシグナルが破骨細胞の分化と機能を促進することを報告してきた。コラーゲン誘導性関節炎モデルを用い、非古典的Wntシ

グナルを阻害する低分子化合物が骨関節破壊を抑制するかどうかの検討を行っている。

【点検・評価・改善】

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。

AGEsの骨コラーゲンへの蓄積で骨質劣化が惹起される。AGEsは生体内に40種類程度存在するが個別の測定は困難で、pentosidineや総蛍光性AGEsによって評価してきた。われわれは質量分析法を用いた様々なAGEsの測定系を確立した。本手法によって今回新たに測定したAGEsとpentosidine、総蛍光性AGEsの相関解析をヒト海綿骨(n=149)を対象に行った。Spearmanの相関係数がpentosidineでは0.6~0.9、総蛍光性AGEsは0.3~0.4で、pentosidineの方が骨質劣化をより正確に評価できると考えられた。

またAGEsの骨系細胞への影響を検討した。In vitroで骨芽細胞にAGEsのひとつであるCMLを蓄積させると小胞体ストレスを介したapoptosisを生じることを明らかにした。

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。これまで私たちは、非古典的Wntシグナルが破骨細胞の分化と機能を促進することを報告してきた。コラーゲン誘導性関節炎モデルを用い、非古典的Wntシグナルを阻害する低分子化合物が骨関節破壊を抑制するかどうかの検討を行っている。

2. 臨床研究に関して

当講座では、多岐にわたる運動器疾患に対応するために、診療分野を、肩関節、手外科、脊椎、股関節、膝関節、足の外科、外傷、骨粗鬆症、リウマチ、スポーツの各研究班に分けて診療を行っている。どの分野も専門性が高く、活発な学術活動が行われている。

膝関節領域では、人工膝関節置換術に関する研究を行っている。術中3Dスキャナを用いた骨切りガイドの検討を始めとし、大腿骨コンポーネントの設置に重要な指標となる後顆軟骨量の評価や、後顆を指標としない回旋位設置方法の検討を行い、報告している。スポーツの領域では、膝関節鏡視下手術で前十字靭帯再建術を行う際、長方形ダイレーターを用いた骨孔ダイレーターの有用性の評価を行っている。股関節領域では、クロスレーザーシステムを用いたALS-THAにおけるMiniHipステムの設置精

度の検証を報告した。脊椎領域では、VRとARを組み合わせたMRを用いて、後進育成のため、椎弓根スクリュー挿入技術の指導を遠隔で行う試みを始めている。肩関節領域では、腱板全層断裂の保存的治療におけるMRIの経時的変化に関する検討を行った。手外科領域では、小児上腕骨顆上骨折の疫学的解析を行った。また、上肢に発生する軟部腫瘍のMRIの正診率についての調査を継続している。足の外科領域では、足趾が背屈する際に、足底腱膜が緊張して足部の縦アーチが増大する機構であるWMの解明に着手している。

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) [Yoshida M](#), [Funasaki H](#), [Kato S](#), [Tonotsuka H](#), [Kato M](#). Treatment with locking plate fixation for distal end fractures of the clavicle. *Orthopaedic Surgery and Traumatology* 2020; 4(1): 13-6.
- 2) [Yoshida M](#), [Funasaki H](#). Optimal platelet concentration for the therapeutic effect of autologous neutrophil-reduced platelet rich plasma in a rat model of achilles tendinopathy. *Muscles Ligaments Tendons J* 2020; 10(4): 612-21.
- 3) [Yoshida M](#). A tendinopathy of the distal quadriceps femoris in a professional baseball pitcher treated with a neutrophil-reduced platelet-rich plasma. *Acta Scientific Orthopaedics* 2020; 3(10): 2-4.
- 4) [Fujii H](#), [Otani T](#), [Kawaguchi Y](#), [Hayama T](#), [Abe T](#), [Takahashi M](#), [Saito M](#). Preventing postoperative prosthetic joint dislocation by repairing obturator externus in total hip arthroplasty performed via the posterior approach. *Arthroplasty* 2020; 2: 33.
- 5) [Tonotsuka H](#), [Sugiyama H](#), [Tanaka D](#), [Ito T](#), [Amagami A](#), [Yonemoto K](#), [Sato R](#), [Saito M](#), [Marumo K](#). Can sterility of stripped iodophor-impregnated plastic adhesive drape be maintained at the time of incision closure in total hip arthroplasty? *Acta Orthop Traumatol Turc* 2020; 54(6): 587-90.
- 6) [Tonotsuka H](#), [Sugiyama H](#), [Amagami A](#), [Yonemoto K](#), [Sato R](#), [Saito M](#). What is the most cost-effective strategy for nasal screening and *Staphylococcus aureus* decolonization in patients undergoing total hip arthroplasty? *BMC Musculoskelet Disord* 2021; 22(1): 129.
- 7) [Miyasaka T](#), [Saito M](#), [Kurosaka D](#), [Ikeda R](#), [Yamanaka S](#), [Marumo K](#). Impact of posterior femoral

- condylar cartilage and posterior intercondylar distance on rotation of femoral component in total knee arthroplasty BMC Musculoskelet Disord 2020; 21(1) : 498.
- 8) Hayama T, Otani T, Fujii H, Kawaguchi Y, Abe T, Saito M. Clinical results of a short stem with flat tapered wedge design in primary total hip arthroplasty for hip dysplasia in Asians. J Orthop Surg (Hong Kong) 2020; 28(3) : 2309499020956742.
- 9) Kimura T, Thorhauer ED, Kindig MW, Shofer JB, Sangeorzan BJ, Ledoux WR. Neuropathy, claw toes, intrinsic muscle volume, and plantar aponeurosis thickness in diabetic feet. BMC Musculoskelet Disord 2020; 21(1) : 485.
- 10) Kimura T, Kubota M, Suzuki N, Hattori A, Saito M. Weightbearing computed tomography and 3-Dimensional analysis of mobility changes of the first ray after proximal oblique osteotomy for hallux valgus. Foot Ankle Int 2021; 42(3) : 333-9.
- 11) Arakawa S, Suzuki R, Kurosaka D, Ikeda R, Hayashi H, Kayama T, Ohno R, Nagai R, Marumo K, Saito M. Mass spectrometric quantitation of AGEs and enzymatic crosslinks in human cancellous bone. Sci Rep 2020; 10(1) : 18774.
- 12) Suzuki R, Fujiwara Y, Saito M, Arakawa S, Shirakawa J, Yamanaka M, Komohara Y, Marumo K, Nagai R. Intracellular accumulation of advanced glycation end products induces osteoblast apoptosis via endoplasmic reticulum stress. J Bone Miner Res 2020; 35(10) : 1992-2003.
- 13) Fujii H, Hayama T, Abe T, Takahashi M, Matsu-shita Y, Sato R, Otani T, Saito M. Improving MiniHip femoral prosthesis positioning using a cross-laser projection system in total hip arthroplasty by an anterolateral supine approach. Int J Med Robot 2021; 17(2) : e2214. Epub 2021 Jan 9.
- 14) Chazono M, Obata S. A simplified skeletal maturity scale and thumb ossification composite index to assess skeletal maturity and predict height velocity in Japanese females with adolescent idiopathic scoliosis. Spine Surg Relat Res 2021 Jan 12. [Epub ahead of print]
- 15) Yamamoto S, Malakoutian MM, Theret M, Street J, Rossi F, Brown SHM, Saito M, Oxland TR. The effect of posterior lumbar spinal surgery on biomechanical properties of rat paraspinal muscles 13 weeks post-surgery. Spine (Philadelphia Pa 1976) 2021 Mar 22. [Epub ahead of print]
- 16) Sato R, Ando W, Hamada H, Takao M, Saito M, Sugano N. Differences in knee joint degeneration between primary hip osteoarthritis and hip osteoarthritis secondary to hip developmental dysplasia : a propensity score-based analysis. Mod Rheumatol 2021 Feb 15. [Epub ahead of print]
- 17) Wada M, Shimada Y, Iizuka S, Ishii N, Hiraki H, Tachibana T, Maeda K, Saito M, Arakawa S, Ishimoto T, Nakano T, Ida H, Ohashi T, Kobayashi H. *Ex vivo* gene therapy treats bone complications of mucopolysaccharidosis Type II mouse models through bone remodeling reactivation. Mol Ther Methods Clin Dev 2020; 19 : 261-74.
- 18) Saeki C, Saito M, Oikawa T, Nakano M, Torisu Y, Saruta M, Tsubota A. Effects of denosumab treatment in chronic liver disease patients with osteoporosis. World J Gastroenterol 2020; 26(33) : 4960-71.
- 19) Nakano M, Nakamura Y, Suzuki T, Miyazaki A, Takahashi J, Saito M, Shiraki M. Pentosidine and carboxymethyl-lysine associate differently with prevalent osteoporotic vertebral fracture and various bone markers. Sci Rep 2020; 10(1) : 22090.
- 20) 川口泰彦, 大谷卓也, 藤井英紀, 羽山哲生, 阿部敏臣, 高橋 基, 天神彩乃, 米本圭吾, 小嶋孝昭, 丸毛啓史. セメントレスカーブドショートステムの固定様式, 術後成績に大腿骨髄腔形状は影響を与えるか. 日人工関節会誌 2020 ; 50 : 45-6.
- 21) 秋山昇士, 茶蘭昌明, 百武剛志, 熊谷吉夫, 田中孝昭, 丸毛啓史. 経験と考察 テリパラチド投与による腰椎椎体・椎弓根 Hounsfield Unit 値の経時的変化. 整形外科 2020 ; 71(7) : 749-54.
- 22) 茶蘭昌明, 秋山昇士. 成人脊柱変形に対する低侵襲手術治療において最も関連性があり応用可能な LL フォームは何か アルゴリズムを用いた検証から. J Spine Res 2020 ; 11(10) : 1128-35.
- 23) 坂なつみ, 松井健太郎, 乾 貴博, 渡部欣忍, 河野博隆, 二村謙太郎, 上田泰久, 依光正則, 普久原朝海, 神田倫秀, 福田 誠, 吉田昌弘, 北田真平, 榎井健太, 宇田川和彦, 岡田寛之, 稲垣直哉. 高齢者大腿骨近位部骨折後の骨粗鬆症治療が行われない要因 JOIN Trauma 全国外傷模試結果より. 骨折 2020 ; 42(3) : 1133-7.
- 24) 栃木静香, 福岡 翼, 住吉由美, 戸野塚久紘, 杉山 肇. THA 患者の思いに寄り添った看護の向上 患者と看護師の思いの明確化. Hip Joint 2020 ; 46(2) : S5-9.

II. 総 説

- 1) 斎藤 充. 運動器疾患モデルの確立と治療ターゲット ヒト骨リモデリング・酸化ストレスを考慮した疾患モデルの確立と薬効判定のピットフォール(その2).

日整会誌 2020; 94(11): 997-1002.

- 2) 斎藤 充. 【ロコモ対策における人工膝関節置換術】人工膝関節置換術例に対する術後早期骨粗鬆症介入. *Loco Cure* 2020; 6(3): 220-6.
- 3) 斎藤 充. 【脊椎骨粗鬆症性椎体骨折に対する治療戦略-薬物療法を中心に UP TO DATE】椎体骨折予防と治療における最適な薬物療法について 非臨床試験・臨床試験からみた薬剤の特徴. *脊椎脊髄ジャーナル* 2020; 33(12): 1081-90.
- 4) 斎藤 充. 【骨粗鬆症診療 update-最新の診断と治療-】骨粗鬆症の検査・診断・評価法 骨質評価法の進歩 骨材質特性の評価法の現状と今後の展望. *日臨* 2020; 78(12): 2036-42.
- 5) 斎藤 充. 【整形外科疾患に対する最近の新薬】骨粗鬆症 ロモンズマップ. *関節外科* 2021; 40(3): 6-12.
- 6) 斎藤 充. 【頭に入りきらない教科書にサヨウナラ 要点だらけの整形外科のくすり for ビギナーズ】骨粗鬆症治療薬. *整外看* 2020; 25(9): 850-6.
- 7) 大谷卓也. 運動器 末梢神経の診察テスト法 股関節. *J Clin Rehabil* 2020; 29(4): 362-7.
- 8) 吉田 衛. 【整形外科診療における注射(注入)療法のコツ】肩・肘投球障害に対する多血小板血漿治療. *Orthopaedics* 2020; 33(10): 136-44.
- 9) 吉田 衛, 斎藤 充. 肘関節内側・外側上顆炎に対する多血小板血漿治療. *整形外科* 2020; 71(12): 1286-92.
- 10) 川口泰彦, 大谷卓也, 藤井英紀, 羽山哲生, 阿部敏臣, 高橋 基, 天神彩乃, 米本圭吾, 小嶋孝昭, 坂本卓也, 斎藤 充. 【インプラント周囲骨折の治療戦略-THA・TKA・骨折後のプレート・髓内釘】THA THA 後の骨盤側のインプラント周囲骨折の問題点と注意点. *臨整外* 2020; 55(9): 1003-8.
- 11) 羽山哲生, 米本圭吾, 天神彩乃, 松下洋平, 藤井英紀, 斎藤 充. 【人工股関節再置換術 -最前線から難易度の高い症例まで-】感染による人工股関節再置換術. *関節外科* 2021; 40(2): 132-7.

III. 症例報告

- 1) Yoshida M, Funasaki H. Isolated acute rotator cuff muscle injury in professional baseball players: 2 case reports. *Acta Scientific Orthopaedics* 2020; 3(10): 68-72.
- 2) Kawaguchi Y, Otani T, Marumo K, Saito M. A five-year-old capital femoral epiphysis treated with dynamic single screw fixation. *Cureus* 2021; 13(1): e12992.
- 3) 船井 充, 前田和洋, 根本高幸, 山田真史, 宮坂輝幸, 湯川充人, 山中章貴, 永峯佑二, 斎藤 充. 尺骨

頭に発生し著明な回内制限を呈した類骨骨腫の1症例. *Bone Joint Nerve* 2020; 10(3): 501-5.

- 4) 久津名彩子, 窪田 誠, 井上 雄, 劉 啓正, 嶺崇文, 山下 紀, 服部英和, 丸毛啓史. 距骨一過性骨萎縮症と考えられた1例. *関東整災誌* 2020; 51(6): 348-51.
- 5) 太田彩乃, 稲垣直哉, 曾雌 茂, 宇高 潤, 平松智裕, 阿部敏臣, 江崎直哉, 伊丹建司郎, 斎藤 充. Pucker sign を認めた上腕骨近位部骨折の1例. *関東整災誌* 2020; 51(5): 415-9.
- 6) 大隅博文, 窪田 誠, 井上 雄, 梶原隆義, 加藤壮紀, 丸毛啓史. 安定型骨盤骨折に動脈損傷を合併した1例. *関東整災誌* 2020; 51(5): 450-2.
- 7) 山口 純, 安田和則, 上田大輔, 小野寺伸, 藪内康史, 八木知徳, 近藤英司, 岩崎尚政, 丸毛啓史, 斎藤 充. 当院において発生した10例の膝関節鏡視下手術後骨壊死の病態. *日関節病会誌* 2020; 39(4): 410-8.
- 8) 木原 匠, 窪田 誠, 服部英和, 木村 正, 山下隆之, 磯谷綾子, 山下 紀, 木佐森和樹, 丸毛啓史. 下腿骨折後に生じた変形性足関節症に対する遠位脛骨斜め骨切り術の1例. *日足の外会誌* 2020; 41(1): 265-7.
- 9) 塩飽克庸, 窪田 誠, 服部英和, 木村 正, 山下隆之, 池上 拓, 木原 匠, 丸毛啓史. 脛骨遠位端前縁部骨折に腓骨筋腱脱臼を伴った1例. *日足の外会誌* 2020; 41(1): 268-71.
- 10) 池上 拓, 窪田 誠, 服部英和, 木村 正, 山下隆之, 雨谷えりか, 玉川明香, 丸毛啓史. アキレス腱付着部骨化症に対する骨化部切除後に suture bridge 法による修復を行った2例. *日足の外会誌* 2020; 41(1): 358-61.

IV. 著 書

- 1) 大谷卓也. 第22章: 運動器疾患 大腿骨頭すべり症. 水口 雅, 市橋 光, 崎山 弘, 伊藤秀一総編集. 今日の小児治療指針. 第17版. 東京: 医学書院, 2020. p.776-7.
- 2) 前田和洋, 斎藤 充, 丸毛啓史. Chapter 2: スクレロスタチンの骨作用: 前臨床 3. 骨折治癒過程に対する抗スクレロスタチン抗体の作用. 松本俊夫, 中島友紀編. 抗スクレロスタチン抗体編: ファーマナビゲーター. 大阪: メディカルレビュー社, 2020. p.100-9.
- 3) 荒川翔太郎, 斎藤 充. 第11章: グリケーションと骨粗鬆症. 有原圭三監修. グリケーションの制御とメイラード反応の利用. 東京: シーエムシー出版, 2020. p.105-17.

V. 研究費

- 1) 池田 亮. 変形性膝関節症の運動時痛に関連する機械刺激応答分子機構の意義の解明. 科学研究費助成事

業・基盤研究 (C). 2017~2020 年度.

- 2) 吉田 衛. 自己多血小板血漿療法の至適条件の解析. 科学研究費助成事業・基盤研究 (C). 2018~2020 年度.
- 3) 前田和洋. 破骨細胞の分化と機能を阻害する低分子化合物の関節リウマチ治療への応用. 科学研究費助成事業・若手研究. 2018~2021 年度.
- 4) 有村大吾. 非特異的腰痛の慢性化成立における脳内機構解明. 東京慈恵会医科大学研究奨励費. 2020 年度.

VI. 賞

- 1) 前田和洋. 第 3 回日本手外科学会奨励賞・津下健哉賞. 日本手外科学会. 神経鞘腫核出術後に神経脱落症状をきたす危険因子の検討. 2020 年 4 月.

VII. その他

- 1) 舟崎裕記. 骨病変を有する神経線維腫症 1 型患者の QOL 調査 - 第 1 報. 厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患政策研究事業) 神経皮膚症候群におけるアンメットニーズを満たす多診療科連携診療体制の確立令和 2 年度分担研究報告書 2021.
- 2) 斎藤 充. (シンポジウム: 人工股関節の未来と問題点) 人工関節置換術の長期成績向上を目指して - 骨粗鬆症治療の観点から -. 第 93 回日本整形外科学会学術総会. オンライン学術総会, 6 月.
- 3) 篠原 光, 曾雌 茂, 井上 雄, 牛久智加良, 篠原 恵, 小林俊介, 中島由晴, 梶原隆義, 勝見俊介, 秋山昇士, 丸毛啓史. (シンポジウム: 脊椎外科領域の低侵襲治療最前線) 経皮的椎弓根スクリーシステムを使用した最小侵襲脊椎多椎間固定術の治療成績. 第 93 回日本整形外科学会学術総会. オンライン学術総会, 6 月.
- 4) 加藤壮紀, 舟崎裕記, 加藤基樹, 吉田 衛, 戸野塚久紘, 丸毛啓史. (シンポジウム: 腱板断裂の保存治療) 腱板全層断裂の保存的治療における MRI の経時的変化 - 疼痛と高輝度変化の相関 -. 第 93 回日本整形外科学会学術総会. オンライン学術総会, 6 月.
- 5) 林 大輝, 黒坂大三郎, 斎藤 充, 池田 亮, 窪田大輔, 百武剛志, 丸毛啓史. (シンポジウム: 生理的な膝機能を目指した ACL 再建術の工夫) 引き型ダイレーターを用いた BTB による膝前十字靭帯再建術. 第 93 回日本整形外科学会学術総会. オンライン学術総会, 6 月.
- 6) 荒川翔太郎, 鈴木隆介, 大野礼一, 白河潤二, 永井竜児, 斎藤 充. (シンポジウム: グリケーションが心身健康発達に与える影響とその分子メカニズム) 終末糖化産物 AGEs は骨質劣化を介し骨強度低下をもたらす. 第 93 回日本生化学会大会. 横浜, 9 月. (web 開催)
- 7) 斎藤 充. (シンポジウム 2: 整形外科からみた脆

弱性骨折) 骨強度低下の機序 - ヒト・サル骨分析から分かったこと -. 第 38 回日本骨代謝学会学術集会. 神戸, 10 月. (WEB 開催)

- 8) 藤井英紀, 羽山哲生, 高橋 基, 松下洋平, 佐藤龍二, 竹内哲也, 大谷卓也, 杉山 肇, 斎藤 充. (パネルディスカッション 3: THA におけるステム側の骨反応) Full HA compaction stem の短期成績と骨反応 - 圧縮された海綿骨の果たす役割は? -. 第 47 回日本股関節学会学術集会. 四日市, 10 月.
- 9) 斎藤 充. (シンポジウム 7: 骨吸収抑制薬関連連骨壊死: 薬剤関連連骨壊死の最新の知見~何が分かっている何が分かっているのか~) なぜ止められない骨粗鬆症治療 - 人生 100 年時代を見据えた効果的で安全な治療とは -. 第 65 回日本口腔外科学会総会・学術大会. 名古屋, 11 月. (on line LIVE 開催)
- 10) 米本圭吾. 整形トビックス 黄色ブドウ球菌のバイオフィルム形成および病原性における分泌タンパク質 Eap と細胞壁アンカータンパク質 SasG の機能に関する研究. 整形外科 2020; 71 (8): 892.

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	長谷川 謙	末梢神経障害
教授	柳澤 隆昭	小児脳腫瘍
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	石井 雄道	下垂体・頭蓋底脳腫瘍
准教授	結城 一郎	血管内治療 <small>(カリフォルニア大学アーバイン校に outward)</small>
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 outward)</small>
講師	松本 賢芳	頭部外傷, 血管内治療 <small>(大森日赤病院に outward)</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>(大森日赤病院に outward)</small>
講師	荒川 秀樹	血管内治療 <small>(大森日赤病院に outward)</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>(日赤医療センターに outward)</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>(脳神経外科東横浜病院に outward)</small>
講師	壺井 祥史	血管内治療 <small>(川崎幸病院に outward)</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、発生の予測および、治療患者群と

の比較における、総合的な治療効果の判定に関する解析を予定している。

2. コンピューターシミュレーションを用いた脳動脈瘤血流動態の解析：CFD (Computational Fluid Dynamics)

東京理科大学との共同研究により脳動脈瘤の血流解析が行われている。脳動脈瘤破裂の原因、脳動脈瘤塞栓術後の再開通のメカニズムが、CFD 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, iFlow, 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. 悪性神経膠腫に対する免疫療法

2016年9月から、再生医療法施行下での新たな臨床研究として「腫瘍細胞並びに腫瘍形成細胞と樹状細胞との融合細胞を用いた免疫療法」を開始し、現在継続中である。これは、最も強力な専門的抗原提示細胞として知られる樹状細胞を用いた免疫療法の研究で、腫瘍細胞を丸ごと樹状細胞に取り込ませた融合細胞を腫瘍ワクチンとして用いることが特徴的である。この臨床研究では、Poly I:C/IL-10-siRNA 包埋カチオニックリポソームを融合細胞活性化物質として使用し、融合細胞からの内因性IL-12の分泌促進を図ることでより強力な抗腫瘍免疫の誘導を試みている。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. 次世代シークエンサーを用いた遺伝子変異関連ネオアンチゲンの解析

本研究は、悪性神経膠腫に対する免疫療法において効果的な抗腫瘍免疫応答を誘導し得る未知の抗原を探索することを目的としている。まず、これまでに免疫療法を行った患者の中でヒト白血球抗原(HLA)-A24:02を有する症例の検体を用いて次世代シークエンサーによる腫瘍細胞の全エクソン解析を行い、遺伝子変異情報を取得した。そして変異型ペプチドとそれに対応する野生型ペプチドとの比較においてHLA-Aとの結合能を予測し、野生型ペプチドよりも高い結合能を示す変異型ペプチドをネオアンチゲン候補とした。今後はこれらの候補ペプチドのうち、複数の症例に共通のものを抽出し、ペプチド合成を行ったうえで、強い抗原性を有するか否か *in vitro* での検証を進めている。

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クエンサーを用いた遺伝子変異の検索等を行い、新規診断技術や新規治療の開発等に向けた研究を行う計画である。

4. C-arm CT術中画像診断に関する研究

当院の中央棟手術部に設置されている、C-arm CT Artis Pheno[®] (Siemens社) および metal artifact 低減用画像解析ソフトを用いて、頭蓋内腫瘍摘出術の際に術中画像診断を行っている。このシステムと術中ナビゲーションシステムや5-ALA光線力学的診断装置等も併用することにより、悪性神経膠腫等の摘出率が向上してきている。本研究において、脳腫瘍手術において安全性の高い手術手技の確立をめざす。

III. 神経外傷

1. スポーツにおける頭部外傷の現状調査

個々のスポーツ団体での現場の把握が十分でない場合が多く、多方面からの調査が必要であり、日本臨床スポーツ医学会、日本脳神経外傷学会と共同で調査を行っている。ただし特にアメリカンフットボールに関しては法政大学と、サッカーに関しては日本サッカー協会と、ボクシングに関しては日本ボクシングコミッションと連携している。

2. 脳振盪の重要性に関する啓発活動

近年スポーツにおける脳振盪は軽視できず、脳振盪直後には致死性の合併症を起こし得ること、脳振盪の繰り返しにより認知機能障害などの慢性脳損傷がみられることがある。日本スポーツ振興センターの主催する「学校における体育活動での事故防止対策推進事業」の中で講演活動を行うことや、書籍などを通して啓発活動を続けている。

3. シミュレーションを用いた頭部外傷メカニズムの解析

頭部外傷メカニズムは不明な点が多いが、適切なシミュレーションモデルを作成することで検討を行った。これによりメカニズムの解析のみならず、頭部外傷の際の脳損傷予防に役立つものと思われ、他大学と共同研究を続けている。

IV. 脊髄空洞症

脊髄空洞症は稀な疾患であるが、我々の施設では年間30件以上の手術を行っている。キアリ奇形に関連した脊髄空洞症において、頭蓋頸椎移行部の髄液流通障害が空洞の発生に関わっていることは明らかにしつつある。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（ISPN））の2004年学会賞及び2005年の国内学会賞（日本小児脳神経外科学会（JSPN））を受賞するに

至っている。他の活動としては、ISPN, JSPN, 日本神経内視鏡学会（JNES）などにおいて活動を展開している。

「点検・評価・改善」

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) [Kodama T](#), [Yoshihara A](#), [Goel I](#), [Sekino M](#), [Kuwahata A](#), [Yoshimori A](#), [Murayama Y](#), [Ishihara K](#), [Ek-dahl KN](#), [Nilsson B](#), [Teramura Y](#). Identification of

- metal-binding peptides and their conjugation onto nanoparticles of superparamagnetic iron oxides and liposomes. *ACS Appl Mater Interfaces*. 2020; 12(22) : 24623-34.
- 2) Ozono I, Ikawa F, Hidaka T, Yoshiyama M, Matsuda S, Michihata N, Kobata H, Murayama Y, Sato A, Kato Y, Sano H, Yamaguchi S, Kurisu K. Risk factor for poor outcome in elderly patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage based on post hoc analysis of the modified WFNS Scale study. *World Neurosurg* 2020; 141 : e466-73.
 - 3) Sakai K, Komatsu T, Iguchi Y, Takao H, Ishibashi T, Murayama Y. Reliability of smartphone for diffusion-weighted imaging-alberta stroke program early computed tomography scores in acute ischemic stroke patients: diagnostic test accuracy study. *J Med Internet Res* 2020; 22(6) : e15893.
 - 4) Nita CI, Suzuki T, Itu LM, Mihalef V, Takao H, Murayama Y, Sharma P, Redel T, Rapaka S. An automated workflow for hemodynamic computations in cerebral aneurysms. *Comput Math Methods Med* 2020; 2020 : 5954617.
 - 5) Ohara K, Terao T, Michishita S, Sato K, Sasaki Y, Murayama Y. Spontaneous cerebrospinal fluid otorrhea and pneumocephalus on the contralateral side of the previous cranial surgery. *Surg Neurol Int* 2020; 11 : 245.
 - 6) Kan I, Karagiozov K, Ito S, Sato S, Murayama Y. Microcatheter originating debris during neuroendovascular procedures: mechanism of dislodgement and its prevention. *AJNR Am J Neuroradiol* 2020; 41(10) : 1879-81.
 - 7) Yanagisawa T, Zhang H, Suzuki T, Kamio Y, Takizawa T, Morais A, Chung DY, Qin T, Murayama Y, Faber JE, Patel AB, Ayata C. Sex and genetic background effects on the outcome of experimental intracranial aneurysms. *Stroke* 2020; 51(10) : 3083-94.
 - 8) Kato N, Yuki I, Hataoka S, Dahmani C, Otani K, Abe Y, Kakizaki S, Nagayama G, Maruyama F, Ikemura A, Kan I, Kodama T, Ishibashi T, Murayama Y. 4D digital subtraction angiography for the temporal flow visualization of intracranial aneurysms and vascular malformations. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2020; 29(12) : 105327.
 - 9) Sasaki Y, Terao T, Saito E, Ohara K, Michishita S, Kato N, Tani S, Murayama Y. Clinical predictors of surgical outcomes of severe carpal tunnel syndrome patients: utility of palmar stimulation in a nerve conduction study. *BMC Musculoskelet Disord* 2020; 21(1) : 725.
 - 10) Kato N, Kan I, Yukiko A, Otani K, Narikiyo M, Nagayama G, Nishimura K, Ikemura A, Mori R, Kodama T, Ishibashi T, Abe Y, Murayama Y. Visualization of extracranial-intracranial bypass in moyamoya patients using intraoperative three-dimensional digital subtraction angiography with intravenous contrast injection and robotic C-arm: patient series. *Journal of Neurosurgery: Case Lessons* 2021; 1(4) : CASE2057.
 - 11) Kato N, Nishimura K, Sonoda S, Kakizaki S, Nagayama G, Aoki K, Maruyama F, Ikemura A, Kan I, Kodama T, Kaku S, Yuki I, Ishibashi T, Otani K, Murayama Y. Comparison of clinical outcomes after stent-assisted coiling with 3 types of self-expanding laser-cut stents in patients with wide-necked intracranial aneurysms. *World Neurosurg* 2021; 146 : e701-7.
 - 12) Kato N, Yuki I, Otani K, Ishibashi T, Kakizaki S, Nagayama G, Maruyama F, Ikemura A, Kan I, Kodama T, Abe Y, Murayama Y. Flow diverter apposition in patients with large or giant intracranial aneurysms evaluated on three-dimensional fusion images acquired by high-resolution cone-beam computed tomography and digital subtraction angiography. *World Neurosurg* 2021; 147 : e388-95.
 - 13) Takei J, Tanaka T, Yamamoto Y, Hatano K, Ichinose D, Maruyama F, Tochigi S, Hasegawa Y, Murayama Y. Significantly high concentrations of vascular endothelial growth factor in chronic subdural hematoma with trabecular formation. *Clin Neurol Neurosurg* 2021; 202 : 106458.
 - 14) 佐々木雄一, 寺尾 亨, 齋藤江美子, 中山陽介, 府賀道康, 加藤直樹, 谷 諭, 村山雄一. 重度手根管症候群に対する治療成績の予測因子 手掌部刺激による神経伝導検査の有用性. *脊髄外科* 2020; 34(1) : 54-8.
 - 15) 中山陽介, 田中俊英, 勅使川原明彦, 野上 涼, 館林太郎, 府賀道康, 栃木 悟, 長谷川讓, 村山雄一. 広範囲に硬膜欠損が生じた開頭手術における Dura-Gen に対する硬膜外吊り上げ手技の "TIPS". *Neurol Surg* 2020; 48(10) : 903-7.
 - 16) Morita K, Ohashi H, Kawamura D, Tani S, Karagiozov K, Murayama Y. Thoracic and lumbar spine pedicle morphology in Japanese patients. *Surg Radiol Anat* 2021; 43(6) : 833-42. Epub 2021 Feb 16.
 - 17) Michishita S, Ishibashi T, Yuki I, Urashima M, Karagiozov K, Kodama T, Kan I, Nishimura K, Kato N, Ikemura A, Murayama Y. Visual complications after coil embolization of internal carotid artery aneurysms at the ophthalmic segment. *Interv Neuroradiol*

- 2021 Feb 21. [Epub ahead of print]
- 18) Sakai K, Sato T, Komatsu T, Mitsumura H, Iguchi Y, Ishibashi T, Murayama Y, Takeshita K, Takao H. Communication-type smartphone application can contribute to reducing elapsed time to reperfusion therapy. *Neurol Sci* 2021 Feb 26. [Epub ahead of print]
- 19) Ishibashi T, Maruyama F, Kan I, Sano T, Murayama Y. Four-dimensional digital subtraction angiography for exploration of intraosseous arteriovenous fistula in the sphenoid bone. *Surg Neurol Int* 2021; 12: 85.
- 20) Takao H, Sakai K, Mitsumura H, Komatsu T, Yuki I, Takeshita K, Tanaka K, Ishibashi T, Sakano T, Yeh Y, Karagiozov K, Fisher M, Iguchi Y, Murayama Y. A smartphone application as a telemedicine tool for stroke care management. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2021; 61(4): 260-7. Epub 2021 Mar 12.
- 21) Abekura Y, Ono I, Kawashima A, Takizawa K, Koseki H, Miyata H, Shimozu K, Oka M, Kushamae M, Miyamoto S, Kataoka H, Ishii A, Aoki T. Eicosapentaenoic acid prevents the progression of intracranial aneurysms in rats. *J Neuroinflammation* 2020; 17(1): 129.
- 22) Oka M, Shimo S, Ohno N, Imai H, Abekura Y, Koseki H, Miyata H, Shimizu K, Kushamae M, Ono I, Nozaki K, Kawashima A, Kawamata T, Aoki T. Differentiation of smooth muscle cells in intracranial aneurysms and its potential contribution to the pathogenesis. *Sci Rep* 2020; 10(1): 8330.
- 23) Kushamae M, Miyata H, Shirai M, Shimizu K, Oka M, Koseki H, Abekura Y, Ono I, Nozaki K, Mizutani T, Aoki T. Involvement of neutrophils in machineries underlying the rupture of intracranial aneurysms in rats. *Sci Rep* 2020; 10(1): 20004.
- 24) Shimizu K, Kataoka H, Imai H, Yamamoto Y, Yamada T, Miyata H, Koseki H, Abekura Y, Oka M, Kushamae M, Ono I, Miyamoto S, Nakamura M, Aoki T. Hemodynamic force as a potential regulator of inflammation-mediated focal growth of saccular aneurysms in a rat model. *J Neuropathol Exp Neurol* 2021; 80(1): 79-88.
- 25) Wessels L, Fekonja LS, Achberger J, Dengler J, Czabanka M, Hecht N, Schneider U, Tkatschenko D, Schebesch KM, Schmidt NO, Mielke D, Hosch H, Ganslandt O, Gräwe A, Hong B, Walter J, Güresir E, Bijlenga P, Haemmerli J, Maldaner N, Marbacher S, Nurminen V, Zitek H, Dammers R, Kato N, Linfante I, Pedro MT, Wrede K, Wang WT, Wostrack M, Vajkoczy P. Diagnostic reliability of the Berlin classification for complex MCA aneurysms-usability in a series of only giant aneurysms. *Acta Neurochir (Wien)* 2020; 162(11): 2753-8.
- 26) Sakuta K, Sato T, Mukai T, Komatsu T, Sakai K, Mitsumura H, Okuno K, Tanaka T, Yaguchi H, Iguchi Y. The NAG scale can screen for hematoma expansion in acute intracerebral hemorrhage—a multi-institutional validation. *J Neurol Sci* 2020; 414: 116834.
- 27) Teshigawara A, Tanaka T, Tochigi S, Hasegawa Y, Murayama Y. Effectiveness of DuraGen on closure of widely opened frontal sinus with duralplasty in the management of resection of Schwannoma in the anterior cranial fossa: a case report and review of literature. *Interdiscip Neurosurg* 2020; 20: 100681.
- 28) Maruyama F, Ishibashi T, Kato N, Karagiozov K, Kan I, Kodama T, Murayama Y. Direct carotid exposure approach in the treatment of anterior circulation unruptured intracranial aneurysms for elderly patients. *Interv Neuroradiol* 2021 Jan 7. Epub ahead of print.
- 29) He Y, Li J, Koga T, Ma J, Dhawan S, Suzuki Y, Furnari F, Prabhu VV, Allen JE, Chen CC. Epidermal growth factor receptor as a molecular determinant of glioblastoma response to dopamine receptor D2 inhibitors. *Neuro Oncol* 2021; 23(3): 400-11.
- 30) 勅使川原明彦, 田中俊英. 頸動脈内膜剥離術 (CEA) から学ぶ手術イラストの醍醐味 「空間的」「時間的」要素を盛り込んだ構図を学ぶ. *脳神外ジャーナル* 2020; 29(9): 659-64.
- 31) 府賀道康, 佐々木雄一, 釘崎愛理, 中山陽介, 寺尾亨, 村山雄一. Clinical/DWI-ASPECTS ミスマッチを呈した wake-up stroke に対して血栓回収療法が奏効した 1 例. *臨放* 2020; 65(4): 349-54.
- 32) 府賀道康, 佐々木雄一, 釘崎愛理, 中山陽介, 館林太郎, 勅使川原昭彦, 寺尾亨, 村山雄一. 未破裂脳動脈瘤塞栓術中に生じた血栓塞栓症に対する rescue stenting の 1 例. *臨放* 2021; 66(2): 161-6.
- 33) Nguyen TN, Haussen DC, Qureshi MM, Yamagami H, Fujinaka T, Mansour OY, Abdalkader M, Frankel M, Qiu Z, Taylor A, Lylyk P, Eker OF, Mechtouff L, Piotin M, Lima FO, Mont'Alverne F, Izzath W, Sakai N, Mohammaden M, Al-Bayati AR, Renieri L, Mangiafico S, Ozretic D, Chalumeau V, Ahmad S, Rashid U, Hussain SI, John S, Griffin E, Thornton J, Fiorot JA, Rivera R, Hammami N, Cervantes-Arslanian AM, Dasenbrock HH, Vu HL, Nguyen VQ, Hetts S, Bourcier R, Guile R, Walker M, Sharma M, Frei D, Jabbour P, Herial N, Al-Mufti F, Ozdemir AO, Aykac O, Gan-

dhi D, Chugh C, Matouk C, Lavoie P, Edgell R, Beer-Furlan A, Chen M, Killer-Oberpfalzer M, Pereira VM, Nicholson P, Huded V, Ohara N, Watanabe D, Shin DH, Magalhaes PS, Kikano R, Ortega-Gutierrez S, Farooqui M, Abou-Hamden A, Amano T, Yamamoto R, Weeks A, Cora EA, Sivan-Hoffmann R, Crosa R, Möhlenbruch M, Nagel S, Al-Jehani H, Sheth SA, Lopez Rivera VS, Siegler JE, Sani AF, Puri AS, Kuhn AL, Bernava G, Machi P, Abud DG, Pontes-Neto OM, Wakhloo AK, Voetsch B, Raz E, Yaghi S, Mehta BP, Kimura N, Murakami M, Lee JS, Hong JM, Fahed R, Walker G, Hagashi E, Cordina SM, Roh HG, Wong K, Arenillas JF, Martinez-Galdamez M, Blasco J, Rodriguez Vasquez A, Fonseca L, Silva ML, Wu TY, John S, Brehm A, Psychogios M, Mack WJ, Tenser M, Todaka T, Fujimura M, Novakovic R, Deguchi J, Sugiura Y, Tokimura H, Khatri R, Kelly M, Peeling L, Murayama Y, Winters HS, Wong J, Teleb M, Payne J, Fukuda H, Miyake K, Shimbo J, Sugimura Y, Uno M, Takenobu Y, Matsumaru Y, Yamada S, Kono R, Kanamaru T, Morimoto M, Iida J, Saini V, Yavagal D, Bushnaq S, Huang W, Linfante I, Kirmani J, Liebeskind DS, Szeder V, Shah R, Devlin TG, Birnbaum L, Luo J, Churojana A, Masoud HE, Lopez CY, Steinfurt B, Ma A, Hassan AE, Al Hashmi A, McDermott M, Mokin M, Chebl A, Kargiotis O, Tsivgoulis G, Morris JG, Eskey CJ, Thon J, Rebello L, Altschul D, Cornett O, Singh V, Pandian J, Kulkarni A, Lavados PM, Olavarria VV, Todo K, Yamamoto Y, Silva GS, Geyik S, Johann J, Multani S, Kaliaev A, Sonoda K, Hashimoto H, Alhazzani A, Chung DY, Mayer SA, Fifi JT, Hill MD, Zhang H, Yuan Z, Shang X, Castonguay AC, Gupta R, Jovin TG, Raymond J, Zaidat OO, Nogueira RG, SVIN COVID-19 Registry, the Middle East North Africa Stroke and Interventional Neurotherapies Organization (MENA-SINO); Japanese Society of Vascular and Interventional Neurology Society (JVIN). Decline in subarachnoid haemorrhage volumes associated with the first wave of the COVID-19 pandemic. *Stroke Vasc Neurol* 2021 Mar 26. Epub ahead of print.

III. 症例報告

- 1) Tanaka T, Teshigawara A, Takei J, Tochigi S, Hasegawa Y, Murayama Y, Yokoo H. Rapid recurrence and anaplastic transformation of a pilocytic astrocytoma in an elderly patient: case report and review of the literature. *World Neurosurg* 2020; 142: 441-9.

- 2) Tanaka T, Fuga M, Teshigawara A, Hasegawa Y, Nishiwaki K, Murayama Y, Yokoo H. IgG4-related disease in the frontal convexity concomitant with smoldering multiple myeloma: a case report and review of the literature regarding therapeutic implications. *World Neurosurg* 2020; 143: 247-60.
- 3) Kakizaki S, Ishibashi T, Kato N, Kan I, Nishimura K, Murayama Y. Complete obliteration of a foramen magnum dural arteriovenous fistula by microsurgery after failed endovascular treatment using onyx: case report and literature review. *World Neurosurg* 2020; 144: 43-9.
- 4) 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): 186-8.

V. 研究費

- 1) 小関宏和. 慢性的精神ストレスと脳動脈瘤進展破裂の関連性の検証. 科学研究費助成事業・若手研究. 2018~2021年度.
- 2) 高尾洋之. 人工知能による脳卒中予防システムの開発・実用化. NEDO・人工知能技術適用によるスマート社会の実現. 2018~2022年度.

VII. 賞

- 1) Takei J. 71st Annual Meeting of the German Society of Neurosurgery (DGNC) 9th Joint Meeting with the Japan Neurosurgical Society Young Traveler Awards. German Society of Neurosurgery (DGNC). Gene expression profile of glioblastoma cells from patients with long-term survival treated with dendritic cell immunotherapy. 2020 June.
- 2) 児玉智信. NEDO Technology Commercialization Program 優秀賞. Endovascular technologies: AIを用いたより見やすく安全で直感的な手術環境の構築. NEDO. 2021年3月.
- 3) 児玉智信. 第6回日本アントレプレナー大賞ファイナリスト. 賢者の選択リーグズ倶楽部. 世界初, 圧フィードバック技術搭載 カテーテルロボット開発. 2021年3月.

VIII. その他

- 1) Takei J, Kamata Y, Akasaki Y, Mori R, Yamamoto Y, Tanaka T, Murahashi M, Murayama Y. (Poster) Gene expression profile of glioblastoma cells from patients with long-term survival treated with dendritic cell immunotherapy. 71st Annual Meeting German

Society of Neurosurgery (DGNC) 9th Joint Meeting with the Japan Neurosurgical Society (JNS). Online, June.

- 2) 村山雄一, 石橋敏寛, 赤崎安晴, 大橋洋輝, 川村大地, 森 良介. (横断的シンポジウム 6 : 脳神経外科手術室最前線) ハイブリッド手術室 (OR) の現状と将来展望. 日本脳神経外科学会第 79 回学術総会. 岡山, 10 月. (ハイブリッド開催)
- 3) 石井雄道. (シンポジウム 2 : 高齢者に対する神経内視鏡手術 内視鏡手術は適応拡大をもたらすか II) 高齢者頭蓋底髄膜腫に対する内視鏡下経鼻手術. 第 27 回日本神経内視鏡学会. 和歌山, 11 月. (ハイブリッド開催)
- 4) 野中雄一郎. (シンポジウム 8 : 小児神経外科領域における移行期医療の現状と対策 : 医療体制と患者自律支援) 脊髄髄膜瘤患者に対する公的医療費助成 (指定難病申請) に関する都道府県指定難病申請担当窓口へのアンケート調査. 第 48 回日本小児神経外科学会. Web 開催, 11 月.
- 5) 壺井祥史. (シンポジウム 5 : 新型コロナ感染と脳神経外傷) 重症頭部外傷緊急手術時における COVID-19 対応の工夫. 第 44 回日本脳神経外傷学会. 高松, 2 月. (ハイブリッド開催).
- 6) 長山剛太. (スポンサードシンポジウム 2 : 脳梗塞超急性期 血栓回収術における最新デバイス) 「血栓回収戦国時代」～私の Penumbra の使い方～. 第 29 回脳神経外科手術と機器学会 (CNTT2020). 横浜, 9 月.
- 7) 大橋洋輝, 谷 諭, 川村大地, 波多野敬介, 村山雄二. (シンポジウム 4 : 高齢者の脊椎, 運動器疾患の治療と予防の進歩) 高齢者におけるチタン製スパーサーを用いた頸椎椎弓形成術の治療成績. 第 18 回日本臨床医療福祉学会. 10 月, 仙台.
- 8) 秋山雅彦, 古閑比佐志. (サブスペシャルティ領域のシンポジウム 22 : <脊椎脊髄外科> 頸椎手術 : 手術手技の利点・欠点) 全内視鏡下頸椎後方椎間孔拡大術の初期経験と顕微鏡手術との比較. 日本脳神経外科学会第 79 回学術総会. 岡山, 10 月. (ハイブリッド開催)
- 9) 川村大地, 大橋洋輝, 波多野敬介, 磯島 晃, 谷 諭, 村山雄一. (サブスペシャルティ領域のシンポジウム 17 : <脊椎脊髄外科> 難治性脊椎脊髄疾患に対する現状と未来) 脊髄癒着性くも膜炎に対する当院の治療経験. 日本脳神経外科学会第 79 回学術総会. 岡山, 10 月. (ハイブリッド開催)
- 10) Watanabe K, Akazaki Y, Ishii Y, Murayama Y, Froelich S. (Symposium 4 : Skull bBase Surgeries : The Next Generation) Visualization of the dark side of the skull base with endoscopic assistance : combination of the petrous rhomboid and the V1-V2, V2-

V3 corridor in the extended middle fossa approach. 15th Asian-Oceanian International Congress on Skull Base Surgery. Virtual Congress, Oct-Nov.

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 <small>(がん・感染症センター都立駒込病院に outward)</small>	乳房再建
准 教 授	野嶋 公博 <small>(千葉西総合病院に outward)</small>	乳房再建
准 教 授	石田 勝大	頭頸部再建
講 師	林 淳也 <small>(町田市民病院に outward)</small>	創傷治療
講 師	岸 慶太 <small>(がん・感染症センター都立駒込病院に outward)</small>	頭頸部再建
講 師	富田 祥一	乳房再建
講 師	西村 礼司	手外科

教育・研究概要

I. 創傷治療

1. 有限要素解析を用いた頬骨骨折の治療戦略
龍谷大学(滋賀)の田原大輔准教授との共同研究を引き続き行った。4穴のチタン製プレートとスクリュー(4mm)を用い、模擬骨(10pcf, 80×10×15mm)を中央で分断し、プレートとスクリューで固定したモデルを作製した。1) スクリューの本数の違いによる固定力, 2) 固定方法は3パターン(中央2本を固定, 2本のうち1本を引張側で緩める, 4本を固定)としこれに対し引っ張り(引張6mmを付与)・圧縮試験を行った。結果は, 1) スクリュー4本→2本の場合, 固定性が56.4%低下した。2) 2mmのスクリューの緩みで42%の固定性が低下することが確認できた。現在, 典型的な骨折である Tripod 骨折に対し有限要素解析を行っている。

II. 頭蓋顎顔面外科

1. 眼瞼下垂手術症例の解析と瘦身治療

眼瞼下垂症例は地域医療講演の影響もあり, 3年間で患者数が100症例を超えた。術後経過観察した98症例に関して術式の選択と治療効果, 合併症, 再手術症例9例を考察し, 第26回千葉県形成外科研究会で報告した。瘦身治療に関してはエムスカルプトのデモ機をレンタルした。7人の被検者を対象に施術前と施術後2週間目のデータを取りその安全性と治療効果が確認された。今後, 2020年末に予算申請が通り2021年5月に設置予定, 治療とその効果を研究している。

2. 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いた。この鼻弁狭窄という病態は耳鼻咽喉科医でも知る者が少なく, 現在の鼻閉の評価法では正常値とされ, 世界的にも客観的な評価法が存在しないため, 潜在的に未治療の鼻閉で苦しむ患者も少なくない。本研究は, 鼻弁狭窄の客観的な評価法を確立することを目的とする。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。

3. 手外科・四肢先天異常

附属病院手外科センターは, 開設から2年目を迎え, 整形外科, 形成外科手外科医師で外来診療, 手術を継続して行っている。形成外科学講座同門で非常勤講師の福本恵三先生が, 本学で第34回東日本手外科研究会を開催した。研究会の主題「手外科における新しい試み」において, 赤石 渉先生が「プロジェクションマッピングによる手外科手術支援」という演題で, 最優秀演題章を受賞した。The JIK-EI HAND FORUM, 関東上肢先天異常症例検討会, 作業療法士による手外科勉強会は COVID-19 のため中止となった。学会では, 橈尺側とも低形成な母指多指症の治療, イリザロフミニ創外固定器をもちいた手外科治療について報告した。論文では, 「橈尺側母指が低形成な母指多指症に対する治療方針について 皮弁法」が日本手外科学会雑誌に, 「ガングリオンが原因で発症した手根管症候群の1例」が日本形成外科学会誌に掲載された。引き続き手足先天異常の長期経過観察を行い, 臨床研究を継続していく予定である。

4. 顔面神経麻痺

顔面神経麻痺に対する動的再建や, 顔面神経減荷術の適応となる重症例に対し, 術後早期より耳鼻咽喉科・頭頸部外科と合同で積極的にリハビリテーションの介入を行っている。特に動的再建後は, 早期よりボツリヌストキシン治療を併用したりリハビリテーションを行っており, 治療効果について顔面神経麻痺学会で報告した。耳下腺癌においては, 血管

柄付き組織移植と遊離脂肪移植での顔面神経麻痺の予後に関して比較検討を行った。臨床研究においては、新たな客観的評価法として人工知能などの情報解析を用いる手法につき、その再現性や有用性につき検討する。

5. 鼻中隔軟骨尾側部の弯曲に対する評価方法

鼻中隔軟骨尾側部の弯曲に対する術式はいくつか報告されているが、我々は主に Posterior Septal Angle のトリミングと ANS への付け直しをおこなっている。現時点で術式に対する客観的な評価方法は確立されていない。今回、CT 画像による術前後の鼻中隔軟骨尾側部の弯曲度を計測することで、前弯の矯正程度を評価した。今後この評価方法を用いて他の術式との比較も行えると思われる。また術前後の主観的評価方法として Standardized Cosmesis and Health Nasal Survey (SCHNOS) を当研究で応用している。

III. 再建外科

1. 口腔癌切除再建後の術後機能調査

音声と嚥下は口腔機能の主軸である。遊離皮弁による口腔癌切除再建後の口腔機能は、その評価方法と評価時期が施設により多様を極める。これは国内外において共通の現状であり、中でも客観的評価は報告が少ないことが問題視されている。特に遊離皮弁再建症例における報告は少ないため、客観的評価を行う価値は高い。当科では約 10 年前から形成外科と言語聴覚士が中心となってリハビリ介入と客観的評価を行ってきている。現在は術後 6 ヶ月、1 年が経過した症例も徐々に蓄積されてきている。この結果から、術後経過時期に応じた回復傾向や、音声言語機能間の関連性そして皮弁別の機能差などを解析し、評価方法の妥当性の追究や、再建術式の改良を行っている。

2. 遊離皮弁の血流に関する時系列データ分析

遊離皮弁術後の血栓形成は、皮弁救済のために迅速な再手術を必要とし、血流障害の兆候を捉えるために頻回な診察が必要となる。診察による評価は主観的なものであり、現在客観的な評価として近赤外光レーザー血流計による秒単位の皮弁血流量を並行して評価している。収集した大規模データに対して時系列分析、Deep learning に基づく回帰・分類的分析を行い、血流障害検知の可能性を検証している。実際の皮弁虚血例において、医師の診察よりも先に血流計で血流量の急激な低下を捉えられており、また時系列分析による予測範囲より有意に外れる挙動が観測できた。また Deep learning のうち多変量

LSTM を用いて血圧、脈拍、呼吸数より血流量を予測するプログラムを実装した。

IV. 手術計画

1. プロジェクションマッピング

腹壁にあらかじめ撮影した CT を透過する新しい取り組みを行っている。皮弁では腹部皮弁で有用であり、SIEA 系と連続させた縦軸薄層化皮弁を四肢再建に利用している。手外科関連では内固定材除去、特に手根骨周辺の鋼線除去で有用性が高く、最近では X 線透視を要しないことが多くなってきている。3D 無垢モデル、透過モデルを用いて計測を行っている。

2. レーザープロジェクショントポグラフィー

モアレトポグラフィー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引き続き取り組んでいる。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。今年度はジャパン・メディカル・カンパニーとの共同研究で専用の投影機・ソフトウェアを開発し、次年度以降に製品化予定である。

「点検・評価・改善」

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。再現性のある方法を確立させながら研究計画を作成し臨床への応用を常に模索する。関連するさまざまな学術集会に発表と同時に、学術雑誌への論文投稿を行い、我々の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) 細川 悠, 飯村慈朗, 積山真也, 宮脇剛司. Open septorhinoplasty が及ぼす鼻閉と QOL への効果. 日頭顎顔会誌 2020; 36(4) : 161-7.
- 2) 加藤 基, 加藤怜子, 渡辺あずさ, 渡邊彰二. 他院からの相談に見る難治性乳び胸治療の問題点 中枢性リンパ管疾患の治療戦略. 日小児循環器会誌 2020; 36(4) : 287-93.
- 3) 赤石 渉, 西村礼司, 岸 慶太, 石田勝大, 宮脇剛司. 工夫! 小型レーザープロジェクターを使用した簡易型 Projection based AR system による術前評価. 形成外科 2020; 63(9) : 1192-7.
- 4) Mimura H, Akita S, Fujino A, Jinnin M, Ozaki M, Osuga K, Nakaoka H, Morii E, Kuramochi A, Aoki Y,

- Arai Y, Aramaki N, Inoue M, Iwashina Y, Iwanaka T, Ueno S, Umezawa A, Ozeki M, Ochi J, Kinoshita Y, Kurita M, Seike S, Takakura N, Takahashi M, Tachibana T, Chuman K, Nagata S, Narushima M, Niimi Y, Nosaka S, Nozaki T, Hashimoto K, Hayashi A, Hirakawa S, Fujikawa A, Hori Y, Matsuoka K, Mori H, Yamamoto Y, Yuzuriha S, Rikihisa N, Watanabe S, Watanabe S, Kuroda T, Sugawara S, Ishikawa K, Sasaki S. Japanese clinical practice guidelines for vascular anomalies 2017. *J Dermatol* 2020; 47(5) : e138-83.
- 5) Mimura H, Akita S, Fujino A, Jinnin M, Ozaki M, Osuga K, Nakaoka H, Morii E, Kuramochi A, Aoki Y, Arai Y, Aramaki N, Inoue M, Iwashina Y, Iwanaka T, Ueno S, Umezawa A, Ozeki M, Ochi J, Kinoshita Y, Kurita M, Seike S, Takakura N, Takahashi M, Tachibana T, Chuman K, Nagata S, Narushima M, Niimi Y, Nosaka S, Nozaki T, Hashimoto K, Hayashi A, Hirakawa S, Fujikawa A, Hori Y, Matsuoka K, Mori H, Yamamoto Y, Yuzuriha S, Rikihisa N, Watanabe S, Watanabe S, Kuroda T, Sugawara S, Ishikawa K, Sasaki S. Japanese clinical practice guidelines for vascular anomalies 2017. *Jpn J Radiol* 2020; 38(4) : 287-342.
- 6) Mimura H, Akita S, Fujino A, Jinnin M, Ozaki M, Osuga K, Nakaoka H, Morii E, Kuramochi A, Aoki Y, Arai Y, Aramaki N, Inoue M, Iwashina Y, Iwanaka T, Ueno S, Umezawa A, Ozeki M, Ochi J, Kinoshita Y, Kurita M, Seike S, Takakura N, Takahashi M, Tachibana T, Chuman K, Nagata S, Narushima M, Niimi Y, Nosaka S, Nozaki T, Hashimoto K, Hayashi A, Hirakawa S, Fujikawa A, Hori Y, Matsuoka K, Mori H, Yamamoto Y, Yuzuriha S, Rikihisa N, Watanabe S, Watanabe S, Kuroda T, Sugawara S, Ishikawa K, Sasaki S. Japanese clinical practice guidelines for vascular anomalies 2017. *Pediatr Int* 2020; 62(3) : 257-304.
- 7) 石田麻佐絵, 石田勝大, 兒玉浩希, 岸 慶太, 宮脇剛司. 超高齢者 (90 歳代) の頭頸部遊離皮弁症例の経験. *日形会誌* 2020; 40(12) : 681-7.

II. 総 説

- 1) 岸 慶太. 先天性色素母斑に対するピコ秒レーザーの効果検証. 山田秀和編. ピコ秒レーザーの使用法: エキスパートによる良性色素性疾患・皮膚の若返り・刺青除去の最新治療. 東京: メディカルトリビューン, 2020. p.63-7.
- 2) 兒玉浩希. 【実は知らなかった! 新たに学ぶ頭頸部再建周術期管理の 10 の盲点】口腔癌再建患者における術後構音評価およびリハビリテーションの実際. *PEPARS* 2020; 168 : 28-33.

- 3) 寺尾保信, 谷口浩一郎, 藤井美和子, 江草 豪, 佐々木麻弥, ド・ケルコフ・麻衣子. 【動画でわかる乳房再建のエキスパート手術】乳房の特徴をインプラントで表現するための手術手技. *形成外科* 2020; 63(1) : 34-44.
- 4) 西村礼司, 松浦慎太郎. 【手外科必修ハンドブック-専門医取得のためのファーストステップ-】解剖と機能 筋・腱 (手関節近位も含んで). *形成外科* 2020; 63(増刊) : S17-21.
- 5) 西村礼司, 松浦慎太郎. 【手外科必修ハンドブック-専門医取得のためのファーストステップ-】基本的手技 皮膚切開の基本デザイン. *形成外科* 2020; 63(増刊) : S24-7.
- 6) 宮脇剛司, 宮野千草, 川端優也, 積山真也, 森山 壮. 【瘢痕拘縮はこう治療する!】鼻の瘢痕拘縮. *PEPARS* 2020; 165 : 19-29.
- 7) 渡辺あずさ, 渡邊彰二. 【必携! 外傷と外科疾患への対応】ていねいな診療を必要とする疾患 唇裂・口蓋裂. *小児内科* 2021; 53(2) : 308-11.

III. 症例報告

- 1) 牧 昌利, 宮脇剛司. 眼窩底骨折に対するシリコンプレート再建術後 12 年で発生した眼窩内粘液嚢腫の 1 例とその再発 粘液嚢腫の取り扱いに関する考察. *日頭顎顔会誌* 2020; 36(3) : 129-35.
- 2) 森山 壮, 牧野陽二郎, 川端優也, 瀧之上祐子, 兒玉浩希, 宮脇剛司. 【美容医療の合併症から学ぶ [3] -乳房増大術ほか-】アクアフィリングおよびアクアリフトによる乳房増大術後の合併症各 1 例. *形成外科* 2020; 63(5) : 539-45.
- 3) 堀まゆ子, 二ノ宮邦稔, 山田啓太, 石田麻佐絵, 佐々木麻弥, 宮脇剛司. Crossed polydactyly 1 型の 1 例. *日形会誌* 2020; 40(6) : 294-301.
- 4) 平山貴浩, 藤木政英, 中澤温子, 磯崎祐希, 藤田直子, 本間 勉, 渡辺あずさ, 渡邊彰二. 小児の手背に生じた Bednar 腫瘍の 1 例. *形成外科* 2020; 63(11) : 1442-8.
- 5) 川端優也, 森山 壮, 牧野陽二郎, 宮脇剛司. 頬骨骨折術後にガス産生性感染症を呈した 1 例. *日頭顎顔会誌* 2021; 37(1) : 27-32.
- 6) 積山真也, 宮脇剛司, 弦本惟郎, 飯田千絵, 田中一郎, 飯村慈朗. 眼窩下壁骨折 3 症例に対する当科の対応. *日頭顎顔会誌* 2021; 37(1) : 33-9.
- 7) 坊 英明, 松浦慎太郎, 藤井美香子, 赤石 渉, 仲謙. ガングリオンが原因で発症した手根管症候群の 1 例. *日形会誌* 2021; 41(2) : 90-5.

IV. 著 書

- 1) 福本恵三. 第 5 章: 手足の先天異常 1. 手の先天

異常. 波利井清紀, 野崎幹弘監修, 平林慎一, 川上重彦総編集, 朝戸裕貴, 四ツ柳高敏編. 先天異常: 形成外科治療手技全書Ⅳ. 東京: 克誠堂出版, 2020, p.198-200.

- 2) 石田勝大, 頭頸部 腫瘍性疾患 再建術 82. 遊離皮弁. 森山寛監修, 岸本誠司, 村上信五, 春名真一編. 耳鼻咽喉・頭頸部手術アトラス: 下巻. 第2版. 東京: 医学書院. 2020. p.383-90.

V. 研究費

- 1) 宮脇剛司. 左右対称性を求める手術を支援するプロジェクトシステムの確立. 科学研究費助成事業・基盤研究(C). 2021~2023年度.
- 2) 西村礼司. 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. 科学研究費助成事業・若手研究. 2020~2022年度.

VI. 特許

- 1) 慈恵大学. 宮脇剛司, 宮野千草, 赤石 渉. 形状評価用パターンの投射装置. 特願 2020-136904. 2020年.
- 2) 慈恵大学. 赤石 渉, 宮脇剛司, 松浦慎太郎, 西村礼司. 指専用超音波音響カブラー. 特願 2020-140358. 2020年.

VII. 賞

- 1) 兒玉浩希, 赤石 渉. 第47回日本マイクロサージャリー学会学術集会血管吻合コンテスト準優勝. 日本マイクロサージャリー学会. 2020年11月.

VIII. その他

- 1) 宮脇剛司. 形成外科医から見た眼瞼下垂とは - 患者の期待と手術のゴール, 美容外科との境界 -. 東京眼科サミット2020. WEB開催, 5月.
- 2) 石田勝大. 最先端顎口腔腫瘍切除と再建治療に関する「TruMatch レジスタードマーク Online Webinar」Web教育講演. TruMatch オンラインウェビナー. Webinar, 7月.
- 3) 藤本雅史. (ランチョンセミナー2: KY 美容塾オープンキャンパス) 4. 営業. 第63回日本形成外科学会総会・学術集会. 名古屋, 8月.
- 4) 大久保文雄, 二ノ宮邦稔. (社会保険委員会主催社保教育セミナー) 正しい診療報酬請求のコツ (審査委員の立場から). 第29回日本形成外科学会基礎学術集会. 横浜, 10月.
- 5) Ishida K. Asia Pacific Webinar. Reconstruction of Mandible with TRUMATCH CMF. Webinar, Nov.
- 6) 松浦慎太郎. 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63回日本形成外科学会総会・学術集会. 名古屋, 8月.

7) 寺尾保信. (パネルディスカッション8) 整容性と根治性を目指した局所治療 (温存, 全切除, 再建). 第28回日本乳癌学会学術集会. WEB開催, 10月.

8) 宮脇剛司. (パネルディスカッションII: 教育セミナー) 美容外鼻 - unfavorable result から学ぶ外鼻形成. 第38回日本頭蓋顔面外科学会・学術集会. 東京, 11月.

9) 寺尾保信. 乳癌治療と再建環境の変化に対応するために自家組織再建は何をすべきか. 第47回日本マイクロサージャリー学会・学術集会. 北九州, 11月.

10) 西村礼司. (ピアオシンポジウム6: 次世代の手外科形成外科医が実践する先端の手外科診療) 手指の骨の治療. 第26回日本形成外科手術手技学会・学術集会. Web開催, 2月.

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：	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：	川田 典靖	後天性心疾患の外科
講師：	益澤 明広	先天性心疾患の外科
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

Del Nido 心筋保護法の安全許容虚血時間の検証とその本邦への臨床導入を目的とする。ブタ人工心肺モデルを用いて del Nido 液による 1 回投与心筋保護 (90min, 120min 虚血群) の心保護効果を左室機能 (コンダクタンスカテーテル)、生化学、および組織学的心筋障害指標について非虚血群 (Control 群) と比較検討した。Del Nido 液の安全虚血時間は左室収縮機能の観点から 90 分、拡張機能の保持の見地より 120 分であった。また本邦における臨床応用を念頭に既存の承認薬の調合にて作成可能な modified del Nido solution を考案し、その心機能回復率を検討した。Del Nido 心筋保護法と Hot Shot 併用により長時間虚血での心筋保護効果の増強作用が示された。

2. 心臓刺激伝導路の 3D 再構築法の開発

1) 先天性心疾患剖検心標本 65 例 (正常心群、房室中隔欠損症群、修正大血管転位症群、無脾症群、

単心室症群) を対象群に大型放射光施設 SPring 8 における位相差 CT を用いた心臓刺激伝導系の非破壊的 3 次元的可視化を行った。

2) 正常心標本 4 例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。房室刺激伝導路の 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。房室中隔欠損症における異常洞房結節からの房室束走行、修正大血管転位症における前方結節を認めた。従来、系統的研究のなされていなかった無脾症における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 例に認めたほか、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. 大動脈弁閉鎖不全症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。比較的若年者に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となっている。生体弁を植え込んだ場合は、抗凝固療法は不要だが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という懸念がある。大動脈弁形成術は上記両者の短所を解決する理想の治療法ではあるが、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である。本院では 2020 年度には 9 例に弁形成術を施行し、いずれも急性期の成績は良好であり、論文も多数発表した (Eur J Cardiothorac Surg 2021 Mar 24. [Epub ahead of print], J Artif Organs 2021 ; 24(2) : 245-53, Asian Cardiovasc Thorac Ann 2021 ; 29(5) : 443-56)。2019 年度に獲得した科学研究費助成事業・基盤研究 (C) (19K09252) により、基礎的な実験を早稲田大学先端生命医科学センター (TWIns) と協同での実施を続けている。

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。中村らがその結果を 2018 年度にすでに出版したが (Circ J 2018 ; 82(10) : 2530-4)、2020 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ーは点で示

されており、その位置や間隔は各メーカーごとに一定ではない。人工弁輪の縫着方法については一定の詳細かつ明確な方法論は現在までに示されていないのが現状である。川田が27例の弁膜症のない正常心病理標本の三尖弁について詳細な解剖学的検討を加えた。その結果、弁尖、交連、および弁下組織の構造は三尖間で微妙に異なっていた。

4. 塞栓症リスクの高いBad aorta症例の弓部大動脈瘤に対しては弓部人工血管置換術を行ってきている。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、28℃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。また、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。上行送血、上行遮断を回避しただけでは脳梗塞発症は予防できなかった。同時手術の有無、手術方法の違いによる脳合併症発生頻度の差異は認めなかったが、frozen elephant trunkは重度bad aorta症例に対して脳梗塞危険因子である可能性が考えられた。

5. 本邦において2008年から2017年12月31日までに、大動脈弁閉鎖不全症に対して初回待機的大動脈基部置換術(感染性心内膜炎を除く)を施行され、JACVSDデータベースに登録された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がなされている。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した。Propensity-score matchingを施行した1,155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、人工呼吸時間やICU滞在時間が短く、在院死も少ない(0.8% vs. 1.8%)結果であった(J Thorac Cardiovasc Surg 2019; 158(6): 1501-11. e6)。

6. Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgeryより依頼を受け、日本心臓血管外科学会、日本胸部外科学会、日本心臓血管外科専門医認定機構

の主要メンバーとともに、我が国における専門医制度の成り立ち、現行専門医制度の問題点と将来展望について、諸外国における心臓血管外科医の教育システムとの比較を交えながら、「Cardiovascular Surgery Training Japan」と題したExpert Opinionを上程した。本論文では、今後我が国における心臓血管外科医の教育において、1) 専攻医の手術手技、知識、コミュニケーション能力に関する客観的評価方法の確立、2) 修練内容の充実を図りつつ、修練期間の短縮を可能とするカリキュラムの構築が最重要課題であるとの提言がなされた(J Thorac Cardiovasc Surg 2020 Dec 26. [Epub ahead of print])。

7. 近年、動脈硬化を原因とする大動脈弁狭窄症患者(AS)が、急速に増加し、本学でも2015年以降、経カテーテル大動脈弁置換術(TAVR)を導入し、これまで実施した94例では、早期死亡ゼロという良好な成績を収めている。高齢者ASでは約60%の患者で冠動脈病変(CAD)を合併しており、こうした症例の冠動脈病変に対してどのような治療戦略で臨むかは大きな課題である。AS+CADに対するTAVR治療のベンチマークとして2013年から2018年に我が国で実施された心停止下大動脈弁置換術(SAVR)+CABG 11,184例を対象に、日本心臓血管外科データベースに基づき、その適応とその成績の経年的変化について解析した。Japan Scoreで求められた予測早期死亡率及び合併症発症率は、年次ごとに有意に増加し、対象症例の重症化が認められた一方、術前のリスク因子を調整した上で求めた、主要評価項目(30日死亡+Stroke)の他、30日死亡率、複合エンドポイントにおけるオッズ比は6年間で有意に低下し、安定した成績を残している。

8. 外科診療における医療事故、インシデント(ヒヤリ・ハット)をできるだけ少なくすることは、外科医にとっても、手術を受ける患者にとっても重要な課題である。日本外科学会が実施したアンケートによると、医療事故・インシデントの原因として、過労・多忙が81%と、技術の未熟さ(54.3%)、知識、経験不足(57.3%)など他因子より圧倒的に多い。また、当直明けに睡眠不足の状態で開催した手術では、63%の外科医が、より手術の質が低下すると感じており、看過できない状況である。当科では、日本外科学会より、2020年度臨床研究助成を獲得し、「心臓血管外科医の睡眠不足が手術の質と予後に及ぼす影響」に関する研究に着手した。本研究は、睡眠時間、睡眠遮断に関する客観的指標(Actigraph)、睡眠習慣(PSQI、エプワース眠気尺度)、術直前の主観的指標(the Stanford Sleepiness Scale, Visual

Analog Scale), 客観的指標 (PVT) の測定に基づき, 心臓外科医の睡眠習慣及び, 術前の睡眠不足や睡眠遮断が術中のインシデントの発生やコミュニケーションエラー, 早期及び1年以内の死亡及び合併症の発生頻度に及ぼす影響を検討することを目的としており, 現在, 福島県立医科大学, 東京慈恵会医科大学, 慶應義塾大学, 京都府立医科大学, 川崎医科大学, 熊本大学で, パイロット研究が実施されており, 2021年9月から全国50施設を対象とした本試験を実施予定である。

「点検・評価・改善」

1. 教育

臨床実習は手術室での見学に加えて儀武准教授を責任者としてクルズス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。しかし定期的に行っていた医局内 Wet Lab は今年度はコロナ禍により実施できず残念であった。一昨年度からは國原教授が赴任したことにより新たに開始した大動脈弁形成術を供覧したり, それに伴う講義を行うことで, 学生にとっては大きな刺激になったと評価している。その証左として, 昨年度5名の3年生を迎え入れた基礎配属では, 本年度も5名の学生を受け入れ, 動物実験を見学してもらい, 心臓血管外科に多いに興味を持ってもらった。しかし例年見学してもらっていたTWInsでの見学が叶わなかったのは残念であった。

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動物実験成果を出し, 3編の論文にまとめ上げた。さらに齊藤が追加実験を行い, 論文執筆中である。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結果を社会人大学院生の有村がすでに出版し, 学位取得を目指している。この実験は現在星野が継続している。

臨床研究に関しては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, 現在症例登録中である。

研究業績

I. 原著論文

- 1) [Kunihara T](#), Vukic C, Sata F, Schäfers HJ. Surgical thoracoabdominal aortic aneurysm repair in a non-high-volume institution. *Thorac Cardiovasc Surg* 2021; 69(4) : 347-56. Epub 2020 Apr 12.
- 2) [Kunihara T](#), Wilkens H, Halank M, Held M, Nomura R, Igarashi T, Sata F, Schäfers HJ. Haemodynamic benefit of bridging use of bosentan prior to pulmonary endarterectomy. *Eur J Cardiothorac Surg* 2021 Mar 23. [Epub ahead of print]
- 3) Izumi C, Eishi K, Ashihara K, Arita T, Otsuji Y, [Kunihara T](#), Komiya T, Shibata T, Seo Y, Daimon M, Takanashi S, Tanaka H, Nakatani S, Ninami H, Nishi H, Hayashida K, Yaku H, Yamaguchi J, Yamamoto K, Watanabe H, Abe Y, Amaki M, Amano M, Obase K, Tabata M, Miura T, Miyake M, Murata M, Watanabe N, Akasaka T, Okita Y, Kimura T, Sawa Y, Yoshida K, on behalf of the Japanese Circulation Society Joint Working Group. JCS/JSCS/JATS 2020 Guidelines on the Management of Valvular Heart Disease. *Circ J* 2020; 84(11) : 2037-119.
- 4) Ehrlich T, Karliova I, Froede L, Giebels C, [Kunihara T](#), Schäfers HJ. Aortic root remodeling in acute aortic dissection. *Thorac Cardiovasc Surg* 2021; 69(4) : 329-35. Epub 2020 Dec 1.
- 5) Sasaki K, [Kunihara T](#), Kasegawa H, Seki M, Seki H, Takada J, Sasuga S, Kumazawa R, Umezumi M, Iwasaki K. Aortic root geometry following valve-sparing root replacement with reimplantation or remodeling: experimental investigation under static continuous pressure. *J Artif Organs* 2021; 24(2) : 245-53. Epub 2021 Jan 23.
- 6) Miyahara S, Schröder TA, Wilkens H, Karliova I, Langer F, [Kunihara T](#), Schäfers HJ. Long-term outcomes after pulmonary endarterectomy in 499 patients over a 20-year period. *Ann Thorac Surg* 2021; 111(5) : 1585-92. Epub 2020 Sep 17.
- 7) Hosokawa T, Yamada Y, Tanami Y, Sato Y, [Ko Y](#), [Nomura K](#), Oguma E. Computed tomography findings of mediastinitis after cardiovascular surgery. *Pediatr Int* 2020; 62(2) : 206-13.
- 8) [Nakamura K](#), [Orii K](#), [Abe T](#), Haida H, [Hashimoto K](#), [Kunihara T](#). Triangular resection versus folding repair for simple posterior mitral leaflet lesions: case-control study. *Cardiovasc Diagn Ther* 2020; 10(6) : 1839-46.
- 9) [Nakao M](#), [Morita K](#), [Shinohara G](#), [Kunihara T](#). Modified del Nido cardioplegia and its evaluation in a

piglet model. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2021 ; 33(1) : 84-92.

- 10) Nakao M, Morita K, Shinohara G, Kunihara T. Excellent restoration of left ventricular compliance after prolonged del Nido single-dose cardioplegia in an in vivo piglet model. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2020 ; 32(3) : 475-83.
- 11) Nakao M, Morita K, Shinohara G, Saito S, Kunihara T. Superior restoration of left ventricular performance after prolonged single-dose del Nido cardioplegia in conjunction with terminal warm blood cardioplegic reperfusion. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2020 Dec 10. [Epub ahead of print]
- 12) Arimura S, Takada J, Nishimura G, Nakama N, Kawasaki E, Matsuhama M, Iwasaki K, Kasegawa H, Kunihara T. The efficacy of sinus plication in aortic valvuloplasty for bicuspid aortic valve: experiments in a pulsatile flow simulation model. *Eur J Cardiothorac Surg* 2021 Mar 24. [Epub ahead of print]

II. 総 説

- 1) 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.
- 2) Kunihara T. Current trends in aortic valve-preserving surgery. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2021 ; 29(5) : 443-56. Epub 2020 Nov 22.
- 3) 坂東 興. 【ハイリスク胸部外科手術】心臓血管領域 脳血管障害を合併した活動期心内膜炎の周術期管理 ハートチームの重要性. *胸部外科* 2020 ; 73(10) : 731-7.
- 4) Tanemoto K, Yokoyama H, Okita Y, Ueda Y, Takamoto S, Yaku H, Bando K, Hashimoto K. Cardiovascular surgery training in Japan. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2020 Dec 26. [Epub ahead of print]

III. 症例報告

- 1) Miura Y, Kunihara T, Kawaguchi S, Mitsuoka H, Nakai M, Waki M, Onodera T, Yamazaki F. Quadricuspid aortic valve repair by neo-cuspidization of an accessory cusp using autologous pericardium. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2020 ; 68(12) : 1509-12.
- 2) Hosokawa T, Suzuki S, Tanami Y, Sato Y, Ko Y, Nomura K, Oguma E, Yamada Y. Ultrasound evaluation of complications after cardiovascular surgery in pediatric patients: a case series. *Med Ultrason* 2020 ; 22(1) : 108-13.
- 3) 島村吉衛, 阿瀬孝治, 米沢数馬, 野村耕司. 静脈洞型心房中隔欠損を伴う成人部分肺静脈還流異常に対す

る Warden 変法. *胸部外科* 2020 ; 73(12) : 978-81.

- 4) 宇野吉雅, 森田紀代造, 篠原 玄, 木南寛造. Intraventricular dyssynchrony を呈した成人期 Fontan 症例に対する Cardiac Resynchronization Therapy の 1 手術例. *日成人先天性心疾患会誌* 2020 ; 9(2) : 45-50.
- 5) 宇野吉雅, 森田紀代造, 篠原 玄, 國原 孝. ワーファリン皮膚潰瘍に対してヘパリン皮下注導入を行った機械弁置換術後 Ebstein 病の 1 例. *日心臓血管外会誌* 2020 ; 49(4) : 188-91.
- 6) Nakamura K, Orii K, Hanai M, Abe T, Haida H. Management of acute pulmonary embolism after acute aortic dissection surgery. *J Cardiol Cases* 2020 ; 22(4) : 195-7.
- 7) Nakamura K, Orii K, Abe T, Haida H. Successful sparing approach between the ascending aorta and the main pulmonary artery to the giant coronary aneurysm of the left main coronary artery. *BMJ Case Rep* 2020 ; 13(4) : e234203.
- 8) Nakao M, Yoshitake M, Matsumura Y, Takagi T, Arimura S, Nagahori R, Bando K, Masuzawa A, Ono M, Kunihara T. Aortic root destruction after aortic valvuloplasty for bicuspid aortic valve. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2021 ; 69(2) : 350-2.
- 9) 有村聡士, 中尾充貴, 西岡成知, 松村洋高, 儀武路雄, 長堀隆一, 坂東 興, 森田紀代造, 國原 孝. 弁輪拡大を伴う外傷性大動脈弁閉鎖不全症に対し弁輪縫縮, 自己心膜パッチにより大動脈弁形成を施行した 1 例. *日心臓血管外会誌* 2020 ; 49(6) : 358-61.
- 10) Obata Y, Arimura S, Kunihara T, Tateda T, Inoue S. Aortic valvuloplasty performed for residual aortic regurgitation after ascending aortic graft replacement in a case of acute aortic dissection. *J St. Marianna Univ* 2020 ; 11(1) : 31-6.
- 11) 村山史朗, 野村耕司, 黄 義浩, 磯部 将. 出生後 2 時間で手術介入した左室大動脈トンネルの 1 例. *日心臓血管外会誌* 2021 ; 50(1) : 15-8.
- 12) 磯部 将, 野村耕司, 黄 義浩, 村山史朗. 左室大動脈トンネル術後の気管狭窄に対する後方大動脈縫縮法の 1 例. *日心臓血管外会誌* 2021 ; 49(4) : 192-5.
- 13) Ishiwari K, Nomura K, Ko Y, Hamaya I, Momoki K, Takagi T. Cor triatriatum sinister with left anomalous pulmonary venous drainage to innominate vein: what to do with the vertical vein? *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2021 ; 69(4) : 731-5. Epub 2020 Nov 2.

IV. 著 書

- 1) 國原 孝. III. 大動脈弁置換術. 4. 大動脈弁輪の石灰塊を切除したら弁輪が穿孔した. 横山 齊監修.

夜久 均, 種本和雄, 東 信良, 志水秀行, 福井寿啓, 岡本一真編. 心臓血管外科エキスパートが分析する“術中危機的状況”:ピットホールとリカバリー. 東京: 南江堂, 2020. p.92-3.

- 2) 國原 孝. Ⅲ. 大動脈弁置換術. 11. 人工心肺離脱中に経食道エコーで弁周囲逆流を認めた. 横山 齊監修. 夜久 均, 種本和雄, 東 信良, 志水秀行, 福井寿啓, 岡本一真編. 心臓血管外科エキスパートが分析する“術中危機的状況”:ピットホールとリカバリー. 東京: 南江堂, 2020. p.108-10.
- 3) 國原 孝. 大動脈疾患の手術 大動脈基部 Remodeling 法の弁輪固定. 大北 裕専門編集. 心臓血管外科手術エクセレンス:手術画と動画で伝える 4:大動脈疾患の手術. 東京: 中山書店, 2020. p.2-9.
- 4) 國原 孝. 第 6 章:循環器疾患 虚血性心疾患 (外科). 福井次矢, 高木 誠, 小室一成総編集. 今日の治療指針. 2021 年版. 東京: 医学書院, 2021. p.397-8.
- 5) 國原 孝監修. C. 循環器 (後天性) 心弁膜症. 岡庭 豊, 荒瀬康司, 三角和雄編. イヤーノート 2022: 内科・外科編. 東京: メディックメディア, 2021. p.C101-13.
- 6) 坂東 興, jBLADE 研究-現況と将来. 横山 齊監修. 夜久 均, 種本和雄, 東 信良, 志水秀行, 福井寿啓, 岡本一真編. 心臓血管外科エキスパートが分析する“術中危機的状況”:ピットホールとリカバリー. 東京: 南江堂, 2020. p.vi-vii.

V. 研究費

- 1) 國原 孝. 大動脈弁形成リング開発を見据えた至適血行動態を有する大動脈弁二尖弁の形態評価. 科学研究費助成事業・基盤研究 (C). 2019~2021 年度.
- 2) 中村 賢. 冠動脈造影 CT 検査画像を用いた冠動脈血流解析-仮想手術による血流シミュレーションに基づいた吻合部位の検討および術後の評価-. 埼玉県研究助成: 埼玉県立循環器呼吸器病センター. 2020 年度.

VI. 特 許

- 1) 慈恵大学. 國原 孝. 人工血管トリミング用テンプレート(24mm)／(26mm). 1668900／1668878. 2020 年.

VII. その他

- 1) 國原 孝. (50 周年企画 2: エキスパートが分析する「術中危機的状況」:ピットホールとリカバリー) 大動脈弁置換術中危機的状況:ピットホールとリカバリー. 第 50 回日本心臓血管外科学会学術総会. オンライン開催, 8 月.
- 2) 國原 孝, 松濱 稔, 儀武路雄, 松村洋高, 星野 理, 中尾充貴, 高木智充, 齊藤翔吾. (口頭) 急性 A 型大

動脈解離に対する aortic root remodeling 手術の安全性. 第 73 回日本胸部外科学会定期学術集会. WEB 開催, 10 月.

- 3) 國原 孝, 松濱 稔, 儀武路雄, 松村洋高, 星野 理, 中尾充貴, 高木智充, 齊藤翔吾. (シンポジウム 心臓 7: 基部再建 (最新の戦略)) 完全標準化 aortic root remodeling 手術. 第 73 回日本胸部外科学会定期学術集会. WEB 開催, 10 月.
- 4) 川田典靖, 長沼宏邦, 村松宏一, 石割圭一. (口頭) 弁上, 弁下構造から考える三尖弁輪拡大. 第 73 回日本胸部外科学会定期学術集会. WEB 開催, 10 月.
- 5) 中尾充貴, 儀武路雄, 松村洋高, 星野 理, 高木智充, 齊藤翔吾, 長堀隆一, 坂東 興, 國原 孝. (口頭) 当院における自己弁温存大動脈基部置換術レジストリー研究. 第 73 回日本胸部外科学会定期学術集会. WEB 開催, 10 月.
- 6) Arimura S. The efficacy of sinus plication in aortic valvuloplasty for bicuspid aortic valve: experiments in a pulsatile flow simulation model. The 34th EACTS (European Association for Cardio-Thoracic Surgery) Annual Meeting. Virtual. Oct.
- 7) 野村耕司, 黄 義浩, 村山史朗, 磯部 将, 星野健司, 河内貞貴, 百木恒太, 鈴木詩央, 吉田健司, 小川 潔, 石割圭一. (デジタルオーラル) 小児期大動脈弁膜症に対する Ethanol 固定自己心膜による弁形成の経験. 第 56 回日本小児循環器学会総会・学術集会. 京都, 11 月. (ハイブリッド開催)
- 8) 村山史朗, 野村耕司, 黄 義浩, 磯部 将. (デジタルオーラル) 右室流出路再建術における bulging sinus および fan-shaped ePTFE valve 付き ePTFE conduit (Yamagishi 導管) の短期-中期的成績とグラフトサイズ選択. 第 56 回日本小児循環器学会総会・学術集会. 京都, 11 月. (ハイブリッド開催)
- 9) 坂東 興, 隈丸 拓, 本村 昇, 夜久 均, 種本和雄, 志水秀行, 福井寿啓, 横山 齊, 澤 芳樹. (パネルディスカッション 3: AS+IHD の治療戦略) 冠動脈病変合併 AS に対する SAVR+CABG のリスク因子と早期予後の経年変化. 第 51 回日本心臓血管外科学会学術総会. WEB 開催, 2 月.
- 10) 益澤明広, 齊藤翔吾, 有村聡士, 高木智充, 星野 理, 中尾充貴, 松村洋高, 儀武路雄, 長堀隆一, 坂東 興, 森田紀代造, 荒井裕国, 松宮護郎, 高梨秀一郎, 夜久 均, 小宮達彦, 佐田文宏, 松居喜郎, 若狭 哲, 國原 孝. (口頭) 重症虚血性僧帽弁閉鎖不全症に対する手術術式, 乳頭筋介入に関する全国アンケート. 第 51 回日本心臓血管外科学会学術総会. WEB 開催, 2 月.

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 (国際医療福祉大学三田病院に outward)
講師	師：竹中 将貴	婦人科腫瘍学
講師	師：中田 裕信	婦人科腫瘍学 (康心会汐見台病院に outward)
講師	師：西井 寛	婦人科腫瘍学 (谷津保健病院に outward)
講師	師：高橋 幸男	婦人科腫瘍学 (深谷赤十字病院に outward)
講師	師：山内 茂人	婦人科腫瘍学 (太田総合病院に outward)
講師	師：長尾 充	婦人科腫瘍学 (町田市民病院に outward)
講師	師：高梨 裕子	婦人科腫瘍学 (茅ヶ崎市立病院に outward)
講師	師：茂木 真	婦人科腫瘍学 (厚木市立病院に outward)
講師	師：梅原 永能	周産期 (国立成育医療研究センターに outward)
講師	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. 婦人科腫瘍分野

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

卵巣明細胞癌は化学療法抵抗性を示す予後不良な組織型として知られ、遺伝子異常を標的とした新規治療法の開発が求められている。以前、次世代シーケンサーを用いた卵巣癌の遺伝子変異解析の結果、卵巣明細胞癌には分子標的薬の治療標的となり得る遺伝子異常が高頻度に生じていることを報告した。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. ARID1A 欠損型がんに対する最適化治療法の開発

がん細胞に特異的な依存性を有する遺伝子を特定するために構築されたがんゲノムデータベース Depmap Portal に着目し、ARID1A 欠損型がん有望な治療標的の探索を行ってきた。その結果、ARID1A 欠損型卵巣明細胞がんが依存している候補遺伝子を複数同定し、さらに卵巣明細胞がん細胞株を用いて、siRNA による遺伝子ノックダウン試験と阻害剤による感受性試験から、ARID1A 欠損型卵巣明細胞がん強く依存する合成致死遺伝子 X を同定した。今後は、ARID1A 遺伝子との依存性のメカニズムの解明や、胃がんなど他のがん種においても合成致死性の検証を行っていく。

3. 子宮頸部胃型腺癌の遺伝子異常プロファイリングと臨床病理学的因子の関連解析

子宮頸癌は、アジアの若年女性においては2番目の罹患数であり、日本においても年間1万人罹患している。ヒトパピローマウイルス (HPV) 感染との関連が示されており、ほとんどの症例で HPV が同定される。一方で HPV 感染と関連しない組織型として、胃型腺癌が近年着目されている。胃型腺癌は、内頸部型腺癌の組織亜型として分類される。通常型内頸部型腺癌と比較して予後不良であり、欧米諸国よりも日本において頻度が高いことが知られている。そのため、子宮頸部胃型腺癌の遺伝子異常を標的とした新規治療法の開発が求められている。一方で、子宮頸部胃型腺癌における遺伝子異常については、ほとんど報告されていない。子宮頸部胃型腺癌の遺伝子異常を同定・解析により、発がん機構の解明し、治療標的遺伝子を同定することを目的とする。

4. RET 遺伝子をモデルとした病的意義が不明な遺伝子変異の意義付けを行っている。現在までに、これまで認識されていなかった新規の活性化変異群を同定している。活性化変異機構の解明も目標とし、細胞実験、タンパク質実験に加え、分子動力学シミュレーションやバイオインフォマティクス解析を組み合わせた機能ゲノム解析に取り組んでいる。

5. 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

動には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。

6. 機械学習を用いた子宮肉腫及び子宮筋腫の術前診断についての検討

術前の一般的な血液検査項目を用いて子宮肉腫の正確な術前診断を行う方法として、機械学習を用いた血液検査34項目を用いたdeep learningにより子宮筋腫と子宮肉腫を鑑別することを目的とし解析を行った。既報では、術前診断で子宮筋腫とされ手術を受けた患者のうち、術後の病理診断で子宮肉腫と診断されたのは0.3~3%とされる。既存の画像検査やLDHの上昇などによる診断に加え正確性の高い術前診断が可能になる可能性がある。

7. 早期子宮頸がん患者の危険因子の分析：374人の患者の研究

この後ろ向き研究は、開腹子宮全摘出術を受けた早期子宮頸がん患者の予後に影響を与える術後の組織学的特徴を特定することを目的としている。2001年から2018年の間に子宮全摘出術を受けたpT1a, 1b1, および2a1早期子宮頸がん患者374人を登録した。生存転帰をカプランマイヤー法で分析し、ログランク検定と比較しました。コックス比例ハザード回帰テストを使用し、無病生存率と全生存率の多変量解析を実施した。扁平上皮癌と腺癌を除く他の組織型(神経内分泌腫瘍を含む)は、扁平上皮癌や腺癌よりも無病生存率および全生存率の両方で有意に予後が悪かった(HR 4.37 および 11.76 ; p=0.006 および p=0.002)。

8. 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。

II. 周産期分野

1. 無侵襲的胎児RHDジェノタイピング技術を遺伝学的検査として確立するための精度評価

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。我々は東アジア人種に適合するRHD胎児血液型出生前診断法を開発した(Takahashi K, et al. Clin Chem 2019; 65(10): 1307-16)。本手法を臨床応用するために、さらに簡便化した方法を開発し現在論文投稿中である(Improved library preparation protocols for amplicon sequencing-based noninvasive fetal genotyping for RHD-positive D antigen-negative alleles)。また本手法を用いた前向き研究を継続中である。

2. 二絨毛膜双胎における妊娠第1三半期の母体血中胎児由来DNA量と妊娠予後に関する多施設共同観察研究

双胎妊娠では胎児の出生体重に差を認めることがあり、体重差の大小が周産期予後と関連することが知られている。胎児の出生体重の差を妊娠初期に予測することが可能であれば、双胎の妊娠管理において重要な情報となる。単胎妊娠では胎盤の大きさと出生体重に関連があり、妊娠第1三半期における母体血液中の胎盤由来の胎児DNA断片の量と胎児の出生体重に関連があることが報告されているが、双胎妊娠では妊娠第1三半期の胎児DNA断片の量の差と体重差との関連については不明である。二卵性双胎妊娠において、妊娠第1三半期の胎児DNA断片の差と出生体重の差、および周産期予後との関連を明らかにすることを目的とした多施設共同研究を開始した。

3. COVID-19罹患妊婦の臨床像解明のための研究

COVID-19罹患妊婦の臨床像、分娩転帰、新生児の経過、新生児へのSevere Acute Respiratory Syndrome Corona Virus 2感染の有無及び胎児付属物検体中へのSARS-CoV-2検出の有無、胎盤病理所見の解明を目的として、附属病院で治療を行ったCOVID-19罹患妊婦を対象として研究を行っている。

4. 新型コロナウイルスワクチンが妊婦に与える影響を調査する多施設共同研究

Severe Acute Respiratory Syndrome Corona Virus 2感染を予防するためのmRNAワクチンが妊婦及び新生児の周産期予後に与える影響を調査する。mRNAワクチンが、妊婦及び新生児の周産期予後やワクチン接種に伴う有害事象などをオンライ

ンアンケートの形で調査する。大学を主研究施設として東京近郊の医学部と共同研究を行う。

5. 双胎妊娠における胎児の性別と妊娠転帰との関連：多施設横断研究

双胎における胎児性別と周産期合併症の関連性は広く研究はされておらず、また日本人女性では過去に例がない。それゆえ、我々は胎児性別が様々な周産期予後に影響するかを調査した。2007年から2016年に日本周産期データベースに登録された、23,804人のDD双胎と14,149人のMD双胎を含む、37,953人の双胎を出産した妊婦を解析した。二児とも男児のDD双胎を妊娠した妊婦は有意に早産のリスクが上昇し (aOR: 1.07, 95% confidence interval [CI]: 1.03-1.10)、妊娠高血圧症候群のリスクは減少した (aOR: 0.74, 95% CI: 0.62-0.88)。二児とも男児のMD双胎を妊娠した妊婦も優位に早産のリスクが上昇した (aOR: 1.06, 95% CI: 1.04-1.09)。本研究は双胎妊娠における、胎児性別と周産期予後の影響を膜性を分けて示した。

6. トリソミーレスキューされたダウン症由来iPS細胞を用いた皮膚の特性解析

本研究では、ダウン症由来iPS細胞 (Trisomy 21-iPS細胞) とトリソミーレスキューされたdisomy 21-iPS細胞を用いてケラチノサイトへの分化誘導を行い、その機能解析を行った。Disomy 21-iPS細胞由来のケラチノサイトは、ケラチノサイトの特性を維持したまま長期的に培養することができた。また、disomy 21-iPS細胞由来ケラチノサイトは増殖力のみならず分化能力及び角化能も有し、重層扁平上皮を模倣した3D皮膚を作製することができた。

7. 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し、周産期疾患における診断や遺伝学的原因の究明に取り組む。

- 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原因の解析
- 4) 原因不明周産期疾患のゲノム・エピゲノム解析

8. 4種類のダウン症候群モデルマウス胎盤を比較・検討することで、ダウン症候群出生前治療系開発に最適なモデルマウス系統の選択に寄与する胎盤の生物学的特徴を解析する。

- 1) 4種類のダウン症候群モデルマウスの胎盤の

比較によるヒトダウン症候群胎盤の状態に最も類似したモデルマウスの選択

- 2) ダウン症候群モデルマウス胎盤における胎盤老化に関する生物学的特徴解析

9. 絨毛細胞においてフェロプトーシスは細胞膜の濾胞化を亢進する

フェロプトーシスは細胞膜脂質過酸化によって特徴づけられる。我々はヒトの絨毛細胞がフェロプトーシスに感受性が高いことを示した。絨毛細胞のフェロプトーシスは小濾胞を伴う特徴的な変化を呈する。フェロプトーシス細胞由来のblebはF-アクチンが陽性であったが、細胞質のオルガネラマーカーには陰性であった。細胞から遊離した濾胞は他の細胞に細胞死を誘導しなかった。分子モデリングの結果、細胞膜に酸化ホスファチジルエタノールアミンが存在すると、膜の伸張性が促進されることがわかった。これらのデータを総合すると、膜の濾胞は絨毛細胞のフェロプトーシスに特徴的であり、このプロセスの有用なマーカーとなりうるということが明らかになった。しかし、これらの濾胞が生理的に機能しているかどうかは今後の課題である。

III. 生殖医療分野

1. 生殖補助医療をおこなった群とそうでない群のヒト臍帯血を用いて、DNAメチル化に関してReduced Representation Bisulfite Sequencing (RRBS) を行い網羅的なメチル化解析をする。

2. 生殖補助医療をおこなった群とそうでない群のヒト臍帯血を用いて、RRBSを行いDNAメチル化の不均一性を確認することでメチル化された時期を推定出来るか検証する。

3. 希少及び未診断胎児疾患に対して、全エクソーム解析を行い、遺伝的な原因を究明する。

4. 子宮内膜上皮及び間質による子宮内膜再生
子宮内膜上皮細胞の増殖能力には限界があり培養困難であるために、難治性の子宮内膜菲薄化に対して再生医療を治療戦略とする上で障壁となっている。我々は子宮内膜上皮細胞と子宮内膜間質細胞を用いて、新規治療戦略となりうる子宮内膜三次元モデルの構築に成功した。

5. ホルモン依存性腫瘍への影響も報告されているethanolが、卵胞発育と卵巣からのホルモン分泌に与える影響について、ラット卵巣顆粒膜細胞の初代培養系を用いて以下の基礎的な検討を進めている。

- 1) FSH添加により誘導されるLH受容体や細胞内ステロイドホルモン合成酵素の発現に対しeth-

anolが与える影響について、qPCRにより変化を観察する。また、LH受容体発現についてはホルモン結合実験を行い、タンパクレベルで細胞表面の受容体発現量の変化についても検討する。

2) Androstenedione存在下で、培養液中に分泌されるestradiol濃度計測を行う。

3) Ethanol添加が、細胞内cAMP/PKAシグナルに与える影響について、細胞内cAMP濃度により評価する。

4) 網羅的解析により、細胞全体での遺伝子、タンパク発現および代謝の変化について検討を行う。

「点検・評価・改善」

産婦人科学の3本柱である、婦人科腫瘍分野、周産期分野、生殖医療分野を主な研究対象としている。婦人科腫瘍分野では、主に卵巣癌を対象としたトランスレーショナルリサーチなどが幅広く行われている。周産期分野では、胎児診断や胎児治療を中心とした研究をはじめ、COVID-19に関する研究を精力的に行っている。生殖医療分野では、生殖補助医療における基礎研究や子宮内膜再生研究、エタノールがホルモン分泌に与える影響に関する研究を行っている。全ての分野において国際学会でも多くの発表がなされ、大学院生やレジデントの活躍も著しくこれからの進展が楽しみである。多忙な臨床医療の中、国内外で評価される研究を遂行している講座員の努力には敬意を表すが、さらに積極的な論文執筆への姿勢を求めたい。

研究業績

I. 原著論文

- 1) [Sato T](#), [Kojima T](#), [Samura O](#), [Kawaguchi S](#), [Nakamura A](#), [Nakajima M](#), [Tanuma-Takahashi A](#), [Nakabayashi K](#), [Hata K](#), [Ikegawa S](#), [Nishimura G](#), [Okamoto A](#), [Yamada T](#). Two unrelated pedigrees with achondrogenesis type 1b carrying a Japan-specific pathogenic variant in *SLC26A2*. *Am J Med Genet A* 2020; 182(4): 735-9.
- 2) [Hartrampf N](#), [Seki T](#), [Baumann A](#), [Watson P](#), [Veprek NA](#), [Hetzler BE](#), [Hoffmann-Röder A](#), [Tsuji M](#), [Trauner D](#). Optical control of cytokine production using photoswitchable galactosylceramides. *Chemistry* 2020; 26(20): 4476-9.
- 3) [Saito M](#), [Odajima S](#), [Ezawa M](#), [Iida Y](#), [Ueda K](#), [Yanaiharu N](#), [Tanabe H](#), [Takano H](#), [Yamada K](#), [Okamoto A](#). Neoadjuvant chemotherapy for patients with diaphragmatic lesions: a prognostic postoperative

analysis. *In Vivo* 2020; 34(3): 1277-81.

- 4) [Nakamura N](#), [Sasaki A](#), [Mikami M](#), [Nishiyama M](#), [Akaishi R](#), [Wada S](#), [Ozawa N](#), [Sago H](#). Nonreportable rates and cell-free DNA profiles in noninvasive prenatal testing among women with heparin treatment. *Prenat Diagn* 2020; 40(7): 838-45.
- 5) [Hasegawa J](#), [Wada S](#), [Kasamatsu A](#), [Nakamura M](#), [Hamanoue H](#), [Iwata E](#), [Murotsuki J](#), [Nagai R](#), [Tateishi Y](#), [Sunami R](#), [Tajima A](#), [Murata S](#), [Matsubara K](#), [Nakata M](#), [Kondo A](#), [Nishiyama M](#), [Sasaki A](#), [Sekizawa A](#), [Sago H](#), [Kamei Y](#). Distribution of PAPP-A and total hCG between 11 and 13 weeks of gestation in Japanese pregnant women. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2020; 33(12): 2017-22.
- 6) [Matsushima S](#), [Ozawa K](#), [Sugibayashi R](#), [Ogawa K](#), [Tsukamoto K](#), [Miyazaki O](#), [Wada S](#), [Ito Y](#), [Sago H](#). Neurodevelopmental impairment at 3 years of age after fetoscopic laser surgery for twin-to-twin transfusion syndrome. *Prenat Diagn* 2020; 40(8): 1013-9.
- 7) [Arima-Yoshida F](#), [Raveau M](#), [Shimohata A](#), [Amano K](#), [Fukushima A](#), [Watanabe M](#), [Kobayashi S](#), [Hattori S](#), [Usui M](#), [Sago H](#), [Mataga N](#), [Miyakawa T](#), [Yamakawa K](#), [Manabe T](#). Impairment of spatial memory accuracy improved by Cbr1 copy number resumption and GABAB receptor-dependent enhancement of synaptic inhibition in Down syndrome model mice. *Sci Rep* 2020; 10(1): 14187.
- 8) [Takahashi K](#), [Sato T](#), [Nishiyama M](#), [Sasaki A](#), [Taniguchi K](#), [Migita O](#), [Wada S](#), [Hata K](#), [Sago H](#). Monochorionic diamniotic twins of discordant external genitalia with 45, X/46, XY mosaicism. *Mol Genet Genomic Med* 2020; 8(9): e1382.
- 9) [Funaki S](#), [Ogawa K](#), [Ozawa N](#), [Okamoto A](#), [Morisaki N](#), [Sago H](#). Differences in pregnancy complications and outcomes by fetal gender among Japanese women: a multicenter cross-sectional study. *Sci Rep* 2020; 10(1): 18810.
- 10) [Shimizu R](#), [Ishihara K](#), [Kawashita E](#), [Sago H](#), [Yamakawa K](#), [Mizutani KI](#), [Akiba S](#). Decrease in the *T-box1* gene expression in embryonic brain and adult hippocampus of down syndrome mouse models. *Biochem Biophys Res Commun* 2021; 535: 87-92.
- 11) [Suzumori N](#), [Sekizawa A](#), [Takeda E](#), [Samura O](#), [Sasaki A](#), [Akaishi R](#), [Wada S](#), [Hamanoue H](#), [Hirahara F](#), [Sawai H](#), [Nakamura H](#), [Yamada T](#), [Miura K](#), [Masuzaki H](#), [Nakayama S](#), [Kamei Y](#), [Namba A](#), [Murotsuki J](#), [Yamaguchi M](#), [Tairaku S](#), [Maeda K](#), [Kaji T](#), [Okamoto Y](#), [Endo M](#), [Ogawa M](#), [Kasai Y](#), [Ichizuka K](#), [Yamada N](#), [Ida A](#), [Miharu N](#), [Kawaguchi S](#), [Hasuo Y](#), [Okazaki](#)

- T, Ichikawa M, Izumi S, Kuno N, Yotsumoto J, Nishiyama M, Shirato N, Hirose T, Sago H. Retrospective details of false-positive and false-negative results in non-invasive prenatal testing for fetal trisomies 21, 18 and 13. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2021; 256: 75-81.
- 12) Ito Y, Konishi A, Okubo M, Sato T, Hasegawa A, Yabuzaki K, Matsuoka T, Yamamura M, Inoue M, Udagawa H, Kajiwara K, Kamide T, Aoki H, Samura O, Okamoto A. Safety assessment of the prophylactic use of silicone gel sheets (Lady Care®) for the prevention of hypertrophic scars following caesarean section. *J Obstet Gynaecol* 2021; 41(3): 380-4. Epub 2021 Feb 26.
- 13) Yokomizo R, Fujiki Y, Kishigami H, Kishi H, Kiyono T, Nakayama S, Sago H, Okamoto A, Umezawa A. Endometrial regeneration with endometrial epithelium: homologous orchestration with endometrial stroma as a feeder. *Stem Cell Res Ther* 2021; 12(1): 130.
- 14) Kanazawa S, Ozawa K, Muromoto J, Sugibayashi R, Wada Y, Wada S, Ito Y, Sago H. Risk profiling of the solomon technique versus selective technique of fetoscopic laser surgery for twin-twin transfusion syndrome. *Twin Res Hum Genet* 2021; 24(1): 42-8.
- 15) Kanazawa S, Muromoto J, Ozawa K, Mikami M, Ogawa K, Wada S, Sago H. Reliability and characteristics of ultrasound measurement of fetal umbilical venous blood flow volume according to the site of measurement. *J Med Ultrason (2001)* 2020; 47(2): 305-12.
- 16) Wada S, Ozawa K, Sugibayashi R, Suyama F, Amari S, Ito Y, Kanamori Y, Okuyama H, Usui N, Sasahara J, Kotani T, Hayakawa M, Kato K, Taguchi T, Endo M, Sago H. Feasibility and outcomes of fetoscopic endoluminal tracheal occlusion for severe congenital diaphragmatic hernia: a Japanese experience. *J Obstet Gynaecol Res* 2020; 46(12): 2598-604.
- 17) Funaki S, Umehara N, Mezawa H, Kurakazu M, Matsushima S, Arata N, Okamoto A, Sago H. Ultrasonographic assessment of fetal thyroid in Japan: thyroid circumference and distal femoral and proximal tibial ossification. *J Med Ultrason (2001)* 2020; 47(4): 603-8.
- 18) Shibata M, Akaishi R, Sasaki A, Ogawa K, Nishiyama M, Wada S, Ozawa N, Sago H. Pregnant women's preferences for prenatal genetic testing: a single-center study in Japan. *J Obstet Gynaecol Res* 2020; 46(10): 1972-6.
- 19) Nishiyama M, Ogawa K, Hasegawa F, Sekido Y, Sasaki A, Akaishi R, Tachibana Y, Umehara N, Wada S, Ozawa N, Sago H. Pregnant women's opinions toward prenatal pretest genetic counseling in Japan. *J Hum Genet* 2021; 66: 659-69. Epub 2021 Jan 23.
- 20) Ueda K, Yanaihara N, Iida Y, Kobayashi R, Kato S, Matsuda Y, Tomita K, Yamamura N, Saito R, Hirose S, Kuroda T, Seki T, Saito M, Takano H, Yamada K, Okamoto A. Analysis of risk factors for patients with early-stage cervical cancer: a study of 374 patients. *J Obstet Gynaecol Res* 2021; 47(1): 270-8.
- 21) 横溝 陵, 伊藤由紀, 青木宏明, 小西晶子, 吉居絵理, 井上桃子, 宮美智子, 種元智洋, 拝野貴之, 佐村修, 岡本愛光. 低用量アスピリン・ヘパリン併用療法を施行した患者の周産期予後に関する検討. 関東連産婦会誌 2020; 57(4): 411-6.
- 22) 齋藤理恵, 佐藤泰輔, 津田 聡, 伊藤由紀, 上出泰山, 佐村 修, 岡本愛光. 母体血を用いた出生前遺伝学的検査 (noninvasive prenatal testing, NIPT) 導入後の確定的検査, 特に絨毛検査の動向. 関東連産婦会誌 2020; 57(4): 437-43.
- 23) 舟木 哲, 佐々木愛子, 池袋 真, 嘉村駿佑, 小野寺洋平, 赤石理奈, 和田誠司, 小澤伸晃, 西山深雪, 左合治彦. 当施設における双胎妊娠の羊水検査の合併症リスク. 日周産期・新生児会誌 2020; 56(3): 432-6.

II. 総 説

- 1) Beharier O, Kajiwara K, Sadovsky Y. Ferroptosis, trophoblast lipotoxic damage, and adverse pregnancy outcome. *Placenta*. 2021; 108: 32-8. Epub 2021 Mar 16.
- 2) 田畑潤哉, 矢内原臨, 岡本愛光. 【専門医はもういない? せまりくる AI 時代】検査データによる卵巣腫瘍の診断. *産婦の実際* 2020; 69(5): 443-9.
- 3) 中林一彦, 高橋 健, 右田王介, 秦健一郎. 周産期の最新情報 C-A-T-C-H THE NOW 胎児 RhD 血液型の出生前検査法 RhD 不適合妊娠の診断・管理の新たな可能性. *ペリネイタルケア* 2020; 39(8): 858-62.
- 4) 田畑潤哉, 岡本愛光. 【分子標的薬を極める - 基礎から臨床まで -】分子標的薬剤開発の現況と展開. *産と婦* 2020; 87(10): 1121-6.
- 5) 高橋 健, 佐村 修. 【発生から紐解く胎児超音波診断アトラス [Web 動画付]】(第 4 章) 心臓以外の超音波検査 腹壁の異常 a. 臍帯ヘルニア, 腹壁破裂. *産婦の実際* 2020; 69(12): 1473-6.
- 6) 高橋 健, 佐村 修. 【発生から紐解く胎児超音波診断アトラス [Web 動画付]】(第 4 章) 心臓以外の超音波検査 腹壁の異常 b. 膀胱外反, 総排泄腔外

反、産婦の実際 2020 ; 69(12) : 1477-80.

- 7) 井上桃子, 左合治彦. 【助産力アップ! 周産期のガイドライン 深掘りドリル 200問『産婦人科診療ガイドライン:産科編 2020』に準拠 難易度別助産ケア & 最新エビデンスが満載!】(第1章) 妊娠期 出生前診断『産婦人科診療ガイドライン:産科編 2020』より出題. ペリネイタルケア 2021; 新春増刊: 29-37.
- 8) 上出泰山, 佐村 修. 【最新産婦人科遺伝診療 ABC】羊水検査, 絨毛検査. 産と婦 2021; 88(1) : 31-6.
- 9) 上出泰山. 【新 経腔分娩を成功させる 29 の提言】骨盤位分娩 必要な手技として, 模型による骨盤位分娩トレーニングの必要性. 周産期医 2021; 51(1) : 92-5.
- 10) 上出泰山, 佐村 修. 【[必携] 専攻医と指導医のための産科診療到達目標】診療技術編 出生前診断の知識 絨毛・羊水染色体検査. 周産期医 2020; 50(8) : 1183-5.

III. 症例報告

- 1) 草壁広大, 高橋 健, 三浦茉莉子, 小林律子, 池永晃大, 鈴木瑛太郎, 山内貴志人, 津田明奈, 江澤正浩, 斎藤元章, 新美茂樹, 岡本愛光. 巨大子宮筋腫を合併した中期死産に対して大動脈バルーン留置下に帝王切開術を施行した 1 例. 東京産婦会誌 2020; 69(3) : 523-7.

VIII. その他

- 1) Takahashi K, Migita O, Sasaki A, Nasu M, Kawashima A, Sekizawa A, Sato T, Ito Y, Sago H, Okamoto A, Nakabayashi K, Hata K. (Poster) Amplicon sequencing-based non-invasive fetal RHD genotyping. 第 72 回日本産科婦人科学会学術講演会. 東京, 4 月. (WEB 開催)
- 2) Nagae S, Sato T, Matsuno K, Odajima S, Hirose S, Kawabata A, Suzuki J, Kamide T, Ueda K, Samura O, Okamoto A. (Poster) Effect of endometriosis on perinatal complications and pregnant outcomes in pregnant women: a single-center retrospective clinical study. 第 72 回日本産科婦人科学会学術講演会. 東京, 4 月. (WEB 開催)
- 3) Yabuzaki K, Nagae S, Kondo I, Hasegawa A, Sato T, Konishi A, Matsuoka T, Ito Y, Miya M, Kamide T, Samura O, Okamoto A. (Poster) Quantitative alteration of circulating cell-free DNA during extra cephalic version: a potential biomarker for direct placental assessment for additional external damage. 第 72 回日本産科婦人科学会学術講演会. 東京, 4 月. (WEB 開催)
- 4) Kondo I, Sato T, Sato M, Nagae S, Yabuzaki K,

Konishi A, Matsuoka T, Ito Y, Miya M, Kamide T, Samura O, Okamoto A. (Poster) Clinical significance of fetal magnetic resonance imaging for prenatal diagnosis. 第 72 回日本産科婦人科学会学術講演会. 東京, 4 月. (WEB 開催)

- 5) Takahashi K, Migita O, Sasaki A, Nasu M, Kawashima A, Sekizawa A, Sato T, Ito Y, Sago H, Okamoto A, Nakabayashi K, Hata K. (Poster) Amplicon sequencing-based non-invasive fetal RHD genotyping. 第 72 回日本産科婦人科学会学術講演会. 東京, 4 月. (WEB 開催)
- 6) Yokomizo R, Fujiki Y, Kishi H, Sago H, Okamoto A. (Poster) Endometrial regeneration with establishment of improved culture methods for endometrial epithelial cells: co-culture with feeder cells. 36th Virtual Annual Meeting of the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). Virtual, July.
- 7) 上田 和, 小田嶋俊, 永吉陽子, 川畑絢子, 鈴木二郎, 飯田泰志, 矢内原臨, 岡本愛光. (シンポジウム 1 : 若手医師に対する腹腔鏡手術の教育) オンラインによる遠隔教育システムの導入. 第 60 回日本産科婦人科内視鏡学会学術講演会. Web 開催, 12 月.
- 8) 上田 和, 岡本愛光. (シンポジウム 2 : 技術認定医合格を目指す! 「TLH の勘所」) 尿管損傷を回避するための基靭帯処理と陰管の切開縫合. 第 60 回日本産科婦人科内視鏡学会学術講演会. Web 開催, 12 月.

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	： 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
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
准教授	： 山田 裕紀	腎細胞癌，腹腔鏡手術
講師	： 波多野孝史	腎細胞癌
	(JR東京総合病院に出席中)	
講師	： 三木 健太	前立腺癌
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) 前立腺癌におけるエクソソームとマイクロRNAに関する研究 (古田文彦)

国立がん研究センターとの共同研究により，前立腺癌におけるエクソソームとマイクロRNAに関する研究を行っている。前立腺癌におけるエクソソーム分泌を制御するマイクロRNAを同定し，その経路を解明した。本研究の内容は，Sci Adv, Cancer Sci (2020) に掲載された。

2) 前立腺ラテント癌に関する研究 (木村高弘，大沼源，稲葉裕之)

病理学講座と共同で日本人における前立腺ラテント癌の年次推移を研究している。これまで明らかにされていなかった前立腺ラテント癌の局在と病理像を解析した。本研究はJ Urol (2020) に掲載された。

3) ハンナ型間質性膀胱炎に対する Muse 細胞治療の有用性を検討 (古田 昭)

間質性膀胱炎とは膀胱に非特異的な慢性炎症を認

める疾患と定義されているが，クローン病や潰瘍性大腸炎といった腸の慢性炎症性疾患と同様，自己抗体などの明らかな病因为未だ特定されていない。2019年4月に発刊された最新の間質性膀胱炎・膀胱痛症候群診療ガイドラインでは，膀胱内に高度の炎症所見（ハンナ病変）を認めるハンナ型間質性膀胱炎（HIC）（指定難病226）と炎症所見の乏しい膀胱痛症候群（BPS）を異なる疾患として区別している。主な臨床症状として，頻尿（約91%），尿意切迫感（約62%），膀胱痛（約46%）などが認められる。重篤な患者（主にHIC患者）においては排尿感覚が昼夜問わず30分未満という極度の頻尿と常時生じる尿意切迫感により睡眠が著しく阻害され，更にはえぐるような強烈な膀胱痛のため業務や家事に集中できないなど，QOLが極度に損なわれる疾患である。現在，ハンナ型間質性膀胱炎に対する Muse 細胞治療の有用性を基礎実験で証明し，実用化に向けた準備を進めている。本研究に関しては，特許出願（PCT/2020/040963）済である。

2. 臨床的研究

1) 去勢抵抗性前立腺癌に関する臨床研究 (福岡屋航，木村高弘)

去勢抵抗性前立腺癌に関する予後因子，バイオマーカーに関する研究を行った。平均血小板容積と予後の関係について，J Clin Oncol, Int J Clin Oncol (2020年) に報告した。

2) 尿路上皮癌に対する臨床研究 (福岡屋航，都筑俊介，三木 淳，木村高弘)

進行性および局所尿路上皮癌の薬剤効果および予後の関連因子の研究を行った。赤血球分布幅，iRE-CIST, Modified Glasgow prognostic score, 喫煙歴と予後の関連を明らかにしている。これらの研究はUrol Oncol, BJU Int, Jpn J Clin Oncol, Target Oncol (2000) に報告した。

3) 尿路上皮癌手術に関する研究 (柳澤孝文，三木 淳)

膀胱癌に対する en bloc TUR 手術，上部尿路癌に対する後腹膜の腹腔鏡手術，浸潤性膀胱癌に対する腹腔鏡手術の新技術について，Histopathology, Int J Urol (2020) に報告した。

4) 腎癌凍結療法に関する研究 (柳澤孝文，三木 淳)

柏病院では腎癌における凍結療法を行い，その結果を報告している。本年は腎部分切除術との比較を行い，Urol Oncol (2020) に報告した。

5) 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; 27(7) : 578-89) に発表した。

「点検・評価・改善」

2020 年はコロナ禍で多くの学会が現地開催から WEB 開催へ移行されたが, 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) Tohi Y, Kato T, Matsumoto R, Shinohara N, Shiga K, Yokomizo A, Nakamura M, Kume H, Mitsuzuka K, Sasaki H, Egawa S, Matsuura M, Hashine K, Inokuchi J, Eto M, Baba H, Ichikawa T, Kinoshita H, Matsuda T, Kakehi Y, Sugimoto M. The impact of complications after initial prostate biopsy on repeat protocol biopsy acceptance rate. Results from the Prostate Cancer Research International: Active Surveillance JAPAN study. Int J Clin Oncol 2020; 25(12) : 2107-14.
- 2) Hatano T, Ohno Y, Imai Y, Moritake J, Endo K, Tamari M, Egawa S. Improved health-related quality of life in patients treated with topical sirolimus for facial angiofibroma associated with tuberous sclerosis complex. Orphanet J Rare Dis 2020; 15(1) : 133.
- 3) Hatano T, Endo K, Tamari M. Efficacy and safety of low-dose everolimus treatment for renal angio-myolipoma associated with tuberous sclerosis complex. Int J Clin Oncol 2021; 26(1) : 163-8.
- 4) Taga H, Yonenaga K, Eno Y, Yasumitsu T, Hatano T, Matsuo A, Takato T. Significant cases of central cusps, enamel pits, and oral fibromas in tuberous sclerosis complex. Odontology 2021; 109(1) : 279-83.
- 5) Furuta A, Suzuki Y, Igarashi T, Koike Y, Kimura T, Egawa S, Yoshimura N. Additive effects of intravenous and intravesical application of vibegron, a β -adrenoceptor agonist, on bladder function in rats with bladder overactivity. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol 2020; 393(11) : 2073-80.
- 6) Yamada H, Kiyota H, Ito S, Hosobe T, Shiono Y, Endo K, Onodera S, Egawa S. The clinical efficacy of garenoxacin for male non-gonococcal urethritis. J Infect Chemother 2020; 26(4) : 353-7.
- 7) Tsuzuki S, Kimura S, Fukuokaya W, Yanagisawa T, Hata K, Miki J, Kimura T, Abe H, Egawa S. Modified Glasgow prognostic score is a pre-surgical prognostic marker of disease mortality in upper urinary tract urothelial carcinoma. Jpn J Clin Oncol 2020; 51(1) : 138-44.
- 8) Yanagisawa T, Miki J, Shimizu K, Fukuokaya W, Urabe F, Mori K, Sasaki H, Kimura T, Miki K, Egawa S. Functional and oncological outcome of percutaneous cryoablation versus laparoscopic partial nephrectomy for clinical T1 renal tumors: a propensity score-matched analysis. Urol Oncol 2020; 38(12) : 938. e1-7.
- 9) Mori K, Janisch F, Parizi MK, Mostafaei H, Lysenko I, Kimura S, Enikeev DV, Egawa S, Shariat SF. Prognostic value of variant histology in upper tract urothelial carcinoma treated with nephroureterectomy: a systematic review and meta-analysis. J Urol 2020; 203(6) : 1075-84
- 10) Mori K, Miura N, Mostafaei H, Quhal F, Sari Motlagh R, Pradere B, Kimura S, Kimura T, Egawa S, Briganti A, Karakiewicz PI, Shariat SF. Sequential therapy of abiraterone and enzalutamide in castration-resistant prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. Prostate Cancer Prostatic Dis 2020; 23(4) : 539-48.
- 11) Mori K, Miura N, Mostafaei H, Quhal F, Motlagh RS, Lysenko I, Kimura S, Egawa S, Karakiewicz PI, Shariat SF. Prognostic value of preoperative hematologic biomarkers in urothelial carcinoma of the bladder treated with radical cystectomy: a systematic review and meta-analysis. Int J Clin Oncol 2020; 25(8) : 1459-74.
- 12) Mori K, Abufaraj M, Mostafaei H, Quhal F, Karakiewicz PI, Briganti A, Kimura S, Egawa S, Shariat SF. A systematic review and meta-analysis of variant histology in urothelial carcinoma of the bladder treated with radical cystectomy. J Urol 2020; 204(6) : 1129-40.
- 13) Mori K, Mostafaei H, Pradere B, Motlagh RS, Quhal F, Laukhtina E, Schuettfort VM, Abufaraj M, Karakiewicz PI, Kimura T, Egawa S, Shariat SF. Apalutamide, enzalutamide, and darolutamide for non-metastatic castration-resistant prostate cancer: a systematic review and network meta-analysis. Int J Clin Oncol 2020; 25(11) : 1892-900.
- 14) Mori K, Miura N, Babjuk M, Karakiewicz PI, Mostafaei H, Laukhtina E, Quhal F, Motlagh RS, Pradere B, Kimura S, Egawa S, Shariat SF. Low compliance to guidelines in non-muscle invasive bladder carcinoma: a systematic review. Urol Oncol 2020; 38(10) :

774-82.

- 15) Mori K, Mostafaei H, Abufaraj M, Yang L, Egawa S, Shariat SF. Smoking and bladder cancer : review of the recent literature. *Curr Opin Urol* 2020 ; 30(5) : 720-5.
- 16) Mori K, Janisch F, Parizi MK, Mostafaei H, Lysenko I, Enikeev DV, Kimura S, Egawa S, Shariat SF. Prognostic value of alkaline phosphatase in hormone-sensitive prostate cancer : a systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Oncol* 2020 ; 25(2) : 247-57.
- 17) Mori K, Janisch F, Mostafaei H, Lysenko I, Karakiewicz PI, Enikeev DV, Briganti A, Kimura S, Egawa S, Shariat SF. Prognostic value of hemoglobin in metastatic hormone-sensitive prostate cancer : a systematic review and meta-analysis. *Clin Genitourin Cancer* 2020 ; 18(4) : e402-9.
- 18) Urabe F, Kosaka N, Sawa Y, Yamamoto Y, Ito K, Yamamoto T, Kimura T, Egawa S, Ochi T. miR-26a regulates extracellular vesicle secretion from prostate cancer cells via targeting SHC4, PFDN4, and CHORDC1. *Sci Adv* 2020 ; 6(18) : eaay3051.
- 19) 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.
- 20) Fukuokaya W, Kimura T, Urabe U, Kimura S, Tashiro K, Tsuzuki S, Koike Y, Sasaki H, Miki K, Egawa S. Blood platelet volume predicts treatment specific outcomes of metastatic castration resistant prostate cancer. *Int J Clin Oncol* 2020 ; 25(9) : 1695-703.
- 21) Fukuokaya W, Kimura T, Yanagisawa T, Kimura S, STsuzuki S, Koike Y, Iwamoto Y, Enei Y, Tanaka M, Urabe F, Onuma H, Honda M, Miki J, Oyama Y, Abe H, Egawa S. Comparison of the Immunotherapy Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (iRECIST) with RECIST for capturing treatment response of patients with metastatic urothelial carcinoma treated with pembrolizumab. *BJU Int* 2020 ; 127(1) : 90-5.
- 22) 村上雅哉, 佐々木裕, 田代康次郎, 都筑俊介, 石井元, 小池祐介, 木村高弘, 颯川 晋. 腹腔鏡下尿管摘出術の治療経験と術式の改良点. *Jpn J Endourol* 2020 ; 33(2) : 300-6.
- 23) 笹原太志郎, 佐々木裕, 三木健太, 颯川 晋. 局所治療後の再発前立腺癌に対する救済腹腔鏡下前立腺全

摘除術. *Jpn J Endourol* 2020 ; 33(1) : 111-5.

II. 総 説

- 1) Yanagisawa T, Miki J, Enei Y, Obayashi K, Kimura T, Egawa S. Novel "double-pulling" technique for neobladder-urethral anastomosis in laparoscopic radical cystectomy. *Int J Urol* 2020 ; 27(9) : 822-3.
- 2) 今井 悠, 三木健太. 泌尿器科における術後回復強化プログラム (Enhanced Recovery After Surgery ; ERAS). *泌尿器科* 2020 ; 11(2) : 210-4.
- 3) 今井 悠, 三木健太. 【前立腺癌治療の合併症・副作用マネージメント】放射線治療 小線源 (LDR) 治療後の尿路有害事象 リスク因子・予防と対応. *Prostate J* 2020 ; 7(1) : 47-50.
- 4) 今井 悠, 佐々木 裕, 三木健太, 颯川 晋. 【泌尿器がんに対する focal therapy の現状と展望】前立腺がんに対する救済凍結療法の実状と展望. *泌尿器科* 2020 ; 12(3) : 241-7.
- 5) 阪中啓吾, 三木健太. 【泌尿器腫瘍の機能温存手術 - 知っておくべき適応と限界】前立腺・生殖器 前立腺癌に対する密封小線源療法. *臨泌* 2020 ; 74(9) : 682-7
- 6) 阪中啓吾, 三木健太. 【限局性前立腺癌に対する focal therapy】サルベージ focal therapy. *泌外* 2020 ; 33(12) : 1543-50.
- 7) 鈴木康之, 倉脇史郎, 古田 昭, 小池祐介, 五十嵐太郎. 【回復期で知っておきたい！ここが分かれ道!! 症状から引く検査値と画像】回復期リハビリテーション病棟における頻尿・無尿・血尿. *MED REHABIL* 2020 ; 250 : 138-44.
- 8) 鈴木康之, 高崎良子, 横山ゆかり, 栗田麻衣子, 岡野智子, 川島亜希子, 矢作温子, 榊 泰代, 四條友貴, 古田 昭, 五十嵐太郎, 岡本真里愛, 颯川 晋. 多職種による排尿自立支援の認知機能への効果 自験例からの一考察. *日老泌尿器会誌* 2020 ; 33(2) : 7-12.
- 9) 矢作温子, 鈴木康之, 高崎良子, 榊 泰代, 四條友貴, 栗田麻衣子, 岡野智子, 川島亜希子, 横山ゆかり, 岡本真里愛, 古田 昭, 颯川 晋. 回復期脳卒中患者への排尿ケアチーム介入による認知機能改善の検証 Mini Mental State Examination (MMSE) による比較検討. *泌外* 2020 ; 33(12) : 1563-9.
- 10) 古田 昭, 鈴木康之. 【いま話題の低活動膀胱 - これを読めば丸わかり！】疾患各論 前立腺肥大症と低活動膀胱の併存. *臨泌* 2020 ; 74(2) : 170-3.
- 11) 古田 昭. 【プロのコツが満載 尿路変向術とストーマ管理】(chapter 2) 尿路変向術の術式 膀胱瘻造設術. *Uro-Lo* 2020 ; 25(6) : 763-5.
- 12) 古田 昭. 脊髄障害に起因する難治性排便障害に対するペリステーションを用いた経肛門的洗腸療法の長期

使用成績. 排尿障害 2020 ; 28(2) : 174-7.

- 13) 古田 昭, 五十嵐太郎, 鈴木康之. 間質性膀胱炎からみる慢性骨盤痛症候群, その正体は? 泌尿器科 2020 ; 12(6) : 685-8.

III. 症例報告

- 1) Hata K, Yasue K, Ishii G, Kimura T, Egawa S. Everolimus-induced gastric antral vascular ectasia in advanced renal cancer. IJU Case Rep 2020 ; 3(6) : 293-6.
- 2) Hata K, Takahashi K, Kimura T, Egawa S. Repair of inguinal bladder hernias concomitant with localized prostate cancer : a case report and review of the literature. Case Rep Urol 2020 ; 2020 : 8877694.
- 3) 山田裕紀, 大沼 源, 本田真理子, 金月 勇, 清田 浩, 颯川 晋. ペムプロリズマブ治療中に血清反応陰性関節リウマチと診断された腎盂癌. 臨泌 2020 ; 74(5) : 331-5.

IV. 著 書

- 1) 颯川 晋, 大山 力監修. 三木 淳, 古家琢也編. 究める鏡視下膀胱全摘術・尿路変更術 : Level up LRC, RARC. 東京 : メジカルビュー社, 2020.
- 2) 三木 淳, 古家琢也, 井上高光. I. 解剖, 術野の展開. 颯川 晋, 大山 力監修. 三木 淳, 古家琢也編. 究める鏡視下膀胱全摘術・尿路変更術 : Level up LRC, RARC. 東京 : メジカルビュー社, 2020. p.2-13.
- 3) 三木 淳, 古家琢也. II. 膀胱全摘 男性の膀胱全摘術 腹腔鏡下, ロボット支援下膀胱全摘術. 颯川 晋, 大山 力監修. 三木 淳, 古家琢也編. 究める鏡視下膀胱全摘術・尿路変更術 : Level up LRC, RARC. 東京 : メジカルビュー社, 2020. p.16-32.
- 4) 三木 淳. II. 膀胱全摘 女性の根治的膀胱全摘術. 颯川 晋, 大山 力監修. 三木 淳, 古家琢也編. 究める鏡視下膀胱全摘術・尿路変更術 : Level up LRC, RARC. 東京 : メジカルビュー社, 2020. p.42-52.

VII. 賞

- 1) 古田 昭, 丸山智子, 颯川 晋, 鈴木康之. 第33回日本老年泌尿器科学会学会賞. 日本老年泌尿器化学会. 背髄障害に起因する難治性排尿障害に対するペリスティーンを用いた経肛門的洗腸療法の長期使用成績. 2020年9月.
- 2) 占部文彦. 第27回日本泌尿器科学会学会賞(臨床). 日本泌尿器化学会. Large-scale circulating microRNA profiling for the liquid biopsy of prostate cancer. 2020年4月.
- 3) 占部文彦. 令和2年度慈恵医師会研究奨励賞. 慈恵

医師会. 血中マイクロRNA プロファイルの大規模解析による新規前立腺癌診断マーカーの確立. 2020年10月.

- 4) 占部文彦. 第29回泌尿器科分子・細胞研究会研究奨励賞受賞(口演部門). 泌尿器科分子・細胞研究会. 前立腺癌細胞由来エクソソームによる骨転移進展メカニズムの解明. 2020年8月.
- 5) 占部文彦. 令和2年度東京都医師会医学研究奨励賞. 血中マイクロRNA プロファイルの大規模解析による新規前立腺がん診断マーカーの確立. 2021年2月.
- 6) 森啓一郎. Best Researcher Award 2020. Medical University of Vienna. 2020年12月.
- 7) 森啓一郎. European Association of Urology Young Academic Urologists. European Association of Urology. 2021年1月.

VIII. その他

- 1) Homma Y, Akiyama Y, Tomoe H, Furuta A, Ueda T, Maeda D, Lin AT, Kuo HC, Lee MH, Oh SJ, Kim JC, Lee KS. Clinical guidelines for interstitial cystitis/bladder pain syndrome. Int J Urol 2020 ; 27(7) : 578-89.
- 2) Egawa S. Extended and expanded use of laparoscopic surgery for salvage situation after definitive therapy. 14th BAUSCON 2020. Dhaka, 2020 Jan.
- 3) Egawa S. Surgical cases for prostate cancer high risk situation. 18th International Prostate Forum. Virtual, Dec.
- 4) Furuta A, Suzuki Y, Igarashi T, Koike Y, Egawa S, Yoshimura N. Additive effects of intravenous and intravesical application of vibegron, a β 3-adrenoceptor agonist, on bladder function in rats with bladder overactivity. AUA 2020 (105th American Urological Association Annual Meeting). Washington, D.C., May. (Canceled)
- 5) Furuta A, Suzuki Y, Takahashi R, Faber W, Jakobsen BP, Yoshimura N. Comparison of gut microbiota before and after transanal irrigation in patients with neurogenic constipation. ISCis 2020 (The 59th International Spinal Cord Society Annual Scientific Meeting). Virtual, Sept.
- 6) Yanagisawa T, Miki J, Sakanaka K, Suzuki H, Sano T, Totsuka T, Miyajima K, Tanaka M, Matsuura T, Tanaka S, Obayashi K, Egawa S. Clinical significance of horizontal and vertical margin of en-bloc TURBT specimen. AUA 2020 (105th American Urological Association Annual Meeting). Washington, D.C., May. (Canceled)
- 7) Yanagisawa T, Miki J, Yorozu T, Suzuki H, Sano T,

- Otsuka T, Miyajima K, Tanaka M, Matsuura T, Sakanaka K, Obayashi K, Kimura T, Takahashi H, Egawa S. Vertical invasion is important predictor for PT1 bladder cancer progression—efficacy of en-bloc TUR specimen. AUA 2020 (105th American Urological Association Annual Meeting). Washington, D.C., May. (Canceled)
- 8) Yanagisawa T, Miki J, Sakanaka K, Suzuki H, Fukukaya W, Miyajima K, Imai Y, Matsuura T, Obayashi K, Egawa S. Clinical significance of horizontal and vertical margin of en bloc TURBT specimen. UAA 2020 (18th Urological Association of Asia Congress). Virtual, Oct.
- 9) Mori K, Kimura S, Egawa S, Shariat SF. Prognostic value of preoperative De Ritis ratio in upper tract urothelial carcinoma treated with radical nephroureterectomy. EAU 2020 (35th Annual Meeting European Association of Urology). Virtual, July.
- 10) 古田 昭, 丸山智子. 【疾患別 泌尿器科の薬物療法と患者管理 医師・看護師・薬剤師でつくる治療戦略】(第2章) 下部尿路機能障害 間質性膀胱炎. Uro-Lo 2020 ; 別冊疾患別泌尿器科の薬物療法と患者管理 : 129-42.

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：	吉田 正樹	神経眼科，眼球運動， 視機能，斜視
准 教 授：	仲泊 聡	神経眼科，視野，色 覚
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 <small>(神奈川県ハビリテーション病院に向中)</small>
講 師：	田 聖花	角膜
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：	高階 博嗣	網膜硝子体 <small>(東京労災病院に向中)</small>
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. ステロイド抵抗性視神経炎 (ON) 患者を対象に免疫グロブリン大量静注療法 (IVIG) の有効性と安全性を評価した。研究デザインは多施設，前向き，二重盲検，並行群間，ランダム化比較試験であった。2週目に log MAR 視力 0.3 以上改善した IVIG およびステロイドパルス (SP) 療法群の患者の割合はそれぞれ 75.0% と 31.3% で，ベースラインと比較した2週目のハンフリーフィールド視野検査の平均偏差 (MD) の変化は IVIG 群と SP 群でそ

れぞれ $9.258 \pm 8.296\text{dB}$ と $3.175 \pm 6.167\text{dB}$ で，統計学的に有意な群間差を示した (視力の改善， $P=0.032$ ，MD 値の変化， $P=0.030$)。臨床的に重大な有害事象は観察されなかった。IVIG はステロイド抵抗性の急性 ON の迅速な治療のための安全で効果的な治療オプションである可能性があった。

2. レーバー遺伝性視神経症 (LHON) の日本人患者において，ミトコンドリア機能を維持するイデベノンの効果を調査した。研究デザインは前向き，介入的，非比較試験であった。患者は男性優位 (91.2%) で，ほとんどが mt. 11778G>A 変異 (94.7%) であった。すべての患者はイデベノン療法に良好な耐容性を示した。48週目において17人の患者 (33.3%) で最高矯正視力の有意な改善が観察され，25.5%の患者が視野の改善を示した。発症から1年以上経過後にイデベノンを開始した患者では12人 (38.7%) で視力改善が見られた。イデベノンが持つ潜在的な有効性と良好な安全性が日本人の LHON 患者で確認された。

3. 難治性視神経症に対する新たな診療について，エタンプトール視神経症の診断と検査について報告した。

II. 眼腫瘍・病理・形態部門

1. 視神経鞘髄膜腫 (ONSM) の臨床像，治療について概説した。ONSM は視神経鞘のくも膜表層細胞から発生する比較的にまれな腫瘍である。視神経や血管の圧迫障害や循環障害を生じ，進行性の視機能障害をきたし，視神経炎，視神経周囲炎などの視神経疾患との鑑別が重要である。近年では，放射線治療の有効性が報告されているが，強度変調放射線治療 (IMRT) は空間的，時間的に線量強度を調整し，正確に局所に照射し，効果的かつ低侵襲な新しい治療法である。当院で IMRT を施行した ONSM の治療成績について提示した。視神経乳頭に浮腫や萎縮が出現する前の IMRT 早期治療が視機能改善の効果が高いと考えられた。

2. ナビゲーションシステム併用による眼窩腫瘍摘出術を施行した症例を報告した。

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. 緑内障診断, 進行評価法の改善と緑内障病態の解明

緑内障を早期にかつ的確に診断し, 効率よく進行度を評価する方法を確立することを目的として, あたらしい視野検査機器とそのプログラムの開発や評価を行っている。また, 光干渉断層計 OCT や頭部 MRI などを活用して緑内障病態を高次中枢まで含めて把握する研究を多角的に行っている。

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慈恵医大精神神経科と共同で研究を行っている。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。我々は, ヒトに近縁な霊長類であるコモンマモセットに注目し, 高度に発達した視機能を利用し, 緑内障の病態をシミュレートした動物モデルとして研究を進めている。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ている。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。

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, 磁気共鳴画像をもち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, 精神神経科にはほぼ限られている。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

1. 脳機能画像による斜視中枢機能

MRI の拡散強調画像をもち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。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。

2. Botox による斜視治療の検討

2021 年度より保険収載された斜視に対する Botox 治療による有効性の検討を開始した。Botox 効果の消失する3ヶ月を経過した後においても良好な眼位を維持する症例のあることが確認された。

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収めている。白内障・硝子体同時手術においては光学部径が 7 mm の眼内レンズを使用し, 手術中の視認

性の向上やガス置換時の眼内レンズの安定性についての検討を行っている。さらに6 mm 光学部径眼内レンズにおける硝子体術後の前房深度の変化についても検討を行い、硝子体手術に適した眼内レンズについて検討を行っている。

Ⅷ. ぶどう膜部門

各種典型・非典型的なぶどう膜炎症例を検査し、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、先天性覚異常のなかで特に視機能障害を来す杆体1色覚および青錐体1色覚の遺伝子解析を研究している。

XI. 眼形成部門

退行性眼瞼内反症に対して、LER extension 法は再発率の低下に貢献するかどうか検討する。

「点検・評価・改善」

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。特に緑内障、遺伝子、視覚脳機能画像、白内障、神経眼科、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) Sakono T, Meguro A, Takeuchi M, Yamane T, Teshigawara T, Kitaichi N, Horie Y, Namba K, Ohno S, Nakao K, Sakamoto T, Sakai T, Nakano T, Keino H, Okada AA, Takeda A, Ito T, Mashimo H, Ohguro N, Oono S, Enaida H, Okinami S, Horita N, Ota M, Mizuki N. Variants in IL23R-C1orf141 and ADO-ZNF365-EGR2 are associated with susceptibility to Vogt-Koyanagi-Harada disease in Japanese population. PLoS One 2020; 15(5): e0233464.
- 2) Yamada M, Nakano T, Matsuda H, Kim SW, Takagi Y. Cost-effectiveness and budget impact analysis of a patient visit support system for blindness reduction in Japanese patients with glaucoma. J Med Econ 2020; 23(11): 1293-301.
- 3) Matsuda H, Sakai T, Takahashi Y, Nakano T. Surgical outcomes of the anterior versus posterior approach for advancement of the levator aponeurosis in Japanese patients. J Plast Reconstr Aesthet Surg 2020; 73(11): 2001-9.
- 4) Nishijima E, Namekata K, Kimura A, Guo X, Harada C, Noro T, Nakano T, Harada T. Topical ripasudil stimulates neuroprotection and axon regeneration in adult mice following optic nerve injury. Sci Rep 2020; 10(1): 15709.
- 5) Hayashi T, Kameya S, Mizobuchi K, Kubota D, Kikuchi S, Yoshitake K, Mizota A, Murakami A, Iwata T, Nakano T. Genetic defects of CHM and visual acuity outcome in 24 choroideremia patients from 16 Japanese families. Sci Rep 2020; 10(1): 15883.
- 6) Hayashi T, Mizobuchi K, Kikuchi S, Nakano T. Novel biallelic TRPM1 variants in an elderly patient with complete congenital stationary night blindness. Doc Ophthalmol 2021; 142(2): 265-73. Epub 2020 Oct 17.
- 7) Watanabe T, Watanabe A, Nakano T. Suitability of different observational lenses for viewing the macular area through multifocal intraocular lenses in a model of the human eye. Clin Ophthalmol 2020; 14: 3279-84.
- 8) Masuda Y, Takemura H, Terao M, Miyazaki A, Ogawa S, Horiguchi H, Nakadomari S, Matsumoto K, Nakano T, Wandell BA, Amano K. V1 projection zone signals in human macular degeneration depend on task despite absence of visual stimulus. Curr Biol 2021; 31(2): 406-12. e3.
- 9) Terauchi R, Ogawa S, Noro T, Ito K, Kato T, Tatemichi M, Nakano T. Seasonal Fluctuation in intraocu-

- lar pressure and retinal nerve fiber layer thinning in primary open-angle glaucoma. *Ophthalmol Glaucoma* 2021 ; 4(4) : 373-381. Epub 2020 Nov 24.
- 10) Yamada M, Hiratsuka Y, Nakano T, Kita Y, Watanabe T, Tamura H, Kawasaki R, Yokoyama T, Takano S. Detection of glaucoma and other vision-threatening ocular diseases in the population recruited at specific health checkups in Japan. *Clin Epidemiol* 2020 ; 12 : 1381-8.
- 11) Masuda Y, Saito Y, Okii T, Hayashi T, Takahashi G, Nakano T. Surgical technique for pars plana ahmed glaucoma valve implantation in advanced glaucoma: the upside-down technique. *J Glaucoma* 2021 ; 30(6) : 489-96. Epub 2021 Jan 13.
- 12) Terauchi R, Ogawa S, Sotozono A, Noro T, Tatemichi M, Nakano T. Seasonal fluctuation in intraocular pressure and its associated factors in primary open-angle glaucoma. *Eye (Lond)* 2021 Feb 1. [Epub ahead of print]
- 13) Kishimoto N, Hayashi T, Mizobuchi K, Kubota M, Nakano T. Vitamin A deficiency after prolonged intake of an unbalanced diet in a Japanese hemodialysis patient. *Doc Ophthalmol* 2021 ; 143(1) : 85-91. Epub 2021 Feb 5.
- 14) Hayashi T, Mizobuchi K, Kameya S, Yoshitake K, Iwata T, Nakano T. A new PDE6A missense variant p.Arg544Gln in rod-cone dystrophy. *Doc Ophthalmol* 2021 ; 143(1) : 107-14. Epub 2021 Feb 21.
- 15) Hayashi T, Murakami Y, Mizobuchi K, Koyanagi Y, Sonoda KH, Nakano T. Complete congenital stationary night blindness associated with a novel NYX variant (p.Asn216Lys) in middle-aged and older adult patients. *Ophthalmic Genet* 2021 2021 ; 42(4) : 412-9. Epub 2021 Mar 26.
- 16) Nishijima R, Ogawa S, Nishijima E, Itoh Y, Yoshikawa K, Nakano T. Factors Determining the Morphology of Peripapillary Retinoschisis. *Clin Ophthalmol* 2021 ; 15 : 1293-300.
- 17) 中野 匡, 伊藤義徳, 柴崎佳幸. 費用対効果分析モデルを用いた緑内障点眼液の薬剤経済性評価の試み. *日眼会誌* 2020 ; 124(4) : 330-43.
- 18) 大平 亮, 奥出祥代, 小川智一郎, 柴 琢也, 常岡寛, 中野 匡. FLACSにおける主創口が角膜形状へ及ぼす影響の検討. *眼科手術* 2020 ; 33(2) : 288-93.
- 19) 梅岡亮介, 岸 孟史, 小松功生士, 酒井 勉, 中野 匡. 網膜静脈分枝閉塞症における網膜感度と網膜血管構造の関連. *眼臨紀* 2020 ; 13(8) : 521-5.
- 20) Mimura O, Ishikawa H, Kezuka T, Shikishima K, Suzuki T, Nakamura M, Chuman H, Inoue K, Kimura A, Yamagami A, Mihoya M, Nakao Y. Intravenous immunoglobulin treatment for steroid-resistant optic neuritis: a multicenter, double-blind, phase III study. *Jpn J Ophthalmol* 2021 ; 65(1) : 122-32.
- 21) Ishikawa H, Masuda Y, Ishikawa H, Shikishima K, Goseki T, Kezuka T, Terao M, Miyazaki A, Matsumoto K, Nishikawa H, Gomi F, Mimura O. Characteristics of Japanese patients with Leber's hereditary optic neuropathy and idebenone trial: a prospective, interventional, non-comparative study. *Jpn J Ophthalmol* 2021 ; 65(1) : 133-42.
- 22) Yoshikawa A, Masaoka Y, Yoshida M, Koiwa N, Honma M, Watanabe K, Kubota S, Natsuko I, Ida M, Izumizaki M. Heart rate and respiration affect the functional connectivity of default mode network in resting-state functional magnetic resonance imaging. *Front Neurosci* 2020 ; 14 : 631.
- 23) Kubota S, Masaoka Y, Sugiyama H, Yoshida M, Yoshikawa A, Koiwa N, Honma M, Kinno R, Watanabe K, Iizuka N, Ida M, Ono K, Izumizaki M. Hippocampus and parahippocampus volume reduction associated with impaired olfactory abilities in subjects without evidence of cognitive decline. *Front Hum Neurosci* 2020 ; 14 : 556519.
- 24) Hanekamp S, Čurčić-Blake B, Caron B, McPherson B, Timmer A, Prins D, Boucard CC, Yoshida M, Ida M, Hunt D, Jansonius NM, Pestilli F, Cornelissen FW. White matter alterations in glaucoma and monocular blindness differ outside the visual system. *Sci Rep* 2021 ; 11(1) : 6866.
- 25) Iizuka N, Masaoka Y, Kubota S, Sugiyama H, Yoshida M, Yoshikawa A, Koiwa N, Honma M, Watanabe K, Kamijo S, Kamimura S, Ida M, Ono K, Izumizaki M. Entorhinal cortex and parahippocampus volume reductions impact olfactory decline in aged subjects. 2021 ; 11(5) : e02115. Epub 2021 Mar 26.
- 26) 仲泊 聡, 高橋政代, 平見 恭, 三宅 琢, 久保 寛, 原 信哉, 林 知, 田辺 直, 奈良井章人, 村上美紀, 横田 聡. 広域実態調査を兼ねた視覚障害者に対する遠隔相談. *日眼会誌* 2020 ; 124(5) : 417-23.
- 27) 仲泊 聡, 原田敦史, 鳥影圭佑, 鳥田延明, 宮本千里, 松枝孝志, 馬場玲衣, 和田浩一, 別府あかね. 大規模災害時の避難所で暮らす視覚障害者のための遠隔支援システムの開発 (第二報). *感覚代行シンポジウム発表論文集* 2020 ; 46回 : 9-12.
- 28) Kondo H, Fujimoto K, Imagawa M, Oku K, Matsushita I, Hayashi T, Nagata T. Electroretinograms in eyes with Stickler syndrome. *Doc Ophthalmol* 2020 ; 140(3) : 233-43.

- 29) Liu X, Fujinami K, Kuniyoshi K, Kondo M, Ueno S, [Hayashi T](#), Mochizuki K, Kameya S, Yang L, Fujinami-Yokokawa Y, Arno G, Pontikos N, Sakuramoto H, Kominami T, Terasaki H, [Katagiri S](#), [Mizobuchi K](#), Nakamura N, Yoshitake K, Miyake Y, Li S, Kurihara T, Tsubota K, Iwata T, Tsunoda K, Japan Eye Genetics Consortium. Clinical and genetic characteristics of 15 affected patients from 12 Japanese families with GUCY2D-associated retinal disorder. *Transl Vis Sci Technol* 2020; 9(6) : 2.
- 30) Fujinami-Yokokawa Y, Fujinami K, Kuniyoshi K, [Hayashi T](#), Ueno S, Mizota A, Shinoda K, Arno G, Pontikos N, Yang L, Liu X, Sakuramoto H, [Katagiri S](#), [Mizobuchi K](#), Kominami T, Terasaki H, Nakamura N, Kameya S, Yoshitake K, Miyake Y, Kurihara T, Tsubota K, Miyata H, Iwata T, Tsunoda K, Japan Eye Genetics Consortium. Clinical and genetic characteristics of 18 patients from 13 Japanese families with CRX-associated retinal disorder : identification of genotype-phenotype association. *Sci Rep* 2020; 10(1) : 9531.
- 31) Khan M, Cornelis SS, Pozo-Valero MD, Whelan L, Runhart EH, Mishra K, Bults F, AlSwaiti Y, AlTalbi-shi A, De Baere E, Banfi S, Banin E, Bauwens M, Ben-Yosef T, Boon CJF, van den Born LI, Defoort S, Devos A, Dockery A, Dudakova L, Fakin A, Farrar GJ, Sallum JMF, Fujinami K, Gilissen C, Glavač D, Gorin MB, Greenberg J, [Hayashi T](#), Hettinga YM, Hoischen A, Hoyng CB, Hufendiek K, Jäggle H, Kamakari S, Karali M, Kellner U, Klaver CCW, Kousal B, Lamey TM, MacDonald IM, Matynia A, McLaren TL, Mena MD, Meunier I, Miller R, Newman H, Ntozini B, Oldak M, Pieterse M, Podhajcer OL, Puech B, Ramesar R, Rütther K, Salameh M, Salles MV, Sharon D, Simonelli F, Spital G, Steehouwer M, Szaflik JP, Thompson JA, Thuillier C, Tracewska AM, van Zweeden M, Vincent AL, Zanlonghi X, Liskova P, Stöhr H, Roach JN, Ayuso C, Roberts L, Weber BHF, Dhaenens CM, Cremers FPM. Resolving the dark matter of ABCA4 for 1,054 Stargardt disease probands through integrated genomics and transcriptomics. *Genet Med* 2020; 22(7) : 1235-46.
- 32) [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.
- 33) 上野真治, 小柳俊人, 長坂純美, 吉武和敏, 藤波 芳, 角田和繁, 岩田 岳, 林 孝彰, 園田康平, 寺崎浩子. 名古屋大学病院眼科における遺伝性網膜疾患の原因遺伝子の検討. *日眼会誌* 2020; 124(9) : 687-96.
- 34) Fujinami K, Oishi A, Yang L, Arno G, Pontikos N, Yoshitake K, Fujinami-Yokokawa Y, Liu X, [Hayashi T](#), [Katagiri S](#), [Mizobuchi K](#), Mizota A, Shinoda K, Nakamura N, Kurihara T, Tsubota K, Miyake Y, Iwata T, Tsujikawa A, Tsunoda K, Japan Eye Genetics Consortium study group. Clinical and genetic characteristics of ten Japanese patients with PROM1-associated retinal disorder : a report of the phenotype spectrum and a literature review in the Japanese population. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2020; 184(3) : 656-74.
- 35) Poulter JA, Gravett M, Taylor RL, Fujinami K, De Zaeytijd J, Bellingham J, [Hayashi T](#), Kondo M, Donnelly D, Toomes C, Ali M, De Baere E, Leroy BP, Davies NP, Webster AR, Mahroo OA, Arno G, Black GC, McKibbin M, Harris S, Khan KN, Inglehearn CF. New variants and in-silico analyses in GRK1 associated Oguchi disease. *Hum Mut* 2021; 42(2) : 164-76.
- 36) Fujimoto K, Nagata T, Matsushita I, Oku K, Imagawa M, Kuniyoshi K, [Hayashi T](#), Kimoto K, Ohji M, Kusaka S, Kondo H. Ultra-widefield fundus autofluorescence images of eyes with Stickler syndrome. *Retina* 2021; 41(3) : 638-45.
- 37) Hirose A, [Katagiri S](#), [Hayashi T](#), [Matsuura T](#), Nagai N, Fujinami K, Iwata T, Tsunoda K. Progress of macular atrophy during thirty months' follow-up in a patient with spinocerebellar ataxia type1 (SCA1). *Doc Ophthalmol* 2021; 142(1) : 87-98.
- 38) Georgiou M, Robson AG, Fujinami K, Leo SM, Vincent A, Nasser F, Cabral De Guimaraes TA, Khateb S, Pontikos N, Fujinami-Yokokawa Y, Liu X, Tsunoda K, [Hayashi T](#), Vargas ME, Thiadens A, de Carvalho ER, Nguyen XT, Arno G, Mahroo OA, Martin-Merida MI, Jimenez-Rolando B, Gordo G, Carreno E, Carmen A, Sharon D, Kohl S, Huckfeldt RM, Wissinger B, Boon CJF, Banin E, Pennesi ME, Khan AO, Webster AR, Zrenner E, Heon E, Michaelides M. KCNV2-associated retinopathy : Genetics, electrophysiology and clinical course-KCNV2 Study Group Report 1. *Am J Ophthalmol* 2021; 225 : 95-107. Epub 2020 Dec 11.
- 39) Ishikawa H, [Masuda Y](#), Ishikawa H, Shikishima K, Goseki T, Kezuka T, Terao M, Miyazaki A, Matsu-moto K, Nishikawa H, Gomi F, Mimura O. Characteristics of Japanese patients with Leber's hereditary optic neuropathy and idebenone trial : a prospective, interventional, non-comparative study. *Jpn J Ophthal-*

mol 2021 ; 65(1) : 133-42.

- 40) Chang KC, Bian M, Xia X, Madaan A, Sun C, Wang Q, Li L, Nahmou M, Noro T, Yokota S, Galvao J, Kreymerman A, Tanasa B, Hu Y, Goldberg JL. Post-translational modification of Sox11 regulates RGC survival and axon regeneration. eNeuro 2021 ; 8(1) : ENEURO.0358-20. 2020.
- 41) Horiguchi H, Suzuki E, Kubo H, Fujikado T, Asonuma S, Fujimoto C, Tatsumoto M, Fukuchi T, Sakaue Y, Ichimura M, Kurimoto Y, Yamamoto M, Nakadomari S. Efficient measurements for the dynamic range of human lightness perception. Jpn J Ophthalmol 2021 ; 65(3) : 432-8. Epub 2021 Jan 9.
- 42) Terauchi R, Wada T, Ogawa S, Kaji M, Kato T, Tatemichi M, Nakano T. FDT perimetry for glaucoma detection in comprehensive health checkup service. J Ophthalmol 2020 ; 2020 ; 4687398.

II. 総 説

- 1) Mizobuchi K, Hayashi T, Katagiri S, Kim E, Ishiba Y, Watanabe S, Furukawa T, Nakano T. Improvement of reduced electroretinographic responses in thymoma-associated retinopathy : a case report and literature review. Doc Ophthalmol 2020 ; 141(2) : 195-204.
- 2) Harada C, Noro T, Kimura A, Guo X, Namekata K, Nakano T, Harada T. Suppression of oxidative stress as potential therapeutic approach for normal tension glaucoma. Antioxidants (Basel) 2020 ; 9(9) : 874.
- 3) 笹野紘之, 敷島敬悟, 青木 学. 視神経鞘髄膜腫. 日本眼腫瘍学会誌 2020 ; 9 : 27-32.
- 4) 吉田正樹, 政岡ゆり, 井田正博. 【Imagingの進歩と神経眼科疾患】MRIによる脳内神経変性の描出. 眼科 2020 ; 62(8) : 757-65.
- 5) 林 孝彰. 治療法の再整理とアップデートのために 専門家による私の治療 色覚異常. 医事新報 2020 ; 5034 : 49-50.
- 6) 久米川浩一. 【緑内障患者におけるビジョンケア】基本的なビジョンケア. 眼科 2020 ; 62(9) : 839-42.
- 7) 神野英生. 【白内障手術の術中・術後合併症への対処】術中合併症 核落下. 眼科手術 2020 ; 33(3) : 318-23.
- 8) 溝渕 圭. 手術手技のコツ NGENUITY 3D ビジュアルシステムの使い方のコツ. 眼科手術 2020 ; 33(3) : 413-7.

III. 症例報告

- 1) 伊東良祐, 吉嶺松洋, 月花 環, 柴 琢也, 渡邊 朗, 中野 匡. 多焦点眼内レンズをフランジ法で強膜内固

定した1例. 眼科手術 2020 ; 33(2) : 271-5.

- 2) 八木文彦, 藤原徳雄, 片桐 聡, 内田 望, 内匠哲郎, 中野 匡, 富田剛司, 林 孝彰. 両眼黄斑円孔を合併した小口病の1例. 日眼会誌 2020 ; 124(5) : 402-9.
- 3) 馬場悠花里, 梅岡亮介, 青柳蘭子, 浦島容子, 敷島敬悟, 中野 匡, 酒井 勉. En Face Swept-Source OCTを用いた急性帯状潜在性網膜外層症における視細胞内節エリブソイドの評価. あたらしい眼科 2020 ; 37(9) : 1161-5.
- 4) 山脇佳子, 渡邊友之, 渡邊 朗, 中野 匡. SS-OCTが後囊破裂の検出に有用であった鈍的外傷の1例. 眼科手術 2021 ; 34(1) : 125-8.
- 5) Kubota M, Watanabe T, Hayashi T, Watanabe A, Nakano T. Novel use of Finesse Flex loop for macular hole retinal detachment. Am J Ophthalmol Case Rep 2020 ; 18 : 100703.
- 6) Mizobuchi K, Hayashi T, Yoshitake K, Fujinami K, Tachibana T, Tsunoda K, Iwata T, Nakano T. Novel homozygous CLN3 missense variant in isolated retinal dystrophy : a case report and electron microscopic findings. Mol Genet Genomic Med 2020 ; 8(8) : e1308.
- 7) Mizobuchi K, Katagiri S, Hayashi T, Ninomiya W, Okude S, Asano Y, Zenno M, Hikage F, Ohguro H, Ishiba Y, Watanabe S, Mizota A, Nakano T. Unique and progressive retinal degeneration in a patient with cancer associated retinopathy. Am J Ophthalmol Case Rep 2020 ; 20 : 100908.
- 8) Kaizuka C, Hayashi T, Mizobuchi K, Kubota M, Ueno S, Nakano T. Transient electroretinographic abnormalities that mimic those of KCNV2 retinopathy : a case report. Doc Ophthalmol 2021 Mar 18. [Epub ahead of print]
- 9) 高阪昌良, 薄井紀夫, 大関尚行, 猪狩栄利子, 敷島敬悟, 内海 通. 私の経験 レーベル遺伝性視神経症の1例. 眼科 2020 ; 62(7) : 717-21.
- 10) 半沢友理, 敷島敬悟, 道下将太郎, 赤崎安晴. ナビゲーションシステムを併用した眼窩腫瘍摘出術の1例. 眼科 2021 ; 63(2) : 175-81.
- 11) 林 孝彰, 森川和彦, 渡邊充祥, 長島弘泰. 未破裂大型内頸動脈瘤による接合部暗点の1例. 眼科 2021 ; 63(3) : 275-81.
- 12) Horiguchi H, Kurosawa M, Shiba T. Posterior capsule rupture with FLACS due to erroneous interpretation of a high OCT intensity area in anterior vitreous. Am J Ophthalmol Case Rep 2020 ; 19 : 100811.

IV. 著 書

- 1) 中野 匡. 緑内障. 新「名医」の最新治療 2020 : 週刊朝日 MOOK. 東京: 朝日新聞出版, 2020. p.160-5.
- 2) 吉田正樹. III. 診断・検査 E. 電気生理学的検査 電気眼振図 (ENG) による眼球運動・視運動性眼振 (OKN) 検査. 大鹿哲郎編集主幹, 園田康平, 近藤峰生, 稲谷 大編. 眼科学. 第3版. 東京: 文光堂, 2020. p.984-6.
- 3) 林 孝彰. 3. 診療編 遺伝性網脈絡膜疾患/先天網膜分離症. 近藤峰生編. 眼科診療ビジュアルラーニング5: 網膜, 硝子体. 東京: 中山書店, 2020. p.282-6.
- 4) 増田洋一郎. 7. 水晶体 2) 白内障術後 (13) 核片・皮質残存. 大鹿哲郎・外園千恵編. 前眼部アトラス: 眼疾患アトラスシリーズ. 東京: 総合医学社, 2020. p.428-9
- 5) 中野 匡, 野呂隆彦, 奥出祥代. 3. 緑内障. Humphrey Field Analyzer 3 実例集. 東京: カールツァイスメディックジャパン, 2020. p.23-53.

V. 研究費

- 1) 林 孝彰. 網膜ジストロフィの治療実施に向けた網羅的遺伝子解析研究. 東京慈恵会医科大学研究奨励費. 2020 年度.
- 2) 増田洋一郎. 眼疾患が及ぼすヒト視覚野の形態および機能変化の神経画像評価. 科学研究費助成事業・基盤研究 (C). 2019~2021 年度.
- 3) 増田洋一郎. レーザー網膜照射によるフリーラジカル発生の研究. 日本アルコン株式会社研究助成. 2020 年度.
- 4) 増田洋一郎. 超難治性緑内障治療に実効性のある次世代の Glaucoma drainage device デザイン開発. 高齢者眼疾患研究財団助成金. 2020 年度.
- 5) 野呂隆彦. 正常眼圧緑内障マーマセットと転写活性因子を用いた神経保護・再生治療法の開発. 日本アルコン株式会社研究助成. 2020~2021 年度.
- 6) 堀口浩史. 羞明の神経回路解明と他覚的評価法の確立. 科学研究費助成事業・若手研究. 2018~2020 年度.
- 7) 小川俊平. 網膜疾患が脳視覚系に与える影響の評価. 科学研究費助成事業・若手研究. 2020~2023 年度.

VI. 賞

- 1) 笹野絃之. 第32回日本神経眼科学会学術賞. 日本神経眼科学会. Efficacy of intensity-modulated radiation therapy for optic nerve sheath meningioma. 2020 年 11 月.
- 2) 貝塚千尋. 第68回日本臨床視覚電気生理学会優秀演題賞. 日本臨床視覚電気生理学会. 一過性に KCNV2 網膜症類似の網膜電図異常を呈した 1 例. 2020 年 9 月.

VII. その他

- 1) 敷島敬悟. (宿題報告) 難治性視神経症に対する新たな診療に向けて. 第137回成会会総会. 東京, 10月.
- 2) 敷島敬悟. (ジョイントシンポジウム 日本神経眼科学会: EBによる視神経障害) エタンプトール視神経症の診断と検査. 第95回日本結核・非結核性抗酸菌症学会総会. WEB開催. 10月.
- 3) 吉田正樹. (シンポジウム6: 斜視-新しい病態評価と検査法) MRIによる斜視の脳内ネットワーク評価. 第124回日本眼科学会総会. Web開催. 4~5月.
- 4) 林 孝彰, 片桐 聡, 亀谷修平, 久保田大紀, 溝淵圭, 村上 晶, 岩田 岳, 中野 匡. 日本人におけるコロイデミアの臨床像と CHM 遺伝子変異の検討. 第124回日本眼科学会総会. Web開催. 4~5月.
- 5) 野呂隆彦. (シンポジウム3: 緑内障の細胞機能異常と治療) 緑内障と視覚中枢の変化. 第31回日本緑内障学会. LIVE配信・オンデマンド配信. 10~11月.
- 6) 高階博嗣. (インストラクションコース5: これで納得! 白内障手術合併症に対する硝子体手術の心得) 白内障手術合併症への硝子体手術における留意点. 第44回日本眼科手術学会学術総会. Web開催. 2~3月.
- 7) 神野英生. (インストラクションコース5: これで納得! 白内障手術合併症に対する硝子体手術の心得) 核落下. 第44回日本眼科手術学会学術総会. Web開催. 2~3月.
- 8) 小川俊平. インストラクションコース6: 症例から学ぶ緑内障診療) 落屑緑内障, DSAEK 眼の追加手術. 第44回日本眼科手術学会学術総会. Web開催. 2~3月.
- 9) Ogawa S, Takemura H, Horiguchi H, Miyazaki A, Matsumoto K, Masuda Y, Yoshikawa K, Nakano T. Tissue properties of visual white matter pathways in glaucoma: a diffusion and quantitative MRI study. OHBM 2020 (26th Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping). Virtual, June.
- 10) 小川俊平. (サブスペシャリティサンデー2: 最新の緑内障診断) 視野 (機能と構造変化の整合性). 第124回日本眼科学会総会. Web開催. 4~5月.

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	口咽咽頭，睡眠
	<small>(太田睡眠科学センターに外向中)</small>	
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：	志和 正紀	中耳疾患の病態と手術
	<small>(豊島病院に外向中)</small>	
准 教 授：	飯村 慈朗	鼻・副鼻腔疾患の病態と手術，鼻中隔彎曲症
	<small>(東京歯科大学市川総合病院に外向中)</small>	
講 師：	櫻井 結華	内耳，聴覚
講 師：	福田 智美	中耳疾患の基礎的研究
講 師：	宇田川友克	内耳基礎研究
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
	<small>(聖マリアンナ医科大学病院に外向中)</small>	
講 師：	小林 俊樹	音声・嚥下障害の病態と手術
講 師：	大村 和弘	鼻・副鼻腔疾患の新しい術式や頭蓋底手術，鼻腔腫瘍・外傷をはじめとする難治性疾患
講 師：	茂木 雅臣	中耳疾患の病態と手術，人工聴覚器
講 師：	森野常太郎	中耳疾患の病態と手術，再生医学

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15例の細胞シート移植を施行，現在その効果を評価中であり，臨床応用に向けて順調に研究が進んでいる。また当院で多数行っている真珠腫手術の検体をもとに遺伝子学および免疫組織学的な基礎研究を多角的にすすめている。中耳・側頭骨手術は年間およそ300例が行われている。慢性中耳炎，癒着性中耳炎，中耳真珠腫に対する豊富な手術件数と良好な治療成績は国内有数である。それらの手術データは，データベースとして管理し，真珠腫手術症例の病態，術式の検討，疫学調査，術後成績などを詳細に分析し，基礎的研究と有機的に結合できるようにしている。加えて人工聴覚器手術，錐体部真珠腫，錐体部コレステリン肉芽腫，聴神経腫瘍などの側頭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，2019年よりVideo Head Impulse Test（vHIT）を導入，メニエール病に対するMRI評価も臨床において活用され，さらなる診断治療の充実をはかっている。

2. 鼻科学領域

鼻副鼻腔炎に対する内視鏡下鼻内手術（ESS）の症例および術後経過に関する前向き研究を行っている。ESSは関連病院も合わせると年間1,500例あまりを越え，手術時合併症，術後難治化に関わる因子，嗅覚障害の予後，自覚症状およびQOLの改善度，好酸球性副鼻腔炎また真菌性副鼻腔炎の有病率，などを中心に，詳細な検討を行い国内外の学会，論文に報告している。頭蓋底疾患（下垂体腺腫，ラトケ嚢胞など）に対するナビゲーション支援ESSを脳神経外科との協力のもと行っており，症例報告ならびに良好な治療成績を報告している。ナビゲーション手術の問題点であった，手術による構造の変化に対応するために，CT画像の術中リアルタイム更新を全国に先駆けて導入し，その効果と適応について検討している。また鼻副鼻腔悪性腫瘍に対する低侵襲手術として経鼻内視鏡的アプローチによる腫瘍摘出術を，適応を厳密に評価した上で施行し，良好な治療成績を報告している。

また，種々の嗅覚障害患者に対する病態究明と治

療方法の開発を行っている。とくに嗅覚障害者に対するアロマセラピーを用いたリハビリテーションは本邦で初めて試みられているものであり、その効果が期待されている。また嗅上皮再生におけるインスリンシグナルの制御機構についてマウスを用いて解析している。好酸球性鼻副鼻腔炎では、疾患特異的遺伝子、創薬標的遺伝子の同定を目的として鼻粘膜や鼻ポリープのオミックス解析（ゲノム、エピゲノム、トランスクリプトーム、プロテオーム、メタボローム解析）を行っている。スギ花粉症に対しては、新しい免疫療法の開発と臨床応用に取り組んでいる。特にスギ抗原に対する主要な T 細胞エピトープを連結させたペプチドを米に発現させた花粉症緩和米のヒトに対する初めての臨床研究を行い、その有用性を報告している。

3. 頭頸部外科学領域

当院における頭頸部癌治療は、1) 手術、2) RT（放射線治療）、3) CRT（放射線化学療法併用療法）を中心にしている。その選択は、癌の局在、進行度、社会的背景、年齢、Performance Status を考慮した上、頭頸部癌診療ガイドラインに沿った形で決定している。2020 年度の年間手術件数は、新型コロナウイルス感染症流行により病院全体の手術件数が減少した影響もあり、悪性腫瘍は約 100 件、良性腫瘍は約 170 件であった。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は 30 件ほどであった。頭頸部腫瘍に携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 マイクロサージャリーを行っている。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。

過緊張性発声や声帯結節など音声リハビリテーションの対象となる音声障害患者に対して言語療法士と各患者の診察を行い、音声リハビリテーションを行っている。

痙攣性発声障害に対し、2018 年に保険適応となったボツリヌストキシン注入術を行っている。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、嚥下専門医師、嚥下専門看護師、言語聴覚士、栄養士、薬剤師で構成された摂食嚥下支援チームで毎週嚥下カンファを行い、脳神経内科、リハビリテーション科などの診療科、および病棟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療法士が積極的に関わり、各種学会発表も行っている。手術適応のある嚥下障害の症例では、積極的に誤嚥防止手術を行っている。

5. 睡眠時無呼吸症候群領域

本邦では系統だった睡眠医療教育がシステム化されていないため、睡眠外来には多様な視点での診療、あるいは様々な診療科の知識・技術が必要とされる。当院では、精神神経科、呼吸器内科と連携し睡眠外来を開設し、睡眠時無呼吸症だけではなくすべての睡眠障害患者に対応している。現在、我々は標準検査法である終夜ポリグラフ検査に対する携帯装置による診断法の精度検証を、成人・小児に対しおこない、在宅検査による診断法確立を目指している。また治療法では第一選択とされる nCPAP の適応基準のため、上気道所見を含めた nCPAP 継続率検討のコホート調査を行っている。さらに、代替え治療とされる外科治療では、phase1 とされる、鼻、咽頭の軟組織手術、phase2 に位置する顎顔面手術について、低侵襲の新しい手術法の開発、さらに解剖学的視点と呼吸調節の視点から病態を考慮した手術適応基準の作成を太田睡眠科学センターと共同で試み

ている。また、鼻呼吸の睡眠調節への関連について明らかにするため、睡眠中のNasal cycleについて生理学的実験を、さらにアレルギー炎症の睡眠覚醒調節について基礎実験をスタンフォード大学と共同で研究している。また、次世代の医療改革の一部として注目されている遠隔睡眠医療について、遠隔睡眠検査、多くの診療科が同時に診療に参加する遠隔診療、診療共有データベース構築、遠隔睡眠医療ネットワーク構築を太田睡眠科学センターと共同で行っている。

II. 学生教育

当教室では、大学のカリキュラムに沿い、各学年での臨床医学教育に教室員が関わっている。例年、コース医学総論Ⅰのユニット「Early Clinical Exposure Ⅰ・Ⅱ」、4年生系統講義（コース臨床医学Ⅰ）、基本的臨床技能実習、全科臨床実習、診療参加型臨床実習、コース研究室配属、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。

今年度は新型コロナウイルス感染症の流行に伴い、大学における教育活動も制限されたため、当科の学生教育もe-ラーニングを活用した形での実施となった。

「点検・評価・改善」

1. 公的研究費

科学研究費助成事業は、合計18課題（基盤研究7課題、若手研究8課題、挑戦的研究（萌芽）2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「中耳真珠腫および癒着性中耳炎に対する自己由来鼻腔粘膜細胞シート移植による医師主導治験」、そのほかに橋渡し研究戦略的推進プログラムとして2課題、循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策実用化研究事業として1課題が採択されている。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。今年度は新型コロナウイルス感染蔓延のために中止となっているが、これらの研究会では、各々の講座から各専門班の臨床・研究状況を発表し、活発な議論が行われ、互いの学術的および臨床技能レベルを向上させるために有意義な会となっている。今後も感染状況を見極め、継続する予定である。

び臨床技能レベルを向上させるために有意義な会となっている。今後も感染状況を見極め、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トキシン注射も良好な症状改善が認められている。睡眠時無呼吸においては、精神神経科、呼吸器内科、歯科などと総合的な診断と治療を行うため、専門外来とPSGのための専用ベッド（3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) Lee IT, Nakayama T, Wu CT, Goltsev Y, Jiang S, Gall PA, Liao CK, Shih LC, Schürch CM, McIlwain DR, Chu P, Borchard NA, Zarabanda D, Dholakia SS, Yang A, Kim D, Chen H, Kanie T, Lin CD, Tsai MH, Phillips KM, Kim R, Overvest JB, Tyler MA, Yan CH, Lin CF, Lin YT, Bau DT, Tsay GJ, Patel ZM, Tsou YA, Tzankov A, Matter MS, Tai CJ, Yeh TH, Hwang PH, Nolan GP, Nayak JV, Jackson PK. ACE2 localizes to the respiratory cilia and is not increased by ACE inhibitors or ARBs. *Nat Commun* 2020; 11(1): 5453.
- 2) Nakayama T, Tsunemi Y, Kuboki A, Asaka D, Okushi T, Tsukidate T, Otori N, Kojima H, Haruna

- SI. Prelacrimal approach vs conventional surgery for inverted papilloma in the maxillary sinus. *Head Neck* 2020; 42(11) : 3218-25.
- 3) [Nakayama T](#), [Tsunemi Y](#), [Kashiwagi T](#), [Kuboki A](#), [Yamakawa S](#), [Konno W](#), [Mori A](#), [Iimura J](#), [Tsukidate T](#), [Tanaka Y](#), [Haruna SI](#). Comparison of current staging systems for sinonasal inverted papilloma. *Am J Rhinol Allergy* 2021; 35(1) : 64-71.
 - 4) [Komori M](#), [Morita Y](#), [Tono T](#), [Matsuda K](#), [Yamamoto Y](#), [Sakagami M](#), [Hato N](#), [Kojima H](#), [Takahashi H](#). Nationwide survey of middle ear cholesteatoma surgery cases in Japan : results from the Japan Otolological society registry using the JOS staging and classification system. *Auris Nasus Larynx* 2021; 48(4) : 555-64. Epub 2020 Sep 25.
 - 5) [Hara M](#), [Morimoto N](#), [Suzuki N](#), [Tsuchihashi N](#), [Komori M](#), [Yoshihama K](#), [Fujii K](#), [Yamaguchi S](#), [Tsunoda M](#), [Tomisato S](#), [Takahashi N](#), [Oyake K](#), [Okuba Y](#), [Fujieda M](#), [Matsumoto K](#). Transcriptome analysis reveals two distinct endotypes and putative immune pathways in tonsils from children with periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis syndrome. *Allergy* 2021; 76(1) : 359-63.
 - 6) [Motegi M](#), [Yamamoto Y](#), [Ouchi K](#), [Akutsu T](#), [Tada T](#), [Kurihara S](#), [Takahashi M](#), [Sampei S](#), [Sano H](#), [Morino T](#), [Komori M](#), [Yamamoto K](#), [Sakurai Y](#), [Kojima H](#). The impact of middle ear aeration on surgical outcome after intact canal wall tympanoplasty for cholesteatoma. *Auris Nasus Larynx* 2020; 47(6) : 965-75.
 - 7) [Morino T](#), [Kikuchi S](#), [Inagaki T](#), [Komori M](#), [Yamamoto K](#), [Kojima H](#), [Yamato M](#). Lessons learned from conventional animals : encouragement to use specific-pathogen-free animals. *Regen Ther* 2020; 14 : 296-8.
 - 8) [Morino T](#). Make your garage laboratory with a microscope during the COVID-19 pandemic. *Regen Ther* 2020; 15 : 90-1.
 - 9) [Morino T](#), [Yamamoto Y](#), [Yamamoto K](#), [Komori M](#), [Asaka D](#), [Kojima H](#). Management of intractable petrous bone cholesteatoma with a combined translabyrinthine-transsphenoidal approach. *Otol Neurotol* 2021; 42(3) : e311-6.
 - 10) [Inagaki T](#), [Morino T](#), [Takagi R](#), [Yamato M](#), [Koizuka I](#), [Yaguchi Y](#). Transplantation of autologous oral mucosal epithelial cell sheets inhibits the development of acquired external auditory canal atresia in a rabbit model. *Acta Biomater* 2020; 110 : 141-52.
 - 11) [Imagawa N](#), [Hirota E](#), [Morino T](#), [Kojima H](#). Factors related to the satisfaction level of elderly hearing-impaired individuals with cochlear implants. *Auris Nasus Larynx* 2020; 47(5) : 793-9.
 - 12) [Kasai Y](#), [Morino T](#), [Mori E](#), [Yamamoto K](#), [Kojima H](#). ROCK inhibitor combined with Ca²⁺ controls the myosin II activation and optimizes human nasal epithelial cell sheets. *Sci Rep* 2020; 10(1) : 16853.
 - 13) [Kikuchi S](#), [Morino T](#), [Takagi R](#), [Otori N](#), [Kojima H](#), [Yamato M](#). Development of a nasal mucosa-removal model for evaluating cell therapy. *Regen Ther* 2021; 16 : 32-41.
 - 14) [Akutsu T](#), [Kitamura H](#), [Himeiwa S](#), [Kitada S](#), [Akasu T](#), [Urashima M](#). Vitamin D and cancer survival : does vitamin D supplementation improve the survival of patients with cancer? *Curr Oncol Rep* 2020; 22(6) : 62.
 - 15) [Akutsu T](#), [Ito E](#), [Narita M](#), [Ohdaira H](#), [Suzuki Y](#), [Urashima M](#). Effect of serum SPARC levels on survival in patients with digestive tract cancer : a post hoc analysis of the AMATERASU randomized clinical trial. *Cancers (Basel)* 2020; 12(6) : 1465.
 - 16) [Urashima M](#), [Otani K](#), [Hasegawa Y](#), [Akutsu T](#). BCG vaccination and mortality of COVID-19 across 173 countries : an ecological study. *Int J Environ Res Public Health* 2020; 17(15) : 5589.
 - 17) [Baba A](#), [Kessoku H](#), [Akutsu T](#), [Shimura E](#), [Matsushima S](#), [Kurokawa R](#), [Ota Y](#), [Suzuki T](#), [Kawasumi Y](#), [Yamauchi H](#), [Ikeda K](#), [Ojiri H](#). Pre-treatment MRI predictor of high-grade malignant parotid gland cancer. *Oral Radiol* 2021 Jan 2. [Epub ahead of print]
 - 18) [Baba A](#), [Kessoku H](#), [Kurokawa R](#), [Yamauchi H](#), [Akutsu T](#), [Shimura E](#), [Ikeda K](#), [Ojiri H](#). Radiological differences in computed tomography findings and texture analysis between cystic lymph node metastases of human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer and second branchial cysts. *Pol J Radiol* 2021; 86 : e177-82.
 - 19) [Yamamoto-Fukuda T](#), [Akiyama N](#), [Tatsumi N](#), [Okabe M](#), [Kojima H](#). Menin-MLL inhibitor blocks progression of middle ear cholesteatoma in vivo. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2021; 140 : 110545.
 - 20) [Yamamoto-Fukuda T](#), [Akiyama N](#). Keratinocyte growth factor signaling promotes stem/progenitor cell proliferation under p63 expression during middle ear cholesteatoma formation. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2020; 28(5) : 291-5.
 - 21) [Yamamoto-Fukuda T](#), [Akiyama N](#), [Kojima H](#). LICAM-ILK-YAP mechanotransduction drives proliferative activity of epithelial cells in middle ear cholesteatoma. *Am J Pathol* 2020; 190(8) : 1667-79.
 - 22) [Shimmura H](#), [Mori E](#), [Sekine R](#), [Tei M](#), [Otori N](#),

- Metastasis of papillary thyroid carcinoma to the maxillary sinus: case report and review of the literature. *Case Rep Otolaryngol* 2020; 2020: 4056901.
- 23) Oleszkiewicz A, Alizadeh R, Altundag A, Chen B, Corrai A, Fanari R, Farhadi M, Gupta N, Habel R, Hudson R, Hughes JL, Joshi A, Kamrava SK, Luckett C, Mahmut MK, Masala C, Mori E, Pellegrino R, Piras R, Resler K, Rivas-Castro A, Saluja S, Sharma S, Shimmura H, Soler GM, Stefańczyk MM, Sun Z, Thaploo D, Wei Y, Yan X, Hummel T. Global study of variability in olfactory sensitivity. *Behav Neurosci* 2020; 134(5): 394-406.
- 24) Grayson JW, Hopkins C, Mori E, Senior B, Harvey RJ. Contemporary classification of chronic rhinosinusitis beyond polyps vs no polyps: a review. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2020; 146(9): 831-8.
- 25) Sakurai R, Mori E, Kojima H. Olfactory disorder with no menarche in a teenager. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2021; 147(2): 207-8.
- 26) Iritani O, Okuno T, Miwa T, Makizako H, Okutani F, Kashibayashi T, Suzuki K, Hara H, Mori E, Omoto S, Suzuki H, Shibata M, Adachi H, Kondo K, Umeda-Kameyama Y, Kodera K, Morimoto S. Olfactory-cognitive index distinguishes involvement of frontal lobe shrinkage, as in sarcopenia from shrinkage of medial temporal areas, and global brain, as in Kihon Checklist frailty/dependence, in older adults with progression of normal cognition to Alzheimer's disease. *Geriatr Gerontol Int* 2021; 21(3): 291-8.
- 27) 米澤 和, 森 恵莉, 鄭 雅誠, 関根瑠美, 永井萌南美, 弦本結香, 小島博己, 鴻 信義. 嗅覚障害における嗅煙の影響. *医学検査* 2020; 69(3): 317-22.
- 28) Omura K, Nomura K, Okushi T, Tanaka Y, Otori N. Endoscopic endonasal orbital floor fracture repair with mucosal preservation to reinforce the fractured bone. *J Craniofac Surg* 2021; 32(2): 541-5.
- 29) Omura K, Hosokawa Y, Nomura K, Aoki S, Tochigi K, Miyashita K, Tanaka Y, Otori N, Kojima H. Effect of gauze placement soaked with adrenaline at suprabullar recess on hemostasis during endoscopic sinus surgery: a randomized controlled trial. *Head Neck* 2020; 42(9): 2397-404.
- 30) Omura K, Nomura K, Aoki S, Otori N, Tanaka Y. Soft tissue reconstruction with anterior pedicled inferior turbinate flap in conjunction with palatal flap for standard inferior maxillectomy with hard palate resection. *Head Neck* 2020; 42(5): 1110-4.
- 31) Takeda T, Kajiwara R, Omura K, Otori N, Wada K. Analysis of anatomical variation of the inclination of lamellas attached to the skull base and its correlation with the anterior ethmoidal artery floating in the ethmoid sinus for use in endoscopic sinus surgery. *Surg Radiol Anat* 2020; 42(9): 995-1002.
- 32) Kiko K, Omura K, Oya S. Anterior clinoidal mucocele causing the orbital apex syndrome. *BMJ Case Rep* 2020; 13(8): e236527.

II. 総 説

- 1) 飯村慈朗. 【エキスパートに学ぶ手術記録の描き方】鼻領域 鼻中隔手術 Killian 法, hemitransfixion 法. *耳鼻・頭頸外科* 2020; 92(8): 612-6.
- 2) 飯村慈朗. 【鼻とのかの局所治療】のかの局所治療 急性咽頭炎, 急性扁桃炎の局所治療. *JOHNS* 2020; 36(6): 716-9.
- 3) 飯村慈朗. 【鼻副鼻腔の希少疾患を究める】骨および軟骨疾患 鼻弁狭窄. *JOHNS* 2021; 37(2): 169-73.
- 4) 小森 学. 【耳鼻咽喉科領域の外傷を診る！-初期対応から根治療法まで】外傷性鼓膜穿孔・耳小骨連鎖離断. *耳鼻・頭頸外科* 2020; 92(7): 490-3.
- 5) 小森 学. 【新型コロナウイルス感染症-備え, 守り, 治す】耳鼻咽喉科診療における対応, 注意点 外来小児の診療と学校健診. *耳鼻・頭頸外科* 2021; 93(2): 130-4.
- 6) 伊藤友祐, 小森 学. 【小児中耳炎を究める】平衡機能への影響. *JOHNS* 2021; 37(3): 233-5.
- 7) 森野常太郎. 【難聴の治療-再生医療から人工聴覚器まで】中耳粘膜再生を併用した鼓室形成術. *医のあゆみ* 2021; 276(7): 683-8.
- 8) 結束 寿, 馬場 亮. 他科のエキスパートにお尋ねします ここを教えてくださいませんか? 頭頸部耳鼻咽喉科医に聞く 頭頸部癌の治療に関して教えてください. *画像診断* 2020; 40(8): 884-6.
- 9) 武田鉄平, 森 恵莉, 鴻 信義, 小島博己. 症例をどうみるか Dorello 管近傍の炎症に伴い外転神経麻痺を呈した蝶形骨洞粘液瘤の 1 例. *JOHNS* 2021; 37(3): 327-30.
- 10) 山本 裕. 耳科手術の国際術式分類. *日耳鼻会報* 2020; 123(6): 517-9.
- 11) 山本 裕. 乳突削開術. *頭頸部外* 2020; 30(1): 1-4.
- 12) 山本 裕. 本邦の中耳真珠腫手術治療の現況. *耳鼻臨床* 2020; 113(1): 683-91.
- 13) 福田智美, 妹尾 誠. *News & Hot Paper Digest* トピックス 近未来の発生学研究に向けて: 「ヒト胎児細胞アトラス」初版の完成. *実験医* 2021; 39(2): 400-1.
- 14) 森 恵莉. 嗅覚の基礎と臨床. *日耳鼻会報* 2020; 123(7): 557-62.

- 15) 森 恵莉. 【におい・香りで嗅覚をまもるー人生100年時代に挑むー疾患と嗅覚の特性・障害・刺激・訓練, 教育そして楽しみー】幼少期における嗅覚同定能の変化について. *Aroma Res* 2020; 21(2): 128-9.
- 16) 森 恵莉. 【患者満足度 up! 耳鼻咽喉科の適切なインフォームド・コンセント】嗅覚障害の治療におけるインフォームド・コンセント. *ENTONI* 2021; 255: 1-7.
- 17) 森 恵莉. 【味覚・嗅覚の診療update】嗅覚刺激療法. *ENTONI* 2020; 251: 59-65.
- 18) 森 恵莉. 【耳鼻咽喉科診療Q&A】鼻科領域 嗅覚刺激療法の報告を最近よく見ます。どのくらい有効ですか？ 具体的なやり方はどうやりますか？ *JOHNS* 2020; 36(9): 1214-5.
- 19) 鄭 雅誠, 森 恵莉. 【フローチャートと検査一覧でひと目でわかる耳鼻咽喉科診療】鼻科編 異嗅症・悪臭症 異嗅症, 嗅覚過敏, 悪臭症, 幻臭, 耳鼻・頭頸外科 2020; 92(5): 138-41.
- 20) 大村和弘, 専門医講習会テキストシリーズ 好酸球性副鼻腔炎手術のコツ: 出血コントロールに必要な基本手技の追及. *日耳鼻会報* 2020; 123(9): 1208-11.

III. 症例報告

- 1) 飯村慈朗, 白澤一弘, 三浦拓也, 齊藤吉紀, 積山真也, 柳原健一, 細川 悠, 高石慎也, 宮脇剛司, 小島博己, 鴻 信義. 当科における上弯矯正術を施行した鼻中隔彎曲症症例. *頭頸部外* 2020; 30(3): 317-23.
- 2) Nagaoka M, Morino T. Venous malformation in the infratemporal fossa diagnosed by CT-guided core needle biopsy. *BMJ Case Rep* 2021; 14(3): e238171.
- 3) Morino T, Yanagihara T, Kuroyanagi H, Ohto H. Optic neuropathy caused by expanded Onodi cell mucocele. *BMJ Case Rep* 2020; 13(6): e235311.
- 4) 大戸弘人, 森野常太郎, 小森 学, 近澤仁志, 小島博己. アブミ骨上部構造と底板の離断を合併した耳硬化症の1例. *耳鼻展望* 2020; 63(4): 152-7.
- 5) 白木雄一郎, 森野常太郎, 長岡真人, 黒柳拓樹, 大戸弘人, 小島博己. 甲状腺乳頭癌を併発した多房性甲状舌管嚢胞内の乳頭癌の1例. *耳鼻展望* 2020; 63(6): 287-93.
- 6) 柳 徳浩, 清水雄太. 副鼻腔真菌症から緩徐に進行するGarcin 症候群をきたした1症例. *耳鼻展望* 2020; 63(4): 158-65.
- 7) 木村亮平, 今野 渉, 後藤一貴, 柏木隆志, 滝瀬由吏江, 斎藤翔太, 春名眞一. 当科で経験した石灰沈着性頸長筋腱炎の3症例. *耳鼻展望* 2020; 63(6): 274-9.
- 8) 田中大貴, 森 恵莉, 関根瑠美, 鄭 雅誠, 鴻 信義, 小島博己. 塩化亜鉛液による嗅覚障害が考えられた1例. *耳鼻展望* 2020; 63(3): 119-22.

- 9) 三浦拓也, 細川 悠, 大村和弘, 森 恵莉, 鴻 信義, 小島博己. 慢性副鼻腔炎急性増悪後に眼窩骨膜下膿瘍をきたし外科的ドレナージを必要とした1例. *耳鼻展望* 2020; 63(2): 71-8.
- 10) 海老原央, 大村和弘, 森 恵莉, 鴻 信義, 小島博己. 頭蓋底再建を要した鼻副鼻腔線維性骨異形成症の1例. *耳鼻展望* 2020; 63(1): 30-5.
- 11) 宮村沈輔, 大村和弘, 森 恵莉, 鴻 信義, 小島博己. 内視鏡下で一塊に切除しえた鼻中隔多形腺腫の1例. *耳鼻展望* 2020; 63(5): 228-34.

IV. 著 書

- 1) 小島博己. II. 疾患編 19. 耳鼻咽喉疾患 中耳炎. 永井良三総編集. 今日診断指針. 第8版. 東京: 医学書院, 2020. p.1665-8.
- 2) 飯村慈朗. 第2章: 重点解剖と手術の実際(鼻中隔矯正術を含む). 春名眞一, 内視鏡下鼻副鼻腔手術(ESS)の進歩と今後の展望. 壬生町: 獨協医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科教室, 2020. p.61-7.
- 3) 飯村慈朗. 第25章: 耳鼻咽喉疾患 鼻出血. 水口雅, 市橋 光, 崎山 弘, 伊藤秀一総編集. 今日の小児治療指針. 第17版. 東京: 医学書院, 2020. p.862-3.
- 4) 山本 裕. 第25章: 耳鼻咽喉科疾患 鼓膜炎. 福井次矢, 高木 誠, 小室一成総編集. 今日の治療指針. 2021年版. 東京: 医学書院, 2021. p.1599-600.
- 5) 山本 裕. 第25章: 耳鼻咽喉疾患 慢性中耳炎, 中耳真珠腫. 水口 雅, 市橋 光, 崎山 弘, 伊藤秀一総編集. 今日の小児治療指針. 第17版. 東京: 医学書院. 2020. p.849-50.

V. 研究費

- 1) 小島博己. 中耳真珠腫および癒着性中耳炎に対する自己由来鼻腔粘膜細胞シート移植による医師主導治療. AMED・再生医療実用化研究事業. 2019~2021年度.
- 2) 茂木雅臣. 粘膜細胞シート移植術のための新規デバイス開発ー中耳粘膜再生治療の実現化へ向けてー. AMED・橋渡し研究戦略的推進プログラム慶應義塾大学拠点シーズA. 2019~2021年度.
- 3) 小島博己. 中耳再生医療における鼻咽腔粘膜細胞シートの作用機序の解明. 科学研究費助成事業・基盤研究(B). 2019~2021年度.
- 4) 山本 裕. 中耳粘膜再生医療ー経粘膜換気の評価による最適な細胞ソースの検討ー. 科学研究費助成事業・基盤研究(C). 2018~2020年度.
- 5) 福田智美. 中耳真珠腫腫瘍幹細胞同定: 神経堤由来細胞の可能性と腫瘍幹細胞化Key分子の同定. 科学研究費助成事業・基盤研究(C). 2019~2021年度.
- 6) 櫻井結華. 超高齢化社会における加齢性難聴患者に

- 対するヒアリングサポート方法の研究. 科学研究費助成事業・基盤研究 (C). 2019～2021 年度.
- 7) 葛西善行. 鼻腔粘膜細胞シート移植後の作用機序解明をめざした in vitro 解析. 科学研究費助成事業・若手研究. 2018～2020 年度.
 - 8) 大村和弘. 術後鼻粘膜における創傷治癒促進因子の解明および細胞シートによる機能的再建法の確立. 科学研究費助成事業・若手研究. 2019～2022 年度.
 - 9) 菊地 瞬. 家兎鼻炎モデルの作成および鼻粘膜上皮細胞シートによる粘膜再生の検討. 科学研究費助成事業・若手研究. 2019～2021 年度.
 - 10) 高橋昌寛. 中耳真珠腫におけるエピジェネティクス制御機構の解明. 科学研究費助成事業・若手研究. 2019～2021 年度.
 - 11) 栗原 渉. 霊長類難聴モデルと超高磁場 MRI により明らかにする難聴が及ぼす脳機能・構造変化. 科学研究費助成事業・若手研究. 2020～2021 年度.
 - 12) 武田鉄平. 特異糖鎖結合タンパクを用いた嗅神経芽細胞腫の標識-光免疫療法の開発を目指して-. 科学研究費助成事業・若手研究. 2020～2022 年度.
 - 13) 宇田川友克. 難治性中耳炎に対する繊毛細胞シートの開発. 科学研究費助成事業・若手研究. 2020～2021 年度.
 - 14) 高橋恵里沙. 先天性難聴モデルにおける GER 胎生期変性の原因と難聴発症メカニズムの解明. 科学研究費助成事業・研究活動スタート支援. 2020～2021 年度.
 - 15) 鄭 雅誠. 次世代拡散テンソルイメージングを用いた匂いの地図の可視化: 他覚的嗅覚検査法の開発. 科学研究費助成事業・挑戦的研究 (萌芽). 2017～2020 年度.
 - 16) 森野常太郎. 培養鼻粘膜上皮細胞の異所移植による in vivo 解析: 再生医療の応用展開に向けて. 科学研究費助成事業・基盤研究 (C). 2019～2021 年度.
- 2) 飯村慈朗, 柳原太一, 白澤一弘, 中島大輝, 齊藤吉紀, 高石慎也, 細川 悠, 宮脇剛司, 鴻 信義. (口頭) 外傷性外鼻変形を伴った鼻閉症例に対する open septorhinoplasty. 第59回日本鼻科学会総会・学術講演会. 東京, 10月. (ハイブリッド開催)
 - 3) 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2報～. 第30回日本耳科学会総会・学術講演会. 北九州, 11月. (ハイブリッド開催)
 - 4) 森 恵莉. (シンポジウム4: ESS合併症の対応・予知・予防) ESSを安全に行うために～出血の対応・予知・予防～. 第59回日本鼻科学会総会・学術講演会. 東京, 10月. (ハイブリッド開催)
 - 5) 志村英二. (シンポジウム4: 頭頸部 HPV陽性中咽頭癌) HPV陽性中咽頭癌の外科的治療. 第40回日本画像医学会学術集会. Web開催. 2月.
 - 6) 長岡真人. (ポスター) 頭頸部領域におけるCTガイド下針生検の有用性. 第44回日本頭頸部癌学会. 大阪, 7月.
 - 7) 茂木雅臣, 今川恵恵, 近藤由以子, 栗原 渉, 宇田川友克, 櫻井結華, 山本 裕, 小島博己. (口頭) 卵円窓刺激法を用いた Vibrant Soundbridge® の3症例. 第65回日本聴覚医学会総会・学術講演会. 名古屋, 10月.
 - 8) 結束 寿. (シンポジウム3: 頭頸部 甲状腺癌) 甲状腺癌の外科的治療. 第40回日本画像医学会学術集会. Web開催. 2月.
 - 9) 加藤雄仁, 栗原 渉, 藤岡正人, 小島博己. (口頭) 拡散テンソルトラクトグラフィーを用いたヒト献体における前庭神経線維の可視化. 第79回めまい平衡医学会総会・学術講演会. 横浜, 11月.
 - 10) 葛西善行, 森野常太郎, 森 恵莉, 山本和央, 小島博己. (ポスター) 鼻腔粘膜組織と細胞シートの保存法開発. 第20回日本再生医療学会総会. Web開催. 3月.

Ⅶ. 賞

- 1) 大村和弘. 第59回日本鼻科学会総会・学術講演会ダイヤモンド賞. 日本鼻科学会. 内視鏡下前頭蓋底腫瘍切除し再建を行った鼻副鼻腔悪性腫瘍53例の周術期合併症に関する報告. 2020年10月.
- 2) 武田鉄平. 第59回日本鼻科学会総会・学術講演会パール賞. 日本鼻科学会. 両側の嗅覚温存を担保した下垂体手術に対する内視鏡下経鼻蝶形骨洞アプローチ法. 2020年10月.

Ⅷ. その他

- 1) 小島博己. (パネルディスカッション2: AMED研究) 鼻腔粘膜細胞シートを用いた中耳再生医療の治験への取り組み. 第121回日本耳鼻咽喉科学会総会学術講演会. 岡山, 10月. (ハイブリッド開催)

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：	木山 秀哉	静脈麻酔, 困難気道管理, 麻酔中の脳波, 周術期危機管理, 麻酔を支える自然科学
教 授：	坪川 恒久	成人心臓麻酔, 薬物動態, 脳機能
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：	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
教 授：	倉田 二郎	麻酔全般, 困難気道管理, ペインクリニック, 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 (厚木市立病院に出向中)	呼吸, モニター
准 教 授：	内野 滋彦	集中治療, 急性腎傷害, 血液浄化
准 教 授：	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
准 教 授：	藤井 智子	集中治療, 救急, 臨床研究, メタ疫学, 急性腎障害, 血液浄化, 敗血症, アシドーシス, 人工呼吸管理

准 教 授：	齋藤 敬太	集中治療, 急性腎傷害
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：	ハシチウォヴィッチ・トマシユ	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、2021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。

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)：論文発表
2. 慢性疼痛患者における発達障害の関与に関する研究 (上園晶一)：データ取得中
3. 慢性疼痛患者レジストリの構築と登録に関する研究 (上園晶一)：データ取得中
4. 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 (坪川恒久)：論文作成中
5. 血液凝固能検査を用いたCOVID-19重症化予測に関する検討 (坪川恒久)：データ解析中
6. 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

7. 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
8. 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
9. 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
10. 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
11. 小児輪状甲状間膜穿刺の安全性向上のための
穿刺モデルの開発:超音波エコーによる挿管
時の気管の変位についての検討(虻川有香
子):データ取得中
12. 甲状腺手術における咽頭痛、嘔声の発生頻度
についての検討(虻川有香子):データ解析中
13. 小児点滴ライン固定法の改革:術前の小児へ
のプレバレーションは点滴留置に役に立つ
か?(虻川有香子):データ解析中
14. 小児における静脈穿刺モデルのための皮膚の
弾性・静脈の走行と血管径の太さについて
の検討(虻川有香子):データ解析中
15. 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
16. 腹腔鏡下頭低位手術による咽頭痛、嘔声の原
因と咽頭pH、口腔内細菌数との関連につ
いての検討(虻川有香子):データ取得中
17. 「1滴の採血で」小児採血法の改革:指頭穿
刺による微量採血の妥当性の検討に関する研
究(虻川有香子):倫理委員会提出中
18. 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
19. 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
20. 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
21. マウス血小板減少モデルの作成(木田康太
郎):データ取得中
22. 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
23. 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
24. 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
25. 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):論文掲載済み
26. 非心臓手術における術中低血圧とAKI・心
筋障害の関連についての後方視的検討(木村
斉弘):論文作成中
27. 当院の無痛分娩にて出産した妊婦における周
産期管理の有効性と安全性に関する検討(甫
母祐子):データ解析中
28. 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):論文作成中
29. ヘパリンブリッジがTEGの測定に与える影
響(田口 愛):データ取得中
30. 制限的酸素化目標と非制限的酸素化目標を比
較する大規模ランダム化レジストリ試験(藤
井智子):データ取得中
31. 本邦におけるCOVID-19感染患者治療の疫
学的調査(遠藤新大):データ取得中
32. COVID-19血栓性合併症:単施設後ろ向き
観察研究(宮山直樹):学会発表済,論文作
成中
33. 持続的腎代替療法における抗凝固薬としての
クエン酸ナトリウムとメシル酸ナファモス
タットの比較(浅野健吾):データ取得中
34. 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(齋藤慎二郎):デ
ータ取得中
35. 重症患者の排便管理に関する後ろ向き単施設
コホート研究(吉田拓生):研究代表者・分
担者退職に伴い終了
36. 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
37. 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
38. 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):データ取得中
39. 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):データ取得中
40. 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
41. 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
42. 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
 43. Rapid Response System (RRS) データレジストリーに関する他施設合同研究（鹿瀬陽一）：論文作成中
 44. 院内心停止登録に関する他施設共同登録研究（鹿瀬陽一）：論文作成中
 45. マックントッシュ型ビデオ喉頭鏡を用いた気管挿管教育の有用性の検討（山本 祐）：論文作成中
 46. 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
 47. 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
 48. Preoperative endoleak type in patients of aneurysmal sac expansion after endovascular aneurysm repair and intraoperative blood loss in aneurysmorrhaphy: analysis of a case series of 18 patients (押田一真)：査読中
 49. 胸腔鏡手術を受ける肺癌患者におけるプロポフォ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
 50. 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
 51. 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
 52. 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
 53. 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
 54. 脊髄くも膜下麻酔針による硬膜穿刺抵抗の主観的測定と客観的測定（ハシチウオヴィッチ・トマシュ）：論文作成中
 55. アセトアミノフェン静注定時投与による重症肝機能障害は発症するか？（ハシチウオヴィッチ・トマシュ）：論文作成中
 56. 脊髄くも膜下麻酔針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

57. 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）：論文作成中
58. 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
59. 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
60. 人工心肺が TEG の測定に与える影響（倉田早織）：論文作成中

「点検・評価・改善」

2020 年度は、前年度に引き続き、臨床における 7 部門（附属病院における麻酔部、集中治療部、ペインクリニック、術後疼痛管理部の 4 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）すべてにおいて、臨床研究をアクティブに行った。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體制も徐々に整いつつある。基礎研究部門も、米国のラボでトレーニングを受けた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) Sajima T, Momose N, Ishiguro Y. Feasibility study of a novel method of concentrating fresh frozen plasma by hemoconcentrating filter outside cardiopulmonary bypass. *Perfusion* 2020; 36(2) : 213-4.
- 2) Suzuki K, Sunaga H, Yamakawa K, Suga Y, Kondo I, Tsubokawa T, Uezono S. Intravenous infusion of rocuronium bromide prolongs emergence from propofol anesthesia in rats. *PLoS One* 2021; 16(2) : e0246858.
- 3) Yoshitani K, Kawaguchi M, Kawamata M, Kakino-hana M, Kato S, Hasuwa K, Yamakage M, Yoshikawa Y, Nishiwaki K, Hasegawa K, Inagaki Y, Funaki K, Matsumoto M, Ishida K, Yamashita A, Seo K, Kakumoto S, Tsubaki K, Tanaka S, Ishida T, Uchino H, Kakinuma T, Yamada Y, Mori Y, Izumi S, Shimizu J, Furuichi Y, Kin N, Uezono S, Kida K, Nishimura K, Nakai M, Ohnishi Y. Cerebrospinal fluid drainage to prevent postoperative spinal cord injury in thoracic aortic repair. *J Anesth* 2021; 35(1) : 43-50.
- 4) Koike M, Yoshimura M, Mio Y, Uezono S. The effects of a preoperative multidisciplinary conference on outcomes for high-risk patients with challenging surgical treatment options: a retrospective study. *BMC Anesthesiol* 2021; 21(1) : 39.

- 5) Omura Y, Kipke JP, Salavatian S, Afyouni AS, Wooten C, Herkenham RF, Maoz U, Lashgari E, Dale EA, Howard-Quijano K, Mahajan A. Spinal anesthesia reduces myocardial ischemia-triggered ventricular arrhythmias by suppressing spinal cord neuronal networks interactions in pigs. *Anesthesiology* 2021 ; 134(3) : 405-20.
- 6) Miyazaki E, Maeda T, Ito S, Oi A, Hotta N, Tsukinaga A, Kanazawa H, Onishi Y. Accuracy and trending ability of cardiac index measured by the CNAP system in patients undergoing abdominal aortic aneurysm surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2021 ; 35(5) : 1439-46. Epub 2020 Aug 11.
- 7) Kanazawa H, Maeda T, Miyazaki E, Hotta N, Ito S, Onishi Y. Accuracy and trending ability of blood pressure and cardiac index measured by ClearSight system in patients with reduced ejection fraction. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2020 ; 34(12) : 3293-9.
- 8) Aoyagi Y, Yoshida T, Uchino S, Takinami M, Uezono S. Saline versus 5% dextrose in water as a drug diluent for critically ill patients: a retrospective cohort study. *J Intensive Care* 2020 ; 8 : 69.
- 9) Fujii T, Udy AA, Nichol A, Bellomo R, Deane AM, El-Khawas K, Thummaporn N, Serpa Neto A, Bergin H, Short-Burchell R, Chen CM, Cheng KH, Cheng KC, Chia C, Chiang FF, Chou NK, Fazio T, Fu PK, Ge V, Hayashi Y, Holmes J, Hu TY, Huang SF, Iguchi N, Jones SL, Karumai T, Katayama S, Ku SC, Lai CL, Lee BJ, Liaw WJ, Ong CTW, Paxton L, Peppin C, Roodenburg O, Saito S, Santamaria JD, Shehabi Y, Tanaka A, Tiruvoipati R, Tsai HE, Wang AY, Wang CY, Yeh YC, Yu CJ, Yuan KC, SODA-BIC investigators. Incidence and management of metabolic acidosis with sodium bicarbonate in the ICU: An international observational study. *Crit Care* 2021 ; 25(1) : 45.
- 10) Mochizuki K, Fujii T, Paul E, Anstey M, Pilcher DV, Bellomo R. Early metabolic acidosis in critically ill patients: a binational multicentre study. *Crit Care Resusc* 2021 ; 23(1) : 67-75.
- 11) Mochizuki K, Fujii T, Paul E, Anstey M, Uchino S, Pilcher DV, Bellomo R. Acidemia subtypes in critically ill patients: an international cohort study. *J Crit Care* 2021 ; 64 : 10-7. Epub 2021 Feb 26.
- 12) Serpa Neto A, Fujii T, El-Khawas K, Udy A, Bellomo R. Sodium bicarbonate therapy for metabolic acidosis in critically ill patients: a survey of Australian and New Zealand intensive care clinicians. *Crit Care Resusc* 2020 ; 22 (3) : 275-80.
- 13) 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 ; 12 : CD012467.
- 14) Fukushima T, Shoji K, Tanaka A, Aoyagi Y, Okui S, Sekiguchi M, Shiba A, Hiroe T, Mio Y. Indwelling catheters increase altered mental status and urinary tract infection risk: a retrospective cohort study. *Ann Med Surg (Lond)* 2021 ; 64 : 102186.

II. 総 説

- 1) 木山秀哉. 【手術後の認知機能低下 - そこに立ち向かう】麻酔と長期予後. 医のあゆみ 2020 ; 272(8) : 653-5.
- 2) 木山秀哉. 気化器の中の物理学 from 気象学 to 麻酔科学. 体液代謝管理 2020 ; 36(1) : 46-55.
- 3) 木山秀哉. 【災害医療における麻酔科医の役割】気象災害が予測されるとき麻酔科医の役割と行動 防災気象情報をどう活用するか. 麻酔 2021 ; 70(1) : 29-41.
- 4) 木山秀哉. 【麻酔薬体内動態・薬力学 back-to-basics】ke0・効果部位濃度の謎 薬物動態学の悪魔? 麻酔 2021 ; 70(3) : 240-55.
- 5) 坪川恒久. 【ペースメーカー使えますか?】ペースメーカー Basics 使いこなせば強い味方. LiSA 2020 ; 27(10) : 1042-9.
- 6) 坪川恒久. 【麻酔薬体内動態・薬力学 back-to-basics】薬物動態学に基づいた肥満者への麻酔薬投与方法. 麻酔 2021 ; 70(3) : 272-80.
- 7) 近藤一郎, 小池正嘉, 高野光司. 【Multimodal analgesia を考える】本邦でも可能な Multimodal analgesia オピオイド+アセトアミノフェン, NSAIDs. 臨麻 2020 ; 44(12) : 1550-8.
- 8) 桜井康良. 無痛分娩開始時の子宮口開大度は分娩時間に影響するか. 麻酔 2020 ; 69(10) : 1054-9.
- 9) 香取信之. 【出血治療戦術 - 適応外の製剤も駆使して止血を図る】フィブリノゲン製剤の過去を知る. LiSA 2020 ; 27(11) : 1160-4.
- 10) 香取信之. 【手術侵襲と凝固異常】周術期の血液凝固系の変化. *Thromb Med* 2020 ; 10(3) : 171-6.
- 11) Fujii T, Fowler R, Vincent JL. Vitamin C and thiamine for sepsis: time to go back to fundamental principles. *Intensive Care Med* 2020 ; 46(11) : 2061-3.
- 12) Fujii T, Udy AA. Vitamin C for the prevention of post-partum pulmonary oedema in patients with severe preeclampsia: Should we follow the Yellow Brick Road? *Anaesth Crit Care Pain Med* 2021 ; 40(1) : 100806.

- 13) 倉田二郎. 【最近話題の慢性疼痛における診断機器と治療機器 2020】診断機器・機能的磁気共鳴画像法による慢性疼痛の脳バイオマーカーを定義する. 医療機器学 2020; 90(3): 266-71.
- 14) 坪川恒久. 【周術期管理】(PART3) 周術期のリスク評価と検査項目 術中覚醒記憶 その特徴と周術期管理. LiSA 別冊 2020; 27(別冊'20 秋号): 211-7.
- 15) 甫母祐子, 虻川有香子. 【小児麻酔科医でない人のための新生児麻酔】脊髄髄膜瘤 患部への細心の注意を. LiSA 2020; 27(9): 956-60.
- 16) 虻川有香子. 【小児内視鏡外科手術の術中・術後合併症と対策】麻酔科的術中合併症. 小児外科 2020; 52(11): 1151-3.

III. 症例報告

- 1) Yoshida A, Kurata S, Iida K, Tsubokawa T. Anesthetic management for the sleep-awake-sleep technique of awake craniotomy using a novel benzodiazepine remimazolam and its antagonist flumazenil. JA Clin Rep 2021; 7(1): 14.
- 2) 佐野友里, 甫母祐子, 桜井康良, 香取信之. 特発性血小板減少性紫斑病合併妊娠患者の周産期血液凝固能をROTEM[®]で評価した一例. 分娩と麻酔 2020; 102: 33-7.
- 3) 八木流輔, 吉田朱里, 香取信之, 坪川恒久. 心原性脳梗塞の原因として Calcified Amorphous Tumor も考慮すべきである. 臨麻 2020; 44(7): 931-4.
- 4) 吉村三恵, 山口知紀, 佐野友里, 鈴木昭広. 開腹腎部分切除術後に偽性腎不全を発症した1症例. 麻酔 2020; 69(12): 1328-33.
- 5) Yamamoto A, Hattamaru Y, Uezono S. Spontaneous intracranial hypotension associated with cerebral venous thrombosis detected by a sudden seizure: a case report. JA Clinical Reports 2020; 6(1): 59.

IV. 著書

- 1) 木山秀哉. 第2章: 全身麻酔に使う装置と器具. 森本康裕, 萩平 哲, 木山秀哉, 坪川恒久編. 新臨床麻酔スタンダードI: 総論: 臨床麻酔で知っておきたい基礎知識. 東京: 克誠堂出版, 2020. p.24-36.
- 2) 木山秀哉. 3章: 症例で学ぶ診療ガイドラインの実践/術中管理 3-4. 気道トラブル新戦略に基づく麻酔・周術期医学. 横山正尚専門編集, 森田 潔監修. 麻酔科医のための周術期の診療ガイドライン活用術: 新戦略に基づく麻酔・周術期医学. 東京: 中山書店, 2020. p.124-36.
- 3) 木山秀哉. V. 呼吸器デバイスの基本構造 1. 麻酔器の基本構造. 佐藤暢一編. 麻酔科プラクティス3: 麻酔科医に必要な周術期呼吸管理. 東京: 文光堂,

2020. p.66-9.

- 4) 木山秀哉. V. 呼吸器デバイスの基本構造 2. 麻酔用人工呼吸器の基本構造. 麻酔器の基本構造. 佐藤暢一編. 麻酔科プラクティス3: 麻酔科医に必要な周術期呼吸管理. 東京: 文光堂, 2020. p.70-5.
- 5) 坪川恒久. 第11章: 麻酔と循環器系. 森本康裕, 萩平 哲, 木山秀哉, 坪川恒久編. 新臨床麻酔スタンダードI: 総論: 臨床麻酔で知っておきたい基礎知識. 東京: 克誠堂出版, 2020. p.191-232.
- 6) 倉田二郎. 痛みのバイオマーカーとしての機能的脳画像診断法. 東京: 真興交易医書出版部, 2020.
- 7) 村上裕一, 近江禎子, 高崎眞弓. 第16章: 硬膜外麻酔と脊髄くも膜下麻酔. A. 硬膜外麻酔. 森本康裕, 萩平 哲, 木山秀哉, 坪川恒久編. 新臨床麻酔スタンダードI: 総論: 臨床麻酔で知っておきたい基礎知識. 東京: 克誠堂出版, 2020. p.312-27.
- 8) 内海 功, 近江禎子, 佐伯 茂. 第16章: 硬膜外麻酔と脊髄くも膜下麻酔. B. 脊髄くも膜下麻酔. 森本康裕, 萩平 哲, 木山秀哉, 坪川恒久編. 新臨床麻酔スタンダードI: 総論: 臨床麻酔で知っておきたい基礎知識. 東京: 克誠堂出版, 2020. p.328-43.
- 9) 横山和子監修, 益田律子, 近江禎子, 田村高子編著. 脊髄くも膜下麻酔. 東京: ムック, 2020.

V. 研究費

- 1) 木田康太郎. 二酸化炭素による新たな脊髄保護戦略. 科学研究費助成事業・基盤研究(C). 2019~2022年度.
- 2) 藤井智子. 急性代謝性アシドーシスに対する重炭酸ナトリウムの有効性検証ランダム化比較試験. 東京慈恵会医科大学研究奨励費. 2020年度.
- 3) 倉田二郎. 機械学習MRIとマイクログリア画像化PETによる痛みの疾患別バイオマーカーの確立. 科学研究費助成事業・基盤研究(C). 2018~2020年度.
- 4) 須永 宏. 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. 科学研究費助成事業・基盤研究(C). 2018~2021年度.
- 5) 池田浩平. 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. 科学研究費助成事業・基盤研究(C). 2017~2020年度.
- 6) 虻川有香子. 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. 科学研究費助成事業・若手研究. 2019~2020年度.
- 7) 虻川有香子. 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. 科学研究費助成事業・若手研究(独立基盤形成支援). 2019~2020年度.

VIII. その他

- 1) 木山秀哉. (シンポジウム8: ロボット麻酔システ

- ムがもたらすもの-夢から現実へ-) ロボット麻酔の教育. 日本臨床麻酔学会第40回大会. WEB開催. 11月.
- 2) 近藤一郎, 高野光司, 小池正嘉. 【**周術期管理**】 (PART4) 術後管理 術後鎮痛 - Acute Pain Service. LiSA 別冊 2020 ; 27 (別冊'20 秋号) : 269-74.
 - 3) 藤井智子. (国際シンポジウム : Japanese Intensive Care Research Group (JICRG) 学会主導の多施設共同研究, 国際連携による共同研究の推進に向けて) オーストラリア・ニュージーランドの研究者主導 多施設臨床試験と ANZICS-CTG. 第48回日本集中治療医学会学術集会. Web開催. 2月.
 - 4) 八反丸善康, 肥田野求実, 臼井要介. 選択的末梢神経ブロックによって運動機能を保持したまま髄鞘再建術を行なった一例. 日本区域麻酔学会第7回学術集会. Web開催. 8月.
 - 5) 木田康太郎. (シンポジウム1 : 脳神経研究の最前線) 医療ガス吸入による中枢神経保護の可能性. 日本蘇生学会第39回大会. 東京, 11月. (ハイブリッド開催)
 - 6) 木田康太郎. (教育セッション : 救う人を育てるぞ!) 一酸化窒素吸入による蘇生後治療の可能性. 第26回日本脳神経外科救急学会. WEB開催. 2月.
 - 7) Fujii T. Vitamins and vitamin C trials in 2020. ANZICS Critical Care Pearls Webinar Series '2020 Year in Review'. Web, Feb.
 - 8) 倉田二郎. マルチモーダル MRI とオフセット鎮痛から慢性痛の何が分かるか. 日本ペインクリニック学会第54回学術集会. Web開催. 11月.
 - 9) 福島東浩. (教育講演5 : 非侵循環モニタリングバトルロイヤル) 経肺熱希釈法循環モニタリングシステム. 日本臨床麻酔学会第40回大会. WEB開催. 11月. [日臨麻会誌 2020 ; 40(6) : S201]
 - 10) Miyazaki C, Yamakawa K, Sakamaki D, Tajima K, Doi M, Sunaga H, Katori N, Ishiguro Y, Uezono S. (Poster) Blood removal via femoral vein on cardiopulmonary bypass may help to extract intravenous leiomyoma progressing to right atrium without cardiac approach. ANESTHESIOLOGY 2020. Washington, Oct. (Virtual)

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：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)</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)</small>
准教授：中山 恭秀	病態運動学、動作解析、理学療法評価、中枢神経系疾患及び難病の運動療法
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)</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>(神奈川県リハビリテーション病院に outward)</small>
講師：上出 杏里	障害者スポーツ、小児発達障害 <small>(国立身体障害者リハビリテーションセンターに outward)</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)</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)</small>
講師：山田 尚基	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

講師：新見 昌央 急性期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

1. rTMS による血清キヌレニンや血清トリプトファンへの影響についての調査

脳卒中患者に対して健側大脳の一次運動野への低頻度 (1Hz) rTMS とリハビリテーション治療とを併用した群と、リハビリテーション治療のみを施行した群とを比較した研究である。治療の前後で、うつ状態を Beck のうつ病評価尺度 (BDI) により、運動機能を Fugl-Meyer Assessment (FMA) により評価、また治療前後で血清キヌレニンと血清トリプトファン濃度を測定した。rTMS を右脳に施行した群では血清トリプトファン濃度は減少し、左脳に施行した群では上昇した。血清のキヌレニン/トリプトファンの値は rTMS を右脳に施行した群で上昇した。リハビリテーション単独治療群、右脳への rTMS とリハビリテーション治療併用群では BDI でうつ症状が改善した。脳卒中患者ではキヌレニン経路の代謝異常が報告されているが、低頻度 rTMS を大脳半球の左右いずれに施行するかによって、キヌレニン経路へ及ぼす影響が異なると考えられた。

2. 脳卒中後の認知機能障害に対する非侵襲性脳刺激 (NIBS) の有効性と安全性に関する系統的レビューとメタアナリシス

NIBS の刺激部位と刺激パラメーターに焦点を当てた脳卒中後の認知障害に対する NIBS の有効性と安全性に関する系統的レビューとメタアナリシスである。10 件の研究が適格基準を満たし、うち 6 件の研究では rTMS を使用し、4 件の研究では経頭蓋直流刺激法 (tDCS) を使用していた。rTMS の 5 つの研究では、刺激部位に左の背外側前頭前野 (DLPFC) が選択されていた。またある rTMS 研究では、抑制性刺激部位に適切な DLPFC が選択されていた。6 つの研究のうち 4 つは、有意な改善を示していた。tDCS の 3 つの研究では、刺激部位に前頭葉領域が選択されていた。すべての研究で有意な改善を認めた。メタアナリシスでは、rTMS は注意、記憶、作業記憶 (WM)、および神経心理学的検査によって分類された全体的な認知に有意な効果を示していた一方、tDCS は有意な影響を認めなかった。NIBS は、注意力、記憶力、WM などの認知機能障害のある脳卒中後の患者に対する有望なツールであるが、現時点では治療効果は限定されて

おりより適切な刺激部位と刺激パラメーターを研究する必要がある。

II. 脳損傷後の治療に関する研究

1. 運動機能障害および痙縮に関する研究

1) 反復性末梢磁気刺激 (rPMS) 治療の安全性
下肢麻痺と歩行障害を有する出血性脳卒中患者を対象とし、rPMSと集中的理学療法を組み合わせた15日間のプロトコルの安全性と実施可能性について検討した。パラボラ型コイルを使用して麻痺側下肢の筋にrPMSを適用した。その結果、歩行速度、歩行能力、バランス能力には有意な改善が見られたが、持久力、歩幅、痙縮には有意差を認めなかった。また、rPMSに関連した副作用は認めず、本併用療法は、歩行障害を有する脳卒中患者の治療に有用であると考えられた。

2) rPMS療法についての多施設共同前向き評価者盲検無作為化対照試験登録

中等度から重度の上肢片麻痺を有する慢性脳卒中患者を対象に、集中的作業療法 (OT) と組み合わせた rPMS 療法の用量反応を明らかにすることを目的とした多施設共同前向き評価者盲検無作為化対照試験である。2020年1月20日から2022年9月30日までの期間で50名の患者を実施する予定する。対照群、rPMS 2,400 刺激を連日実施する群、rPMS 4,800 刺激を連日実施する群に、それぞれ1:2:2の割合で無作為に割り付ける。主要評価項目は、患側上肢の運動機能 (Fugl-Meyer Assessment) の変化である。

3) 運動機能解剖

長拇趾屈筋または長趾屈筋へ電気刺激を併用してボツリヌス毒素を投与された脳卒中後遺症の患者31名を対象とし、長拇趾屈筋と長趾屈筋への電気刺激により、どの足趾に反応性の筋収縮が認められたかについて調査した。長拇趾屈筋では全例で第1趾の筋収縮を認めたが、第1趾のみに筋収縮が認められたのは、10.7%にとどまる一方、89.3%で第2趾の筋収縮を認めた。長趾屈筋では、3.4%で第1趾の微弱な筋収縮を認めたが、第2趾から第5趾の4趾に収縮が認められたものは55.2%にとどまった。

併せて、長拇趾屈筋と長趾屈筋との腱性結合について3名、6肢を新たに解剖し、過去の解剖に関する報告と比較し腱性結合の様式が各研究 (地域) 間で関連があるかについて検討した。長拇趾屈筋腱は全例で長趾屈筋腱へ分枝、合流しており、第1趾のみへ停止しているものがなく、長趾屈筋腱から長拇

趾屈筋腱への分枝、合流は全例で認めなかった。国・地域によって長拇趾屈筋と長趾屈筋との腱性結合の様式の割合が異なることが示された。第2趾と第3趾の claw toe は、治療の際には長拇趾屈筋への投与も検討されるべきである。

2. 高次脳機能障害に関する研究

1) 地域連携により復職を達成し得た重度脳挫傷例

複数の就労支援機関の連携と事業側の理解、そして家族の絶え間ない心理的サポートを通し復職が可能となった事例が報告された。右前頭葉、右側頭葉を中心に広範な挫傷をきたし、病識低下を主体とした遂行機能障害、注意障害、顕著な社会的行動障害が認められたが、7ヶ所の医療機関などの高次脳機能障害および就労に関する支援機関を利用し、受傷から3年4ヶ月の経過で復職を達成できた。脳損傷が重度の場合、就労支援は医療機関のみでは完結しない。

2) 高次脳機能障害のある方への社会復帰支援

脳卒中による障害には、脳そのものの損傷によって生じている一次障害 (身体障害および高次脳機能障害) と、それより派生した患者と社会との関係によって生じる二次的障害 (心理社会的障害) があるが、そのいずれもが社会復帰を阻害する大きな要因である。高次脳機能障害に対し医療職は、正確な診断、リハビリテーション治療 (環境調整、要素的訓練、代償訓練、行動変容療法、認知行動療法、社会技能訓練) および医療・地域連携、自動車運転能力評価、職業リハビリテーションなどを、患者の状態にあわせて組み合わせて指導する。支援者は、患者の社会的行動障害には意味があると捉え、患者に寄り添い、納得のもとで同じ方向に向き合う姿勢を取ることが大切である。

3) 後天性脳損傷者の自動車運転再開に向けた診断と合併症に対する指導

虚血性心疾患では、発作がなく安定していること、失神等の意識喪失の原因となる不整脈がないこと、植込み型除細動器およびペースメーカー埋込後、一定の期間、問題が生じていないことを確認する。糖尿病合併者に対しては、無自覚性低血糖症が起きないことを、服薬内容も含めて確認し、糖尿病にかかわる他の合併症 (網膜症、腎症、末梢神経障害など) の有無に注意する。てんかん合併者が運転を再開する場合、基本的に2年以上てんかんが起きていないことを確認する。睡眠時無呼吸症候群 (SAS) は自覚症状に乏しいので、家人からの情報を元に SAS を疑い、専門機関での精査、治療を行う。SAS が

治癒されれば運転は可能となる。運転に支障をきたしやすい薬剤として、抗精神薬、抗不安薬、睡眠薬、抗うつ薬、抗てんかん薬、筋弛緩剤、降圧薬、糖尿病薬などがある。

3. 障害に関する研究

1) 国際生活機能分類 (ICF) コアセットの有用性
ICFに基づく多職種によるリハビリテーションアプローチに、ICF コアセットの一つである ICF rehabilitation set による連続的な評価の臨床的有用性について前向きコホート研究により検証した。回復期リハビリテーション病棟に入院した患者を対象とし、2週間毎に ICF rehabilitation set により連続的に評価し、これに基づいて多職種カンファレンスにより治療方法等について議論した。Extension Index の変化は、ICF rehabilitation set の評価実施前の患者に比べて実施後の患者で高かった。ICF rehabilitation set を用いた連続的な評価と議論による多職種リハビリテーションアプローチは、入院患者の良好な機能回復と関連しており、ICF に基づいた多職種リハビリテーションの有用性が示された。

〔点検・評価・改善〕

1. rTMS による脳損傷治療に関する研究

1) 高次脳機能障害に対する rTMS 治療についての研究班と、運動麻痺に対する rTMS 治療についての研究班を立ち上げた。

2) 大脳半球への rTMS について、最適の刺激部位や刺激頻度を、引き続き研究する。

3) 脳卒中後認知機能障害に対する NIBS で有意な改善が報告され、メタアナリシスにより、rTMS では記憶、注意機能の改善を期待できること示唆された。一方、神経心理学的検査の不均一や、脳への刺激前後の脳機能画像の研究不足の問題などが浮き彫りとなり、この点で今後更なる研究が必要である。

2. 脳損傷後の治療に関する研究

1) 運動機能障害および痙縮に関する研究

(1) 下肢麻痺を有する脳卒中患者への rPMS 治療の有用性が今回明らかとなった。今後は上肢麻痺に対する rPMS 治療の有効性を検討する。

(2) 脳卒中後の重度上肢麻痺に対する rPMS 治療の有効性を検討する研究プロトコルを今回公表した。研究を遂行し、有効性を明らかにしていく。

(3) claw toe に対するボツリヌス毒素治療を通じ、長母指屈筋と長趾屈筋へ電気刺激時の各足趾の筋収縮の様態が今回報告されたが、今後より多くの治療データの解析を予定している。

(4) わが国では、上下肢痙縮に対してボツリヌス

毒素治療が保険収載されて10年以上が経過した。長期経過についてのレビューで、どのような治療法がより有効であるのかを検討する。

(5) 痙縮と脳機能画像 (fNIRS) について解析している。Neuro-imaging Based Rehabilitation の臨床研究 (fNIRS の活用) を施行していく。

(6) Neuro Feedback の共同研究を川崎医科大学、森之宮病院と実施している。

2) ADL、運動機能予後に関する研究

(1) 回復期リハビリテーション病棟における ICF コアセットを用いた評価と多職種カンファレンスにおける情報共有が患者機能予後の改善に有用であることを明らかとなった。引き続き ICF コアセットの臨床的有用性を明らかにする。

(2) 回復期リハビリテーション病棟システムを発展的に構築していく予定である。

3) 高次脳機能障害に関する研究

(1) 高次脳機能障害者の画像上の脳血流変化の確認は、症状の評価や診断の一助になる。今後の治療効果判定に活用したい。

(2) 高次脳機能障害者に対するリハビリテーション治療に力を注いでいる。重度の脳損傷でありながらも、地域の社会資源、福祉施設を有効に活用し、復職を達成した事例が報告された。今後も、我が国の高次脳機能障害に対するリハビリテーション治療の中核となるべく、研究、診療、啓蒙に努めていく。

(3) 脳損傷者の自動車運転再開に向けた研究を行っている。脳損傷者の合併症も運転を阻害する要素となることから、合併症についての総説を記述した。今後、更なる社会的啓蒙が求められる。

(4) 昨今の、認知症や高齢者、てんかん発作などの脳損傷に起因する数々の痛ましい交通事故の報道は、医療者に対し、科学的な視点での安全な自動車運転のための能力の評価および指導の重要性を示している。脳損傷者の運転支援を研究課題の一つとして取り上げ、科学的なエビデンスを構築し社会的啓蒙を行っており、今後も社会的使命として継続する。

(5) 脳卒中患者の社会復帰支援のポイントについて概説した。今後も社会的啓蒙活動を行っていく。

4) 摂食・嚥下機能障害に関する研究

(1) 栄養および摂食・嚥下障害に対するリハビリテーション療法についての研究班が立ち上げられた。

3. その他の研究

1) 認知症予防についての研究班が立ち上げられた。

2) 長拇趾屈筋と長趾屈筋の関係性について、自

験例と過去の研究結果を含めた比較研究を検討している。

3) 歩行支援ロボット (HONDA 歩行アシスト・Re-Gait) の共同研究を広島大学生体環境応用学教室と実施している。

4) ジグリング (健康ゆすり) についての研究を実施している。

5) 生活期リハビリテーションマネジメントについて、地域システムの確立を推進していく。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Kinoshita S, Abo M, Okamoto T. Effectiveness of ICF-based multidisciplinary rehabilitation approach with serial assessment and discussion using the ICF rehabilitation set in a convalescent rehabilitation ward. *Int J Rehabil Res* 2020; 43(3) : 255-60.
- 2) Kinoshita S, Ikeda K, Yasuno S, Takahashi S, Yamada N, Okuyama Y, Sasaki N, Hada T, Kuriyama C, Suzuki S, Hama M, Ozaki N, Watanabe S, Abo M. Dose-response of rPMS for upper limb hemiparesis after stroke. *Medicine (Baltimore)* 2020; 99(24) : e20752.
- 3) Niimi M, Ishima T, Hashimoto K, Hara T, Yamada N, Abo M. Effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on the kynurenine pathway in stroke patients. *Neuroreport* 2020; 31(9) : 629-36.
- 4) Takekawa T, Takagi S, Kitajima T, Sato T, Kinoshita K, Abo M. Claw toe: anatomic guide for injection of botulinum toxin into foot muscles. *Can J Neurol Sci* 2021 Mar 26. [Epub ahead of print]
- 5) 小林一成. 観察による歩行障害の診断. *Jpn J Rehabil Med* 2020; 57(11) : 1077-1084.
- 6) 武原 格. 脳神経外科日常診療に必要な運転免許の知識 脳卒中. *Neurol Surg* 2020; 48(11) : 1090-7.

II. 総説

- 1) Hara T, Shanmugalingam A, McIntyre A, Burhan AM. The effect of non-invasive brain stimulation (NIBS) on attention and memory function in stroke rehabilitation patients: a systematic review and meta-analysis. *Diagnostics (Basel)* 2021; 11(2) : 227.
- 2) Hara T, Shanmugalingam A, McIntyre A, Burhan AM. The effect of non-invasive brain stimulation (NIBS) on executive functioning, attention and memory in rehabilitation patients with traumatic brain injury: A systematic review. *Diagnostics (Basel)* 2021; 11(4) : 627.

3) 武原 格. 【後天性脳損傷者の自動車運転再開に向けた診断と指導】自動車運転にかかわる身体機能. *J Clin Rehabil* 2020; 29(11) : 1112-7.

4) 渡邊 修. 【後天性脳損傷者の自動車運転再開に向けた診断と指導】合併症. *J Clin Rehabil* 2020; 29(11) : 1126-33.

5) 長谷川雄紀, 岡本隆嗣, 安保雅博. 【回復期で知っておきたい! ここが分かれ道!! 症状から引く検査値と画像】回復期リハビリテーション病棟における下腿浮腫. *MED REHABIL* 2020; 250 : 132-7.

III. 症例報告

- 1) Kinoshita S, Ikeda K, Hama M, Suzuki S, Abo M. Repetitive peripheral magnetic stimulation combined with intensive physical therapy for gait disturbance after hemorrhagic stroke: an open-label case series. *Int J Rehabil Res* 2020; 43(3) : 235-9.
- 2) 本田有正, 武原 格, 安保雅博. 両下腿義足歩行時の身体負荷軽減に関する検討を行った1症例. *J Clin Rehabil* 2020; 29(12) : 1306-9.
- 3) 本田有正, 渡邊 修, 武原 格, 秋元秀昭, 福井遼太, 池田久美, 安保雅博. Central neurocytoma 摘出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一症例. *J Clin Rehabil* 2020; 29(10) : 1077-80.
- 4) 池田久美, 渡邊 修, 巷野昌子, 木下翔司, 鈴木 慎, 濱 碧, 安保雅博. 高次脳機能障害が残存し復学に苦慮した高校生2症例のリハビリテーション治療. *J Clin Rehabil* 2020; 29(4) : 404-7.
- 5) 渡邊 修. 重度障害, 重複障害に対する私のリハビリテーション治療経験 地域連携により復職を達成し得た重度脳挫傷例. *J Clin Rehabil* 2020; 29(9) : 905-8.
- 6) 秋元秀昭, 渡邊 修, 山田尚基, 福井遼太, 羽田拓也, 安保雅博. 高次脳機能障害の改善が得られた低血糖脳症の1例. *J Clin Rehabil* 2020; 29(13) : 1423-7.

IV. 著書

- 1) 渡邊 修. II. 回復期のリハビリテーション医療・診療の進め方 5. リハビリテーション支援 3. 就労・就学のためのリハビリテーション医療. 久保俊一, 三上靖夫総編集. 回復期のリハビリテーション医学・医療テキスト. 東京: 医学書院, 2020. p.84-7.
- 2) 高木 聡. III. 回復期のリハビリテーション診療の実際 1. 脳血管障害・頭部外傷 1. 概要. 久保俊一, 三上靖夫総編集. 回復期のリハビリテーション医学・医療テキスト. 東京: 医学書院, 2020. p.98-101.
- 3) 羽田拓也, 安保雅博. III. 回復期のリハビリテーション診療の実際 1. 脳血管障害・頭部外傷 2. 運動

- 障害に対するリハビリテーション診療の実際。久保俊一，三上靖夫総編集。回復期のリハビリテーション医学・医療テキスト。東京：医学書院，2020。p.101-7.
- 4) 宮村 敏平。Ⅲ。回復期のリハビリテーション診療の実際 1. 脳血管障害・頭部外傷 3. ADL 障害に対するリハビリテーション診療の実際。久保俊一，三上靖夫総編集。回復期のリハビリテーション医学・医療テキスト。東京：医学書院，2020。p.107-14.
- 5) 武原 格，安保雅博。Ⅲ。回復期のリハビリテーション診療の実際 1. 脳血管障害・頭部外傷 4. 摂食嚥下障害に対するリハビリテーション診療の実際。久保俊一，三上靖夫総編集。回復期のリハビリテーション医学・医療テキスト。東京：医学書院，2020。p.114-9.
- 6) 小林健太郎，安保雅博。Ⅲ。回復期のリハビリテーション診療の実際 1. 脳血管障害・頭部外傷 5. 高次脳機能障害（失語，失行，半側空間無視を含む）に対するリハビリテーション診療の実際。久保俊一，三上靖夫総編集。回復期のリハビリテーション医学・医療テキスト。東京：医学書院，2020。p.119-25.
- 7) 巷野昌子，安保雅博。便覧 回復期のリハビリテーション医学・医療便覧 3. 回復期のリハビリテーション診療に役立つ漢方薬の知識。久保俊一，三上靖夫総編集。回復期のリハビリテーション医学・医療テキスト。東京：医学書院，2020。p.273.
- 8) 木村 郁夫。第1章：ボツリヌス療法の基礎知識 痙縮とは。安保雅博編。上肢ボツリヌス療法とリハビリテーション医療。東京：新興医学出版社，2020。p.10-1.
- 9) 安保雅博。第1章：ボツリヌス療法の基礎知識 ボツリヌス療法の上肢痙縮に対する戦略的治療。安保雅博編。上肢ボツリヌス療法とリハビリテーション医療。東京：新興医学出版社，2020。p.12-24.
- 10) 尾崎尚人。第1章：ボツリヌス療法の基礎知識 エコーの基本。安保雅博編。上肢ボツリヌス療法とリハビリテーション医療。東京：新興医学出版社，2020。p.26-7.
- 11) 木下翔司。第2章 関節ごとの施注例 ①肩関節の痙縮。安保雅博編。上肢ボツリヌス療法とリハビリテーション医療。東京：新興医学出版社，2020。p.30-1.
- 12) 羽田拓也。第2章 関節ごとの施注例 ②肘関節の痙縮。安保雅博編。上肢ボツリヌス療法とリハビリテーション医療。東京：新興医学出版社，2020。p.32-3.
- 13) 鈴木 慎。第2章 関節ごとの施注例 ③前腕の痙縮。安保雅博編。上肢ボツリヌス療法とリハビリテーション医療。東京：新興医学出版社，2020。p.34-5.
- 14) 濱 碧。第2章 関節ごとの施注例 ④手関節の痙縮。安保雅博編。上肢ボツリヌス療法とリハビリテーション医療。東京：新興医学出版社，2020。p.36-7.
- 15) 竹川 徹。第2章 関節ごとの施注例 ⑤手指の痙縮。安保雅博編。上肢ボツリヌス療法とリハビリテーション医療。東京：新興医学出版社，2020。p.38-9.
- 16) 安保雅博，奥山由美，羽田拓也，栗山千秋，尾崎尚人。第3章：各筋への施注のポイント。安保雅博編。上肢ボツリヌス療法とリハビリテーション医療。東京：新興医学出版社，2020。p.42-81.
- 17) 山田尚基，佐々木信幸。第4章：EBM と評価方法 EBM。安保雅博編。上肢ボツリヌス療法とリハビリテーション医療。東京：新興医学出版社，2020。p.84-93.
- 18) 上原朋子，坂本大悟。第4章：EBM と評価方法 ARAT/FMA-UE。安保雅博編。上肢ボツリヌス療法とリハビリテーション医療。東京：新興医学出版社，2020。p.95-7.
- 19) 寺村健三，竹川 徹。第1部：総論 Ⅲ。リハビリテーション治療 6. 作業療法－他の職種から理解を得るために－。久保俊一，田島文博総編集。総合力がつくリハビリテーション医学・医療テキスト。東京：日本リハビリテーション医学教育推進機構，2021。p.73-104.
- 20) 荒川英樹，山田尚基。第1部：総論 Ⅲ。リハビリテーション治療 10. 薬物療法。久保俊一，田島文博総編集。総合力がつくリハビリテーション医学・医療テキスト。東京：日本リハビリテーション医学教育推進機構，2021。p.169-94.
- 21) 高木 聡，安保雅博。第2部：各論 4. 神経・筋疾患。久保俊一，田島文博総編集。総合力がつくリハビリテーション医学・医療テキスト。東京：日本リハビリテーション医学教育推進機構，2021。p.377-92.
- 22) 奥山由美，安保雅博。第2部：各論 8. 循環器疾患。久保俊一，田島文博総編集。総合力がつくリハビリテーション医学・医療テキスト。東京：日本リハビリテーション医学教育推進機構，2021。p.450-71.
- 23) 木村 郁夫。第3部：その他の重要事項 5. ロボットの活用。久保俊一，田島文博総編集。総合力がつくリハビリテーション医学・医療テキスト。東京：日本リハビリテーション医学教育推進機構，2021。p.635-41.

Ⅷ. その他

- 1) 大淵 恵，渡邊 修，佐々木信幸，木下翔司，池田久美，鈴木 慎，濱 碧，安保雅博。（口頭）当院における転倒事例の調査 10年前との比較。第57回日本リハビリテーション医学会学術集会。京都，8月。（ハイブリッド開催）[Jpn J Rehabil Med 2020；57(特別)：3-9-1-2]
- 2) 奥山由美，栗山千秋，巷野昌子，羽田拓也，尾崎尚人，中山恭秀，安保雅博。（口頭）当院のICU急性期リハビリテーション治療の実際。第57回日本リハビリテーション医学会学術集会。京都，8月。（ハイブリッ

- ド開催) [Jpn J Rehabil Med 2020 ; 57(特別) : 1-9-1-1]
- 3) 尾崎尚人, 巷野昌子, 羽田拓也, 栗山千秋, 奥山由美, 安保雅博. (口頭) rTMS と外来集中言語聴覚療法で改善したウェルニッケ失語の一例. 京都, 8月. (ハイブリッド開催) [Jpn J Rehabil Med 2020 ; 57(特別) : 1-10-1-2]
- 4) 本田有正, 武原 格, 安保雅博. (口頭) ASL による脳卒中患者の脳血流変化の測定の試み. 第57回日本リハビリテーション医学会学術集会. 京都, 8月. (ハイブリッド開催) [Jpn J Rehabil Med 2020 ; 57(特別) : 3-13-4-1]
- 5) 柏原一水, 宮野佐年, 坪井麻里佳, 安保雅博. (口頭) 被殻出血患者の内包損傷度による運動機能予後の検討. 第57回日本リハビリテーション医学会学術集会. 京都, 8月. (ハイブリッド開催) [Jpn J Rehabil Med 2020 ; 57(特別) : 3-13-4-6]
- 6) 栗山千秋, 安保雅博, 巷野昌子, 羽田拓也, 奥山由美, 尾崎尚人. (口頭) 急性期の反復経頭蓋磁気刺激 (rTMS) 併用によるリハビリテーション医療. 第57回日本リハビリテーション医学会学術集会. 京都, 8月. (ハイブリッド開催) [Jpn J Rehabil Med 2020 ; 57(特別) : 2-15-2-3]
- 7) 池田久美, 渡邊 修, 佐々木信幸, 木下翔司, 鈴木慎, 濱 碧, 安保雅博. (口頭) 交通事故による小児外傷性脳損傷者に対するリハビリテーション治療 20事例のまとめ. 第57回日本リハビリテーション医学会学術集会. 京都, 8月. (ハイブリッド開催) [Jpn J Rehabil Med 2020 ; 57(特別) : 1-13-1-2]
- 8) 濱 碧, 渡邊 修, 佐々木信幸, 木下翔司, 池田久美, 鈴木 慎, 安保雅博. (口頭) もやもや病に対するリハビリテーション治療 9事例のまとめ. 第57回日本リハビリテーション医学会学術集会. 京都, 8月. (ハイブリッド開催) [Jpn J Rehabil Med 2020 ; 57(特別) : 1-13-2-1]
- 9) 羽田拓也, 安保雅博, 巷野昌子, 栗山千秋, 奥山由美, 尾崎尚人. (口頭) 頭部外傷後の意欲発動性低下患者に対し反復性経頭蓋磁気刺激併用集学的リハビリテーション治療を行った1例. 第57回日本リハビリテーション医学会学術集会. 京都, 8月. (ハイブリッド開催) [Jpn J Rehabil Med 2020 ; 57(特別) : 1-13-1-6]
- 10) 鈴木 慎, 渡邊 修, 佐々木信幸, 木下翔司, 池田久美, 濱 碧, 安保雅博. (口頭) ギラン・バレー症候群を発症した高齢男性が長期リハビリテーション治療によって在宅復帰可能となった一例. 第57回日本リハビリテーション医学会学術集会. 京都, 8月. (ハイブリッド開催) [Jpn J Rehabil Med 2020 ; 57(特別) : 1-14-4-4]

救急医学講座

講座担当教授：武田 聡	救急一般，循環器疾患
教授：卯津羅雅彦	救急一般，脳代謝・頭部外傷
准教授：大谷 圭	救急一般，消化器疾患
准教授：奥野 憲司	救急一般，脳代謝・頭部外傷
講師：行木 太郎	救急一般，外傷外科
講師：万代 康弘	救急一般，外科一般・外傷外科，医学教育
講師：宮道 亮輔	救急一般，総合診療（家庭医療），教育学

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。2020年には新たに講師1名とレジデント2名を迎え、教授2名、准教授2名、講師3名、助教16名、レジデント10名、非常勤11名、と4病院で合計44名の編成となった。

本院は、2019年12月に完成した救急外来で、10床の救急初療ブースと3床の経過観察床に加えて夜間は7つの1C外来スペースを活用して、ER型（北米型）救急医療モデルを採用してあらゆる救急患者を受け入れている。

柏病院には2012年に救命救急センターが開設され、6床の初療ブースと、ICU7床、HCU4床、一般病棟20床を有し、柏市のみならず千葉県東葛北部医療圏の中心的病院として3次救急を担っている。

葛飾医療センターには、2008年7月から当講座から救急専門医1名の派遣を開始し、2012年1月より初療用ブース21床を用いて活動している。さらに2018年には1名を追加して現在は2名での診療体制となっている。

第三病院には2017年4月から当講座から救急専門医1名を派遣し、療用ブース7床を用いて活動している。さらに2018年に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, 3, 4～5, 5～6学年：救急関連講義
- 2) 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）

- 3) 4～5学年：コース全科臨床実習のユニット「救急医学」（1週間）

e-ラーニングによる事前学習を導入し、初日には心肺蘇生などのシミュレーショントレーニングを行っている。本院（二次救急）・柏病院（三次救急）を見学するとともに、午後から夜間までの時間帯による受診患者の違いも見学してもらっている。

- 4) 5～6学年：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名ずつ受け入れをしている。

e-ラーニングによる事前学習を導入し、初日にはシミュレーションによる初期診療教育を提供して、翌日からの臨床実習の予行練習をしている。救急部スタッフと同様に日勤・夜勤のシフト勤務で実習を行い、夜勤明けのカンファレンスで事例報告を担当してもらい臨床推論の過程を発表してもらっている。1日は消防署に依頼して救急車同乗実習を行っており、救急搬送されるまでの経過も実習してもらっている。

実習最終日には総括として、1ヶ月間の振り返りと共に症例発表を行っている。

- 5) 国内の学外学生による見学実習・臨床実習生教育

- 6) 世界各国から externship の留学生教育

2. 看護学生教育

- 1) 看護学科，看護専門学校，看護学専攻修士課程：救急医療に関連する講義

- 2) 看護学科1学年：救急蘇生実習（医学科，看護学科合同）

- 3) 看護学科1, 4学年：救急医療に関連した実習

3. その他の学生教育

- 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. 研修医教育

救急部研修は2～3ヶ月の必修研修であり、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）を行っている。社会人としての態度・姿勢に始まり、チーム医療、心肺脳蘇生、臨床推論の実践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。

2020年度はこれらに加え、感染対策に注意した個人防護具の装着や診療についての教育も行った。

5. レジデント教育

救急科専門医を取得できるよう、日本専門医機構・日本救急医学会の認定プログラムを立ち上げて教育している。

救急医療は地場産業であり4病院（4つの地域）それぞれに特徴があるため、レジデント期間中に少なくとも本院と柏病院には勤務するようプログラムを構成している。

6. 教職員教育

1) 慈恵 ICLS コース, 慈恵 BLS コース

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蘇生コースを開催している。

2) 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。

3) 慈恵患者安全気道管理コース (JAMP)

2014年度から、麻酔科学講座や耳鼻咽喉科学講座と連携して、慈恵独自の病院内での気道管理プログラムのトレーニングを開始している。

7. 医師への啓蒙活動

1) 日本救急医学会 ICLS コース, 日本外傷診療機構 JATEC コースの開催

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、ICLS コースについては、当講座員が ICLS 企画運営委員会地区委員を勤めており、関東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などの統括的な役割を果たしている。

2) アメリカ心臓協会 (AHA: American Heart Association) BLS ヘルスケアプロバイダーコース, ACLS プロバイダーコースの開催

当講座が中心となり、AHA が監修するこれらのコースや、指導者を育成するためのインストラクターコースを定期的に開催している。これにより、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. 研究概要

1. 臨床例に基づく研究発表

1) 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)

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4版が2019年10月に発行された。

2) 症例報告

COVID-19患者を含む様々な患者を受け入れたため、貴重な症例を学会などで報告した。

2. 災害やイベント時の医療対応に関する研究

本院は首都圏の中心に位置するため、救急医療においても地政学的な展開をする運営形態を模索している。大都市災害、スポーツ大会などのマスイベント、航空事故における災害対応への研究を行なっている。

3. 地域や院内の医療連携に関する研究

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)の整備を随時行い、更には2013年からRSS (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。

4. シミュレーション医学教育に関する研究

教育部分でも記載したように、当講座はシミュレーションを利用した医学教育を積極的に行っている。先進的な試みも行っているため、その内容を学術的に検証している。

「点検・評価・改善」

1. 救急医学講座の概略

2020年度はCOVID-19パンデミックの影響で慈恵アラートが発令され、救急患者受け入れが一時ストップしたこともあり、救急車の応需率が悪化した。その一方で、脳卒中や大動脈疾患患者を素早く受け入れできるよう、各専門科や関連部署と協議を重ね、医療関係者間コミュニケーションアプリ「Join」を使用して迅速な連絡体制を構築した。

救急部では全ての患者がCOVID-19に罹患していると考え、full PPEで対応した。

2. 教育

1) 医学生教育

(1) 1, 3, 4~5, 5~6学年: 救急関連講義
パンデミックの影響で対面授業が中止になったため、Moodleを使用した遠隔学習を行った。

(2) 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)

自作のシミュレーターと計測アプリケーションを

使用した遠隔同期型実習を行った。

(3) 4～5 学年：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Ⅲのユニット「診療参加型臨床実習」救急医学（1 ヶ月）

パンデミックの影響で一時実習がストップしたが、再開後は感染対策を含めた実習を行った。

前半の実習中止期間には、救急部を実習予定だった学生を対象に、毎朝の救急部カンファレンスで行っている臨床推論の課題や解説を e メールで配信した。

後半の実習中止期間には、4、5 学年の全学生を対象に毎朝の救急部カンファレンスで行っている臨床推論の課題や解説を Moodle で提示した。

(5) 国内の学外学生による見学実習・臨床実習生教育

(6) 世界各国から externship の留学生教育

パンデミックの影響で受け入れできなかった。

2) 看護学生教育

(1) 看護学科，看護専門学校，看護学専攻修士課程：救急医療に関連する講義

(2) 看護学科 1 学年：救急蘇生実習（医学科，看護学科合同）

医学生と同様に自作のシミュレーターと計測アプリケーションを使用した遠隔同期型実習を行った。

(3) 看護学科 1，4 学年：救急医療に関連した実習

3) その他の学生教育

(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) 研修医教育

感染対策を行った上での救急診療を教育した。

パンデミックの影響で来院患者数が減ったため、一人一人にかけられる時間は増えたが、経験症例数は例年より少なかった。

5) レジデント教育

パンデミックの影響で救急関連学会が開催されなかったこともあり、学会発表が例年より少なかった。

6) 教職員教育

(1) 慈恵 ICLS コース，慈恵 BLS コース

(2) 公的機関や他学へ向けての講義・講習

(3) JAMP

パンデミックの影響もあり、2020 年度は最低限しか開催できなかった。

7) 医師への啓蒙活動

(1) 日本救急医学会 ICLS コース，日本外傷診療機構 JATEC コースの開催

(2) AHA BLS ヘルステアプロバイダーコース，ACLS プロバイダーコースの開催

パンデミックの影響で、2020 年度は開催していない。

3. 研究概要

1) 臨床例に基づく研究発表

(1) 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）

(2) 症例報告

4 件の学会発表を行い、2 件の論文掲載が得られた。

また、救急受診患者のデータ解析による論文 4 本が掲載された。

2) 災害やイベント時の医療対応に関する研究

オリンピック・パラリンピックや COVID-19 関連など 4 件の学会発表を行い、4 件の論文掲載が得られた。

3) 地域や院内の医療連携に関する研究

画像検査と患者安全、脳卒中対応など 5 件の学会発表を行った。

4) シミュレーション医学教育に関する研究

遠隔心肺蘇生実習など 6 件の学会発表を行い、1 件の論文を投稿中である。

研究業績

I. 原著論文

1) 古家信介, 福島理文, 大橋洋輝, 島 和典, 松田 繁, 武田 聡, 岡本 健, 田中 裕, 谷 諭, 池田 浩. 日本サッカー協会による新しい救命救急講習会「スポーツ救命ライセンス講習会」の試み. 日臨スポーツ医会誌 2020; 28(2): 370-5.

2) Mitsunaga T, Hasegawa I, Uzura M, Okuno K, Sekine A, Takeda S. Age-associated changes in value of the national early warning score with the Japanese-Modified Glasgow Prognostic Score (NEWS-JmGPS) for predicting in-hospital mortality of elderly patients visiting the emergency department. Arch Clin Biomed Res 2020; 4: 1-16.

3) Ishikawa Y, Hifumi T, Otani N, Miyamichi R, Ura-shima M, Takeda S, Ishimatsu S. Relationship between the number of patients visiting emergency department and Tokyo health system's capacity during early stages of the first wave of COVID-19. SN Compr Clin Med 2020 Oct 12. Epub ahead of print.

4) Otsuka Y, Takeda S. Validation study of modified HEART and HEAR scores in patients with chest pain who visit the emergency department. Acute

Med Surg 2020 ; 7(1) : e591.

- 5) Mitsunaga T, Seki Y, Yoshioka M, Suzuki I, Akita K, Mashiko S, Uzura M, Takeda S, Sekine A, Mashiko K. Comparison of the diagnostic value of immunochromatography kits in corona virus disease 2019 patients : a prospective pilot study. JMA J 2021 ; 4(1) : 32-40.
- 6) Morimura N, Mizobata Y, Sugita M, Takeda S, Kiyozumi T, Shoko T, Inoue Y, Otomo Y, Sakurai A, Koido Y, Tanabe S, Okumura T, Yamasawa F, Tanaka H, Kinoshi T, Kaku K, Matsuda K, Kitamura N, Hayakawa T, Kuroda Y, Kuroki Y, Sasaki J, Oda J, Inokuchi M, Kakuta T, Arai S, Sato N, Matsuura H, Nozawa M, Osamura T, Yamashita K, Okudera H, Kawana A, Koshinaga T, Hirano S, Sugawara E, Kamata M, Tajiri Y, Kohno M, Suzuki M, Nakase H, Suehiro E, Yamase H, Otake H, Morisaki H, Ozawa A, Takahashi S, Otsuka K, Harikae K, Kishi K, Mizuno H, Nakajima H, Ueta H, Nagayama M, Kikuchi M, Yokota H, Shimazu T, Yukioka T, Joint Committee of the Academic Consortium on Emergency Medical Services, Disaster Medical Response Plan during the Tokyo Olympic and Paralympic Games in 2020 (AC2020). Medicine at mass gatherings: current progress of preparedness of emergency medical services and disaster medical response during 2020 Tokyo Olympic and Paralympic Games from the perspective of the Academic Consortium (AC2020). Acute Med Surg 2021 ; 8(1) : e626.
- 7) 大谷 圭, 光永敏哉, 大瀧佑平, 高木 健, 佐々江隆一郎, 卯津羅雅彦, 武田 聡, 小川武希. ロンドンの救急医療システムとその運用状況：トリアージと各職種への分業・分担による救急運用. 慈恵医大誌 2021 ; 136(1-2) : 15-23.
- 8) 明石 卓, 卯津羅雅彦. 当院における胃蜂窩織炎6例の検討. Jpn J Acute Care Surg 2020 ; 10 : 48-53.
- 9) 豊田信之, 南波 剛, 伊藤政則, 卯津羅雅彦. 柏市消防局における消防指令管制員に対する救急教育の取り組みについて. 日臨救急医学会 2020 ; 23(2) : 93-8.
- 10) 卯津羅雅彦, 川田晋司, 豊田信之, 横澤晋也, 宮崎治, 関淳一郎, 竹田義成, 鞍橋 隆, 野呂瀬順平. 地域メディカルコントロール協議会における救急活動プロトコル改訂のプロセス. 日臨救急医学会誌 2020 ; 23(5) : 671-3.

II. 総 説

- 1) 武田 聡, 竹下康平, 高尾洋之. 情報技術を用いた救急医療・災害医療をつなぐ・支える取り組み. 計測と制御 2020 ; 59(4) : 263-8.

- 2) 武田 聡, 佐藤浩之, 大塚洋平. 【診断と治療の手法-診察室これ1冊-】(第1部) 診断 (第3章) 臨床検査 モニター心電図. 診断と治療 2021 ; 109(Suppl.) : 152-5.
- 3) 武田 聡, 佐藤浩之. 【災害・パンデミックによるストレスと循環器疾患】大都会の災害への備え 東日本大震災と COVID-19 から学ぶこと. 循環器内科 2020 ; 88(5) : 543-8.
- 4) 万代康弘. 【インストラクショナル・デザインを活用して予防効果を高める 見逃しを回避する救急現場でのエラー集】聞いててよかった, 言えてよかった. Emer Log 2020 ; 33(4) : 24-9.

III. 症例報告

- 1) 大谷 圭, 北村拓也, 武田 聡. 妊娠24週の妊婦に虫垂粘液腺腫が原因で腸重積を発症した1例. 日救急医学会関東誌 2020 ; 41(4) : 422-5.

IV. 著 書

- 1) 宮道亮輔. Part 4 : 急変対応に役立つ救急知識 10. 敗血症の診断基準. 日本母体救命システム普及協議会, 京都産婦人科救急診療研究会編著. 産婦人科必修母体急変時の初期対応 : J-CIMELS 公認講習会ベーシックコーステキスト : シミュレーションで分娩前後の母体安全を徹底理解! 第3版. 大阪 : メディカ出版, 2020. p.321-5.

VIII. その他

- 1) 武田 聡. (シンポジウム1 : 2020 オリパラコンソーシアムと救急医療体制の準備状況について) 東京オリパラ2020 コンソーシアム教育研修部会としての会場スタッフへの研修内容の策定と研修の現状. 第23回日本臨床救急医学会総会・学術集会. Web開催, 8月.
- 2) 卯津羅雅彦. (パネルディスカッション14) 高齢者の以降に沿った救急対応. 第23回日本臨床救急医学会総会・学術集会. Web開催, 8月.
- 3) 平沼浩一, 卯津羅雅彦, 奥野憲司, 明石 卓, 長谷川意純, 光永敏哉, 近藤達弥, 麻植一孝, 谷島 和, 竹村大輝. 高齢者救急とロコモティブシンドローム. 第23回日本臨床救急医学会総会・学術集会. 東京, 8月.
- 4) 大瀧佑平, 日比翔彦, 芹沢直輝, 麻植一孝, 渡邊知子, 大木芳美, 桐山信章, 佐藤浩之, 宮道亮輔, 万代康弘, 武田 聡. (ポスター) 東京慈恵会医科大学附属病院救急部における画像検査での患者安全の取り組み. 第137回成医学会総会. 東京, 10月.
- 5) 万代康弘. (シンポジウム : 多職種連携教育の課題とシミュレーションの可能性) 岡山大学におけるIPF

の現状と課題 卒後を中心に、第8回日本シミュレーション医療教育学会学術大会、大阪、10月。

- 6) 谷島 和。(口頭)上部消化管出血患者に対する“Off hours”における緊急内視鏡の意義。第48回日本救急医学会総会・学術集会。岐阜、11月。
- 7) 金本いずみ。(ポスター)内頸動脈ステント留置後に意識障害と痙攣重積発作を呈し、造影剤脳症と診断した1例。第48回日本救急医学会総会・学術集会。岐阜、11月。
- 8) 高橋孝輔。(ポスター)当院におけるCOVID-19患者の非典型CT所見から診る、新しい救急医療。第48回日本救急医学会総会・学術集会。岐阜、11月。
- 9) 佐藤浩之。(ランチョンセミナー3)COVID-19流行下におけるICT活用の有用性と最近の話題。第48回日本救急医学会総会・学術集会。岐阜、11月。
- 10) 宮道亮輔、万代康弘、挾間しのぶ、武田 聡。(事例検討1)医学部・看護学部1年生に対する自作マネキンを使用した遠隔同期型CPR実習の効果。第13回日本医療教授システム学会総会・学術集会。与那原町、3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
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
准教授	越智 小枝	災害公衆衛生, 関節リウマチ
准教授	永森 収志	膜輸送体, プロテオミクス
講師	野尻明由美	循環器超音波検査医学
講師	川上 正憲	精神分析学
講師	目崎 喜弘	臨床分子生物学
講師	河野 緑	臨床微生物学 (臨床医学研究所に outward)
講師	秋月 節子	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(政木隆博, 河野 緑, 松浦知和)

新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) の核酸増幅法の検討, 抗原検査法の検討を行うとともに, 医学生に検査法について新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) と臨床検査法とその意義について教育した。

HBV 研究では, 抗 HBV 薬の創薬研究を進め, IFN シグナル系が保存された FLC-4 細胞を用いて新たな抗 HBV 活性のアッセイ法開発を進めた。

2. 腸内細菌叢に対するメトホルミンの作用 (河野 緑)

メトホルミンによる腸内細菌叢の変化を調べる目的で, マウスの糞便叢のメタゲノム解析を行った。

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 節子)

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。また胃切除後障害の軽減に役立つ術式を明らかにし, その普及とさらなる改良を行うために, 「胃癌術後評価を考える」ワーキンググループの活動 (事務局) を通じて全国規模の多施設共同研究を企画・推進している。

2. 脂質代謝異常に関する研究 (吉田 博)

我々が確立した安定同位体を用いた HDL のコレステロール引き抜き能の評価方法 (J Lipid Res 2019; 60(11):1959-67) を用いて, HDL 引き抜き能と腎症重症度との関連性について検討を進めている。臨床研究としては, 2 型糖尿病患者において尿酸, ホモシステインおよび Lp(a) が eGFR と関連を示し, 2 型糖尿病の腎臓合併症のリスク評価に有用である可能性を見出した。また抗酸化・抗解毒酵素の誘導に関与する転写因子 Nrf2 が関連する分子が血管障害における重要なマーカーとしての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 (目崎喜弘, 政木隆博, 永森収志, 越智小枝, ポンパーン, パッタマ, 松浦知和)

SDT-Fatty ラットを用いて non-alcoholic steatohepatitis モデルを作製し, その肝臓インスリン抵抗性を安定同位体呼気試験で検討した。

4. マルチプレックス検査法の開発 (コンプラシア・ポンパーン, ウイリヤムケン・パッタマ, 永森収志)

すべての細胞は生体膜に覆われており, 膜を隔てた物質の不均衡分布は生命の根幹である。膜輸送体はこうした物質濃度勾配の形成・維持により重要な生理反応に関わり, その機能破綻は疾患の原因となる。一方で, 未だ多くの膜輸送体の生理的機能の詳細は不明である。我々は, 精製タンパク質分子から網羅的オミクスを用いた分子から生体を対象にした多階層的手法により, 膜輸送体とそれに関わる生命現象を対象として研究することで, 疾患を早期に検出可能な手法の開発を目指している。

5. 臨床検査用自動高速液体クロマトグラフィー・質量分析装置 (LC-MS/MS) を用いた血中ビタミン D 定量法の実用化 (松浦知和)

血中の 25 OH-ビタミン D 濃度を臨床検査用自動 LC-MS/MS 装置で迅速測定し, 従来の免疫法との相関, 基準範囲の設定を行った。(新橋健診センター,

晴海トリトンクリニック、島津製作所との共同研究)

III. 臨床腫瘍・血液学に関する研究

1. Eltrombopag (ETPG) の鉄関連検査に与える影響 (海渡 健)

ETPG 投与中の再生不良性貧血 5 例、免疫性血小板減少症 4 例を対象に、投与前後の血清鉄 (Fe)、不飽和鉄結合能 (UIBC)、フェリチン (Fer) を比較した。Fe と UIBC は 117 から 286、205 から 269 に増加、Fer は 2189 から 46 に低下し、AA 症例だけでは Fe と UIBC は 142 から 420、136 から 270 に増加、Fer は 344 から 47 に低下した。ETPG 投与中の Fe 増加・Fer 低下という奇異な現象は ETPG の鉄キレート作用によるものであることが推察された。

2. 再生不良性貧血、骨髓異形成症候群の長期臨床データの検討 (小笠原洋治)

再生不良性貧血、骨髓異形成症候群などの骨髓不全症候群の病態解析および治療の改良を主な研究テーマとして、当院における長期的臨床データを解析している。

IV. 臨床精神医学に関する研究

1. てんかんと脳波 (須江洋成、越智小枝)

てんかんグループによる研究会は現在も定期的に行われている。「てんかんにおけるレジリエンス」についての研究を進めるほか、興味深かった症例では、本学で開催した第 12 回てんかん学会地方会の際の発表を若手医師が症例報告としてまとめ、投稿中である。

また、脳波検査関連では物忘れを訴え専門外来を初診した症例の脳波データの蓄積を行っている。さらに AI による脳波判読についての研究が予定されている。

2. 森田療法 (川上正憲)

森田療法、精神病理学および力動精神医学 (精神分析) を立脚点として、研究活動を行っている。実臨床の 1 例 1 例の経験を基盤に、そこから精緻化された考察を展開することを心がけている。そうした研究姿勢が、机上の空論に終わらない、地に足ついた研究になると考えている。

V. 臨床生理学に関する研究

1. 心電図の自動解析不整脈診断の精度評価 (杉本健一)

心電図自動解析の不整脈診断精度に関する研究を継続し、各不整脈のプログラムソフトによる診断精

度を評価した。不整脈領域では、心房細動のカテテルアブレーションに関連する研究を継続した。

2. 心臓超音波検査データの収集 (野尻明由美)

附属病院の 7,000 件の心臓超音波検査データを収集。

VI. 臨床病理学・細胞生物学・がんゲノムに関する研究

1. がんゲノム医療における分子動力学のシミュレーション研究 (目崎喜弘)

国立がん研究センター研究所、分子診断・個別化医療開発グループ、ゲノム生物学研究分野の指導のもと、がんに関連する遺伝子変異を構造情報に還元するための分子動力学シミュレーションを実施した。エネルギーを指標にする方法と構造を指標にする方法を検討し比較した。これらの成果を将来的にがんゲノム変異の意義づけに活用することを目指して研究を行っている。

VII. 臨床検査業務における安全管理・データ管理

1. 臨床データベースを用いた応用研究 (越智小枝)

研究については災害後のリスク研究、および関節リウマチデータベースを用いた高齢者・治療抵抗性関節リウマチ患者における分子標的薬の有効性につき論文を発表した。

2. 新型コロナウイルス対策ガイドラインの策定 (越智小枝)

日本環境衛生安全機構の専門委員として新型コロナウイルス対策ガイドラインの作成を行った。

「点検・評価・改善」

1. 教育

- 1) 1 年次対象

スタートアップ研修：COVID-19 拡散により中止

- 2) 2 年次対象

講義 (コース基礎医学Ⅱのユニット「消化器系」

中田浩二：1 コマ、目崎喜弘：1 コマ)：e-ラーニング

- 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：リモート講義

(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)：e-ラーニング

(3) コース研究室配属 (2名)

①災害における避難生活が健康に与える影響についての系統的レビュー (指導: 越智小枝)

②肝癌細胞増殖に対するアルギニンの作用 (指導: 政木隆博)

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): e-ラーニング)

(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): e-ラーニング

(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): e-ラーニング

5) 4~5年次

臨床実習: 1 クール 2 日間, 年間 28 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し, リモート演習。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が, 途中緊急事態宣言により中断。(2021 年 3 月 25 日・27 日に 24 名に対して採血実習を補習として行った。)

6) 大学院

3 年目: 社会人大学院生として松田麻未, ウイルス感染の中和抗体測定検査について研究継続。

7) 総括

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, 実習を担当し施行しているが, 2020 年度は COVID-19 拡散によって多くの実習や講義がリモート学習・e-ラーニングで行うことを余儀なくされ, その準備に忙殺された。

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) 2020 年 2 月以降の COVID-19 拡散に対応し, 4 附属病院の PCR 検査の検査体制の構築をサポート

トし, 検査体制の構築に寄与した。

2) 永森収志准教授, ウイリヤムクン・パッターマ 特任助教, コンプラシア・ポンパーン ポストドクトラルリサーチフェローが 2020 年 10 月より赴任。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Fujimi TJ, Mezaki Y, Masaki T, Tajima A, Nakamura M, Yoshikawa A, Murai N, Aizawa M, Kojima S, Matsumoto Y, Aizaki H, Matsuura T. Investigation of the effects of urea cycle amino acids on the expression of ALB and CEBPB in the human hepatocellular carcinoma cell line FLC-4. *Hum Cell* 2020; 33(3): 590-8.
- 2) Takashi A, Masaki T, Kono M, Nagano Y, Sakamoto K, Tamura T, Abe M, Matsushima M, Nakada K, Matsuura T. The prevalence and antimicrobial susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* isolated from patients at Jikei University Hospitals after the implementation of the pneumococcal vaccination program in Japan. *J Infect Chemother* 2020; 26(7): 769-74.
- 3) Yamashita S, Tokuda M, Matsuo S, Mahida S, Sato H, Oseto H, Yokoyama M, Isogai R, Tokutake K, Yokoyama K, Narui R, Kato M, Tanigawa S, Miyanaga S, Sugimoto K, Yoshimura M, Yamane T. Risk of coronary sinus stenosis after epicardial radiofrequency ablation for mitral isthmus linear ablation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2020 July 27. [Epub ahead of print]
- 4) Yabusaki H, Kodera Y, Fukushima N, Hiki N, Kinami S, Yoshida M, Aoyagi K, Ota S, Hata H, Noro H, Oshio A, Nakada K. Comparison of postoperative quality of life among three different reconstruction methods after proximal gastrectomy: insights from the PGSAS study. *World J Surg* 2020; 44(10): 3433-40.
- 5) Manita D, Yoshida H, Koyama I, Nakamura M, Hirowatari Y. Verification of low-density lipoprotein cholesterol levels measured by anion-exchange high performance liquid chromatography in comparison with beta quantification reference measurement procedure. *J Appl Lab Med* 2021; 6(3): 654-7. Epub 2020 Nov 4.
- 6) Kawaguchi K, Park J, Masaki T, Mezaki Y, Ochi S, Matsuura T. Comprehensive gene expression profiling of human astrocytes treated with a hepatic encephalopathy-inducible factor, alpha 1-antichymotripsin. *Biochem Biophys Rep* 2020; 24: 100855.

- 7) 俵木美幸, 阿部正樹, 横山雄介, 中田浩二. 抗サイログロブリン抗体がサイログロブリン測定に与える影響について. 医療検査と自動化 2020; 45(5): 595-8.
- 8) Isshi K, Matsuhashi N, Joh T, Higuchi K, Iwakiri K, Kamiya T, Manabe N, Nakada T, Ogawa M, Arihiro S, Haruma K, Nakada K. Clinical features and therapeutic responses to proton pump inhibitor in patients with severe reflux esophagitis: A multicenter prospective observational study. JGH Open 2020; 5(1): 99-106.
- 9) Quan L, Ohgaki R, Hara S, Okuda S, Wei L, Okaniishi H, Nagamori S, Endou H, Kanai Y. Amino acid transporter LAT1 in tumor-associated vascular endothelium promotes angiogenesis by regulating cell proliferation and VEGF-A-dependent mTORC1 activation. J Exp Clin Cancer Res 2020; 39(1): 266.
- 10) Yoneyama H, Morishita A, Iwama H, Fujita K, Masaki T, Tani J, Tadokoro T, Nomura T, Sakamoto T, Oura K, Takuma K, Nakahara M, Mimura S, Deguchi A, Oryu M, Tsutsui K, Himoto T, Shimotohno K, Wakita T, Kobara H. Identification of microRNA associated with the elimination of hepatitis C virus genotype 1b by direct-acting antiviral therapies. J Gastroenterol Hepatol 2021; 36(4): 1126-35. Epub 2020 Sep 20.
- 11) Isshi K, Furuhashi H, Koizumi A, Nakada K. Effects of coexisting upper gastrointestinal symptoms on daily life and quality of life in patients with gastroesophageal reflux disease symptoms. Esophagus 2021; 18(3): 684-92. Epub 2021 Jan 2.
- 12) Yanai H, Yoshida H. Secondary dyslipidemia: its treatments and association with atherosclerosis. Global Health Med 2021; 3(1): 15-23.
- 13) Matsui S, Someya Y, Yoshida H. Relations between urinary albumin excretion and a dietary intake of fruits in patients with type 2 diabetes. J Clin Med Res 2021; 13(3): 151-7.
- 14) Sato T, Furuta T, Liu Y, Naka S, Nagamori S, Kanai Y, Watabe T. Individual dosimetry system for targeted alpha therapy based on PHITS coupled with microdosimetric kinetic model. EJNMMI Phys 2021; 8(1): 4.
- 後障害の今 胃切除術式と胃切除後障害に関する, 今後胃癌治療ガイドラインで取り上げるべきポイント. 臨外 2020; 75(10): 1196-200.
- 3) 小笠原洋治. 【血算を極める】白血球分類における自動血球分析装置と目視の違い. 内科 2020; 126(4): 785-8.
- 4) 吉田 博. 【もっともっとくわしく知りたい! イラストでわかる脂質・脂肪酸・コレステロールのふしぎ】リポ蛋白(a). Nutrition Care 2020; 13(4): 350-5.
- 5) 川上正憲. 【良い臨床精神科医を育てるために-精神科臨床教育の工夫-】精神療法入門 良い精神科医になるために. 精神科治療 2020; 35(11): 1269-76.
- 6) 平石千佳, 吉田 博. 高Lp(a)血症の診断と糖尿病臨床における役割. 糖尿病・内分泌代謝科 2020; 51(2): 170-6.
- 7) 越智小枝, 佐藤真一, 柏木賢治, 橋本優子, 原田博司, 長谷川高志, 酒巻哲夫. 人工知能の医療応用研究に潜む課題と展望. 日遠隔医療会誌 2021; 16(2): 96-103.
- 8) 目崎喜弘. 新生ペルオキシソームはミトコンドリア由来前駆ペルオキシソームと小胞体由来前駆ペルオキシソームが融合して形成される. ビタミン 2020; 94(5-6): 331-2.
- 9) 目崎喜弘. 細胞内レチノール結合タンパク質(CRBP) II はモノアシルグリセロールに結合して腸の内分泌シグナルを調節する. ビタミン 2021; 95(2): 59-61.
- 10) 安藤 隆. 【First & Next Step 微生物検査サポートブック】基本的な技術と操作法 検体採取・保存と検体の品質評価. 検と技 2021; 49(3): 190-6.
- 11) 政木隆博. C型肝炎の診断・治療. Infectious Agents Surveillance Report 2021; 42(1): 5-6.
- 12) 吉田 博. 【検査室からみた生活習慣病-症例から学ぶ病態と検査データの見方】生活習慣病と臨床検査. Med Technol 2020; 48(11): 1132-42.
- 13) 吉田 博. 【高齢者ケアでのアセスメント力をUP! この値は異常? れとも加齢のため? 高齢者の検査値の変化と見かた】(PART2) 検査値に影響する, 高齢者の身体的変化 糖脂質代謝の低下で変化する検査値. Expert Nurse 2020; 36(11): 36-42.

II. 総 説

- 1) 中田浩二. 胃を切った後に思わぬ伏兵 胃切除後障害にどう向き合おうか? 臨栄 2020; 137(3): 290-2.
- 2) 中田浩二, 池田正視, 高橋正純, 木南伸一, 吉田 昌, 上之園芳一, 小寺泰弘, 柏木秀幸, 羽生信義. 【ガイドラインには書いていない-胃癌治療のCQ】胃切除

III. 症例報告

- 1) Kang R, Tanaka TD, Ogasawara Y, Yoshimura M. A rare complication of chronic active Epstein-Barr virus infection. J Am Coll Cardiol Case Rep 2020; 2(5): 756-9.
- 2) 佐藤秀範, 山下省吾, 池脇宏嗣, 大瀬戸宏綱, 磯谷亮太, 徳武賢一, 横山賢一, 加藤美香, 鳴井亮介, 谷川真一, 徳田道史, 松尾征一郎, 宮永 悟, 杉本健一, 吉村道博, 山根禎一. 複数の心房頻拍に対する診断お

よび治療に超高密度マッピングが有用であった1例.
心臓 2020 ; 52(Suppl1) : 116-21.

IV. 著 書

- 1) 吉田 博. 検査値の読み方II 脂質異常症, 糖尿病, 高血圧・循環器病予防療養指導士認定委員会編. よくわかる高血圧と循環器病の予防と管理: 高血圧・循環器病予防療養指導士認定試験ガイドブック. 第2版. 東京: 社会保険研究所, 2020. p.110-3.
- 2) 吉田 博. ⑥脂質検査. ポケット資料集作成委員会編. 臨床検査ポケット資料集. 東京: キタ・メディア, 2020. p.363-79.
- 3) 堀江正一, 尾上洋一編著, 一戸正勝, 岡部とし子, 河野 緑, 鶴身和彦, 西島基弘, 森田幸雄, 山田 隆著. 図解食品衛生学: 食べ物と健康, 食の安全性. 第6版. 東京: 講談社, 2020.

V. 研究費

- 1) 松浦知和. 次世代抗B型肝炎ウイルス薬導出に向けた創薬研究. AMED・肝炎等克服実用化研究事業・B型肝炎創薬実用化等研究事業. 2017~2021年度.
- 2) 中田浩二. 慢性便秘の実態調査および薬物治療の有効性評価に関する研究. 2019年度日本消化管学会多施設臨床共同研究助成. 2019~2021年度.
- 3) 政木隆博. 肝炎ウイルスによる癌抑制性マイクロRNAの機能障害とその分子メカニズム. 科学研究費助成事業・基盤研究(C). 2020~2022年度.
- 4) 越智小枝. CBRNE災害後の間接的健康被害測定指標に関する研究. 2020年度東北大学災害科学国際研究所共同研究. 2020年度.
- 5) 越智小枝. 放射線災害後の健康被害測定指標の提言に関する研究. 2020年度放射線災害・医科学研究拠点共同利用・共同研究. 2020年度.
- 6) 永森收志. ヒト腎近位尿管-細胞遺伝子発現解析に基づく尿酸輸送モデルの高解像度化と新規尿酸輸送体の同定. 痛風・尿酸財団令和2年度研究助成. 2020年度.
- 7) 川上正憲. 現代における「生の欲望(森田正馬)」に関する研究-森田正馬の病跡および健康生成論の視点からの考察を中心に-. メンタルヘルス岡本記念財団研究活動助成. 2019~2020年度.
- 8) 目崎喜弘. 肝星細胞におけるレチノイン酸受容体の役割の解明と肝線維化治療への応用. 東京慈恵会医科大学研究奨励費. 2020年度.
- 9) 河野 緑. 2型糖尿病治療薬メトホルミンによる腸内細菌叢の変動. 科学研究費助成事業・基盤研究(C). 2019~2021年度.
- 10) Wiryasermkul P. Molecular mechanism of the pathogenic protein interaction at the C-terminus of

amino acid transporter b⁰⁺AT/SLC7A9 in Japanese-type cystinuria. 科学研究費助成事業・基盤研究(C). 2019~2021年度.

VII. 賞

- 1) 吉田 博. American College of Physicians Japan Chapter Contribution Award 2020. American College of Physicians Japan Chapter. 2020年6月.
- 2) 越智小枝. 2020年度第17回日本原子力学会社会・環境部会賞・優秀活動賞. 日本原子力学会社会・環境部会. 2021年3月.
- 3) 鈴木亮平. 2020年度日本臨床化学会 Young Investigator Award (YIA). 日本臨床化学会. 臨床検査技師としての学術活動とチーム医療への参画について. 2020年10月.

VIII. その他

- 1) 杉村亮太, 小笠原洋治, 石井彰子, 比佐華菜子, 神田 俊, 倉又照美, 吉田美雪, 湯本春野, 三宅美佐代, 海渡 健. (ポスター) 起源不明の大型異常細胞の骨髄浸潤を認めた診断未確定の1例. 第21回日本検査血液学会学術集会. WEB開催. 7月. [日検血会誌 2020 ; 21(学術集会) : S253]
- 2) 中田浩二, 木南伸一, 池田正視, 高橋正純, 吉田 昌, 上之園芳一, 小塩真司, 寺島雅典, 小寺泰弘. (ワークショップ 19: 上部消化管機能温存術式のエビデンス) 各胃切除術における機能温存手技としての迷走神経腹腔枝温存の意義. 第120回日本外科学会定期学術集会. WEB開催. 8月.
- 3) 政木隆博, 横山 寛, 松本喜弘, 佐伯千里, 及川恒一, 羽野 寛, 秦 咸陽, 古谷 裕, 松浦知和. (口頭) 慢性肝疾患患者におけるTGF- β 活性化の組織学的・血液生化学的評価と臨床的意義. 第57回日本肝臓学会総会. 大阪, 8月. [肝臓 2020 ; 61(Suppl.S1) : A359]
- 4) 武石英晃, 海渡信義, 波多野敬介, 荒川秀樹, 須江洋成, 村上雄一. 外科治療を要さず軽快した扁桃体腫大を伴う側頭葉てんかんの一例. 第14回日本てんかん学会関東甲信越地方会. 新潟, 9月.
- 5) 吉田 博, 大西宏明. (委員会企画3: 臨床検査点数委員会活動と2020診療報酬改定) 2022診療報酬改定に向けての展望・臨床検査のガイドラインとあるべき臨床検査室. 第67回日本臨床検査医学会学術集会. 盛岡, 11月. (ハイブリッド開催) [臨病理 2020 ; 68(補冊) : 099]
- 6) 政木隆博, 河野 緑, 目崎喜弘, 田村 卓, 秋月摂子, 川口憲治, 越智小枝, 野尻明由美, 小笠原洋治, 池田勇一, 海渡 健, 松浦知和. (口頭) 新型コロナウイルス(SARS-CoV-2)検出のための各種PCR検

査法の使用経験と性能比較. 第 67 回日本臨床検査医学会学術集会. 盛岡, 11 月. (ハイブリッド開催) [臨病理 2020 ; 68(補冊) : 155]

7) 越智小枝, 政木隆博, 河野 緑, 目崎喜弘, 松浦知和. (ポスター) COVID-19 の検査対応に対する臨床検査医学講座の役割. 第 67 回日本臨床検査医学会学術集会. 盛岡, 11 月. (ハイブリッド開催) [臨病理 2020 ; 68(補冊) : 200]

8) 川口憲治, 須江洋成, 越智小枝, 海渡 健, 松浦知和. (ポスター) 特異的経過を示し Levetiracetam 投与により急速に改善を得た非けいれん性てんかん重積の 1 例. 第 67 回日本臨床検査医学会学術集会. 盛岡, 11 月. (ハイブリッド開催) [臨病理 2020 ; 68(補冊) : 174]

9) 佐藤 亮, 堀口久孝, 齊藤正二, 長谷川智子, 吉田博. (ポスター) 尿沈査スコアと尿中 NGAL との関連性. 第 67 回日本臨床検査医学会学術集会. 盛岡, 11 月. (ハイブリッド開催) [臨病理 2020 ; 68(補冊) : 277]

10) 川上正憲. 現代における「生の欲望 (森田正馬)」に関する研究 森田正馬の病跡および健康生成論の視点からの考察を中心に. メンタルヘルス岡本記財研報 2021 ; 32 : 33-7.

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。

II. 小腸・大腸（下部消化管）内視鏡に関する研究

1. 診断

1) 診断法に関する研究

シングル・ダブルバルーン式小腸内視鏡（BE）検査を施行し，小腸疾患や術後の胆膵疾患に対し診断だけでなく，治療件数も増加傾向している。

スクリーニング大腸内視鏡検査では，画像強調観察により診断精度の高い内視鏡検査に取り組んでいる。

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。

III. 胆膵内視鏡に関する研究

1. 診断

胆膵悪性腫瘍の合理的かつ確実な診断体系の確立を目指し，EUS，超音波内視鏡下穿刺吸引（EUS-FNA），MDCT，MRCP，ERCPの診断能の比較検討を行っている。さらに，第二世代の超音波造影剤を用いてEUSの胆膵疾患に対する診断能の向上を目指している。また，EUS-FNAで採取した膵組織を分子生物学的に解析し，新しい膵癌の診断マー

カーの開発や、EUSとマイクロバブルを用いた膵癌の分子イメージングの研究を行っている。

IV. 緩和医療に関する研究

消化管癌や胆管癌による狭窄病変に対しては、バルーンなどによる狭窄解除術を行っている。さらにメタリックステント留置術を施行し良好な成績を得ている。また慢性膵炎や手術不能膵癌患者の疼痛コントロール目的で経胃的に腹腔神経叢ブロックを行い、治療成績を検討している。これらの手技は根治術が望めない患者や癌術後患者のQOL改善に大きく寄与している。医療経済効果の観点からもその有用性を検討している。

V. 医工・産学連携による新しい内視鏡診断・治療機器の開発

1. 共焦点内視鏡を用いた生体内消化管神経叢観察法の開発

共焦点内視鏡を応用し、神経叢の生体内組織解剖学的観察法を開発することで、神経叢の形態・機能異常、さらには病気の自然史をも継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、プロトタイピング、薬事承認、上市、製造販売などを一括して行うことができる、いわゆるエコシステムの構築を目指している。すでに、大阪商工会議所の支援の下、慈恵産学医工連携研究開発グループである、集学的先進内視鏡機器開発グループを立ち上げ、勉強会やプロトタイピングを重ね、公的研究資金および知財の獲得、さらには新技術の製品化を目指している。

「点検・評価・改善」

診療面では、附属病院（本院）、柏病院、第三病院、葛飾医療センターの4病院の内視鏡部のほかに晴海トリートメントクリニック、健康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、客観的スキル評価の指標として使用している。臨床指導は、指導医の監督下で、当部署及び関連施設で一定の検査数を行った後、日本消化器内視鏡学会認定指導医数名（最低5名）による認定実技試験および筆記試験を行っている。この段階的教育プログラムにより、研修医・レジデントの技量を客観的に評価し、内視鏡教育期間中の医療の質の低下を回避できると考えている。

研究面では、日本消化器内視鏡学会をはじめ米国Digestive Disease Week (DDW)や欧州のUnited European Gastroenterology Week (UEGW)など世界トップレベルの学会においても、演題採択は質・量ともにわが国のトップレベルにある。また、英文原著論文数も増加しつつあり、従来の研究テーマの深化に加え独創的な研究テーマに積極的に取り組み、よりimpact factorの高い英文誌に論文が掲載されるよう努力している。国内外からの見学者や学外研究者との共同研究も多く、学内においても他の診療部門や基礎医学講座との共同研究を推進している。附属4病院の内視鏡検査件数は、年間48,431件に至り、内視鏡センターの規模としては世界的に見ても最大級となった。今後は本学の内視鏡診療情報をより有効に活用するために、国家レベルでのデータベースシステム構築への参加、また、診療においては診断から治療への質の変換が必要と考えている。

研究業績

I. 原著論文

- 1) [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.
- 2) [Rajan E, Martinez M, Gorospe E, Al Bawardy B, Dobashi A, Mara KC, Hansel SL, Bruining DH, Mur-](#)

- ray JA, Leggett CL, Nehra V, Iyer PG, Pasha SF, Leighton JA, Shiff AD, Gurudu SR, Raffals LE, Lavey C, Katzka DA, Chen CH. Prospective multicenter study to evaluate capsule endoscopy competency using a validated assessment tool. *Gastrointest Endosc* 2020; 91(5) : 1140-5.
- 3) Imazu H, Ho SH, Hino S, Goh KL, Moriyama M, Sumiyama K, Tajiri H. Impact of a novel oblique-tip papillotome for biliary cannulation during ERCP : a nonrandomized coarsened exact matching study. *Gastroenterol Res Pract* 2020; 2020 : 2417841.
- 4) 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, Kutsumi H, Miyata H, Kato M, Haruma K, Fujimoto K, Uemura N, Kaminishi M, Tajiri H. Multicenter database registry for endoscopic retrograde cholangiopancreatography : Japan Endoscopic Database Project. *Dig Endosc* 2020; 32(4) : 494-502.
- 5) 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.
- 6) Miyamoto S, Ito J, Ohya TR. Modified method of making a clip with ring-thread for the traction of colorectal endoscopic submucosal dissection. *Dig Endosc* 2020; 32(4) : e59-60.
- 7) Chiba M, Kato M, Kinoshita Y, Shimamoto N, Tomita Y, Abe T, Kawahara Y, Koyama S, Kanazawa K, Takakura K, Tsukinaga S, Nakano M, Torisu Y, Toyoizumi H, Ikeda K, Arakawa H, Sumiyama K. Best period to replace or change plastic stents with self-expandable metallic stents using multivariate competing risk regression analysis. *Sci Rep* 2020; 10(1) : 13080.
- 8) Miyamoto S, Ohya TR, Higashino M, Hatanaka K, Yamamoto Y, Naruse H, Sakamoto N. Clip with thread attachment prior to incision - new strategy for traction-assisted esophageal endoscopic submucosal dissection. *Endoscopy* 2020; 52(9) : E328-9.
- 9) Shimamoto N, Ito M, Chiba M, Honma S, Imazu H, Sumiyama K. Antitumor effect of VEGFR2-targeted microbubble destruction with gemcitabine using an endoscopic ultrasound probe : in vivo mouse pancreatic ductal adenocarcinoma model. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2020; 19(5) : 478-85.
- 10) Miyamoto S, Ohya TR, Ono M, Sakamoto N. Triple-loop clip for the traction-assisted colorectal endoscopic submucosal dissection : multidirectional triple-loop traction method. *VideoGIE* 2020; 6(1) : 1-3.
- 11) Sumiyama K, Futakuchi T, Kamba S, Matsui H, Tamai N. Artificial intelligence in endoscopy : present and future perspectives. *Dig Endosc* 2021; 33(2) : 218-30.
- 12) Isshi K, Matsuhashi N, Joh T, Higuchi K, Iwakiri K, Kamiya T, Manabe N, Nakada T, Ogawa M, Arihiro S, Haruma K, Nakada K. Clinical features and therapeutic responses to proton pump inhibitor in patients with severe reflux esophagitis : a multicenter prospective observational study. *JGH Open* 2021; 5(1) : 99-106.
- 13) Tomida H, Yoshio T, Igarashi K, Morita Y, Oda I, Inoue T, Hikichi T, Sumiyoshi T, Doyama H, Tsuji Y, Nishikawa J, Hatta W, Mikami T, Iguchi M, Sumiyama K, Yamamoto K, Kitamura K, Kuribayashi S, Yanagitani A, Uraoka T, Yada T, Hasatani K, Kawaguchi K, Fujita T, Nishida T, Hiasa Y, Fujishiro M, FIGHT-Japan Study Group. Influence of anticoagulants on the risk of delayed bleeding after gastric endoscopic submucosal dissection : a multicenter retrospective study. *Gastric Cancer* 2021; 24(1) : 179-89.
- 14) Hatta W, Tsuji Y, Yoshio T, Kakushima N, Hoteya S, Doyama H, Nagami Y, Hikichi T, Kobayashi M, Morita Y, Sumiyoshi T, Iguchi M, Tomida H, Inoue T, Koike T, Mikami T, Hasatani K, Nishikawa J, Matsumura T, Nebiki H, Nakamatsu D, Ohnita K, Suzuki H, Ueyama, Hayashi Y, Sugimoto M, Yamaguchi S, Michida T, Yada T, Asahina Y, Narasaka T, Kuribayashi S, Kiyotoki S, Mabe K, Nakamura T, Nakaya N, Fujishiro M, Masamune A. Prediction model of bleeding after endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer : BEST-J score. *Gut* 2021; 70(3) : 476-84.
- 15) Miyamoto S, Takahashi K, Ohya TR. New method of esophageal endoscopic ultrasonography with injected gel : endoscopic ultrasonography-gel filling method. *Dig Endosc* 2021; 33(3) : e49-50.
- 16) 齋藤 豊, 岡 志郎, 河村卓二, 下田 良, 関口正字, 玉井尚人, 堀田欣一, 松田尚久, 三澤将史, 田中信治, 入口陽介, 野崎良一, 山本博徳, 吉田雅博, 藤本一眞, 井上晴洋. 大腸内視鏡スクリーニングとサーベイランスガイドライン. *Gastroenterol Endosc* 2020; 62(8) : 1519-60.

II. 総 説

- 1) 荒川廣志, 番 大和, 小山誠太, 安達 世, 炭山和毅. 【食道胃接合部の新展開】食道胃接合部の基本構造 食道胃接合部のマクロ構造の解明. 消内視鏡 2020. 5 ; 32(5) : 664-72.
- 2) 玉井尚人, 炭山和毅. 【無痛大腸内視鏡挿入法 - technique & device】鎮痙薬・鎮痛薬・鎮静薬の使用法. Intestine 2020 ; 24(2) : 111-4.
- 3) 山本純平, 荒井千香子, 竹村大輝, 番 大和, 小山誠太, 安達 世, 荒川廣志, 赤須貴文, 星野 優, 伊藤善翔, 松本喜弘, 内山 幹, 小井戸薫雄, 高橋直人, 廣岡信一, 炭山和毅. 胃ポリープに対し Helicobacter pylori 除菌後に急速発育する進行胃癌を認めた 1 例. Prog Dig Endosc 2020 ; 96(1) : 104-6.
- 4) 炭山和毅. 【AI 医療の現状と課題】AI で大腸癌死亡率の低下を目指す. 臨検 2020 ; 64(8) : 858-63.
- 5) 炭山和毅. 治療法の再整理とアップデートのために 専門家による私の治療 消化管粘膜下腫瘍(GIST 等). 医事新報 2020 ; 5027 : 41-2.
- 6) 樺 俊介, 玉井尚人. 【大腸腫瘍に対する拡大内視鏡診断】いま大腸内視鏡 AI ができること. 消化器内科 2020 ; 2(8) : 106-7.
- 7) 堀内英華, 炭山和毅. 【抗血栓療法 - 日常臨床での疑問に答える】周術期・その他の抗血栓療法 消化器内視鏡検査・治療周術期の抗血栓療法の注意点は? 内視鏡医の立場から. 循環器ジャーナル 2020 ; 68(4) : 702-9.
- 8) 古橋広人, 玉井尚人. 【ESD アフターケアが一番大事!】[大腸 急性期の注意] 大腸 ESD 後出血予防法としての粘膜欠損縫縮術の有効性. 消内視鏡 2020 ; 32(9) : 1339-44.
- 9) 炭山和毅. 消化器内視鏡の発展 胃十二指腸/診断内視鏡診断 IEE の発展. Gastroenterol Endosc 2020 ; 62(Suppl.3) : 2405-9.
- 10) 二口俊樹, 炭山和毅. 【AI とロボット手術】医療と人工知能の接点 内視鏡診断と AI. JOHNS 2020 ; 36(12) : 1591-3.
- 11) 関口正宇, 斎藤 豊, 松田尚久, 岡 志郎, 河村卓二, 下田 良, 玉井尚人, 堀田欣一, 三澤将史. 【取りっぱなしにしませんか? 大腸腫瘍の内視鏡治療とサーベイランス - 再発させないコツと異時性病変の早期発見】大腸内視鏡スクリーニングとサーベイランスガイドラインの要点. 消内視鏡 2021 ; 33(1) : 25-32.
- 12) 玉井尚人. 大腸内視鏡検査時の鎮痙薬投与の可否と薬剤の使い分け, 投与法の工夫について 大腸内視鏡における鎮痙薬はリスクとベネフィットを考慮して使用する. 医事新報 2021 ; 5056 : 42.

III. 症例報告

- 1) Kohno S, Aoki H, Kato M, Ogawa M, Yoshida K. Gastric mixed adenoma-neuroendocrine tumor : a case report. World J Clin Cases 2020 ; 8(22) : 5744-50.
- 2) Arai Y, Ogawa M, Yamane F, Sumiyoshi N, Arimoto R, Ando Y, Endo D, Nakada T, Sugawara I, Yokoyama H, Shimoyama K, Inomata H, Kawahara Y, Kato M, Arihiro S, Hokari A, Saruta M. Mesalazine formulation intolerance due to suspected excipient allergy in the treatment of ulcerative colitis : a case report. Clin J Gastroenterol 2020 ; 13(6) : 1200-4.
- 3) Arai Y, Ogawa M, Arimoto R, Ando Y, Endo D, Nakada T, Sugawara I, Yokoyama H, Shimoyama K, Inomata H, Kawahara Y, Kato M, Arihiro S, Hokari A, Saruta M. Contribution of capsule endoscopy early in a bleeding episode to treatment of small bowel angioectasia. Medicina (Kaunas) 2021 ; 57(4) : 321.

IV. 著 書

- 1) 炭山和毅. 第 4 章 : 消化管疾患 消化管内視鏡診断・治療. 矢崎義雄監修. 新臨床内科学. 第 10 版. 東京 : 医学書院, 2020. p.468-9.

V. 研究費

- 1) 炭山和毅. 深層学習アルゴリズムを活用した大腸内視鏡用診断支援プログラムの実用化研究. AMED・革新的がん医療実用化研究事業. 2020~2022 年度.
- 2) 玉井尚人. 新規内視鏡技能評価システムを用いた治療内視鏡教育プログラムの確立. 科学研究費助成事業・若手研究. 2018~2021 年度.
- 3) 炭山和毅. 共焦点内視鏡による腸管神経可視化システムの確立と臨床応用. 科学研究費助成事業・基盤研究 (C). 2019~2021 年度.
- 4) 小林雅邦. 共焦点内視鏡による腸管神経可視化システムの確立と臨床応用. 科学研究費助成事業・基盤研究 (C). 2019~2021 年度.

VI. 特 許

- 1) 炭山和毅, 樺 俊介. オーバーチューブアセンブリ. 6747695. 2020 年.

VII. その他

- 1) Furuhashi H, Yamasaki T, Uchiyama Y, Iwabuchi M, Isshi K, Chibai M, Sumiyama K, Saruta M. (ePoster) Culture-based tailor-made antibiotic regimen is the best supportive therapy for helicobacter pylori eradication. Digestive Disease Week (DDW) 2020. Chicago, May.

- 2) Furuhashi H, Isshi K, Inoue R, Kato T, Uchiyama Y, Kamba S, Kobayashi M, Nakada K, Sumiyama K. (ePoster) Effect of Salacia species extract on gut microbiota composition in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. Digestive Disease Week (DDW) 2020. Chicago, May.
- 3) Kobayashi M, Hatta W, Tsuji Y, Yoshio T, Kakushima N, Hoteya S, Doyama H, Nagami Y, Hikichi T, Morita Y, Sumiyoshi T, Iguchi M, Tomida H, Inoue T, Koike T, Mikami T, Hasatani K, Nishikawa J, Matsumura T, Nebiki H, Nakamatsu D, Ohnita K, Suzuki H, Ueyama H, Hayashi Y, Sugimoto M, Yamaguchi S, Michida T, Yada T, Asahina Y, Narasaka T, Kuriyayashi S, Kiyotoki S, Mabe K, Nakamura T, Nakaya N, Fujishiro M, Masamune A. (ePoster) Derivation and external validation of a prediction model (Best-J score) of bleeding after endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer. Digestive Disease Week (DDW) 2020. Chicago, May.
- 4) Koizumi A, Isshi K, Furuhashi H, Kawahara Y, Ono S, Kamba S, Matsui H, Ohya TR, Horiuchi H, Hara Y, Tamai N, Inomata H, Kato M, Sumiyama K, Nakada K. (ePoster) A study on the effect of atypical gastroesophageal reflux disease symptoms and coexisting functional dyspepsia symptoms on the daily life activities and quality of life in GERD patients. Digestive Disease Week (DDW) 2020. Chicago, May.
- 5) 川原洋輔, 加藤正之, 松田浩二. (パネルディスカッション 8: ED プロジェクトの課題とその応用) ERCP 関連手技のデータベース化へのロードマップ. 第 99 回日本消化器内視鏡学会総会. 京都, 9 月.
- 6) 樺 俊介, 大谷友彦, 炭山和毅. (パネルディスカッション 1: 産学・医工連携による内視鏡診療へのイノベーション) 新規内視鏡機器開発における医工連携コンソーシアムの意義と本学における取り組みの実際. 第 99 回日本消化器内視鏡学会総会. 京都, 9 月.
- 7) 堀内英華, 島本奈々, 炭山和毅. (パネルディスカッション 10: 働き方改革に向けた女性内視鏡医のキャリアアップ) 女性内視鏡医の活躍を目指した働き方改革の方法論. 第 99 回日本消化器内視鏡学会総会. 京都, 9 月.
- 8) 松井寛昌, 樺 俊介, 炭山和毅. (パネルディスカッション 11: AI を用いた次世代の内視鏡診療) 大腸内視鏡検査における人工知能アルゴリズムによるリアルタイム病変検出・鑑別診断制度-前向き観察研究-. 第 99 回日本消化器内視鏡学会総会. 京都, 9 月.
- 9) 炭山和毅. (臓器別シンポジウム 2: 早期消化管癌の内視鏡診断の進歩) 共焦点内視鏡-optical biopsy 最前線-. 第 58 回日本癌治療学会学術集会. 京都, 10 月.
- 10) 炭山和毅. (特別講演) 消化器内視鏡領域における手技・デバイス開発の経験. 第 36 回日本小児外科学会秋季シンポジウム. Web 開催, 11 月.

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。

本年度は志賀が5年間行ってきた心不全前向きコホート研究（最終年度）、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、心不全治療薬であるイバブラジンの慢性心不全患者に対する運動耐容能の効果を検討する特定臨床研究（多施設共同研究）を開始した。また、循環器薬の臨床薬理学的研究を進めている。また、抗がん薬の心毒性および臨床薬理学的研究を開始した。

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、化学療法の中絶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進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とした後ろ向き観察研究を、腫瘍・血液内科の協力を得て、行っている。(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。(2020年9月倫理委員会承認)

3. 心不全治療薬の臨床薬理学的検討

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。志賀が研究代表医師となり、試験事務局を本学に設置、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開始した。(2020年12月臨床研究審査委員会承認)

III. 教育

志賀が学生講義を担当した。安全性を主眼においた薬物治療の基本を学ぶことと添付文書を活用できるようになることをゴールとした。とくに日本では卒前教育として臨床薬理学の教育が行われていないことが多く、日本の医師は欧米の医師と比べると薬物動態に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ため、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が不十分であるのが日本の実情である。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にも関係している。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、毎回の講義では臨床事例を提示し、それに係わる薬の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、添付文書と新薬開発
2. 薬害から学ぶ
3. 薬物血中濃度モニタリング
4. P450に関する薬物代謝とその相互作用
5. 病態と薬物治療：腎障害、心不全
6. 病態と薬物治療：小児、妊産婦
7. 複数の併存疾患を有する患者における臨床薬理学

また、志賀は本年度から大学院医学研究科看護学専攻の「臨床薬理学」講義（14コマ）を担当し、総論から薬物治療学各論（循環器、消化器、呼吸器、精神・神経、腫瘍、免疫、糖尿病、感染症）について行った。

〔点検・評価・改善〕

1. 研究

2019年4月に志賀が着任し、本年が2年目となった。腫瘍・血液内科から荒川講師が着任し、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」を開始した。両者の専門性が活かされ、重要な基礎データになると考えている。2021年3月より荒川講師は日本臨床薬理学会海外研修員として「抗がん薬の臨床薬理学的研究」をテーマに米国NIHに留学している。また、志賀が行ってきたコホート研究のデータを用いて前任の東京女子医科大学循環器内科と共同研究で、とくに心不全患者における心機能改善あるいは悪化要因（薬物を含めて）と予後に係わる研究、終末期心不全患者におけるデバイス治療の中止、オピオイドの使用に関する研究も行った。一方、経口抗凝固薬についてはアドヒアランスに関する多施設共同無作為化試験（志賀が研究代表医師）のデータがまとまり、ベースラインの論文を公表し、本試験（薬剤師による教育プログラムの介入）の結果は現在投稿中である。高齢者、高度肥満、心内血栓に対する非ビタミンK経口抗凝固薬の有用性については米国の共同研究者とともにメタ解析を行い、公表している。今後、薬物血中濃度解析、薬理遺伝学、薬剤疫学的解析という手法を駆使しながらマスから個別化治療につながる研究を組み立てていきたい。

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ことは有り難い。おそらく、世の中の薬剤関連医療事故の一部は、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、慈恵大学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。

研究業績

I. 原著論文

- 1) [Shiga T](#), Ikeda T, Shimizu W, Kinugawa K, Sakamoto A, Nagai R, Daimon T, Oki K, Okamoto H, Yamashita T. Efficacy and safety of landiolol in patients with ventricular tachyarrhythmias with or without renal impairment - subanalysis of the J-Land II study. *Circ Rep* 2020; 2(8): 440-5.
- 2) Nagara K, Suzuki A, [Shiga T](#), Hagiwara N. Long-term outcome of carvedilol therapy in Japanese patients with nonischemic heart failure. *Heart Vessels* 2020; 35(7): 957-66.
- 3) Suzuki A, [Shiga T](#), Kawashiro N, Hagiwara N, HIJ-HF II Investigators. Changes in characteristics and outcomes in Japanese patients with heart failure from the 2000s to the 2010s: the HIJ-HF cohorts. *J Cardiol* 2020; 76(2): 132-8.
- 4) Kido K, Shimizu M, [Shiga T](#), Hashiguchi M. Meta-analysis comparing direct oral anticoagulants versus warfarin in morbidly obese patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2020; 126: 23-8.
- 5) Naganuma M, [Shiga T](#), Hagiwara N. Clinical outcomes of direct oral anticoagulants and warfarin in Japanese patients with atrial fibrillation aged ≥ 85 years: a single-center observational study. *Drugs Real World Outcomes* 2020; 7(4): 325-35.
- 6) Kikuchi N, [Shiga T](#), Suzuki A, Hagiwara N. Atrial tachyarrhythmias and heart failure events in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Int J Cardiol Heart Vasc* 2020; 31: 100669.
- 7) Nakazawa M, Suzuki T, [Shiga T](#), Suzuki A, Hagiwara N. Deactivation of implantable cardioverter defibrillator in Japanese patients with end-stage heart failure. *J Arrhythm* 2020; 37(1): 196-202.
- 8) Yazaki K, Suzuki A, [Shiga T](#), Minami Y, Arai K, Ashihara K, Shoda M, Hagiwara N. Left intraventricular pressure gradient in hypertrophic cardiomyopathy patients receiving implantable cardioverter-defibrillators for primary prevention. *BMC Cardiovasc Disord* 2021; 21(1): 106.
- 9) Tsukamoto K, Suzuki A, [Shiga T](#), Arai K, Hagiwara N. Changes in the left ventricular ejection frac-

tion and outcomes in hospitalized heart failure patients with mid-range ejection fraction: a prospective observational study. Intern Med 2021; 60(10): 1509-18. Epub 2020 Dec 15.

- 10) Takada T, Nishinaka T, Ichihara Y, Saito S, Imamura Y, Kikuchi N, Hattori H, Suzuki A, Ashihara K, Shiga T, Nunoda S, Hagiwara N, Niinami H. Impact of anatomical position of the inflow cannula on stroke in patients with left ventricular assist devices. Int J Artif Organs. 2021 Jan 21. [Epub ahead of print]

II. 総 説

- 1) 志賀 剛. 【高齢者における循環器診療】高齢者における薬物動態. 内科 2020; 126(5): 863-7.
- 2) 志賀 剛. 【不整脈薬物治療 update】薬物動態からみた抗不整脈薬使用の注意点. 循環器内科 2020; 88(2): 114-20.
- 3) 志賀 剛. 【心不全合併不整脈の治療戦略-最新のガイドラインを踏まえて-】ガイドラインが示す方針 欧州心臓病学会の心不全・不整脈に関するガイドラインの考え方. Prog Med 2020; 40(6): 579-84.
- 4) 志賀 剛. 【知っておきたい不整脈の知識】不整脈の薬物治療 高齢者を中心に. 日医師会誌 2020; 149(8): 1377-80.
- 5) 志賀 剛. 【最新ガイドライン catch-up! 不整脈の薬物療法】抗不整脈薬を使いこなす アミオダロン. 薬事 2020; 62(15): 2917-22.
- 6) 志賀 剛. 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. ICU と CCU 2020; 44(別冊): S88-92.

III. 症例報告

- 1) Shiga T, Im J, Kikuchi N, Arakawa Y. The effective use of digoxin in a patient with metastatic breast cancer and anthracycline-induced cardiomyopathy. Intern Med 2021 Mar 22. [Epub ahead of print]

IV. 著 書

- 1) 志賀 剛. 添付文書情報と臨床解説 17. 利尿薬. 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 2021. 東京: 医学書院, 2021. p.537-58.
- 2) 志賀 剛. 添付文書情報と臨床解説 21. 心不全治療薬. 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 2021. 東京: 医学書院, 2021. p.633-58.
- 3) 志賀 剛. 添付文書情報と臨床解説 22. その他の循環器用薬. 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 2021. 東京:

医学書院, 2021. p.659-64.

- 4) 志賀 剛. 第2章: 抗不整脈薬. 藤村昭夫編. 類似薬の使い分け. 第3版. 東京: 羊土社, 2020. p.33-54.
- 5) 志賀 剛. 第1章: 循環器疾患を診るロジックと薬の使い方 総論: 循環器疾患における薬物治療のポイント. 藤村昭夫監修, 今井 靖, 志賀 剛編集. 循環器診療がわかる現場の教科書: 診るロジックと薬の使い方. 東京: じほう, 2020. p.2-9.
- 6) 志賀 剛. 第3章: これだけは知っておきたい治療薬の特徴と使い方 3. 抗不整脈薬 3-1. 抗不整脈薬 Na⁺チャンネル遮断薬. 藤村昭夫監修, 今井 靖, 志賀 剛編集. 循環器診療がわかる現場の教科書: 診るロジックと薬の使い方. 東京: じほう, 2020. p.254-65.
- 7) 志賀 剛. 第3章: これだけは知っておきたい治療薬の特徴と使い方 5. RAA系阻害薬. 藤村昭夫監修, 今井 靖, 志賀 剛編集. 循環器診療がわかる現場の教科書: 診るロジックと薬の使い方. 東京: じほう, 2020. p.311-24.

VIII. その他

- 1) Kido K, Shimizu M, Shiga T, Hashiguchi M. Network meta-analysis comparing apixaban versus rivaroxaban in morbidly obese patients with atrial fibrillation. Am J Cardiol 2020; 134: 160-1.
- 2) 志賀 剛. (モーニングセミナー12: ARVC を学ぶ) ARVC の疫学, 内科的治療. 第84回日本循環器学会学術集会. Web 開催, 7~8月.
- 3) 堺 将弘, 平井利典, 設楽 敏, 志賀 剛. (ポスター) ジゴキシンの臨床薬理学的研究: 腎機能と血中濃度の関係. 第137回成医会総会. 東京, 10月.
- 4) 志賀 剛. (シンポジウム2: デバイス植込み患者の終末期治療) 終末期医療の ICD 設定. 第13回植込みデバイス関連冬季大会. WEB 開催, 2月.
- 5) 志賀 剛. (第6回ダイバーシティ・フォーラム: 第2回めざせ循環器専門医! 循環器専門医試験対策セミナー 過去問解説 先天性心疾患と不整脈) 不整脈. 第259回日本循環器学会関東甲信越地方会. Web 開催, 2月.
- 6) 志賀 剛. (ラウンドテーブルディスカッション3: 心房細動合併心不全の治療戦略) Management of elderly patients with atrial fibrillation and heart failure. 第85回日本循環器学会学術集会. 横浜, 3月. (ハイブリッド開催)
- 7) 志賀 剛. (トピック18: VT 治療を極める) Role of pharmacotherapy for ventricular tachycardia. 第85回日本循環器学会学術集会. 横浜, 3月. (ハイブリッド開催)

- 8) 志賀 剛(協力員). 不整脈薬物治療ガイドライン(日本循環器学会／日本不整脈心電学会合同ガイドライン). 2020年改訂版. 2020年3月13日発行, 2020年12月28日更新. (https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2020/01/JCS2020_Ono.pdf)
- 9) 志賀 剛(班員). 循環器疾患における緩和ケアについての提言(日本循環器学会／日本心不全学会合同ガイドライン). 2021年改定版. 2021年3月27日発行. (https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2021/03/JCS2021_Anzai.pdf)
- 10) 志賀 剛(作成委員). 不整脈非薬物治療(日本循環器学会／日本不整脈心電学会合同ガイドライン). 2021年JCS/JHRSガイドライン フォーカスアップデート版. 2021年3月27日発行. (https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2021/03/JCS2021_Kurita_Nogami.pdf)

感 染 制 御 科

教授：吉田 正樹	感染症一般, 抗菌化学療法, HIV 感染症, 感染制御
教授：塚田 弘樹	感染症一般, 感染制御, 呼吸器感染症, HIV 感染症
教授：吉川 晃司	感染症一般, 抗菌化学療法, HIV 感染症, 感染制御
教授：中澤 靖	感染症一般, 感染制御, HIV 感染症, 医療安全
准教授：竹田 宏	感染症一般, 感染制御, 呼吸器感染症, 抗酸菌感染症
准教授：堀野 哲也	HIV 感染症, 細菌感染症, 抗菌化学療法
講師：保阪由美子	HIV 感染症, 細菌感染症, 抗菌化学療法, 感染制御, プライマリーケア
講師：保科 斉生	寄生虫感染症, 輸入感染症, HIV 感染症, 臨床検査

教育・研究概要

I. 新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) 患者における咽頭および鼻咽頭拭い液でのウイルス量の推移に関する報告

COVID-19 は、2019 年 12 月に中国・武漢で初めて報告された新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) による呼吸器感染症である。我々は、市中感染により発症した COVID-19 患者を診療した際に、PCR 結果が検体採取部位により異なることを経験した。この患者は、倦怠感や食欲不振を主訴として受診し、SARS-CoV-2 PCR 法を用いた検査を複数回受けたが、咽頭ぬぐい液よりも鼻咽頭ぬぐい液のほうがウイルス量が多く、またウイルスの排泄期間も長いことが示された。PCR の検査結果を診断に用いる場合には、その特徴や限界を認識した上で使用する必要があることを報告した。

II. COVID-19 に合併した細菌性肺炎についての後方視的研究

COVID-19 には二次性細菌性肺炎の合併が報告されており、重症化のリスク因子となりうる。ただし、中等症や重症の COVID-19 症例ではエンピリックに抗菌薬治療が開始される例が多く、細菌性肺炎の正確な情報は不足している。そこで我々は、COVID-19 における二次性細菌性肺炎の特徴、及び原因微生物を明らかにすることを目的とし、本研究

を計画した。附属病院に入院した 18 歳以上の中等症以上の COVID-19 患者のうち、経験的抗菌薬治療を開始されていない症例を対象とし、解析を行った。対象となった 98 名のうち細菌性肺炎の合併は中等症で 12/67 名 (17.9%)、重症で 21/31 (67.7%) であり、うち 11 名が死亡した。COVID-19 の発症から細菌性肺炎を発症するまでの期間は中央値 10 日 (四分位範囲: 6 ~ 14 日) であった。原因菌については *Staphylococcus aureus* が最も多く (n = 21, 63.6%)、次いで *Enterobacter cloacae* (n = 5, 15.2%) が多く見られた。

III. COVID-19: 人工知能を用いた画像診断システムの検討

胸部 X 線 (CXR) は多くの医療機関に設置され、撮影が簡易であり、肺炎の診断に有用である。ただし COVID-19 の正診率は約 60% と低く、改善の余地がある。一方、胸部 CT は COVID-19 の正診率が高いものの、撮影が可能な医療機関は限られており、放射線被曝のリスクもあるため、CXR ほど容易に撮影できない。本研究は岡山大学との共同研究であり、株式会社両備システムズの協力のもと、DarwinAI 社 (カナダ) の人工知能による画像判定モデルを改良し、CXR データから COVID-19 を診断するシステムを開発した。多施設共同で収集した CXR 画像データ (COVID-19 患者 100 例, 非 COVID-19 患者 100 例, 健常者 200 例) を人工知能に読影させ、同システムによる機械学習を行った結果、COVID-19 の正診率は約 80% まで上昇した。

IV. うがい液を用いた SARS-CoV-2 PCR 検査の検討

COVID-19 の診断には核酸増幅検査が広く用いられているが、鼻咽頭ぬぐい液の採取は、医療従事者に感染のリスクが伴う。唾液を用いた SARS-CoV-2 PCR 検査は感染リスクを低減できるが、唾液分泌が低下する高齢者などでは、採取に時間を要することが問題である。一方、うがい液は唾液と比較して、採取が容易であり、粘稠度の低い均一な検体である。我々は附属病院に、COVID-19 もしくは疑い例として入院した患者に対して、鼻咽頭ぬぐい液と、うがい液を用いた SARS-CoV-2 PCR をそれぞれ実施し、その結果を比較した。対象となった 16 例の検討では、鼻咽頭ぬぐい液と、うがい液を用いた SARS-CoV-2 PCR 結果は強く相関し、うがい液を用いた COVID-19 の診断は有用であることが示唆された。

V. COVID-19の診断における予測因子

COVID-19の診断における予測因子を明らかにするために、2020年4月6日から5月31日までに、COVID-19の疑いあるいは診断で附属病院を受診した、成人患者を対象とした後方視的研究を行った。年齢、性別、基礎疾患、症状、血液検査、胸部CT検査結果を調査し、SARS-CoV-2 PCR検査陽性者と非陽性者を比較検討した。対象となった患者は267人で、男性128人(47.9%)、年齢中央値47歳、SARS-CoV-2 PCR検査を施行した222人中、COVID-19と診断された患者は27人(12.2%)であった。COVID-19と診断された患者では、1. COVID-19患者との濃厚接触、2. 4日以上発熱、3. 嗅覚・味覚障害、が非診断群と比較して有意に高く認められた。また、末梢血の白血球減少や、両側肺炎を認める割合が高くなることが判明した。本研究により、4日以上発熱、嗅覚・味覚障害を認める患者、さらに白血球減少、両側肺炎を認める患者では積極的にCOVID-19患者を疑う必要があることが示された。

VI. 大学や研究機関における新型コロナウイルス検査体制の構築と運用

COVID-19は従来の医療体制に大きな打撃を与え、臨床検査の業務負担は著しく増加した。このような事態下では、全てのCOVID-19の検査を病院検査室が負担することは難しく、医療系大学や研究機関による臨床検査業務の支援は、その解決策の一つである。例えば臨床検査に習熟している検査機関の協力により、研究機関はその機能を臨床検査を目的とした体制に、再構築することが可能である。特に医学系の研究室には、病原体の扱いに長けた、ベンチワークの経験が豊富な、またデータ解析に慣れているスタッフが揃っている。こうした研究施設内の検査システムの構築は、多量検体の迅速な処理を可能にし、検体採取から結果報告までの時間を大幅に短縮しうる。COVID-19に関わらず、今後も新興・再興感染症が流行した際には(特に検査体制の確立していない流行初期には)、大学や研究機関が臨床検査分野に協力できる可能性は非常に大きい。総説では、大学に設立したTeam COVID-19 PCR Center (TCOPセンター)の役割や有用性について紹介し、国内のCOVID-19検査体制についてまとめた。

VII. 重点病院集中型から地域連携を重視したHIV診療体制の構築を目標にした研究

HIV感染者には、1. 悪性腫瘍、2. 心血管疾患、3. 慢性腎臓病、4. 骨粗鬆症、5. HIV関連神経認知障害、などの合併症が存在する。ただし、これらの問題に対する診療体制は未確立である。さらに感染者の高齢化や孤立、未だに存在する偏見(医療機関からの受け入れ拒否等)が存在しており、HIV拠点病院と地域医療機関との連携を推進することが必要である。柏病院では、HIV拠点病院として地域連携に関わる最適な形を探るべく現状の調査を実施した。千葉県HIV拠点病院会議の活動基盤を利用し、会議メンバーからの聞き取り、病院感染対策加算の算定機関へのアンケート調査を実施し、その情報を基に感染者の地域的な特徴や診療動向を調査した。年齢構成と診療病院についての調査を実施した結果、船橋市・市川市・松戸市・柏市で全体の40%を占めていた。年齢分布は40歳台にピークがあった。多くの患者が東京都内の医療機関を受診し、千葉県内の医療機関を受診している患者は約30%程度に留まった。千葉県内の医療機関を受診する感染者の中には、悪性腫瘍の合併を認めた例も見られ、今後、感染者の高齢化に伴い、1.~5.を合併する症例は増加するものと考えられた。アンケートの結果から、加算1病院ではエイズ拠点病院との連携の上、合併症の入院・外来治療が可能であり、また加算2病院では、合併症に対して主に外来での対応が可能であると考えられた。

「点検・評価・改善」

1. COVID-19患者における咽頭および鼻咽頭拭い液でのウイルス量の推移に関する報告

本症例は2020年2月に経験した症例である。当初、国内では咽頭ぬぐい液のPCRのみが診断検査として認められていた。本症例は、感度がより高いと報告されていた鼻咽頭ぬぐい液PCRが陽性になったにも関わらず、咽頭ぬぐい液PCRが陰性であったため、行政的にCOVID-19と認定されなかった。新興感染症の流行時には、情報が不足する中での対応が余儀なく求められるが、それ故、科学的根拠に基づいた柔軟な対応が重要であると考えられた。

2. COVID-19に合併した細菌性肺炎について の後方視的研究

COVID-19流行当初は疾患の情報が不足していたため、治療法も医療機関により多様であった。ことに抗菌薬の投与については、過剰であった可能性がある。附属病院では、感染症診療の経験が豊富な

感染症科が COVID-19 診療の大部分を担い、抗菌薬の適応についても十分な吟味が行われた。その結果、COVID-19 の自然経過に伴う 2 次性細菌性感染の特徴を、明らかにすることができた。本研究結果は、COVID-19 診療における抗菌薬の使い方を考える上で、また薬剤体制 (AMR) 対策の一環としても重要な情報である。

3. COVID-19: 人工知能を用いた画像診断システムの検討

COVID-19 に伴う肺炎は CXR で診断することが難しい場合も多く、診断は胸部 CT に依存するところが大きい。本研究では COVID-19 患者の CXR を用いて AI による深層学習を行い、診断の補助となるシステムの構築に成功した。同システムの普及により、COVID-19 の診療に不慣れな医療機関でも、より正確な診断が可能になる。

4. うがい液を用いた SARS-CoV-2 PCR 検査の検討

パンデミック下では様々な検査用機材が不足した。咽頭や鼻咽頭のぬぐい液採取に用いられるフロックスワブもその一つであり、スワブを用いない検体採取方法の検討が必要であった。本研究では、うがい液の有用性に着目し、評価を進めたところ、鼻咽頭ぬぐい液 PCR と同等の検査精度が再現可能であることが判明した。今後、検査用機材が枯渇した際の代替法として有効な方法である。

5. COVID-19 の診断における予測因子

本研究では、4 日以上発熱、嗅覚・味覚障害を認める患者では積極的に COVID-19 患者を疑う必要があるという結果が得られた。現在では、本研究の対象期間と比較して COVID-19 の検査可能件数は増加したものの、依然として症状から SARS-CoV-2 の検査をすべきかを判定しなければならない医療施設や介護施設もあり、多くの医療従事者にとって有用な情報になると考えられる。

6. 大学や研究機関における新型コロナウイルス検査体制の構築と運用

大学では、COVID-19 の国内流行の可能性を見据え、2020 年 2 月に、熱帯医学講座を中心とする基礎講座から構成される検査体制を立ち上げた (後に細菌学講座、ウイルス学講座も加わり TCOP センターを設立した)。大学病院の強みを生かした、基礎講座と臨床講座の協力は、一般診療はもちろん、院内の感染対策にも多大なる効果をもたらした。パンデミックという有事に、大学と病院が持ちうる資源を、臨機応変に生かすことができるこの体制は、今後の新興・再興感染症にも役立つものと考えられた。

7. 重点病院集中型から地域連携を重視した HIV 診療体制の構築を目標にした研究

本研究の結果から、千葉県内における HIV 診療の特徴が把握できた。今後は悪性腫瘍、慢性腎臓病などの合併症、介護や終末期医療に対処できる体制の強化が、課題になることが予想された。また、東葛地域は東京依存型の診療体制になっており、地域連携にむけての課題が明確になった。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Aonuma H, Iizuka-Shiota I, Hoshina T, Tajima S, Kato F, Hori S, Saijo M, Kanuka H. Detection and discrimination of multiple strains of Zika virus by reverse transcription-loop-mediated isothermal amplification. *Trop Med Health* 2020; 48: 87.
- 2) 川尻将守, 渡邊 尚, 井上 愛, 岩谷理恵子, 平塚明倫, 保科斉生, 山本 泉, 丸山之雄, 大城戸一郎, 横尾 隆. COVID-19 患者使用後の血液浄化装置における RT-PCR を用いた装置内・外の SARS-CoV-2 の測定. *日本透析医学会誌* 2021; 54(1): 31-5.
- 3) 嘉糠洋陸, 保科斉生, 櫻井達也, 石渡賢治, 堀 誠治. 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. *臨薬理の進歩* 2020; 41: 32-8.
- 4) Tanaka T, Yamaguchi T, Sakamoto Y. Estimation of the percentages of undiagnosed patients of the novel coronavirus (SARS-CoV-2) infection in Hokkaido, Japan by using birth-death process with recursive full tracing. *PLoS One* 2020; 15(10): e0241170.

II. 総 説

- 1) 堀野哲也. 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. *日臨腸内微生物学会誌* 2020; 22(1): 16-8.
- 2) 保科斉生. 豚鞭虫内服療法 日本人を対象にした安全性試験から見えたもの. *日臨腸内微生物学会誌* 2020; 22(1): 12-5.
- 3) Hoshina T, Aonuma H, Ote M, Sakurai T, Saiki E, Kinjo Y, Kondo K, Okabe M, Kanuka H. Intensive diagnostic management of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in academic settings in Japan: challenge and future. *Inflamm Regen* 2020; 40: 38.
- 4) 吉田正樹. 【COVID-19】感染対策. *日内会誌* 2020; 109(11): 2327-33.

III. 症例報告

- 1) Adachi E, Saito M, Ikeuchi K, Hoshina T, Yotsu-

yanagi H. Cases of coronavirus disease-2019 in HIV-infected transgender women. AIDS 2020; 34(9): 1435-6.

- 2) 福田将大, 梅澤慶紀, 澤木賢司, 朝比奈昭彦, セクキヌマブ治療中に COVID-19 肺炎を発症した乾癬患者の 1 例. 日皮会誌 2020; 130(13): 2699-703.
- 3) 保科斉生, 堀野哲也, 石渡賢治. 消化管外アニサキス症による腹膜腫瘍の 1 例. Clin Parasitol 2020; 31(1): 46-8.

IV. 著 書

- 1) 堀野哲也. ST 合剤. 日本化学療法学会抗菌化学療法認定医認定制度審議委員会編. 抗菌薬適正使用生涯教育テキスト. 第 3 版. 東京: 日本化学療法学会, 2020. p.153-60.
- 2) 堀野哲也. 13. ラグビーと感染症. 日本ラグビーフットボール協会編. ラグビー外傷・障害対応マニュアル. 2021 年版. 東京: 日本ラグビーフットボール協会, 2021. p.56-8.
- 3) 保科斉生. 第 4 章: 原虫症, 寄生虫症 病原性アメーバによる感染症 (赤痢アメーバおよびアカントアメーバ角膜炎). 福井次矢, 高木 誠, 小室一成総編集. 今日の治療指針. 東京: 医学書院, 2021, p.250-1.
- 4) 保科斉生. 新型コロナウイルス感染症の診断と検査. 日本女性薬剤師会編. 薬剤師継続学習通信教育講座テキスト. 東京: 日本女性薬剤師会, 2020. p.17-25.

V. 研究費

- 1) 保科斉生. トランスジェニックトキソプラズマ虫体を用いた新規血清学的診断法の開発. 黒住医学研究振興財団研究助成金. 2020 年度.
- 2) 保科斉生. 自己免疫性炎症性疾患に対する豚鞭虫卵内服療法の効果とメカニズムの解明. 科学研究費助成事業・若手研究. 2019~2020 年度.

VIII. その他

- 1) 吉田正樹. (特別講演 2) 新型コロナウイルス感染症の流行と感染対策. 第 27 回日本未病学会学術総会. オンライン開催, 10 月. [日未病会抄集 2020; 27 回: 35]
- 2) 塚田弘樹. (スポンサードシンポジウム 2: 耐性菌時代における肺炎治療) 院内肺炎の治療戦略をめぐる動きと TAZ/CTLZ の位置づけ. 第 68 回日本化学療法学会総会. 神戸, 10 月.
- 3) 塚田弘樹. 東葛北部地域の地域連携の可能性に関する研究. 令和 2 年度第 2 回東葛北部地域健康医療連携・地域医療構想調整会議. 書面開催, 2 月.
- 4) 金子知由, 泉澤友宏, 相馬将一, 堀野哲也, 吉田正樹, 塚田弘樹. (ポスター) 当院における広域抗菌薬

使用例に対する AST ラウンドの介入効果. 第 68 回日本化学療法学会総会. 神戸, 10 月. (ハイブリッド開催) [日化療会誌 2020; 68(Suppl.A): 366]

- 5) 保科斉生. 第 1 部: その時医療現場ではなにが起きていたのか 講演 2: 大学の力を集結した COVID-19 対策チーム. 第 139 回宮崎大学農学部獣医学科集談会. 宮崎, 12 月.
- 6) 保阪由美子. 最新の新型コロナ情報. HIV 医療連携セミナー. 千葉, 12 月.
- 7) 堀野哲也. 事例検討/長期抗菌薬投与を要する感染症. 第 56 回抗菌薬適正使用生涯教育セミナー. 東京, 10 月.
- 8) 堀野哲也. 新型コロナウイルス感染症の現状. 第 5 回ラグビードクター・カンファレンス. 東京, 2 月.
- 9) 堀野哲也. (共通講習 2: 感染対策) 新型コロナウイルスの施設内感染を防ぐには 施設内感染発生予防の取り組み. 日本性感染症学会第 33 回学術大会. 東京, 12 月. [日性感染症会誌 2020; 31(2): 74]
- 10) 澤木賢司, 美島路恵, 宮本智美, 坂本洋平, 宮島真希子, 李 広烈, 中拂一彦, 保科斉生, 保阪由美子, 堀野哲也, 中澤 靖, 吉田正樹, 堀 誠治. グラム陽性菌によるカテーテル関連血流感染症 (CRBSI) の後方視的検討. 第 94 回日本感染症学会総会・学術講演会. 東京, 8 月. [感染症誌 2020; 94(臨増): 333]

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席中)
講師：高山 岳志 口腔外科学

教育・研究概要

I. 抜歯を先行した歯性上顎洞炎の治療予後について

歯性上顎洞炎の治療方針について、多くの研究報告がなされているが十分なコンセンサスは得られていない。本研究では、抜歯を先行して治療を行うことに同意を得た症例の歯性上顎洞炎の治療率と治癒に寄与する因子を前向きに調べて統計学的検討を行った。

対象は、2017年5月から2017年12月の間に耳鼻咽喉科で歯性上顎洞炎と診断し、当院歯科で原因歯を抜歯適応と判断し抜歯に同意が得られた10名の患者を対象とした。抜歯から3ヶ月後に副鼻腔CTで評価し、上顎洞陰影の消失の有無で治癒群と非治癒群に分類した。予後因子については、両群を比較して統計的に分析した。P<0.05を有意差ありとして統計学的に解析した。

結果、抜歯時の患者の平均年齢は53.8歳(最小34歳，最大75歳，標準偏差12.9歳)であった。10名の患者のうち7名が治癒した。非治癒群の患者は抜歯窩からの排膿がなく、年齢も若かった(59.9歳対39.7歳)。非治癒群の患者は、治癒群の患者と比較し、水平断CT画像で上顎洞後壁骨肥厚の患側と健側の差が大きかった(0.856 vs. 1.222mm)。

抜歯は歯性上顎洞炎の治療に有効であることがわかった。難治性の要因を明らかにすることで、患者にとって最適な治療を行うことができると考えられる。

II. 脳梗塞転帰改善を目的とした歯周病管理の検証

脳血管疾患は、死亡原因4位、寝たきりの原因の1位である。現在の脳梗塞再発予防として、動脈硬化関連疾患(高血圧症，脂質異常症，糖尿病)のコントロール，生活習慣の改善(食事環境，運動環境，喫煙など)が重要である。日本人の約半数が保有する歯周病は，心筋梗塞・脳梗塞など循環器疾患の発症リスクを増加させる因子として近年注目を集めている。しかしながら，歯周病への積極的な介入により脳梗塞発症が抑制できるかはいまだ不明であり，

急性期脳梗塞後の歯周病管理で，再発予防，合併症予防，動脈硬化予防を評価した研究はない。本研究は，歯周病のコントロールは脳梗塞転帰改善に有用であるかを検証している。研究対象は，附属病院で脳神経内科に入院した脳梗塞患者および，電動歯ブラシを使用可能な患者200例(歯周病管理介入群100例，非介入群100例)である。研究方法は，歯周病管理介入群(電動歯ブラシの利用と歯科衛生士による歯磨き指導)と非介入群(入院前と同様の歯磨きを継続)の入院時，3ヶ月後，12ヶ月後の歯周病評価(歯周ポケット深さ，歯周ポケット測定時の出血，歯周病原菌数，残存菌数，歯垢の付着状態)を実施し，2群間の統計学的比較検討を行い，歯周病管理が脳梗塞の転帰を改善させるかどうかを検証している。

III. 新規三叉神経痛モデル動物の痛覚過敏発症に対するマクロファージの関与に関する研究

三叉神経痛は，Trigeminal root entry zone (TREZ)の脱髄により発症すると報告されている。これまでに上顎神経結紮や切断による三叉神経損傷モデルを用いての報告が多いが，実際の三叉神経痛モデルとしては異なる点が多い。今回，三叉神経節とTREZとの間の神経束に圧迫を加え，実際の三叉神経痛に近似したモデル動物を用いて，顔面部機械痛覚過敏に対するP2X₃受容体とマクロファージの役割を検討した。SD雄性ラット(7週齢)の頭頂骨に直径1mmの小穴を介してガラス棒を挿入し，三叉神経節とTREZとの間の神経束を圧迫した。圧迫後，口髭部に機械，熱および冷刺激を加え逃避反射閾値を経日的に測定した。また，あらかじめ口髭部に逆行性トレーサー(FG)を投与したのち，圧迫後14日目に三叉神経節(TG)を摘出し，TGにおけるFG標識P2X₃受容体陽性細胞数，Iba1(マクロファージマーカー)陽性細胞数およびTNF α 陽性細胞数の変化を免疫組織学的に解析した。さらに，口髭部へのP2X₃受容体拮抗薬投与による機械刺激に対する逃避反射閾値の変化を解析した。圧迫後14日目に，口髭部への機械刺激に対する逃避反射閾値は有意に低下した。熱や冷刺激に対する逃避反射閾値に変化は見られなかった。また，圧迫側TGにおいて，FG標識P2X₃受容体陽性TGニューロン数およびTNF α 陽性を示すIba1陽性細胞数が増加した。さらに，口髭部へのP2X₃受容体拮抗薬投与により圧迫後の機械刺激に対する逃避反射閾値の低下は有意に抑制された。三叉神経圧迫による口髭部の機械痛覚過敏は，TG内に出現したマク

ロファージから放出される TNF α を介して口髭部
投射 TG ニューロンの P2X₃ 受容発現が亢進すること
によって発症する可能性が示唆された。

「点検・評価・改善」

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、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、第三看護専門学校2年
生の疾病と治療「口腔疾患」を担当し、いずれも非
同期型遠隔講義資料を用いて行った。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) 拔牙を先行した歯性上顎洞炎の治療予後につ いて

当科は、当院耳鼻咽喉科と協働して歯性上顎洞炎
や上顎洞へ進展した歯源性腫瘍・嚢胞の治療を行
なっている。歯科口腔外科と耳鼻咽喉科の境界領域
における各種疾患に対する確実な診断と低侵襲で適
切な治療を行うに際して、両診療科のシームレスな
連携を継続、発展させることが重要である。本研究
は耳鼻咽喉科と当科の共同研究であるが、歯性上顎
洞炎症例における原因歯抜去の有効性を示した前向
き臨床研究であることが意義深い。症例数を増やし
てのさらなる研究継続が望まれる。

2) 脳梗塞転帰改善を目的とした歯周病管理の 検証

2018年診療報酬改定により、脳卒中が周術期口
腔機能管理対象疾患に加えられた。しかし、本疾患
に対する口腔管理は、心臓外科手術やがん治療等の
症例に比べると十分に普及しているとは言い難い。
本研究により歯周病コントロールが脳梗塞転帰改善
に有用であるとのエビデンスが得られれば、脳梗塞
の発症抑制や再発予防を目的とした口腔機能管理の
重要性が認識され、ひいては国民の健康に寄与する
こととなろう。

3) 新規三叉神経痛モデル動物の痛覚過敏発症に 対するマクロファージの関与に関する研究

三叉神経痛モデル動物における痛覚過敏発症に関
する基礎的研究は、日本大学歯学部生理学教室との
共同研究として実施している。三叉神経圧迫による
口髭部の機械痛覚過敏は、三叉神経節内に出現した

マクロファージから放出される TNF α を介して口
髭部投射 TG ニューロンの P2X₃ 受容発現が亢進す
ることによって発症する可能性が示唆された。実際
の臨床で遭遇する三叉神経痛に類似した神経束圧迫
モデルの病態解明により、三叉神経痛の発症メカニ
ズムの一端を解明することが期待される。

4) 今後の展望

当科は、臨床面において、本邦屈指の規模を有す
る医科大学附属病院の歯科として歯科口腔外科診療
と周術期口腔機能管理を含む有病者歯科治療に主軸
を置いている。他診療科との共同研究を通して口腔
機能管理が全身へ及ぼす影響や効果を明らかにする
ことは、我々の使命であると考えさらに推進する。
また、各種口腔外科的疾患の病態解析に関する基礎
的研究については、新規研究テーマを開拓し遂行、
継続する必要がある。大学院医学研究科 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

II. 総 説

- 1) Tanaka J, Takamatsu K, Yukimori A, Kujiraoka S, Ishida S, Takakura I, Yasuhara R, Mishima K. Sox9 function in salivary gland development. J Oral Biosci 2021; 63(1): 8-13.

VIII. その他

- 1) 竹下康平, 坂井健一郎, 小松鉄平, 林 勝彦, 高尾洋之, 井口保之, 村山雄一. IoT 歯ブラシと家庭用血圧計を使用した脳卒中患者モニタリング. 第45回日本脳卒中学会学術集会. Web開催, 8月.
- 2) 西芽望里, 高山岳志, 林 勝彦, 中田智大, 杉山雄紀, 鈴木 茂. (口頭) 顔面圧迫固定用サージカルガーメントによる接触皮膚炎の1例. 第65回日本口腔外科学会総会・学術大会. 名古屋, 11月. (on line LIVE開催)
- 3) 草野日花里, 木村友莉奈, 杉山雄紀, 桑迫翔子, 伊介昭弘, 小泉桃子, 林 勝彦. (口頭) 周術期口腔機能管理を契機に確定診断に至った中枢神経系原発悪性リンパ腫の1例. 第65回日本口腔外科学会総会・学術大会. 名古屋, 11月. (on line LIVE開催)

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中)
教授：増岡 秀一 輸血医学，血液内科学
准教授：佐藤 智彦 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，Zoom）
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（オンデマンド）
3. 臨床系実習（血液センター見学，実技演習）：4年生（オンデマンド）
4. 初期研修（輸血療法の基本）：研修医（7時間/班×9回）

輸血・細胞治療部では毎年，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に対しても積極的に対面での輸血医学の教育を行ってきた。しかし2020年度は新型コロナウイルスの問題から，研修医の輸血教育を除き，オンラインでの指導となった。

II. 研究，報告

1. 電子カルテシステムの導入と輸血関連インシデントの変化

電子カルテシステム導入前では輸血同意書や検査伝票の印字ミス，診療録への貼付ミスがみられた。導入後では同意書や検査伝票の患者誤認はなくなったが，PCでの入力ミスや認証ミスが発生した。安全な輸血を推進する上で，新システム導入後に教育・改善すべき問題点が明らかとなった（佐藤准教授）。

2. 研修医の輸血教育の意義

当院では約30年前から卒後輸血教育を2日間行ってきた。徐々に研修項目が増え，過密スケジュール緩和の一環として2017年から1日に変更したが，これが教育効果にどのような影響を及ぼしたかを，研修前後に実施した小テスト結果から考察した。研修効果は，特に輸血のインフォームド・コンセント取得の進め方や輸血中の患者観察の要点確認において顕著であった。但し，1日に短縮したことで，他の研修項目も含め，効果の程度としては全体的に低下した。研修医の輸血教育のレベルアップには卒前

教育も含めた見直しも必要と思われた（佐藤准教授）。

3. 貯血式自己血の廃棄について

自己血輸血実施施設では，廃棄血の低減が課題である。当院における廃棄率を診療科別に，また他施設と比較し，問題点を明らかにするとともに，低減に向けた取り組みについて検討した（佐藤准教授）。

4. 院内輸血監査小委員会で検討された課題から見えた当院の輸血療法

院内の輸血が適正に行われているかを客観的に評価し，改善に繋げるべく，輸血・細胞治療委員会内に輸血監査小委員会が設けられている。同委員会でしばしば問題視された輸血のtrigger値や不適切使用については，8年間で著しく減少した。他方，輸血手順や実施認証不備が今後，改善すべき課題として明らかになった（山下技師）。

5. その他

看護師に対する教育・研究の成果，及び梅毒罹患者の増加背景と献血ドナー人口への影響についての報告が佐藤准教授から行われた。

「点検・評価・改善」

2020年は世界中，あらゆる分野で新型コロナウイルスの影響を強く受けたが，輸血医学の教育・研究においても例外ではなかった。

教育では，一班あたりの人数が5人程度と少ない研修医の輸血指導のみ対面で行い，その他は遠隔で行った。オンデマンド用に急遽学習用教材を作成したが，教育効果については客観的評価ができていない。

研究に関しても，予定していた日本赤十字社との共同研究（血小板機能を反映したin vivoモデルの開発とその改良）は延期となった。適正輸血や輸血教育に関しての後方視的なデータの解析がメインとなったが，改善すべき問題点が明らかになったことについては，評価できよう。

2021年も新型コロナウイルスの終息が見通せない中，教育も基本的にはオンラインで進めざるを得ないが，安全で適正な輸血のための知識，技能をしっかり身につけてもらうために，少なくとも臨床技能実習は対面で行えるよう準備している。研究については，日本赤十字社との共同研究を進めるとともに，最近の輸血細胞治療に関わるトピックス，例えばCAR-T細胞療法や樹状細胞療法，分子標的薬使用患者の輸血検査，及び院内で調製が始まった自己フィブリン糊やクリオプレシピテートなどに関し，検討で得られた知見や対応が臨床に還元できれば，

研究としての意義も示せたということになる。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Ye J, Huang A, Wang H, Zhang AMY, Huang X, Lan Q, Sato T, Goyama S, Kurokawa M, Deng C, Sander M, Schaeffer DF, Li W, Kopp JL, Xie R. PRDM3 attenuates pancreatitis and pancreatic tumorigenesis by regulating inflammatory response. *Cell Death Dis* 2020; 11(3): 187.
- 2) 白井 薫, 児玉ゆう子, 佐藤智彦. 小児看護教員から学生への絵本の読み聞かせの教育効果. 星槎大学大学院紀要 2020; 2(1): 37-57.
- 3) 篠原峻介, 児玉ゆう子, 佐藤智彦. 小児病棟看護師の全員参加型新人教育での困難の分析. 星槎大学大学院紀要 2020; 2(1): 58-77.
- 4) 津田絵美, 児玉ゆう子, 佐藤智彦. 造影剤副作用対応に関する看護師対象の院内教育プログラムの開発と評価. *日看評価会誌* 2020; 10(2): 61-8.
- 5) 諸喜田美恵, 児玉ゆう子, 中山智子, 佐藤智彦. 看護学生による認知的徒弟制に基づく「統合実習指導評価」の有用性の検証－学生の実習満足度と被指導者としての好みおよび成績の関連－. *白鳳女子短期大学研究紀要* 2020; 15: 73-84.
- 6) 堀内裕子, 児玉ゆう子, 佐藤智彦. 小学生の子育て期における看護系大学教員の就業継続の要因. 星槎大学大学院紀要 2020; 2(2): 1-29.

V. 研究費

- 1) 佐藤智彦. 輸血関連循環過負荷の低減に向けたアクティブサーベイランスと輸血教育用教材の開発. 科学研究費助成事業・基盤研究 (C). 2020～2022年度.

VIII. その他

- 1) Sato T, Kato Y, Ishii K, Yamashita K, Furukawa Y, Okada A, Ishibashi M, Hori Y, Horiguchi S, Tasaki T. One-day vs two-day transfusion medicine education program for residents at a university hospital in Japan. AABB (American Association of Blood Banks) Virtual Annual Meeting 2020. Online, Oct. [*Transfusion* 2020; 60(S5): 272A]
- 2) 佐藤智彦, 石井謙一郎, 山下香奈子, 石橋美由紀, 堀 淑恵, 岡田亜由美, 古川悠太, 影山有美子, 早川修司, 堀口新悟, 田崎哲典. 東京慈恵会医科大学附属病院における過去11年の輸血関連インシデントの分析. 第68回日本輸血・細胞治療学会総会. 札幌, 5月. (誌上開催) [*日輸血細胞治療会誌* 2020; 66(2): 318]

- 3) 山下香奈子, 佐藤智彦, 石井謙一郎, 堀 淑恵, 石橋美由紀, 岡田亜由美, 影山有美子, 早川修司, 堀口新悟, 田崎哲典. 東京慈恵会医科大学附属病院における輸血監査小委員会による監査内容の分析. 第68回日本輸血細胞治療学会総会. 札幌, 5月. (誌上開催) [*日輸血細胞治療会誌* 2020; 66(2): 322]
- 4) 佐藤智彦, 田崎哲典. 東京慈恵会医科大学附属病院における貯血式自己血廃棄率の推移の分析. 第33回日本自己血輸血・周術期輸血学会学術総会. オンライン開催, 9月. [*自己輸血* 2020; 33(学術総会): S41]
- 5) 佐藤智彦, 三田地真実, 岡田徹太郎. 学生と担当教員が充実感を得られるアクティブ・ラーニング型大人数オンライン授業の運営－授業の録画記録を活用した教員の連続的な自己省察－. 第27回大学教育研究フォーラム. オンライン開催, 3月. [第27回大学教育研究フォーラム発表論文集 2021; 30]
- 6) Sato T, Shinozaki M, Tsuno NH. The modern epidemic of syphilis. *New Engl J Med* 2020; 382(24): 2379.
- 7) Sato T, Nojiri A. Subcutaneous or transvenous defibrillator therapy. *New Engl J Med* 2021; 384(7): 678.
- 8) 佐藤智彦. 学術論文の批判的な読み方について－Correspondenceの活用－. *THE JIKEI* 2020; 34: 16-7.
- 9) 佐藤智彦. 医療職になるために. 知の探究講座(神奈川県立厚木高等学校). 厚木, 10月.
- 10) 佐藤智彦. 『がん』ってなんだろう? がん教育講座(東京都立港特別支援学校) 東京, 10月.

研 究 室

体 力 医 学 研 究 室

教 授：竹森 重 筋生理学, 体力医学
講 師：山内 秀樹 体力医学

教育・研究概要

I. 非荷重による骨格筋萎縮と筋変性のメカニズム

非荷重により遅筋のヒラメ筋は封入体の出現, 異常タンパク質の凝集, 筋原線維タンパク質の崩壊を伴いながら著しい萎縮を呈する。8ヶ月齢雌ラットを用いて, この萎縮に対するユビキチンプロテアソーム, 酸化ストレス, オートファジーの関与をウェスタンブロッティングによるタンパク質発現量の変化から調べた。ユビキチン化タンパク質発現量は非荷重1週後に増加し, 3週後に元のレベルに戻ったが, 8週後に再び増加した。筋特異的ユビキチンリガーゼ (MAFbx と MuRF1) は非荷重3週間後に増加し, 8週まで増加傾向を示した。オートファジー (LC3-2/1 ratio) は非荷重3週間後に増加し, 8週目まで持続した。酸化ストレス (4-ヒドロキシノネナル反応性タンパク質) は非荷重1, 3, 8週間と非荷重期間の延長に伴い増加した。抗酸化酵素 (SOD1, SOD2, Catalase, GPX1) は非荷重1, 3週間では大きな変化はみられなかったが, 8週間では低下した。なかでもミトコンドリア特異性の高いSOD2の発現量低下が顕著であった。ミトコンドリアの分裂 (DRP1), 融合 (OPA1) のダイナミクスは非荷重期間の延長に伴い低下し, とくに分裂の低下が顕著であった。ストレスタンパク質 (HSP72, 60, 25, 22, α B-crystallin) の発現量は非荷重1週目で低下し, その後, 非荷重期間の延長に伴いさらに低下した。以上の結果から, 変性タンパク質の分解処理を上回る筋変性が生じており, とくにシャペロン機能や抗酸化能力の低下を抑制することが筋変性を防ぐ一因となる可能性が示唆された。

II. 伸張性収縮をリハビリテーションに応用するための基礎研究

他の収縮様式よりも筋肥大効果が高いとされる伸張性収縮のリハビリテーションへの応用を目指し, 異なる強度の伸張性収縮が合成, 分解, 炎症シグナルへ及ぼす影響を力積との関係から検討した。8週齢雄ラット足底筋に筋血流供給維持の条件下で経神

経刺激により0.3秒間の収縮負荷を3秒毎に計10回(低強度伸張性収縮は30回条件も加えた)与えた。収縮負荷1時間後のX線回折による筋原線維タンパク質分子構造の劣化, とくにトロポニンとミオシンの周期配列の乱れは, 中・高強度伸張性収縮で顕著であり, 収縮能の低下や炎症性シグナル (MAPK系) の活性化とも相関した。筋タンパク合成シグナル (mTORC系) は高強度伸張性収縮においてのみ活性化傾向を示したが, 筋タンパク質分解シグナル (FoxO系) は中・高強度伸張性収縮で不活性化が認められた。低強度伸張性収縮では30回と反復回数を3倍にした高力積の負荷であっても, 等尺性収縮と同様に構造的・収縮機能的な劣化はほとんど認められず, 筋タンパク合成シグナルの活性化傾向と筋タンパク質分解シグナルの不活性化傾向を示した。以上の結果は伸張性収縮による筋肥大作用は単に力積のみに依存せず, 収縮強度との兼ね合いで決まることを示唆した。低強度伸張性収縮の回数を増やすことは微細構造を維持しながら筋力を増強させると考えられることから, リハビリテーションへの有用性が示された。

III. 食餌制限によって引き起こされた肝脂肪蓄積を運動習慣が予防する

遺伝的に過食を生じる雄性 Zucker Fatty ラットを用いた検証で, 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。習慣的な運動の脂肪肝の増悪に対する抑制効果を, 脂肪組織の脂質代謝と肝への脂肪取り込みに焦点を当てて検討した。生後6週齢から6週間の運動介入は肝脂肪蓄積を抑制した。運動介入なしでは, 明らかな脂肪肝を呈し, 血清遊離脂肪酸と肝脂肪酸取り込みタンパク質 (FAT/CD36) の増加, 肝脂肪酸結合タンパク質 (FABP1) の減少がみられた。また, 脂肪組織におけるリパーゼ (ATGL, MAGL) の発現量が高い傾向を示した。これらの変化は運動の介入により完全に抑制された。肝中性脂肪量はFAT/CD36発現量と正の相関関係 ($r=0.81$) を示し, FABP1発現量とは負の相関関係 ($r=0.65$) を示した。以上の結果から, 運動介入によるFAT/CD36やFABP1の変化が肝脂肪蓄積の予防効果には寄与すると考えられた。

〔点検・評価・改善〕

1. 教育活動

医学科2年生のコース基礎医科学Iのユニット「自然と生命の理」、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

成果は学術論文国際誌1本、国内学会発表1演題であった。当該年度において、1) 非荷重によるヒラメ筋の変性メカニズム、2) 伸張性収縮による至適トレーニング条件の模索、3) 食餌制限に伴う脂肪肝増悪に対する運動の抑制効果のメカニズムを検討した。3) 以外の研究テーマで論文投稿し、成果を広く公表することが今後の課題である。

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 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

I. 原著論文

- 1) Kurosaka Y, Machida S, Shiroya Y, Yamauchi H, Minato K. Protective effects of voluntary exercise on hepatic fat accumulation induced by dietary restriction in Zucker fatty rats. *Int J Mol Sci* 2021; 22(18): 2014.

VIII. その他

- 1) 平野和宏, 山内秀樹, 中原直哉, 山口真紀, 竹森 重. 伸張性収縮による力-時間積分とシグナルタンパク活性の関係. 第25回日本基礎理学療法学会学術大会. Web開催, 12月.

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

2020年度に本研究室は以下の課目を担当した。

医学科：コース総合教育のユニット「教養ゼミ」(宇宙医学入門), コース基礎医学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」, 医学研究コース
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, この研究成果を論文化した。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行っている。

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Ca²⁺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Ca²⁺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。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(ISS)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, 微小重力条件下のマウスの胃では, 壁細胞の細胞質および核領域が減少する所見を見出し, 透過型電子顕微鏡により, 分泌細管が拡張傾向となることを観察した。RNAシーケンスを用いたトランスクリプトーム解析により, これらの変化と関わる遺伝子発現解析を行っている。また, 今年度も新たにJAXAと共同研究契約を締結しており, 胃とも関わる消化器系臓器の一つとして, ISSに滞在したマウスの肝臓組織の検討を, 併せて実施する予定である。

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。旭川医科大学移植医工学治療開発講座および北海道大学大学院医学研究院外科系部門外科学分野消化器外科学教室I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およびラットの心臓や肝臓, 消化管組織の超微形態解析を行っており, 肝臓毛細胆管の微細構造変化に関する成果の一部は今年度に論文化されている。

「点検・評価・改善」

1. 教育

2020年度は2019年度と同様の講義科目に加え, コース総合教育のユニット「教養ゼミ」(宇宙医学入門), 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。また, 医学研究コースに所属する学生1名の指導を行い, 当該学生は3回の学会発表(1回は口頭発表)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, 暮地本講師が宇宙航空研究開発機構(JAXA)や旭川医科大学, 北海道大学, 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。2020年度は両名とも文科省科研費を獲得することができた。研究活動の成果として, 2020年度は原著英文論文12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。また、2021年度に南沢が主催する第67回日本宇宙航空環境医学会大会開催に向けた準備を開始した。

京都大学大学院分野横断型講義「有人宇宙医学」の講義を南沢、暮地本、谷端それぞれが担当した。また、文部科学省宇宙航空科学技術推進委託費の支援を受け、京都大学と連携のもと宇宙医学に興味のある医学部生、獣医学部生の計6名（内、慈恵医大1名）を受け入れ、宇宙医学実習を行った。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Bochimoto H, Kondoh D, Ishihara Y, Kabir MHB, Kato K. Functional perspective of feeder organelle from three-dimensional ultrastructural characteristics in cryptosporidium parvum. *Journal of Integrated Field Science* 2020; 17: 1-4.
- 2) Nagata R, Taneda K, Pelpolage SW, Bochimoto H, Fukuma N, Shimada K, Tani M, Han KH, Fukushima M. Effect of calcium-fortified potato starch on cecal fermentation and fat accumulation in rats. *Starch* 2021; 73(1-2): 2000097.
- 3) Pelpolage SW, Yoshida A, Nagata R, Shimada K, Fukuma N, Bochimoto H, Hamamoto T, Hoshizawa M, Nakano K, Han K, Fukushima M. Frozen autoclaved sorghum enhanced colonic fermentation and lower visceral fat accumulation in rats. *Nutrients* 2020; 12(8): 2412.
- 4) Mengi B, Ikeda S, Murayama D, Bochimoto H, Matsumoto S, Kitazawa H, Urashima T, Fukuda K. Factors affecting decreasing viscosity of the culture medium during the stationary growth phase of exopolysaccharide-producing *Lactobacillus fermentum* MTCC 25067. *Biosci Microbiota Food Health* 2020; 39(3): 160-8.
- 5) Ishihara Y, Bochimoto H, Kondoh D, Obara H, Matsuno N. The ultrastructural characteristics of bile canaliculus in porcine liver donated after cardiac death and machine perfusion preservation. *PLoS One* 2020; 15(5): e0233917.
- 6) Matsuzaka Y, Tanihata J, Ooshima Y, Yamada D, Sekiguchi M, Miyatake S, Aoki Y, Terumitsu M, Yashiro R, Komaki H, Ishiyama A, Oya Y, Inoue YU, Inoue T, Takeda S, Hashido K. The nMase2/Smpd3 gene modulates the severity of muscular dystrophy and the emotional stress response in mdx mice. *BMC Med* 2020; 18(1): 343.
- 7) Sugihara H, Kimura K, Yamanouchi K, Teramoto N, Okano T, Daimon M, Morita H, Takenaka K, Shiga T, Tanihata J, Aoki Y, Inoue-Nagamura T, Yotsuyanagi H, Komuro I. Age-dependent echocardiographic and pathological findings in a rat model with Duchenne muscular dystrophy generated by CRISPR/Cas9 genome editing. *Int Heart J* 2020; 61(6): 1279-84.
- 8) Yamada Y, Kusakari Y, Akaoka M, Watanabe M, Tanihata J, Nishioka N, Bochimoto H, Akaike T, Tachibana T, Minamisawa S. Thiamine treatment preserves cardiac function against ischemia injury via maintaining mitochondrial size and ATP levels. *J Appl Physiol* (1985) 2021; 130(1): 26-35.
- 9) van Westering TLE, Johansson HJ, Hanson B, Coenen-Stass AML, Lomonosova Y, Tanihata J, Motoshashi N, Yokota T, Takeda S, Lehtiö J, Wood MJA, El Andaloussi S, Aoki Y, Roberts TC. Mutation-independent proteomic signatures of pathological progression in murine models of Duchenne muscular dystrophy. *Mol Cell Proteomics* 2020; 19(12): 2047-67.
- 10) Nogami K, Maruyama Y, Elhussieny A, Sakai-Takemura F, Tanihata J, Kira J, Miyagoe-Suzuki Y, Takeda S. iNOS is not responsible for RyR1 S-nitrosylation in mdx mice with truncated dystrophin. *BMC Musculoskelet Disord* 2020; 21(1): 479.
- 11) Senoo N, Miyoshi N, Kobayashi E, Morita A, Tanihata J, Takeda S, Miura S. Glycerophospholipid profile alterations are associated with murine muscle-wasting phenotype. *Muscle Nerve* 2020; 62(3): 413-8.
- 12) Tanihata J, Fujii T, Baba S, Fujimoto Y, Morimoto S, Minamisawa S. Troponin T amino acid mutation ($\Delta 210$) knock-in mice as a neonatal dilated cardiomyopathy model. *Pediatr Res* 2020; 89(4): 846-57.

V. 研究費

- 1) 暮地本宙己. 胃の消化が宇宙環境に適応するメカニズムの形態学的解析. 科学研究費助成事業・基盤研究(C). 2020~2022年度.
- 2) 谷端 淳. 筋小胞体へのCa²⁺再取り込み促進を標的とした筋萎縮抑制法の開発. 科学研究費助成事業・基盤研究(C). 2020~2022年度.

VII. 賞

- 1) 谷端 淳. 第11回入澤宏・彩記念若手研究奨励賞(心臓・循環部門). 日本生理学会. トロポニンTアミノ酸変異($\Delta K210$)マウスは新生児拡張型心筋症の動物モデルになる. 2020年3月.

VIII. その他

- 1) 山口裕也, 谷端 淳, 南沢 享, 馬場俊輔, 森本幸生. (ポスター) 変異型トロポニン T 置換による拡張型心筋症に対する治療法開発. 第 97 回日本生理学会大会. 別府. 3 月. (誌上開催)
- 2) 山口裕也, 谷端 淳, 馬場俊輔, 森本幸生, 南沢 享. (ポスター) 野生型心筋型トロポニン T の過剰発現は変異型トロポニン T によって発症する拡張型心筋症の発症を遅延させる. 第 137 回成医会総会. 東京. 10 月.
- 3) 谷端 淳. 実益を兼ねたスポーツとの関わり. 日生理誌 2020 ; 82(1) : 24-6.
- 4) 暮地本宙己. (産業医部会フォーラム : 社会医学系専門医のサブスペシャリティとなった産業衛生専門医制度の今後) 専門医研修の実際 : 専攻医の立場から. 第 93 回日本産業衛生学会. 誌上開催・web 開催. 5 月.
- 5) 暮地本宙己. (講演 2) 宇宙空間での食と健康を考える ~ 宇宙医学研究者の立場から ~. 「食」と「健康」ラボ研究会第 5 回シンポジウム. オンライン配信. 8 月.

神経病理学研究室

教授：松藤 千弥

准教授：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. Lewy neurites を主体とする心臓交感神経系限局性 α -synucleinopathy の一例

【緒言】 Incidental Lewy body disease, パーキンソン病, Lewy 小体型認知症, 純粋自律神経不全症では, Lewy bodies (LBs) や Lewy neurites (LNs) を形成する凝集 α -synuclein (α S) が神経系に広く分布する。第58回日本神経病理学会総会学術研究会で心臓交感神経系 (CSNS) に LBs 及び LNs が限局する症例を報告した。今回 CSNS で, 明瞭な LBs の形成を伴わず, 広範に LNs が認められた症例を報告する。【症例】 57歳男性。51歳時舌扁平上皮癌に対し部分切除術及び頸部郭清術施行。右頸部軟部組織再発転移を経て, 髄膜癌腫症及び水頭症による意識障害, 肺炎を併発して死に至った。パーキンソニズム, 認知機能低下及び自律神経失調症状の指摘なし。【神経病理学的所見】 大脳 1.180g, 脳幹 35g, 小脳 115g。脳底部主体の髄膜癌腫症, 交通性水頭症を認めた。嗅球, 黒質, 青斑核, 迷走神経背側運動核の神経脱落やグリオース, 中枢神経系の LBs 及び LNs は認めなかった。末梢では左心室外膜及び中膜脈管周囲の神経線維にリン酸化及び凝集 α S 陽性 LNs を認めた。加えて proteinase K 処理後, 心筋線維間に細い α S 陽性神経線維が描出された。胸部交感神経節, 弓部大動脈及び左頸動脈周囲にも LNs が散在した。交感神経節では細胞体内に α S 陽性微小顆粒を少数認めたが, 明瞭な LBs は存在しなかった。消化管, 膀胱, 副腎, 腹部大動脈及び顎下腺に LBs 及び LNs は認めなかった。【考察】 LBs 及び LNs の形成には不明点が多いが, 脳幹上行仮

説が提唱され, 近年, 細胞自律性素因及び seeds 仮説が関与した多中心性発生が想定されるに至る。本症例では明瞭な LBs を欠くものの, CSNS 節後神経に LNs が観察された。CSNS は α -synucleinopathy における初期病変発生部位の1つである可能性がある。

2. 辺縁系主体に α -synuclein 陽性神経細胞内封入体を多数認めた多系統萎縮症の1症例

【緒言】 Multiple system atrophy (MSA) では phosphorylated α S 陽性 glial cytoplasmic inclusion (GCI) を多数認める。それ以外に neuronal cytoplasmic inclusion (NCI) や neuronal nuclear inclusion (NNI), glial nuclear inclusion (GNI) を認めるが, その出現量は GCI に比べて圧倒的に少ない。通常, NCI が多数認められるのは, 橋核, 下オリブ核, 被殻であるが, 今回, 中心前回, 側頭葉及び島回に NCI を多数認めた MSA を経験した。【症例】 79歳女性。X-5年, 左上肢静止時振戦を自覚。翌年, 仮面様顔貌, 右上肢静止時振戦, 左側優位筋強剛, 小刻み歩行, マイヤーソン徴候を認め, MSA-parkinsonian variant と診断した。X年には呼吸不全により在宅酸素療法を開始するも, 誤嚥性肺炎で死亡, 死後18時間で剖検した。【病理所見】 脳重量 1.180g。脳剖面像では, 被殻は褐色調に萎縮し, 黒質と青斑核の脱色素が存在。脳幹及び小脳の萎縮は軽度。組織学的には大脳皮質および白質, 大脳深部灰白質や脳幹, 小脳, 脊髄の白質優位に GCI を多数認めた。被殻の神経細胞脱落・グリオースは高度であった。黒質および青斑核の神経細胞脱落・グリオースを認めた。NCI 及び NNI を, 黒質, 橋核, 内側副オリブ核, および, 中心前回や側頭極, 海馬傍回, 島回の皮質深層神経細胞や脊髄前角運動細胞, 交感神経節に認めた。また, Thal phase 1, Braak NFT stage II, CERAD plaque sparse で, TDP-43 陽性構造はなく, Lewy 小体を認めなかった。【考察】 臨床神経病理的に MSA-P に合致していた。本症例は NCI, NNI の出現が目立っており, 過去の自験例との比較を踏まえ, 若干の文献の考察を加えて報告する。

【点検・評価・改善】

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, テacher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、臨床の要求にしている。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。パーキンソン病の発症機序解明のために、パーキンソン症候のない症例の心臓交感神経系における α -synucleinopathy の有無を連続剖検例で検索し、20%前後の症例に α S のリン酸化、proteinase K 抵抗性を認め、凝集化が存在することを明らかにした。今後の α -synucleinopathy の病態生理の解明につながる発見である。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) Miwa S, Watabe AM, Shimada Y, Higuchi T, Kobayashi H, Fukuda T, Kato F, Ida H, Ohashi T. Efficient engraftment of genetically modified cells is necessary to ameliorate central nervous system involvement of murine model of mucopolysaccharidosis type II by hematopoietic stem cell targeted gene therapy. *Mol Genet Metab* 2020; 130(4): 262-73.

III. 症例報告

- 1) Takatsu H, Komatsu T, Fukasawa N, Fukuda T, Iguchi Y. Spontaneously changing MRI findings of primary central nervous system vasculitis: a case report. *J Clin Neurosci* 2021; 83: 125-7.

V. 研究費

- 1) 大橋十也. GM1 ガングリオシドーシスの造血幹細胞を標的とした遺伝子治療法の開発. 科学研究費助成事業・基盤研究 (B). 2018~2020 年度.

VIII. その他

- 1) 深澤 寧, 福田隆浩. (ポスター) プロサポシン欠損病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. 第 61 回日本神経病理学会総会学術研究会. WEB 開催. 10 月. [第 61 回日本神経病理学会総会学術研究会プログラム・抄録集 2020; 115]

スポーツ医学研究室

教授：斎藤 充 膝関節，骨代謝
教授：舟崎 裕記 スポーツ障害，肩，肘，足
関節
講師：林 大輝 スポーツ障害，膝関節

教育・研究概要

I. 投球障害肩発症に関与する肩後方軟部組織タイトネスと腱板筋弾性度についての検討：超音波エラストグラフィを用いて

投球障害肩を有する男性の野球選手（8～22歳）41人を対象とし、投球側と非投球側における後捻角の差と2nd回旋可動域との関連性を年代別に調査し、さらに、超音波エラストグラフィを用いて肩後方タイトネス（PST）と筋の組織弾性との関連性を検討した。その結果、後捻角の左右差は年齢と正の相関を認めた。12歳以下ではPSTは認めなかったが、13歳以上では10°認めた。このPSTは肩関節後方筋群の弾性度との相関はなかったことから、筋以外の要素が関連している可能性が示唆された。

II. 3年間の前向き調査によるオスグッド病の発症要因の検討

同一サッカークラブにおいて、中学入学時から3年間の経過を追うことができた150名を対象に、オスグッド病と身体的特徴、さらに超音波画像との関連性を検討した。その結果、オスグッド病罹患群は16名（11%）で、うち6名は中学入学後に発症した。罹患群はBMI、踵臀距離（HBD）が有意に低値であった。超音波検査では、不整像を21名、裂離像を22名に認めたが、骨成長は罹患群の方がより未熟であった。重回帰分析を行った結果、骨成熟度が有意な因子として抽出された。

III. プロサッカーにおけるチームドクターの役割

プロサッカーチームに対する整形外科医の役割を報告した。主な業務は、オフシーズンのメディカルチェック、スポーツ現場への帯同業務、病院での治療である。帯同は公式戦すべての試合のほか、週1回程度で行った。試合における傷害発生時には、瞬時に試合継続の可否を判断することは必ずしも容易なことではない。プロにおいては、予後予測の判断には慎重かつ勇気が必要であり、専属の理学療法士との密な連携を保つことも重要である。

IV. バレエダンサーの足部障害の診断・治療

バレエダンサー11人14足の足関節後方インピンジメント症候群に対する鏡視下手術の成績、手術時所見、復帰までの期間などを検討した。三角骨を認めないものが5例あったが、身体所見では全例に足関節底屈位での母趾の運動でcrepitusが触知され、手術時所見ではFHLの著しい腱鞘肥厚と同部位での腱の絞扼が確認された。術後平均7週でバレエの練習に参加したが、ポアントが可能になるまでには平均18週を要した。復帰までは、体幹の筋力やバランス強化訓練が重要であった。

「点検・評価・改善」

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) 吉田 衛, 山崎哲也, 舟崎裕記, 丸毛啓史, 野球投手の肘関節尺側側副韌帯損傷に対するPRP治療. 日整外スポーツ医学会誌 2020; 40(3): 309-14.
- 2) Yoshida M, Funasaki H. Optimal platelet concentration for the therapeutic effect of autologous neutrophil-reduced platelet rich plasma in a rat model of achilles tendinopathy. Muscles Ligaments Tendons J 2020; 10(4): 612-21.

VIII. その他

- 1) 舟崎裕記. (教育研修講演) 成長期スポーツ傷害に対する治療戦略. 第93回日本整形外科学会学術集会. オンライン学術総会, 6月.
- 2) 舟崎裕記, 林 大輝, 窪田大輔, 敦賀 礼, 田中康太. (シンポジウム: スポーツ現場における整形外科医の役割) プロサッカーにおける整形外科医の役割. 第93回日本整形外科学会学術集会. オンライン学術総会, 6月.
- 3) 舟崎裕記. (特別講演) アスレティックリハビリテーションの理論と実際. 日本整形外科学会第47回スポーツ医学研修会. Web開催, 9月.
- 4) 舟崎裕記, 林 大輝, 窪田大輔, 敦賀 礼, 田中康太. (主題1: 競技サポートドクターの役割と実際) プロサッカーにおけるチームドクターの役割と実際. 第69回東日本整形災害外科学会. WEB開催, 9月.
- 5) 舟崎裕記. (教育研修講演) スポーツ障害に対する診断, 治療の特殊性. 第3回首都セミナー. 東京, 7月.
- 6) 舟崎裕記. 骨病変を有する神経線維腫症1型患者の

QOL 調査－第1報. 厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）神経皮膚症候群におけるアンメットニーズを満たす多診療科連携診療体制の確立令和2年度分担研究報告書 2021.

- 7) 永井聡子, 舟崎裕記, 丸毛啓史. (シンポジウム) バレエダンサーの足部障害のメカニズムと診断・治療. 第93回日本整形外科学会学術集会. オンライン学術総会, 6月.
- 8) 田中康太, 舟崎裕記, 村山雄輔, 永井聡子, 鈴川仁人, 松田匠生, 菊川大輔, 青山真希子, 田中大夢, 宮崎哲哉, 清水邦明, 青木治人. (口頭) 投球障害肩発症に關与する肩後方軟部組織タイトネスと腱板筋弾性度についての検討－超音波エラストグラフィを用いて－. 第31回日本臨床スポーツ医学会学術集会. オンライン学術集会, 11月.
- 9) 村山雄輔, 舟崎裕記, 林大輝, 窪田大輔, 敦賀 礼, 永井聡子, 田中康太. (ポスター) 3年間の前向き調査によるオスグッド病の発症要因の検討. 第12回日本関節鏡・膝・スポーツ整形外科学会・第46回日本整形外科スポーツ医学会学術集会. 神戸, 12月.

寄 付 講 座

環境アレルギー学講座

教 授：齋藤 三郎 免疫アレルギー学

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米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. スギ花粉アレルゲンを発現するポリペプチド含 有米による T 細胞の活性化

スギ花粉症は日本人の7割以上が罹っているといわれるほど深刻なアレルギー疾患である。皮下免疫療法や舌下免疫療法が根治的な治療法として行われてきたが、スギ花粉アレルゲンそのものを用いているため、高用量の投与は時としてIgE抗体を介した重篤なアナフィラキシー反応を引き起こす。したがって、副作用を避けるため治療は少量投与から開始するため、有効性は減弱し治療期間も長くなる。そこで、経口免疫療法の候補としてスギ花粉の主要なアレルゲンを遺伝的に改変して、IgE抗体と結合できないがすべてのスギ花粉アレルゲン特異的T細胞を標的にできるポリペプチドを発現する遺伝子組換え米（スギ花粉ポリペプチド米）を開発した。以前の研究で、スギ花粉ポリペプチド米はIgE抗体を介したアレルギー反応を誘導しないことを、スギ花粉症患者末梢血単核球を用いた好塩基球活性化試験で明らかにしている。

本研究では、スギ花粉ポリペプチド米がすべてのスギ花粉アレルゲン特異的T細胞を標的にできるかどうか、T細胞に対する抗原性を検証した。Cry j 1またはCry j 2で免疫した4系統のマウスT細胞のすべてが、スギ花粉ポリペプチド米の抽出物に反応して増殖したが、野生型米の抽出物には反応しなかった。さらに、スギ花粉アレルゲン感作マウスから樹立した5種類のスギ花粉アレルゲン特異的T細胞株のすべてが、スギ花粉ポリペプチド米の抽

出物に反応して増殖したが、野生型米の抽出物に反応しなかった。以上のことは、スギ花粉アレルゲン特異的T細胞が認識するT細胞エピトープ・ペプチド部分がスギ花粉ポリペプチド米に発現していることを示唆する。遺伝子組み換え米に発現させたスギ花粉アレルゲンCry j 1およびCry j 2の修飾アミノ酸配列構造に特定のT細胞エピトープが存在することを考慮すると、スギ花粉ポリペプチド米はスギ花粉アレルゲンに反応するT細胞エピトープをすべて含んでいると示唆される。これらの結果は、スギ花粉ポリペプチド米の経口摂取はスギ花粉症に対して副作用のない、すべてのスギ花粉アレルゲン特異的T細胞を標的にできる根治的な治療法となることを示している。

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。この抑制効果はPPD特異的であることから、抑制メカニズムを解明することでPPDがどのように提示されるのか明らかになると考えている。

PPD特異的T細胞株は、抗原提示細胞とPPDで定期的に抗原刺激を加え増殖させて継代する必要がある。そこで、安定して解析するために、抗原特異性を保持しながら自立増殖するT細胞ハイブリドーマの作成を試みた。PPD特異的T細胞株と胸腺腫(BW5147 thymoma)をポリエチレングリコールの存在下で融合させクローニングした後、PPDに反応するかを培養上清中のIL-2活性を測定することで確認した。192クローン中5クローンがPPDに反応した。その中で強く反応した2クローンを再

度クローニングし、PPD 特異的に反応する、安定した T 細胞ハイブリドーマを 1 クローン樹立できた。現在、このハイブリドーマ株を用いて PPD がどのように提示されるのか、解析を進めている。

「点検・評価・改善」

この講座は、3つの目標を掲げて 2019 年 4 月に発足した。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米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」を設立することができた。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が、コロナ禍で活動できていないのが現況である。

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) に着目してマウスモデルを作成し、PPD に特異的に反応する T 細胞株および自立増殖する T 細胞ハイブリドーマ株を樹立して PPD がどのような形で T 細胞に提示されるのか研究を進めている。さらに、LC/MS/MS 解析により PPD 暴露骨髄由来樹状細胞を用いて解析した結果、クラス II 分子提示に関連する蛋白の発現増強を観察している。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、未だ提示される PPD 付加物を捉えられていない。

研究業績

I. 原著論文

- 1) [Saito S](#), [Takagi H](#), [Wakasa Y](#), [Ozawa K](#), [Takaiwa F](#). Safety and efficacy of rice seed-based oral allergy vaccine for Japanese cedar pollinosis in Japanese monkeys. *Mol Immunol* 2020; 125: 63-9.
- 2) [Endo T](#), [Asaka D](#), [Nakayama T](#), [Saito S](#), [Kodama H](#), [Mitsuyoshi R](#), [Takaishi S](#), [Sugimoto N](#), [Omae S](#), [Takagi H](#), [Wakasa Y](#), [Ozawa K](#), [Takano M](#), [Takaiwa F](#), [Kojima H](#), [Saito S](#). Immunological and symptomatic effects of oral intake of transgenic rice containing seven linked major T cell epitopes from Japanese cedar pollen allergens. *Int Arch Allergy Immunol* 2021; 182(2): 109-19.

産学連携講座

疼痛制御研究講座

教授：上園 保仁 疼痛学，分子神経薬理学，
支持緩和医療学

教育・研究概要

I. 講座の概略

疼痛制御研究講座は、2020年4月1日に医学部に新たに設置された産学連携講座のひとつとして開設された。加えて、2014年より先端医学推進拠点群に設置されている痛み脳科学センター内にも「支持療法疼痛制御研究室」が発足し、同研究室においても研究を開始した。これまでに上園が行ってきたがん患者の生活の質（Quality of Life: QOL）を向上させるための支持・緩和療法のトランスレーショナルリサーチを、同講座において産学連携のもと進めているところである。当講座は、今がんの痛みを苦しんでいる患者のために、今使える薬の適応拡大をめざすためのドラッグリポジショニング研究を行い、さらに今対応する薬剤のない明日のがん患者のために、アンメットメディカルニーズのあるところ、例えば難治性の口内炎における食感・味覚を変えない鎮痛薬や、慢性神経因性疼痛に対する新規鎮痛薬の開発研究を企業とともに進めている。

II. 学内教育（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」において、2020年10月13日に「がん悪液質と脳」という題名で講義を行った。

III. 産学連携としての企業との共同研究

1. 新規鎮痛薬の創製

各製薬企業と共同で新規鎮痛薬の創製のための研究を行っている。

1) がん治療による難治性口内炎の新規疼痛緩和薬の開発

マルホ株式会社と共同で、味覚・食感を変えず長期間作用する新規口内炎疼痛緩和薬 compound X の臨床開発を進めている。

2) オピオイド鎮痛薬の作用を増強する新規鎮痛補助薬としての新規エンドセリン A 受容体選択的阻害薬の臨床応用に向けた開発

オピオイドの効きにくいがん患者の新薬開発とし

て、エーザイ株式会社の有するエンドセリン A 受容体選択的阻害薬の臨床開発に向けた基礎研究を企業とともに進めた。当研究の成果は、第42回日本疼痛学会および日本ペインクリニック学会第54回学術集会で最優秀発表賞を獲得した。また、結果をまとめた論文は2021年5月に採択された。

3) 神経障害性疼痛治療薬ミロガパリンの鎮痛作用機序に関する非臨床研究

第一三共株式会社の新薬（2018年上市）の鎮痛作用機序に関する非臨床研究を企業とともに進めている。

2. がん患者のQOL向上に資する新薬開発およびドラッグリポジショニング

1) がん患者の副作用の改善に貢献する漢方薬の作用機序解明ならびにそれらの臨床応用拡大に資する研究

株式会社ツムラおよびクラシエ製薬株式会社と共同研究を行い、がん患者および高齢者のQOLならびにActivities of Daily Living (ADL) を向上させる種々の漢方薬の作用機序解明を行っている。さらに漢方薬の作用機序に基づく臨床拡大に向けた研究へと進めている。

2) がん悪液質の症状（食思不振、体重減少、心不全等）を改善する薬剤の創製および応用

東レ株式会社の有するシーズ化合物ならびに上市薬を用いて基礎研究ならびに臨床につながるトランスレーショナルリサーチを共同で行っている。

IV. 産学連携としてのアカデミアとの共同研究

1. がん悪液質および抗がん剤による心機能障害を予防、治療する薬剤の開発

鹿児島大学大学院医歯学総合研究科生化学講座と共同研究で、がん患者の心機能障害を予防、治療可能な薬剤の基礎から臨床に至るトランスレーショナルリサーチを行っている。

2. 副作用の少ない新規オピオイド製剤の創製

北里大学薬学部生命薬化学研究室と共同研究で、オピオイド μ および δ 受容体で構成される副作用を起こしにくい μ/δ 二量体化受容体特異的なアゴニストの開発を行っている。

3. 術後せん妄の予防に資する医療技術の開発

AMED・革新的がん医療実用化研究事業「外科的がん切除後のデクスメトミジンによる鎮静に不応な重症せん妄発症を予測するバイオマーカーの開

発」(2018~2020年度, 国立がん研究センター, 慶應義塾大学先端生命科学研究所との共同研究)のなかで, せん妄発症と非発症のがん手術後の患者より術前, 術後の血液を採取し, メタボローム解析を行った。その結果, せん妄発症を予測できる新規バイオマーカーの同定に成功し, 特許出願を行った。

V. 研究推進

各教員は, AMED および日本学術振興会より研究費を獲得し, それぞれの課題研究を遂行した。

2020年度に獲得した研究費は次の通りである。AMED・革新的がん医療実用化研究事業「外科的がん切除後のデクスメトミジンによる鎮静に不応な重症せん妄発症を予測するバイオマーカーの開発」(代表: 上園), 科学研究費助成事業・基盤研究(C)「オピオイド製剤の耐性, 副作用発現を克服する新規 μ/δ 二量体特異的アゴニストの創製」(代表: 上園), 科学研究費助成事業・若手研究「がん悪液質で発症する心機能障害のメカニズム解明および新規治療戦略の確立」(代表: 野中美希)。また, 次の研究に分担研究者として参加した。AMED・医薬品等規制調和・評価研究事業「ヒトiPS分化細胞技術を応用した医薬品の心毒性評価法の開発と国際標準化に関する研究」(代表: 諫田泰成), 科学研究費助成事業・基盤研究(C)「リアルタイム可視化アッセイによるオピオイド受容体細胞内動態解析と新規鎮痛法の開拓」(代表: 村田寛明), 科学研究費助成事業・基盤研究(C)「難治性疼痛に対するヒト間葉系幹細胞による鎮痛作用のメカニズム解明とその臨床応用」(代表: 宮野加奈子)。

大学院生指導においては, 順天堂大学大学院医学研究科, 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科の7名の大学院生と1名の学位取得研修生の研究指導を野中美希助教とともに進めた。

「点検・評価・改善」

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」において, 「がん悪液質と脳」という題名で講義を行い, がん悪液質という全身病変に脳機能が大きく関与していることを解説した。

また, 他大学等における教育および社会貢献に関しては, 以下の活動を行った。

- ・産業医科大学医学部薬理学講義(2020年6月25日)
- ・慶應義塾大学薬学部アドバンストファーマシー講義(2020年7月15日)

- ・産業医科大学医学部薬理学講義(2020年10月30日)
- ・宮崎大学医学部看護学科新ニーズに対応する九州がんプロ養成プラン講演会(2020年11月28日)
- ・順天堂大学医学部大学院特別講義(2020年12月14日)

産学連携講座のひとつとして開設され研究活動を開始した疼痛制御研究講座であるが, 2020年度は6つの企業と共同研究を行い, また5つのアカデミア機関との共同研究を行った。研究業績は, 国際雑誌に8報採択された。

今後は, 継続となる研究課題を円滑に進めるとともに次年度以降に新しく実施する新規AMED研究課題についても研究を進めていく。具体的には, 以下の計画に沿って行う。

- ・新規鎮痛薬開発の継続
- ・せん妄研究においては, 新たに獲得したAMED・革新的がん医療実用化研究事業研究に沿って, 睡眠導入剤ラメルテオンのせん妄予防薬としてのドラッグリポジショニング研究を新たに開始する。
- ・新たに採択されたAMED・創薬基盤推進研究開発事業「がん患者のせん妄発症を予防する抑肝散, および口腔粘膜炎の早期治癒に資する半夏瀉心湯のメタボローム解析によるレスポナーバイオマーカーの開発ならびに「証」の可視化とその臨床応用」に基づき, 漢方薬の効果が科学的根拠に基づいて説明できることを実験により検証し, 漢方薬の科学的根拠に基づく臨床応用の拡大をめざす。
- ・ドラッグリポジショニング研究としてのがん悪液質改善薬の開発およびその検証を行う。

この5年で新規口内炎鎮痛薬の臨床研究を企業とともに進め, 2028年度をめどに上市をめざす。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Matsubara T, Satoh K, Homma T, Nakagaki T, Yamaguchi N, Atarashi R, Sudo Y, Uezono Y, Ishibashi D, Nishida N. Prion protein interacts with the metabotropic glutamate receptor 1 and regulates the organization of Ca^{2+} signaling. *Biochem Biophys Res Commun* 2020; 525(2): 447-54.
- 2) Horishita T, Ogata Y, Horishita R, Moriwaki K, Ueno S, Yanagihara N, Uezono Y, Yokoyama Y, Minami K. Carvacrol inhibits neuronal voltage-gated sodium channels $Na_v1.2$, $Na_v1.6$, $Na_v1.3$, $Na_v1.7$, and

Na_v1.8 expressed in *Xenopus* oocytes with different potencies. J Pharmacol Sci 2020; 142(4) : 140-7.

- 3) Masamune A, Kotani H, Sörgel FL, Chen JM, Hamada S, Sakaguchi R, Masson E, Nakano E, Kaku-ta Y, Nihori T, Funayama R, Shirota M, Hirano T, Kawamoto T, Hosokoshi A, Kume K, Unger L, Ewers M, Laumen H, Bugert P, Mori MX, Tsvilovskyy V, Weißgerber P, Kriebs U, Fecher-Trost C, Freichel M, Diakopoulos KN, Berminger A, Lesina M, Ishii K, Itoi T, Ikeura T, Okazaki K, Kaune T, Rosendahl J, Nagasaki M, Uezono Y, Algül H, Nakayama K, Matsubara Y, Aoki Y, Fêrec C, Mori Y, Witt H, Shimosegawa T. Variants that affect function of calcium channel TRPV6 are associated with early-onset chronic pancreatitis. Variants in the calcium channel TRPV6 are globally associated with non-alcoholic chronic pancreatitis. Gastroenterology 2020; 158(6) : 1626-41. e8.
- 4) Akiyama Y, Yoshimura M, Ueno H, Sanada K, Tanaka K, Sonoda S, Nishimura H, Nishimura K, Motojima Y, Saito R, Maruyama T, Hirata K, Uezono Y, Ueta Y. Peripherally administered cisplatin activates a parvocellular neuronal subtype expressing arginine vasopressin and enhanced green fluorescent protein in the paraventricular nucleus of a transgenic rat. J Physiol Sci 2020; 70(1) : 35.
- 5) Miyano K, Ohbuchi K, Sudo Y, Minami K, Yokoyama T, Yamamoto M, Uzu M, Nonaka M, Shiraishi S, Murata H, Higami T, Uezono Y. A novel method for evaluating activity of transient receptor potential channels using a cellular dielectric spectroscopy. J Pharmacol Sci 2020; 143(4) : 320-4.
- 6) Kokubun H, Takigawa C, Chihara S, Hara S, Uezono Y. Population pharmacokinetics of methadone after oral administration in Japanese patients with cancer-related pain. J Pain Palliat Care Pharmacother 2020; 34(4) : 203-10.
- 7) Mori T, Takemura Y, Arima T, Iwase Y, Narita M, Miyano K, Hamada Y, Suda Y, Matsuzawa A, Sugita K, Matsumura S, Sasaki S, Yamauchi T, Higashiyama K, Uezono Y, Yamazaki M, Kuzumaki N, Narita M. Further investigation of the rapid-onset and short-duration action of the G protein-biased μ -ligand oliceridine. Biochem Biophys Res Commun 2020; 534 : 988-94.

II. 総 説

- 1) 上園保仁, 宮野加奈子. 【がん治療と漢方II】基礎研究による漢方薬の作用機序の解明. 漢方と最新治療

2020; 29(3) : 169-76.

- 2) 上園保仁, 宮野加奈子. がん患者の疼痛緩和に対する漢方薬使用の有用性. 臨免疫・アレルギー科 2020; 74(3) : 300-6.
- 3) Miyano K, Manabe S, Komatsu A, Fujii Y, Mizobuchi Y, Uezono E, Ohshima K, Nonaka M, Kuroda Y, Fujii H, Uezono Y. The G protein signal-biased compound TRV130; structures, its site of action and clinical studies. Curr Top Med Chem 2020; 20(31) : 2822-9.
- 4) 上園保仁, 宮野加奈子. GABA_B受容体を介する細胞シグナル機構: その up-to-date. 自律神経 2021; 58(1) : 147-51.

IV. 著 書

- 1) 上園保仁. II. 各論 1. 神経作用薬の薬理作用 C. 中枢神経作用薬の薬理作用 9. 鎮痛薬. 金井好克監修, 安西尚彦, 安藤 仁, 浅井 聰編. エース薬理学. 東京: 南山堂, 2020. p.120-6.
- 2) 上園保仁. カテゴリー1 : 総論 6. がん政策と漢方の現状. 日本がんサポーターブケア学会監修, 日本がんサポーターブケア学会漢方部会編. がんサポーターブケアのための漢方活用ガイド: JASCC がん支持医療ガイドシリーズ. 東京: 南山堂, 2020. p.35-9.
- 3) 上園保仁. カテゴリー3 : 各論 (処方編) 4. 六君子湯. 日本がんサポーターブケア学会監修, 日本がんサポーターブケア学会漢方部会編. がんサポーターブケアのための漢方活用ガイド: JASCC がん支持医療ガイドシリーズ. 東京: 南山堂, 2020. p.154-60.

V. 研究費

- 1) 上園保仁. オピオイド薬剤の耐性, 副作用発現を克服する新規 μ/δ 二量体特異的アゴニストの創製. 科学研究費助成事業・基盤研究 (C). 2018~2020 年度.
- 2) 上園保仁. 外科的がん切除後のデクスメトミジンによる鎮静に不応な重症せん妄発症を予測するバイオマーカーの開発. AMED・革新的がん医療実用化研究事業. 2018~2020 年度.
- 3) 野中美希. がん悪液質で発症する心機能障害のメカニズム解明および新規治療戦略の確立. 科学研究費助成事業・若手研究. 2019~2021 年度.

VIII. その他

- 1) 小松 茜, 真鍋 星, 中山大輔, 黒田 唯, 稲田英一, 上園保仁. (ポスター) 経皮吸収性を有するオピオイド製剤開発に向けた新規鎮痛薬化合物の薬理学的特性の評価. 日本麻酔科学会第 67 回学術集会. WEB 開催, 6月.
- 2) 上園保仁, 宮野加奈子. (シンポジウム 4 : 新たな局所麻酔薬は創れるか?) 痛み神経のみを選択的に抑

- 制する新規化合物を用いた、副作用の少ないがん疼痛および術後疼痛鎮痛薬の開発。日本区域麻酔学会第7回学術集会。Web開催。8月。
- 3) 野中美希, 大島佳織, 上園保仁。(口頭) 自発運動はがん悪液質に関連する心機能障害を改善する—新規がん悪液質モデルを用いて—。第79回日本癌学会学術総会。広島, 10月。
- 4) 上園保仁。(シンポジウム1:慢性疼痛治療薬の創薬) アカデミアおよび企業発のシーズをどのように育てていくか?—創薬開発遂行に必須の「双方向性適性マッチング」。第143回日本薬理学会関東部会。オンライン開催。10月。
- 5) 宮野加奈子, 橋立智美, 人見涼露, 山本将大, 小野堅太郎, 進藤英雄, 成田 年, 上園保仁。(シンポジウム1:慢性疼痛治療薬の創薬) アカデミアシーズおよび企業シーズを元にした新規鎮痛薬開発—その事例をもとに—。第143回日本薬理学会関東部会。オンライン開催。10月。
- 6) 上園保仁。(シンポジウム9:新規鎮痛薬を創るには) アカデミア(研究所)発の創薬とその工夫。日本ペインクリニック学会第54回学術集会。Web開催。11月。
- 7) 上園保仁, 宮野加奈子, 小松 茜, 溝渕有助, 上園瑛子, 山口政広, 唐澤佑輔, 大島佳織, 黒田 唯, 野中美希。(教育講演3:オピオイド鎮痛薬の現状と未来) オピオイド創薬の新たな潮流—副作用の少ないオピオイド治療法をめざして—。第42回日本疼痛学会。Web開催。12月。
- 8) 黒田 唯, 野中美希, 小松 茜, 上園瑛子, 溝渕有助, 上園保仁, 山口敬介, 井関雅子。(口頭) エンドセリンA受容体を介した疼痛メカニズムの解明とその拮抗薬の新規鎮痛薬としての開発の可能性の検討。第42回日本疼痛学会。Web開催。12月。
- 9) 上園保仁。(シンポジウム:薬理学と看護学の新たな融合を目指して:実践的薬物治療研究の展開) 漢方研究を臨床に生かす—一人ひとりの患者さんに寄り添う医療を目指して—。第94回日本薬理学会年会。札幌。3月。
- 10) 野中美希, 上野 晋, 柿木 亮, 呉林なごみ, 村山尚, 宮野加奈子, 寺脇 潔, 櫻井 隆, 上園保仁。(口頭) がん悪液質によって起こる心機能障害は自発運動により改善する。第94回日本薬理学会年会。札幌。3月。

腎臓再生医学講座

教授：小林 英司 移植，再生医学，バイオエシックス

教育・研究概要

臓器移植の初期からドナー不足の問題を回避するために異種のドナー臓器が注目されてきた。特にブタの発生工学的技術が進歩し異種移植に有利な遺伝子操作されたブタが誕生し、non-human primates をレシピエントにした前臨床モデルでの検証が進められている。

近年では多数の遺伝子をノックアウトしたブタも開発され、強力な免疫抑制薬によるコントロールを行うことで長期生着を実現した報告がいくつか見られるようになった。しかし、ヒトで現在認可されている免疫抑制薬のみでは、ブタと non-human primates の前臨床モデルでの有効性に限界が示されている。

本講座では、再生医学的アプローチとして、ブタ胎仔腎臓にヒト由来腎前駆細胞を体外で打ち込み、そのキメラ胎仔腎臓をレシピエント体内で育てるという新しい治療の研究を腎臓・高血圧内科 横尾隆教授と共同で進めている。この方法では理論上、発育腎臓内への流入血管はホスト側となり、異種拒絶反応の最初のターゲットとなる血管内皮障害を回避できる可能性があるが、大学院生の学位研究を指導しながら、オール慈恵のメンバーでブターサル間などの前臨床モデルで研究を進めている。

2020年10月に本講座が開始されたが、先行して大日本住友製薬株式会社、バイオス株式会社等との産学連携研究として、遺伝子改変をしていない通常のブタ腎臓をドナーソースとし、カニクイザルをレシピエントとしたモデルを用い、現在臨床使用が認められている免疫抑制薬によるプロトコールでその生着度合いの比較検討を行った。本研究ではまず、新しく開発した血管付きの新生仔腎臓移植を行い、同一のレシピエントサルにブタ胎仔クロアカを移植し、発育程度や免疫反応の差異を検証した。そして、ブタ胎仔クロアカをレシピエントサルの大動脈周囲ならびに体網に移植して長期間観察し、発育程度を病理学的に経時的に観察した。

ブタ新生仔腎臓を血管付きで移植した1例は急激な全身状態の悪化で術後7日に死亡した。もう1例は、比較的状态は落ち着いていたものの、全身状態の悪化と血中血小板等の推移から、移植13日後に

血管移植したブタ腎臓の摘出と比較のクロアカのバイオプシーを目的に再開腹した。摘出された移植腎臓は移植時と比較して著明に腫大しており（重量21→124g、最大径5.2→10cm）、色調も暗赤色に変化していた。病理学的評価においても、組織はほぼ破壊されており、HE染色で多核に濃染される細胞やCD3陽性細胞が多数認められた。その一方で、同時期に回収された胎仔腎臓は糸球体、尿細管などの組織構造はほぼ保たれており、核異型やCD3陽性の細胞浸潤にも乏しかった。同サルは、再開腹の上免疫抑制薬の継続を行った。移植ブタ腎臓の摘出後の全身状態は回復に向かい、移植27日後の犠牲死日まで比較的安定していた。組織構造は移植13日後のものと同様に保たれていたが、一部にはCD3陽性細胞の浸潤が認められた。

さらにブタ胎仔腎臓のみを移植した例は、尿路吻合は約4週を目安に、組織移植後33日目に施行した。当初は尿路吻合後6週を目安に移植組織の評価を行う予定であったが、1例は吻合後に全身状態が徐々に悪化傾向に転じたため、移植50日後に移植組織摘出のうえ安楽殺を行った。もう1例は比較的全身状態が安定していたため、予定通り吻合後46日後（移植79日後）に組織回収を行った。移植33日後に大網から回収された胎仔腎臓は最大のもので長径約800 μ mだった。糸球体や尿細管などの組織構造は実験1と同様にほぼ保たれており、細胞浸潤も目立たなかった。しかし、ボーマン腔の若干の拡大を認めた。移植50日後に傍大動脈から回収された胎仔腎臓は最大のもので長径約1.5mmだった。また、移植79日後に傍大動脈から回収された胎仔腎臓は最大のもので長径約2mmだった。組織摘出前に胎仔膀胱を穿刺したが、いずれからも液体を吸引することはできず、レシピエントにインジゴカルミンを静注しても尿路への色素移行は確認できなかった。ただし、病理組織学的評価では、胎仔腎臓への細胞浸潤の程度はいずれも移植33日後と大きく変化を認めない一方で、糸球体は萎縮傾向でボーマン腔は拡大しており、水腎症の存在が示唆された。また、胎仔膀胱とレシピエントサルの尿管を吻合した胎仔腎臓については吻合部が開通していることを確認でき、胎仔膀胱内には液体貯留と思われる空洞形成を認めた。

「点検・評価・改善」

本研究は、動物倫理委員会で承認されている（承認番号：2020-055）。

さらに、サルを用いた実験は、大日本住友製薬株

式会社の研究施設内で行われ、同社の動物倫理委員会承認を受けて行われた（動物実験承認番号：AN12843, 試験番号：RD-AN12843-02, RD-AN12843-03 and RD-AN12843-04）。

本学からは、大学院生が実験に参加しているが、コロナ下での移動等についても本学への届け出等を行い、緊急時は現場での対応で移動を止めるなど、リスク管理を十分行った。

研究内容は、以下である。ブタから Non-human primates の異種腎移植において、現在承認されている免疫抑制剤のみでは免疫応答のコントロールが困難である。一方、ブタ胎仔腎臓をドナーとした場合についてはいまだ報告がない。今回、遺伝子改変を行っていないブタをドナーとしてカニタイザルをレシピエントとし新生仔腎臓を血管付きで移植したものと、胎仔腎臓を血管吻合なしで移植したものを拒絶反応の程度を比較検討した。レシピエントサルの左腎を摘出し、同部位に血管吻合を行った新生仔腎臓と胎仔腎臓を後腹膜内に移植した。免疫抑制は、現在 FDA の認可を受けた薬のみで行った。次に胎仔腎臓のみをレシピエントサルの大網や傍大動脈領域に移植し、移植組織の生着や発育を経時的サンプル採取を行い病理学的に検討した。その結果、血管吻合を伴った新生仔腎移植片は数週間で激しい拒絶反応が認められた。一方、ブタ胎仔腎臓は、同様の免疫抑制プロトコールでも拒絶を免れ、長期間発育を続けた。本研究により、ブタ-サル間の異種腎移植において胎仔腎は成熟腎と比較して免疫原性が低いことを世界で初めて検証した。

今年度は上記実験を成果について、知財部とともに特許申請を行い、さらに研究内容は、大学院生の科学論文として欧米学術誌に投稿した。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Kinoshita Y, Iwami D, Fujimura T, Kume H, Yokoo T, Kobayashi E. Techniques of orthotopic renal transplantation in pigs. One donor to two recipients via inverted grafting. *Acta Cir Bras* 2021 ; 36(2) : e360208.
- 2) Nishi K, Iwai S, Tajima K, Okano S, Sano M, Kobayashi E. Prevention of chronic rejection of marginal kidney graft by using a hydrogen gas-containing preservation solution and adequate immunosuppression in a miniature pig model. *Front Immunol* 2021 ; 11 : 626295.
- 3) Yokoo T, Yamanaka S, Kobayashi E. Xeno-regenerative medicine : a novel concept for donor kidney

fabrication. *Xenotransplantation*. 2020 ; 27(5) : e12622.

VIII. その他

- 1) 齋藤弥穂, 山中修一郎, 松井賢治, 松本直人, 高村毅, 藤本俊成, 田尻進, 松本啓, 横尾隆, 小林英司. (口頭) 異種胎仔臓器発生シグナルを利用したネフロンと腎間質の同時再生. 第23回日本異種移植研究会. 京都, 2月. (オンライン開催)

エクソソーム創薬研究講座

講師：藤田 雄 創薬開発，呼吸器内科学

教育・研究概要

エクソソーム創薬研究講座は，2020年10月に発足した。“エクソソーム”とは，全ての細胞が分泌するナノレベルの小胞顆粒であり，長い間，細胞が分泌するゴミとして考えられてきた。しかし，このエクソソームがRNA，DNAやタンパク質などの遺伝情報を体内の細胞間で送受することで，生命の恒常性維持やさらには病気の進行にも関与している事実が浮き彫りになり，この研究分野が世界中で加速している。エクソソームを介した遺伝情報の受け渡しは，細胞レベルを超え，近年では母乳を介して母から子へ，日常の食事や飲み物，感染した細菌やウイルスからの送受が明らかになり，まさに種を超えた新しいサイエンスが日々報告されている。エクソソームを介した細胞間コミュニケーションの理解は，疾患の病態機序，バイオマーカー開発，そしてここ数年で治療薬応用へとシームレスな研究が展開されている。本講座では，エクソソームを用いた創薬開発を中心として，それを分泌する細胞自身を分子細胞学的に解析を行うことや，エクソソームやmicroRNAを用いた体液診断などを軸とした新しいトランスレーショナル研究を目標としている。

I. エクソソーム医薬品開発

講座発足時より，本研究を講座の主たる研究テーマとしてエクソソーム医薬品の開発を進めている。呼吸器内科および国内アカデミアとの研究において，肺から分泌されるエクソソームの集団が，いわゆる“善玉エクソソーム”として働き，肺疾患における治療薬としての有効性がある研究結果が得られた。その対象疾患は，様々な難治性呼吸器疾患への効果が期待されている。このエクソソームの効果は，複数の内包物が重要であり，それらが様々なシグナルの抑制によりマルチターゲットな効果を誘導することが判明している。エクソソームを用いた医薬品の創薬研究は，これまで国内で先行例がない新規モダリティである。そこで，細胞からどのように回収するのか，品質の均一性をどのように担保するのか，また様々な複合物を内包する薬剤の規格をどのようにするのか，実用化に至るまでに様々な課題がある。

我々は，産学連携でこの医薬品の製造工程および品質管理・規格化を進めている。細胞の供給体制の

構築，エクソソーム濃縮器開発に関して複数の企業とともに開発を行った。また製造したエクソソーム医薬品の品質管理・規格に関して国内外の学会やPMDA，厚生省と連携を行いその具体的な提言をまとめている。エクソソーム医薬品を製造する連携企業の製造システムおよびGMP施設は構築が完了している。最終的には，エクソソーム医薬品による医師主導治験を本学附属病院にて実施することを目標とする。本研究は，この他にも国内の様々な企業と共同研究で，エクソソームの製剤化技術開発，さらなる細胞供給体制の構築などの連携を行なっている。これらの研究課題はAMEDからの支援も受け，国，アカデミア，各企業の産学官が連携することで，日本で初めてとなるエクソソーム医薬品の開発に取り組んでいる。現在，さらなる基礎研究の知見を蓄積しており，これらのエクソソーム医薬品製造基盤を用いて，呼吸器疾患だけでなく，アレルギー疾患，自己免疫疾患，また悪性腫瘍などの全身病態にも効果が期待できる創薬の開発など，本学の各診療科や講座と連携を行い，日本で初めての“エクソソームメディスン”の創出を目指している。

II. エクソソームを用いた liquid biopsy

エクソソームは，脂質二重膜に囲われ体液中でも安定的に存在する。さらにRNA，DNAやタンパク質などの遺伝情報を内包しており，これらは細胞や体内の状況を反映することが知られている。つまり，これらを検出することは疾患の診断や病勢評価に使用することができ，エクソソームの体液診断への臨床応用が世界中で加速している。大学病院としての個性を生かし，多様ながん種における診断や特に免疫チェックポイント阻害剤における効果予測バイオマーカー研究を行っている。本学の各診療科(呼吸器内科，呼吸器外科，泌尿器科など)および共同研究先と連携し，すでにグローバル製薬企業2社と大型の共同研究を開始し，エクソソームの発現プロファイルを評価することによる薬剤効果予測や有害事象の発症との相関解析を行っている。さらに，deep-learningに優れた企業との連携で，血中アナライトに関する機械学習を用いたモデル構築により，非常に高い精度で薬剤効果予測を可能とし，特許出願した。また別のベンチャー企業とともに，血液以外の様々な体液を用いた解析を本学の複数の診療科と連携した橋渡し研究を行っており，着実に結果が得られている。2020年度の特筆すべき点としては，感染症科，呼吸器内科との連携によりCOVID-19の早期重症化予測エクソソームバイオマーカーを同

定し、本学のプレスリリースを行った。今後とも各診療科と積極的な連携を行い、診断研究を進めていく。

Ⅲ. 線維化・老化・炎症に関する基礎的研究

トランスレーショナルリサーチにおいて基礎研究により新たなシーズを探索し続けることは最も重要な点だと考えている。呼吸器疾患を軸として様々な疾患における線維化、老化および炎症病態を中心とした基礎研究をおこなっている。2019年度より国立がん研究センター研究所との共同研究でシングルセルレベルでの発現解析技術、single cell transcriptome 解析をすすめ、線維化や老化病態における新しい細胞不均一性に関する成果を上げている。さらに、慢性疾患の凍結切片を用いた空間的 transcriptome 解析により、慢性・難治性疾患がなぜ起こるのか、その時空間における新たな解析を行うことにより病態の発症における分子細胞学的な解析をシングルセルレベルで行っている。さらにアカデミアとの共同研究にて、Hippo 経路を介した線維化分子機序の解明を行っており、CRISPER-Cas9 によるゲノム編集を導入し、conditional KO マウスを用いた解析を進める計画でいる。また、学内連携に関しても、これまで複数科との基礎共同研究を行ってきた。さまざまな疾患への治療的効果が期待できる間葉系幹細胞由来エクソソームを用いた治療法を展開していく。これらの成果は、将来的に新しい診断および治療薬シーズとして、トランスレーショナルリサーチに繋げていくことを目標とする。

「点検・評価・改善」

本講座の目標は、エクソソームを中心とした診断から治療薬開発までのトランスレーショナルリサーチを本学で推進していくことである。これらの取り組みは、本年度もいくつかのメディアや、学会、研究会において発表する機会が与えられ、また国の大型研究費の獲得に至った。現状の大きな課題は、エクソソーム医薬品の製造に関してであるが、新しい医薬品を作り上げていくプロセスには非常に多くの労力が必要であり、産学官連携による総力でこの課題に取り組んでいく必要がある。特に伴走する様々な企業との連携や、AMED 橋渡しプログラムにてサポート頂いている慶應義塾大学臨床研究推進センター ARO とともに、PMDA との対面助言や医薬品製造に関する CMC の取りまとめを行ない、早期に非臨床安全性試験を終了することを目標とする。また、基礎研究や臨床サンプルを用いた体液診断研究

を通じて、学内の診療科との橋渡しを行い、本学のより一層の研究力向上に寄与するように連携を進めていく。

研究業績

I. 原著論文

- 1) [Ichikawa A](#), [Fujita Y](#), [Hosaka Y](#), [Kadota T](#), [Ito A](#), [Yagishita S](#), [Watanabe N](#), [Fujimoto S](#), [Kawamoto H](#), [Saito N](#), [Yoshida M](#), [Hashimoto M](#), [Minagawa S](#), [Hara H](#), [Motoi N](#), [Yamamoto Y](#), [Ochiya T](#), [Araya J](#), [Kuwanano K](#). Chaperon-mediated autophagy receptor modulates tumor growth and chemoresistance in non-small cell lung cancer. *Cancer Sci* 2020; 111(11): 4154-65.
- 2) [Kadota T](#), [Yoshioka Y](#), [Fujita Y](#), [Araya J](#), [Minagawa S](#), [Hara H](#), [Miyamoto A](#), [Suzuki S](#), [Fujimori S](#), [Kohno T](#), [Fujii T](#), [Kishi K](#), [Kuwanano K](#), [Ochiya T](#). Extracellular vesicles from fibroblasts induce epithelial-cell senescence in pulmonary fibrosis. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2020; 63(5): 623-36.
- 3) [Hosaka Y](#), [Araya J](#), [Fujita Y](#), [Kadota T](#), [Tsubouchi K](#), [Yoshida M](#), [Minagawa S](#), [Hara H](#), [Kawamoto H](#), [Watanabe N](#), [Ito A](#), [Ichikawa A](#), [Saito N](#), [Okuda K](#), [Watanabe J](#), [Takekoshi D](#), [Utsumi H](#), [Hashimoto M](#), [Wakui H](#), [Ito S](#), [Numata T](#), [Mori S](#), [Matsudaira H](#), [Hirano J](#), [Ohtsuka T](#), [Nakayama K](#), [Kuwanano K](#). Chaperon-mediated autophagay suppresses apoptosis via regulation of the unfolded protein response during chronic obstructive pulmonary disease pathogenesis. *J Immunol* 2020; 205(5): 1256-67.
- 4) [Utsumi H](#), [Araya J](#), [Okuda K](#), [Watanabe J](#), [Takekoshi D](#), [Fujita Y](#), [Hashimoto M](#), [Wakui H](#), [Minagawa S](#), [Numata T](#), [Hara H](#), [Kuwanano K](#). Successful treatment of steroid-refractory immune checkpoint inhibitor-related pneumonitis with triple combination therapy: a case report. *Cancer Immunol Immunother* 2020; 69(10): 2033-9.
- 5) [Li Y](#), [Elmén L](#), [Segota I](#), [Xian Y](#), [Tinoco R](#), [Feng Y](#), [Fujita Y](#), [Segura Muñoz RR](#), [Schmaltz R](#), [Bradley LM](#), [Ramer-Tait A](#), [Zarecki R](#), [Long T](#), [Peterson SN](#), [Ronai ZA](#). Prebiotic-induced anti-tumor immunity attenuates tumor growth. *Cell Rep* 2020; 30(6): 1573-1766. e6.

II. 総 説

- 1) [Fujimoto S](#), [Fujita Y](#), [Kadota T](#), [Araya J](#), [Kuwanano K](#). Intercellular communication by vascular endothelial cell-derived extracellular vesicles and their microR-

NAs in respiratory diseases. *Front Mol Biosci* 2021; 7: 619697.

- 2) 荒屋 潤, 藤田 雄, 桑野和善. 肺線維症のバイオマーカー. *呼吸器内科* 2020; 38(6): 540-6.
- 3) 藤田 雄, 門田 宰. 【がんバイオマーカーの探求】エクソソームによるがん診断法の開発. *Pharma Med* 2020; 38(7): 25-8.

V. 研究費

- 1) 藤田 雄. COVID-19 重症肺炎・ARDS に対する吸入エクソソーム医薬品製造および実用化. AMED・新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業（新型コロナウイルス感染症（COVID-19）に対する治療薬開発）. 2020 年度.
- 2) 藤田 雄. 老化細胞由来エクソソームによる肺がん微小環境制御機構の解明. 科学研究費助成事業・若手研究. 2019～2020 年度.

VIII. その他

- 1) Kadota T, Fujita Y, Araya J, Watanabe N, Fujimoto S, Kawamoto H, Minagawa S, Hara H, Ohtsuka T, Yamamoto Y, Kuwano K, Ochiya T. Human bronchial epithelial cell-derived extracellular vesicle therapy for pulmonary fibrosis via inhibition of TGF- β -WNT crosstalk. *bioRxiv* 2020; doi: 10.1101/2020.10.22.349761.
- 2) 藤田 雄. (シンポジウム 3 : リキッドバイオプシーで新型コロナウイルス対策に挑む) エクソソームおよび循環 RNA を用いた COVID-19 早期重症化予測. 第 5 回 Liquid Biopsy 研究会. WEB 特設会場, 1 月.
- 3) 藤田 雄, 門田 宰, 荒屋 潤, 落谷孝広, 桑野和善. (若手シンポジウム : 呼吸器疾患の克服に向けて 2 : 肺線維化の新展開) 肺線維化に対する気道上皮細胞由来エクソソームを用いた新規治療戦略. 第 60 回日本呼吸器学会学術講演会. 神戸, 9 月. (WEB 開催)
- 4) Fujita Y. Pre-clinical study on extracellular vesicle therapy against lung fibrosis and ARDS models. ISEV (International Society for Extracellular Vesicles) WebEVTalk series. Web, May.

国領校

生物学研究室

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

生物学研究室は、医学科コース生命基礎科学の3ユニット「細胞の生物学」(年間25コマ, 高田担当), 「生命基礎科学実習・生物系」(52時間, 高田・平塚担当), 「自然科学入門演習・生物分野」(前期12コマ, 平塚担当)と看護学科教養教育科目の2科目「自然科学総論・生物学」(前期10コマ, 高田・平塚担当), 「生物学実験」(30時間, 高田・平塚担当)を受け持った。このうち、医学科1年生114名全員対象の科目は「細胞の生物学」と「生命基礎科学実習・生物系」, 看護学科1年生60名全員対象の科目は「自然科学総論・生物学」であり、医学科の「自然科学入門演習・生物分野」は入試時に生物学を選択しなかった87名が、看護学科の「生物学実験」は選択希望者の28名が履修した。

新型コロナウイルスの感染拡大によって年度当初から対面授業が中止されたため、上記の講義および演習科目は、すべてMoodleを基盤とするeラーニングのオンデマンド授業に移行した。具体的には各コマの授業内容を理解させるため、PowerPointスライドを解説した音声付き動画と資料PDFを作成して毎週配信し、受講生は自宅などインターネット環境のある学外でこれを受講した。また、1~2週間の期限付きで課題を課し、この提出を出席とした。評価に関しては、前期科目の「自然科学入門演習・生物分野」と「自然科学総論・生物学」および「細胞の生物学」の前期分は、座席の前後左右に適切な距離を確保した室内で定期試験を実施したが、後期は感染拡大により、登校での試験実施が見送られた。そのため、「細胞の生物学」の後期分は提出課題にもとづいて成績評価した。医学科の実習科目「生命基礎科学実習・生物系」は本来前期にするカリキュラムであるが、登校不許可のため、状況の好転を期待して後期に延期し、ソーシャルディスタンスなどの感染防御に配慮した実習環境の準備に取り組んだ。

その結果、教員2名が生物実習室(学生実験室116)と化学実習室(学生実験室521)の2手に分かれ、各々独立した実習を後期の前半と後半の“月・木曜日の週2回、のべ4回”繰り返すこととし、内容を再構成した。また、同時進行の物理系実習と組み合わせるため、学生全体を4グループに分けてローテーションを組んだ。看護学科の「生物学実験」は後期の水曜日の実習科目であるため、医学科と同様の感染対策を講じて実施した。

コース総合教育のユニット「教養ゼミ」では、新潟大学関係者との協議によって夏季集中科目「海産生物の臨海実習」を中止とした。また、同ユニットの科目「生命を観ること探ること」(13コマ)も後期のスケジュールが過密となるため、開講を断念した。

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)

ヒストンH4のK20メチル化を触媒するメチル基転移酵素SETD8は、細胞周期の進行、転写調節、DNA損傷に対する応答等の現象に関与し、ヒト線維芽細胞において抗老化作用を有することが知られている。一方、細胞内タンパク質の恒常性(プロテオスタシス)に関与するユビキチン-プロテアソーム系やオートファジー系は細胞老化に伴って機能が低下する。そこで我々は、ヒト表皮角化細胞由来HaCaT細胞とSETD8阻害剤UNC0379を用いた実験系で両現象の関係を解析し、細胞老化様現象が誘導される10 μ M阻害剤曝露によって細胞内ポリユビキチン量が有意に増加する現象を見出している。今回、同様の実験系を用いて、細胞内のプロテアソーム活性(基質suc-Leu-Leu-Val-Tyr-MCA)を測定したところ、10 μ M阻害剤曝露によって同活性は有意に減少した。本実験系は細胞老化およびプロテオスタシスの関係を解明する上で有用であると考えている。

2. 新型コロナウイルス検出試薬キットの検討(高田)

年度当初、新型コロナウイルス感染症の急速な拡大に伴い、第三病院では院内感染などで直面する多数検体の迅速処理に対応した院内検査の導入が緊急課題とされていた。生物学研究室には第三病院・国

領校地区で唯一のリアルタイム PCR 装置 (LightCycler96, Roche) が設置されているため、問題解決にあたる中田浩二教授 (臨床検査医学講座・中央検査部) を中心とするグループに参加し、新規に開発された研究用検査試薬「2019 新型コロナウイルス検出試薬キット (島津製作所)」の性能を検証した。通常の RT-PCR 法による同ウイルスの検出では、まず検体から RNA を精製する必要があるが、当該キットはこの工程を不要とした省力迅速化を特徴とする。検体 (鼻咽頭スワブまたは唾液) および RNA 標準品を添用いて分析したところ、25 コピー/テストの検出感度を確認したため、補助的診断法として有用と結論し、非常時に使用する体制を確立した。その後、院内および学内での感染対策が進むとともに 2020 年 9 月には TRC 法 (東ソー) による同ウイルス検査が中央検査部に導入されたため、上記キットによるバックアップ体制は解除された。

3. スギ花粉症の発症に関わる花粉内アジュバントと受容体の解明 (平塚)

現在、東京都では 2 人に 1 人がスギ花粉症に悩まされており、スギのアレルゲンタンパク質に対する解析が多くなされている。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。本研究ではスギ花粉に含まれる β -1, 3-D-glucan (BG) の免疫賦活作用について解析を行い、スギ花粉の BG はデクチン-1 に作用して免疫を活性化し、花粉アレルゲンに対する IgE 抗体産生を促進すること、つまりスギ花粉中のアジュバントの正体が BG であることを明らかにした (東京薬科大学との共同研究)。

「点検・評価・改善」

1. 教育

遠隔授業においては概ね対面授業のスケジュールに沿って教材を作成・配信した。「細胞の生物学」では動画と教科書の活用で書き込み式の資料を完成させる方式を採用し、「自然科学入門演習・生物分野」では動画の内容を簡潔にして国領校紹介などの楽しませる要素を加えた。これらの授業に対する学生アンケートでは「わかりやすい」など肯定的な意見が寄せられたが、「細胞の生物学」(前期)の動画は長いとの指摘も受けた。確認したところ前期 13 回の動画の半数が 1 時間以上 (平均 90 分) のため、後期はスライド数を見直して 1 時間以内に抑えた。校舎内で実施した前期の定期試験の再試験率 (再試験対象者数/受講者数) を昨年度と比較したところ、「細胞の生物学」では増加傾向 (16 → 20 %) を示し、

「自然科学入門演習・生物分野」では顕著に減少 (17 → 0 %) した。一方、登校での試験が見送られた後期「細胞の生物学」の成績評価では「総数 3,000 以上の提出課題の点数化に相当な労力を要すること」や「前期と同様の試験実施を見込んで課題に注力しなかった学生からの不満」などの問題点を認識した。実用的なオンライン試験法の確立が望まれる。「自然科学総論・生物学」の再試験率は昨年度よりも低下 (13 → 7 %) した。また、生物再試験対象者全員が 3 科目全体の評価では合格点に達したため、再試の実施を見送った。

後期に移行した「生命基礎科学実習・生物系」は、例年なら生物実習室に 56 名を収容するところ、感染対策で 28 名が上限となったため、残り 28 名の受け入れ先として化学実習室を借りた。化学実習室は視聴覚設備を欠くため、教育センターの協力で大学保管のモニターを移設して環境を整備した。また、各種実験機器や常設の設備を必要とする PCR 実験やラットの解剖は生物実習室に、光学顕微鏡を使った体細胞分裂・減数分裂、動物組織の形態の観察は化学実習室に振り分け、4 分割グループのローテーションで回した。各実習では、鈴木英明准教授 (医学教育研究室)、小黑明広講師 (分子生物学講座)、木村直史客員教授を指導教員に迎え、現場での質疑応答などに協力いただいた。感染対策で新たに必要となった個々の学生専用の顕微鏡観察プレパラート教材は、解剖学講座の岡部正隆教授、橋本尚詞教授、大木静香研究技術員および法医学講座の中川裕士研究技術員の協力によって作製した。看護学科の「生物学実験」は、感染防御が困難な実習「マウスの行動解析」を「微生物の制御：殺菌・消毒の分析」に変更の上、定員 28 名の生物実習室で行った。現場での指導と質疑応答では深井喜代子教授 (基礎看護学) の協力を得た。実習科目全般に関しては、例年以上に真面目に取り組む学生が多く、低密度で良好な実習環境と対面での学びを重視にする学生の意識がよい影響を与えたと思われる。近年、懸念されていた実習レポートの質は、新たに導入したピアレビュー型の書き方指導で改善の傾向を認めた。

2. 研究

1) ポリユビキチン量を指標とした細胞老化の解析 (高田)

本年度の研究目標は、科学研究費助成事業・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」の進展であったが、新型コロナウイルスへの対応に伴う責務 (教育、入試など) の急激な増加により、予定していた実験はすべて中

止に追い込まれた。ユニット「医学研究」として当該研究の推進に関与していた清水秀将（医学科6年生）も自宅待機を余儀なくされ、過去の結果を生化学会大会でオンライン発表するに留まった。公的研究費を受給した研究者の責任として、研究再開に向けた環境整備が喫緊の課題である。

2) スギ花粉症の発症に関わる花粉内アジュバントと受容体の解明（平塚）

Allergology Internationalに掲載され、Editor's choice記事として紹介された当該研究において、平塚はスギの花粉内アジュバントであるBGが花粉外壁に局在することを免疫蛍光染色法および免疫電子顕微鏡法により明らかにした。BGはスギ以外の花粉においても花粉症に関するアジュバントとして働いている可能性があるため、今後、ヒノキやブタクサなどの花粉についてBGの花粉内分布を解析する予定である。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Kanno T, Adachi Y, Ohashi-Doi K, Matsuhara H, Hiratsuka R, Ishibashi K, Yamanaka D, Ohno N. Latent 1,3- β -D-glucan acts as an adjuvant for allergen-specific IgE production induced by Japanese cedar pollen exposure. Allergol Int 2021; 70(1): 105-13.

V. 研究費

- 1) 高田耕司. 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. 科学研究費助成事業・基盤研究(C). 2019～2021年度.

VIII. その他

- 1) 清水秀将, 平河多恵, 松浦知和, 高田耕司. SETD8阻害によるHaCaT細胞の細胞老化様現象の解析. 第93回日本生化学会大会. Web開催, 9月.
- 2) 和田 勝著, 高田耕司編集協力. 基礎から学ぶ生物学・分子生物学. 第4版. 東京: 羊土社, 2020.
- 3) 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61回大会. WEB開催, 10月. [日本花粉学会大会講演要旨集2020; 61回: 50]
- 4) 平塚理恵, 小黒明広, 木村直史. (ポスター) ヒポクラテスの木のなぞ-慈恵のスズカケノキの由来を探る-. 第137回成医会総会. 東京, 10月.
- 5) 平塚理恵. スギ花粉症の発症に関わる花粉内アジュバントと受容体の解明. The JIKEI 2021; 35: 17-8.

物理学研究室

教授：植田 毅 物性理論，計算物理学

講師：加園 克己 統計物理学

教育・研究概要

I. 教育

近年，AI，術前コンピュータシミュレーション等の発展，導入に伴い，それを理解するSTEMの知識，能力をもつ医学者，生物医学工学者の需要が加速度的に増加しており，医学前教育におけるSTEM教育の重要性が増している。物理学研究室では，専門課程，医療現場，医科学研究の現場で直面する現象や手技の理由を自然に考え，理解できる科学的知識を，医学を志す学生に必要な科学的一般教養と位置づけ，2年次以降の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，STEM教科を統合的に教えるカリキュラムへ，国際的変革に先行して転換してきた。

1. コース生命基礎科学のユニット「生命の物理学」では，米国の多くの大学が医学部入学志願者に課すMCAT試験で要求される実用的な物理の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事例を紹介している。

2. コース生命基礎科学のユニット「生命基礎科学実習」（物理系）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，講義の内容に沿った実験テーマを導入し，実験の原理，測定が理解できるよう，既成の実験器具ではなく，独自に実験方法，器具を開発することにより医療に関連した実習となるよう工夫している。特に，近年の医療現場における急速なAIの導入を鑑み，講義，実習双方で情報関連科目の講義との連携をとり，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。

3. 情報リテラシーの講義も担っているが，今年度からSociety 5.0を意識した，AIを理解し，利用できる人材を育てるためのカリキュラムに変更した。

II. 研究

1. 超音波脳刺激のためのアダプティブ・フォノンニック・レンズの開発

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。頭部を水と同じような特性の物質で覆い，頭部外に配置するクロスバースイッチにより適時的に最適な場所に気泡を発生させることにより，アダプティブな音響レンズを実現できることを示した。音響ホログラフィーを用いて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。フレネ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ンニック結晶におけるフォトン・フォノン相互作用

1次元フォトン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研究している。高調波の発生のみならず，入射光の増幅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. Q状態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

強磁性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改善する。

「点検・評価・改善」

1. 教育

1) コース生命基礎科学のユニット「生命基礎科学実習」(物理系)は、コロナ禍ではあるが通常通り、10テーマの実験を、3つの部屋に分散して行うこととした。10テーマの内、7つのテーマはコンパクトな実験器具で通常の机の上でも実施できるように設計していたことが幸いした。これは、濃厚接触者となり、帰宅待機となった学生に対し、実験器具を宅配便により自宅に送り、自宅で実験し、レポートを提出させる対応に功を奏した。また、ものやり取りを減らす目的で、予習レポート、実験レポート全てをPDFファイルとしてeラーニングシステムにアップロードすることとした。これにより、レポートの提出遅れ、未提出が前年度に比較し、極めて少なくなり、また、レポートの管理がしやすく、未提出者の管理も容易になった。実験テーマ7のコンピュータ・シミュレーションは、登校回数を減らす目的で、Wolfram Cloudを用いて、基本的に登校せず、自宅で実行することとした。キー入力に不慣れた学生も自宅で時間のある時に実習できるようになり、理解も進んだように感じられる。しかし、応用的なシミュレーションについては、戸惑いを覚えた学生も見られたことから、今年度は使い方に慣れるまでの予習レポートを自宅で、薬理学、伝染病のシミュレーションは各自PCを持参し、Wi-Fiに接続し、大学での実習と変更する予定である。

2) コース生命の基礎科学のユニット「生命の物理学」は入試で物理を選択した学生向け、物理を選択しなかった学生向けの講義を平行開講している。物理選択者向け講義は全て動画配信による講義とした。動画には理解の助けとなるよう、教科書の練習問題とは異なる、MCATに基づく例題を多く盛り込み、すべての講義でレポート課題を課し、締め切り後解答を公開した。拡散現象、特に、生命活動に欠かせない膜を通した拡散を詳しく解説する内容を盛り込んだ。

第1回のガイダンスは非物理選択者クラスとも同一の内容とし、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、臨床での応用例などビデオ、論文などを用いた動画を作成した。

3) 新たな情報リテラシーのカリキュラムのために、これまで、生命の物理学の中で用いていた、AIの能力の現状、実社会でのAIの応用、医療への応用についてのビデオを用いた講義動画を作成した。

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

頭部を水に近い特性を持つ物質で囲むことにより、その中に空気の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。この成果をMetamaterials'2020 (New York, オンライン開催)において論文発表した。

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。この結果を第25回計算工学講演会論文集に発表した。

3) 誘電率が時空間的に変動するフォトン結晶におけるフォトン・フォノン相互作用

フォトン結晶を構成する有限の厚みの誘電体板の誘電率の時間、空間変動を摂動として、透過特性を求め、増幅が起こることを見出した。その成果をMetamaterials'2020 (New York, オンライン開催)において論文発表した。

4) 電磁波の制御とフォノンニック構造の最適化設計

ルリビタキの羽枝断面の構造を測定データに基づき、中心から3方に放射状に延びるピラーを持つ円筒構造に、ランダムに配置する空気孔を導入したモデルを構築し、その反射特性からルリビタキの羽枝の呈する青色はランダムな散乱と吸収によるチンダブルーであることを解明した。この成果はFormaに掲載された。

5) Q状態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

マルチグリッド法は、従来の単独クラスター法に比べ、総合的な計算時間の点でまだ有利ではない。シミュレーションアルゴリズムの改良が必要である。

研究業績

I. 原著論文

1) Ueta T, Fujii G, Morimoto G. Full-model finite-element analysis for structural color of *Tarsiger cyanu-*

rus's feather barbs. *Forma* 2020 ; 35(1) : 21-6.

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 70 回 (第 46 回). 2020. <https://www.jemca.or.jp/e-learning/>

V. 研究費

- 1) 植田 毅. アダプティブ・フォノンニック・メタ構造を用いた超音波収束システムの基礎設計. 科学研究費助成事業・基盤研究 (C). 2018~2020 年度.
- 2) 植田 毅. 誘電率が調和的に時間振動する 1 次元フォトニック結晶の光学特性解析. 東京慈恵会医科大学国領校研究助成費. 2020 年度

VIII. その他

- 1) Ueta T. Amplification of light within a one-dimensional photonic crystal with harmonically oscillating dielectric constant of each layer. *Metamaterials'2020* (The 14th International Congress on Artificial Materials for Novel Wave Phenomena). New York, Sept. (Online) [2020 Fourteenth International Congress on Artificial Materials for Novel Wave Phenomena (Metamaterials 2020) 2020 ; 15-7]
- 2) Itoga H, Ueta T. Fundamental design of multi-layer fresnel zone plates as ultrasonic lens for transcranial treatment. *Metamaterials'2020* (The 14th International Congress on Artificial Materials for Novel Wave Phenomena). New York, Sept. (Online) [2020 Fourteenth International Congress on Artificial Materials for Novel Wave Phenomena (Metamaterials 2020) ; 2020 : 30-2]
- 3) 植田 毅. 点状散乱体の配置の最適化によるフネレルレンズ設計. 第 25 回計算工学講演会. 北九州, 6 月. [第 25 回計算工学講演会論文集 2020 ; 25 : C-10-04]

化学研究室

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. オンデマンド型 e-ラーニング化学教育教材の開発

本年度は、全面的な遠隔授業化のため、コース生命基礎科学の講義ユニット「生体分子の化学」もオンデマンド遠隔授業で行った。教材作成が急がれ、教育センターからは Microsoft 社製 PowerPoint を用いた動画制作が推奨されたが、許容されるファイル容量が小さく、学生の通信環境の懸念もあった。さらに、PowerPoint 動画では精緻な分子構造式の解像度も低下する傾向であったため、動画形式の無駄なオーバーヘッド容量を排することが可能な、Web 形式での配信のための新たな教材の開発を行った。

II. 水車型構造を持つパラジウム 2 核錯体の触媒的エナント選択的回転異性化

有機分子の回転制御は、将来のボトムアップ型手法による分子機械開拓の観点から重要である。芳香環を含む 2 枚の対面平面部位を有する有機分子の回転は、一般に外部因子に依存しない制御不能な挙動であることが示されてきた。本研究では、回転可能な金属配位平面を有する環状二核パラジウム錯体を用い、この分子の回転速度および回転方向を外部因子によって制御する新しい手法の開発を行った。2 枚のパラジウム配位平面の向きにより規定される異性体 (syn 体と anti 体) が存在する本錯体は、溶液中において、スパーサーの配位原子と中心金属を軸とした配位平面の回転に基づく syn-anti 間の異性化を起こす。ヘプタメチレンスパーサーを持つ錯体の syn 体から anti 体への回転異性化の速度は、低極性溶媒中よりも高極性溶媒中で速まることがわかった。さらに、低極性溶媒中では、カルボン酸の存在下で異性化速度の加速効果が見られた。各温度における反応速度を求め、熱力学的パラメータの算出を行ったところ、T 字型遷移状態の溶媒和の程度が反応速度に関与し、いずれの溶媒においても同一の機構で進行することが判明した。光学活性なビス (ベンゾイル) 酒石酸触媒を用いることで、メソ体である syn 体から、光学活性な anti 体への不斉回転異性化が行えることが明らかとなった。本系は、水車型分

子の羽根部分に平面パラジウム錯体を用いることで、これまでの単純有機分子ではできなかった水車型分子の回転速度制御およびエナント面選択回転を初めて行なった例となる。

「点検・評価・改善」

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、今年度は、オリジナルの教科書を作成して用いた。また、新型コロナウイルス感染防止の観点から、年間を通じて、すべて e-ラーニングのシステムを用いたオンデマンド型の遠隔授業で行った。毎回の授業ごとに課題を課し、フィードバックを繰り返すことで、学生の理解度の向上を促した。開発した、Web 形式教材では、学生の理解には例年の通常授業以上の効果が見られたが、Google Chrome のバグを含めていくつかの不備があり、学生からの要望もあった。不備な点を改良する。

ユニット「生命基礎科学実習 (化学系)」は、前学期開講の実験科目であるが、今年度は、学生のキャンパス内への立ち入りを完全に制限した時期と重なった。そこで、実習科目でありながら、急速すべて遠隔授業で行うこととなった。オンデマンドで実験動画を配信し、実験操作や分析をバーチャル実験で行うことで、実験計画からレポートの作成までの一連の流れを教育した。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

水車型構造を持つパラジウム 2 核錯体を用いることで、溶液中での回転異性化挙動の制御に成功した。本成果は、パラジウムを含む遷移金属錯体を回転体に用いることで、従来の有機分子では行えなかった、水車型分子の不斉回転異性化にはじめて成功したものであり、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

V. 研究費

- 1) 小宮成義, 次世代発光素子のための固体青色燐光性を有する渡環型白金錯体の開発. 科学研究費助成事業・基盤研究 (C). 2019~2022 年度.

VIII. その他

- 1) 三浦善大, 片倉直樹, 川守田創一郎, 小宮成義, 直田 健. (口頭) コの字型構造を有する trans-ビス [o-(イミノメチル) フェニルスルフィナト] 白金 (II) 錯体の構造とフリッピング運動制御. 日本化学会第 101 春季年会 (2021). オンライン開催, 3 月. [日本化学会第 101 春季年会 (2021) 講演予稿集 2021; A13-2pm-12]

社会科学研究室

教授：小澤 隆一 憲法学

教育・研究概要

I. 現代日本の憲法状況

現代日本の憲法状況全般を視野に入れつつ、特に平和主義、議会制民主主義、財政議会主義、表現の自由、司法制度、地方自治をめぐる問題について研究をすすめてきた。

II. 市民性涵養のための教養教育の研究

日本学術会議法学委員会内に設置された「市民性」涵養のための法学教育システム構築分科会への参画を通じて、この問題について主として医療関係学部における法学教育に関して検討している。

〔点検・評価・改善〕

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、さらに研究を重ねて著書等にまとめていきたい。

研究業績

I. 原著論文

- 1) 小沢隆一. 日本国憲法と新型コロナウイルス問題：感染症拡大の緊急事態と憲法. 法学館憲法研究所報 2021 : 23 : 2-18.

人文科学研究室

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、その思考にもとづき行為する独立した存在であるとのイメージがそれである。

現代哲学において、自我のこのイメージは様々な立場から批判されてきた。そのひとつ、相互主観主義的アプローチはデカルトの説くような孤立した主体としてのコギトを批判し、自我が主体となり、エゴは相互主観的な関係性の中においてのみ主体でありうると説く。他者の承認をとおしてひとはじめて主体となり主体であり続けることができるのである。ドナルド・ウィニコットの諸研究は、自我の初発の段階において赤ん坊と母親の関係がいかに重要かを明らかにしている。またジョージ・ハーバート・ミードは自我の発達を「他者の理想的役割取得」と捉える。この発達のゴールが、デカルトのイメージしたような、普遍的立場から思考することのできる自我である。

II. アウシュヴィッツの経験に学ぶ

アウシュヴィッツ強制収容所の「非人間的」状況は、別の観点から「人間的」であるために必要とされる諸要素を示している。フランクルによるアウシュヴィッツの体験記から、日常生活においては無意識におかれながらやはり本質的な「人間の条件」について教えられる。

「点検・評価・改善」

教育においては、デカルト的自我の発達過程をウィニコット、ミードにより考察したうえで、フランクル『夜と霧』から人間らしさをつくる諸要素について考察した。

日本語教育研究室

教授：野呂幾久子 コミュニケーション

I. 教育

コース総合教育のユニット「日本語表現法」の授業（医学科・看護学科共修）では、「論理的なコミュニケーションの力（レポート，プレゼンテーション）」と「他者の尊厳を大切にするコミュニケーションの力（自分を知る，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・改善」

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。成果は「日本サイコセラピー・薬物療法学会雑誌」に原著論文として掲載された。

研究業績

I. 原著論文

- 1) 野呂幾久子，川野雅資. RIAS を援用したサイコセラピー終結場面の振り返りの会話の分析. 日サイコセラピー・薬物療法誌 2020；20(1)：27-36.
- 2) 石川ひろの，高永 茂，川島理恵，野呂幾久子，藤森麻衣子. 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. 日ヘルスコミュニケーション会誌 2020；11(1)：13-20.

数 学 研 究 室

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 (横井)

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 指数理論の再構築と孤立不変集合の力学的構造の研究 (横井)

Lusternik-Schnirelmann-圏は臨界点の存在の情報を与える位相的不変量であり、Conley 指数は臨界点の観点から多様体を位相的に解析する為の道具である。穏やかな条件で動きを制限された孤立不変集合に着目し、モース分解された孤立不変集合たちの間の相関を示す Lusternik-Schnirelmann-圏、及び大域的な孤立不変集合の Lusternik-Schnirelmann-圏の評価を一般の状況へ拡張するため、離散型 Conley 指数理論を用いた Lusternik-Schnirelmann-圏の再構築を行い、shape-圏の基本的性質とその応用、及び、孤立普遍集合の近傍の力学系を表現する関係式を得た。Conley 指数理論は、filtration-対の境界部分を一点に縮約することにより構成するが、そのために、境界周辺での力学的情報を大きく損失する。それを補うための縮約方法について検討することで、新たな指数理論の構築を継続中である。

III. 多変数保型型式の整数論への応用 (長谷川)

L 関数の零点の情報は素数の分布の解明に大きく寄与し、L 関数は現代数学の重要な研究対象となっている。実解析的保型型式のロラン展開の一部に L 関数の微分値が現れることから、実解析的保型型式の一つである実解析的ジーゲルアイゼンシュタイン級数の解析的性質を明らかにすることを目標とし、ある点の周りにおけるロラン展開の定数項を明示してその特徴を明確にした。

〔点検・評価・改善〕

1. 教育

1 年次におけるコース総合教育のユニット「数学」(微積分学, 微分方程式, 線形代数学)において、コース生命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 のユニット「医学統計学」(2 年), コース基礎医科学 I のユニット「自然と生命の理」(2 年)などの講義内容の接続を意識して「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. 得られた研究結果の整数論的, 幾何学的な意味を明らかにし, L 関数における諸問題の解決に貢献する。

研 究 業 績

V. 研究費

1) 横井勝弥. Conley 指数理論の再構築と孤立不変集合の力学的構造. 東京慈恵会医科大学国領校研究助成費. 2020 年度.

VIII. その他

1) Yokoi K (Managing Editor). Questions and Answers in General Topology 2020; 38.

英 語 研 究 室

教 授：アラン・M・ハウク 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からは、英語の発音を聞き分けてそれに対応する綴り字と関連づける技能、ひいては聞いた英語の文字起こしができるディクテーション能力の向上が最優先される。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、ICT上のネイティブの発話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 Part2 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。その上で健康関連の話題につ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 式のスピーキングとライティングの統一試験を作成、e-ラーニングを使って組織的に 1 年生全クラスで実施した。

2. コース外国語Ⅱのユニット「一般英語Ⅱ」では、1 学期に 2 クラスを学習した。前期は、ラテン語の語根、接頭辞、接尾辞を学んだ後、医療に関する文章を読み、医療用語を理解する方法を学んだ。また、大学の教員が作成し、大学の e-ラーニングシステムに掲載されている録音を聞いて、リスニングとスピーキングを練習した。また、リスニングの授業の一環として、毎週、オンラインでのディスカッションの授業も行われた。後期は、大学の e-ラーニングシステムを利用して、「English for Anatomy」を学習した。この授業では、解剖学講座と連携してトピックを選定した。もう 1 つのクラスでは、ライブのオンラインクラスで英語のプレゼンテー

ションを行う方法を学んだ。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。秋学期のみ実施されたコース外国語Ⅳのユニット「医学実用英語Ⅱ」では、大学の英語教員が書いた医学トピックの文章を使って、英語の医学用語を学ぶことが中心となった。

II. 研究

1. 医学英語（ハウク）

医学に関する英語の語彙、診療英会話、解剖用語、診断方法、疾病名称、治療法などを、英語を媒体として教える方法を研究している。

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。英語学習法と英語教授法の視点から教材選定と学習プログラムの評価と改善を重ねている。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、学習者の人格的成長や英語学習への意欲にも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・改善」

1. 教育

1) コース外国語Ⅰのユニット「一般英語Ⅰ」の学年末の TOEFL 式のライティング及びスピーキング検査では入学時に比べるとほぼ全ての学生が多くの英文をタイプ打ちで書き、話せるようになり、英文の構成方法とより良い学習方略を獲得したことが示された。毎週の e-ラーニング上のリスニング教

材とリスニングクイズには、学習者が強い興味を示し反転学習と反復学習を試みたことが明らかになった。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、英語の医学用語とその単語の各部分を理解する方法を学んだ。テーマが医学的で、他の授業で学習していることと関連しているため、学生の英語に対する興味が高まりました。最後に、英語でプレゼンテーションを行う際のテクニックを学んだが、これは他の言語でのプレゼンテーションにも活用できる。

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) コース外国語Ⅳのユニット「医学実用英語Ⅱ」では、医学の教科書に出てくるような英語の医学用語を学習した。このクラスに対する学生のオンラインフィードバックは、学期の初めには、テキストが少し長くて難しいという理由で否定的だった。しかし、学期末には、このプログラムの目的が理解され、肯定的な意見に変わっていった。オンラインのコメント欄には、授業への感謝の言葉も寄せられた。期末試験の結果では、学生たちの医学的な語彙力が向上していた。

2. 研究

1) 医学英語（ハウク）

大学の演習授業の成果については、「Updating and existing medical English program」という演題で、発表要旨が第23回日本医学英語教育学会学術集会抄録集に2020年6月に掲載された。

2) 英語コミュニケーション教育、英語学習教材の分析と開発（藤井）

英語文化圏の礎となっている聖書から英語を学ぶ教材『聖書で英語を習得する』（いのちのことは社フォレストブックス）の執筆と監修を務めた。

研究業績

IV. 著書

- 1) 長田 晃, 藤井哲郎. 聖書で英語を習得する. 東京: いのちのことは社フォレストブックス, 2020.

VIII. その他

- 1) Hauk A. Updating an existing medical English program. The 23rd JASMEE (Japan Society for Medical English Education) Academic Meeting. Kochi, June. [Journal of Medical English Education 2020; 19(2) : 6] (誌上開催)

初修外国語研究室

教授：鈴木 克己 ドイツ文学

教育・研究概要

I. 初修外国語（ドイツ語）

初修ドイツ語の教材を用い、発音からはじめて接続法第Ⅱ式までのドイツ語の初級文法を網羅する。その際、ドイツ語という言語の構造を理解し平易な文章を読解できるようになるだけでなく、ドイツ語圏の文化や社会への関心も喚起し、異質なモノへの興味を深めることも目指す。さらに初めての言語を習得するなかで、各学生独自の勉強方法を確立し、自立した学習者となることも目標としている。そのためにはある項目が自分で理解できたかどうかを自分でチェックする練習問題を提供し、独習の習慣をつけるよう試みた。

今年度は授業を全て遠隔で行った。動画で文法事項を説明し、各自、動画内で与えられた練習問題を解き、理解を深め、Zoomによる同期型授業のグループワークで、理解が深まったかどうかを確認した。

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を対象として研究を続けている。これは、50年前に移民としてドイツにきた人たちの第二、第三世代まで含むこととなり、現在のドイツの社会事情に深く関わる問題であるからだ。そこでクルド系イラク人を父にポーランド系ドイツ人を母に持つシェルコ・ファタハ（Sherko Fatah）という作家を研究対象としている。彼の長編歴史小説『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、論文にまとめた。その後2019年に発表された長編小説『黒い九月』を読解している。

「点検・評価・改善」

初修ドイツ語については、突然の遠隔授業となったにもかかわらず、学生たちは積極的に課題に取り組み、自分ペースで文法体系を理解していた。自立した学習者となってドイツ語に対峙していた証といえる。非常事態という条件下であったがためとも思えるので、授業を行うものとして、興味を常に喚起するような仕掛けを常に工夫する必要があることを実感した。また、遠隔授業がつつがなく続けられたのは、非常勤の先生方の多大なる努力のお陰であっ

たこともここに記したい。

研究業績

I. 原著論文

- 1) 鈴木克己. 記憶の残像,あるいは我らの鏡像: シェルコ・ファタハ『白い大地』について. 世界文学 2020; 132: 13-24.

VIII. その他

- 1) 鈴木克己. エッセイ: 金曜日午後三時. 世界文学 ニュース 2020; 119: 2-4.

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、主に看護学の導入科目を担当しており、基本的な技術習得に向けた演習授業を行っている。コロナ禍において、登校での演習が不可となり、遠隔授業に切り替えた。技術教育は、教材を自宅に郵送し、遠隔での実践的な学修ができるよう配慮した。

2. 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」では、午前中のみで附属病院での看護職のシャドーイングを行った。多職種連携教育では、実際のシャドーイングができなかったため、医師、薬剤師、検査技師等の医療専門職者については自己学習とグループワークを行い、学内発表で学びを共有した。2年次の「生活過程援助実習」も感染予防に注意し午前中のみの実習となった。オリエンテーションにおいても病院の感染管理認定看護師から説明を受けて感染予防の徹底を図った。初めて受け持ち患者を持ち看護実践を行った。初めは受け持ち患者との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や足浴の検討を行っている。また、今年度より初めて患者を受け持つ実習を終えた看護学生のリフレクションの特徴を明確にするための調査に2年間計画で着手した。

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の動向に関するスコーピングレビューを行い、研究成果を国際学会誌に投稿した。さらに、看護学科 DP8「国際的視野」の教育状況を評価し今後のあり方を検討するため、国際看護学教育の現状に関する調査に2年間計画で着手した。

4. 慈恵の概念の特徴を明確化するため、概念分析に2年間計画で着手した。

「点検・評価・改善」

1. 教育

1) 授業では、従来通りの技術演習がコロナ禍によってできない状態であったが、遠隔授業でも実践に近い形の演習ができるように工夫したことで、学生からも一定の評価は得られている。今後は、遠隔と対面の両方の利点をいかした教育を継続していく。

2) 実習では、食事を挟まずに午前中のみと変更し、午後にカンファレンスを取り入れるなど学生のフォローをしっかりと行うことで、初めての受け持ち患者への理解を深めることにつながっていた。

3) 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ている。特に、看護技術やフィジカルアセスメント教育については、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している。今後も技術の習得にむけて、よりリアリティのある教授方法を工夫しe-ラーニングによる映像資料の活用や学内での実践演習による学習支援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) 末延睦与, 細坂泰子, 谷津裕子. 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. 母性衛生 2021; 61(4): 694-703.
- 2) 谷田部典子, 谷津裕子. 切迫早産と診断され自宅安静になった看護職者の体験. 栃木母性衛学会誌 2021; 47: 8-13.
- 3) 宮脇健介, 松村千鶴, 深井喜代子. 化繊タオルの含有化学成分の有無が全身清拭の保温・保湿性に及ぼす影響. 日看技会誌 2021; 20: 1-10.
- 4) 野村陽子, 勝田美穂, 石橋みゆき, 小山田恭子, 池田真理, 田中幸子. 看護基礎教育に求められる政策コンピテンシー 「学士課程教育における公共政策学分野の参照基準」との比較から. 名寄大紀 2020; 15: 1-8.

IV. 著書

- 1) 深井喜代子. 一般教養としての「看護学概論」: Introduction to Nursing. 東京: 日本看護協会出版会, 2020.
- 2) 深井喜代子. 私の「コロナ日記」 file#103: 無慈悲な「ノー」との葛藤の日々. 日本看護協会出版会編集部編. 新型コロナウイルス ナースたちの現場レポート. 東京: 日本看護協会出版会, 2021. p.730-3.
- 3) 田中幸子. はじめに. 田中幸子, 野村陽子編. 看護関係法規: 看護職の責任と法的根拠を学ぶ: 看護学テキスト NiCE. 東京: 南江堂, 2020. p.iii.
- 4) 田中幸子. 第II章: 医療提供体制の基本となる法・制度を理解する. 1. 医療提供体制に関する法・制度を理解する. 田中幸子, 野村陽子編. 看護関係法規: 看護職の責任と法的根拠を学ぶ: 看護学テキスト NiCE. 東京: 南江堂, 2020. p.26-39.
- 5) 田中幸子. 第IV章: 地域で看護を提供する際に必要な法・制度を理解する. 3. 疾病対策に関する法・制度を理解する. E. 健康寿命の延伸等を図るための脳卒中, 心臓病その他の循環器病に係る対策に関する基本法(脳卒中・循環病対策基本法). 田中幸子, 野村陽子編. 看護関係法規: 看護職の責任と法的根拠を学ぶ: 看護学テキスト NiCE. 東京: 南江堂, 2020. p.170-3.
- 6) 田中幸子. 第V章: 労働者として労働に関する法・制度を理解する. 田中幸子, 野村陽子編. 看護関係法規: 看護職の責任と法的根拠を学ぶ: 看護学テキスト NiCE. 東京: 南江堂, 2020. p.207-26.
- 7) 佐竹澄子. 第3章: CT C. CT検査の実際 ③CTを受ける患者の看護. 尾尻博也著者代表. 臨床放射線医学: 系統看護学講座: 別巻. 第10版. 東京: 医学書院, 2021. p.66-7.
- 8) 佐竹澄子. 第6章: 核医学検査 C. 核医学検査の実際 ④核医学検査を受ける患者の看護. 尾尻博也著

者代表. 臨床放射線医学: 系統看護学講座: 別巻. 第10版. 東京: 医学書院, 2021. p.136-7.

V. 研究費

- 1) 佐竹澄子. 意識障害患者における皮膚温を指標とした快適な足浴温度の設定. 科学研究費助成事業・基盤研究(C). 2019-2021年度.
- 2) 深井喜代子. 触・圧刺激がもたらす鎮痛効果の探究-看護モデルによるゲートコントロール説への挑戦. 科学研究費助成事業・基盤研究(C). 2019-2021年度.

VIII. その他

- 1) 長根彩子, 櫻井尚子, 谷津裕子. 後期高齢者を介護している独身息子介護者の体験-介護開始から訪問看護サービス利用継続に至るまで-. 第25回日本在宅ケア学会学術集会. Web開催, 6月. [第25回日本在宅ケア学会学術集会抄録集 2020: 54]
- 2) 佐藤紀子, 北 素子, 内田 満, 櫻井尚子, 嶋澤順子, 谷津裕子, 梶井文子, 細坂泰子, 高橋 衣, 志村友理, 山下真裕子, 佐竹澄子, 清水由美子, 室岡陽子, 山本伊都子, 浅川友祈子, 荒谷美香, 渡部雅代, 花岡一成. (交流セッション9) 地域で暮らす人々の健康と生きる力を看護の力で支える-「知の交流の場」としてのJANPセンターの取り組み. 日本看護教育学会第30回学術集会. オンライン開催, 9月. [日看教会誌 2020; 30(学術集会): 87]
- 3) 田中幸子, 西垣昌和, 池田真理, 石橋みゆき, 小山田恭子, 野村陽子. (ポスター) 看護基礎教育における教育プログラムに必要な政策コンピテンシー ~デルファイ法を用いた調査結果から~. 第40回日本看護科学学会学術集会. Web開催, 12月. [日看科学会講集 2020; 40回: 183]
- 4) 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, 菊池麻由美, 手島芳江, 上田理恵, 佐藤紀子. (交流セッション11) 看護学実習における指導者-学生-教員の対話 リアリティの違いをふまえて看護をともに考えよう! 日本看護教育学会第30回学術集会. オンライン開催, 9月. [日看教会誌 2020; 30(学術集会): 88]
- 5) 山下真裕子, 佐藤紀子, 福田美和子, 石川純子, 千吉良綾子. (交流集会) 看護大学教員によるCOVID-19禍における新人看護師に対するサポートシステムの実際 都内一大学病院の試みから. 第40回日本看護科学学会学術集会. Web開催, 12月. [日看科学会講集 2020; 40回: 206]
- 6) 森川春美, 佐藤紀子. 「看護学実習における患者との直接的な関わりにおける学生の経験」に関する文献研究. 日本看護教育学会第30回学術集会. オンライン開催, 9月. [日看教会誌 2020; 30(学術集会): 101]

- 7) 霧生 緑, 佐藤紀子. 臨地実習指導における看護教員の省察に関する文献研究. 日本看護教育学会第30回学術集会. オンライン開催, 9月. [日看教会誌 2020:30(学術集会):128]
- 8) 佐竹澄子, 務台理恵子, 高塚綾子. リラックス効果を目的とした温湯を用いた足浴方法に関する文献検討. 第40回日本看護科学学会学術集会. Web開催, 12月. [日看科学会講集 2020:40回:256]
- 9) 佐竹澄子, 松石健太郎, 大宮裕子, 窪田 静, 大久保暢子. 脳卒中患者への日常の看護としての腹臥位について(第一報)～腹臥位の根拠と効果～. 第8回日本ニューロサイエンス看護学会学術集会. オンライン, 2月. [第8回日本ニューロサイエンス看護学会学術集会プログラム・抄録集 2021:32]

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
教授：永野みどり	創傷ケア，看護管理学，排泄ケア
准教授：福田美和子	クリティカルケア看護学
准教授：望月 留加	がん看護学
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
講師：山本伊都子	クリティカルケア看護学

教育・研究概要

成人看護学領域では、成人期にある人の特性を踏まえ、発達課題と健康課題の特徴や疾病の予防、健康障害を抱えた生活を支える看護の役割について学習する成人看護学概論、健康レベルや経過や疾病の成り行きの特徴から、急性期看護と慢性期看護を学修する。その学びを看護実践につなげるために成人看護方法論で実践してみる演習を経て、受け持ち患者を全人的にとらえ、個性性を重視した実践をできるように臨地実習での教育を実践した。今年度は4月新学期より対面授業はできずLMS（Learning Management System）を活用したオンデマンド型の講義が開始となり、途中から双方型オンライン授業も始まった。臨地実習も途中から臨地へ出向けず遠隔実習となった。学生と対面で会えず、学生同士も会うことができない中、機器や教材を活用して学生が学び続けられるよう、工夫を重ね教育を実践した。

研究においては、COVID-19感染拡大のため、臨床をフィールドとした研究の継続が困難となり、予定は大幅に遅れたが、クリティカルケア看護学分野、がん看護学分野、その他の専門分野において、各自の専門性を発揮した研究テーマを追究した。

I. 教育

成人看護学においては、健康障害をもつ対象の理解を深め看護実践を検討しやすいように、視聴覚教材を活用して授業を行っている。成人看護学の教員全員で担当する科目に「成人看護方法論」、「看護過程Ⅱ」がある。「成人看護方法論」は新年度早々に開始する演習科目であるため、オンデマンド型授業

しかできない中、様々な工夫が必要であった。科目責任者と企画担当者を中心に、グループ学生を一堂に会することが難しい中でも、グループワークとしてeラーニング上で意見交換できるよう工夫した。学生は熱心に取り組み、実際の演習ができなかったことは残念だったが、互いの意見に刺激を受け学生は学びを深めていた。

同じく成人看護学の教員全員で担当する科目に「看護過程Ⅱ」がある。後期科目であるため、教員は教材づくりに慣れ、学生もオンラインでのグループワークに慣れた中で教育を実施できた。昨年度用いた教材をブラッシュアップし、オンデマンドおよびオンラインでグループワーク中心の授業とした。取り組み状況はグループにより多少の差はあったものの、熱心に学生は取り組んでいた。オンデマンドの動画講義、オンラインでのミニレクチャー、個人課題、グループワークを繰り返し、学習内容をeラーニングへ提出する、を繰り返したワークであった。ダウンロード可能な資料、提出物を提出するフォルダーなど、eラーニングの設定や構築が効果的にできたからこそ成り立つ授業方法であった。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、理解が難しかった内容についての指摘があり、科目全体を通した学習内容の時間配分は再検討が必要である。

実習指導においては、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。COVID-19の影響を受け、前期4年次生の「成人看護学実習Ⅱ」はすべて遠隔実習となった。後期3年次生の「成人看護学実習Ⅰ-1」は2クール（11グループ中5グループで、半日実習）が臨地での実習ができたが、残り6グループは遠隔の実習となった。いずれの実習も遠隔実習となることを想定し事例を用いた実習教材を予め作成したため、大きな混乱はなく実習を進めることができた。しかし前期4年生の実習では、学生だけではなく教員も初めて臨地へ行かない遠隔実習であったため、実習指導担当教員は毎日、実習終了後にミーティングを開催し、学生の様子や進め方の工夫、対応方法などについて情報交換し進めた。学生のアンケートでは、実際に看護ケアを実践できないもどかしさの声があったものの、ほとんどの学生が満足した実習であった。

後期3年次生の「成人看護学実習Ⅰ-1」では、半日の臨地実習をした学生は、短い実習時間を効果的に過ごせるよう努力し、学習効果を高めていた。しかし前期はほとんど遠隔授業であり、学生同士も

しくは人との接触が少なかったためか、患者とのコミュニケーションや教員とのコミュニケーションがうまく進まない学生もいた。友人との学生生活を営めないことによる影響は、人間関係の構築に影響していた。

後期3年次生の「成人看護学実習I-2」も臨地での実習ができず遠隔実習となった。がんサバイバー当事者がリモートで参加する工夫があり、学生はリアリティを感じながら学びを深めていた。

また臨地においては、実習開始前に実習説明会・実習打ち合わせ会を開催して実習のねらいを伝えるとともに、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、モデルの構築中である。

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、プログラムを展開しながらデータ収集に入る予定であった。しかしCOVID-19感染拡大のため、対象となる看護師のおかれた状況からデータ収集をすることは倫理的問題をはらんでいたため、研究を一時保留とした。

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、現在、開発した尺度をもとに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る。

2. 周術期看護に関する研究

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。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し、調剤薬局薬剤師と看護師との連携へ向けて、現状と課題について検討した。

2) 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。本年度は、昨年度より計画していたインターネット調査を行い、がん患者が抱える子育てに伴う不安や負担、サポート状況を明らかにし、影響要因等の分析を行った。

3) 直腸がん肛門温存術後患者の排便障害に関するアセスメントガイドライン作成へ向けた研究

本研究の最終ゴールは、直腸がん肛門温存術後患者への排便障害ケアガイドラインを構築することである。発症メカニズムの解明もされておらず治療も確立していない。看護アセスメントやケアに関する研究の蓄積も十分ではない分野である。クリニカルクエストを設定し、検索式を決定して複数の主要検索データベースを用いて国内外の文献を検索し、ハンドサーチも加え広く文献を収集した。現在、スコピングレビューに取り組んでいるところである。

4. その他に関する研究

1) 救急応需のための病床管理の研究

第三病院の現ベッドコントロール師長並びに前年度の師長と共に、救急支援床導入の成果について研

究した。救急支援床導入した2016年度以降と2015年度までの救急外来を通して入院した患者の数や受診時間および救急外来での待ち時間について、病棟毎に比較検討し、学会発表した。

2) 入院時褥瘡保有患者の生活特性に関する研究
附属4病院の皮膚・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325名のデータを得た。持ち込み褥瘡を持つ患者のうち、(1)入院中に死亡する患者の特徴、(2)化学療法を受けている患者の特徴、(3)高齢者施設から転院している患者の特徴について学会発表し、論文投稿の準備をした。また、クラスター分析による入院時褥瘡保有患者のタイプ分けとその特徴について、学会発表の準備をした。

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得た結果を論文投稿した。

「点検・評価・改善」

2020年度は学生と対面することができない中、教育活動をどうにか工夫して進める、という過去に経験のない事態が続いた1年だった。対面せずに授業を組み立てる、それも講義ではなく演習を組み立てることは、難しいことであった。特に、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」については、話し合いを何度も重ねて方法を検討したり進め方を確認する時間が必要であった。遠隔授業であってもどのようにグループワークを進めれば、能動的な姿勢で学び続けることができるか、学生同士互いにいい影響を受け合うことができるか、悩みながらその方法を考え進めた。その結果、学生の能動的学習を促進するような遠隔授業での工夫が蓄積された。今後、これらの授業方法や工夫は様々な場で活用できることと考える。また、授業終了後の学生アンケートでは、一定の満足を得られたようだが、もう少し効率よく話し合いを進めることが必要であった。企画担当者が計画的に進めるとともに、周りのメンバーも協力的な姿勢で、ともにいい授業を作ることに集中できるよう、各自の姿勢を振り返ることと進め方の工夫が必要である。

実習教育においても、臨地へ出ることができないという事態に対し「遠隔実習」という、今まで考えたこともない教育を急ぎ計画し実施することが求められた厳しい1年であった。そのような中で、遠隔であってもリアリティをより感じられ、患者の視点

から看護援助を考えられるような工夫を凝らすことができたと考える。臨地へ行かない実習とは、今回のCOVID-19と遭遇したからこそ経験したことである。臨地の実習でないと学ぶことが困難なこと、遠隔実習でも学ぶことができること、これらを整理することで、今後の実習方法のヒントが得られると考える。

附属4病院との連携や調整は比較的スムーズであった。継続して環境調整を行い充実した教育を継続したい。

研究においては、多くの教員が競争的資金を獲得し積極的に研究に取り組んでいる。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) Colley N, Nakamura M, Cashin A. Policy analysis of the "Specific Procedure Training Course System": a challenge for professional lifelong learning. 高等教育ジャーナル：高等教育と生涯学習 2020；27：1-11.
- 2) 上澤弘美, 中村美鈴. 生命の危機的状態で初療室に救急搬送された患者の家族がたどる代理意思決定のプロセス. 日クリティカルケア看会誌 2020；16：41-53.
- 3) 鶴見幸代, 中村美鈴, 佐藤幹代. 除細動器付き植込み型心臓デバイスの新規植込み術を受けた入院中の患者が社会復帰に向けて抱く不確かさ. 日クリティカルケア看会誌 2020；16：78-84.

IV. 著書

- 1) Tracy MF, O'Grady ET 編. 中村美鈴, 江川幸二監訳. 高度実践看護統合的アプローチ. 第2版. 東京：へるす出版, 2020.
- 2) 佐藤正美. 第3章：消化器疾患 23. クロウン病 クロウン病患者の看護. 井上智子, 窪田哲郎編. 病期・病態・重症度からみた疾患別看護過程+病態関連図. 第4版. 東京：医学書院, 2020. p.437-49.
- 3) 佐藤正美. 第3章：消化器疾患 24. 痔核 痔核患者の看護. 井上智子, 窪田哲郎編. 病期・病態・重症度からみた疾患別看護過程+病態関連図. 第4版. 東京：医学書院, 2020. p.454-62.

V. 研究費

- 1) 中村美鈴. 術後ドレーン排液の色指標の創出とその

臨床応用を目指した挑戦の取組み、科学研究費助成事業・挑戦的研究（萌芽）、2018～2020年度。

- 2) 佐藤正美、調剤薬局において薬剤師と看護師の連携・協同によるがん患者支援の挑戦、文部科学省科学研究費助成事業・基盤研究（C）、2018～2020年度。
- 3) 永野みどり、入院時褥瘡保有患者の生活特性からみた居宅療養支援ツールの開発、科学研究費助成事業・基盤研究（C）、2019～2021年度。
- 4) 望月留加、治療を受ける子育て世代のがん患者に対するIT活用型包括的支援モデルの開発、科学研究費助成事業・基盤研究（C）、2017～2020年度。
- 5) 福田美和子、リフレクティブコミュニティを基盤としたクリティカルケア看護実践支援モデルの開発、科学研究費助成事業・基盤研究（C）、2018～2021年度。
- 6) 山本伊都子、クリティカルケア看護の実践における困難のアセスメント指標作成の試み、科学研究費助成事業・若手研究、2020～2022年度。

VIII. その他

- 1) 井上貴見, 中村美鈴、(口頭)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、第16回日本クリティカルケア看護学会学術集会、Web開催、6月、[日クリティカルケア看会誌 2020; 16(Suppl.): 09-1]
- 2) 福田美和子, 岡部春香, 本田多美枝, 明神哲也, 坂本なほ子、(口頭)「人工呼吸器離脱に関わる看護実践力」尺度開発、第16回日本クリティカルケア看護学会学術集会、Web開催、6月、[日クリティカルケア看会誌 2020; 16(Suppl.): 02-6]
- 3) 佐藤正美, 鳥越一宏, 務台理恵子, 望月留加、地域におけるがん緩和ケアのネットワークの構築、がん患者と家族に対する保険薬局薬剤師と看護師の連携による支援モデルの開発（第1報）薬剤師へのフォーカスグループインタビュー調査より、第25回日本緩和医療学会学術集会、WEB開催、6月、[Palliat Care Res 2020; 15(Suppl.): S94]
- 4) Colley N, Umesawa S, Komizunai S, Ninomiya S, Kanai S, Konno A, Mani H, Asaka T, Inoue S, Nakamura M、Eye-tracking analysis of tracheal suctioning on a simulator with vital reactions、第52回日本医学教育学会大会、誌上発表、7～10月。
- 5) 永野みどり, 江川安紀子, 二宮友子, 小林雅代, 丸山弘美, 相磯美弥子, 半谷康子, 坂本真紀, 岩井明希, 伊藤寿啓、病院外来での介入により発生が予防できる可能性がある持ち込み褥瘡患者の特性、第29回日本創傷・オストミー・失禁管理学会学術集会、WEB開催、7月、[日創傷オストミー失禁管理会誌 2020; 24(2): 193]
- 6) 相磯美弥子, 永野みどり, 二宮友子, 小林雅代, 江川安紀子, 丸山弘美, 半谷康子, 坂本真紀, 岩井明希, 伊藤寿啓, 佐藤正美, 中村美鈴, 久保善子、急性期病院における高齢者施設からの入院時褥瘡保有患者の特性、第22回日本褥瘡学会学術集会、オンライン開催、9月、[褥瘡会誌 2020; 22(3): 286]
- 7) Nagano M, Aiso M, Egawa A, Kobayashi M, Ninomiya T, Sakamoto M, Maruyama H, Sato M, Kubo Y, Ito T, Nakamura M, Tokunaga K、(Oral) Characteristics of patients with PI found upon hospitalization who died during admission、World Union of Wound Healing Society 2020、Online、Sept.
- 8) 朝鍋美保子, 佐藤正美, 望月留加、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、第35回日本がん看護学会学術集会、Web開催、2月、[日がん看会 2021; 35回: P2-043]
- 9) 青木祥子, 望月留加, 佐藤正美、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、第35回日本がん看護学会学術集会、Web開催、2月、[日がん看会 2021; 35回: P11-204]
- 10) 安藤禎子, 佐藤正美、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ケアにおける困難と対処、第38回日本ストーマ・排泄リハビリテーション学会総会、福岡、2月、(ハイブリッド開催)

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、超高齢社会ならびに地域包括ケアシステムの構築など保健・医療・福祉システムの中での高齢者・家族への多様な看護支援を理解できることを目的に、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科目である。

1. 老年看護学概論

1年次前期の老年看護学概論では、加齢に伴う心身の生理的变化および社会環境の変化が高齢者の生活に与える影響、高齢者看護における人権擁護と倫理問題、我が国の高齢者政策の現状と課題、高度実践看護師について考え、学生が自身の意見や考えを他者に述べるができるような教育方法を教授した。2020年6月から開始した科目であったため、COVID-19感染拡大の影響のため、遠隔でのオンデマンド型の授業で行った。

2. 看護対象論－老年期

1年次後期の看護対象論内の老年期では、高齢者の疑似体験演習は遠隔での動画による演習に、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もZoomを活用したオンラインでの交流となった。高齢者はZoomが使用できない方が多いため、大学に来ていただき、教員と一緒にZoomのサポートを行い、学生は自宅から参加するという形式となった。12月の福祉機器の展示会場の見学は、感染予防につとめながら実際の施設に訪問することができた。以上から多くが遠隔での講義・演習となったが、健康な高齢者の理解を深めるように教授できた。

3. 老年看護方法論 I

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。

今年度から、認知症者と家族の理解を促す演習では、VR（バーチャル・リアリティ）を用いて演習した。感染予防対策を講じながら、認知症高齢者がどのように感じているか・他者を見ているか、また家族の思いなどを体験できた演習であった。

4. 老年看護方法論 II

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）、アクティビティケア、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。これらはCOVID-19感染拡大の影響を受けて、全ての回がオンデマンドによる遠隔授業・演習となった。

5. 看護過程 III－老年看護学

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eラーニングを活用して教授した。課題に対する学生個々人の学習成果物に対して、個別にフォードバックしながら教授ができた。

6. 臨地実習

1) 老年看護学実習 I

3年次後期の老年看護学実習 I では、脳血管疾患や運動器疾患等の障害をもつ1名の高齢患者を受け持ち、術後の急性状況およびリハビリ期における身体・精神・社会面の特性を理解し、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。2020年10月から12月までは、第三病院ならびに葛飾医療センターで、実習時間を8:00~13:00までの臨地実習とその後の自宅での遠隔実習との併用で教授したが、2021年1月以降はCOVID-19の感染拡大により遠隔実習のみに変更せざるを得ない状況になった。

2) 老年看護学実習 II

4年次前期の老年看護学実習 II では、地域包括ケアシステムの中において、様々な療養生活の場で疾患・障害を抱えながら生活する高齢者と家族の特性を理解し、その人らしく住み慣れた地域で生活し続けるために必要な支援と多職種連携、ならびに看護

観や看護支援について自分自身の考えを深めることができることを目的としている。介護老人保健施設、介護老人福祉施設、認知症対応型共同生活介護（認知症グループホーム）、看護小規模多機能型居宅介護の場を予定したが、COVID-19感染拡大の影響を受け、上記の施設は、高齢者の感染予防対応のため、学生の実習への参加は見合わせ、看護系映像教材や文献によるグループによる学習をZoom形式によって遠隔実習を実施した。

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。実習時間は8:00~13:00と短縮となったが臨地での実習を実施することができた。

4) 総合実習（共修コース）

4年次後期の共修コースでは、医学科学生と看護学科学生がともに患者を受け持ち、互いの専門性を発揮し協働しながら、患者と家族の臨床倫理の視点にたった課題を解決する方法を学修するが、医学科の学生の該当者がなく、看護学科生のみ2名で実習を行った。医学科生の代わりに病棟の医師との協働の一部として、積極的に質問や意見をいただくことができた。

II. 研究

1. 看護学科研究費による「看護系大学生の主体的学修行動の尺度開発による研究」を実施した。看護系大学生が自らの意思で学修に取り組む際の行動（主体的学修行動）尺度の開発を行い、その信頼性・妥当性の検証を行った。

2. 科学研究費助成事業による「臨床音楽による癒し感の生理・心理的定量化手法の開発－音楽併用リハビリテーション－」および「生活期音楽併用リハビリテーションを基盤とする地域包括支援プログラムの構築」の研究を実施した。音楽併用リハビリの効果に関する機序を明らかにし、セルフリハビリとしてのシステム構築にむけて検討を行った。

「点検・評価・改善」

1. 看護学教育に関して

今年度は、全ての科目がCOVID-19感染拡大の影響を受けて、教員にとっても初めての遠隔授業または制限のある登校授業・実習となったため、教授方法の変更に伴う負担が大きかったと考える。一方、

学生の各科目の到達目標は、最低限達成はできたと考えるが、直接体験・経験することができなかった実習・演習等による学習成果の影響は生じている。次年度に向けて、今年度実施して成果のあった遠隔授業方式の内容をさらに工夫しながら継続し、演習等の登校授業の両者を組み合わせた教授方法の工夫が一層求められると考える。

2. 研究について

領域内では、科学研究費による研究2件と、看護学科研究費1件であり、COVID-19感染拡大の中、教育手法の変更に伴う負担が多く、同時の研究の遂行上の課題も多々あったと考える。次年度は、感染状況の推移とともに、研究遂行において個人の研究マネジメントを意識して行う必要がある。

研究業績

IV. 著書

- 1) 中島淑恵, 第4章: 消化器疾患患者の看護過程 18. 胃・十二指腸潰瘍. 石川ふみよ, 高谷真由美監修. 疾患別看護過程の展開. 第6版. 東京: 学研メディカル秀潤社, 2020. p.290-309.

V. 研究費

- 1) 梶井文子. 看護系大学生の主体的学修行動尺度の検証. 東京慈恵会医科大学看護学科特別研究費. 2020年度.
- 2) 中島淑恵. 臨床音楽による癒し感の生理・心理的定量化手法の開発－音楽併用リハビリテーション－. 科学研究費助成事業・基盤研究(C). 2017~2021年度.
- 3) 中島淑恵. 生活期音楽併用リハビリテーションを基盤とする地域包括支援プログラムの構築. 科学研究費助成事業・基盤研究(C). 2020~2023年度.

VIII. その他

- 1) 佐藤紀子, 北素子, 内田満, 櫻井尚子, 嶋澤順子, 谷津裕子, 梶井文子, 細坂泰子, 高橋衣, 志村友理, 山下真裕子, 佐竹澄子, 清水由美子, 室岡陽子, 山本伊都子, 浅川友祈子, 荒谷美香, 渡部雅代, 花岡一成. (交流セッション9) 地域で暮らす人々の健康と生きる力を看護の力で支える－「知の交流の場」としてのJANPセンターの取り組み. 日本看護教育学会第30回学術集会. オンライン開催, 9月. [日看教会講集 2020; 30回: 87]
- 2) 横川満寿江, 梶井文子. (ポスター) 看護系大学・短期大学・専門学校の卒業生動向調査の目的と調査項目の特徴. 日本看護教育学会第30回学術集会. オンライン開催, 9月. [日看教会講集 2020; 30回: 189]

- 3) 伊藤佳代, 梶井文子. (ポスター) 看護学生の学年別社会人基礎力の傾向と社会人基礎力を高める教育方法に関する文献検討. 日本看護教育学会第30回学術集会. オンライン開催, 9月. [日看教会講集 2020: 30回: 156]
- 4) 梶井文子. 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. *New Diet Ther* 2020: 36(3): 73-7.
- 5) 佐藤紀子, 北 素子, 梶井文子, 佐竹澄子, 高橋 衣, 浅川友祈子, 細坂泰子, 山下真裕子, 中原直哉, 荒谷美香, 玉上淳子, 朝倉真奈美, 長谷川陽子, 澤田佳南, 佐藤亜海. 【新型コロナウイルス感染症 これからの学校・教育】緊急事態宣言下における教育機関の可能性を追求する 東京慈恵会医科大学地域連携看護学実践研究センターの取り組み. *看教* 2020: 61(10): 903-4.
- 6) 北 素子, 田中幸子, 梶井文子, 嶋澤順子, 小澤かおり. 【with コロナ時代の臨地実習】実習の長さを“充実”とする発想を転換し, 短期間でも効果的な学びを. *看護* 2020: 73(1): 74-7.

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。講義に加え防衛機軸のレポートを課すことにより知識の定着を図った。東日本大震災における被災者のこころの闘いについては、実録視聴覚教材を用いて惨事ストレスのトラウマティックな体験が如何にこころに打撃を与えたかについて学修した。2020年度は、COVID-19の影響によりeラーニングを使用したオンデマンド授業を実施し、インターネット上で公開されているストレス対処の為のマインドフルネスなどの資源を活用した。

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。

新カリキュラムの精神看護方法論Ⅱが開講となり、2年目となった。2020年度はCOVID-19の影響により、オンデマンド中心の授業となったが、実習前の集大成としてまとめる学修内容となるよう工夫した。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、前年度に引き続き、卒業生を招いた実践的な授業内容も取り入れた。

精神看護学実習では、前半の4クールについては精神科単科病院2病院において、時間を短縮した1週間の臨地実習とオンラインを活用した遠隔実習の組み合わせで2週間の実習を行った。後半の2クールについては完全遠隔形式の実習となったが、シミュレーション教材の導入により、模擬患者の看護過程の展開と、卒業生の協力による看護面接の演習を実施した。これにより、通常の臨地実習と変わらないほどの学修内容を取り入れることができ、実習目標はほぼ達成できるような実習となった。

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の2か所で実習を行った。地域での実習は就労継続支援B型事業所で当事者と活動とともにし、ミーティングにも参加した。地域で暮らす精神障害者の居場所であり、活動の場であり、就労機能のある当該事業所での実習により障害を持ちながらも支援を受けながら地域で生活する精神障害者への福祉的支援について、看護職と精神保健福祉士との多職種連携を考える機会となった。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. 学際的チームによる住民のメンタルヘルス支援モデル構築に向けたプログラム開発と検証（研究代表者：小谷野康子、科学研究費助成事業・基盤研究（B）、2020年度）

本研究の目的は学際的チームによる地域住民へのメンタルヘルス支援モデル構築に向け、マインドフルネスと統合したセルフコンパッション・スキル向上プログラムを開発し、効果を検証することである。2020年度は、文献検索による、プログラム内容の検討と、インターネット調査を実施した。

2. 精神障害者のウェルビーイング理論に基づくセルフマネジメントプログラムの開発（研究代表者：山下真裕子、科学研究費助成事業・基盤研究（C）、2020年度）

精神障害者のセルフマネジメントの向上を目指し、ウェルビーイング理論に基づくセルフマネジメントプログラムを開発することを目的とする。2020年度は、プログラム構成を検討するために、「3つの

良いこと日記」を実施した体験について地域住民を対象にインタビュー調査を行った。

3. 精神科医療における医療アクセスに関する研究－東京都における患者家族を対象とした意識調査－(石川純子, 東京慈恵医科大学医学部看護学科研究費, 2020年度)

精神障害をもつ患者の家族を対象とした意識調査を臨床スタッフと共同で継続的に実施している。

「点検・評価・改善」

1. 教育

COVID-19の影響により, 2020年度の教育は対面中心の授業から遠隔授業を余儀なくされた。eラーニングを使用した遠隔および, 遠隔と対面を取り入れたハイブリッド授業となったが, 教員, 学生とも急な変更にもかかわらず, 大きな支障なく学内での教育を提供できたと考える。しかしながら, 臨地実習について前半の実習では半日という実習時間の短縮, 後半実習では完全な遠隔実習となったため, 患者さんとの情緒的交流や発展の機会が得られなかったり, 看護過程の展開についての学修が制限されることとなった。そのような中, 本学卒業生の協力により, リアルな患者を再現したロールプレイ体験や臨床指導者に匹敵する卒業生からのコメントにより, 実践での看護を想起しながらの学修を実施出来たと考える。

社会情勢により, 今後も同様の状況が継続されることから, 遠隔と対面の併用をいかに効果的に実施していくかが課題であり, 今後も検討していく必要がある。

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行い, 大学と臨床との連携, 多職種連携による地域貢献などにも引き続き注力していきたい。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Yamashita M. Development of a self-care competency assessment scale for persons with mental disabilities. Journal of Practical & Professional Nursing 2020; 4(1): 016.

V. 研究費

- 1) 小谷野康子. 学際的チームによる住民のメンタルヘ

ルス支援モデル構築に向けたプログラム開発と検証. 科学研究費助成事業・基盤研究(B). 2020～2023年度.

- 2) 山下真裕子. 精神障害者のウェルビーイング理論に基づくセルフマネジメントプログラムの開発. 科学研究費助成事業・基盤研究(C). 2020～2023年度.

VIII. その他

- 1) 服部真理子, 関 美雪, 小谷野康子. 高齢者デイサービスに従事する専門職の生活の視点とその援助～看護職と福祉職に焦点をあてて～. 第25回日本在宅ケア学会学術集会 in 高知. Web開催, 6月. [第25回日本在宅ケア学会学術集会抄録集 2020:161]
- 2) 阿嶋優桂, 小谷野康子. (ポスター) 精神科看護師の倫理的ジレンマの概念分析. 第40回日本看護科学学会学術集会. WEB開催, 12月. [日看科学会講集 2020:40回:967]
- 3) 小谷野康子. しなやかな心を育てるマインドフルネス実践－イギリス発b(ドットビー)プログラムを学ぶ. メンタルヘルス岡本記財研報 2021:32:139-42.
- 4) 山下真裕子, 福田美和子, 石川純子, 千吉良綾子, 佐藤紀子. (交流集会47) 看護大学教員によるCOVID-19禍における新人看護師に対するサポートシステムの実践 都内一大学病院の試みから. 第40回日本看護科学学会学術集会. WEB開催, 12月. [日看科学会講集 2020:40回:231]
- 5) 遠山寛子, 石川純子. アロマセラピーに関する看護研究の文献検討－過去10年間－. 第24回日本統合医療学会学術大会. WEB開催, 12月. [日統合医療会誌 2020:13(3):224]
- 6) 塩月玲奈, 石川純子, 横溝 愛, 西山晃好. 民間救急とは何か. 第28回日本精神科救急学会学術総会. Web開催, 10月. [日精救急会抄集 2020:28回:111]
- 7) 石川純子, 横溝 愛, 塩月玲奈, 西山晃好. 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－. 第28回日本精神科救急学会学術総会. Web開催, 10月. [日精救急会抄集 2020:28回:112]

小児看護学

教授：高橋 衣 小児看護学
准教授：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、附属病院母子医療センター・病棟・外来・GCUで小児看護実践能力を習得し教育評価を行った。COVID-19の感染対策として、学内講義は遠隔で実施し、演習は感染対策を行い学内で実施した。実習では、臨地での実習を半日へ変更し、臨地実習が中止した期間には遠隔実習を行った。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 FCC・地域連携コース）では、小児臨床 Family-centered care コースと小児地域連携コースを設定し、高度医療を受けることもと家族の看護、地域連携と多職種連携における多様な看護師の役割を習得した。

研究では、子どもの権利擁護に関する研究、小児がん経験者の長期フォローアップに関する研究に関する研究に取り組んでいる。

I. 子どもに携わる看護師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：第1段階・第2段階の報告

本研究は、2018年から継続して行っている。「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（初級編）」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。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。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、全国の小児病棟を持つ施設へ配信する予定である。（小児保健研 2020；79（講演集）：136）

II. 小児看護に携わる看護師の子どもの権利擁護実践能力尺度の開発：第1第2段階：尺度項目の生成と内容妥当性の検証

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。本研究は、3段階（第1：尺度項目の生成、第2：内容妥当性の検討、第3：パイロットテスト）から構成した。今回は、第1段階・第2段階を報告した。第1段階では、対象を子どもに携わる看護師の職場を小児クリニック・小児専門病院・総合病院と拡大し、小児看護経験10年以上の看護師から新しく追加された項目の類似性を整理しつつ加えていき41項目の子どもの権利擁護実践に関する尺度項目案を生成した。第2段階では、I-CVIは0.50~1.00、S-CVI/Aveは0.89であった。I-CVIが0.78未満の4項目（29、35、36、37）については、研究メンバーで再検討を行い、項目の表現の修正を行った上で39項目を尺度案とした。今後は、第3段階にすすみ、小児看護師が子どもに関わる施設である、全国の小児クリニック・小児専門病院・総合病院・大学病院で働く看護師を対象として実施していく予定である。

III. 小児がん経験者の復学後の成長発達過程における生活上の困難

本研究は、小児がん経験者が復学後の成長発達過程における生活上で経験した困難を明らかにし、心理社会的フォローアップのあり方を検討することを目的とした。18歳以上26歳未満の小児がん経験者14名を対象に半構造化面接を行った。分析の結果、94個のコードから37のサブカテゴリー、15のカテゴリー、6の大カテゴリーが生成された。困難を構成する要素は、学校生活と就労上に関連していた。小児がん経験者には、「化学療法後の体力低下による長期間の授業の欠席」など【学校生活の大変さ】が生じていた。【友人関係・コミュニケーションの難しさ】においては、「体力低下や治療により友達との集団行動ができないもどかしさ」を感じ、【入院前の自分との違いに対する混乱・葛藤】が生じていた。また、【学習の遅れ】を取り戻すには時間を要し、治療による出席日数の少なさから【進学上の不利】を生じていた。【身体・心理的晩期合併症】は修学や成人以降の心理へ影響を及ぼしていた。小児がん経験者が学校生活を通して自己概念を再構築し、新しい役割を探求するプロセスにおける心理社

会の問題について、教員と医療者が相談する体制をつくり、継続的に支援する重要性が示唆された。(日小児血がん会誌 2020; 57(2): 150-6)

Ⅳ. 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：入院生活における院内学級と心理社会的発達

小児がん治療のために入院中の子どもにとっての院内学級という場のもつ意味を明らかにすることを目的に、質的記述的研究を行った。入院中に病院内教育を受けた小児がん経験者14名を対象とした。分析の結果、78のコードから26のサブカテゴリー、9のカテゴリーが生成された。子どもは、入院後の転籍前には、【みんなが通う、暇だから行く場所】、【学校があると知り行きたいと思った場所】と認識していた。転籍後には、学童期以降の子どもとしての日常の連続性が維持される【学校生活を継続する場】と意味づけていた。教室は【学習に集中できる場】や、【友達と出会い、楽しく笑い合う場】であり、そこで【先生や友達と色々な活動に取り組める場】に参加することで身体的苦痛が緩和するほどに【気持ちを切り替えられる場】として意味をもっていた。また、【体調に合わせて調整しながら行く場】であると、子どもがセルフケア能力を身につける場としても機能していた。(育療 2020; 67: 11-20)

「点検・評価・改善」

1. 教育では、新カリキュラムにおいて子どもの権利擁護・成長発達・健康増進、Family centered careの中心概念であるパートナーシップを重視した4年間の系統的な教育方法を評価、内容の改善を図る。遠隔授業に対して、ICTを活用した遠隔授業の質の向上を図る。また、看護研究では、学生が研究的な思考で課題を解決に取り組み、現象を考察する方法の理解を目指す。小児看護の専門性を活かした看護職の役割を理解し、実践能力を育てる教育を行う。

2. 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) 永吉美智枝, 斉藤淑子, 足立カヨ子, 高橋陽子, 谷川弘治. 小児がん経験者の復学後の成長発達過程にお

ける生活上の困難. 日小児血がん学会誌 2020; 57(2): 150-6.

2) 永吉美智枝, 斉藤淑子, 足立カヨ子, 高橋陽子, 谷川弘治. 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 入院生活における院内学級と心理社会的発達. 育療 2020; 67: 11-20.

Ⅴ. 研究費

1) 高橋 衣. 小児医療者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. 科学研究費助成事業・基盤研究 (C). 2018~2020年度.

2) 永吉美智枝. 網膜芽細胞腫をもつ乳幼児の発達促進のための長期フォローアップ体制の基盤構築. 科学研究費助成事業・基盤研究 (C). 2017~2020年度.

Ⅷ. その他

1) 高橋 衣, 三浦靖彦, 平野大志, 日沼千尋, 会田薫子, 瀧田浩平, 遠藤里子, 山田咲樹子, 中山紗野子, 永吉美智枝. (口頭) 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-第1段階・第2段階の報告-. 第67回日本小児保健研究学術集会. Web開催, 11月. [小児保健研 2020; 79(講演集): 136]

2) 佐藤紀子, 北 素子, 内田 満, 櫻井尚子, 嶋澤順子, 谷津裕子, 梶井文子, 細坂泰子, 高橋 衣, 志村友理, 山下真裕子, 佐竹澄子, 清水由美子, 室岡陽子, 山本伊都子, 浅川友祈子, 荒谷美香, 渡部雅代, 花岡一成. (交流セッション9) 地域で暮らす人々の健康と生きる力を看護の力で支える-「知の交流の場」としてのJANPセンターの取り組み. 日本看護教育学会第30回学術集会. オンライン開催, 9月. [日看教会誌 2020; 30(学術集会): 87]

3) 佐藤紀子, 北 素子, 梶井文子, 佐竹澄子, 高橋衣, 浅川友祈子, 細坂泰子, 山下真裕子, 中原直哉, 荒木美香, 玉上淳子, 朝倉真奈美, 長谷川陽子, 澤田佳南, 佐藤亜海. 【新型コロナウイルス感染症 これからの学校・教育】緊急事態宣言下における教育機関の可能性を追求する 東京慈恵会医科大学地域連携看護学実践研究センターの取り組み. 看教 2020; 61(10): 902-11.

4) 永吉美智枝, 瀧田浩平, 秋山政晴, 高橋 衣. (ポスター) 幼児期から就学時期における網膜芽細胞腫の子どもを育てる父親の心理. 第62回日本小児血液・がん学会学術集会. WEB開催, 11月.

5) 早川 晶, 滝川国芳, 斉藤淑子, 永吉美智枝, 谷川弘治, 西牧謙吾, 井本圭祐. 小児がん治療中から治療後の学校生活を支える連携ツールとポートフォリオの作成. 日本特殊教育学会第58回大会. 誌上+WEB開催, 9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2019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eラーニングによるオンデマンド講義，Zoomによるグループワーク，感染対策を行ったうえで登校による演習で教授した。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，eラーニングによるオンデマンド講義・演習で教授した。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eラーニングによるオンデマンド講義・演習，個人ワーク，Zoomによる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。COVID-19感染拡大状況により半日実習またはeラーニングによるオンライン実習を行った。産科外来では，妊娠期の母子と家族を支援するために必要な知識と対象を多面的に理解する思考力，情報の解釈について深められるよう教授した。病棟実習では分娩期および産褥期の看護の実際や助産師の役割について学びを深め，ウェルネスの視点から対象を理解し支援する看護展開ができるよう教授した。助産師養成課程に進学する意志のある学生を対象に，助産院と母子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，COVID-19禍における支援の工夫を学び，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6つである。

1. 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 32.8 ± 4.7 歳，平均妊娠週数は 38.4 ± 1.6 週，児の平均出生体重は $2,970.3 \pm 336.2$ gであった。利用希望の内訳は，利用した46名(32.9%)，補助があれば利用したい66名(47.1%)，利用しない28名(20.0%)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，母親の年齢が35歳以上の群で産後ケアの利用希望が高かった。その他の属性では有意差はなかった。

2. 日本国内の看護系学術誌にみる母乳育児についての言説

早産児を除く概ね正常な経過を辿る母子を対象としている日本国内全国誌版の看護系学術誌92文献を対象とし，母乳育児を構築する言説を探求することを目的に言説分析を行った。主要な言説として規範性と不確実性が示され，なかでも「専門家の規範」，「リスク」，「母親の規範」は5割以上の頻度で出現した。本研究は論文文化し，現在掲載待ちである。

3. 幼児を養育する母親および父親のしつけセルフトリアージ尺度の開発のための検討

両親の育児に対するしつけの構成概念を明確にし

た後、専門家による聞き取り調査を経て母親39項目、父親40項目のしつけセルフトリアージ尺度案を作成した。2020年1月、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。母親43名、父親36名を分析対象とし、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。2021年度の原著採択が確定している。

4. 乳幼児をもつ父親のしつけと虐待の境界の様相

父親を対象に育児不安や虐待不安の具体的な内容を語りの中から探索的に検討し、母親とは異なる父親に特有の育児と虐待の境界について明らかにすることを目的とし、インタビューを行った。日常的な育児の中に虐待に転じる可能性のある様々なコードが抽出され、子どもの属性や、親の体調、子どもの泣きなどがそれらのトリガーとなる可能性があった。現在英文誌に投稿中である。

5. 分娩時における医師と助産師の連携に対する医師の認識

分娩時における医師と助産師の連携に対する医師の認識を明らかにすることを目的にインタビューガイドを用いた半構造的面接法で医師からデータを収集している。既に7名にインタビューを終え、分析中である。

6. 産後うつの評価尺度に関する文献レビュー

国内外の産後うつのスクリーニングに使用できる信頼性・妥当性のあるスケールおよび適切な使用方法について明らかにすることを目的として日本語および英語の文献を対象に文献検索を行った。現在、内容検討中である。

「点検・評価・改善」

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。COVID-19感染拡大のため、eラーニングやZoomによるオンデマンド講義が学生にとって効果的な学修の機会となるよう教授方法を検討していく必要がある。また、登校による演習では、感染対策を行いながらも必要な看護技術が定着するよう、教授内容・方法を工夫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、研究の国内外に向けた公表に取り組むことが課題である。

研究業績

I. 原著論文

- 1) 末延睦与, 細坂泰子, 谷津裕子. 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. 母性衛生; 61(4): 694-703.
- 2) 美濃口真由美, 細坂泰子, 茅島江子. 育児期女性のアイデンティティ様態と育児ネットワークとの関連. 母性衛生; 61(1): 104-11.

II. 総説

- 1) 佐藤紀子, 北 素子, 梶井文子, 佐竹澄子, 高橋 衣, 浅川友祈子, 細坂泰子, 山下真裕子, 中原直哉, 荒木美香, 玉上淳子, 朝倉真奈美, 長谷川陽子, 澤田佳南, 佐藤亜海. 【新型コロナウイルス感染症 これからの学校・教育】緊急事態宣言下における教育機関の可能性を追求する 東京慈恵会医科大学地域連携看護学実践研究センターの取り組み. 看教 2020; 61(10): 902-11.

V. 研究費

- 1) 細坂泰子. 両親のしつけセルフトリアージ尺度の開発と子育て世代包括支援ケアシステムの構築. 科学研究費助成事業・基盤研究 (C). 2017~2020年度.
- 2) 濱田真由美. 当事者経験から構築する「母乳育児に関する情報提供支援プログラム」の挑戦的開発. 科学省科学研究費助成事業・若手研究. 2018~2020年度.
- 3) 浅川友祈子. 産後うつの評価尺度に関する文献レビュー. 東京慈恵会医科大学看護学科研究費. 2020年度.

VIII. その他

- 1) 細坂泰子, 茅島江子. (ポスター) 母親および父親のしつけセルフトリアージ尺度の開発. 第40回日本看護科学学会学術集会. WEB開催, 12月.
- 2) 佐藤紀子, 北 素子, 内田 満, 櫻井尚子, 嶋澤順子, 谷津裕子, 梶井文子, 細坂泰子, 高橋 衣, 志村友理, 山下真裕子, 佐竹澄子, 清水由美子, 室岡陽子, 山本伊都子, 浅川友祈子, 荒谷美香, 渡部雅代, 花岡一成. (交流セッション9) 地域で暮らす人々の健康と生きる力を看護の力で支えるー「知の交流の場」としてのJANPセンターの取り組み. 日本看護教育学会第30回学術集会. オンライン開催, 9月.

地 域 看 護 学

教 授：嶋澤 順子 地域看護学

講 師：清水由美子 地域看護学

教育・研究概要

I. 教育

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が、4年次に実施している公衆衛生看護学実習においては実習地との連携を強化して実習指導にあたっている。2020年度はCOVID-19の影響により実習期間を短縮して実施したが、学内実習との組み合わせにより実習の質の確保に努めた。

また、2017年度入学生より、地域医療連携能力を涵養する科目として2年次に地域連携実習が配置された。病院外来、地域包括支援センター、居宅介護支援事業所等の施設での実習を通じて、地域住民の健康や生活、それを支える多機関・多職種連携を学ぶ貴重な機会となっている。本科目においては地域看護学領域を中心に複数領域の教員が協力し実習指導にあたっている。2020年度はCOVID-19の感染拡大を受けて、全面的に遠隔実習に切り替えたが、実習指導者の遠隔カンファレンスへの参加等、実習方法を工夫して展開した。

II. 研究

以下の3つのテーマで研究に取り組んでいる。

1. 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. 都市型集合住宅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たアクションリサーチである。2020年度は対象地区の住民に対し、健康や生活、災害への備え、住民同士の助け合い意識に関する調査を実施した。

3. 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。2020年度は透析施設の災害対策について、先進的に取り組んでいる施設を対

象として、取り組み内容や推進要因に関するインタビュー調査を実施した。

「点検・評価・改善」

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や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。今後、さらなる教育の充実に努めたい。また、2年次の全学生が履修する地域連携実習についても学生および実習指導者からも評価を得ている。

各研究については、調査データを整理して調査対象者にフィードバックし、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。

研究業績

I. 原著論文

1) Sugisawa H, Shinoda T, Shimizu Y, Kumagai T. Affiliations expand cognition and implementation of disaster preparedness among Japanese dialysis facilities. *Int J Nephrol* 2021; 2021: 6691350.

V. 研究費

- 1) 嶋澤順子. 独立型訪問看護ステーション看護師による精神障害者の退院直後集中支援モデルの開発. 科学研究費助成事業・基盤研究(C). 2017~2020年度.
- 2) 嶋澤順子. 精神障害者の退院後支援における訪問看護師と自治体保健師の連携支援モデルの構築. 科学研究費助成事業・基盤研究(C). 2020~2023年度.
- 3) 清水由美子. 高齢化した都市型集合住宅の課題解決を目指す住民主体の互助の仕組みづくりとその効果. 科学研究費助成事業・基盤研究(C). 2019~2021年度.

VIII. その他

- 1) 杉澤秀博, 清水由美子, 熊谷たまき, 篠田俊雄, 杉崎弘章. 透析医療施設における災害対策の実行度. *日透析医会誌* 2020; 35(2): 342-50.

在宅看護学

教授：北 素子 在宅看護学
講師：志村 友理 在宅看護学
講師：児玉久仁子 在宅看護学

教育・研究概要

在宅看護学では学部教育として、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方法論、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。2020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でいる。

II. 急性期病院における認知症高齢者ケースの退院支援プロセス構築の研究

近年、認知症を有する高齢者が他の疾患の治療を目的として急性期病院に入院する機会が増えているが、その退院支援は困難ケースに挙げられる。認知症特有の困難性に対応した退院支援モデルを開発するため、急性期病院の退院支援部門の看護師が関わる認知症高齢者の退院支援プロセスを明らかにすることを目的として、複数ケーススタディ法を用いた研究に取り組んでいる。

III. 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でいる。

IV. 複数の訪問看護事業所を利用する小児の訪問看護事業連携モデル開発

在宅で生活する医療的ケアを必要とする小児は増加しており、合わせて小児の訪問看護の需要も増えている。しかしながら小児を対象とした訪問看護を実施できる事業所と看護師は限られている現状にある。訪問看護事業所は小規模が多いことから、小規模訪問看護事業所が連携し合うことにより在宅で療養する小児やその家族に対する支援体制強化が可能となると考える。そこで、複数の訪問看護事業所を利用する小児の訪問看護事業所モデル開発を行う研究に取り組んでいる。

V. 複雑なケア問題を持つ療養者と家族の在宅移行支援に関する研究

少子高齢化や医療の高度化によって複雑なケア問題を持つ療養者が増加していると同時に、核家族化によって家族の力が弱まり支援ニーズは増大している。さらに、医療依存度の高い療養者が、在宅へ移行しており、医療者には複雑なケア問題へ対応する能力が求められている。そこで、複雑なケア問題を持つ療養者と家族への在宅移行支援を行う家族支援専門看護師の実践内容を分析し、移行期支援の様相を明らかにする研究に取り組んでいる。

「点検・評価・改善」

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きた。2020年度は、新型コロナウイルス感染症の拡大状況において、速やかにICTと演習・実習の組み替えを行うことができ、実習については学生からの高い満足度を得ることができた。この後は、2017年度からの新カリキュラムやポストコロナ後の変化を考慮した教育評価を行いながら授業改善に取り組んでいく必要がある。各教員が取り組んでいる研究は、いずれも在宅看護学領域では重要なテーマであり、領域内でサポートしあい、さらに発展的に取り組んでいくとともに、研究成果を論文化し、広く公表していくことが課題である。

研究業績

I. 原著論文

- 1) 谷口千絵, 小野美月, 北 素子, 久田 満. 定年退職後の心のあり様尺度 (PSAR) の開発. 厚生 の指標 2020 ; 67(13) : 8-14.

II. 総 説

- 1) 児玉久仁子, 井上玲子, 井上敦子, 藤原真弓, 志村友理. 新型コロナウイルス感染症の拡大状況における家族ケアの必要性和困難 家族支援専門看護師への調査から. 家族看研 2021 ; 26(1-2) : 230-5.
- 2) 児玉久仁子. 【緩和ケアにおける 家族ケア ベストプラクティス】第II部 シチュエーションに沿った各専門家の家族ケア ベストプラクティス 患者の病状が落ち着かないとき 病院看護師の立場から. 緩和ケア 2020 ; 30(6月増刊) : 66-71.
- 3) 児玉久仁子. 【緩和ケアにおける 家族ケア ベストプラクティス】第III部 シチュエーションに沿った魔法の言葉 家族の力を引き出すとき「意見は違っても患者を思う気持ちは同じ」. 緩和ケア 2020 ; 30(6月増刊) : 168-72.
- 4) 児玉久仁子. エンド・オブ・ライフを支える家族ケア (第11回) リフレーミングと看護実践. エンドオブライフケア 2020 ; 4(4) : 99-101.
- 5) 児玉久仁子. エンド・オブ・ライフを支える家族ケア (第12回) 意思決定支援場面における家族面接の実際. エンドオブライフケア 2020 ; 4(5) : 91-3.

IV. 著 書

- 1) 北 素子. 第2部 : 各論 2. 老年看護学 認知症の事例. 黒田裕子監修・執筆. 臨床活用事例でわかる中範囲理論. 名古屋 : 日経研出版, 2020. p.95-111.
- 2) 北 素子. 第2章 : 看護実践に活かす概念 4. 親切心 親切心はどのように看護に活かせるか. 秋山美紀, 島井哲志, 前野隆司編. 看護のためのポジティブ心理学. 東京 : 医学書院, 2021. p.84-90.
- 3) 児玉久仁子. 第3編 : 医療チームにおける看護マネジメント 第2章 : 多職種のチームワークとコミュニケーション I. チーム医療の実際. 小澤かおり編. 看護実践マネジメント/医療安全 : 新体系看護学全書 : 看護の統合と実践1. 東京 : メヂカルフレンド社, 2020. p.84-7.
- 4) 児玉久仁子. 第3編 : 医療チームにおける看護マネジメント 第2章 : 多職種のチームワークとコミュニケーション III. チームワークとコミュニケーション. 小澤かおり編. 看護実践マネジメント/医療安全 : 新体系看護学全書 : 看護の統合と実践1. 東京 : メヂカルフレンド社, 2020. p.93-4.
- 5) 児玉久仁子. 第3編 : 医療チームにおける看護マネ

ジメント 第2章 : 多職種のチームワークとコミュニケーション IV. 多職種カンファレンス. 小澤かおり編. 看護実践マネジメント/医療安全 : 新体系看護学全書 : 看護の統合と実践1. 東京 : メヂカルフレンド社, 2020. p.95-8.

- 6) 児玉久仁子. 第3編 : 医療チームにおける看護マネジメント 第2章 : 多職種のチームワークとコミュニケーション V. チーム医療における看護師の役割. 小澤かおり編. 看護実践マネジメント/医療安全 : 新体系看護学全書 : 看護の統合と実践1. 東京 : メヂカルフレンド社, 2020. p.99-101.

V. 研究費

- 1) 北 素子. 急性期病院に入院する認知症高齢者ケースに対応した退院支援モデルの開発と妥当性検証. 科学研究費助成事業・基盤研究 (B). 2016~2020年度.

VIII. その他

- 1) 佐藤紀子, 北 素子, 梶井文子, 佐竹澄子, 高橋 衣, 浅川友祈子, 細坂泰子, 山下真裕子, 中原直哉, 荒木美香, 玉上淳子, 朝倉真奈美, 長谷川陽子, 澤田佳南, 佐藤亜海. 【新型コロナウイルス感染症 これからの学校・教育】緊急事態宣言下における教育機関の可能性を追求する 東京慈恵会医科大学地域連携看護学実践研究センターの取り組み. 看教 2020 ; 61(10) : 902-11.
- 2) 北 素子, 田中幸子, 梶井文子, 嶋澤順子, 小澤かおり. 【with コロナ時代の臨地実習】実習の長さを“充実”とする発想を転換し, 短期間でも効果的な学びを(解説/特集). 看護 2020 ; 73(1) : 74-8.
- 3) 佐藤直子, 寺田 唯, 児玉久仁子. 【討論! なぜ, 地域で家族看護が求められるのか】誌上事例検討 東京ひかりナースステーションの家族支援の実践をふりかえる. 看教 2021 ; 62(2) : 113-9.
- 4) 佐藤直子, 寺田 唯, 児玉久仁子. 【討論! なぜ, 地域で家族看護が求められるのか】東京ひかりナースステーションで大切にしている家族のとらえ方. 看教 2021 ; 62(2) : 106-12.
- 5) 渡辺俊之, 松下 明, 児玉久仁子, 市橋 香, 小笠原知子, ジョン・ローランド. (シンポジウム) 日常の医療の中いかに家族療法を取り入れていくかー精神科医, プライマリケア医, 家族支援専門看護師の取り組み. 日本家族療法学会第37回大会. オンライン, 9月.
- 6) 児玉久仁子, 藤井淳子. (ワークショップ) 医療現場と家族~事例検討を通して学ぶ家族ケアの困り事とその対処法~. 日本家族療法学会第37回大会. オンライン, 9月.
- 7) 児玉久仁子, 井上玲子, 井上敦子, 藤原真弓, 藤井

真樹. (教育促進委員会企画) わかりやすい事例検討の進め方～効果的なファシリテーションとは. 第27回日本家族看護学会学術集会. WEB開催, 9月

8) 井上玲子, 上別府圭子, 荒木田美香子, 鈴木和子, 式守晴子, 安武 綾, 野々山敦夫, 児玉久仁子, 井上敦子. (委員会横断企画) COVID-19感染拡大をうけて家族に何が起こったか?～さまざまな医療・介護・療養現場からの情報発信～. 第27回日本家族看護学会学術集会. WEB開催, 9月

9) 児玉久仁子, 影山葉子. (シンポジウムⅡ) 家族をひらく, 家族がひらく. 第27回日本家族看護学会学術集会. WEB開催, 9月.

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。

図 書 館

1. 年間統計

1) 蔵書冊数

総計：261,823 冊

図書：108,369 冊 (和 73,414 冊, 洋 34,955 冊)

雑誌：153,454 冊 (和 64,192 冊, 洋 89,262 冊)

2) 受入雑誌数

625 種 (和 543 種, 洋 82 種)

3) 電子ジャーナル提供数

6,329 種 (和 1,103 種, 洋 5,226 種)

4) 所蔵視聴覚資料数

ビデオ：922 セット

スライド：5 セット

16mm フィルム：37 セット

語学プログラム：206 セット

その他：53 セット

5) 館外貸出冊数

3,948 冊

6) 他学との文献相互貸借数

貸出 1,388 件, 借受 1,421 件

2. 主な事項

1) 図書・雑誌、視聴覚資料、データベースの管理、利用に関する事

本学の教育、研究、医療、管理・運営のために、図書館及び大学ネットワーク上での利用が必要とされる図書・雑誌(プリント版・電子版)、視聴覚資料、データベース(文献検索用)を、図書館委員会の承認により選定、購入した。

視聴覚資料(DVD/CD、ビデオ)の選定、購入、利用提供は、2019年度までは標本館で管理していたが、2020年度に図書館に移管となった。

データベースに関しては、2019年度に大学にて導入された抄録・引用文献データベース Scopus(エルゼビア社)について、学内研究活動の評価、推進を目的として、研究推進課と協力して利用促進を図ったが、利用件数が伸びず、2020年8月末で契約を中止することとなった。

2) 図書館利用の支援に関する事

新型コロナウイルス感染症拡大に伴い、臨時休館(2020年4月1日～5月31日)、開館時間短縮(2020年6月1日以降)、学生への貸出図書郵送(2020年5月7日～2021年3月31日)の措置をとった。なお、医学科後期試験期間(2020年12月～2021年1月)は、開館時間の延長、日・祝日開館を実施した。

例年担当している医学科1～3年、看護学科1、3年の情報検索演習は、e-ラーニングでの開催となった。

3) 担当雑誌・年報の編集に関する事

『Jikeikai Medical Journal』、『東京慈恵会医科大学雑誌』、『英文研究年報 Research Activities 2019』、『東京慈恵会医科大学教育・研究年報 2019(第39号)』の編集作業を担当した。

『英文研究年報 Research Activities』、『東京慈恵会医科大学教育・研究年報』については、東京慈恵会医科大学教育・研究年報編集委員会にて、それぞれ、次号から発行様式を変更する案をまとめ、2020年12月の拡大教授会議にて了承された。『英文研究年報 Research Activities』は、海外及び海外からの訪問者に本学の研究活動を簡潔にアピールする内容に、『東京慈恵会医科大学教育・研究年報』は、プリント版を中止し、PDFのみの発行に変更となる。

4) 学術リポジトリに関する事

本学刊行物の掲載記事、本学教員学術論文(学外発行誌掲載含む)、学位の審査結果要旨と主論文の学術リポジトリへの登録作業を担当した。

2020年度の学術リポジトリへの新規登録件数は

336件、登録データは合計5,970件であった。利用状況は閲覧51,340件であった。

5) 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り、4名の講師による講習会を企画した(浦島充佳教授(臨床疫学研究部)、岡崎真雄教授(学術情報センター医学英語研究室)、西川正子教授(臨床研究支援センター)、アラン・ハウク教授(英語研究室))。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」の授業を兼ねている。2020年度はeラーニングによる開催となった(2020年7月1日～2021年2月28日)。

6) 剽窃・盗用チェックシステム Turnitin Feedback Studio の運用

医学科・看護学科の授業における利用のサポート、学内教員の利用登録を担当した(2020年度新規利用登録12名、累計91名)。

7) その他

(1) 「東京慈恵会医科大学オープンアクセス方針」の制定

本学としてのオープンアクセスに係る方針を定めることを目的として、学術情報センター運営委員会にて「東京慈恵会医科大学オープンアクセス方針」を策定し(2020年10月1日)、拡大教授会議(2020年11月)にて了承された。

「点検・評価・改善」

図書・雑誌、視聴覚資料、データベースの購入選定については、図書館委員会にて審議、確認がなされた。

電子ジャーナル購読は、教育・研究活動に支障が生じないように、現状の継続を方針としているが、例年、購読費の値上がりにより、中止誌が生じている。2021年購読契約に関しては、新型コロナウイルス感染症拡大の大学財政への影響を考慮して値上げを控えた出版社があったこと、ドルに対して円高傾向にあったことから、中止誌は、利用頻度の低い6誌に抑えることができた。今後の課題として、パッケージ契約から個別タイトル契約への切り替えの可能性、購読費一部の利用者負担(受益者負担)を検討していく。

学術情報のオープンアクセス化への対応として、「東京慈恵会医科大学オープンアクセス方針」が制定された。本方針では、学術リポジトリ登録あるいはオープンアクセス論文による研究成果の公開を定めている。2020年度は、学外発行誌に掲載された

本学教員の学術論文の学術リポジトリへの登録はなかった。著作論文を学術リポジトリに登録する手順が理解されていないと思われるので、オープンアクセス方針の内容とともに学内へ周知することを考えたい。オープンアクセスによる論文公開に関しては、オープンアクセス誌の中には、掲載論文や出版の質の管理が粗雑な雑誌も存在するため、投稿誌を選択する際、雑誌の質を判断するための評価項目を提供できるように関連情報を調査した。

2020年度は、新型コロナウイルス感染症拡大により、遠隔対応が求められた。「来館を伴わない貸出サービス」については、学生を対象として、2020年5月7日～2021年3月31日に、貸出図書の郵送を実施し(学生への郵送料は大学負担)、117冊の郵送貸出があった。「館内に限定されている電子ジャーナル、データベースの館外利用」については、学外から接続するためのリモートアクセスサービスを継続し、2020年度は474名の新規登録者があった(前年度新規登録者331名)。

図書館国領分館

分館長 三崎 和志

1. 年間統計

1) 蔵書冊数

総計：92,272冊

図書：77,857冊(和67,062冊、洋10,795冊)

雑誌：14,415冊(和10,425冊、洋3,990冊)

2) 現在受入雑誌数

205種(和164種、洋41種)

3) 館外貸出冊数

1,685冊(視聴覚資料含む)

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・教職員、第三病院の教職員を主な利用対象者とし、図書・雑誌、視聴覚資料の選定、購入、利用提供を進めた。国領分館の運営に関しては、国領分館運営委員会にて全体的な方針の決定がなされる。

新型コロナウイルス感染症拡大に伴い、2020年4月1日～5月31日を休館、2020年6月1日以降は短縮開館とした。

「点検・評価・改善」

新型コロナウイルス感染症拡大により国領分館へ

の来館が制限されたため、非来館で利用できる電子ブックの導入を検討し、2020年4月以降、2社の製品のトライアルを経て、Maruzen eBook Library（丸善雄松堂）を導入、国領校と看護学科の教員から希望のあった学生用日本語電子ブック（143冊）を購入した（2020年8月）。看護学関係の日本語電子ブックの種類が増加しており、非来館での学習環境における電子ブックの活用の充実につなげていくことが課題である。

標 本 館

1. 年間統計

マクロ標本：1,792点

顕微鏡標本：2,456点

2019年度に「標本館」に記載のあった「視聴覚資料」は、2020年度から「図書館」に移管となった。

2. 主な事項

1) 標本館に関すること

各種標本の補修・ケース交換、教育用標本室の清掃を担当した。2020年度は、肺、心臓の標本を中心に補修、解説作成を進めた（補修・解説23点、新規・解説2点）。その他、確認が必要な3点（肺1点、肝臓2点）の取り下げ、入れ墨標本4点のクリーニングを実施した。

2) 総合展示に関すること

退任記念講義の前後に高木会館と大学1号館のロビーにてポスターを展示する予定であったが、退任記念講義がeラーニングによる公開に変更となったことに伴い、2021年3月22日～31日にeラーニングにて開催した。8名の退任教授の先生方から、展示のご提供をいただいた（森田紀代造教授（心臓外科学講座）、吉田和彦教授（外科学講座）、福島統教授（教育センター）、大橋十也教授（遺伝子治療研究部）、秋葉直志教授（外科学講座）、森 豊教授（内科学講座）、田崎哲典教授（輸血・細胞治療部）、武山 浩教授（外科学講座））。

「点検・評価・改善」

標本館の業務に関する事項は標本館委員会（委員長：橋本尚詞教授）にて審議がなされた。

新型コロナウイルス感染症拡大防止のため、教育用標本室の見学を、2020年3月30日～5月31日は中止、2020年6月1日以降は事前予約制（1時間ごとの入館で、1回につき10名未満のグループ）とした。2020年度の見学者は59名であった（学内

15名、学外44名）。

標本の補修・ケース交換は、病変部位が分かりやすいように補修し、更に専門の教員に相談して解説を加えた。

総合展示はeラーニング開催のため、例年のポスター形式のほか、ビデオによる出展も可能となった。eラーニングに登録した展示ファイルを保存して公開することについて、全出展者から承諾をいただけたので、今後、本学の教育・研究に関する記録資料のアーカイブ作成を考えていく。

写 真 室

1. 年間統計

撮影・スライド作成：136件（1,918枚）

ビデオ編集機の利用：104件（708時間）

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）：75件（1,130枚）

35mmスライド画像入力サービス：4件（21枚）

2. 主な事項

教育・研究のための写真・ビデオ撮影、画像入力、ポスタープリント及び本学記録・広報のための写真撮影、編集を担当した。なお、新型コロナウイルス感染症拡大への対応として、2020年4月1日～5月31日は、本学記録・広報以外の写真撮影、ポスタープリントを原則として中止した。

「点検・評価・改善」

新型コロナウイルス感染症拡大により、対面での行事がオンライン開催に変更となったため、大学行事の写真撮影は43件（1,828枚）（前年度67件（5,246枚））と減少したが、ビデオ撮影は67件（前年度38件）と増加した。一方、各学会の開催中止が影響して、大判カラープリンターによるポスタープリントは57件（778枚）（前年度584件（10,051枚））であった。

史 料 室

1. 年間統計

見学・資料閲覧：2件（学内2件、学外0件）

資料提供・貸出：35件（学内24件、学外11件）

調査：25件（学内15件、学外10件）

2. 主な事項

本学の歴史に関する寄贈資料の受入れ、破損の恐

れがある文書・写真のデジタル化，史料室見学者の案内，各種問合せの調査を担当した。2019年9月に展示ケース内の展示物18点にカビが発生したため，2020年3～4月に燻蒸処理をして，2020年4月上旬から定湿トランクルーム（大手町・三井倉庫株式会社）にて保管し，専門業者にクリーニング・修復を依頼した（2020年4～6月）。学内に湿度管理された保管場所の用意ができるまで，展示物は同トランクルームにて保管することとなった。

「点検・評価・改善」

新型コロナウイルス感染症拡大への対応として，2020年4月1日～5月31日は休館，2020年6月1日以降は予約制で見学を受け付けた。展示ケース内の展示物が倉庫保管となったことも影響して，2020年度の見学者数は2名であった。今後の非来室への対応として，これまでデジタル化してきた文書・写真のネットワーク公開の企画が課題である。

医学英語研究室

教授：岡崎 真雄

教育・研究概要

医学論文執筆・編集（medical editing）を専門とする教員により，以下の業務を担当した。

- ・医学英語に関する教育・研究活動
- ・本学教職員，学生からの医学英語に関する問合せへの対応
- ・学内英文発行物である『Jikeikai Medical Journal』，『Research Activities』の英文校閲
- ・医学論文書きかた講習会（大学院共通カリキュラム「医学研究概論」）の講師

国際交流センター

センター長 芦田リリ

教育・研究概要

I. 海外からの選択実習生の受入

2020年度は，新型コロナウイルス感染症拡大の影響で，海外医科大学からの選択実習生の受入は，なかった。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）も開催しなかった。

II. 海外選択実習生

応募者を面接して審議した結果，教授会議にて2020～2021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症拡大の影響によりすべての学生が実習中止となった。

III. 医学科学生の英語医療面接実習の実施

医学科学生を対象にした外国人模擬患者による英語医療面接実習をZoomによるオンラインで実施した。

1. 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

2020年10月17日（5年生24名参加）

※講義・練習：2020年9月26日

2020年10月31日（5年生21名参加）

2. 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

2020年11月14日（5年生23名参加）

※講義・練習：2020年11月7日

2020年12月19日（5年生14名参加）

IV. 海外実習・留学支援セミナーの開催

2021年3月12日に土橋 昭先生（内視鏡医学講座）による海外実習・留学支援セミナーをZoomによるオンライン形式で開催した。

V. 選択実習（国外）報告会，医学科海外選択実習報告会の開催

2020年9月26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オンライン形式で開催した。また，2020年度後輩向け海外課外実習体験発表会を2020年11月21日に開催した。2020年12月12日に2020年度海外選択実習成果報告会を行った。2019～2020年度海外選択実習生のうち実習を行うことができた10名によるオンライン形式での報告会となった。審査結果を教学委員会に報告の後，優秀賞に選ばれた3名には学長署名の表彰状と記念品（Amazonカード）が授与（送付）された。

VI. 危機管理セミナーの開催

海外実習予定者のための危機管理セミナーは，2020年度は2020年12月8日～2021年1月6日の期間にeラーニングで開催した。

VII. Mayo Lecture の開催

Mayo Clinic の Dr. James. S. Newman と Dr.

Anne M. Meehan によるオンライン講義を 2020 年 12 月 10 日に開催した（参加者 21 名）。

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

2021 年 1 月 18 日に IELTS セミナーを, 2021 年 2 月 16 日に TOEFL iBT テストスキルアップセミナーを, それぞれオンライン形式で開催した。

Ⅸ. 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 0 名
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

2020 年度選考者 1 名 365 万円 (2 年目), 2021 年度選考者 1 名 365 万円 (1 年目)

2021 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
8 名 97 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 2020 年度海外留学支援制度 (協定派遣・協定受入)

0 名 0 円 (派遣), 0 名 0 円 (受入)

2020 年度に実習できた学生がいなかった。

「点検・評価・改善」

新型コロナウイルス感染症拡大による渡航禁止や受入中止などの影響により海外からの選択実習生の受入はなかった。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すべてオンライン形式で行った。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) の代わりに, 実習が中止となった学生を主体に協定校の学生との Zoom を使ったオンラインによる交流会 (Partnership Café) を開催したり, Mayo Clinic の医師によるオンライン講義を開催した。

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

2021年3月末現在登録者は161名、(うち港区医師会31名、中央区医師会6名)である。この1年の新規登録者数はなし、物故者は5名である。

2. 活動

1) 下記内容で生涯学習シリーズを作成し、慈大新聞2021年1月号に挟み込み発行した。

- ・網膜剥離 渡邊 朗 (眼科)
- ・夜間頻尿 古田 昭 (泌尿器科)
- ・海外から持ち込まれる感染症 保科斉生 (感染症科)
- ・災害医療の初期対応 大瀧佑平 (救急部)
- ・アレルギー性鼻炎について 遠藤朝則 (耳鼻咽喉・頭頸部外科)
- ・食物アレルギーの予防法 浦島充佳 (分子疫学研究部)

2) 「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10月で314号となっている。

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
教授：石橋 由朗 医学教育学
准教授：草刈洋一郎 医学教育学
准教授：岡崎 史子 医学教育学
准教授：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-ラーニング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程が改定され、教育センター内に医師キャリアサポート部門（部門長：福島 統）、看護キャリアサポート部門（部門長：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。2020年10月に草刈洋一郎准教授が着任した。

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、中村教授はコース医学総論Ⅰ～Ⅵ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」、「医学総論Ⅳ演習」、「重症心身障害児療育体験実習」、「地域子育て体験実習」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、石

橋教授は「医師国家試験ガイダンス」のユニット責任者、岡崎准教授は「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、鈴木准教授は「医学総論Ⅰ演習」「福祉体験実習」のユニット責任者を務めた。大学院教育として、尾上教授、中村教授、石橋教授、岡崎准教授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、石橋教授、鈴木准教授は教学委員として医学科教育プログラムの実施に責任を持つ立場として活動し、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。鈴木准教授は「東京都地域枠担当」を務めた。中村教授と鈴木准教授は学生部委員として学生支援を担った。

看護キャリアサポート部門では「新型コロナウイルス感染症対策ガイドライン」を策定し、奈良副部門長を中心に学内を含む地域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」を開催予定であったが、慈恵警戒レベルに基づきやむを得ず中止した。次年度は遠隔授業を導入しての開催も視野に入れて準備を進めている。挟間主事は、日本院内救急検討委員会から要請されているレジストリ（In-Hospital Emergency Registry in Japan）の学術的症例登録支援を大学倫理委員会の承認を得て開始し、附属病院のRRS/スタッツコール報告書を改訂した。また挟間主事は、看護学科と大学院看護学専攻博士前期課程において講義を担当した。

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、医学科学生と卒業生の実績データを収集・分析し、必要に応じて教育プログラム評価委員会にデータを提供してプログラム評価に資する活動を行った。教育プログラム評価委員会で審議された結果は教学委員会に改善のための提言として提出した。また、入学に関するアンケート、遠隔授業に関する

アンケート、卒業生アンケート、教員アンケートなどの企画、実施、解析を行い、課題の抽出をして教育プログラム評価委員会で審議の後、教学委員会に報告した。

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。令和2年度文部科学省「感染症医療人材養成事業」を受けて、シミュレーション施設の新たな展開を開始した。挟間主事は、シミュレーション教育施設使用時の感染防止対策ガイドラインおよびチェックリストを作成し、教育センターおよび感染対策チーム（ICT）の承認を得て、インターネット上に掲載し活用できるようにした。

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、石橋教授は「4年次OSCE評価者トレーニング」、「Post-CC OSCE評価者トレーニング」に参加した。岡崎准教授は「診療参加型臨床実習指導医養成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」、「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

臨床研修センター副センター長として、石橋教授は、附属病院の臨床研修プログラム責任者、鏡視下手術学内技術認定制度責任者、医材・物流ワーキンググループ委員長、研修・レジデント委員会委員長を務め、「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」に参加した。岡崎准教授は研修管理委員会、研修レジデント委員会、臨床研修評価検討委員会委員長、メンターWGに携わった他、「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」に参加した。

Ⅵ. 附属病院での看護系SD

挟間主事は、4病院看護師を対象とした「静脈注射Ⅳレベル3研修」および附属病院の手術部と放射線部看護師を対象とした「静脈注射Ⅳレベル4研修」をMoodleによる事前学習とシミュレーション教育を組み合わせることで開催できるように支援した。また、4病院看護部教育担当部長にMoodleやナースング・スキル日本版の活用方法の提案、e-ラーニング教材

の作成支援、葛飾医療センターおよび柏病院看護部の看護研究発表会（Moodle）開催を支援した。支援により附属病院におけるナースング・スキル日本版の使用件数が前年度に比べて2倍以上増加した。

挟間主事は、2020年4～5月の約1ヶ月半、新型コロナウイルス感染症患者専用病棟へ看護師の現場教育を兼ねた看護業務支援に出向き、フィジカルアセスメント、急性期の呼吸器ケアなどの実践指導を行い、看護実践力の向上・看護師の精神的安定に貢献した。さらに、4病院クリティカルケア分野の専門看護師・認定看護師、救急部、集中治療部と連携協働して4病院Rapid Response System（RRS）教育（起動側、対応側）を標準化した。

Ⅶ. 学外活動・社会的貢献

日本医学教育評価機構（JACME）では、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、大阪市立大学医学部、信州大学医学部で評価員を務めた。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い、2巡目評価者ワークショップでタスクフォースを務めた。

医療系大学間共用試験実施評価機構（CATO）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杏林大学医学部、金沢大学医学部、名古屋大学医学部に派遣された。石橋教授は医学系CBT実施小委員会症候EMI問題作成専門部会委員、CBT機構派遣監督者として東京大学、東邦大学に派遣された。岡崎准教授は診療参加型臨床実習後客観的臨床能力試験（Post-CC OSCE）委員会の実施管理小委員会委員、認定評価者養成・管理小委員会委員、学修評価項目・課題管理小委員会委員長を務め、Post-CC OSCEの視察委員として群馬大学、大阪市立大学へ派遣された。またOSCE認定評価者講習会での講師を務めた。

日本医学教育学会の代議員として、中村教授は学会誌編集委員会と広報・情報基盤委員会、岡崎准教授は教育業績・FD委員会の委員としての活動を行った。

福島教授は、産業医科大学外部評価委員、東京医科歯科大学臨床実習科目評価判定委員、東京医科大学入学試験監査委員長、東京医科大学カリキュラム委員会外部委員、岐阜大学医学教育開発研究センター運営協議会委員など他大学の外部委員を務めた。中村教授は、医学教育共同利用拠点（MEDC）国内客員教授、筑波大学医学教育IRセンター外部委員、

医学教育振興財団審査委員，全国医学部長病院長会議カリキュラム調査ワーキンググループ委員を務めた。岡崎准教授は，国立病院長会議新 EPOC 開発ワーキンググループ，日本医学哲学・倫理学会広報委員を務めた。高橋部門長は，公益財団法人日本看護協会専門看護師制度委員，公益財団法人日本病院機能評価機構のサーベイヤー，公益財団法人佐々木研究所の評議員を務めた。

Ⅷ. 文部科学省，厚生労働省，東京都などでの活動

福島教授は，文部科学省関係では，令和 2 年度「職業実践専門課程等を通じた専修学校の質保証・向上の推進」事業（文部科学省受託事業）において，定義・要件等検討部会委員および第三者評価機関等確立委員会委員，厚生労働省関係では，あん摩マッサージ指圧師，はり師，きゅう師及び柔道整復師等の広告に関する検討会座長，東京都関係では，東京都地域医療対策協議会委員，同医師部会副部会長を務めた。

Ⅸ. 学外での FD・SD 活動

1. 岩手医科大学
2. 札幌医科大学医学部
3. 国際医療福祉大学医学部
4. 兵庫医科大学
5. 札幌医学技術福祉歯科専門学校
6. 町田市民病院
7. 日本リハビリテーション専門学校
8. 昭和大学看護キャリア開発・研究センター
9. 華学園栄養専門学校

「点検・評価・改善」

1. 教育センターでは，1) 卒前医学教育支援，2) 卒業生涯学習支援，3) 看護キャリアサポート業務，4) シミュレーション教育施設運営管理，5) e-ラーニングの設備管理と運営，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。特に教育 IR 部門は，今後，教育の質保証の観点からその活動を強化していかなければならない。学修成果に関する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おり，教育プログラム評価委員会と連携して，内部質保証のためのデータを基にしたプログラム評価を遂

行していかなくてはならない。入学試験に関しては，面接方法を MMI に変更したのをはじめとして幾つかの試みを開始しており，その評価とフィードバックも必要である。また，2023 年度受審予定の機関別認証評価に向けて，大学内部質保証推進委員会が福島教授を委員長として発足した。今後は医学教育分野別評価と合わせて，内部質保証をより一層推進する必要がある。

遠隔授業が大きな位置を占めるようになったこの機会を利用して，e-ラーニングシステムの一層の改善，あるいは LMS として包括的なシステムを構築していくことも考慮すべきだと考える。卒前と卒後の教育の連携も強化していく必要があり，その中でシミュレーションを利用したより実践的な教育プログラムの充実，施設設備の拡充，シミュレーション機材の安全かつ効率的な保管管理体制の構築は早急に取り組むべき課題である。

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。2020 年度は新型コロナウイルス感染症の感染拡大により教育方法や内容に大きな変化が生ずることとなった。新たな教育プログラムの構築や遠隔授業の充実に向けて，教育センターは俯瞰的・客観的な立場からの支援を図る必要がある。一方で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，JACME，日本医学教育学会，CATO，日本看護協会などの学協会関連のものがある。学外との交流を深めることで様々な知見を得て，本学の教育改善に繋げる活動を図っていく。

研究業績

Ⅱ. 総 説

- 1) 福島 統. 【パンデミック下の医学教育－現在進行形の実践報告－】COVID-19 と医学教育 英国と米国の対応 2020 年 3 月 9 日から 5 月 15 日までの情報から. 医教育 2020 ; 51(3) : 200-5.
- 2) 福島 統. 【パンデミック下の医学教育－現在進行形の実践報告－】COVID-19 と医学教育 文部科学省及び厚生労働省からの通知文書から 2020 年 2 月 25 日から 5 月 16 日までの情報から. 医教育 2020 ; 51(3) : 206-10.
- 3) 福島 統. 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ていくための教育. 薬学教育 2021 ; 4 : 9-15.

- 4) 岡崎史子. 【パンデミック下の医学教育－現在進行形の実践報告－】 ファカルティ・ディベロップメント Zoom による後期研修医向け臨床指導医養成ワークショップの試み. 医教育 2020 ; 51(3) : 341.

VIII. その他

- 1) 福島 統. (特別シンポジウム) 卒前卒後の現場教育とクリニカルクラークシップ. 第 21 回日本語聴覚学会. つくば, 6 月. (誌上開催)
- 2) 福島 統. (シンポジウム 5 : 医療専門職課程の質保証) 医学教育での分野別質保証. 第 52 回日本医学教育学会大会. WEB 公開・誌上発表, 7 月. [医教育 2020 ; 51(Suppl.) : 26]
- 3) 福島 統. (教育講演 2 : 垂直的統合教育) 自然科学から Basic Medical Science そして Clinical Science へ－卒前教育での科学教育－. 第 126 回日本解剖学会総会・第 98 回日本生理学会大会. Web 開催, 3 月.
- 4) 福島 統. (巻頭言) 医学教育における職業教育の視点. J.M.E.F. 2020 ; 40 : 1.
- 5) 福島 統. 第 31 回医学教育指導者フォーラム「社会に開かれた医学教育」趣旨説明. J.M.E.F. 2020 ; 40 : 4-7.
- 6) 中村真理子. 市民・患者さんが参加する医学教育. J.M.E.F. 2020 ; 40 : 64-9.
- 7) 恒川幸司, 中村真理子, 岡田聡志, 浅田義和, 菰田孝行, 唐牛祐輔. IR 活動の失敗と成功の共有～第 [2.5] 回医療系 IR ミーティング. 第 77 回 e 医学教育セミナーとワークショップ. オンライン, 10 月.
- 8) 石橋由朗, 志田敦男, 高田耕司, 松本 晶, 田中雄二郎. 食道癌における SUMO 特異的プロテアーゼの意義と発現抑制による抗癌作用の解析 科学研究費助成事業・基盤研究 (C) 研究成果報告書. 2020. (<https://kaken.nii.ac.jp/ja/file/KAKENHI-PROJECT-16K10517/16K10517seika.pdf>)
- 9) 川瀬和美, 岡崎史子, 西岡真樹子, 櫻井結華, 楠原淳子, 本田真理子, 関 正康, 志牟田美佐, 福田徹朗, 榊原花菜. 「女性医師のキャリアに関するアンケート 2019」結果報告. 東京慈恵会科大学女性医師キャリア支援室活動報告書 2020 ; 7-26.
- 10) 鈴木英明. (シンポジウム : 食に関する子どもの窒息事故) 嚥下の発達と嚥下障害・誤嚥. 第 67 回日本小児保健協会学術集会. Web 開催, 11 月.

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。

臨床研究支援に関する相談は2014年9月より開始し、2020年4月から2021年3月までの相談は65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14課題、プロトコル作成及び統計解析方法18課題、割付表作成・薬剤割付2課題、解析方法の相談15課題、論文作成6課題、論文査読対応4課題、公的研究費申請書作成相談4課題、モニタリング1課題、その他4課題であった。支援継続課題については、プロトコル作成・変更及び統計解析方法12課題、割付表作成・薬剤割付2課題、解析方法の相談4課題、解析実施5課題、論文作成9課題、論文査読対応1課題、公的研究費報告書作成相談1課題、モニタリング1課題であった。結果として、採択された論文は5報であった。

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年より総合医科学研究センター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。しかし、本年度は新型コロナ感染症の拡大によりセミナーを開催できなかった。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、2019年度から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。本年度は新型コロナウイルス感染症拡大を防止するために大学院講義(Zoom)を録画し、e-ラーニング形式で受講希望の教職員に公開した。受講希望者は28名であった。

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。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委託した。又、2014年11月に倫理委員会申請システムが導入された。研究者に、審査資料の作成のための、研究計画書、同意説明文書の雛形、倫理指針を盛り込んだ作成マニュアルや、他の研究機関との業務委託契約、覚書等のサンプルを提供し、研究目的・方法に応じて過不足なく審査資料が整えられるようにしている。

当センターと従来から設置されている附属病院治験センターは合同ミーティングを隔週開催して一体的運営に努めている。これに伴い治験センターのCRCは、当センターを2015年2月より兼務している。本年度は研究に関わる事務部門の改組があり、当センター及び治験センターの事務担当者は研究推進課の所属となった。当センターの支援内容を充実していく体制整備段階の手始めとして、慶應義塾大学の協力を得ながら、本学主導の臨床研究のモニタリング相談に対して当センターで対応できるような体制構築に着手した。

2018年に慈恵大学の4病院(本院、葛飾医療センター、第三病院、柏病院)において、災害時対策の一環として「SS-MIX (Standardized Structured Medical record Information eXchange) 2標準化ストレージ」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。2020年には疾患レジストリシステムの利用に関するSOPを作成し、システムの維持・管理および利用者の支援を行っている。

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。2019年度にリハビリテーション医学講座から上肢麻痺を有する脳卒中患者に対し、反復性末梢磁気刺激 (repetitive Peripheral Magnetic Stimulation: rPMS) 治療を1日あたり0発、2,400発、4,800発の3群にわけ実施し、治療前後の上肢機能をFugl-Meyer Assessmentを用いて評価しその変化を群間比較することで、rPMS治療の用量反応性を検討することを目的とする臨床研究について支援申込があり、研究計画の立案、実施計画書の作成、統計解析方法の支援を行った。本研究は特定臨床研究に該当することから申請書作成および手続きについての支援も行った。本研究計画を要約したプロトコル論文が2020年6月にMedicineに掲載された。本研究は2021年3月時点で実施中となっている。公的研究費にかかわる共同研究としては、AMED研究関連として腎臓・高血圧内科(研究課題: IgA腎症予後分類のブラッシュアップのための前向きコホート研究の推進とハイリスク患者の透析移行を阻止する治療法の開発)や、内視鏡医学講座(研究課題: 深層学習アルゴリズムを活用した大腸内視鏡用診断支援プログラムの実用化研究)との共同研究などを行っている。

「点検・評価・改善」

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、また、倫理指針とヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針を統合した「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」が2021年3月23日に告示され同年6月30日から施行されることから、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、本年度から体制構築に着手したモニタリング業務の実践を開始すること、また、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「試験センター」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. 2020年度の臨床研究支援相談は65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」を開講し、2020年度はe-ラーニング形式で受講希望の教職員に公開した。受講希望者は28名であり、昨年度の公開講義のときよりも受講者数はかなり増加した。「臨床試験セミナー」は今年度の開催は不可であったが、Zoomやe-ラーニング形式で、もし講師の了承が得られるようであれば、次年度から再開可能かもしれない。

6. 上記のように、当センターは本学の臨床研究のレベル向上に寄与しているが、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) Ueda K, Uemura N, Matsuyama K, Nishizaki Y, Tanemura N, Asano K, Otsuka Y, Yanagisawa N, Otsuka T, Yasuno S, Ueda R, Seo Y, Nakagami H, Sanada S. Performance index for types of clinical research support service providers for academic research organizations in Japan: a cross-sectional survey. Clin Transl Sci 2021; 14(2): 745-55.
- 2) Miyasato Y, Oba K, Yasuno S, Matsuyama Y, Masuda I. Associations between visceral obesity and renal impairment in health checkup participants: a retrospective cohort study. Clin Exp Nephrol 2020; 24(10): 935-45.
- 3) Motoki H, Masuda I, Yasuno S, Oba K, Shoin W, Usami S, Saito Y, Waki M, Komatsu M, Ueshima K, Nakagawa Y, Son C, Yonemitsu S, Hiramitsu S, Konda M, Onishi K, Kuwahara K. Rationale and design of the EMPYREAN study. ESC Heart Fail 2020; 7(5): 3134-41.

- 4) Kinoshita S, Ikeda K, Yasuno S, Takahashi S, Yamada N, Okuyama Y, Sasaki N, Hada T, Kuriyama C, Suzuki S, Hama M, Ozaki N, Watanabe S, Abo M. Dose-response of rPMS for upper Limb hemiparesis after stroke. *Medicine (Baltimore)* 2020 ; 99(24) : e20752.
- 5) Yamashiro H, Iwata H, Masuda N, Yamamoto N, Nishimura R, Ohtani S, Sato N, Takahashi M, Kamio T, Yamazaki K, Saito T, Kato M, Lee T, Kuroi K, Takano T, Yasuno S, Morita S, Ohno S, Toi M, JBCRG-C01 Collaborative Group. Outcomes of trastuzumab therapy in HER2-positive early breast cancer patients : extended follow-up of JBCRG-cohort study 01. *Breast Cancer* 2020 ; 27(4) : 631-41.
- 6) Kuwabara Y, Yasuno S, Kasahara M, Ueshima K, Nakao K. The association between uric acid levels and renal function of CKD patients with hyperlipidemia : a sub-analysis of the ASUCA trial. *Clin Exp Nephrol* 2020 ; 24(5) : 420-6.
- 7) Ishibashi R, Takatsuna Y, Koshizaka M, Tatsumi T, Takahashi S, Nagashima K, Asaumi N, Arai M, Shimada F, Tachibana K, Watanabe Y, Ishikawa K, Hoshino A, Yamamoto K, Kubota-Tani M, Mayama T, Yamamoto S, Yokote K. Safety and efficacy of ranibizumab and luseogliflozin combination therapy in patients with diabetic macular edema : protocol for a multicenter, open-label randomized controlled trial. *Diabetes Ther* 2020 ; 11(8) : 1891-905.
- 8) 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. Effects of ipragliflozin versus metformin in combination with sitagliptin on bone and muscle in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus : subanalysis of a prospective, randomized, controlled study (PRIME-V study). *J Diabetes Investig* 2021 ; 12(2) : 200-6.
- 9) Koshizaka M, Ishikawa K, Ishibashi R, Takahashi S, Sakamoto K, Yokoh H, Baba Y, Ide S, Ide K, Ishikawa T, Onishi S, Kobayashi K, Takemoto M, Horikoshi T, Shimofusa R, Maezawa Y, Yokote K. Comparison of visceral fat reduction by ipragliflozin and metformin in elderly type 2 diabetes patients : sub-analysis of a randomized-controlled study. *Diabetes Ther* 2021 ; 12(1) : 183-96.

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
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

教育面は大学院生に対し，共通カリキュラムの一部として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。

研究面は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ステップ0最終年度が終了。レンチウイルスベクター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，特許申請している。更に各自の研究はMPSⅡ，GM1 ガングリオシドーシス（GM1），ファブリー病などのライソゾーム病，および悪性腫瘍をテーマに実施された。

I. ヒト造血幹細胞への遺伝子導入

MPSⅡのHSCを標的とした遺伝子治療法の実用化研究では，タカラバイオに外注しMPSⅡの欠損酵素 iduronate-2-sulfatase（IDS）を組込んだ第三世代LVを作成，さらに細胞調整機器を用いてヒト由来の造血幹細胞を分離抽出し，LVを遺伝子導入することに成功した。また前臨床試験に備えて第三世代LVの作製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，引き続き保存している。

II. MPSⅡに対するHSC遺伝子治療

ハンター病患者から採取した造血幹細胞にin vitroでレンチウイルスベクター遺伝子治療を行い，再び患者体内に戻すex vivo遺伝子治療法の具体的実現化に向けて研究している。本年はヒト造血幹細胞の採取・精製工程を確立すべく，附属病院母子医

療センター産科のご協力のもと分娩直後の臍帯血を使った臍帯血由来造血幹細胞の分取を行った（倫理委員会承認済み）。臍帯血から単核球を分離し造血幹細胞の存在比率をフローサイトメーターで確認すると1%程度であった。

III. マウス行動学的検討・臍帯血を使用した非臨床試験の準備

ハンター病モデルマウスの行動学的評価を行っている。我々は既にハンター病マウスは正常マウスと比較して恐怖条件付け反応に乏しいことを明らかにしている。現在ハンター病マウスにex vivo遺伝子治療することでマウスの恐怖条件付け反応に改善効果があるか解析中である。

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）の遺伝子以上のため， 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。本年度は昨年度構築したLVを用いてGM1モデルマウスでの治療効果を検討した。結果，治療群において未治療群と比較して β galの上昇（血液及び中枢神経），GM1ガングリオシド蓄積の低下が見られた。しかし，脳内での炎症性変化やそれに伴う運動機能の低下に関しては，治療群において軽度の改善を認めるにとどまった。GM1に対するLVを用いた遺伝子治療においては，酵素活性の上昇，蓄積物質の減少は得られたが，神経症状の改善は軽度に止まった。今後 β galの脳内輸送方法の再検討が必要であると思われる。

V. 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の1つで， 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（Gb3）を中心とした糖脂質が蓄積する疾患である。HSCを標的とした遺伝子治療を実施する際にその前処置

として化学療法を行うが副作用などのリスクが懸念される為、同等の効果を有し更に安全性の高い前処置として免疫トキシン（毒素と抗体の蛋白複合体）に注目している。WT マウスを用いてのベクターの導入効率やドナー細胞の生着率は従来の前処置法と匹敵する結果であった。更に、FD モデルマウスで同実験を行ったが、個体差において治療効果にばらつきはみられるものの各臓器での酵素活性や Gb3 の蓄積を改善させる結果が得られた。

VI. ファブリー病の AI を用いたデータベース構築

ファブリー病男性末梢血より RNA を抽出し、外注の Cap Analysis of Gene Expression (CAGE) 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。男性患者群を心肥大や不整脈など画像所見を含めた心臓病変の有無で分け、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、心臓 MRI 画像データを深層学習させることで、病因遺伝子以外の遺伝子環境の変化と心肥大・繊維化との相関を解析し、ファブリー病心臓病変予測のアルゴリズム作成を目指した。現在患者 23 名、正常 5 名の解析を終了し、2 つの候補遺伝子が挙げられ、統計学的な処理により有用性の検定が行われている。

VII. 行政学的研究

厚生労働省難治性疾患等政策研究事業「ライソゾーム病、ペルオキソーム病（副腎白質ジストロフィーを含む）における良質かつ適切な医療の実現に向けた体制の構築とその実装に関する研究」（奥山虎之代表）にも参画し、診療ガイドラインの策定、レジストリーの構築（特にファブリー病のレジストリー）、先進医療の日本への導入に関する調査研究等といった政策研究も行っている。

VIII. 難治性消化器がんに対する新規遺伝子治療の開発

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。そこで、オートファジーの最終段階であるライソゾーム酵素を制御することが癌の新規治療法になり得ると着想した。膵臓癌の細胞株を用い、特定のライソゾーム酵素をノックダウンすると、ミトコンドリア膜電位低下を伴う異常ミトコンドリアの蓄積、ミトコンドリア上に活性酸素種の蓄積とそれに伴うアポトーシス誘導を認めた。また、細胞株での研究成果を踏まえ、ヌード

マウスの皮下腫瘍モデルでウイルスベクターを用いてライソゾーム酵素をノックダウンすると腫瘍増殖抑制効果を認めた。また、ライソゾーム酵素の阻害が、既存の細胞障害性の抗癌剤に対する耐性改善に寄与する可能性が示唆された。

「点検・評価・改善」

今年も引き続きライソゾーム病の MPS II, GM1, ファブリー病の研究を行った。MPS II の HSC を標的とした遺伝子治療については AMED ステップ 0 の期間が終了し、モデルマウスへの神経系・骨系統も含めた重要臓器の生化学的な改善、および電顕・行動学試験での改善も含め、非臨床 Proof of Concept を得、更に細胞調整機器を用いてヒト由来の造血幹細胞を分離抽出し、LV を遺伝子導入することに成功したことで非臨床試験に向けた準備を開始できると考え、AMED ステップ 1（非臨床試験）に応募したが再び採択されなかった。これは臨床へのロードマップの整備と、非臨床試験前の PMDA 戦略相談を受ける事の必要性が指摘されており、これらを再整備して再度チャレンジしていく予定である。また GM1 の開発はマウスにおいて脳を含む各臓器で β GAL 活性の上昇を認め、基質 GM1 の有意な減少を認めた。更に GM1 モデルマウスの脳病変の病理変化を精細に検討しており、今後の遺伝子治療介入の評価のみならず基礎的な意味でも重要な研究である。ファブリー病の AI 研究は、患者・正常者の末梢血からの RNA 抽出はすべて成功し、CAGE 解析・AI 学習も予定通り終了している。現在候補遺伝子の有用性を検討しているが、弱点はやはり症例数の少なさにある。また VII. 行政学的研究で示したように小児科学講座と協力のもとに上記、基礎研究以外に厚生労働省難治性疾患等政策研究事業「ライソゾーム病、ペルオキソーム病（副腎白質ジストロフィーを含む）における良質かつ適切な医療の実現に向けた体制の構築とその実装に関する研究」（奥山虎之代表）にも参画し、診療ガイドラインの策定、レジストリーの構築、先進医療の日本への導入に関する調査研究等といった政策研究にも貢献している。昨年からの新型コロナウイルス感染状況による研究活動の縮小、および特許取得に絡む制約から論文・学会発表が例年に比べやや減少傾向にあるのは否めないと考えられる。

研究業績

I. 原著論文

1) [Miwa S, Watabe A, Shimada Y, Higuchi T, Ko-](#)

bayashi H, Fukuda T, Kato F, Ida H, Ohashi T. Efficient engraftment of genetically modified cells is necessary to ameliorate central nervous system involvement of murine model of mucopolysaccharidosis type II by hematopoietic stem cell targeted gene therapy. *Mol Genet Metab* 2020; 130(4) : 262-73.

- 2) Wada M, Shimada Y, Izuka S, Ishii N, Hiraki H, Tachibana T, Maeda K, Saito M, Arakawa S, Ishimoto T, Ida H, Ohashi T, Kobayashi H. Ex vivo gene therapy treats bone complications of mucopolysaccharidosis type II mouse models through bone remodeling reactivation. *Mol Ther Methods Clin Dev* 2020; 19: 261-74.
- 3) Feldt-Rasmussen U, Hughes D, Sunder-Plassmann G, Shankar S, Nedd K, Olivetto I, Ortiz D, Ohashi T, Hamazaki T, Skuban N, Yu J, Barth JA, Nicholls K. Long-term efficacy and safety of migalastat treatment in Fabry disease: 30-month results from the open-label extension of the randomized, phase 3 AT-TRACT study. *Mol Genet Metab* 2020; 131(1-2) : 219-28.
- 4) Hongo K, Harada T, Fukuro E, Kobayashi M, Ohashi T, Eto Y. Massive accumulation of globotriaosylceramide in various tissues from a Fabry patient with a high antibody titer against alpha-galactosidase A after 6 years of enzyme replacement therapy. *Mol Genet Metab Rep* 2020; 24: 100623.
- 5) Morimoto S, Nojiri A, Fukao E, Kawai M, Sakurai K, Kobayashi M, Konayashi H, Ida H, Ohashi T, Shibata T, Yoshimura M, Eto Y, Hongo K. Characteristics of the electrocardiogram in Japanese Fabry patients under long-term enzyme replacement therapy. *Front Cardiovasc Med* 2021; 7: 614129.

II. 総 説

- 1) 大橋十也. 【遺伝子治療の最前線】 遺伝子治療の最近の進歩 遺伝性疾患. *Med Sci Digest* 2020; 46(12) : 6-8.
- 2) 大橋十也. 第6章: 代謝・栄養疾患 その他の代謝異常 7. グリコサミノグリカン代謝の異常 1. ムコ多糖症. 矢崎義雄監修. *新臨床内科学*. 第10版. 東京: 医学書院, 2020. p.831-2.
- 3) 大橋十也. 第6章: 先天代謝異常 副腎白質ジストロフィー. 水口 雅, 市橋 光, 崎山 弘, 伊藤秀一総編集. *今日の小児治療指針*. 第17版. 東京: 医学書院. 2020. p.203-4.
- 4) 小林博司. 【遺伝情報と遺伝カウンセリング】 小児科領域別ポイント 先天代謝異常症. *小児内科* 2020; 52(8) : 1075-80.
- 5) 小林博司. 【診断・治療可能な遺伝性疾患を見逃さないために】 治療 遺伝子治療をはじめとする遺伝性疾患の治療開発の最新動向. *小児臨* 2020; 73(5) : 631-6.
- 6) 小林博司. 第6章: 先天代謝異常 ムコ多糖症. 水口 雅, 市橋 光, 崎山 弘, 伊藤秀一総編集. *今日の小児治療指針*. 第17版. 東京: 医学書院. 2020. p.198-9.

V. 研究費

- 1) 大橋十也. GM1 ガングリオシドーシスの造血幹細胞を標的とした遺伝子治療法の開発. 科学研究費助成事業・基盤研究 (B). 2018~2020 年度.
- 2) 小林博司. 人工知能・次世代シーケンサーを用いたファブリー病の統合データベース構築. 科学研究費助成事業・基盤研究 (C). 2018~2020 年度.
- 3) 嶋田洋太. 細胞送達能を高めた改変型酵素を用いる ムコ多糖症 II 型の造血幹細胞遺伝子治療法開発. 科学研究費助成事業・基盤研究 (C). 2019~2021 年度.

VII. 賞

- 1) 嶋田洋太. 令和2年度日本先天代謝異常学会奨励賞. 日本先天代謝異常学会. ライソゾーム病に対する新規治療法開発を目指した研究. 2020年11月.
- 2) 羽村凌雅. 令和2年度日本消化器癌発生学会研究奨励賞. 日本消化器癌発生学会. 膵癌におけるライソゾーム機構の分子機序解明と革新的治療の開発. 2020年12月.

VIII. その他

- 1) 大橋十也. (シンポジウム9: 生医療等製品としての遺伝子治療開発) 先天代謝異常症の ex vivo 遺伝子治療. 第20回日本再生医療学会総会. Web開催, 3月.
- 2) 小林博司. (シンポジウム22: 循環器内科と遺伝性疾患の遺伝子治療 Update) ライソゾーム病の治療について. 第24回日本心不全学会学術集会. WEB開催, 10月.
- 3) 尾形 仁, 小林博司, 樋口 孝, 嶋田洋太, 井田博幸, 大橋十也. (ポスター) ファブリー病に対する造血幹細胞を標的とした遺伝子治療の新規前処置法の開発. 第137回成医会総会. 東京, 10月.
- 4) 谷合智彦, 池上 徹, 矢永勝彦, 白井祥睦, 柳垣 充, 羽村凌雅, 高田直樹, 堀内 堯, 嶋田洋太, 後町武志, 柴 浩明, 大橋十也, 大木隆生. (口頭) スフィンゴリン脂質代謝に着目した膵臓がんに対する抗腫瘍効果の検討. 第120回日本外科学会定期学術集会. WEB開催, 8月.
- 5) Taniai T, Shirai Y, Shimada Y, Hamura R, Yanagaki M, Takada N, Tsuboi K, Okamoto Y, Ohashi T, Yanaga K, Ikegami T. (Oral) Inhibition of sphingolip-

- id metabolism has ceramide-induced anti-tumor effect on pancreatic cancer cells. ACS (American College of Surgeons) Clinical Congress 2020. Virtual, Oct.
- 6) Yanagaki M, Shirai Y, Hamura R, Taniai T, Shimada Y, Horiuchi T, Takada N, Saito N, Ohashi T, Ikegami T. (Oral) Functional analysis of sphingolipid metabolism-related cell apoptosis in pancreatic cancer cells. ACS (American College of Surgeons) Clinical Congress 2020. Virtual, Oct.
- 7) Yanagaki M, Shirai Y, Hamura R, Taniai T, Shimada Y, Horiuchi T, Takada N, Saito N, Ohashi T, Ikegami T. (Oral) Functional analysis of sphingolipid metabolism-related cell apoptosis in pancreatic cancer cells. 第79回日本癌学会学術総会. 広島・WEB配信, 10月.
- 8) 柳垣 充, 齊藤庸博, 谷合智彦, 羽村凌雅, 堀内 堯, 白井祥睦, 春木孝一郎, 安田淳吾, 古川賢英, 塩崎弘憲, 恩田真二, 後町武志, 池上 徹. (ワークショップ1: 消化器癌治療の最前線) NF- κ B 阻害剤を用いた膵癌肝転移抑制における変動 miRNA の解析. 第31回日本消化器癌発生学会. Web開催, 11月.
- 9) 羽村凌雅, 白井祥睦, 谷合智彦, 柳垣 充, 高田直樹, 堀内 堯, 嶋田洋太, 鐘ヶ江裕美, 大橋十也, 池上 徹. (シンポジウム1: 癌細胞社会の特性と制圧) ライソゾーム酵素による膵臓癌におけるオートファジー調整機構の解明. 第31回日本消化器癌発生学会. Web開催, 11月.
- 10) 小林博司 (作成委員). ムコ多糖症 (MPS) IVA 型診療ガイドライン作成委員会編. ムコ多糖症 (MPS) IVA 型診療ガイドライン 2021. 東京: 診断と治療社, 2021.

悪性腫瘍治療研究部

准教授：村橋 睦了 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. 教育

大学院共通カリキュラム：免疫学的研究法, 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「免疫学実習」, 「候学演習」, コース研究室配属

II. 研究概要

1. 膵・胆道癌に対する新規免疫治療開発を目指した橋渡し研究 (村橋睦了)

1) 膵癌

膵癌は5年生存率10%未満と最も予後不良な悪性腫瘍の一つであり, 期待されたチェックポイント阻害薬も効果が乏しく, 新規治療の実現は医療現場の強い必要性に応えるものである。免疫治療抵抗性である膵癌においては, 特徴的な病態を擬似した免疫治療効果評価系の開発は膵癌免疫療法開発を大きく前進させると考えられる。このような背景に, 我々は独自の細胞スフェロイド作製技術を応用して「膵癌細胞スフェロイドおよび擬似ミニ膵癌」を新たに開発し, 臨床応用を目指している。これまで膵癌細胞株Panc-1を用いてマイクロウェルシートで培養することによりPanc-1スフェロイドの作製に成功している。Panc-1スフェロイドの直径は300~400 μm であり, スフェロイド中の細胞生存率は, 5日間の培養期間中, 常に90%以上であった。Panc-1スフェロイドと単層培養Panc-1細胞をドキシソルピシン含有培地で48時間培養したところ, スフェロイドは単層培養細胞よりも高い細胞生存率を示し, Panc-1スフェロイドはドキシソルピシンに対する薬剤抵抗性を再現できることを明らかにした。これらの研究成果を2021年2月, 第18回日本臨床腫瘍学会学術集会で報告した。今後この膵癌スフェロイドと膵癌特異的CD8⁺Tリンパ球を共培養し, その反応を評価していく予定である。

2) 胆道癌

胆道癌を対象とするがんペプチドワクチンによる医師主導治験の成果を論文発表した (Murahashi M, et al. Anticancer Res 2021; 41(3):1485-96)。本研究は, VEGFR1, VEGFR2, およびKIF20Aを

標的とするHLA-A*24:02拘束性3ペプチド癌ワクチンであるOCV-C01の免疫応答と臨床効果を検討する第II相医師主導治験として実施された。対象は, 標準的な化学療法に抵抗性であった進行性切除不能な胆道癌患者で, OCV-C01は, 中止基準が満たされるまで毎週注射された。HLA-A*24:02陽性の4人の患者を含む6人の患者が, 有効性の評価のためにこの研究に登録された。6人の患者のうち4人は, 3つの抗原のうちの1つ以上に対してワクチン特異的なT細胞応答を示し, log-rank testにより, ワクチン特異的T細胞応答が全生存期間に貢献していることが明らかとなった。これらの結果は, 癌ワクチンOCV-C01は生存期間延長に有効であり, さらなる臨床研究を必要とすることを示している。

2. 新規免疫治療の開発につながる基盤研究 (伊藤正紀)

1) アジュバント不要の人工抗原タンパク質ワクチンの構造的特徴の決定と実用化の推進 (共同研究: がん研究会, がん研究所・蛋白質創製研究部・芝 清隆部長)

腫瘍免疫の本体である細胞性免疫を誘導するワクチンには, 抗原とアジュバント (免疫賦活剤) の両方が必要である。アジュバントは抗原の抗原提示細胞への取込を促進する物理アジュバントと, Toll-like receptor (TLR) を介して抗原提示細胞を成熟化させる信号アジュバントに分けられる。従来使用されている物理アジュバントであるオイルアジュバンド (モンタナイドなど) を使用せずに, 強力に細胞性免疫を誘導し, 抗腫瘍効果を発揮する人工タンパク質ワクチンを創製する技術を開発し, 米国特許を取得した。(Cellular immunity inducing vaccine, Patent No: US 10,898,555 B2, Date of Patent: Jan. 26, 2021)

2) 腫瘍細胞免疫原性増強物質の探索 (共同研究: 大阪大学・医学研究科・藤木文博特任准教授)

免疫チェックポイント阻害剤 (抗PD-1抗体) が登場し, 腫瘍免疫療法は第4のがん治療法として確立した。しかしながら, がん全体の約3割程度にしか免疫チェックポイント阻害剤の治療効果は認められていない。これはがんが様々な方法で腫瘍免疫から逃避している事が原因と考えられる。我々はがんの免疫逃避メカニズムを解明するために, 新たにレポーターT細胞を用いたがん細胞の免疫原性を評価するアッセイ系を構築した。中皮細胞から生じる中皮腫は, アスベスト (石綿) 暴露などが原因として

起こると考えられており、きわめて予後不良な腫瘍である。外科療法、化学療法が行われるが、2018年より切除不能な胸膜中皮腫の化学療法後の治療して免疫チェックポイント阻害剤（オプジーボ）が承認された。しかしながら、未だ有効な治療法が確立しておらず、2年生存率は20%である。がん細胞の免疫原性を評価するレポーターアッセイを用いて、中皮細胞の免疫原性を上げる物質のスクリーニングを行った結果、免疫原性を増強する候補物質を特定した。この候補物質は、腫瘍細胞の免疫原性を上昇させ、免疫チェックポイント阻害剤により再活性化される細胞傷害性T細胞の抗腫瘍効果を増強し、免疫チェックポイント阻害剤の抗がんスペクトルを拡大させる可能性がある。

3. 悪性脳腫瘍の腫瘍変異抗原解析（鎌田裕子） （共同研究：脳神経外科）

我々は脳神経外科と共同で、悪性神経膠腫に対する樹状細胞・腫瘍細胞融合ワクチン療法を行ってきた。この治療法では、抗原提示細胞である樹状細胞と外科的に切除した腫瘍組織を培養した腫瘍細胞を融合させ、腫瘍に対するワクチンとして利用する。腫瘍免疫においては、腫瘍の遺伝子変異に由来する変異型ペプチドが腫瘍変異抗原として機能すると考えられている。樹状細胞・腫瘍細胞融合ワクチン療法においても腫瘍変異抗原が関与している可能性があるが、その詳細は不明である。そこでこれまでに樹状細胞・腫瘍細胞融合ワクチンを行った悪性神経膠腫の腫瘍細胞を対象に全エクソン解析による遺伝子変異解析、全トランスクリプトーム解析による遺伝子発現解析を行い、腫瘍変異抗原の探索を行っている。これまでは、腫瘍細胞を対象に解析を行ってきたが、腫瘍細胞と対応する正常細胞の全エクソン解析も行った。今後は膠芽腫だけでなく樹状細胞・腫瘍細胞融合ワクチン療法を行った他の悪性神経膠腫の解析も行う予定である。これらの結果をもとに腫瘍変異抗原だけでなく、遺伝子変異、発現、融合遺伝子等の解析を進める。

〔点検・評価・改善〕

1. 膵・胆道癌に対する新規免疫治療開発を目指した橋渡し研究（村橋睦）

1) 膵癌の遺伝子異常に反応するTリンパ球の誘導は術後長期生存に貢献するとの報告があり（Balachandran VP, et al. Nature 2017; 551(7681): 512-6）、免疫治療の有効性は期待できるが、線維成分を含む特徴的な膵癌組織が免疫細胞のリクルートを阻害している可能性が指摘されており、我々は担

癌マウス治療モデルにおいてその病態を証明した（Oyama Y, et al. J Immunother 2020; 43(4): 121-33）。この特徴的な病態を擬似した治療効果評価系の開発は、膵癌免疫療法開発を大きく前進させると考えられる。免疫細胞の抗腫瘍効果の評価因子には腫瘍への「遊走」、「浸潤」等が含まれるが、これらの因子は三次元構造体での評価が必要である。これまで多くの研究者が、このような構造体を動物モデルやがんオルガノイド等で再現を試みてきたが、多大な時間や労力を要し、実用的な治療評価系の開発に至らぬまま大きな課題であり続けている。この問題に対して、本研究では独自の細胞スフェロイド作製技術を応用して「膵癌細胞スフェロイドおよび擬似ミニ膵癌」を新たに開発し、これらを用いた殺細胞効果評価系の臨床応用を目指す。細胞工学の技術を利用して擬似膵癌を作製する着想に意義があると考える。

2) 胆道がんは比較的レアな疾患であるが、アジアに有病率が高く、有効な二次治療がない状況を鑑みると、今回明らかな有効性を示した症例のアリルを明らかにし、そのアリルを保有する患者を対象としたがんワクチンの開発は合理的だと考えられる。我々は今回の結果においてHLA不適合2例のいずれもA*02:06を保有していることに注目している。HLA-A*02:06のOCV-C01に対する結合スコアを鑑みると、HLA-A*02:06がOCV-C01にとって適当なアリルである可能性がある。日本人のHLA-Aにおいて、HLA-A*02:06アリルは10%前後の保有率であり、HLA-A*24:02に次ぐ頻度で認められる（Nagasaki M, et al. Nat Commun 2015; 6: 8018）。我々はこれらの結果を発展させるために、このHLAアリルについて、stimulatorを用意し、CTLアッセイを計画している。

2. 新規免疫治療の開発につながる基盤研究（伊藤正紀）

1) アジュバントを必要としない人工抗原タンパク質ワクチンは、従来のタンパク質とは異なる分解、抗原提示経路を介して免疫を誘導する（Ito M, et al. PLoS One 2017; 12(11): e0188934）。近年のRNAワクチンの開発動向もふまえ、人工抗原をRNAワクチンとして開発するために、すでに予算を獲得し、開発研究を進めている。人工抗原の有用性をRNAワクチンを用いて立証する必要がある。

2) がんの病態を調べるために、今後免疫モニタリングが重要な鍵となる。がん細胞は免疫逃避を起こすが、そのメカニズムは未だ不明な点が多い。我々の開発したがん細胞の免疫原性を評価するレポ-

ターT細胞アッセイ系は、がん細胞の免疫逃避メカニズムの解明と免疫増強剤の開発に有用であると考えられる。

3. 悪性脳腫瘍の腫瘍変異抗原解析 (鎌田裕子)
従来の腫瘍細胞のみを対象とした遺伝子変異解析に加え、対応する正常細胞の遺伝子解析結果も用いた遺伝子変異解析へと変更したことにより、遺伝子変異解析や腫瘍変異抗原解析の精度が向上すると思われる。これまでは膠芽腫のみを対象として解析してきたが、今後は対象を拡大し他の悪性神経膠腫の解析も行う予定であり、現在準備を進めている。これらの結果から、腫瘍変異抗原と樹状細胞・腫瘍細胞融合ワクチン療法との関係だけでなく、日本人の悪性神経膠腫における遺伝子変異、発現なども明らかになり、新たな治療標的の開発につながる可能性がある。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Murahashi M, Tsuruta T, Yamada K, Hijikata Y, Ogata H, Kishimoto J, Yoshimura S, Hikichi T, Nakanishi Y, Tani K. Clinical trial of a cancer vaccine targeting VEGF and KIF20A in advanced biliary tract cancer. *Anticancer Res.* 2021; 41(3): 1485-96.
- 2) Oyama Y, Onishi H, Koga S, Murahashi M, Ichimiya S, Nakayama K, Fujimura A, Kawamoto M, Imaizumi A, Umebayashi M, Ohuchida K, Morisaki T, Nakamura M. Patched 1-interacting peptide represses fibrosis in pancreatic cancer to augment the effectiveness of immunotherapy. *J Immunother* 2020; 43(4): 121-33.

V. 研究費

- 1) 村橋睦了. 睪癌に対する線維化抑制ペプチドと睪癌特異的 T 細胞輸注併用免疫療法の開発. 科学研究費助成事業・基盤研究 (C). 2017~2020 年度.
- 2) 伊藤正紀. non-canonical 抗原提示経路を介して抗腫瘍効果を発揮する RNA ワクチン. 科学研究費助成事業・基盤研究 (C). 2019~2021 年度.

VI. 特許

- 1) Japanese Foundation For Cancer Research, The Jikei University. Masaki I, Kiyotaka S. Cellular immunity inducing vaccine. US10898555B2. 2021.

VIII. その他

- 1) 村橋睦了. (特別講演) がん免疫療法の考え方とデリバリー技術の応用. 東京理科大学薬学部 DDS シン

ポジウム 2020. オンライン開催, 12月.

- 2) 村橋睦了, 大山康博, 大西秀哉, 草森浩輔, 西川元也, 伊藤正紀, 小林由紀子, 一宮 脩, 中山和典, 藤村晶子, 川元 真, 今泉 晃, 梅林雅代, 大内田研宙, 森崎 隆, 中村雅史. (Oral) Patched 1-interacting peptide represses fibrosis in pancreatic cancer to augment the effectiveness of immunotherapy. 第 18 回日本臨床腫瘍学会学術集会. Virtual Congress, 2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

様々な疾患や関連形質の遺伝的要因の探索にゲノムワイド関連解析 (GWAS) が幅広く行われるようになり、数多くの関連を有する遺伝的バリエーションが報告されている。GWASで得られた知見の臨床への応用には、遺伝的バリエーション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的バリエーション、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。

皮膚科学講座との共同研究では、乾癬の遺伝的要因について検討した。乾癬においては世界でGWASが行われ、*TNFAIP3* とのゲノムワイド水準をみたく関連が報告されている。これまで乾癬のGWASで関連の報告のある *TNFAIP3* の7つのバリエーションについて、連鎖不平衡を検討し、それらの情報を加味して、3つの遺伝バリエーション (rs610604, rs643177, rs2230926244) について検討した。その結果、rs610604 および rs643177 で乾癬の発症リスクとの関連を認め、さらに層別化解析において、関節性乾癬においても有意な関連を認め、関節性乾癬の重症度との相関も認めた。またこれらの遺伝バリエーションは免疫細胞、皮膚角化細胞のDNase hypersensitivity 領域に存在することが確認された。

大阪大学大学院医学系研究科遺伝統計学との共同研究では、自己免疫性肺胞蛋白症についてのGWAS (患者群 198 例 vs. 対照群 395 例) を行い、*HLA-DRB1* 遺伝子領域においてGWAS水準を満たす有意な関連を示す遺伝的バリエーションを報告した。希少疾患である自己免疫性肺胞蛋白症の発症に関しても、集団中にある一定のアレル頻度を有するバリエーション (common variants) での関連が認められた。また、*HLA-DRB1* 遺伝子のリスクアレルは、病態形成に密接に関与する自己抗体 (抗GM-CSF自己抗体) の増加と有意な関連を認めている。

東京医科歯科大学学生体支持組織学講座歯周病学分野との共同研究では、歯周病原菌の糖尿病マウスモデルに対する影響について、マイクロアレイによる遺伝子発現解析や次世代シーケンシングによるマイクロバイオーム解析などのバイオインフォマティクス

を担当し論文発表を行った。

本年度より筑波大学医学医療系遺伝医学との共同研究において、食物アレルギーのGWASの実施に向けて新規サンプルの収集を開始した。

今後も、多因子疾患の遺伝的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なう。

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や見直しに向けた方針について討議した。また、この研究戦略を広く世界に周知するため、本研究戦略の内容について「アレルギー」に発表した日本語総説を英文誌「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、次世代タスクフォース (ENGAGE-TF) が活動している。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」を行った。Nature Cafe on Type 2 Immunity: Challenges and Opportunities で本研究戦略について発表した。レセプト情報・特定検診等情報データベース (NDB) を活用したアレルギー疫学研究を行っている。エビデンスの現状把握については、現在、投稿準備中である。またホームページ ENGAGE-TF toward 2030 (<https://www.engage-tf.jp>) で10か年戦略に関する情報を発信した。

III. 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。この講義では、多因子遺伝疾患、ゲノム多様性の分子機構、エピジェネティクス、遺伝的関連解析、多因子遺伝疾患の遺伝的要因の研究成果の応用について解説している。また、コース外国語Ⅲのユニット「医学英語専門文献抄読Ⅰ」を担当し、論文抄読を行うための基本的な知識を解説するとともに、「New England Journal of Medicine」、 「Nature」、 「Science」等の論文抄読を行い、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。コース研究室配属では、分子生物学的実験手法、基礎的な統計解析、データベース検索、英語文献を用いた論文セミナー、実験結果・資料などのプレゼンテーションの方法などについて指導を行っている。

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研究法）の一部（講義及び実習）を担当した。講義では、ゲノム解析の歴史、ゲノム変異の種類と影響、ゲノム創薬について、eQTL、エピゲノム解析、ゲノム解析の実際（免疫アレルギー疾患を中心に）、ゲノム情報の医療への応用について解説している。演習では、分子生物学的実験に必須となるデータベース検索やソフトウェアの使用法についての解説を行い、演習課題を行った。また、研究実習生として東邦大学耳鼻咽喉科の博士課程大学院生の研究指導を行っており、当研究部と耳鼻咽喉科学講座との共同研究にも参加している。

〔点検・評価・改善〕

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、筑波大学との共同研究を継続している。本年度は、共同研究の成果を国際英文雑誌に複数報告することができた。今後も、研究成果について国際雑誌に報告するとともに、積極的に国内外の学術会議等にて発表していく。

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～についての英語総説を「Allergology International」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、見直しに向けた情報収集、研究戦略の進行状況を随時確認していく。

2. 教育について

学部教育では、コース臨床基礎医学のユニット「ゲノム医学」、コース研究室配属を通じて、分子遺伝学の基礎から最新のトピックまで幅広く情報提供を行った。また、コース外国語Ⅲのユニット「医学英語専門文献抄読Ⅰ」は、英語論文の内容の理解にとどまらず、自分の理解した内容を、他者に伝え、理解してもらうためのプレゼンテーションの演習として有意義であった。大学院教育では、共通カリキュラムにおいて、今後の研究活動をより円滑に進めることが可能となることを念頭に、講義ではゲノム解析の現況の概説を行い、演習ではデータベース検索やバイオインフォマティクスの解析法を中心に解説、

実習を行った。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Sakaue S, Yamaguchi E, Inoue Y, Takahashi M, Hirata J, Suzuki K, Ito S, Arai T, Hirose M, Tanino Y, Nikaido T, Ichiwata T, Ohkouchi S, Hirano T, Takada T, Miyawaki S, Dofuku S, Maeda Y, Nii T, Kishikawa T, Ogawa K, Masuda T, Yamamoto K, Sonehara K, Tazawa R, Morimoto K, Takaki M, Konno S, Suzuki M, Tomii K, Nakagawa A, Handa T, Tanizawa K, Ishii H, Ishida M, Kato T, Takeda N, Yokomura K, Matsui T, Watanabe M, Inoue H, Imaizumi K, Goto Y, Kida H, Fujisawa T, Suda T, Yamada T, Satake Y, Ibata H, Hizawa N, Mochizuki H, Kumanogoh A, Matsuda F, Nakata K, Hirota T, Tamari M, Okada Y. Genetic determinants of risk in autoimmune pulmonary alveolar proteinosis. *Nat Commun* 2021; 12(1): 1032.
- 2) Watanabe K, Katagiri S, Takahashi H, Sasaki N, Maekawa S, Komazaki R, Hatasa M, Kitajima Y, Maruyama Y, Shiba T, Komatsu K, Ohsugi Y, Tanaka K, Matsuzawa A, Hirota T, Tohara H, Eguchi Y, Anzai K, Hattori A, Iwata T. *Porphyromonas gingivalis* impairs glucose uptake in skeletal muscle associated with altering gut microbiota. *FASEB J* 2021; 35(2): e21171.
- 3) Shimohira T, Katagiri S, Ohsugi Y, Hirota T, Hatasa M, Mizutani K, Watanabe K, Niimi H, Iwata T, Aoki A. Comprehensive and sequential gene expression analysis of bone healing process following Er:YAG laser ablation. *Photobiomodul Photomed Laser Surg* 2021; 39(2): 100-12.
- 4) Hatasa M, Ohsugi Y, Katagiri S, Yoshida S, Niimi H, Morita K, Tsuchiya Y, Shimohira T, Sasaki N, Maekawa S, Shiba T, Hirota T, Tohara H, Takahashi H, Nitta H, Iwata T. Endotoxemia by *Porphyromonas gingivalis* alters endocrine functions in brown adipose tissue. *Front Cell Infect Microbiol* 2021; 10: 580577.
- 5) Kitazawa H, Masuko H, Kanazawa J, Shigemasa R, Hyodo K, Yamada H, Yatagai Y, Kaneko Y, Iijima H, Naito T, Saito T, Noguchi E, Konno S, Hirota T, Tamari M, Sakamoto T, Hizawa N. ORMDL3/GSDMB genotype as a risk factor for early-onset adult asthma is linked to total serum IgE levels but not to allergic sensitization. *Allergol Int* 2021; 70(1): 55-60.
- 6) Hatano T, Endo K, Tamari M. Efficacy and safety of low-dose everolimus treatment for renal angio-

myolipoma associated with tuberous sclerosis complex. *Int J Clin Oncol* 2021 ; 26(1) : 163-8.

- 7) Ohsugi Y, Katagiri S, Hirota T, Niimi H, Hatasa M, Watanabe K, Shimohira T, Mizutani K, Kitazawa M, Matsuzawa A, Kadokura H, Yokose S, Iwata T, Aoki A. Laser irradiation decreases sclerostin expression in bone and osteogenic cells. *FASEB J* 2020 ; 34(9) : 12877-93.
- 8) Shigemasa R, Masuko H, Hyodo K, Kitazawa H, Kanazawa J, Yatagai Y, Iijima H, Naito T, Saito T, Hirota T, Tamari M, Sakamoto T, Hizawa N. Genetic impact of CDHR3 on the adult onset of asthma and COPD. *Clin Exp Allergy* 2020 ; 50(11) : 1223-9.
- 9) Ishigaki K, Akiyama M, Kanai M, Takahashi A, Kawakami E, Sugishita H, Sakaue S, Matoba N, Low SK, Okada Y, Terao C, Amariuta T, Gazal S, Kochi Y, Horikoshi M, Suzuki K, Ito K, Koyama S, Ozaki K, Niida S, Sakata Y, Sakata Y, Kohno T, Shiraishi K, Momozawa Y, Hirata M, Matsuda K, Ikeda M, Iwata N, Ikegawa S, Kou I, Tanaka T, Nakagawa H, Suzuki A, Hirota T, Tamari M, Chayama K, Miki D, Mori M, Nagayama S, Daigo Y, Miki Y, Katagiri T, Ogawa O, Obara W, Ito H, Yoshida T, Imoto I, Takahashi T, Tanikawa C, Suzuki T, Sinozaki N, Minami S, Yamaguchi H, Asai S, Takahashi Y, Yamaji K, Takahashi K, Fujioka T, Takata R, Yanai H, Masumoto A, Koretsune Y, Kutsumi H, Higashiyama M, Murayama S, Minegishi N, Suzuki K, Tanno K, Shimizu A, Yamaji T, Iwasaki M, Sawada N, Uemura H, Tanaka K, Naito M, Sasaki M, Wakai K, Tsugane S, Yamamoto M, Yamamoto K, Murakami Y, Nakamura Y, Raychaudhuri S, Inazawa J, Yamauchi T, Kadowaki T, Kubo M, Kamatani Y. Large-scale genome-wide association study in a Japanese population identifies novel susceptibility loci across different diseases. *Nat Genet* 2020 ; 52(7) : 669-79.
- 10) Niimi H, Ohsugi Y, Katagiri S, Watanabe K, Hatasa M, Shimohira T, Tsuchiya Y, Maekawa S, Hirota T, Kadokura H, Yokose S, Iwata T, Aoki A. Effects of low-level Er:YAG laser irradiation on proliferation and calcification of primary osteoblast-like cells isolated from rat calvaria. *Front Cell Dev Biol* 2020 ; 8 : 459.

II. 総 説

- 1) Adachi T, Kainuma K, Asano K, Amagai M, Arai H, Ishii KJ, Ito K, Uchio E, Ebisawa M, Okano M, Kabashima K, Kondo K, Konno S, Saeki H, Sonobe M, Nagao M, Hizawa N, Fukushima A, Fujieda S, Matsu-

moto K, Morita H, Yamamoto K, Yoshimoto A, Tamari M. Strategic Outlook toward 2030: Japan's research for allergy and immunology - secondary publication. *Allergol Int* 2020 ; 69(4) : 561-70.

- 2) Asano K, Ueki S, Tamari M, Imoto Y, Fujieda S, Taniguchi M. Adult-onset eosinophilic airway diseases. *Allergy* 2020 ; 75(12) : 3087-99.
- 3) 廣田朝光, 井上なつき, 玉利真由美. 専門医のためのアレルギー学講座 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. *アレルギー* 2020 ; 69(9) : 869-75

V. 研究費

- 1) 玉利真由美. 免疫アレルギー疾患対策に関する研究基盤の構築. 厚生労働行政推進調査事業費補助金・免疫アレルギー疾患政策研究事業. 2017~2020年度.
- 2) 玉利真由美. 乳幼児発症食物アレルギーの分子病態の解明. 科学研究費助成事業・基盤研究 (C). 2020~2022年度.

VIII. その他

- 1) 玉利真由美. 免疫学・アレルギー学の基礎 アレルギー疾患の遺伝要因の解析の現況. 第58回日本アレルギー学会専門医認定教育セミナー. Web開催, 9月
- 2) Hirota T, Momose M, Kikuchi S, Umezawa Y, Nakagawa H, Saeki H, Inoue N, Tamari M, Asahina A. (Mini Symposium 3: Allergic Skin Diseases) Variants of TNFAIP3 gene are associated with psoriasis vulgaris and psoriasis arthritis in a Japanese population. *JSA/WAO Joint Congress 2020*. Online Meeting, Sept-Oct.

医用エンジニアリング研究部

教授：横山 昌幸 ドラッグデリバリーシステム、バイオマテリアル
准教授：白石 貢一 高分子、バイオマテリアル、イメージング

教育・研究概要

I. 高分子 MRI 造影剤を用いた脳循環解明の MRI 評価

医用エンジニアリング研究部は、従来の MRI 造影剤とは異なる画像抽出が可能な高分子 MRI 造影剤の開発を行ってきた。本研究部で開発された高分子 MRI 造影剤は分子の大きさに依存した特異的な体内分布と動態により、部位選択的な MR 造影を可能とすることを固型がんと急性期脳梗塞の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。その一つとして、脳体液循環機構の解明と、脳神経疾患の画像診断と薬物治療への展開がある。

脳体液循環は、血液と脳脊髄液の2つの循環から成るというのが、従来の常識であった。脳脊髄液は大容量の腔だけを通るため、薬物の脳実質組織への到達経路は毛細血管を通る血液のみと考えられてきた。これに対して、第3の脳循環として Glymphatic system (GLS) が2012年に提唱された。GLSは脳脊髄液の一部が動脈周囲腔を経由し、脳実質組織の間質液となった後、静脈周囲腔を経て静脈に至る。GLSには、いくつかの境界があり、移動物質を大きさでふるい分けているが、その機能の詳細は不明である。GLSは脳実質と直に接する間質液を経るので、タンパク質、造影剤と薬物の脳神経細胞への運搬・排泄経路として重要である。例えば、GLSがアルツハイマー病原アミロイドβペプチドを脳実質組織から排泄することが分かっている。よって、病原となる高分子の境界移動挙動（どの大きさの高分子が、どのような速度で）を知ることは、GLSの運搬・排泄機能の解明を通じ、脳生理・代謝機能と脳神経疾患病理を理解するために不可欠な情報である。また、この排泄機能不全を画像化できれば、脳神経疾患の新規診断法になる可能性がある。一方、MRI造影剤として1980年代から臨床で多用されてきた低分子Gdキレートは、2014年に鎖状Gdキレートが、脳の歯状核と淡蒼球にGdが蓄積する問題が示され、その大部分が使用停止となった。最近、Gd脳蓄積がGLS経路で起こることが臨床で示され

た。（但し、血液脳関門経路は否定されていない。）蓄積は、キレートから解離した Gd^{3+} イオンによって起こる。鎖状より Gd^{3+} 解離性の低い環状造影剤でも、低濃度のGd蓄積がみられ、この脳蓄積問題は未解決である。低分子造影剤は、血液→脳脊髄液→GLSと移動する一方、一般に高分子は血液→脳脊髄液には移動しないと考えられている。もしその通りであれば、高分子Gdキレートである高分子MRI造影剤はGLS経路のGd脳蓄積のない安全な造影剤となる。（血液経路の経路においても高分子造影剤は脳組織へ到達・蓄積しないと考えられる。）以上の2つの背景を合わせると、「高分子MRI造影剤のGLS境界の移動（運搬・排出）を定量的（分子量と速度）に測定することが、GLS機構の解明と、安全なMRI造影剤開発の両方に貢献する」こととなる。

また、アルツハイマー型認知症などの少なくない種類の慢性脳神経疾患において、血液脳関門(BBB)での高分子透過性が亢進していることが報告されているが、組織サンプルでこの事実を証明できても、患者でこの高分子透過性を評価できる方法がないことが臨床的問題である。もし、高分子MRI造影剤によって、このBBBの高分子透過性が評価できれば、これら慢性脳神経疾患の新しく、そして従来は不可能であった早期診断ができる可能性がある。

本研究部では、高分子の分子量を変えたMRI造影剤を作成し、脊髄液への移行と脳組織での蓄積の有無を、9.4Tの高磁場動物用MRI装置を用いて測定する。また、高分子が会合して血液中を循環する高分子ミセル型MRI造影剤は、ミセルを形成しないタイプの高分子造影剤に比べて格段に大きな分子量のミセルとして存在することで、脳脊髄液への移行を効果的に抑制すると共に、徐々に一本一本の高分子鎖に解離して腎臓から体外排出し得ることから、脳蓄積と体内蓄積の両方のリスクを避け得る造影剤となることが期待される。

II. 合成高分子の示す免疫応答に基づく生体応答の解明

ドラッグデリバリーシステム(DDS)における薬物キャリアの多くは、水溶性の生体親和性高分子を用いることで生体分子との相互作用を避け、薬物キャリアの動態を望ましいものに制御し、薬物ターゲティングを実践することができる。一般に、生体親和性高分子としてポリエチレングリコール(PEG)が用いられてきている。現在まで、PEGを用いた薬物キャリアで認可されているのは抗がん剤ドクソ

ルピシンを封入した PEG-リポソームである。一方、薬物キャリアだけではなく、PEG は多くのたんぱく質製剤に用いられてきており、10 以上の製剤が認可されている。PEG は生体親和性に優れ、無毒であることから、上記に挙げた医薬品のみならず、PEG 類似体を含めれば化粧品・食品に用いられてきている。上述の PEG-リポソーム製剤は、強い細胞毒性を示す抗がん剤が免疫細胞の応答も同時に抑えてしまうので、問題となってこなかったが、こういった PEG の使用状況の中で、PEG による免疫応答に関する問題が表面化してきている。即ち、アナフィラキシー応答や免疫原性の問題である。PEG 化による PEG に関する免疫原性の問題は、一部のたんぱく質製剤において顕著に影響を及ぼしている。

本研究部は、既に PEG に関連した免疫応答の一つである抗 PEG 抗体産生において、従来、抗 PEG 抗体といえば PEG 鎖に特異的に結合すると考えられ、焦点がおかれていたが、PEG の免疫原性の本質は PEG 鎖だけにあるのではないことを報告してきている。即ち、PEG 鎖は応答を開始するための選択の起点となつてはいるが、応答自体を決定してはいないということである。逆に言えば、PEG 鎖が示す生体との相互関係を理解することが、一つには昨年報告した PEG 鎖の免疫原性を抑制する新たな PEG 化手法につながり、他方では、他分子における同様の現象の理解につながると考えられる。

そこで、抗 PEG 抗体と PEG 鎖との間に示される関係を解明するために、各種 PEG 誘導体とモノクローナル抗 PEG IgM 抗体との結合解析を ELISA を用いて行った。第一に、PEG の分子量について検討を行い、次に、同じ分子量の PEG 鎖に対して異なる結合分子を有する PEG 誘導体との検討を行った。加えて、同じ PEG 鎖における、各種塩の影響を検討した。

第一に、抗 PEG IgM 抗体の表面結合 PEG への結合を、分子量の異なる PEG 鎖を用いて阻害実験を行った。その結果、高分子量の PEG 鎖が低分子量の PEG 鎖と比べて、より低濃度で抗 PEG IgM 抗体の表面結合 PEG への結合の阻害効果を示したが、総じて阻害効果が弱いことが分かった。次に、阻害効果が弱い分子量 12k の PEG 鎖に対して分子量 3k 程度の 3 種の結合鎖として、疎水性分子鎖、正荷電分子鎖、負荷電分子鎖を用いて検討を行ったところ、疎水性分子鎖、及び正荷電分子鎖を有する PEG 鎖の抗 PEG IgM 抗体への結合は増強され、特に、正荷電分子鎖を有する PEG 鎖において顕著に

抗体の不安定化を及ぼすことが示唆された。一方で、負荷電分子鎖を有する PEG 鎖は PEG 鎖単体と同等であった。即ち、疎水性分子鎖に加えて、正荷電を有する分子鎖が結合に寄与することが明らかとなった。加えて、各種塩の効果を同様の ELISA にて検討したところ、溶液中の硫酸イオンが抗 PEG IgM 抗体の PEG への結合を抑制することが分かった。これらの現象をまとめると、第一に、抗 PEG 抗体と PEG との間に示される特異的な相互関係は、非常に結合が弱く、解離しやすい関係にある。この抗 PEG 抗体と PEG 鎖との弱く、解離しやすい結合を強固にするのは、抗 PEG 抗体を PEG を介して疎水化、または正荷電と相互作用させて、結合を増強し、この抗体を不安定化させることである。逆に、ヘパリンのような抗凝固作用を有する硫酸イオンの持つ水和能が抗体を安定化させる作用があると考えられる。

「点検・評価・改善」

2020 年度は 4 月より在宅勤務との併用により、研究の遂行が滞り、外部発表（学会発表、及び発表論文）が減った。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、研究とともに成果発表にも力をいれていく必要があり、次年度以降に改善していく必要があると考えられる。一方、教員 2 名が新たな研究費を獲得し、新たな研究体制の構築を行っている。今年度は学生の受け入れがなかったが、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. 高分子 MRI 造影剤を用いた脳循環解明の MRI 評価

1) アルツハイマー病 (AD) モデルマウスでの脳血管透過性評価

3ヶ所の遺伝子変異をノックインした AD モデルマウスとして APP^{NL-G-FKI} の継代を確立し、生後 1ヶ月から高分子ミセル型 MRI 造影剤を静脈内に投与して脳組織への分布を MRI 観察したところ、脳蓄積は 3ヶ月まで見られなかった。この AD モデルでは、アミロイドβの蓄積は生後 3ヶ月くらいから始まる。今後、3ヶ月以降での AD 病状の進展と血管透過性の関係を解析する。

2) 血液→脳脊髄液への移行挙動

キャリアとなるポリグルタミン酸高分子の分子量を 1万、3万、10万と変えた MRI 造影剤 (Gd キレート型) を作成し、マウスの静脈に投与して、血液→脳脊髄液への移行挙動を MRI で観察した。具体的には、第 4 脳室のコントラスト変化で判定したとこ

ろ、分子量1万と3万の造影剤では脳脊髄液移行が起き、分子量10万の造影剤では起きなかった。また、3万の高分子造影剤よりも1万の造影剤の方が移行量が多かった。従来の常識では、「高分子は血液から脳脊髄液に移行しない」であった。従来は、この血液から脳脊髄液への移行に焦点を置いた研究は全く行われておらず、未知のブラックボックスとされていたのが実情である。今回、血液から脳脊髄液の移行過程の分子量境界が1万～10万の間にあるという新知見を得ることができた。また、この高分子造影剤の移行は、上述のADモデルマウスと正常マウスの5～8週齢では両者とも同様に見ることができた。よって、この血液→脳脊髄液移行は、正常な個体での解剖学的・生理学的な解明であると考えている。

2. 合成高分子の示す免疫応答に基づく生体応答の解明

たんぱく質製剤への生体適合性PEG化手法は簡便、かつ製剤の有効性を向上させる有用な手法であるため、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。一方、このPEGを介した生体の免疫応答にはアカデミア、及び企業から高い関心が寄せられている。そのため、PEGに対する生体の免疫原性の本質を明らかにすることが求められている。本研究部は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ている。国際共同研究を進める科学研究費を進める中で、特許出願申請を準備し、2021年度に出願予定である。加えて、上述したように人工の合成高分子PEGから産生される抗PEG抗体との相互作用は、特異的な関係にありながら、非常に弱い作用という非常に興味深い性質を示す。この性質に着目し、2020年度より新たに、特異的な関係と結合性に関する新たな研究とPEGに示される生体応答における弱い相互作用の理解と解明について北海道大学、物質材料機構、九州大学、北九州市立大学、長崎大学との研究グループを立ち上げ、研究を推進していく予定である。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Suka M, Kido T, Yoshioka W, Hachisuka E, Okoshi H, Yamauchi T, Hano H, Okano T, Yokoyama M, Yanagisawa H. Single intratracheal administration of cross-linked water-soluble acrylic acid polymer causes acute alveolo-interstitial inflammation and the subsequent fibrotic formation possibly via the TGF- β

1 pathway in the lung of rats. *Toxicology* 2021; 448: 152647.

V. 研究費

- 1) 横山昌幸. 高分子造影剤動態解析による脳循環機構の解明とその医療応用. 科学研究費助成事業・基盤研究(B). 2020～2022年度.
- 2) 白石貢一. 抗体の多様性に対するシンプリシティの解明. 科学研究費助成事業・挑戦的研究(萌芽). 2020～2021年度.
- 3) 白石貢一. 合成高分子と生体分子との弱相互作用を起点とする生体応答の解明. 科学研究費助成事業・学術変革領域研究(A). 2020～2024年度.

VIII. その他

- 1) 白石貢一, 横山昌幸. (ポスター) PEGと抗PEG抗体の関係にみえる抗体の認識と結合に関する考察. 第36回日本DDS学会学術集会, 神戸, 8月.

人工知能医学研究部

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、症例を収集した結果、2009 年から 2015 年にわたる過去 7 年間の乳腺症例 2,992 例 (良性 1,214 例, 悪性 1,778 例) の超音波画像データベースがほぼ完成し、このデータを使って AI (深層学習) による超音波画像の良悪性判定 AI システム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「臨床研究等 ICT 基盤構築・人工知能実装研究事業」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 (2019 年度～, 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、肝臓腫瘍の超音波画像の疾患分類や乳腺腫瘍超音波画像の画像群を用いた良悪性の判定の AI システムの開発とその精度検証の研究を行った。

III. COVID-19 肺炎の CT 像を用いた肺炎検出 AI の研究

SARS-CoV-2 ウイルスによる COVID-19 肺炎の世界的規模のパンデミックにより、COVID-19 肺炎の CT 像の大規模データセットが公開されている。本研究部でも 10,000 例以上の COVID-19 肺炎の CT 像および正常胸部 CT 40,000 例以上を中国 (武漢), イタリア, 米国, イランなどのデータアーカイブから収集して、胸部 CT における COVID-19 肺炎の検出を行う AI システムを開発して、その精度検証を行っている。2021 年度には最終結果の論文報告

を予定している。

IV. 画像診断における AI 活用推進のための教育・啓蒙活動

日本呼吸器学会, 日本整形外科学会, 日本臨床検査医学会などにおいて、各学会の会員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。また日本がん検診・診断学会誌などにその内容を執筆・掲載した。

V. 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。

VI. 超音波による血管閉塞予防法の研究

脳血管塞栓症発症後の超急性期血管再開通治療すなわち rt-PA 処置直後には血管再開塞がしばしば発症する。rt-PA 治療後 24 時間以内に抗凝固療法が禁止されるため、血管再開塞は致命的な問題である。我々は桐蔭横浜大学医用工学部生命医工学科澤口能一先生と共に、in vitro 血餅成長モデルにおける非侵襲超音波の血栓成長制御効果について研究を進めている。この研究では、非侵襲的な超音波照射が血栓の成長を制御できることを示した。安全かつ単純な超音波照射は、超急性期脳梗塞に対する rt-PA 治療後の再開塞を防止するために使用することが可能であると考えられ、さらなる臨床応用に向けて基礎的研究を進めている。

Ⅶ. 超音波によるがん造影及び治療法の研究

がんに対する選択的超音波造影法を探するため、EPR（増強されたがん間質への透過及び保持）効果の利用を睨んで、多種多様なナノサイズの相変化液滴（PCD）を用いた in vitro 及び動物実験が行われてきた。しかし、臨床応用が安全かつ有効な方法は未だに見つけられていない。EPR 効果を実現するための PCD サイズは 5～200nm であるが、申請者が推定した有効かつ安全な超音波造影を実現するための PCD サイズは > 300nm である。申請者は、がんの血流及び血管網が特殊で、PCD の相変化で生じたマイクロバブル（MB）を長く保持する作用（EVR 効果）があるという、EPR 効果と異なる新しい原理を提言し、新しい選択的超音波造影法を開発している。

「点検・評価・改善」

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

Ⅱ. 総説

- 1) 中田典生. AI 画像診断は、いま（第3回）海外の画像 AI の活用状況 米国や中国の状況. 画像診断 2021；41(5)：508-11.
- 2) 中田典生. 【来たるべくデジタルヘルスケア革命 - 乗り遅れるな腎臓病学！ -】 デジタルヘルスケアの医療活用の取り組み 保険医療対応 米国, 中国の状況を中心に. 腎と透析 2021；90(2)：212-7.

Ⅴ. 研究費

- 1) 王 作軍. 新しい原理による安全かつ有効な、がんの選択的超音波造影法の開発. 科学研究費助成事業・基盤研究 (C). 2020 年～2022 年度.

Ⅷ. その他

- 1) 中田典生. (共同企画 6 (日本画像医学会)：AI による呼吸器疾患診断の最前線) 世界における呼吸器画像診断 AI の現状. 第 60 回日本呼吸器学会学術講演会. WEB 開催, 9 月. [日呼吸会誌 2020；9(増刊)：56]
- 2) 中田典生. (教育研修講演) 人工知能 (AI) の臨床への応用. 第 93 回日本整形外科学会学術総会. オンライン学術総会. 5 月.
- 3) 中田典生. (口頭) COVID-19 肺炎の胸部 CT 診断における不均衡データ分類問題解決のための敵対的生成ネットワークによるデータ補充の有用性の検討. 第 3 回日本メディカル AI 学会学術集会. オンライン開催,

6 月.

- 4) 田中敦喜. (口頭) GAN を用いた異常検知アルゴリズム (AnoGAN) による Covid-19 胸部 CT 像の診断支援第. 第 3 回日本メディカル AI 学会学術集会. オンライン開催, 6 月.
- 5) 中田典生. (特別講演 1) 画像診断のためのディープラーニング活用：特に米国と中国での臨床応用について. 第 67 回日本臨床検査医学会学術集会. 盛岡, 11 月. (ハイブリッド開催) [臨病理 2020；68(補冊)：001]
- 6) 中田典生. (共催セミナー 2：AI の医療・医学への応用) 保健医療における人工知能の活用について. 第 40 回日本川崎病学会・学術集会. オンライン開催, 10 月.
- 7) 中田典生. (統合プログラム 1 (JDDW・肝臓学会・消化器病学会・消化器内視鏡学会・消化器外科学会・消化器がん検診学会)：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 20 年後の消化器病学) 保健医療における人工知能活用について. 第 24 回日本肝臓学会大会. 神戸, 11 月. (ハイブリッド開催) [Gastroenterol Endosc 2020；62(Suppl. 2)：1871]

神経科学研究部

教授：加藤 総夫 神経科学, 神経生理学, 神経薬理学, 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)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～Ⅵのユニット「医学研究Ⅲ～Ⅵ」で配属された3年生～6年生の医学科学生の研究を指導した。

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(2020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」(2020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)。

本学大学院に所属する5名の派遣・再派遣大学院生の研究指導を進めた。研究指導, 特に, 実験手法からデータの取得・解析, とりまとめ, 論文執筆の補助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。また, 大学院単位取得者6名(杉本真理子, 大藤洋介, 伊藤真理子, 坂田早苗, 松下嵩之, 矢島愛美)の論文作成を進め, 学位取得に向けて論文公表した。大藤洋介(2021年2月, リウマチ膠原病内科より再派遣, 指導: 黒坂大太郎教授), 杉本真理子(2021年3月, 単位取得後帝京大学医学部麻酔科学, 指導教授: 加藤)が学位を取得した。

また, 大学院の単位として認められている「医学研究の基礎を語り合う集い」をオンライン開催し, 本学大学院生ほか多数が参加した。(第465回(シリーズ・神経機能研究の最前線 No.64)「脊髄後角アストロサイトによる痛覚伝達制御」九州大学大学院薬学研究院 津田 誠教授(2021年1月20日))。

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)「Fos-TRAP法による脳内痛みニューロンの機能的同定とその慢性痛での役割の解明」(2020～2022)(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)。5) 研究活動スタート支援「慢性腰痛の増悪と維持に関わる脳内ネットワークの同定と治療介入法の開発」(2020～2021)(代表: 徳永亮太ポストドクトラル・フェロー)。6) 若手研究「侵害性の高い痛み刺激による脳内血流調節系の制御機構の解明」(2020～2022)(代表: 守屋正道(社会人大学院生))。また, 上原記念生命科学財団2020年度研究奨励金(代表: 杉村)を獲得した。上原記念生命科学財団2018年度特定研究(代表: 加藤)の3年目の配分を得た。

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。1) 「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」(産科婦人科学講座との共同研究)。2) 「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, 「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, 論文執筆を進めている(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。国立研究開発法人産業技術総合研究所 鈴木澤潤和研究員(非常勤講師)と, 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。山梨大学山梨GLIAセンター 繁富英治准教授(非常勤講師)とグリア・ニューロン連関に関する共同研究を推進した。信州

大学医学部麻酔蘇生学教室 川真田樹人教授および村上 徹医師と関節炎と痛みに関する共同研究を推進した。千葉大学医学部 下山恵美特任教授（非常勤講師）と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に関する共同研究を進めた。星薬科大学薬理学研究室 成田 年教授との見学実習生受け入れを中心とした共同研究を進めた。

4. 国際共同研究

イラン・イスラム共和国 Tarbiat Modares 大学医学部生理学講座 Saeed Semnianian 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。2019 年度に日本学術振興会外国人研究者招へい事業で当研究部に滞在したカナダ・ケベック大学 Trois Rivières 校 Mathieu Piché 教授と、腰部炎症による異所性痛覚過敏の中枢機構に関する共同研究を進めた。

5. 研究会主催

大学を超えた研究連携組織である感覚フロンティア研究会の第 5 回定期開催シンポジウム「感覚フロンティア研究会・感覚研究コンソーシアム・大阪大学蛋白研セミナー共催 第 4 回感覚研究フロンティアシンポジウム－感覚器から統合機構までの総合的理解と臨床医学への展望」の世話人を務めオンライン開催した(2020 年 10 月 31 日)。279 人が参加した。

IV. 学術推進活動

1. 学会発表・講演

国際学会・研究会等 2 回（うち招聘講演 2）および国内学会・研究会等 21 回（うち招聘講演・教育講演 7, シンポジウム 9, 一般演題 5）の発表・講演を行った。業績リストの学会発表の項目に掲載したほか、加藤が 13 回の招待講演および教育講演を行った。

2. 学会・研究会・シンポジウム開催

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 9:00~10:00 に Zoom でオンライン開催し、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 4 編（英語）、総説 2 編（査読あり 1 編、査読なし 1 編）、教科書 1 章（日本語）を発表した。

「点検・評価・改善」

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）、ポストドクトラル・フェロー 1 名（徳永）、非常勤講師 1 名（釣木澤朋和）、本学大学院生 6 名、単位取得大学院生 3 名、研究実習生 2 名（小島彩絢（星薬科大学）、大場夢生（同））、ユニット医学研究登録者 3 名、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。

大学院生単位取得者のうち 2 名はインパクト・ファクター 4.1~5.8（うち 1 誌は掲載後 6.91 に上昇）の学術誌に論文を発表し学位を取得した。うち 1 編については、2021 年 3 月 16 日に大学からプレス・リリース「こころや脳の働きが全身にひろがる痛みを生み出す仕組みを解明」を發出し、多くの WEB ニュース等で採り上げられた（当研究室内に事務局を持つ痛み脳科学センターからの発表として公表した）。今年度も多くの競争的研究費（科研費・各種財団）を獲得して研究活動を活発に進めた。特に、教員 3 名（有資格者 5 名）が、全員、科研費を代表研究者として 1~2 課題を獲得して研究を進めた。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必要不可欠な貢献を果たした。

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展開した。部長・加藤は、日本学術会議第 24 期~第 25 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 誌編集長次席、国際疼痛学会 (IASP) Pain Research Forum 編集委員、ならびに、日本痛み財団・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を務めた。新型コロナウイルス感染症のため、加藤が招聘されていた国際研究会 (Gordon Research Conference on Amygdala Function in Emotion, Cognition and Disease)、および、加藤が招聘されていた国際学会 The Pain Mechanisms and Therapeutics Conference, International Association for the Study of Pain 主催 The World Congress of Pain が延期もしくは Web 開催となった。

以上、本研究部は、医学科~大学院における神経科学・神経生理学の教育において中心的役割を担うとともに、「痛み脳科学センター」の拠点としての活動を継続し、一流誌への論文掲載をはじめ、学内の研究・教育活動、および、学外の社会・学術的活動に多く従事した。約 60 名の登録がある Jikei NeuroClub の活動など、本学の神経科学研究の hub

としての活動を展開した。以上の研究・教育における成果を有給教員3名、有給研究補助員1名、大学雇用ポストドクトラル・フェロー1名と限られた有給スタッフと、総合医科学研究センター研究部の限られた教室費で、7課題の競争的研究費を財政基盤として達成した。科研費5件の間接経費収入を大学にもたらししている貢献も特筆したい。教室員全員が特別講演・シンポジストなどで指名の講演を依頼されており研究活動が社会的に広く高く評価されている。単位取得者を含む大学院生9名の研究推進、および、ユニット医学研究で定期的に研究を進める医学科学生の研究指導、学内外の共同研究活動の中心的役割を担っている高橋助教および杉村助教の名前をここに特筆する。総合医科学研究センターの教員のミッションの評価方法を検討すべき時が来ている。以上、今年度も多くの成果が挙げられたが、新型コロナウイルス感染症拡大防止対応体制としての非日常的勤務体制下での有給研究員・大学院生の日夜を問わぬ献身的活動による成果である。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大学の3目標の達成への貢献は大きい。

研究業績

I. 原著論文

- 1) [Sugimoto M](#), [Takahashi Y](#), [Sugimura YK](#), [Tokunaga R](#), [Yajima M](#), [Kato F](#). Active role of the central amygdala in widespread mechanical sensitization in rats with facial inflammatory pain. *Pain* 2021; 162(8) : 2273-86.
- 2) [Koizumi M](#), [Asano S](#), [Furukawa A](#), [Hayashi Y](#), [Hitomi S](#), [Shibuta I](#), [Hayashi K](#), [Kato F](#), [Iwata K](#), [Shinoda M](#). P2X₃ receptor upregulation in trigeminal ganglion neurons through TNF α production in macrophages contributes to trigeminal neuropathic pain in rats. *J Headache Pain* 2021; 22(1) : 31.
- 3) [Miwa S](#), [Watabe AM](#), [Shimada Y](#), [Higuchi T](#), [Kobayashi H](#), [Fukuda T](#), [Kato F](#), [Ida H](#), [Ohashi T](#). Efficient engraftment of genetically modified cells is necessary to ameliorate central nervous system involvement of murine model of mucopolysaccharidosis type II by hematopoietic stem cell targeted gene therapy. *Mol Metab* 2020; 130(4) : 262-73.
- 4) [Moriwaki Y](#), [Kubo N](#), [Watanabe M](#), [Asano S](#), [Shinoda T](#), [Sugino T](#), [Ichikawa D](#), [Tsuji S](#), [Kato F](#), [Misawa H](#). Endogenous neurotoxin-like protein Ly6H inhibits α 7 nicotinic acetylcholine receptor currents at the plasma membrane. *Sci Rep* 2020; 10(1) : 11996.

II. 総説

- 1) [加藤総夫](#). 【情動と痛み 脳内インターアクション - 基礎から臨床まで -】痛みと情動の生物学的意義. *日生物精医会誌* 2020; 31(2) : 62-5.

IV. 著書

- 1) [杉村弥恵](#), [奥田崇雄](#), [高橋由香里](#), [加藤総夫](#). 第2章：ウイルスベクターを用いた遺伝子導入プロトコル 齧歯類への遺伝子導入 中枢神経系 マウス定位脳手術による脳局所への遺伝子導入. 平井宏和, 日置寛之, 小林和人編. 決定版ウイルスベクターによる遺伝子導入実験ガイド：培養細胞から個体まで, 研究を飛躍させる実践テクニックのすべて(実験医学 別冊). 東京：羊土社, 2020. p.131-40.

V. 研究費

- 1) [加藤総夫](#). 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. 科学研究費助成事業・基盤研究 (B). 2018~2020年度.
- 2) [加藤総夫](#). 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. 科学研究費助成事業・新学術領域研究 (研究領域提案型). 2019~2020年度.
- 3) [高橋由香里](#). Fos-TRAP法による脳内痛みニューロンの機能的同定とその慢性痛での役割の解明. 科学研究費助成事業・基盤研究 (C). 2020~2022年度.
- 4) [杉村弥恵](#). 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. 科学研究費助成事業・若手研究. 2019~2021年度.
- 5) [徳永亮太](#). 慢性腰痛の増悪と維持に関わる脳内ネットワークの同定と治療介入法の開発. 科学研究費助成事業・研究活動スタート支援. 2020~2021年度.
- 6) [守屋正道](#). 侵害性の高い痛み刺激による脳内血流調節系の制御機構の解明. 科学研究費助成事業・若手研究. 2020~2022年度.
- 7) [杉村弥恵](#). 幼若期ストレスによる慢性痛プライミング機構の解明. 上原記念生命科学財団研究奨励金. 2020年度.

VIII. その他

- 1) [矢島愛美](#), [杉本真理子](#), [杉村弥恵](#), [高橋由香里](#), [加藤総夫](#). 中枢性広汎性痛覚過敏に対するacetaminophenの作用. 日本麻酔科学会第67回学術集会. WEB開催, 6月.
- 2) [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) 社会的優位個体の炎症性疼痛によるマウス集団内階位の不安定化. 第137回成医会総会. 東京, 10月.
- 3) [奥田崇雄](#), [徳永亮太](#), [杉村弥恵](#), [高橋由香里](#), [加藤](#)

- 総夫. 侵害受容情報特異的な腕傍核－扁桃体投射の functional synaptomics. 第250回生理学東京談話会. Web開催. 11月.
- 4) 守屋正道, 渡辺信博, 堀田晴美, 加藤総夫. 角膜侵害刺激誘発コリン依存性脳血流制御機構の解析. 第73回日本自律神経学会総会. 千葉, 11月. (ハイブリッド開催)
 - 5) 高橋由香里. (シンポジウムVI: 脳では何が起きているのか?－口腔顔面痛研究の最前線から－) 口唇部炎症による慢性痛の成立過程における扁桃体の関与と意義. 第25回日本口腔顔面痛学会総会学術大会. オンライン開催. 11月.
 - 6) 布間寛章, 奥田高雄, 高橋由香里, 杉村弥恵, 加藤総夫. マウス三叉神経節特異的分子発現法の開発. 第42回日本疼痛学会. Web開催. 12月.
 - 7) 杉村弥恵, 高橋由香里, 奥田崇雄, 徳永亮太, 加藤総夫. (招待講演7) 炎症が痛みの上・下行性経路に関わる扁桃体中心核ニューロンに及ぼす影響. 生理学研究所研究会 痛みの研究会. Web開催, 1月.
 - 8) 高橋由香里. (シンポジウム) 腕傍核－扁桃体システムによる内臓感覚情報処理機構. 第126回日本解剖学会総会・全国学術集会・第98回日本生理学会大会合同大会. Web開催, 3月.
 - 9) 徳永亮太. (シンポジウム) 体性感覚刺激が扁桃体セロトニン放出に及ぼす影響. 第126回日本解剖学会総会・全国学術集会・第98回日本生理学会大会合同大会. Web開催, 3月.
 - 10) 杉村弥恵, 高橋由香里, 奥田崇雄, 徳永亮太, 加藤総夫. (シンポジウム) 炎症による痛みネットワーク可塑的变化における扁桃体の役割. 第126回日本解剖学会総会・全国学術集会・第98回日本生理学会大会合同大会. Web開催, 3月.

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) 消化器癌患者を対象とした術後再発予防試験(ビタミンD受容体遺伝子解析含)
 - (2) 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)

「点検・評価・改善」

2020年度は分子疫学研究部が発足して12年目の年であった。15の論文を学術雑誌に報告した。Epubで2021年3月30日にビタミンDと急性気道

感染症予防に関するメタ解析の論文をLancet Diabetes Endocrinologyに誌上発表した。2021年度の目標は以下である。

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。
4. AMATERASU2の臨床試験の研究計画書を策定し、研究を開始する。

研究業績

I. 原著論文

- 1) [Matsuda S](#), [Mafune A](#), [Kohda N](#), [Hama T](#), [Urashima M](#). Associations among smoking, MGMT hypermethylation, TP53-mutations, and relapse in head and neck squamous cell carcinoma. *PLoS One* 2020; 15(4): e0231932.
- 2) [Akutsu T](#), [Kitamura H](#), [Himejiwa S](#), [Kitada S](#), [Akasu T](#), [Urashima M](#). Vitamin D and cancer survival: does vitamin D supplementation improve the survival of patients with cancer? *Curr Oncol Rep* 2020; 22(6): 62.
- 3) [Akutsu T](#), [Ito E](#), [Narita M](#), [Ohdaira H](#), [Suzuki Y](#), [Urashima M](#). Effect of serum SPARC levels on survival in patients with digestive tract cancer: a post hoc analysis of the AMATERASU randomized clinical trial. *Cancers (Basel)* 2020; 12(6): 1465.
- 4) 松原 篤, 坂下雅文, 後藤 穰, 川島佳代子, 松岡伴和, 近藤 悟, 山田武千代, 竹野幸夫, 竹内万彦, [浦島充佳](#), 藤枝重治, 大久保公裕. 鼻アレルギーの全国疫学調査2019(1998年, 2008年との比較)速報耳鼻咽喉科医およびその家族を対象として. *日耳鼻会報* 2020; 123(6): 485-90.
- 5) [Urashima M](#), [Otani K](#), [Hasegawa Y](#), [Akutsu T](#). BCG vaccination and mortality of COVID-19 across 173 countries: an ecological study. *Int J Environ Res Public Health* 2020; 17(15): 5589.
- 6) [Hifumi T](#), [Ishikawa Y](#), [Otani N](#), [Ishimatsu S](#), [Urashima M](#). Tokyo and New York: a study in the contrasting effects of socioeconomic status on coronavirus disease 2019 outcomes. *Crit Care Explor* 2020; 2(9): e0221.
- 7) [Tachimoto H](#), [Imanari E](#), [Mezawa H](#), [Okuyama M](#), [Urashima T](#), [Hirano D](#), [Gocho N](#), [Urashima M](#). Effect of avoiding cow's milk formula at birth on prevention of asthma or recurrent wheeze among young children: extended follow-up from the ABC randomized clinical trial. *JAMA Netw Open* 2020; 3(10):

e2018534.

- 8) Ishikawa Y, Hifumi T, Urashima M. Critical care medical centers may play an important role in reducing the risk of COVID-19 death in Japan. *SN Compr Clin Med* 2020 ; 2(11) : 2147-50.
 - 9) Ogura K, Yanagida N, Sato S, Imai T, Ito K, Kando N, Ikeda M, Shibata R, Murakami Y, Fujisawa T, Nagao M, Kawamoto N, Kondo N, Urisu A, Tsuge I, Kondo Y, Sugai K, Uchida O, Urashima M, Taniguchi M, Ebisawa M. Evaluation of oral immunotherapy efficacy and safety by maintenance dose dependency : a multicenter randomized study. *World Allergy Organ J* 2020 ; 13(10) : 100463.
 - 10) Ishikawa Y, Hifumi T, Otani N, Miyamichi R, Urashima M, Takeda S, Ishimatsu S. Relationship between the number of patients visiting emergency department and Tokyo health system's capacity during early stages of the first wave of COVID-19. *SN Compr Clin Med* 2020 ; 2(11) : 2158-60.
 - 11) Kamada T, Ohdaira H, Takeuchi H, Takahashi J, Marukuchi R, Ito E, Suzuki N, Narihiro S, Hoshimoto S, Yoshida M, Urashima M, Suzuki Y. Vertical distance from navel as a risk factor for bowel obstruction associated with feeding jejunostomy after esophagectomy : a retrospective cohort study. *BMC Gastroenterol* 2020 ; 20(1) : 354.
 - 12) Ishikawa Y, Hifumi T, Urashima M. Influence of living alone or with a spouse only on the short-term prognosis in patients after an acute ischemic stroke. *Int J Environ Res Public Health* 2020 ; 17(21) : 8223.
 - 13) Michishita S, Ishibashi T, Yuki I, Urashima M, Karagiozov K, Kodama T, Kan I, Nishimura K, Kato N, Ikemura A, Murayama Y. Interv Neuroradiol. Visual complications after coil embolization of internal carotid artery aneurysms at the ophthalmic segment. *Interv Neuroradiol* 2021 Feb 21. [Epub ahead of print]
 - 14) Imoto Y, Sakashita M, Hayama M, Nakamaru Y, Suzuki M, Miyabe Y, Yamada T, Saito H, Yonekura S, Kondo K, Higaki T, Kawashima K, Urashima M, Fujieda S. The clinical features of intractable allergic rhinitis based on a questionnaire administered to clinicians. *Allergol Int* 2021 Feb 25. [Epub ahead of print]
- Ginde AA, Golan-Tripto I, Goodall EC, Grant CC, Griffiths CJ, Hibbs AM, Janssens W, Khadilkar AV, Laaksi I, Lee MT, Loeb M, Maguire JL, Majak P, Mauger DT, Manaseki-Holland S, Murdoch DR, Nakashima A, Neale RE, Pham H, Rake C, Rees JR, Rosendahl J, Scragg R, Shah D, Shimizu Y, Simpson-Yap S, Kumar GT, Urashima M, Martineau AR. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory infections : systematic review and meta-analysis of aggregate data from randomised controlled trials. *medRxiv* 2020 ; doi : 10.1101/2020.07.14.20152728.

VIII. その他

- 1) Jolliffe DA, Camargo CA Jr, Sluyter JD, Aglipay M, Aloia JF, Ganmaa D, Bergman P, Borzutzky A, Damsgaard CT, Dubnov-Raz G, Esposito S, Gilham C,

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

講師：青木 拓也 疫学，臨床疫学，総合診療，
地域医療プライマリケア医学

教育・研究概要

臨床疫学研究部は，日常臨床で生ずるさまざまな疑問を疫学的手法にて解決する臨床疫学を軸として，研究，教育を行っている。

I. 研究

研究分野は，従来の疾病中心型の臨床研究のトピックにとらわれず，医療コミュニケーション，医療の質評価，行動科学，質的研究等が含まれている。さらに医療の最前線であるにもかかわらずエビデンスが不足しているプライマリ・ケア，家庭医療学分野でのエビデンス生成を目指している。プライマリ・ケアリサーチネットワークの構築は学外医療人との共同研究や研究支援によって達成されつつある。

II. 教育

卒前教育では妥当で効率的な医療を行える医師を養成する一環として Evidence-based Medicine 方法論教育を行っている。卒業教育は大学院教育として臨床研究の方法論および生物統計学手法の実践を中心とした教育活動を行っている。また採択された文部科学省・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」の創案に携わり，その事業で開設された大学院授業細目：地域医療プライマリケア医学にて，地域医療を担っている医療人を主な対象として社会人大学院生を積極的に受け入れている。そこでは主に，プライマリ・ケアを担う若手医師を clinician-researcher として育成するとともに，地域での医療問題をテーマにした研究活動を行っている。

III. 研究課題

主な研究課題について記載する。

1. 多施設共同・在宅高齢者コホート構築と在宅死に関する研究：EMPOWER-JAPAN study (Elderly Mortality Patients Observed Within the Existing Residence)

在宅医療は，わが国において特徴的なシステムである。高齢化社会を迎えるにあたって在宅での終末期の重要性は叫ばれているにも関わらず，在宅高齢者の経過や予後は明らかとは言い難い。そこで本研究は，東京，神奈川，埼玉の 1 地域病院と 10 以上の教育診療所における新規に在宅医療を導入された高齢者を対象にコホートを構築し，前向きに 4 年間観察することによって，在宅死の発生率とそれに関わる因子を明らかにすることを主目的とし，2013 年 2 月より開始された。第一報が家庭医療学の分野で伝統あるジャーナルである Family Practice 誌に採択された。(掲載は 2021 年 4 月以降)

2. 日本語版 Patient Centred Assessment Method (PCAM) の開発

高齢化，単独世帯の増加や格差社会による貧困等により，プライマリ・ケア領域において，生物心理社会的側面に複雑な問題を抱える患者に対応する機会が増えることが予測され，プライマリ・ケア領域で患者の複雑性を評価するための尺度を作成することは重要である。本研究では，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的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に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・米国の現状と比較することによって日本の医学部でのLGBT教育における課題を見出すことが本研究の目的である。

5. 多疾患併存状態（マルチモビディティ）に関する研究

マルチモビディティは、複数の慢性疾患が一個人に併存している状態であり、疾病構造の変化に伴って重要な健康問題として注目されている。本研究では、全国一般住民データとプライマリ・ケアの多施設データを活用し、マルチモビディティと健康アウトカムとの関連、プライマリ・ケアのストラクチャーとマルチモビディティ診療の質との関連などを明らかにし、マルチモビディティ診療の質向上に役立てることを目的とする。

6. Patient Experience (PX) に関する研究

PXは、近年国際的に活用が推進されつつある、新たな患者視点の医療の質指標である。本研究では、入院、外来、在宅など様々なセッティングに合わせたPX尺度を開発し、その信頼性・妥当性を検証すること、および開発したPX尺度をヘルスサービス研究に適用し、医療の質向上に役立てることを目的とする。

「点検・評価・改善」

1. 教育

1) 卒前教育

- (1) コース医療情報・EBMⅢのユニット「Evidence-based clinical practice I」の一部を担当
- (2) コース医療情報・EBMⅣのユニット「Evidence-based clinical practice II」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」2020年10月17日～2021年1月9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-ラーニングコース

- 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) 2020年4月19日 2018年度生Zoom臨時ミーティング（プロトコール発表会）
- b) 2020年5月10日 2019年度生Zoom臨時ミーティング（リサーチクエスション）
- c) 2020年9月19～20日 2020年度生第1回ワークショップ（イントロダクション）
- d) 2020年10月10～11日 2019年度生第3回ワークショップ（リサーチクエスション発表・質的研究）
- e) 2021年2月14日 2018年度生第5回ワークショップ（プロトコール発表会）
- f) 2021年2月20～21日 2020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ション・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、第一報論文を投稿し、採択された（掲載は2021年4月以降）。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。「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採択された。「LGBTに関する研究」については論文を作成し投稿した。

「マルチモビディティに関する研究」では、マル

チモビディティと診断エラーとの関連についての論文が採択され、マルチモビディティ・パターンと健康関連 QOL との関連についての論文、プライマリ・ケア施設類型とマルチモビディティ診療の質についての論文を投稿した。

「PX に関する研究」では、入院患者を対象とする新たな日本語版 PX 尺度の開発・検証論文および PX と高齢者の予防接種との関連についての論文が採択された。

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) 日本語版 PCAM の開発
- 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
- 4) LGBT に関する研究
- 5) マルチモビディティに関する研究
- 6) PX に関する研究

研究業績

I. 原著論文

- 1) Yamamoto T, Nakayama M, Miyazaki M, Sato H, Matsushima M, Sato T, Ito S. Impact of lower body mass index on risk of all-cause mortality and infection-related death in Japanese chronic kidney disease patients. *BMC Nephrol* 2020; 21(1) : 244.
- 2) Ando T, Masaki T, Kono M, Nagano Y, Sakamoto K, Tamura T, Abe M, Matsushima M, Nakada K, Matsuura T. The prevalence and antimicrobial susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* isolated from patients at Jikei University Hospitals after the implementation of the pneumococcal vaccination program in Japan. *J Infect Chemother* 2020; 26(7) : 769-74.
- 3) Aoki T, Fukuhara S. Associations of types of primary care facilities with adult vaccination and cancer screening in Japan. *Int J Qual Health Care* 2020; 32(6) : 373-8.
- 4) Iwata H, Matsushima M, Watanabe T, Sugiyama Y, Yokobayashi K, Son D, Satoi Y, Yoshida E, Satake S, Hinata Y, Fujinuma Y. The need for home care physicians in Japan - 2020 to 2060. *BMC Health Serv Res* 2020; 20(1) : 752.
- 5) Sugiyama Y, Matsushima M, Yoshimoto H. Association between alcohol consumption/alcohol use disorders and patient complexity : a cross-sectional study. *BMJ Open* 2020; 10(8) : e034665.
- 6) Aoki T, Watanuki S. Multimorbidity and patient-reported diagnostic errors in the primary care setting : multicentre cross-sectional study in Japan. *BMJ Open* 2020; 10(8) : e039040.
- 7) Aoki T, Yamamoto Y, Nakata T. Translation, adaptation, and validation of the Hospital Consumer Assessment of Healthcare Providers and Systems (HCAHPS) for use in Japan : a multicenter cross-sectional study. *BMJ Open* 2020; 10(11) : e040240.
- 8) Mutai R, Sugiyama Y, Yoshida S, Horiguchi R, Watanabe T, Kaneko M, Tominaga T, Hayashi D, Matsushima M. Development and validation of a Japanese version of the Patient Centred Assessment Method and its user guide : a cross-sectional study. *BMJ Open* 2020; 10(11) : e037282.
- 9) Ogawa T, Hayashi H, Kishimoto T, Mashimo S, Kusumoto Y, Nakamura K, Aoki T, Moross J, Kristensen MT, Ishibashi H. Translation, inter-rater reliability, agreement, and internal consistency of the Japanese version of the cumulated ambulation score. *Prog Rehabil Med* 2020; 5 : 20200030.
- 10) Kaneko M, Aoki T, Goto R, Ozone S, Haruta J. Better patient experience is associated with better vaccine uptake in older adults : multicenterd cross-sectional study. *J Gen Intern Med* 2020 Dec; 35(12) : 3485-91.

V. 研究費

- 1) 青木拓也. プライマリ・ケア機能が外来臨床指標に及ぼす影響. 科学研究費助成事業・若手研究. 2020～2022年度.

VIII. その他

- 1) 青木拓也. (国際シンポジウム 36 : 多疾患併存状態と Complexity から考える非がん疾患の緩和ケア) 多疾患併存状態 (Multimorbidity) のエビデンス総論とケアへの応用. 緩和・支持・心のケア 合同学術大会 2020. WEB開催, 8月.
- 2) 青木拓也. (シンポジウム 15 : 論文の質を高める : high volume academic GP への道) ミッション志向型 Academic GP への道. 第11回日本プライマリ・ケア連合学会学術大会. WEB開催, 8月.
- 3) 小曾根早知子, 後藤亮平, 春田淳志, 金子 惇, 青木拓也. (口頭) プライマリ・ケア研究者間のネットワーク構築の可能性. 第11回日本プライマリ・ケア連合学会学術大会. WEB開催, 8月.
- 4) Kaneko M, Inoue M, Aoki T, Matsushima M, Watanabe T, Okada T. (Poster) Development of validation of the Japanese version of the person-centered primary care measure. North American Primary Care Research Group (NAPCRG) 48th Annual Meet-

ing. Virtual Meeting, Nov.

- 5) 青木拓也. (講演 3) Patient Experience (PX) を用いた医療の質評価・改善. 第 2 回医療の質向上のためのコンソーシアム. Web, 2 月.

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、小型霊長類マーマセツト疾患モデル、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. 虚血性疾患動物モデルを用いた前臨床研究プラットフォーム

大震災やテロにより家屋や瓦礫の下敷きとなり、救出まで時間を要し下肢などの血流途絶が長時間に渡ると、挫滅症候群（虚血再灌流障害）を合併し命を落とす可能性が高まる。しかし本疾患の診断には未だ確実なものはなく、改善の余地が多く残されている。我々は災害医療で問題となっている挫滅症候群に対して、本学現有の 9.4 テスラ高磁場 MRI を用いたリン MR スペクトロスコピー（MRS）により ATP 動態を指標に臓器虚血・再灌流時の組織のエネルギー代謝を客観的に評価する方法を開発した。筋挫滅の程度を定量化でき、救命のための下肢切断が必要かどうかを客観的に評価することを可能にした世界初の研究である（Ohta H, et al. Diagnostics (Basel) 2021）。さらに病態の評価法について発明特許を取得した（特願 2020-200769, 特願 2020-196397）。従来の採血などの検査よりも筋肉組織自体を評価するので、より早い段階で無侵襲に診断できるという利点がある。この論文が示す評価系を利用することにより、災害医療において画期的な早期診断・早期治療が可能となり、1 人でも多くの命を救えることと期待される。

また、AMED 革新的医療技術創出拠点プロジェクトの異分野融合シーズ（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、東京工業大学と共同で虚血性疾患モデル動物作成および細胞治療研究を目的とした X 線不透過マイクロゲルファイバーの開発を行った。骨髄間葉系幹細胞を静脈単回投与するとまず肺に分布し、その後肝臓

などの臓器に分布した後、1 週間ほどで細胞数が減少してしまうことが報告されている。そこで細胞含有ハイドロゲルマイクロファイバーを利用すれば体内投与後の長期的な細胞保持が可能となり、サイトカインによる長期のパラクライン効果が期待出来る。我々は脳神経内科と共同で放射線視認性ハイドロゲルマイクロファイバーを用いたラット中大脳動脈閉塞脳梗塞モデルへの適用実験を開始した。さらに関連する発明特許を取得した（PCT/JP2020/42381）。

II. iPS 細胞を用いた遺伝性疾患の病態解析

1. 神経変性疾患特異的 iPS 細胞の解析

大部分のパーキンソン病は孤発性であり、遺伝的要因と環境因子の複雑な組み合わせにより発症すると考えられているが、約 10% は単一遺伝子異常により発症する家族性である。これまでに家族性パーキンソン病の原因遺伝子は 22 種類が報告されているが、これらの遺伝子はミトコンドリア障害、酸化ストレスによる障害、ユビキチン・プロテアソーム系やオートファジー系などタンパク質分解系の異常に深く関与することが示されている。家族性および孤発性に共通する病態メカニズムが存在すると推測されており、家族性パーキンソン病の病態解析から孤発性の新規治療法開発に資する重要な情報が得られる可能性がある。我々は第三病院で加療する VPS35 (D620N) 変異の PARK17 患者さんのご協力のもと、末梢血単核球から iPS 細胞を樹立し、神経細胞に分化させ解析を行った。疾患特異的 iPS 細胞からドパミンニューロンを分化誘導したところ、コントロールと比較して疾患群ではアポトーシスが誘導されやすく、ドパミンニューロン特異的に細胞数が減少することがわかった。誘導ニューロンにおけるライブイメージング観察をしたところ、疾患群において初期および後期エンドソームの移動速度がともに低下していた。さらに小胞の分離及び融合の頻度も低下していることがわかった。この結果から、VPS35 (D620N) 変異が初期および後期エンドソームの輸送、分離、融合を阻害していることが明らかになった。さらに iPS 細胞由来ドパミンニューロンにおいて α -シヌクレインの異常蓄積が観察され、パーキンソン病の病態を反映する優れた疾患モデル細胞であることが示された（Bono K, et al. Mol Brain 2020）。また、愛知医科大学神経内科と共同で、iPS 細胞から効率的に運動ニューロンを誘導するプロトコルの開発を行った（再生医学研究部の大学院生 岡田梨奈を派遣）。適切な酸素分圧、アシドーシス改善、低細胞密度の三つの微小環境の維持が効

率な神経分化に必要であることを明らかにした本プロトコールは、現在遂行中の iPS 細胞を用いた ALS モデル、HMSN-P モデル (沖縄型 ALS) 細胞の病態解析に応用されている (Okada R, et al. *Neurosci Res* 2020)。

2. 栄養障害型表皮水疱症 (RDEB) 患者由来 iPS 細胞の解析

Ⅶ型コラーゲン遺伝子の変異により発症する RDEB は、外圧を受けやすい部位の皮膚に水疱やびらんが生じる遺伝性疾患である。根本的治療法は無いが、新規治療戦略として変異遺伝子の修復が考案されている。我々は皮膚科との共同研究で、CRISPR-Cas9 による遺伝子編集技術とトランスポゾンシステムを組み合わせることで、RDEB 患者由来 iPS 細胞において変異遺伝子の修復を行い、誘導ケラチノサイトにおけるⅦ型コラーゲン発現の正常化に成功した (Itoh M, et al. *J Dermatol Sci* 2020)。トランスポゾンは遺伝子に footprint を残さないため安全性の高い遺伝子修復法である。

Ⅲ. 高磁場 MRI を用いた画像解析法の開発と研究支援

1. コモンマーマセット脳における大規模 MRI データアーカイブの構築

畑 純一講師が中心となり、理化学研究所、慶應義塾大学と共同で超高磁場 MRI 装置を用いてマーマセットにおけるマクロレベルの構造マップ、fMRI 技術を用いた覚醒下での機能マッピング、MRI 脳地図作成の研究開発を行っている。MRI を用いたマーマセット脳データベースでは MRI のマルチコントラストモダリティといった特徴を生かし、脳解剖画像 (T1 weighted image, T2 weighted image)、細胞密度画像 (Apparent diffusion coefficient image)、ミエリン画像 (T1w/T2w, Magnetization transfer image, q-space imaging) や、脳活動コネクトーム (resting functional MRI)、神経構造コネクトーム (Diffusion tensor tractography) の計測を行ってきた。脳解剖画像では Voxel based morphometry, Tract based spatial statistics といった解析やコネクトームマトリックスを用いた解析に耐えるデータベースを計画し開発を行った。本研究では 200 個体を超える大規模コモンマーマセットコロニーの MRI データを取得し、web 上にてアーカイブサイトを完成させた。

2. 耳鼻咽喉科学講座・慶應義塾大学共同研究 拡散テンソルイメージング法 (DTI) により、ヒト解剖検体及びマーマセットにおいて神経線維を描

出することにより 3 次元で神経走行を解析できるようになった。外科的アプローチ法を確立するために、DTI を利用してマーマセット内耳における顔面神経の詳細な走行マップを作成した。また、DTI によりヒト解剖検体にける嗅神経の走行をマッピングするとともに、嗅粘膜内の嗅神経の分布と嗅球、嗅索内の走行繊維の解剖学的位置との相関関係について解析した。さらに喉頭や頸動脈周囲におよぶ手術法の改善を目的に、ヒト頸動脈分岐部における複雑な神経走行 (迷走、舌下、脊髄副神経) を描出し 3 次元マップを作成した。

3. 法医学講座共同研究

高磁場 MRI を用いて、溺死モデル動物の肺における T1, T2 緩和時間と吸引溺水温の関係を明らかにした。この研究により MRI による緩和時間の測定が溺死肺の定量的評価に有用であることが示された (Kodama S, et al. *Leg Med (Tokyo)* 2021)。

「点検・評価・改善」

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、脳神経内科、腎臓・高血圧内科、耳鼻咽喉科・頭頸部外科、小児科、東京都立大からの再派遣)、研究補助員 1 名である。皮膚科学講座、内科学講座、外科学講座、小児科学講座、耳鼻咽喉科学講座をはじめとする学内臨床講座のみならず、慶應義塾大学、星薬科大学、東京大学農学部、京都大学霊長類研究所、順天堂大学、大阪大学、新潟大学、琉球大学、東京都立大学、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。

1. 日本モンキーセンター霊長類脳標本画像レポジトリの構築

本レポジトリは日本モンキーセンターが所蔵する霊長類脳標本を本学所有の 9.4 テスラ MRI により撮像し、高解像度の T2 強調画像および拡散テンソル画像を京都大学霊長類研究所、慶應義塾大学、理化学研究所と共同で公開するもので、1) 比較神経科学研究のリソース、2) 絶滅危惧種を含むさまざまな霊長類の脳情報をデジタルデータとして保存、3) 大型のホルマリン固定脳標本の MRI スキャンに関する知見のリソース、4) 獣医神経放射線学のレファレンスとなることを企図している (<http://www.j-monkey.jp/BIR/index.html>)。レポジトリ構

築と並行してマーモセット脳3次元アトラスをSpringer社より出版した(Iriki A, Okano HJ, Sasaki E, Okano H, eds. The 3-Dimensional Atlas of the Marmoset Brain: Reconstructible in Stereotaxic Coordinates: Brain Science. Tokyo: Springer Japan, 2018)。

2. 産学連携研究

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ができる。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も展開している(ALSモデルマウスを利用した神経変性疾患治療薬開発:大日本住友製薬株式会社, 神経変性疾患に対する核酸医薬開発:Veritas In Silico社(共同で発明特許取得),パーキンソン病モデル細胞の樹立と解析:富士フイルム和光純薬株式会社(<https://labchem-wako.fujifilm.com/jp/siyaku-blog/029923.html>), 難聴治療薬の開発:Audion社(オランダ))。

3. 再生医療認定医・臨床培養士の育成

日本再生医療学会の認定制度に基づき,再生医学研究部から2名が再生医療認定医に認定された(助教1名,再派遣大学院生1名)。また,2名の臨床培養士が認定された(研究補助員)。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) Itoh M, Kawagoe S, Tamai K, Nakagawa H, Asahina A, Okano HJ. Footprint-free gene mutation correction in induced pluripotent stem cell (iPSC) derived from recessive dystrophic epidermolysis bullosa (RDEB) using the CRISPR/Cas9 and piggyBac transposon system. *J Dermatol Sci* 2020; 98(3): 163-72.
- 2) Yamazaki A, Nakamura T, Miyabe-Nishiwaki T, Hirata A, Inoue R, Kobayashi K, Miyazaki Y, Hamasaki Y, Ishigami A, Nagata N, Kaneko A, Koizumi M, Ohta H, Okano HJ, Murata T. The profile of lipid metabolites in urine of marmoset wasting syndrome. *PLoS One* 2020; 15(6): e0234634.
- 3) Nakashima D, Fujita N, Hata J, Komaki Y, Suzuki S, Nagura T, Fujiyoshi K, Watanabe K, Tsuji T, Okano H, Jinzaki M, Matsumoto M, Nakamura M. Quantitative analysis of intervertebral disc degeneration using Q-space imaging in a rat model. *J Orthop Res* 2020;

38(10): 2220-9.

- 4) Gutierrez CE, Skibbe H, Nakae K, Tsukada H, Lienard J, Watakabe A, Hata J, Reiser M, Woodward A, Yamaguchi Y, Yamamori T, Okano H, Ishii S, Doya K. Optimization and validation of diffusion MRI-based fiber tracking with neural tracer data as a reference. *Sci Rep* 2020; 10(1): 21285.
- 5) Fujimoto T, Yamanaka S, Tajiri S, Takamura T, Saito Y, Matsumoto N, Matsumoto K, Tachibana T, Okano HJ, Yokoo T. Generation of human renal vesicles in mouse organ niche using nephron progenitor cell replacement system. *Cell Rep* 2020; 32(11): 108130.
- 6) Ohta H, Liu X, Maeda M. Autologous adipose mesenchymal stem cell administration in arteriosclerosis and potential for anti-aging application: a retrospective cohort study. *Stem Cell Res Ther* 2020; 11(1): 538.
- 7) Bono K, Miyauchi-Hara C, Sumi S, Oka H, Iguchi Y, Okano HJ. Endosomal dysfunction in iPSC-derived neural cells from Parkinson's disease patients with VPS35 D620N. *Mol Brain* 2020; 13(1): 137.
- 8) Nakashima D, Hata J, Sone Y, Maruyama K, Feiweier T, Okano HJ, Matsumoto M, Nakamura M, Nagura T. Detecting mild lower-limb skeletal muscle fatigue with stimulated-echo q-space imaging. *Magn Reson Med* 2020 Dec 18. [Epub ahead of print]
- 9) Okada R, Onodera K, Ito T, Doyu M, Okano HJ, Okada Y. Modulation of oxygen tension, acidosis, and cell density is crucial for neural differentiation of human induced pluripotent stem cells. *Neurosci Res* 2021; 163: 34-42.
- 10) Kodama S, Hata J, Kanawaku Y, Nakagawa H, Saiki E, Okano HJ, Iwadate K. Determining the effect of water temperature on the T1 and T2 relaxation times of the lung tissue at 9.4 T MRI: a drowning mouse model. *Leg Med (Tokyo)* 2021; 49: 101836.
- 11) Ohta H, Van Vo N, Hata J, Terawaki K, Shirakawa T, Okano HJ. Utilizing dynamic phosphorous-31 magnetic resonance spectroscopy for the early detection of acute compartment syndrome: a pilot study on rats. *Diagnostics (Basel)* 2021; 11(4): 586.

VI. 特許

- 1) 慶應義塾, 慈恵大学, 尾上弘晃, 高倉直輝, 倉科佑太, 小松鉄平, 太田裕貴, 岡野ジェイムス洋尚. X線不透過マイクロゲルファイバ. PCT/JP2020/402381. 2020年.
- 2) Veritas In Silico. 中村慎吾, 森下えら, 高田遼平,

岡野ジェイムス洋尚, 長谷川実奈美, 梨本正之. 核酸医薬とその使用. 特願 2020-121582. 2020 年.

3) 慈恵大学. 太田裕貴, 寺脇幸四郎, Vo Van Nhat Minh, 岡野ジェイムス洋尚. 挫滅症候群の診断補助方法およびそれに使用されるプログラム. 特願 2020-200769. 2020 年.

4) 慈恵大学. 太田裕貴, 岡野ジェイムス洋尚, 大木隆生. 歩行障害検出装置. 特願 2020-196397. 2020 年.

先端医療情報技術研究部

准教授：高尾 洋之 デジタル医療，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を幅広く取り扱う研究部である。

特に当部では医療従事者向けアプリケーション，患者向け総合システム（PHR：Personal Health Record），遠隔医療システム，診断支援システムをはじめとするデジタル医療全般に関わる検討・企画・実証を行いICTの利活用により日本の医療の質を向上させることを目的にしている。また，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し，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する事が当部の掲げる理念の根幹である。

I. 医療機器ソフトウェア「Join」の機能拡張に関する研究開発

当部との共同開発により2015年に製品化された医療機器ソフトウェア「Join」について，臨床試用の結果も踏まえながら以下の機能を追加，製品化，論文投稿を実施。またCOVID-19流行下における情報共有基盤として，医療安全推進部等とともに「Join」による情報共有グループの立ち上げを行った。

1. 超音波画像の転送
2. トリアージ用機能の開発
3. COVID-19における肺炎診断サポートのスキーム

II. 社会保障費の最適化に関する研究

1. 厚生労働省のNDBデータを用い，脳卒中医療費に関する解析を行い論文投稿
2. 民間保険の高度化に必要なPHRや疫学情報について検討を実施

III. 医療ICTに関する研究，取り組み

1. 厚生労働省からの要請に基づき，新型コロナウイルス感染者等情報把握・管理支援システム（HER-SYS）について電子カルテからの情報抽出をする場合の課題検討

2. 共同研究開発を行っている企業が保有する介護データについて，AIを用いた言語解析，リスク解析プログラムの開発を実施
3. 医師の勤怠管理アプリ JikeiHere の開発
4. COVID-19流行下におけるオンライン診療関係のシステム構築，ルール構築

「点検・評価・改善」

2020年度はCOVID-19流行下における情報共有基盤として，医療安全推進部等とともに「Join」による情報連携グループ（幹部グループ，各診療科グループ等）の立ち上げやオンライン診療関連の立ち上げを行い，これまで当部で培ってきた知識や経験を活かした。また，オンライン授業を活用し，1年生のコース総合教育のユニット「教養ゼミ」の担当（医療AI入門）や博士後期課程1名を受け入れCOVID-19流行下においても教育面について大学に寄与した。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Nita CI, Suzuki T, Itu LM, Mihalef V, Takao H, Murayama Y, Sharma P, Redel T, Rapaka S. An automated workflow for hemodynamic computations in cerebral aneurysms. *Comput Math Methods Med* 2020; 2020: 5954617.
- 2) Sakai K, Komatsu T, Iguchi Y, Takao H, Ishibashi T, Murayama Y. Reliability of smartphone for diffusion-weighted imaging-alberta stroke program early computed tomography scores in acute ischemic stroke patients: diagnostic test accuracy study. *J Med Internet Res* 2020; 22(6): e15893.
- 3) Sakai K, Sato T, Komatsu T, Mitsumura H, Iguchi Y, Ishibashi T, Murayama Y, Takeshita K, Takao H. Communication-type smartphone application can contribute to reducing elapsed time to reperfusion therapy. *Neurol Sci* 2021 Feb 26. [Epub ahead of print]
- 4) Takao H, Sakai K, Mitsumura H, Komatsu T, Yuki I, Takeshita K, Sakuta K, Ishibashi T, Sakano T, Yeh Y, Karagiozov K, Fisher M, Iguchi Y, Murayama Y. A smartphone application as a telemedicine tool for stroke care management. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2021; 61(4): 260-7. Epub 2021 Mar 12.
- 5) 竹下康平, 高尾洋之, 坂井健一郎, 井口保之, 村山雄一. NDB サンプリングデータセットを利用した急性期脳梗塞の入院期間に関連する因子の研究. *脳卒中* 2021; 46(3): 306-12. Epub 2021 Jan 15.

- 6) 武田 聡, 竹下康平, 高尾洋之. 情報技術を用いた救急医療・災害医療をつなぐ・支える取り組み, 計測と制御 2020; 59(4): 263-8.
- 7) Suzuki T, T Takao T, Suzuki T, Hataoka S, Kodama T, Aoki K, Otani K, Ishibashi T, Yamamoto H, Murayama Y, Yamamoto M. Proposal of hematocrit-based non-Newtonian viscosity model and its significance in intracranial aneurysm blood flow simulation. J Nonnewton Fluid Mech 2021; 290: 104511. Epub 2021 Feb 24.

V. 研究費

- 1) 高尾洋之. 人工知能による脳卒中予防システムの開発・実用化. NEDO・人工知能技術適用によるスマート社会の実現. 2018~2022 年度.
- 2) 竹下康平. 電子カルテ連携による HER-SYS 入力効率化の実証研究. 厚生労働科学特別研究事業. 2020~2021 年度.

VIII. その他

- 1) 竹下康平. (口頭) IoT 歯ブラシと家庭用血圧計を使用した脳卒中患者モニタリング. STROKE2020. WEB 開催, 8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. グリオーマに対する NAMPT (ニコチンアミドホスホリボシルトランスフェラーゼ) 抑制療法の効果測定

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分子標的治療のターゲットとして NAMPT が挙げられている。NAMPT は NAD^+ 生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 の上昇は直接、脳腫瘍の増殖と関連するため NAMPT の制御が直接、放射線療法や化学療法補助療法となり得ることが期待されている。その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。これにはこの経路のみを抑制しても DNA T の変化が十分でないことが確認され他のサルベージ経路の関与が関連している可能性が示唆された。

II. LC-MS/MS で測定した 7-ケトコレステロール、リゾスフィンゴミエリン、および胆汁酸-408 を組み合わせた希少疾患ニーマンピック病 C 型 (NPC) の診断法

NPC は、NPC1 または NPC2 の突然変異によって引き起こされる常染色体劣性疾患で、細胞内コレ

ステロール輸送に関与するタンパク質をコードしている。この機能が失われると、オキシステロール、スフィンゴ脂質、NPC 関連の胆汁酸などのコレステロール関連代謝物が細胞内に蓄積する。そのためこれらの代謝物は最近 NPC 診断のバイオマーカーとして使用され始めている。その中でも胆汁酸-408 は、日本人の NPC 患者に見られ新しい重要なマーカーになる可能性がある。しかし、単一のバイオマーカーのみで NPC の診断を行った場合は、偽陰性や偽陽性の発生率が高くなり臨床応用には不十分であった。そこで 7-ケトコレステロール (7-KC)、リゾスフィンゴミエリン (lysoSM)、胆汁酸-408 またはグルコシルスフィンゴシン (lysoGL-1) 等のマーカー候補を組み合わせた NPC 診断のアプローチを提案した。

III. 動物組織の化学固定試料の凍結置換固定法の検討

急速凍結・凍結置換固定法は通常は新鮮組織において行われている方法であるが、グルタルアルデヒド固定した試料についてこの方法を行ってみることにした。マウス小腸組織を 2.5% グルタルアルデヒドで固定した組織を、液体窒素で冷却したイソペンタン (mp: -159.9°C , bp: 27.7°C) に浸漬して急速凍結を行う。その後 -80°C に冷却した 2% $\text{OsO}_4/\text{acetone}$ に浸漬してそのまま 3 日間静置した後、 -20°C の冷凍庫、 4°C (冷蔵庫)、さらに室温に戻し、エポキシ樹脂に包埋した。約 60nm の超薄切片を作製し電子染色を行って電顕観察した。対象として通常のグルタルアルデヒド- OsO_4 二重固定したものと比較した。

IV. 超免疫不全マウスを用いたヒト化肝臓動物モデルの研究

高度な肝障害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、ヒト肝細胞への分化や定着を研究している。幹細胞のみの移植では肝細胞への分化・定着は不十分であり、*in vitro* で幹細胞をある段階まで誘導しなければならないことがわかった。また、ヒト肝細胞を移植したヒト化肝臓キメラマウスと肝炎ウイルス感染モデルの確立に我々は成功しており、ウイルス排除後の肝細胞内微細構造に関する研究が進んでいる。これらの得られた知見や技術は、国立感染症研究所に導出しており、共同研究を行っている。さらに、B 型肝炎ウイルスの慢性化機序についても、ウイルスのステルス性に注目し、特定分子の機能解析を行っている。このよう

に、我々が研究してきたヒト化肝臓動物モデルは病態解明へ役立っている。

V. 呼気アンモニア測定器の開発と実用化

消化器・肝臓内科、富士通研究所との共同研究である。呼気アンモニアを簡易的に測定するポータブル機器を開発、実用化に向けた臨床研究を行い、その有用性や改善すべき課題などを明らかにできた。この産学共同・基礎-臨床の橋渡し研究の成果は論文文化され、実用化への可能性に一步前進できたことで、一連の共同研究の目的は達成され、産学共同研究は完遂した。

VI. ウイルスベクターを用いた遺伝子発現システム構築

細胞特異的遺伝子発現システムとして開発している「短期間細胞特異的高度発現アデノウイルスベクター」を用いて、Cas9を肝臓細胞で高度に短期間発現することに成功し、B型肝炎ウイルスゲノムの90%以上の破壊に成功した。また、アデノウイルスベクターは30kbの外來遺伝子を挿入可能であることを応用し、SARS-CoV-2のウイルス複製機構解明に向けベクター構築を進めている。

VII. ストレス受傷病原細菌で見られる非増殖細胞の発生とそのメカニズム

高ストレス環境下では、非増殖表現型の細菌細胞が誘導される。しかし、非増殖表現型細菌細胞（非増殖性細胞）がどのように発生するのか、またその生理学的・遺伝学的特性を含めて、その詳細は十分に解明されていない。本研究では、腸管出血性大腸菌やサルモネラ菌などの食中毒菌や、さらには自然環境から採取した環境細菌の非増殖性細胞の発生に、これまでとは異なる新しいタイプの細胞死が関与していることを明らかにした。さらに、同定されたその機作に基づいて開発された培養法を、実際の食中毒サーベイランスに適用したところ、従来法では分離できなかった病原体を分離することができた。また、抗酸化物質を含む食品と一緒にマウスに経口投与すると、病原体の非増殖性細胞は細胞死を回避し、致命的な感染症を引き起こすことが判明した。

VIII. CTLの誘導に特化した自殺遺伝子療法の開発

抗腫瘍免疫の誘導は、癌の手術後の予後に大きな影響を与える。癌のネオ抗原が不明であっても、腫瘍免疫を誘導できる自殺遺伝子療法は、抗腫瘍免疫の誘導法として有用である。Thymidine Phos-

phatase (TP) によって5-FUに変換されるカペシタビン投与によって、一般的に用いられているヘルペス由来HSV-TK遺伝子とガンシクロビル自殺遺伝子療法より、腫瘍崩壊症候群を誘起しづらく、より強力に抗腫瘍免疫を誘導し、癌の再発を防ぐことを目的とする。本手法をCTLのモデル抗原としてOVA全蛋白質を用いて発現系を作成し、OVAのMHCクラスIエピトープに対するCTLの誘導能を計測した。その結果、免疫を抑制状態でないマウスでは、大腸がん及び肺がん腫瘍に対して強力なCTLが誘導されている事が認められ、またOVAを発現していない上述の腫瘍細胞に対する強力な拒絶も誘導されている事も確認した。しかし通常発現しただけではCTLを誘導しない細胞内に局在するOVAのMHCクラスIエピトープを含む抗原を用いて評価を行う必要があるため、この抗原を発現するベクターを作成し、詳細に解析を行っている所である。またこの療法に用いるデリバリーの手法の開発も並行して行っている。

IX. ウロコルチン (UCN) ファミリーペプチドの膵β細胞に対する細胞保護作用に関する検討

昨年度に引き続き、UCNファミリーペプチドであるUCNII/IIIの膵β細胞におけるストレス応答の検討を現在行っている。昨年度には、ニコチンによるストレス負荷に対する応答として膵β細胞がインスリン分泌低下を引き起こし、CRF1型およびCRF2型受容体(CRF₁/CRF₂)アゴニストであるUCN IおよびCRF₂特異的アゴニストであるUCN IIIを用いて、これらのCRF受容体アゴニストがニコチンによる膵β細胞からのインスリン分泌低下を改善するとの結果を得た。このことから、内因性のUCNファミリーペプチドであるUCNII/IIIが膵β細胞におけるストレス応答にどのように関与しているかをUCNII/IIIの細胞内ノックアウトないしノックダウンにより検討することとした。しかしながら、UCNII/IIIの細胞内ノックアウトがうまくいかなかったため、UCNII/IIIのsiRNAを用いて検討したところ、UCNII/IIIの双方をノックダウンした場合にのみニコチン負荷時のインスリン分泌が低下した。この解釈について、現在検討中である。

X. バナナジュースの香りの解析

施設ではこれまで匂い解析センサーを用いて飲食品や微生物の代謝物などのパターン化を行ってきたが本年度はバナナジュースの香りの解析を行った。香りを絶対値化することによりバナナジュースが作

成された時点からどのように風味が変化するかについて調べることができることを示した。

〔点検・評価・改善〕

1. 施設

本年度は基盤研究施設が設立された2年目の年度となった。本年度の登録者は172人（うち医師・研究者149人）、受託件数は微細形態学研究関連225件、塩基配列解析3,929件、次世代シーケンス解析25件、セルソート45件であった。

施設の利用には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（登録員研究制度）と依頼により微細形態の撮影や質量分析など生化学関連の測定、核酸解析を行うシステム（受託研究制度）がある。またスタッフは大学院の共通カリキュラム（微細形態学、バイオインフォマティクス、免疫学的研究法）や学部学生の実習・研究室配属などの演習を行っている。また大学のホームページで公開されている基礎研究の相談窓口となっており広く大学での研究を支援している。

2. 研究

本年度も多くの学生・大学生や医師・教員が施設を利用した。施設ではこれまで同様、本年度も分子診断・治療学の大学院生や他の講座からの大学院生達の研究を指導した。また他大学の学生・大学院生も受け入れ指導を行っている。これらの成果は論文として発表している。また社会的貢献として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。本年度もオンラインながら国際カンファランスを主宰している。

個々のバイオマーカーによる診断より7-KC, lysoSM, および胆汁酸-408など複数のマーカーを組み合わせ診断することにより、NPC診断の精度を上げることが可能になった。またLC-MS測定のサンプル前処理が簡単なため、マススクリーニング検査にも適している。

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得られた電顕像は通常法と比較して微細形態がよく保存されており、新鮮組織を急速凍結・凍結置換固定したものと遜色ない像が得られた。

臨床へ実用化に可能な検査法や機器の開発を産学共同で臨床と基礎の橋渡しを行っている。また、B型肝炎ウイルスの慢性化機序やC型肝炎ウイルス排除後の肝細胞内微細構造の変化についても研究している。特に基礎における病態解明と臨床における治療および治療戦略の構築を橋渡しする transla-

tional research あるいは reverse translational research を念頭に置き、基礎・臨床を通じた研究全体を支援・包括する“Middle Man”（発起・促進・橋渡し・支援する人間）に徹することを意識している。研究成果は学会・論文発表を通じて積極的に対外へ発信するように心掛けている。また、他施設との多施設共同研究を通じて若手・中堅の医師や研究者の育成に努めており、次世代を担う有望な若手・中堅が全国規模で育っている。

「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。

ストレス受傷病原細菌で見られる非増殖細胞の発生とそのメカニズムの系利公によって、細菌のストレス応答に関する新たな知見を提供し、食品の安全性と公衆衛生に貢献するものと考えられる。

免疫を抑制状態でないマウスでは、大腸がん及び肺がん腫瘍に対して強力なCTLが誘導されている事が認められ、またOVAを発現していない上述の腫瘍細胞に対する強力な拒絶も誘導されている事も確認したことで、がん免疫療法の実用化に向けて大きく前進している。

UCN II/IIIのsiRNAを用いて検討したところ、UCN II/IIIの双方をノックダウンした場合にのみニコチン負荷時のインスリン分泌が低下した。この解釈について、現在検討中である。

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」、コース基礎医学Ⅱの講義(ユニット「感覚器系」、「内分泌系」、「泌尿器系」)およびユニット「形態系実習(組織)」、3年生のコース臨床基礎医学のユニット「免疫と生体防御」、「ウイルスと感染」、「細菌・真菌と感染」の講義や「免疫学実習」、「細菌学実習」、4年生のコース臨床医学Ⅰのユニット「肝・胆・膵」を担当し、コース外国語Ⅲのユニット「医学英語専門文献抄読Ⅰ」、コース臨床基礎医学のユニット「症候学演習」のモデレーター、テュートリアルやコース研究室配属、4年生のコース臨床医学Ⅰのユニット「肝・胆・膵(臨Ⅰ)」を担当し、などの教育に積極的に関与した。大学院では形態学的研究法やバイオインフォマティクス研究法、がんゲノム医療など共通カリキュラムの演習を担当した。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、感染と免疫などの講義を行った。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Nomura M, Osada E, Tokita T, Iwamoto T, Manome Y. Measurement and differentiation of banana juice scent using an electronic nose FF-2A. *PeerJ* 2020; 9: e10638.
- 2) Fushimi A, Takeyama H, Tachibana T, Manome Y. Osteogenic cocktail induces calcifications in human breast cancer cell line via placental alkaline phosphatase expression. *Sci Rep* 2020; 10(1): 12669.
- 3) Kuwata G, Ikeda K, Manome Y. Involvement of corticotropin-releasing hormone-related peptides in cellular stress caused by anticancer drugs in colorectal cancer. *Anticancer Res* 2020; 40(8): 4505-11.
- 4) Kamada M, Ikeda K, Manome Y. Effect of phosphoribosyltransferase down-regulation on malignant glioma cell characteristics. *Anticancer Res* 2020; 40(9): 4895-905.
- 5) Gunaratna NJ, Hao B, Zhang M, Nakagomi M, Ito A, Iwamoto T, Hua HD. Synthesis of probe molecules, 6-(Dimethylamino)-2-phenylisoindolin-1-ones, for mechanistic studies of firefly luciferase inhibition. *Heterocycles* 2020 Apr 17. [Epub ahead of print]
- 6) Thanh NC, Nagayoshi Y, Fujino Y, Iiyama K, Furuya N, Hiromasa Y, Iwamoto T, Doi K. Characterization and genome structure of virulent phage EspM4VN to CONTRol *Enterobacter* sp. M4 isolated from plant soft rot. *Front Microbiol* 2020; 11: 885.
- 7) Wu C, Iwamoto T, M.A. Hossain M.A, Akiyama K, Igarashi J, Miyajima T, Eto Y. A combination of 7-ketocholesterol, lysosphingomyelin and bile acid-408 to diagnose Niemann-Pick disease type C using LC-MS/MS. *PLoS One* 2020; 15(9): e0238624.
- 8) Akizuki S, Kawano K, Iwamoto T, Nakata K, Ohnishi A. Mass spectrometry of urinary $\beta 2$ microglobulin oligomer in patients with proteinuria. *Ther Apher Dial* 2021; 25(2): 197-203. Epub 2020 Jul 27.
- 9) Hayashi T, Hosono K, Kubo A, Kurata K, Katagiri S, Mizobuchi K, Kurai M, Mamiya N, Kondo M, Tachibana T, Saitsu 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.
- 10) Fushimi A, Takeyama H, Tachibana T, Manome Y. Osteogenic cocktail induces calcifications in human breast cancer cell line via placental alkaline phosphatase expression. *Sci Rep* 2020; 10(1): 12669-78.
- 11) 五十嵐 (武内) 寛子, 立花利公, 沼部幸博. Nd: YAG レーザーによる HLLT がヒト歯肉上皮細胞に与える影響について. *日レーザー歯学会誌* 2020; 30(12): 63-9.
- 12) Mizobuchi K, Hayashi T, Yoshitake K, Fujinami K, Tachibana T, Tsunoda K, Iwata T, Nakano T. Novel homozygous CLN3 missense variant in isolated retinal dystrophy: a case report and electron microscopic findings. *Mol Genet Genomic Med* 2020; 8(8): e1308.
- 13) Wada M, Shimada Y, Iizuka S, Ishii N, Hiraki H, Tachibana T, Maeda K, Saito M, Arakawa S, Ishimoto T, Nakano T, Ida H, Ohashi T, Kobayashi H. *Ex vivo* gene therapy treats bone complications of mucopolysaccharidosis type II mouse models through bone remodeling reactivation. *Mol Ther Methods Clin Dev* 2020; 19: 261-74.
- 14) Yamada Y, Kusakari Y, Akaoka M, Watanabe M, Tanihata J, Nishioka N, Bochimoto H, Akaike T, Tachibana T, Minamisawa S. Thiamine treatment preserves cardiac function against ischemia injury via maintaining mitochondrial size and ATP levels. *J Appl Physiol* (1985). 2021; 130(1): 26-35.
- 15) Yamada K, Oikawa T, Kizawa R, Motohashi S, Yoshida S, Kumamoto T, Saeki C, Nakagawa C, Shimoyama Y, Aoki K, Tachibana T, Saruta M, Ono M, Yoshida K. Unconventional secretion of PKC δ exerts tumorigenic function via stimulation of ERK1/2 signaling in liver cancer. *Cancer Res* 2021; 81(2): 414-25.
- 16) Itokawa N, Atsukawa M, Tsubota A, Shimada N, Toyoda H, Takaguchi K, Hiraoka A, Senoh T, Koeda M, Yoshida Y, Okubo T, Arai T, Hayama K, Nakagawa-Iwashita A, Kondo C, Iwakiri K. Factors associated with hepatitis B surface antigen kinetics and responses in pegylated interferon alpha-2a monotherapy for patients with chronic hepatitis B. *Intern Med* 2021; 60(4): 507-16.
- 17) Ishida J, Oikawa T, Nakagawa C, Takano K, Fujioaka K, Kikuchi Y, Tsuboi O, Ueda K, Nakano M, Saeki C, Toritsu Y, Ikeda Y, Saruta M, Tsubota A. Real-time breath ammonia measurement using a novel cuprous bromide sensor device in patients with chronic liver disease: a feasibility and pilot study. *J Breath Res* 2021; 15(2): 026010.
- 18) Itokawa N, Atsukawa M, Tsubota A, Takaguchi K, Nakamuta M, Hiraoka A, Kato K, Abe H, Mikami S, Shimada N, Chuma M, Akito N, Uojima H, Ogawa C, Asano T, Tani J, Morishita A, Senoh T, Yamashita N, Oikawa T, Matsumoto Y, Koeda M, Yoshida Y, Tanabe T, Okubo T, Arai T, Hayama K, Iwashita

- AN, Kondo C, Tada T, Toyoda H, Kumada T, Iwakiri K. Sequential therapy from entecavir to tenofovir alafenamide versus continuous entecavir monotherapy for patients with chronic hepatitis B. *JGH Open* 2020; 5(1): 34-40.
- 19) Saeki C, Kanai T, Nakano M, Oikawa T, Torisu Y, Saruta M, Tsubota A. Low serum 25-hydroxy vitamin D levels are related to frailty and sarcopenia in patients with chronic liver disease. *Nutrients* 2020; 12(12): 3810.
- 20) Saeki C, Kanai T, Nakano M, Oikawa T, Torisu Y, Saruta M, Tsubota A. Low serum branched-chain amino acid and insulin-like growth factor-1 levels are associated with sarcopenia and slow gait speed in patients with liver cirrhosis. *J Clin Med* 2020; 9(10): 3239.
- 21) Saeki C, Saito M, Oikawa T, Nakano M, Torisu Y, Saruta M, Tsubota A. Effects of denosumab treatment in chronic liver disease patients with osteoporosis. *World J Gastroenterol* 2020; 26(33): 4960-71.
- 22) Atsukawa M, Tsubota A, Kondo C, Toyoda H, Nakamura M, Takaguchi K, Watanabe T, Hiraoka A, Uojima H, Ishikawa T, Iwasa M, Tada T, Nozaki A, Chuma M, Fukunishi S, Asai A, Asano T, Ogawa C, Abe H, Hotta N, Shima T, Iio E, Mikami S, Tachi Y, Fujioka S, Okubo H, Shimada N, Tani J, Hidaka I, Moriya A, Tsuji K, Akahane T, Yamashita N, Okubo T, Arai T, Morita K, Kawata K, Tanaka Y, Okanoue T, Maeda S, Kumada T, Iwakiri K, KTK49 Liver Study Group. Real-world clinical application of 12-Week sofosbuvir/velpatasvir treatment for decompensated cirrhotic patients with genotype 1 and 2: a prospective, multicenter study. *Infect Dis Ther* 2020; 9(4): 851-66.
- 23) Atsukawa M, Tsubota A, Hatano M, Kondo C, Shioda K, Ohno H, Kawano T, Hayama K, Arai T, Nakagawa-Iwashita A, Itokawa N, Kaneko K, Yoshida Y, Koeda M, Okubo T, Yamamoto T, Yamamoto T, Taniai N, Yoshida H, Kanazawa H, Shimizu W, Iwakiri K. Prevalence and characteristics of portopulmonary hypertension in cirrhotic patients who underwent both hepatic vein and pulmonary artery catheterization. *Hepato Res* 2020; 50(11): 1244-54.
- 24) Saeki C, Kanai T, Nakano M, Oikawa T, Torisu Y, Abo M, Saruta M, Tsubota A. Relationship between osteosarcopenia and frailty in patients with chronic liver disease. *J Clin Med* 2020; 9(8): 2381.
- 25) 永本紗也佳, 鐘ヶ江裕美. 【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1章)
- 遺伝子治療の基盤技術 ゲノム編集による遺伝子治療の現状と問題点. *実験医学* 2020; 38(2): 178-85.
- 26) Yamaguchi M, Kimura M, Ohno T, Nakahara N, Akiyama N, Takemori S, Yagi N. Crossbridge recruitment capacity of wild-type and hypertrophic cardiomyopathy-related mutant troponin-T evaluated by X-ray diffraction and mechanical study of cardiac skinned fibers. *Int J Mol Sci* 2020; 21(10): 3520.

VIII. その他

- 1) 阿川美幸, 長谷川実奈美, 樋谷恵美, 馬目佳信, 鐘ヶ江裕美. (ポスター) アデノウイルスベクターによるiPS細胞からの効率的運動神経細胞誘導法の開発. 第137回成医学会総会. 東京, 10月.
- 2) 池田恵一, 桑田 剛, 立花利公, 東條克能, 馬目佳信. がん細胞の核内におけるウロコリンIの発現. 第93回日本内分科学会総会. WEB開催, 7~8月. [日本分秘会誌 2020; 96(1): 376]
- 3) 糸川典夫, 厚川正則, 坪田昭人. (口頭) テノノビル・アラフェナミド療法の新規導入における実臨床成績の検討. 第56回日本肝臓学会総会. 大阪, 8月. [肝臓 2020; 61(Suppl.1): A419]
- 4) 及川恒一, 石田仁也, 中川千夏, 上田 薫, 中野真範, 佐伯千里, 鳥巢勇一, 猿田雅之, 坪田昭人. (デジタルポスターセッション) 高HN₃血症早期発見を見据えたりアルタイム呼気NH₃濃度測定の有用性の検討. 第24回日本肝臓学会大会 (JDDW2020). 神戸, 11月. [肝臓 2020; 61(Suppl.2): A661]
- 5) 加藤慶三, 安部 宏, 井家麻紀子, 坂本雄飛, 清水晶平, 遠藤慎治, 松尾亮太, 坪田昭人. (口頭) 肝細胞癌に対する薬剤溶性性ビーズを用いた肝動脈化学塞栓術の治療経験. 第43回日本肝臓学会東部会. オンライン開催, 12月. [肝臓 2020; 61(Suppl.3): A902]
- 6) Kanegae Y. Session 1: COVID-19 from a virological point of view. The Latest Medical Seminar (第1回最先端医療セミナー): The potential of regenerative medicine for COVID-19 (新型コロナウイルス感染症に対する再生医療戦略). Tokyo, June.

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ヒトと動物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。アフリカトリパノソーマ原虫は、ベクター（昆虫）と宿主（哺乳類）という大きく異なる環境で生存するために、細胞分化を伴う複雑な生活環をもっている。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ている。しかし、一連の細胞分化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、発育ステージ間の細胞分化の分子メカニズムの解明を目指している。特に、ベクター体内ステージから宿主ステージ体内ステージへの分化過程において、虫体が発現する分子の網羅的な解析を実施している。本年度は、異なる分化誘導時間や誘導条件下において、虫体が発現するタンパク質のプロテオーム解析を実施した。LC-MS/MS（ショットガン解析）によるタンパク質の同定と定量比較解析の結果を基に、現在、細胞分化に関連する原虫タンパク質の探索を行っている。

II. コモンマーモセットの術後悪心嘔吐に関する研究

コモンマーモセット *Callithrix jacchus* は、本邦で実験動物化の進んだ小型霊長類である。他の実験動物同様に、マーモセットにおいても多くの実験操作で麻酔が必要となるが、マウスやラットと異なり、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。我々はこれまでにマーモセットにおける術後悪心嘔吐 (Post Operative Nausea and Vomiting: PONV) の傾向を解析し、ヒトと同様に吸入麻酔や長時間の全身麻酔がリスク因子として強く作用していることを見出した。さらに、ニューロキニン 1 (NK-1) 受容体拮抗薬で

あるクエン酸マロピタントが有意に嘔吐を抑制することを報告した。しかしながら NK-1 受容体は、痒みや痛みにも関与していることが知られており、マーモセットが最も広く使われる脳科学や神経科学研究においてマロピタントの使用は必ずしも適切とはいえない。そこで機序の異なる制吐剤として 5-HT₃ 受容体拮抗薬であるオンダンセトロンを用いた麻酔プロトコルの検討をおこない、良好な制吐を得ることができた (第 67 回日本実験動物学会総会にてポスター発表)。引き続き麻酔による脳波や fMRI 画像への影響を解析し、可能な限り影響が小さく安全な麻酔プロトコルの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。さらに、フローサイトメトリー法を用いて詳細な解析を進めた結果、感染赤血球のみが小型化することを明らかにした。これらの結果は、脳性マラリアの重症化に、赤血球の形態が関与することを示唆するものである。現在、これらの成果を報告すべく、論文を執筆中である。

「点検・評価・改善」

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

ンに依っている。2020年度の実験動物研究施設利用登録者は、臨床系29講座、基礎系13講座、総合医科学研究センター13部門等からあわせて935名(2021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。嘉糠施設長の指示のもと、櫻井講師が中心となって、高性能なin vivoイメージング機器群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にも努めており、その一環として、ユーザーへの貢献度が高いと考えられる消耗品類や麻酔薬の提供等を行った。さらに、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)や、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、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、櫻井講師および齊木助教が、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6名の医学部生(3年生)を担当し、科学論文の読み方、特に構成や特有の英語表現等について解説した。また、医学部生(3年生)を対象としたコース臨床基礎医学のユニット「寄生虫と感染」の講義およびユニット「寄生虫学実習」の一部を担当した。医学生が研究室配属や選択実習において動物実験に関わる機会が増えていることなどから、今後も施設教員が医学科カリキュラムに積極的に参加し、持てる専門知識・能力を発揮することで、引き続き学部教育に貢献していくことが望まれる。

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動物実験委員会の運営に参画し、動物実験委員長の下統轄下に、動物実験規程に基づいて行われる動物実験教育訓練および動物実験計画審査の講

師・審査員を担当した。また、随時、動物実験計画申請者やin vivoイメージング機器使用者等からのコンサルテーションに応じ、本学所属の研究者の円滑な研究開始・遂行に寄与した。

3. 研究

研究概要に示したように、施設教職員が各々の専門領域の下で研究活動を展開した。また、施設利用者との共同研究も積極的に行い、論文発表や学会発表等を行った。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Kodama S, Hata J, Kanawaku Y, Nakagawa H, Oshiro H, Saiki E, Okano JH, Iwadate K. Determining the effect of water temperature on the T1 and T2 relaxation times of the lung tissue at 9.4 T MRI: a drowning mouse model. *Leg Med* 2021; 49: 101836.
- 2) Yamazaki A, Nakamura T, Miyabe-Nishiwaki T, Hirata A, Inoue R, Kobayashi K, Miyazaki Y, Hamasaki Y, Ishigami A, Nagata N, Kaneko A, Koizumi M, Ohta H, Okano JH, Murata T. The profile of lipid metabolites in urine of marmoset wasting syndrome. *PLoS One* 2020; 15(6): e0234634.
- 3) Fukushima S, Ohki T, Koizumi M, Ohta H, Takahashi T, Okano JH. A reproducible swine model of a surgically created saccular thoracic aortic aneurysm. *Exp Anim* 2021; 70(2): 257-63.

II. 総説

- 1) Hoshina T, Aonuma H, Ote M, Sakurai T, Saiki E, Kinjo Y, Kondo K, Okabe M, Kanuka H. Intensive diagnostic management of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in academic settings in Japan: challenge and future. *Inflamm Regen* 2020; 40: 38.
- 2) 櫻井達也, 嘉糠洋陸. 【パンデミック時代の感染症研究 病原体の病原性、多様性、生活環から新型コロナウイルスを取り巻く社会の動きまで】(第3章) 感染症研究を取り巻く多様性 新興・再興感染症流行時にアカデミアが果たせる役割 COVID-19 検査を実例に. *実験医* 2021; 39(2): 309-13.

V. 研究費

- 1) 櫻井達也. ライフサイクル遮断によるアフリカトリパノソーマ症制御法の開発. 科学研究費助成事業・基盤研究(C). 2020~2022年度.

VIII. その他

- 1) 小泉 誠, 牟田佳那子, 太田裕貴, 栗原 渉, 平林

- 源希, 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麻酔関連嘔吐予防法の検討. 第67回日本実験動物学会総会. 誌上開催, 5月.
- 2) 福島宗一郎, 太田裕貴, 小泉 誠, 岡野洋尚, 大木隆生. (口頭) 外科が主導する再生医療研究: 大動脈疾患に対する補助細胞治療の検証. 第120回日本外科学会定期学術集会. Web開催, 8月.
- 3) 福島宗一郎, 太田裕貴, 小泉 誠, 岡野洋尚, 大木隆生. (口頭) 解離性大動脈瘤モデル動物に対する生体組織由来シート材料を用いた血管内治療と自己組織化の検証. 第120回日本外科学会定期学術集会. Web開催, 8月.
- 4) 坪井絵里子, Ingrid Rosenburg Cordeiro, 小泉 誠, 岡部正隆, 田中幹子. (ポスター) 四肢の骨格パターン形成における力学的ストレスの役割. 日本進化学会第22回オンライン大会. オンライン, 9月.

アイソトープ実験研究施設

教授：尾尻 博也 放射線診断学
教授：朝倉 正 がんの生化学
講師：箕輪はるか 放射化学

教育・研究概要

I. プロテアソーム阻害剤耐性細胞の耐性獲得機構の解明

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) することで上皮間葉転換 (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を明らかにした。この Ishikawa/EXM は ALDH3A1 を高発現していることが判明し、プロテアソーム阻害剤のアルデヒド基を酸化して無毒化することが考えられた。そこで、ALDH3A1 の阻害剤である CB29 で Ishikawa/EXM を処理したところ、EXM 感受性が一部回復したので、ALDH3A1 の関与が示唆された。次に、Ishikawa に ALDH3A1 を高発現させると EXM に抵抗性が増し、Ishikawa/EXM に ALDH3A1 siRNA 処理して発現を低下させると EXM 抵抗性が弱まり、EXM 耐性に ALDH3A1 が関与していることを明らかにした。

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による化学療法

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。新たに開発したプロドラッグ型クルクミンである curcumin monoglucuronide (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。さらに、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。また、CMG の薬物動態・薬力学試験の結果、CMG およびクルクミンは血液中や心臓、肝臓など正常器官では速やかに消失するが、がん組織には蓄積し、少なくとも 2 日間は特異的に局在することが分り、CMG のがん特異的効果が示唆された。

III. 放射線耐性生物クマムシにおける耐性機構の解明

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*) を用いた。X 線照射装置 MBR-1520R-3 (Hitachi Power Solutions) により 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。コメットアッセイ法によりクマムシ DNA の損傷の可視化が可能となった。

IV. 環境中における放射性物質の調査および測定法の開発

2011 年 3 月に起きた福島第一原子力発電所事故により環境中に放出された放射性物質の分布と挙動について調査を行っている。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 圏内から採取した試料を測定し ^{134}Cs 、 ^{137}Cs を定量した。測定値より事故時の $^{134}\text{Cs}/^{137}\text{Cs}$ 比を求め、1 号炉由来および 2、3 号炉由来物質の混合比から、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。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

吸着剤を利用した海水スクリーニングや汚染水浄化を提案した。

〔点検・評価・改善〕

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。2020年度は、15講座・研究室、2カリキュラムの合計57名 (うち女性13名) が実験・研究を行った。RI 受入件数は40件、使用核種は ^3H 、 ^{14}C 、 ^{32}P 、 ^{51}Cr 、 ^{125}I であった。RIの利用者数は例年40名程度で推移しているが、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・実験室およびP3実験室を整備したことで需要が高まり、昨年度に比べ利用者数が41名から57名へと増加し、COVID-19関連の研究のためP3実験室の使用が増え、利用時間も増加した。

個人被ばく線量は、2020年度に当施設を利用した57名全員が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。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 の20核種である。

2. 研究

「プロテアソーム阻害剤耐性細胞のEMT誘発機構の解明」について継続して研究しており、発現を制御しているシグナル伝達系を検索している。また、薬剤耐性の克服薬の候補分子としてウコンの成分でもあるクルクミンについての研究を進め、CMGの抗がん活性を示した。

「環境中における放射性物質の調査」では、福島原発周辺地域の放射線調査を実施した。

「放射線測定法の開発」において、海水中の放射性ストロンチウムの安全かつ簡易・迅速な分析法を開発し、海水のスクリーニング調査に利用できることを示した。

3. 教育

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実施した。本年度はオンラインでも受講できるよう環境を整備し、71名が受講した。

また、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た。特に、コース研究室配属では7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、コース基礎医科学IIのユニット「血液・造血管系」、コース臨床基礎医学のユニット「ヒトの時間生物学」では各講義を担当した。また、大学院共通カリキュラムにおいては、RI基礎技術の修得を目的とした5日間の実習を行い、1名が受講した。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Ozawa-Umeta H, Kishimoto A, Imaizumi A, Hashimoto T, Asakura T, Kakeya H, Kanai M. Curcumin β -D-glucuronide exhibits anti-tumor effects on oxaliplatin-resistant colon cancer with less toxicity in vivo. *Cancer Sci* 2020; 111(5) : 1785-93

VIII. その他

- 1) 朝倉 正, 箕輪はるか, 小山由起, 池内新司, 岸本 充弘, 阿部智行, 堀内公子, 吉川英樹. (ポスター) がん細胞の放射線耐性獲得機序の解明とクルクミンによる耐性克服. 第137回成医会総会, 東京, 10月.
- 2) 箕輪はるか, 緒方良至, 加藤結花, 小島貞男. ケイ酸バリウム (BaSi2O5) を主成分とするSr吸着剤に対する海水中の陽イオン吸着挙動. 日本放射化学会第64回討論会 (2020). オンライン, 9月.
- 3) 箕輪はるか, 緒方良至, 加藤結花, 小島貞男. ケイ酸バリウムを主成分とする吸着剤への海水・陸水におけるSrの吸着特性. *KEK Proceedings* 2020 : 4 : 176-9.

細胞加工施設 (JIKEI-CPF)

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. 新施設の運用状況について

1. 旧施設の閉鎖と新施設のセットアップ

2020年3月末日をもって旧GMP対応細胞・ベクター産生施設を閉鎖し、2020年3月30日、新細胞加工施設JIKEI-CPF竣工、2020年5月10日に新施設に移動を完了した。2020年7月6日、PMDAによる施設適合性調査を受け、以下3点の軽微な追加修正を求められるに留まった。1) 配置機器一覧の一部修正、2) 悪性神経腫に対する樹状細胞療法についての試験の追加(悪性腫瘍治療研究部での表面抗原マーカー)、3) 安全キャビネット(ユニット1)の清浄度評価実施の報告書提出。2020年7月15日、PMDAより上記指摘について正式な文書を受け取り、それに対する改善報告書等の書類の提出を行った。2020年8月24日、関東信越厚生局より製造許可証を受領した。

2. プロジェクトの受け入れについて

これまで旧施設から製造を行っていた脳神経外科による悪性神経腫に対する樹状細胞療法を引き継ぐとともに、再生医療等製品であるCAR-T療法キムリアの製造も開始した。

II. 各プロジェクトの進捗状況について

1. 悪性神経腫に対する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(製造管理責任者：脳神経外科 赤崎安晴)

悪性神経腫由来腫瘍細胞と樹状細胞との融合細胞を特定細胞加工物として治療に供する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。2020年12月11日、「悪性神経腫に対する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」の製造がCPF運営委員会で承認され、2020年12月15日、腫瘍細胞の培養を開始した。2021年3月17日に新施設での製造開始後、初めて

の投与を行った。

2. キムリアを用いたキメラ抗原受容体発現T細胞(CAR-T細胞)療法(製造管理責任者：腫瘍・血液内科 横山洋紀)

キムリアは、レンチウイルスベクターを用いて抗CD19キメラ抗原受容体(CAR)をコードする遺伝子を患者自身のT細胞に導入し、標的分子であるCD19に反応するよう作製された再生医療等製品である。このような細胞加工物はCAR-Tと呼ばれる。すなわちキムリアはCD19を発現したがん細胞に抗腫瘍効果を示すと考えられ、本邦では2019年3月に1)再発または難治のCD19陽性B細胞性急性リンパ芽球性白血病、2)再発または難治のCD19陽性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL)を適応として保険承認された。その治療成績はこれまでの再発難治血液疾患の予後を顕著に改善するものであり(DLBCL国際共同第II相試験完全奏功40%、従来治療7%、Schuster SJ, et al. N Engl J Med 2019; 380(1): 45-56)、対象疾患に苦しむ方々にとって大きな福音となっている。本施設は、2020年10月19~20日にキムリア製造の事前適格性確認のためのGMP/GCTP監査を受け、監査結果に従い、逸脱管理や文書管理など品質管理に関する是正措置を行った。2021年2月9日、「キムリア点滴静注」製造施設認定を取得。2021年1月15日の製造がCPF運営委員会で承認され、2021年3月8日、第1例目のアフエーシスと細胞調製、凍結保存を実施するに至った。2021年6月1日現在、3例の細胞調製を終了、1例の投与を行い、経過良好である。

「点検・評価・改善」

1. 2020年度の活動

2020年8月に厚生局の製造許可を取得し、年内に2プロジェクトを開始することができた。特に、本年度はCAR-T療法である「キムリア」の導入に尽力し、2021年2月に施設認定を取得後、すでに3例の細胞調製の実績がある。再生医療等製品である「キムリア」の施設認定の取得は、新施設の「GMP/GCTP準拠」の要件を示すものでもある。今後も保険収載された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が求められており、これらのニーズに添えていくことも当施設の役割だと考えている。

2. 新細胞加工施設の稼働と今後の展望

新型コロナウイルス感染症拡大の影響で、新施設への移動が1ヶ月延期されたが、それ以外のスケジュールはほぼ予定通り実施され、PMDAによる施

設適合性調査に大きな問題はなく、製造許可取得に至った。しかし、実際に稼働すると、最初に制定した施設管理のルールが現状にそぐわない点等が明らかになり、実際の予算やヒューマンリソースに応じた運用ルールに落とし込む作業を継続している。現在、2プロジェクトが進行しているが、今後は継続的な CPF の利活用が大きな課題となる。学内外のアカデミアシーズの発掘も重要であるが、再生医療ベンチャーの GMP 製造支援も本 CPF の社会貢献のあり方の一つでもありと考えており、新施設の運用開始と同時に URA と連携して様々な分野の企業と面談を重ねている。

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、昨年度より始まった形成外科学講座との共同研究として、手の母指の屈曲・伸展運動をMRIにより4Dデータとして計測し、関節や軟組織の四次元的な変化を可視化、解析する手法の開発を行った。また整形外科学講座との共同研究である、X線CTデータを用いた外反母趾・強剛母趾患者の足指関節の解析も引き続き行っている。

II. 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、後述する術中ナビゲーションシステムを腹腔鏡下手術にも対応させるのに合わせて、手術シミュレーションシステムも腹腔鏡下手術で術前に計画する切除面の設定に応用できるようシステムの開発を行った。また科学研究費助成事業・基盤研究(A)の研究課題である、実空間に表示可能な四次元画像表示装置の開発については4年度目となり、空間に投影される画像の精度を向上させるために装置の改良を行うだけでなく、コンピュータで生成される画像データについてもソフトウェア処理を行うことで空間分解能を向上させることができた。また昨年度、本研究の表示手法と装置構成について特許出願を行っていたが、本年度「立体映像表示システム」として特許登録された。

III. 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。本年度はコロナ禍の影響により、第三病院手術棟内のハイテクナビゲーション手術室での外科学講座と共同でのナビゲーション手術の臨床試験を行うことはできなかった。しかし開発を継続している位置認識誘導型ナビゲーションシステム(recognized position-guided navigation system)の対象を開腹手術だけでなく、腹腔鏡下手術に対応させるためのシステムの開発を行い、ファントムモデルを用いたシステムの評価を行って良好な結果を得た。

IV. 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。これまでに開発してきた解析手法を応用し、交通事故死した天然記念物指定の動物のX線CTデータを用いた事故死の原因の解析や、シベリアの永久凍土から発掘された動物のX線CTデータによる解析を継続して行っている。

「点検・評価・改善」

教育については、例年1年生のコース医学総論Iのユニット「医学総論I演習」を担当し、講義と本研究所の施設見学を実施してきたが、本年度はコロナ禍で講義、見学ともに動画を用いたりリモート講義となった。施設見学については、実際の研究施設を自分の目で見て体験することが最良だと考えるが、100名を超える学生の見学では時間の関係で難しかった各施設の詳細な紹介が、動画では可能であることも分かり、実体験と動画をどのように組み合わせるかが今後の課題と考える。

3年生のコース研究室配属では2名の学生を受け入れ、「医用高次元画像の基礎と応用」という研究テーマで実習を行った。学生が研究課題、および研究計画を設定し、本研究所のモーションキャプチャシステムを用いて学生自身が被験者となって重いものを持ち上げる動作の腰に与える影響について解析を行い、結果をレポートにまとめることができた。

大学院教育については整形外科学講座より再派遣された大学院生1名に研究指導を行った。X線CTデータを用いた強剛母趾の病態に関する解析を行っており、その研究成果を次年度から発表していく予定である。

研究については、科学研究費助成事業・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」が4年目を迎え、システムのハードウェアとソフトウェアの改良により、これまでのシステムより空間分解能を向上させたシステムとすることができ、その成果の学会発表も行った。また前述のように本研究の成果を基に出願した特許「立体映像表示システム」が本年度特許登録された。

学内共同研究については、外科学講座とこれまで継続して行ってきた第三病院手術棟内のハイテクナビゲーション手術室でのナビゲーション手術の臨床試験がコロナ禍で実施することができなかった。しかしナビゲーションシステムを開腹手術だけでなく、腹腔鏡下手術にも対応できるようにシステムの改良を行ってファントムモデルを用いた検証実験を実施するなど研究を前進させることができ、今後腹腔鏡下手術における臨床試験を実施する予定である。また整形外科学講座や形成外科学講座と共同で行っている、X線CTやMRIを用いた上肢、下肢の動作解析の研究も継続しており、様々な臨床領域での医工連携を実施することができた。

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

VI. 特許

- 1) 鈴木直樹, 鈴木直樹, 服部麻木, 橋爪 誠. 立体映像表示システム. 特許第 6731084 号. 2020 年.

VIII. その他

- 1) 服部麻木, 兼平 卓, 岡本友好, 二川康郎, 松本倫典, 阿部恭平, 安田淳吾, 恩田真二, 池上 徹, 鈴木直樹. 位置認識誘導型ナビゲーションシステム (recognized position-guided navigation system) の臨床応用. 第 29 回日本コンピュータ外科学会大会. オンライン, 11 月. [日コンピュータ外会誌 2020; 22(4): 335]
- 2) 鈴木直樹, 服部麻木, 岡本友好, 坂井滋和, 半田晴久. 各術者からの視点でナビゲーション画像を得られる多視点型手術ナビゲーションシステムの構築. 第 29 回日本コンピュータ外科学会大会. オンライン, 11 月. [日コンピュータ外会誌 2020; 22(4): 345]
- 3) 鈴木直樹, 服部麻木, 大滝正子, 西 和彦. Digital

Body の構築 - 高速に MRI により全身の 3 次元データを取得できる手法の開発 -. 第 29 回日本コンピュータ外科学会大会. オンライン, 11 月. [日コンピュータ外会誌 2020; 22(4): 356]

- 4) 鈴木直樹, 服部麻木, 橋爪 誠. 空間投影可能な 4 次元表示装置における画像の時空間分解能の向上. 第 29 回日本コンピュータ外科学会大会. オンライン, 11 月. [日コンピュータ外会誌 2020; 22(4): 357]
- 5) 鈴木直樹, 服部麻木, 橋爪 誠. 病態の 4 次元解析における臓器内構造の表示機能について. 第 29 回日本コンピュータ外科学会大会. オンライン, 11 月. [日コンピュータ外会誌 2020; 22(4): 358]
- 6) 杉本清也, 高木基樹, 花房昭彦, 鈴木直樹, 服部麻木. 小型タブレットによる医療 AR ナビゲーションシステムの開発. 日本生体医工学会関東支部若手研究者発表会 2020. オンライン, 12 月.
- 7) Okamoto T, Kanehira M, Futagawa Y, Matsumoto T, Abe K, Yasuda J, Onda S, Ikegami T, Suzuki N, Hattori A. The Clinical application of recognized position-guided navigation system. 第 75 回日本消化器外科学会総会. 和歌山, 12 月. (ハイブリッド開催)
- 8) Okamoto T, Kanehira M, Futagawa Y, Matsumoto T, Abe K, Yasuda J, Onda S, Ikegami T, Suzuki N, Hattori A. (Video Symposium 5: Navigation and Image-Guided Liver Surgery) Recognized position-guided navigation system for liver surgery. 第 32 回日本肝胆膵外科学会学術集会. WEB 開催, 2 月.

臨床医学研究所

教授：大橋 十也 小児科学, 遺伝子治療, 先天性代謝異常
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)
講師：森島美絵子 神経科学, 神経生理学

教育・研究概要

2020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), 森島(高田)美絵子(特任講師), 河野 緑(講師, 臨床検査医学講座より出向), 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(臨床医学研究所), 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1名を得て, 光遺伝学, 電気生理学, 行動学的手法を組み合わせた先端的研究活動を指導した。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, 外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, COPD, リウマチ, 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, 未だその発症機序やタイムコースについては不明点が多い。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, 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見出している。今年度の進捗として, 味覚情動の生成と変容の研究を展開し, 離乳前および離乳後における味覚体験依存的な嗜好性の可塑性を行動学的に検証し, さらに異なる味質によって活性化する中枢神経核群をfos-FISH法を用いて網羅的に定量化するとともに, 扁桃体における細胞種特異的カルシウムイメージングを行っている(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し, プレシナプス特異的に細胞内局在を操作する新規の光ツールを開発した(Hamada, et al. *Comm Biol* 2021; 4(1): 461)。共同研究としては, 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iPS細胞における同様の遺伝子変異を見出した(Matsumura K, et al. *Nature 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(Miwa S, et al. *Mol Genet Metab* 2020)。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科学研究費助成事業・基盤研究(B), 新学術領域研究, 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, 科学研究費助成事業・基盤研究(B)などの支援により行われた。

II. 新規 WT1 樹状細胞ワクチン療法

進行膀胱癌に対し、標準化学療法（ゲムシタピン＋アブラキサン）併用 WT1 樹状細胞ワクチンの臨床試験を実施している。この臨床試験では新規 WT1 ヘルパーペプチド（WT1 HP）を使用している。この新規 WT1 HP（WT1 HP(34-51)）の抗腫瘍効果を明らかにするため基礎実験を行った。WT1 HP(34-51) は MHC class II 拘束性の WT1 特異的 CD4⁺T 細胞を刺激することが可能である。成熟樹状細胞に WT1 HP(34-51) をパルスした樹状細胞ワクチン（mDC/WT1 HP(34-51)）は、HLA A*02:01 または HLA A*02:06 拘束性の WT1 特異的 CD8⁺T 細胞も刺激することが可能であった。さらに、effector memory (EM) タイプの CD4⁺および CD8⁺T 細胞であった。WT1 HP(34-51) は WT1 特異的 EM タイプの CD4⁺Th1 細胞と HLA A*02:01 または HLA A*02:06 拘束性 CD8⁺細胞障害性 T 細胞を誘導できることから、有望な新規ペプチドと考えられた。（関 鑫, 小井戸薫雄ほか）

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方法を確立し（Shimizu T, et al. J Lipid Res 2019; 60(11): 1959-67), HDL 引き抜き能と腎症重症度との関連性について検討を進めている。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た。また、スタチン治療を受けている場合に Lp (a) の高値が腎症重症度と関連する可能性が示唆されている。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細胞生物学的に検討している。（吉田 博ほか）

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。本手法はどの様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. 膵島の構造・機能連関に関する研究

膵島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 に似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（以下 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, 膝島の自己組織化と生体恒常性維持のメカニズムが明らかにできると考えられる。

〔点検・評価・改善〕

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) Manita D, Yoshida H, Koyama I, Nakamura M, Hirowatari Y. Verification of low-density lipoprotein cholesterol levels measured by anion-exchange high-performance liquid chromatography in comparison with beta quantification reference measurement procedure. *J Appl Lab Med* 2021; 6(3): 654-67. Epub 2020 Nov 4.
- 2) Matsui S, Someya Y, Yoshida H. Relations between urinary albumin excretion and a dietary intake of fruits in patients with type 2 diabetes. *J Clin Med Res* 2021; 13(3): 151-7.
- 3) Kan S, Bito T, Shimabuku M, Taguchi J, Ohkusa T, Shimodaira S, Sugiyama H, Koido S. Impact of mature dendritic cells pulsed with a novel WT1 helper peptide on the induction of HLA-A2-restricted WT1-reactive CD8⁺ T cells. *Int J Oncol* 2020; 57(4): 1047-56.
- 4) Miwa S, Watabe AM, Shimada Y, Higuchi T, Kobayashi H, Fukuda T, Kato F, Ida H, Ohashi T. Efficient engraftment of genetically modified cells is necessary to ameliorate central nervous system involvement of murine model of mucopolysaccharidosis type II by hematopoietic stem cell targeted gene therapy. *Mol Genet Metab* 2020; 130(4): 262-73.
- 5) Yanai H, Yoshida H. Secondary dyslipidemia: its treatments and association with atherosclerosis. *Global Health Med* 2021; 3(1): 15-23.
- 6) Kobayashi K, Sakata Y, Miyachi H, Ikeda Y, Nagasawa Y, Nakajima K, Shimada K, Kozawa J, Hao H, Amano T, Yoshida H, Inaba T, Hashimoto C, Hirano K, for the Japan TGCV Study Group. The Diagnostic Criteria 2020 for Triglyceride Deposit Cardiomyovascularopathy. *Ann Nucl Cardiol* 2020; 6(1): 99-104
- 7) 吉田 博. 【中性脂肪の何が問題なのか】血中中性脂肪値の背景. *臨検* 2020; 64(5): 518-22.
- 8) 吉田 博. 【評価・処方“いま”を押さえる 見直し! 脂質異常症】(1章) 検査・評価法を知ろう! コレステロールやトリグリセライド以外の保険収載されている脂質関連検査をどのように有効活用すればよいですか? *jmed mook* 2020; 70: 5-13.
- 9) 吉田 博. 【検査室からみた生活習慣病-症例から学ぶ病態と検査データの見方】生活習慣病と臨床検査. *Med Technol* 2020; 48(11): 1132-42.
- 10) 吉田 博. 【もっともっとくわしく知りたい! イラストでわかる脂質・脂肪酸・コレステロールのふしぎ】リポ蛋白(a). *Nutrition Care* 2020; 13(4): 350-5.
- 11) 吉田 博. 【高齢者ケアでのアセスメント力をUP! この値は異常? それとも加齢のため? 高齢者の検査値の変化と見かた】(PART2) 検査値に影響する, 高齢者の身体的変化 糖脂質代謝の低下で変化する検査値. *Expert Nurse* 2020; 36(11): 36-42.
- 12) 平石千佳, 吉田 博. 高Lp(a)血症の診断と糖尿病臨床における役割. *糖尿病・内分泌代謝科* 2020; 51(2): 170-6.

IV. 著書

- 1) 吉田 博. 検査値の読み方II 脂質異常症, 糖尿病, 高血圧・循環器病予防療養指導士認定委員会編. よくわかる高血圧と循環器病の予防と管理: 高血圧・循環器病予防療養指導士認定試験ガイドブック. 第2版. 東京: 社会保険研究所, 2020. p.110-3.
- 2) 吉田 博. ⑥脂質検査. ポケット資料集作成委員会編. 臨床検査ポケット資料集. 東京: キタ・メディア, 2020. p.363-79.

VII. 賞

- 1) 吉田 博. American College of Physicians Japan Chapter Contribution Award 2020. American College of Physicians Japan Chapter. 2020年6月.
- 2) 鈴木亮平. 2020年度日本臨床化学会 Young Investigator Award (YIA). 日本臨床化学会. 臨床検査技師としての学術活動とチーム医療への参画について. 2020年10月.

II. 総説

- 1) Yanai H, Yoshida H. Secondary dyslipidemia: its

VII. その他

- 1) 吉田 博. (メディカルスタッフセッション3: 栄養士・管理栄養士関連企画: よくある脂質異常症の食事指導を考える) 高齢者の脂質異常症における一次予防のための包括的リスク管理: ミニレクチャー. 第52回日本動脈硬化学会総会・学術集会. Web開催, 7月.
- 2) 吉田 博. (スポンサードセミナー1: 非空腹時の中性脂肪と動脈硬化性疾患) 動脈硬化性心血管疾患の残余リスクの再考と非空腹時トリグリセライド. 第21回動脈硬化教育フォーラム, Web開催, 2月.
- 3) 吉田 博, 大西宏明. (委員会企画3: 臨床検査点数委員会活動と2020診療報酬改定) 2022診療報酬改定に向けての展望・臨床検査のガイドラインとあるべき臨床検査室. 第67回日本臨床検査医学会学術集会. 盛岡, 11月. (ハイブリッド開催) [臨病理 2020: 68(補冊): 099]
- 4) 吉田 博. (ランチョンセミナー3) Lp(a)の臨床的意義に関するアップデート. 第60回日本臨床化学会年次学術集会. Web開催, 10~11月.
- 5) 佐藤 亮, 鈴木亮平, 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60回日本臨床化学会年次学術集会. Web開催, 10~11月.
- 6) 佐藤 亮, 堀口久孝, 齊藤正二, 長谷川智子, 吉田博. 尿沈査スコアと尿中NGALとの関連性. 第67回日本臨床検査医学会学術集会. 盛岡, 11月. (ハイブリッド開催) [臨病理 2020: 68(補冊): 277]
- 7) 平石千佳, 松井貞子, 小島貴衣, 長谷川智子, 藤本啓, 吉田 博. 明らかな腎機能異常がない2型糖尿病患者における腎機能の程度と血清ホモステインの関連性. 第27回日本未病学会学術総会. オンライン開催, 10~11月.
- 8) 伊藤公美恵, 清水金忠, 勝又紀子, 吉田 博, 飯島肇, 細谷弘一, 吉川健二. 軽度認知障害(MCI)が疑われる成人男女へのビフィズス菌A1 (*Bifidobacterium breve* A1) 摂取における認知機能改善作用の検討. 第18回日本機能性食品医学会. Web開催, 12月.

先端医学推進拠点群

痛み脳科学センター

教授：加藤 総夫 神経科学, 神経生理学, 神経薬理学, 疼痛科学
教授：上園 保仁 疼痛制御学, 支持療法学, 薬理学

教育・研究概要

本学先端医学推進拠点群の第1号拠点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年度で終了したが、本学先端医学推進拠点群の規程に従い、センター長 加藤が獲得している関連領域競争的研究費（「脊髄-腕傍核-扁桃体-下行性疼痛制御系ループの痛み依存シナプス可塑性」(2018～2020)（代表：加藤）科学研究費助成事業・基盤研究（B）および、上原記念生命科学財団2018年度特定研究「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)などを基盤にセンター内の研究を推進し、また、共同研究を進めた。

2020年4月、痛み脳科学センターに、支持療法疼痛制御研究室が設置された。室長として、国立研究開発法人国立がん研究センター研究所がん患者病態生理研究分野分野長・先端医療開発センター支持療法開発分野分野長 上園保仁博士を特任教授として迎えた。今後の多面的な痛み科学の推進に大きな力を得ることができた。なお、支持療法疼痛制御研究室を中心に進められた研究活動の詳細に関しては産学連携講座 疼痛制御研究講座の項を参照されたい。

当センターの研究活動の人的基盤・財務基盤は拠点事務局が置かれた神経科学研究部であるが、痛み脳科学に関連した同研究部からの研究成果公表や学会等における活動は、その「痛み脳科学」としての社会的影響を考慮して、発出元を痛み脳科学センターとして対外公表した。Painに発表し2021年3月12日にオンライン公開された論文の内容について、2021年3月16日に大学からプレス・リリース

「こころや脳の働きが全身にひろがる痛みを生み出す仕組みを解明」を痛み脳科学センター名義で発出した。2021年度に入り、多くのWEBニュース、Twitter、新聞記事等で採り上げられた。

「点検・評価・改善」

本センターは、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うる貴重な学術的「場」として本学における重要な位置づけを占めている。なお、同事業推進時同様、痛み脳科学センターへの大学からの教室費支給はなく、また、大学雇用の専任教職員もない。ゼロの投資で多くの成果を上げており、対支出効率は $\infty\%$ である。今後も、患者や一般市民を苦しめる痛みの実体に迫り、新しい痛みの概念を世界に向けて発信していくことを目指して研究活動を進めていく。

研究業績

I. 原著論文

神経科学研究部の項に記載

II. 総説

神経科学研究部の項に記載

IV. 著書

神経科学研究部の項に記載

V. 研究費

神経科学研究部の項に記載

VIII. その他

- 1) 加藤総夫. (教育研修講演 40) 慢性疼痛の脳メカニズム. 第 93 回日本整形外科学会学術総会. オンライン学術総会, 5 月. [日整会誌 2020;94(3):S550]
- 2) 加藤総夫. (シンポジウム 35: 慢性痛を理解する - 基礎から実際まで-) 慢性痛を生み出す脳機構のトランスレーショナル研究. 第 93 回日本整形外科学会学術総会. オンライン学術総会, 5 月. [日整会誌 2020;94(3):S430]
- 3) Kato F. The central amygdala as the detector and regulator of inflammatory pain. The University of Texas at Dallas Neuroscience Seminar Series. Virtual. Nov.
- 4) 加藤総夫. (シンポジウム 7 (スポンサード): かゆみがつながる神経と皮膚) 痒みと脳 - 身体の異常状態を脳に伝える腕傍核システムの役割. 第 50 回日本皮膚免疫アレルギー学会総会学術大会. 高知, 12 月. (ハイブリッド開催)
- 5) 加藤総夫. (特別講演) 不都合な状況の監視・適応システムとしての腕傍核・扁桃核系 - 痛みとかゆみにおける役割. 環境医学研究所・順天堂かゆみ研究センター第 6 回学術シンポジウム〜難治性かゆみの克服を目指して〜. 東京, 12 月.
- 6) 加藤総夫. (教育講演 2: 痛みについて: 心と脳と...) Sentience としての痛みの基盤脳機構. 第 42 回日本疼痛学会. WEB 開催, 12 月.
- 7) 加藤総夫. (JPS 企画シンポジウム: P2 受容体の薬理 - これまでとこれから -) 脳内シナプスにおけるプリン・シグナル複合体コンセプト. 第 94 回日本薬理学会年会. 札幌, 3 月.
- 8) Kato F. (Special Lecture 2) Pain and itch meet in the brain - role of parabrachio-amygdaloid system. 29th International Symposium of Itch. Online Meeting, Mar.
- 9) 加藤総夫. (シンポジウム) 侵害受容扁桃体による皮膚感覚制御を介した身体防御機構. 第 126 回日本解剖学会総会・全国学術集会・第 98 回日本生理学会大会合同大会. Web 開催, 3 月.
- 10) 加藤総夫. (ワークショップ 3: Nociceptive pain) 痛み回路の nociceptivity (侵害神経可塑性) はどのように痛覚過敏をもたらすのか? 第 50 回日本慢性疼痛学会. Web 開催, 3 月.

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 寄生虫免疫学
講師：青沼 宏佳 衛生動物学, 寄生虫学
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. 共生細菌ボルバキアによるデングウイルス増殖抑制機構の解明

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、細胞質不適合性といった性・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、ヤブカ細胞においてデングウイルスの増殖を促進する P body 関連 RNA 結合タンパク質を同定した。また、この RNA 結合タンパク質がデングウイルスのプラス鎖 RNA に結合すること、ボルバキア感染細胞ではこの結合が阻害されていることを明らかにした。加えて、この RNA 結合タンパク質が標的とする特殊な RNA 二次構造が、ボルバキアの周囲に局在することを明らかにした。以上により、ボルバキアがデングウイルス RNA の二次構造を標的とし、ウイルス複製を阻害している可能性が示された。さらに、デングウイルスのゲノム断片をプラスミドにクローニングし、ヤブカ培養細胞で転写して、特殊な RNA 二次構造が誘導される領域を特定する実験系を確立した。現在、この系を用い、ボルバキアの標的となりうる RNA 領域の特定を試みている。特定後は、標的となる RNA 二次構造が形成されないレプリコンを作成し、ボルバキアの効果への影響を観察する予定である。

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、晩秋に日長の短日化・気温の低下を環境シグ

ナルとして越冬卵を形成する。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。ヒトスジシマカの越冬卵の分子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。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。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ところ、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* 遺伝子欠損変異体を系統化し、*capa* 遺伝子の越冬卵形成及び孵化への機能を評価している。また、生物の日長に対する応答（光周性）には、多くの生物種で概日リズムを司る時計遺伝子群が関与していることが知られている。その中で、リズムの発信源となる *period* 遺伝子、*timeless* 遺伝子について温帯系統を用いて遺伝子欠損変異体を作製した。*period* 遺伝子変異体を通常条件下と越冬条件下で飼育し、産卵させた後その孵化率を調べたところ、両条件共に孵化率が著しく低下した。この結果から、*period* 遺伝子は越冬卵の形成よりも、むしろ孵化行動の誘導に関与していることが考えられた。現在、*timeless* 遺伝子について系統化を進めており、今後は時計遺伝子と越冬卵形成及び孵化行動の関連をさらに精査する予定である。

「点検・評価・改善」

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、これまでと同様に、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、新型コロナウイルス感染症流行により、共同研究を実施しているアフリカ感染症流行地域に渡航することが叶わなかったが、これらの国の研究機関と Web

を活用して密に研究交流・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) Hikosaka K, Kurokawa H, Arai T, Takayanagi S, Tanaka H, Nagano S, Nakashizuka T. Intraspecific variations in leaf traits, productivity and resource use efficiencies in the dominant species of subalpine evergreen coniferous and deciduous broad-leaved forests along the altitudinal gradient. *Journal of Ecology* 2021 ; 109(4) : 1804-18. Epub 2021 Jan 18.

V. 研究費

- 1) 大手 学. 共生細菌ボルバキアによる RNA ウイルス抑制機構の全容解明. 科学研究費助成事業・基盤研究 (B). 2018~2020 年度.

VIII. その他

- 1) 大手 学, 嘉糠洋陸. ヤブカ細胞における共生細菌ボルバキアによるデングウイルス RNA の制御. 第 73 回日本衛生動物学会大会. オンライン開催, 4 月.
- 2) 大手 学, 嘉糠洋陸. (口頭) ボルバキアによるデングウイルス RNA の制御. 第 65 回日本応用動物昆虫学会大会. オンライン開催, 3 月.

疲労医科学研究センター

教育・研究概要

I. 概要

疲労医科学研究センターは、2014年私立大学戦略的研究基盤形成支援事業（2012～2016年度）「疲労の分子機構の解明による健康の維持と増進を目的とする医学研究拠点の形成」(研究代表者：柳澤裕之)をもとに設立された。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。

現代社会では「疲労」が、心身の機能・活力を低下させ、うつ病や自殺、心臓・脳血管障害、生活習慣病などの健康障害をもたらすことが大きな問題となっている。疲労の機序や疾患との関係など、疲労のメカニズムは不明な点が多く、有効な検査法や確実な予防法もない。本研究センターでは、疲労そのものや疲労に起因する疾患の、分子機構を解明することを最大の目的とする。また、この分子機構研究を応用して、疲労の有効な検査法を確立し、疲労を予防する方法を開発することで、国民の健康や活力の増進に寄与することを目的とする。

本研究センターは、基礎研究と精神医学的な分子機構の研究を行う疲労機構研究部門と、社会疲労や臨床疲労を扱う疲労応用研究部門からなる。両部門は連携し、1. 疲労の分子機構の解明、2. 分子機構に裏付けされた疲労バイオマーカーの確立と客観的な測定法の開発、これらの成果を利用した、3. 疲労によって発症または増悪する疾患の発症機構の解明、4. 抗疲労効果をもつ栄養成分の同定などによる疲労の予防法の開発などの研究に取り組んでいる。

II. 研究概要

1. うつ病の原因遺伝子の発見：ヒトヘルペスウイルス6 (HHV-6) SITH-1によるうつ病発症ウイルスが精神疾患の原因となるという説は、1980年代から存在する。その内容は、ヒトの脳内で潜伏感染などの状態で共生するウイルスが、脳炎などの急性疾患は生じず、脳の高次機能に影響を与えることによって、精神疾患や脳神経疾患を生じるというものである。これまでに、多くのウイルスが

原因ウイルス候補とされたが、科学的に証明された例はなかった。その主な理由は、脳内で共生ウイルスが産生している病原因子が発見されていなかったことにある。今回、我々は、これらの問題点を克服するために、HHV-6が脳での潜伏感染時に産生する病原タンパク質 SITH-1を同定し、これを解析することで、うつ病との関係を明らかにした。

HHV-6は突発性発疹の原因ウイルスで、小児期にはほぼ100%のヒトに感染した後、血液中のマクロファージで一生を過ごし、潜伏感染する。また、その一部は、嗅球のアストロサイトにおいても潜伏感染を成立させる。潜伏感染状態においては、ウイルスは増殖せず、潜伏感染の維持に必要な少数のタンパク質しか産生しない。まず我々は、HHV-6がアストロサイトでの潜伏感染時に産生するタンパク質 SITH-1を発見した。SITH-1は細胞のタンパク質である calcium modulating ligand (CAML) と結合して細胞内へのカルシウム流入を促進した。SITH-1をマウスの嗅球で産生させたところ、嗅球のアポトーシスや海馬の神経新生低下が生じ、視床下部-下垂体-副腎系 (HPA axis) の亢進が生じ、うつ病様行動を呈した。

うつ病患者と SITH-1 との関係を検討するために、カルシウム流入活性を持つ、SITH-1 と CAML の結合物に対する抗体を測定した。その結果、うつ病患者は有意に高い SITH-1 抗体価を示した。陽性率は、うつ病患者で 79.8%、健常人で 24.4%、オッズ比は 12.2 であり、SITH-1 が非常に大きな効果を高頻度でおよぼす因子であることがわかった。これらのことから、嗅球に潜伏感染している HHV-6 は、SITH-1 を産生し、カルシウム流入を亢進させることで嗅球のアポトーシスを誘導し、HPA axis を亢進させることでストレスの影響を増幅し、ストレスが関係するうつ病の発症リスクを著しく高めると考えられる。

2. 身体疲労回復機能を持つ食品成分のスクリーニング

本邦において、疲労は大きな社会問題であると認識され、疲労を抑制・回復する食品に対する世間の関心は非常に高い。しかし、経験的に疲労に効くとされる栄養成分は疲労感だけを抑制している可能性があるため、疲労のメカニズムに基づく検証が必要であると考えられる。我々はこれまでに、真核生物翻訳開始因子 2 α (eIF2 α : eukaryotic Initiation Factor 2 α) のリン酸化が日常生活で生じる疲労に大きく関係することを示し、肝臓における eIF2 α のリン酸化は疲労感を誘導すること、肝臓以外の末梢臓

器における eIF2 α のリン酸化は身体疲労を誘導すること、肝臓以外の末梢臓器における eIF2 α の脱リン酸化酵素の発現は身体疲労の回復を誘導することを見いだして来た。

今回はこれらの知見をもとに、肝臓以外の末梢臓器における eIF2 α のリン酸化酵素と脱リン酸化酵素のバランスに着目し、身体疲労を改善する食品成分をスクリーニングすることを目的とした。各食品成分の混餌食を1週間摂取させたマウスに24時間の不眠疲労刺激を与え、心臓における疲労関連因子の遺伝子発現を解析した。

この結果、心臓において、Curcumin と Spermidine は酸化ストレスを低下させ、Spermine と Spermidine は ER ストレスを低下させることが示された。これらの成分は疲労刺激による心臓の eIF2 α のリン酸化を抑制することから、「抗身体疲労効果」があると考えられる。さらに、Quercetin, γ -oryzanol, β -alanine, Spermine は eIF2 α の脱リン酸化酵素の発現を上昇させたことから、「身体疲労の回復効果」を持つと考えられる。

以上の結果から、身体疲労を改善する食品成分として、Curcumin, Quercetin, γ -oryzanol, β -alanine, Spermine, Spermidine を特定することができた。

3. ビタミン B1 (VB1) 不足が疲労感および心臓に与える影響

疲労回復成分として知られているビタミン VB1 は、白米を主食とする日本人にとって現在でも不足しがちな成分である。VB1 が不足すると食欲不振、疲労感（倦怠感）などの症状を呈することが知られており、欠乏状態が強くなると神経症状、心不全などが引き起こされるようになる。これらの症状の原因はエネルギー不足だと考えられているが、そのメカニズムは不明なままである。

我々はこれまでに、eIF2 α のリン酸化が日常生活で生じる疲労に大きく関係することを示してきた。今回はこれらの知見をもとに、VB1 が疲労感および心不全に関与する分子メカニズムを明らかにすることを目的とした。

VB1 欠乏食を4週間摂取させた VB1 欠乏食マウスに24時間不眠の疲労刺激を与え、肝臓および心臓における疲労関連因子の遺伝子発現を解析した。

VB1 欠乏食マウスの肝臓では、統合的ストレス応答 (ISR) が上昇し、炎症性サイトカインが上昇していた。このため、強い疲労感が生じると考えられる。

一方、VB1 欠乏食マウスは、疲労負荷前の心臓においても酸化ストレスが上昇し、eIF2 α リン酸化

代理マーカーである ATF4 の遺伝子発現も有意に上昇していた。さらに VB1 欠乏食マウスに疲労負荷を与えると、酸化ストレスだけではなく ER ストレスも誘導されることが示された。心不全は、酸化ストレスの増強によって ER ストレスが誘導されることで引き起こされるとの報告があり、実際の心不全患者の心臓でも GRP78 の増加が報告されている。VB1 欠乏食マウスで観察された心臓の遺伝子発現プロファイルは、VB1 欠乏症で観察される心不全のメカニズムの一部を示すと考えられる。

「点検・評価・改善」

本年度は、HHV-6 の潜伏感染 SITH-1 がうつ病の重要な原因となるという研究結果を論文発表し、各種マスコミで大きなニュースとして取り上げられた。今後は、これをきっかけに、疲労、ストレス、うつ病の研究にさらなる発展が期待できると考えられる。

一方、新型コロナウイルス感染の影響により、ヒトに関する疲労研究は全く行うことができなかった。このため、新型コロナウイルス感染の収束後に行うべきヒト研究を含む課題が多く残ってしまった。

改善点としては、これまでの知見やノウハウを有機的に結びつけることで、新型コロナウイルスによる遅れを取り戻すよう努力する。

安定同位体医学応用研究センター

教授：松浦 知和	臨床検査医学
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	消化器病学 (消化吸収)
教授：草刈洋一郎	生理学
准教授：永森 収志	生化学 (膜蛋白)

教育・研究概要

NASH モデル雌 SDT Fatty rat を用い、肝臓インスリン抵抗性の発症経過をマルチオミクスで解析するため、飼育準備を開始した。臨床研究としては、コントロール不良糖尿病症例での空腹時 ^{13}C -glucose 呼気試験 (FGBT) による肝臓インスリン抵抗性評価を行い、論文作成中。

〔点検・評価・改善〕

1. NASH モデルラットを利用したマルチオミクス解析による肝臓インスリン抵抗性発症機構の解明
2. 臨床研究「コントロール不良糖尿病症例での FGBT による肝臓インスリン抵抗性評価」について、倫理委員会承諾のもと、30 症例のデータを集積・解析し、学術誌に発表予定。(糖尿病・代謝・内分泌内科との共同研究)
3. ^{13}C 呼気試験法胃排出能検査 (簡便法) の実用化研究
4. 臨床検査用自動高速液体クロマトグラフィー・質量分析装置を用いた血清 VD 代謝物測定

研究業績

I. 原著論文

- 1) Fujimi TJ, Mezaki Y, Masaki T, Tajima A, Nakamura M, Yoshikawa A, Murai N, Aizawa M, Kojima S, Matsumoto Y, Aizaki H, Matsuura T. Investigation of the effects of urea cycle amino acids on the expression of ALB and CEBPB in the human hepatocellular carcinoma cell line FLC-4. *Hum Cell* 2020; 33(3): 590-8.
- 2) Yabusaki H, Kodera Y, Fukushima N, Hiki N, Kinami S, Yoshida M, Aoyagi K, Ota S, Hata H, Noro H, Oshio A, Nakada K. Comparison of postoperative quality of life among three different reconstruction

methods after proximal gastrectomy: insights from the PGSAS Study. *World J Surg* 2020; 44(10): 3433-40.

- 3) Kawaguchi K, Park J, Masaki T, Mezaki Y, Ochi S, Matsuura T. Comprehensive gene expression profiling of human astrocytes treated with a hepatic encephalopathy-inducible factor, alpha 1-antichymotripsin. *Biochem Biophys Rep* 2020; 24: 100855.
- 4) Isshi K, Matsuhashi N, Joh T, Higuchi K, Iwakiri K, Kamiya T, Manabe N, Nakada T, Ogawa M, Arihiro S, Haruma K, Nakada K. Clinical features and therapeutic responses to proton pump inhibitor in patients with severe reflux esophagitis: a multicenter prospective observational study. *JGH Open* 2020; 5(1): 99-106.
- 5) Quan L, Ohgaki R, Hara S, Okuda S, Wei L, Okaniishi H, Nagamori S, Endou H, Kanai Y. Amino acid transporter LAT1 in tumor-associated vascular endothelium promotes angiogenesis by regulating cell proliferation and VEGF-A-dependent mTORC1 activation. *J Exp Clin Cancer Res* 2020; 39(1): 266.
- 6) Isshi K, Furuhashi H, Koizumi A, Nakada K. Effects of coexisting upper gastrointestinal symptoms on daily life and quality of life in patients with gastroesophageal reflux disease symptoms. *Esophagus* 2021; 18(3): 684-92. Epub 2021 Jan 2.
- 7) Sato T, Furuta T, Liu Y, Naka S, Nagamori S, Kanai Y, Watabe T. Individual dosimetry system for targeted alpha therapy based on PHITS coupled with microdosimetric kinetic model. *EJNMMI Phys.* 2021; 8(1): 4.

II. 総 説

- 1) 中田浩二. 胃を切った後に思わぬ伏兵 胃切除後障害にどう向き合うか? *臨栄* 2020; 137(3): 290-2.
- 2) 中田浩二, 池田正視, 高橋正純, 木南伸一, 吉田 昌, 上之園芳一, 小寺泰弘, 柏木秀幸, 羽生信義. 【ガイドラインには書いていない-胃癌治療の CQ】胃切除後障害の今 胃切除術式と胃切除後障害に関する、今後胃癌治療ガイドラインで取り上げるべきポイント. *臨外* 2020; 75(10): 1196-200.
- 3) 越智小枝, 佐藤真一, 柏木賢治, 橋本優子, 原田博司, 長谷川高志, 酒巻哲夫. 人工知能の医療応用研究に潜む課題と展望. *日遠隔医療会誌* 2020; 16(2): 96-103.

V. 研究費

- 1) 松浦知和. 次世代抗 B 型肝炎ウイルス薬導出に向けた創薬研究. AMED・肝炎等克服実用化研究事業・

- B型肝炎創薬実用化等研究事業. 2017～2021年度.
- 2) 中田浩二. 慢性便秘の実態調査および薬物治療の有効性評価に関する研究. 日本消化管学会多施設臨床共同研究助成金. 2019～2021年度.
 - 3) 越智小枝. CBRNE 災害後の間接的健康被害測定指標に関する研究. 2020年度東北大学災害科学国際研究所共同研究. 2020年度.
 - 4) 越智小枝. 放射線災害後の健康被害測定指標の提言に関する研究. 2020年度放射線災害・医科学研究拠点共同利用・共同研究. 2020年度.
 - 5) 永森收志. ヒト腎近位尿細管-細胞遺伝子発現解析に基づく尿酸輸送モデルの高解像度化と新規尿酸輸送体の同定. 痛風・尿酸財団令和2年度研究助成. 2020年度.
 - 6) Wiriyasermkul P. Molecular mechanism of the pathogenic protein interaction at the C-terminus of amino acid transporter $b^{0,+}$ AT/SLC7A9 in Japanese-type cystinuria. 科学研究費助成事業・基盤研究 (C). 2019～2021年度.

Ⅶ. 賞

- 1) 越智小枝. 2020年度第17回日本原子力学会社会・環境部会賞・優秀活動賞. 日本原子力学会社会・環境部会. 2021年3月.

バイオフィルム研究センター

教授：金城 雄樹 (細菌学講座)	感染免疫学
教授：吉田 正樹 (感染制御科)	HIV 感染症, 細菌感染症, 抗菌化学療法
教授：大木 隆生 (外科学講座)	血管外科
教授：斎藤 充 (整形外科学講座)	骨代謝, 膝関節外科
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：岡部 正隆 (解剖学講座)	解剖学, 発生学
教授：國原 孝 (心臓外科学講座)	後天性心疾患の外科, 弁膜症の研究
教授：炭山 和毅 (内視鏡医学講座)	消化器内視鏡診断・治療
教授：荒屋 潤 (内科学講座(呼吸器内科))	呼吸器病学
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, 病態生化学
教授：海渡 健 (臨床検査医学講座/中央検査部)	臨床血液学
准教授：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：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
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：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

I. バイオフィルムの新規イメージング法の開発

バイオフィルムの形成メカニズムを理解するためには、バイオフィルムを注意深く観察することが重要であり、従来の研究では電子顕微鏡や共焦点レーザー顕微鏡などが用いられてきた。しかし、前者の

場合、試料を真空下に置くため、脱水・乾燥といった前処理が必要であり、その過程で柔軟なバイオフィルムの構造が変形・破壊されるという問題があった。一方、後者の場合は、バイオフィルムの深部まで光が届かず、分厚いバイオフィルムを隅から隅まで観察することは困難であるといった問題があった。これらの問題点を克服するために、我々は従来の電子顕微鏡では不可能であった溶液中での生体試料の高分解能観察を実現する大気圧走査電子顕微鏡 (ASEM) を用いたバイオフィルムの観察法や、バイオフィルムを瞬時に透明化し、分厚いバイオフィルムであっても隅々まで観察でき、かつバイオフィルムが形成されていく過程を生きたまま丸ごとイメージングできる instant Biofilm Clearing (iBC) 法を開発した (PCT 特許出願中)。本研究は、JST ERATO プロジェクトの支援を受けて行われたものである。

II. 菌体外アミロイドの産生と高温ストレス適応における J-domain protein (JDP) の機能的ヒエラルキーに関する研究

Hsp70はJDPと共同的に基質タンパク質のフォールディングを介添えする分子シャペロンである。大腸菌には、DnaKを含む3種類のHsp70ホモログと6つのJDPが同定されている。主に細胞質に局在するDnaJとCbpA、および内膜に局在するDjlAという3つのJDPはDnaKと協調的に機能するが、それらの使い分けはよく分かっていない。本研究では、バイオフィルムの形成に重要な役割を果たす菌体外アミロイド線維 Curli の産生と高温感受性を指標にして、これら3つのJDPの重要性を探った。その結果、多くのタンパク質が変性・凝集する高温ストレス条件下では、最も活性の高いDnaJが必須であり、Curliの産生のように限定されたタンパク質のみのハンドリングが必要な場合は、中程度の活性を有するCbpAでも十分機能しうるが、最も活性の低いDjlAではDnaJ/CbpAの機能を相補できないことがわかった。以上の結果をもとに、JDPの機能的ヒエラルキーという新しい概念を提唱した (Sugimoto S, et al. J Mol Biol 2021)。

III. アミロイド前駆体タンパク質を分解するプロテアーゼの機能と分子進化に関する研究

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、バイオフィル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。近年、我々はペリプラズム(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 の量を制御する機構として、CsgA の分解に関与する 3 種類のプロテアーゼを同定した。このうち 2 つのプロテアーゼはアダプタータンパク質依存的に CsgA を分解し、残り 1 つのプロテアーゼは直接 CsgA を分解することを明らかにした。現在、これらのプロテアーゼの分子機構の詳細を解析中である。なお、本研究の一部は、本学の戦略的重点配分研究費と科学研究費助成事業・国際共同研究強化 (A) の支援を受けて行われた。

IV. 黄色ブドウ球菌細胞壁アンカータンパク質 SasG の A ドメインの機能解析

黄色ブドウ球菌のバイオフィーム形成に重要な役割を果たすことが知られている細胞壁アンカータンパク質 SasG は、N 末端にシグナル配列を有し、それに続く A ドメインと B ドメイン、および LPXTG モチーフから構成され、LPXTG モチーフを介してペプチドグリカンと共有結合することで細胞壁にアンカリングされる。これまでに、バイオフィーム形成の促進には SasG の B ドメイン同士の相互作用が重要であると報告されている。しかし、B ドメイン以外のドメインの機能の詳細は不明であり、SasG の作用機序は十分には理解されていない。本研究では、種々の SasG 変異体を用いて、バイオフィーム形成における SasG の各ドメインの機能を再検証した。その結果、バイオフィーム形成における SasG の機能には、B ドメインだけではなく A ドメインの機能と LPXTG モチーフを介した細胞壁へのアンカリングが重要であるという、従来の作用機序モデルに修正を迫る新しい知見が得られた(花輪 和ほか、第 135 回成医会総会成医会優秀ポスター発表賞)。

V. 黄色ブドウ球菌バイオフィーム形成阻害剤のインシリコスクリーニング

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ームを形成することで難治性のバイオフィーム感染症の原因となる。我々は、バイオフィーム感染症に対する有効な治療薬・予防薬の開発を目指し、黄色ブドウ球菌のバイオフィーム形成を阻害する低分子化合物のスクリーニングを行ってきた。これまでにヒット化合物の 1 つである compound X

を取得し、作用機序解析により標的分子 Y を同定している。今回新たに、標的分子 Y の立体構造に基づくインシリコスクリーニングを実施することで、新たなバイオフィーム阻害剤の取得を試みた。データベース上の既存薬の化学構造(約 65,000 構造)について標的分子 Y とのドッキングシミュレーションを行い、標的分子 Y の基質結合部位に強く結合することが予測される compound Z を得た。複数の黄色ブドウ球菌、表皮ブドウ球菌に対する compound Z のバイオフィーム形成阻害活性を評価したところ、compound X に匹敵する活性を有していた。以上の結果は、標的分子 Y の立体構造に基づくインシリコスクリーニングが新たなバイオフィーム阻害薬の開発において有用であることを示唆するものである。さらに、既存薬にバイオフィーム形成阻害活性を見出したことは、ドラッグリポジショニングの観点からも意義が大きいと考える。

VI. 閉塞性胆管ステントに形成されたバイオフィームの顕微鏡学的・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ー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。2020 年度は、内視鏡医学講座・炭山和毅教授および古橋広人助教らによる支援のもと、閉塞性胆管ステントの収集とバイオフィームの観察に必要な新しい顕微鏡のセットアップなど、ステント閉塞物のバイオフィームの解析に必要な準備を整えた。

「点検・評価・改善」

本センターは、微生物によって形成される高次機能的構造体“バイオフィーム”とそれに関連した感染症を研究の対象とした本邦初の研究センターである。文部科学省私立大学戦略的研究基盤形成支援事業「バイオフィーム感染症制圧研究拠点の形成」(2012~2016 年度)の支援を受けた研究を推進するため、本学の先端医学推進拠点群の 1 拠点として 2015 年 4 月に設立された。本センターはバイオフィーム基礎研究コア(リーダー:金城雄樹)とバイオ

フィルム感染症研究コア（リーダー：大木隆夫・吉田正樹）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ルム感染症の制圧に向けた学内横断的な研究を展開している。また、学外の研究機関（東京大学、九州大学、熊本大学、筑波大学、産業技術総合研究所、国立感染症研究所等、大阪大学）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。

2020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大腸菌の菌体外アミロイドの産生を調節するJDPの機能の解明とバイオフィルムの新規イメージング法の開発が上げられる。これらの成果は1報の英文原著論文として報告し、国際特許を1件出願した。また、臨床講座との共同研究も着実に成果を上げ、本学の萌芽的共同研究推進費の研究課題に連続して採択され、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論文が複数あり、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、科学研究費助成事業、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、日本バイオフィルム学会評議員および広報委員としての活動を通して、本邦のバイオフィル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ル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) Morino S, Kitagami E, Nakayama H, Koizumi Y, Tanaka-Taya K, Kinjo Y, Oishi K. Seroepidemiological analysis of anti-pneumococcal surface protein A (PspA) immunoglobulin G by clades in Japanese population. *Vaccine* 2020; 38(47) : 7479-84.
- 2) Yokoyama M, Kimura MY, Ito T, Hayashizaki K, Endo Y, Wang Y, Yagi R, Nakagawa T, Kato N, Matsubara H, Nakayama T. Myosin light chain 9/12 regulates the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Front Immunol* 2021; 11 : 594297.
- 3) Sugimoto S, Yamanaka K, Niwa T, Terasawa Y, Kinjo Y, Mizunoe Y, Ogura T. Hierarchical model for the role of J-domain proteins in distinct cellular functions. *J Mol Biol* 2021; 433(3) : 166750.
- 4) Chang B, Kinjo Y, Morita M, Tamura K, Watanabe H, Tanabe Y, Kuronuma K, Fujita J, Oshima K, Maruyama T, Abe S, Kasahara K, Nishi J, Kubota T, Ohnishi M, Suga S, Oishi K, the Adult IPD Study Group. Distribution and variation of serotypes and pneumococcal surface protein A. *Front Cell Infect Microbiol* 2021; 11 : 617573.

II. 総説

- 1) Hoshina T, Aonuma H, Ote M, Sakurai T, Saiki E, Kinjo Y, Kondo K, Okabe M, Kanuka H. Intensive diagnostic management of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in academic settings in Japan: challenge and future. *Inflamm Regen* 2020; 40 : 38.
- 2) 杉本真也. 【ERATO 野村集団微生物制御プロジェクトについて～細菌の集団形成と社会性の創発～（前編）】バイオフィルムの形成メカニズムの理解と制御. *生物工会誌* 2020; 98(6) : 300-4.

IV. 著書

- 1) 金城雄樹. 第三編：細菌学各論 第11章：グラム陽性球菌 C. グラム陽性偏性嫌気性球菌. 神谷 茂監修, 錫谷達夫, 松本哲哉編. 標準微生物学. 第14版. 東京：医学書院, 2021. p.144-5.
- 2) 金城雄樹. 第三編：細菌学各論 第19章：アクチノバクテリア門 C. アクチノミセス属（放線菌属）, D. ノカルジア属, E. その他のアクチノバクテリア門. 神谷 茂監修, 錫谷達夫, 松本哲哉編. 標準微生物学. 第14版. 東京：医学書院, 2021. p.259-63.
- 3) 金城雄樹. 第八編：微生物学の臨床への応用 第45章：敗血症の病態. 神谷 茂監修, 錫谷達夫, 松本哲哉編. 標準微生物学. 第14版. 東京：医学書院, 2021. p.603-5.

V. 研究費

- 1) 金城雄樹. 抑制性受容体を介する免疫抑制に着目した播種性カンジダ症の病態解明及び法の開発. 科学研究費助成事業・挑戦的研究（萌芽）. 2018～2020年度.
- 2) 金城雄樹. 新規肺炎球菌ワクチンのNKT細胞を介する抗体産生誘導及び感染防御の持続機構の解明. 科学研究費助成事業・基盤研究（B）. 2019～2021年度.
- 3) 金城雄樹. バイオフィルム形成機構の解明及び制御法の開発. 大山健康財団第45回学術研究助成金. 2018年度～継続中.

- 4) 金城雄樹, 杉本真也. アミロイド前駆体分解酵素の機能と分子進化の解明. 東京慈恵会医科大学戦略的重点配分研究費. 2020年度～継続中.
- 5) 金城雄樹. 抗体産生及び細菌感染防御効果の持続をもたらす免疫学的機構の解明. 三共生命科学研究振興財団 2019年度研究助成金. 2019～2020年度
- 6) 金城雄樹. 予防医学としてのビタミンDの免疫及び感染防御作用. 上原生命科学記念財団研究助成金. 2019年度～継続中.
- 7) 田嶌亜紀子. バイオフィーム離脱細菌の解析と治療への応用. 科学研究費助成事業・基盤研究(C). 2018～2020年度.
- 8) 杉本真也. 大気圧走査電子顕微鏡(ASEM)を用いた複合微生物集団の構造と機能の統合的理解. ERA-TO・戦略的創造研究推進事業. 2017～2021年度(期間延長).
- 9) 杉本真也. アミロイド性バイオフィームのマトリクス形成制御. 科学研究費助成事業・国際共同研究加速基金(国際共同研究強化(A)). 2019～2021年度.
- 10) 杉本真也. アミロイドーシスの発症を誘導する腸内細菌由来機能性アミロイドの探索. 科学研究費助成事業・挑戦的研究(萌芽). 2020～2022年度.
- 11) 杉本真也. バイオフィーム形成における菌体外マトリクス成分のムーンライト機能の解明. 科学研究費助成事業・基盤研究(B). 2020～2023年度.
- 12) 杉本真也. バイオフィームの透明化ライブイメージング法の開発. 住友財団 2019年度基礎科学研究助成. 2019年度～継続中.
- 13) 杉本真也. 分子シャペロンによる菌体外アミロイド線維形成タンパク質の品質管理機構. 熊本大学発生医学研究所・旅費支援. 2020年度.
- 14) 奥田賢一. 細胞壁ターンオーバーを介した黄色ブドウ球菌の薬剤耐性と抵抗性の包括的制御. 科学研究費助成事業・基盤研究(C). 2019～2021年度.
- 15) 奥田賢一. 低分子化合物によるバイオフィーム感染症制御法の開発. AMED・橋渡し研究戦略的推進プログラム. 2019～2020年度.
- 16) 奥田賢一. 細胞壁ターンオーバーを標的としたMRSA薬剤耐性改変剤の開発. 武田科学振興財団研究助成金. 2018年度～継続中.
- 17) 千葉明生. 納豆菌を活用した病原細菌の制御法の開発. 科学研究費助成事業・若手研究. 2018～2020年度.
- 18) 千葉明生. グルコース誘導体による黄色ブドウ球菌感染症の治療法の開発. 科学研究費助成事業・若手研究. 2020～2021年度.
- 19) 林崎浩史. 感染免疫応答における骨髄局在性 uncommitted NKT 細胞の機能解明. 科学研究費助成事業・若手研究. 2019～2020年度.
- 20) 上井康寛. ワクチンによる抗体産生誘導及び肺炎球

菌感染防御機構の解析. 東京慈恵会医科大学大学院研究助成金. 2020年度.

VI. 特 許

- 1) 杉本真也, 金城雄樹. バイオフィームの透明化試薬, 及び, その透明化試薬を使用するバイオフィームの観察方法. PCT/JP2021/7149. 2021年.
- 2) 野村暢彦, 久能 樹, ウタダシンイチアンドリュウ, 山本達也, 小野絵理香, 杉本真也, 金城雄樹. フィラメントの製造方法及びフィラメント. 特願 2020-092630. 2020年.

VII. 賞

- 1) 奥田賢一. 第12回東日本支部支部長賞(基礎). 日本化学療法学会. トランスグリコシラーゼ遺伝子の欠損は mecA 非依存的にメチリシン耐性黄色ブドウ球菌のβ-ラクタム感性化を誘導する. 2020年12月.
- 2) 花輪 和, 米本圭吾, 千葉明生, 斎藤 充, 丸毛啓史, 杉本真也, 金城雄樹. 第137回成医会総会成医会優秀ポスター発表賞. 東京慈恵会医科大学. 細胞壁アンカータンパク質 SasG は A ドメインと LPXTG モチーフを介して黄色ブドウ球菌のバイオフィーム形成を促進する. 2020年10月.

VIII. その他

- 1) 金城雄樹, 明田幸宏, 大石和徳. (シンポジウム 21: 肺炎球菌ワクチン戦略を考えるー多糖体ワクチンと蛋白結合型ワクチンの特徴と使い分けー) 次世代肺炎球菌ワクチン. 第94回日本感染症学会総会・学術講演会. 東京, 8月.
- 2) 金城雄樹, 明田幸宏, 大石和徳. (シンポジウム 26: インフルエンザと肺炎球菌感染症ーなぜ重症化するのか, どうやって防ぐかー) 肺炎球菌蛋白ワクチンによるインフルエンザ続発性肺炎球菌感染防御. 第94回日本感染症学会総会・学術講演会. 東京, 8月.
- 3) 杉本真也, 金城雄樹. (口頭) 細胞外小胞を介した大腸菌の生体防御機構. 第31回日本生体防御学会学術総会. 熊本, 9月.
- 4) 杉本真也, 金城雄樹. (シンポジウム 3: 人工物感染における保存的治療) バイオフィーム感染症の制圧に向けた基礎研究と応用展開. 第69回日本感染症学会東日本地方会学術集会・第67回日本化学療法学会東日本支部総会合同学会. 東京, 10月. (オンライン)
- 5) 金城雄樹, 宮崎義継. (ミニシンポジウム 2: ワクチンを科学する) ワクチンによる免疫応答の基礎的解説. 第69回日本感染症学会東日本地方会学術集会・第67回日本化学療法学会東日本支部総会合同学会. 東京, 10月. (オンライン)
- 6) 奥田賢一, 金城雄樹. トランスグリコシラーゼ遺伝

子の欠損は *mecA* 非依存的にメチシリン耐性黄色ブドウ球菌の β -ラクタム感性化を誘導する。(口頭) 第 69 回日本感染症学会東日本地方会学術集会・第 67 回日本化学療法学会東日本支部総会合同学会, 東京, 10 月.
(オンライン)

7) 千葉明生, 金城雄樹. (口頭) 細胞外 RNA は黄色ブドウ球菌のバイオフィルムの構成成分である. 第 69 回日本感染症学会東日本地方会学術集会・第 67 回日本化学療法学会東日本支部総会合同学会, 東京, 10 月. (オンライン)

8) 花輪 和, 米本圭吾, 千葉明生, 斎藤 充, 丸毛啓史, 杉本真也, 金城雄樹. 細胞壁アンカータンパク質 SasG は A ドメインと LPXTG モチーフを介して黄色ブドウ球菌のバイオフィルム形成を促進する. 第 137 回成医会総会, 東京, 10 月.

9) 杉本真也, 山中邦俊, 丹羽達也, 寺澤友梨香, 水之江義充, 小椋 光, 金城雄樹. (口頭) 大腸菌のバイオフィルム形成と高温適応における JDP の機能的ヒエラルキー. 第 94 回日本細菌学会総会. オンライン, 3 月.

10) 千葉明生, 馬場有夢, 杉本真也, 金城雄樹. (口頭) 黄色ブドウ球菌のバイオフィルムにおける細胞外 RNA の性状. 第 94 回日本細菌学会総会. オンライン, 3 月.

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)

武山 浩 (外科学講座教授)

大木 隆生 (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)

(2021年3月31日現在)

2. 編集および発行状況

第134巻6号を編集・刊行，第135巻を編集中。

第135巻は1号から6号全号を合併して刊行予定。
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5編に加え，当該年度は新規に7編を受け付け，合わせて12編の審査と編集に係る事務を行った。このうち8編の出版が決定した。内訳は以下の通り。総説3編，原著1編，症例報告2編，CPC1編，資料1編。分野別は，総説は「筋生理の集い」から3編，原著はリハビリテーション医学1編，症例報告は外科学1編，リハビリテーション医学2編，資料は救急医学1編。

4. 編集委員の退任

武山 浩教授(外科学講座)は定年のため2021年3月31日をもって退任となった。

5. 医学論文書きかた講習会の開催

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

Jikeikai Medical Journal

編集委員長 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）
松島雅人（臨床疫学研究部教授）
(2021年3月31日現在)

2. 編集および発行状況

67巻を編集中。1号から4号全号を合併して刊行予定。発行部数は500部。

3. 投稿と出版の状況

前年度からの繰り越し4編に加え、当該年度は新規に19編を受け付け、合わせて23編の審査と編集に係る事務を行った。このうち6編が入稿に至った。

内訳は以下の通り。総説0件、原著5編、症例報告1編。分野別では、原著は法医学1編、臨床疫学1編、循環器系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・研究機関への送付は2021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

柳澤裕之教授（環境保健医学講座）は定年のため2021年3月31日をもって退任となった。

6. 医学論文書きかた講習会の開催

例年通り大学1号館6階講堂での開催を予定したが、新型コロナウイルス感染症拡大の影響で大学院共通カリキュラム「医学研究法概論」全体の開催方法が変更されたのに伴い、本講習会はすべてeラーニング形式での開催となった（2020年7月1日～2021年2月28日）。なお、本講習会は大学院共通カリキュラムの必須科目「医学研究法概論」の授業を兼ねている。内容と講師は表1の通り。

表1 医学論文書きかた講習会

内容	講師	日時・場所	受講完了者人数
JAMA 臨床研究論文：Research Question から Accept までの体験談	浦島充佳教授（臨床疫学研究部）	eラーニングによる開催 2020年7月1日（水）～ 2021年2月28日（日）	84名
Writing Paragraphs：Unity, Coherence, Clarity, and Continuity	岡崎真雄教授（学術情報センター医学英語研究室）		72名
EBMに貢献できる論文の基準と具体例－医学統計学的視点から－	西川正子教授（臨床研究支援センター）		76名
How to write a medical research paper	アラン・ハウク教授（国領校英語研究室）		61名

倫理委員会

第1 倫理委員長 堀 誠 治

第2 倫理委員長 岩 楯 公 晴

本学では研究者が行う医学・看護学研究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、観察研究（看護研究を含む）を中心に審査している。

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）

2020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	195件	318件
第2倫理委員会	332件	534件
合計	527件	852件

（教育研修の開催状況）

研究者に研究に関する倫理並びに実施に必要な知識及び技術に関する知識を習得させるため、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が、2020年度はコロナ禍の影響により全てeラーニングを使用した。受講者は1,448名であった。

同時に国立がん研究センターが実施するeラーニングの教育プログラムの受講を推奨し、1,392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、2020年度は各々11回開催した。コロナ禍の影響により対面による委員の参加が困難となったため、Web会議システムを使用して対応した。

オプトアウトを伴う研究では、本学のホームページを利用して毎月情報を更新していたが、対象者の利便性を配慮し、ホームページのコンテンツの内容を充実させるとともに倫理指針申請システムと連動させることで逐次更新されることになった。

2021年3月23日に「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」が発出され、2021年6月30日から施行される。当指針への対応に向けて準備を進めている。

あ と が き

編集委員長 南 沢 享

『東京慈恵会医科大学教育・研究年報 第40号(2020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。

この第40号(2020年度版)から本年報は、デジタル版で皆様にお届けすることになります。紙媒体への郷愁はありますが、より利便性が増しているかと思えます。是非、2020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してみてください。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。より良い年報とするためにも、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、2020年度を振り返ると、新型コロナウイルス感染症に翻弄された1年間でした。大学での教育・研究にも多大なる影響を及ぼしていることが、本年報から読み取れるかと思えます。本年報はそれを記録した、とても貴重な資料になる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。

2021年10月1日

編集委員会

相曽好司郎, 大橋十也, 北川正路, 佐藤正美, 谷口郁夫, 南沢 享, 柳澤裕之, 吉村道博

東京慈恵会医科大学 教育・研究年報

第40号 (2020年4月～2021年3月)
(令和2年4月～令和3年3月)

〔非売品〕

2022年1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)

