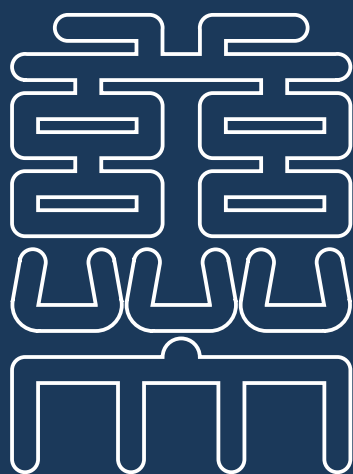


# 東京慈恵会医科大学

教育・研究年報

---



2021

# 東京慈恵会医科大学

## 教育・研究年報

第 41 号

2021 年 4 月～2022 年 3 月  
(令和 3 年 4 月～令和 4 年 3 月)

2 0 2 1

# 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 2021 年度版（令和 3 年度版）』を刊行いたします。

2021 年度は、建学の精神「病気を診ずして病人を診よ」に基づき、医師・看護師の育成、医学・看護学研究の振興、医療の実践を通して人類の健康と福祉に貢献するという本学の使命のもとで、教育、研究活動に取り組みました。

教育・研究活動においては、前年度に引き続き、新型コロナウイルス感染症拡大の影響を受けましたが、教職員・学生の創意・工夫でこれを乗り越え、さらにコロナ後につながる様々な動きがありました。医学科・看護学科、大学院では、登校授業が再開された一方、情報通信技術（ICT）を駆使した遠隔授業の特長を活かし、両者を組み合わせて教育効果を最大化することを目指しました。特に、臨床実習・臨地実習は可能な限り実施しました。看護学科は日本看護学教育評価機構による看護学教育評価を受審し、医学科では 2022 年度の日本医学教育評価機構の医学教育分野別評価の受審の準備を進めています。大学院では、国立がん研究センターに続き、国立精神・神経医療研究センターとの連携大学院を開設したほか、医学科卒前教育と連動した MD-PhD コースが新設され、入学生を迎えました。研究面では、様々な研究環境整備が成果を上げ始め、競争的研究費の獲得や英文発表論文数が目に見えて増加し、知財の獲得、産学連携、大学発ベンチャーなど、研究成果の社会実装も進んでいます。

2021 年度は、創立 140 周年、大学昇格 100 年、学祖高木兼寛先生没後 100 年という節目にあたり、創立 150 周年に向けた新たな 10 年間の始まりでもあります。本学における教育・研究活動のさらなる発展と学内連携の促進のために、本年報が活用されることを願っております。

なお、従来、本年報の英語版として刊行されてきた『Research Activities』は、その内容と形式が刷新され、本学の活動を広く海外にデジタル発信が可能な媒体として発行されることを申し沿えます。

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 文字以内とした。
  - 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。本学の所属者には，氏名に下線を引いた。
- 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
2021年度カリキュラムの概要			
看護学科	教学委員長	田 中 幸 子	21
大学院医学研究科医学系専攻博士課程	研究科長	松 藤 千 弥	23
看護学専攻	専攻長	佐 藤 紀 子	29
医学科			
西新橋校			
基礎講座			
解剖学講座	教授	岡 部 正 隆	31
分子生理学講座	教授	竹 森 重	36
細胞生理学講座	教授	南 沢 享	40
生化学講座	教授	吉 田 清 嗣	44
分子生物学講座	教授	松 藤 千 弥	48
薬理学講座	教授	榎 山 俊 彦	51
病理学講座	教授	下 田 将 之	54
ウイルス学講座	教授	近 藤 一 博	62
細菌学講座	教授	金 城 雄 樹	65
熱帯医学講座	教授	嘉 糠 洋 陸	69
環境保健医学講座	教授	須 賀 万 智	72
法医学講座	教授	岩 楯 公 晴	76
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	79
内科学講座（脳神経内科）	教授	井 口 保 之	87
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	106
内科学講座（糖尿病・代謝・内分泌内科）	教授	西 村 理 明	113
内科学講座（腫瘍・血液内科）	教授	矢 野 真 吾	117
内科学講座（呼吸器内科）	教授	桑 野 和 善	124
内科学講座（総合診療内科）	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	大 石 公 彦	142
皮膚科学講座	教授	朝 比 奈 昭 彦	151
放射線医学講座	教授	尾 尻 博 也	156
外科学講座（消化管外科）	教授	衛 藤 謙	160

外科学講座 (肝胆膵外科)	教授	池 上 徹	167
外科学講座 (呼吸器外科, 乳腺・内分泌外科)	教授	大 塚 崇	173
外科学講座 (小児外科, 血管外科)	教授	大 木 隆 生	178
整形外科学講座	教授	斎 藤 充	182
脳神経外科学講座	教授	村 山 雄 一	188
形成外科学講座	教授	宮 脇 剛 司	195
心臓外科学講座	教授	國 原 孝	199
泌尿器科学講座	教授	穎 川 晋	204
産婦人科学講座	教授	岡 本 愛 光	210
眼科学講座	教授	中 野 匡	215
耳鼻咽喉科学講座	教授	小 島 博 己	222
麻酔科学講座	教授	上 園 晶 一	230
リハビリテーション医学講座	教授	安 保 雅 博	237
救急医学講座	教授	武 田 聡	246
臨床検査医学講座	教授	松 浦 知 和	250
内視鏡医学講座	教授	炭 山 和 毅	258
臨床薬理学講座	教授	志 賀 剛	264
感染制御科	教授	吉 田 正 樹	269
歯科	教授	林 勝 彦	273
輸血部・細胞治療部	教授	田 崎 哲 典	275
研究室			
体力医学研究室	教授	竹 森 重	277
宇宙航空医学研究室	教授	南 沢 享	279
神経病理学研究室	教授	下 田 将 之	282
スポーツ医学研究室	教授	斎 藤 充	284
寄付講座			
環境アレルギー学講座	教授	齋 藤 三 郎	286
産学連携講座			
疼痛制御研究講座	教授	上 園 保 仁	288
腎臓再生医学講座	教授	小 林 英 司	292
エクソソーム創薬研究講座	講師	藤 田 雄	295
国領校			
生物学研究室	教授	高 田 耕 司	298
物理学研究室	教授	植 田 毅	301
化学研究室	教授	岡 野 孝	304
社会科学研究室	教授	小 澤 隆 一	306
人文科学研究室	教授	三 崎 和 志	307
日本語教育研究室	教授	野 呂 幾 久 子	308
数学研究室	教授	横 井 勝 弥	309
英語研究室	教授	アラン・M・ハウク	310
初修外国語研究室	教授	鈴 木 克 巳	312
看護学科			
基礎看護学	教授	田 中 幸 子	313
成人看護学	教授	佐 藤 正 美	315
老年看護学	教授	梶 井 文 子	320
精神看護学	教授	小 谷 野 康 子	323

小児看護学	教授	高橋 衣	325
母性看護学	教授	細坂 泰子	328
地域看護学	教授	嶋澤 順子	330
在宅看護学	教授	北 素子	332
健康科学疾病治療学	教授	内田 満	334
学術情報センター	センター長	南沢 享	336
生涯学習センター	センター長	安保 雅博	341
教育センター	センター長	中村 真理子	342
臨床研究支援センター	センター長	敷島 敬悟	346
総合医科学研究センター	センター長	岡野ジェイムス洋尚	349
遺伝子治療研究部	教授	小林 博司	349
悪性腫瘍治療研究部	教授	村橋 陸了	354
分子遺伝学研究部	教授	玉利 真由美	357
医用エンジニアリング研究部	教授	横山 昌幸	360
人工知能医学研究部	准教授	中田 典生	363
神経科学研究部	教授	加藤 総夫	366
分子疫学研究部	教授	浦島 充佳	370
臨床疫学研究部	教授	松島 雅人	371
再生医学研究部	教授	岡野ジェイムス洋尚	375
先端医療情報技術研究部	准教授	高尾 洋之	378
基盤研究施設	教授	馬目 佳信	380
実験動物研究施設	教授	嘉糠 洋陸	384
アイソトープ実験研究施設	准教授	箕輪 はるか	387
細胞加工施設 (JIKEI-CPF)	教授	村橋 陸了	390
高次元医用画像工学研究所	准教授	服部 麻木	391
臨床医学研究所	教授	岡野ジェイムス洋尚	394
先端医学推進拠点群			
痛み脳科学センター	教授	加藤 総夫	399
衛生動物学研究センター	教授	嘉糠 洋陸	400
疲労医科学研究センター	教授	近藤 一博	402
安定同位体医学応用研究センター	教授	松浦 知和	404
バイオフィルム研究センター	教授	金城 雄樹	408
地域連携看護学実践研究センター	センター長	佐藤 紀子	412
東京慈恵会医科大学雑誌	編集委員長	安保 雅博	415
Jikeikai Medical Journal	編集委員長	吉村 道博	416
倫理委員会	委員長	堀 誠治	417
		岩 楯 公晴	417
臨床研究審査委員会	委員長	堀 誠治	418
再生医療等委員会	委員長	岡野ジェイムス洋尚	419
あとがき	編集委員長	南沢 享	420

# 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、108名、うち男子65名、女子43名である。1881年、本学創立以来の卒業生総数は14,024名となった。

### 4. 教職員ならびに学生数

2022年2月1日現在、医学科の教員数は1,478名で、その内訳は次の通りである。

名誉教授	30名
教授	189名
客員教授	173名
准教授	101名
講師	182名
助教	803名

一般職員数は4,250名である。

2022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157名、医学科学学生660名である。

### 5. 教授・准教授任命

2021年度における講座担当教授の任命は次の通りである。

下田 将之	病理学講座	2021年4月1日付
須賀 万智	環境保健医学講座	2021年4月1日付
衛藤 謙	外科学講座（消化管外科分野）	2021年4月1日付



大石 公彦 小児科学講座

2021年8月1日付

他、教授10名、客員教授12名、特命教授6名、特任教授6名、臨床専任教授2名、准教授14名、特任准教授4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78名に授与され、本年度は「寺澤友梨香」に授与された。

同窓会賞は成績優秀者に授与される賞で「衣袋桃代」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、「本橋沙耶」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

2021年3月～2022年2月までの大学院修了者は37名で、大学院設置以来現在までの修了者は1,196名である。

## 8. 学位受領者

2021年3月～2022年2月までの学位受領者は大学院修了者を含め79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4,575名である。

## 9. 解剖体数

2021年10月28日、第117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43体、司法解剖と行政解剖を合わせた法医解剖903体、学生教育の教材としての系統解剖23体、計969体である。現在までの本学取扱い解剖体数は43,474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30年目となり、27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いる。この理念に基づき、人々の生活過程を整えるための看護について考え、実践できる保健師・看護師の育成を行っている。2003年と2009年にカリキュラムの改正を行い、看護専門領域として在宅看護学と健康科学を新設した。2012年度には、保健師助産師看護師養成所指定規則の一部改正を受けて、保健師の教育課程を選択履修制に変更した。また、看護学科の特徴でもある縦断的カリキュラム、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年度には、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を追加し、4回目となるカリキュラム改定を行った。

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。

本年度は、日本看護学教育評価機構（JABNE）による看護学教育評価を受審し、教育課程や教員組織の在り方などいずれも高い評価を受け、「適合」の総合評価を得ている。また、本年度は昨年度より引き続き、新型コロナウイルス感染症の拡大に伴い、

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を併用した。臨地実習は実習施設の協力を得て、ほぼ通常に近い実施ができるようになった。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。

## 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、2021年度「卒業証書・学位記」を授与された者は女子59名であり、1992年の看護学科開設以来の卒業生総数は1,074名となった。

## 4. 教員ならびに学生数

2022年3月1日現在の教員数は41名で、その内訳は次の通りである。

教授 15名  
准教授 5名  
講師 13名  
助教 8名

2022年3月1日現在の看護学科学学生数は、239名である。

## 5. 教授委嘱

2021年度における教授の委嘱は、次のとおりである。

大橋 十也 健康科学 2021年4月1日付

## 6. 賞状授与

慈大賞は成績最優秀学生に授与される賞で、本年度は「篠田美和子」に授与された。同窓会賞は成績

優秀学生に授与される賞で、「大木利穂子」に授与された。2019年度から保護者会賞が設けられ、成績優秀者に授与される賞として、「森岡あゆみ」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、「興津未優」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、国領校選出委員3名および西新橋校選出委員14名の計17名でスタートし、2021年度より新たに1名を加え、西新橋校選出委員15名の計18名（2021年9月以降は西新橋校選出委員14名、計17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), 岡部正隆(カリキュラム委員長), 石橋由朗(試験委員長), 宮田久嗣(学生支援委員長), 常喜達裕(臨床実習教育委員長), 南沢 享(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(FD・SD委員長, 5学年担当), 大木隆生(6学年担当), 中村真理子(教育プログラム評価委員長), 榎山俊彦(教育資源委員長), 鈴木英明(東京都地域枠担当, 6学年担当), 草刈洋一郎(症候病態演習委員長), 柳澤裕之(オブザーバー, 副学長)。

### 2. 2021年度医学科の進級, 2021年度卒業者

2021年度各学年の学生数および進級, 卒業は以下のとおりである。

1年: 112名 進級: 110名 留年: 2人  
2年: 115名 進級: 111名 留年: 2人  
休学: 2人  
3年: 110名 進級: 107名 留年: 3人  
4年: 104名 進級: 104名  
5年: 111名 進級: 111名  
6年: 108名 卒業: 108名  
合計: 660名

### 3. カリキュラムについて

新型コロナウイルス感染症の影響により、登校での授業を実施するための部屋の広さ、収容人数などに制限がある中、講義科目は全て非同期型の遠隔授

業、演習科目は同期型と面接を併用し、実習科目は部屋を分ける、または午前・午後で学生を分ける等して対応した。前臨床実習は1年次の福祉体験実習の一部以外は現場での実習はすべて中止となったが、全科臨床実習、診療参加型臨床実習は感染状況により遠隔授業で対応することはあってもほぼ現場で実習ができ、中止となることはなかった。

### 4. 共用試験

医学科4年生(104名)を対象に、感染対策を講じながらCBTは2021年8月16日(月)、17日(火)に大学1号館4階講堂にて2日に分けて実施した。

OSCEは2021年8月21日(土)に大学1号館7階実習室、8階演習室にて、医療面接以外の模擬患者はシミュレータを使用し実施した。当日、体調不良により受験できなかった1名の学生に対し9月11日(土)に追試験を実施した。結果、CBT、OSCEともに全員合格し、Student Doctorとして認定された。

Post-CC OSCEは、医学科6年生(108名)を対象に2021年9月17日(金)、18日(土)に大学1号館7階実習室、8階演習室にて実施した。感染対策の観点から共用試験機構課題の実施を見送ることになったが、全員合格した。

### 5. 医学科学生教学検討会議

例年、年2回(7月・12月)に開催している教学委員と学生会委員による学生教学検討会議は、昨年度は新型コロナウイルス感染症の影響により、1回しか開催できなかったが、2021年度は2021年7月8日(木)オンライン(Zoom)、2021年12月21日(火)オンサイトとオンラインの併用で2回開催した。教学委員、外部委員、学生会委員、学生による教員教育評価アンケートワーキンググループのメンバー、事務員が参加し、学生会によるアンケート結果、授業に対するアンケート結果を中心に部活動再開に向けての意見交換、大学からの情報発信方法についての学生からの要望等に対して検討を行った。

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

2021年4月以降の開催および参加者数は以下のとおりである。

- 1) 地域医療教育者のための研修・交流会  
日時：2021年6月13日(日)  
場所：Zoom開催  
修了者：22名，実行委員：3名
- 2) OSCE 評価者トレーニング  
日時：2021年7月31日(土)  
場所：大学1号館5・6階講堂，5・6・7階実習室，8階演習室，カンファレンスCD  
修了者：48名，実行委員：12名
- 3) Post-CC OSCE 評価者トレーニング  
日時：2021年9月4日(土)  
場所：大学1号館講堂，7階実習室，8階演習室  
修了者：14名，実行委員：32名
- 4) 初年次教育に関するワークショップ  
日時：2021年11月27日(土)  
場所：Zoom開催  
修了者：16名，実行委員：8名
- 5) 臨床実習指導医養成  
日時：2022年1月22日(土)  
場所：大学1号館7階実習室  
修了者：35名，実行委員：10名
- 6) 試験問題作成  
日時：2022年3月19日(土)  
場所：大学1号館5階講堂，5階実習室  
修了者：35名，実行委員：6名
- 7) 臨床実習におけるEBMの指導  
日時：2022年3月26日(土)  
場所：Zoom開催  
修了者：16名，実行委員：1名

## 7. 医師国家試験

試験日(第116回)：2022年2月5日(土)，6日(日)

合格発表：2022年3月16日(水)

受験者数：114人 合格者：111人 合格率97.4%  
(全国平均91.7%) (全国4位，私立2位)

新卒受験者：108人 合格者：106人 合格率：98.1%  
(全国平均95.0%)

既卒受験者：6人 合格者：5人

## 8. 退任記念講義，退任記念式典，退任記念パーティー

2022年1月31日(月)に退任記念講義ならびに退任記念式典が行われた。新型コロナウイルス感染症拡大防止のため，会場への入場者を制限し，第二会場を用意した。また，退任記念パーティーは中止とした。

演者及び演題：

- ・ 颯川 晋教授(泌尿器科学講座)  
「泌尿器科医となって四十年 来し方そして展望」
- ・ 松浦知和教授(臨床検査医学講座)  
「ビタミンAと伊藤細胞，そして線維化」～小嶋聡一先生とともに～

退任記念式典では颯川 晋教授(泌尿器科学講座)，松浦知和教授(臨床検査医学講座)，岡野 孝教授(化学研究室)，立花利公教授(基盤研究施設)，芦田ルリ教授(学術情報センター)，橋本尚詞教授(解剖学講座)，和田高士教授(大学)，三森教雄教授(外科学講座)，岩本武夫教授(基盤研究施設)，太田有史教授(皮膚科学講座)，宮田久嗣教授(精神医学講座)，須江洋成教授(臨床検査医学講座)，杉本健一教授(臨床検査医学講座)の挨拶が行われ，大学，同窓会，保護者会から記念品・花束が贈呈された。

## 9. 医学科オープンキャンパス

新型コロナウイルス感染症拡大防止のため，2021年8月11日(水)，12日(木)にZoomウェビナーを利用して医学科オープンキャンパスと模擬講義を開催した。また入試相談会はZoomを利用し，2グループで各2回を2日間実施した。合わせて，昨年度から継続してホームページ上で受験生応援サイト，SNSサービス(Twitter)で大学紹介や受験生の対応をした。

## 10. 学祖の墓参

2021年11月13日(土)に新型コロナウイルス感染症拡大防止のため，規模を縮小し，青山霊園にて墓参を行い，如水会館で高木兼寛先生の遺影を囲み食事会を開催した。

## 11. 4大学間学生教育交流会

本学，昭和大学，東邦大学，東京医科大学で年2回開催している交流会は，2021年度も感染防止の観点からオンライン(Zoom)にて開催した。

- 1) 2021年6月30日(水)第45回，当番校：東京慈恵会医科大学

テーマは，(1) コロナ禍における入学試験の実施について，(2) 入試に関わる体制(部署，人員構成)，

(3) 入試問題の質を維持するための方策, (4) 新カリキュラムの紹介, (5) 学生の態度教育について

2) 2021年11月18日(木)第46回, 当番校:  
東京医科大学

テーマは, (1) モデル OSCE 実施協力要請について, (2) 入学試験における Multiple Mini Interview の実施について, (3) 新型コロナウイルス感染のオンデマンド配信講義の利用法とその精度管理

#### 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症拡大の影響により 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20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年度より続くCOVID-19の感染拡大により、2021年度も国領校の教育は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：総合教育、生命基礎科学、外国語Ⅰ、医学総論Ⅰ、医療情報EBMⅠ、2年次：外国語Ⅱ、医療情報EBMⅡ、3年次：外国語Ⅲ、4年次：外国語Ⅳの4学年9コースである。

2021年度は感染防止のため、生命基礎科学実習(化学系、生物系、物理系)、英語Ⅰ、初修外国語、医学総論演習の一部を登校授業で行ったほかは遠隔で授業を実施した。遠隔授業の場合、講義系科目は非同同期型(オンデマンド)、演習・実習科目はZoomなどを用いた同期型または非同同期型で行った。

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。遠隔授業が多いことによる学生の孤立が懸念されたことから、アドバイザーが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112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、他機関接種者等を除く全員に対し、2021年10月29日(金)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) 2021年度入学式は2021年4月8日(木)に規模を縮減して挙行した。110名(東京都地域枠5名)の新入生を迎え、1年生112名が在籍した。これらのうち107名の学生が進級した(5名は原級に留まった)。新入生オリエンテーションは2021年4月

9日(金)に分散登校にて行った。

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、2021年4月14日(水)に登校にて実施した。

## 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)、泉祐介(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：小澤隆一

教育プログラム評価委員会：岡野 孝(副委員長)

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：藤井哲郎、アラン・M・ハウク、植田 毅

## 4. 教員の異動

新任：

景山晶子(講師、非常勤：総合教育・社会科学)(2021年4月1日付)

野田一平、松本 岳、野栗大晴、鈴木芹奈、柴崎剛、大森鈴音、松本 遼(助手、非常勤：生命基礎科学実習)(2021年4月1日付)

加藤万吏乃(講師、非常勤：総合教育・教養ゼミ)(2021年11月1日付)

退任：

和田美月、山岸 遼、宮代 峻、松森航平、五十嵐菜々子、梶野祐人、糸賀 響(助手、非常勤：生命基礎科学実習)(2022年3月31日付)

## 5. Faculty Development

2021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、2021年11月27日（土）に開催された。テーマは「ジェネリックススキル測定結果から考える初年次教育」で、初年次医学生のうち希望者が受験したPROGテスト（ジェネリックススキルを測定するためのテスト）の結果から、初年次学生のジェネリックススキルの現状や課題について討論を行った。

## 6. その他

1) 行事として、医学科保護者会春季総会は2021年5月8日（土）に、秋季総会は2021年11月6日（土）にZoomにて開催された。

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、2021年11月13日（土）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および非常食の追加購入を行った。



## 2021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年度に引き続き、2021年度もCOVID-19感染拡大により大きなプログラム変更があった。前臨床実習としての「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。「Early clinical exposureⅡ」の代替では、新たな試みとしてバーチャルシミュレーションBody Interactを用いた演習を行った。「福祉体験実習」は一部の希望者のみでの実施となった。「救急蘇生実習」はZoomで医学科・看護学科合同で実施した。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の授業を行い、各人の思考を促した。小グループに分かれての血圧測定・Vitalサインの実習を行った。「医療総論演習」では、医療倫理、コミュニケーション、チーム医療などをテーマとして、Zoomによる協働学修の方略を用いて実施した。「医学総論Ⅱ演習」では、パーソナリティの評価、情報検索演習、薬害問題を扱った。「医学総論Ⅲ演習」では、医療事故、キャリアガイダンス、死生学、健康の社会的決定要因などをテーマに医療の様々な問題について学修する中で、医師の社会的役割について自分なりに課題を見つけて努力することを目標とした。「医学総論Ⅳ演習」では、医療者コミュニケーション、プロフェッショナリズム、医療安全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などをテーマに実施した。

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、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で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、医学生の社会的責任やプロフェッショナ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、総括的評価としてのレポートでは、必要とする適切な情報を収集し、それを基に論理的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を用いて対話の機会を設けた。「市民参加の医学教育」という概念での教育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。

2～4年次の「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、自己主導型学習を促している。「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。

コース医学総論は6年間にわたってカリキュラムが組まれているので、各学年での他の開講ユニットとの水平的連携、さらに学年を超えた垂直的連携をさらに進めていくことが望まれる。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索、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を用いた生命・医科学シミュレーション、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、細胞を観る、生命科学研究への招待、海産生物の臨海実習

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」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、初年次の英語教育としては、教室外でも自ら英語を学ぶ習慣に伴い、特に早い時期から英語の音声を多量に聞いて耳から学べるレベルの聴解力を身に付けることが必須である。そのため、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演習とした。また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形式で医療関連のリスニングクイズにも全てのクラスで取り組んだ。また英語への学習意欲向上の試みとして健康関連の英語を扱った教科書やICT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。新型コロナウイルス感染症蔓延に伴い、昨年に引き続き動画（オンデマンド）とZoom（同期型）を使い授業を行なった。また後学期からは隔週で1回の集合授業を行い、そこでは動画（オンデマンド）ではチェックできない発音練習やグループワークに時間を割いた。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。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」においては、他の医学科目、病理学、薬理学、臨床医学などの授業で学んでいる内容に合わせて水平統合したシラバスを組んだ。特に、臨床医学の授業では、医師と患者の間診に重点を置いた。演習は、オンライン・ライブ形式とオンデマンドeラーニング形式との両方を用いて実施した。反転学習、事前学習の一環として、学習者は、毎週eラーニング上の医療に関する解説文を英語で読み、内容を理解し、読解問題を解くことにより、ライブ授業に備えた。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、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、医学生にとって興味深い内容にした。リスニング／スピーキングの授業では、学相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。さらに、2020年度の学生フィードバックを受けて、いくつかの改善を行った。生理学の授業の内容に合わせ、学生の要望に応じて筋肉細胞の働きに関するレッスンを新たに追加し、その結果、肯定的なフィードバックが得られた。コース外国語Ⅲの半期演習ユニット「医学実用英語Ⅰ」は、最も多くの改善を施した。他の医学科目、病理学、薬理学、臨床医学などの授業で学んでいる内容に沿ったシラバスを新たに組んだ。特に、臨床医学の授業では、医師と患者の間診に重点を置いた。教材は、腫瘍や創傷治療など、他の授業で学習している医療トピックに近いものを扱った。これらの変更により、ユニット「医学実用英語Ⅰ」の学生からの評価は非常に高いものとなった。ユニット「医学英語専門文献抄読Ⅰ」は、すでに学生が満足しているため、変更しなかった。改善点としては、2020年に新型コロナウイルス患者の治療のため教壇に立てなかった臨床医が2021年に復帰できたため、平均クラスサイズが臨床医1人あたり3～4名から2名に戻すことができたことである。

コース外国語Ⅳは、4年生全員を対象に、2人の教員が一度に多人数を大教室で教える講義として設計されていたが、2020年からオンライン授業に切り替えたことで授業が大きく改善された。例えば、学生は何度も医療用語を中心とした教材を見直すことができ、また、2人の講師が行う医者と患者の医療ロールプレイを視聴することもできた。さらに、2021年の改善点としては、前年度に作成した医師と患者の間診技術を実演する動画を、学生により理解し易いように、すべて撮り直したことである。そのため学期末の学習者フィードバックは肯定的なものになった。

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：自然科学教室（物理学研究室、化学研究室、生物学研究室）が担当する本コースは、生命現象を理解する上で必要な自然科学の知識と技能を学修するための統合型カリキュ

ラムであり、医学の学びにつながる科学リテラシーの修得と能動的学習態度の育成を目的とする。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）。初年次教育の必修科目「講義・演習342コマ、実習223.5時間」の中で本コースが占める割合は、講義・演習87コマ（25%）、実習152時間（70%）である。

前期12コマの演習系選択必修科目、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学科を対象としたリメディアル教育であり、受講生は物理学、化学、生物学の中から入試時の非選択科目を履修する。学生には8割以上の出席が求められ、可否判定は各科目の評価方法に従う。通年各25コマの講義系必修科目、ユニット「生命の物理学」、ユニット「生体分子の化学」、ユニット「細胞の生物学」では、本コースの目的に沿った各分野の知識を体系的に学ぶ。可否は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合格となる。通年152時間の実習系必修科目、ユニット「生命基礎科学実習」（物理系、化学系、生物系）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評価され、配点の60%以上の評価点で合格となる。

4. コースの教育活動の「点検・評価・改善」：前年度に引き続き、新型コロナウイルス感染症の予防対策のため、演習系ユニット「自然科学入門演習」と講義系ユニット「生命の物理学」、「生体分子の化学」、「細胞の生物学」は、eラーニングシステムMoodle上のオンデマンド授業として開講した。各担当者はシラバスに沿って、授業動画やPDF資料などの教材を作成し、定期的に配信した。一方、学生は自宅などの学外で、教材を利用して受講し、期限内の課題提出で出席の証を得た。各科目の定期試験は、座席間に十分な距離を確保するなどの感染対策を講じて前後期とも学内で実施したが、会場が複数の教室・講堂に分散したため、例年よりも多くの教員に監督を依頼した。結果、いずれの授業も予定通りに実施され、定期試験の成績も2019年度以前

に劣ることがなかったため、対面授業と同様の成果を挙げたと考えている。ただし、教材の利用や課題への取り組みの履歴を見ると、どの授業も回数を重ねると受講率が低下する傾向があり、授業から脱落して成績不良に至ったと推定される例も複数確認された。また、アンケートを通じて学生から、授業動画が長過ぎる、内容が難しい、課題の量が多過ぎるなど授業の一部に対する意見も寄せられた。オンデマンド授業の負荷が大多数の学生にとって適正なものとなるよう、引き続き、指摘された問題の改善に取り組まねばならない。

カリキュラム委員会での「1・2年生教育の見直しの議論」を受け、を講義系ユニット「生命の物理学」、「生体分子の化学」、「細胞の生物学」の責任者(植田、岡野、高田)は、各授業の内容や必要性などに関するアンケートを西新橋校の教員を対象として実施した。その結果、約40名の協力を得て、各科目に率直な意見が寄せられた。各責任者は回答を集計・分析後、討議し、今後のカリキュラム改変を想定した授業内容の見直しによって、次年度からコマ数を2割削減する方針で合意した。その後、経緯をまとめた報告書をカリキュラム委員会に提出し、教学委員会と定例教授会での審議を経て、2022年度の講義系ユニット3科目の時間数が各20コマになることが決定した。これにより、各学生のオンデマンド授業の受講時間は、年間15コマ軽減される。

前期に化学系と生物系、後期に物理系の日程で実施する実習系ユニット「生命基礎科学実習」は、従来、1年生全体を月曜組と木曜組に2分割した上で毎週月曜と木曜の午後、各組を各研究室の実習室に受け入れて行ってきたが、密集による感染リスクを下げるため、次の対策を講じた。すなわち、各組をさらに半数ずつに分けた4分割の組を設定し、化学系では四分割の一方をバーチャル実習(実習内容の動画を学外で視聴するオンライン授業)に振り分け、生物系は一方を生物実習室、もう一方を物理実習室に分散させることで、学生の密度を適正化した。物理系実習も実習室と複数の講義室を併用することで同様の環境を設定した。この他、座席間の距離の調整、アクリル板の設置、マスクと眼鏡の着用義務などの対策を加え、感染防止に努めた。なお、このような対策の副産物として、落ち着いた環境が実習室にもたらされ、教育効果の面で優れる可能性が指摘された。しかし、原則的に実習は身体を使って学ぶべきであり、実習室の分散に伴う教員・スタッフの負担増加を考慮すると、次年度は出来る限り従来の形式に戻したい。

1. コース名：医療情報・EBM I～IV
2. コース責任者：須賀万智
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、eラーニングのシステムを用いての演習を行った。

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12回、「コンピューター演習アドバンス」は12回。

2年生は、ユニット「医学統計」として10回。

3年生は、ユニット「Evidence-based clinical practice I」として6回。

4年生は、ユニット「Evidence-based clinical practice II」として4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II
2. コース責任者：岡部正隆
3. コースの教育活動概要：コース基礎医科学IIは2年生後期に実施され、コース基礎医科学Iに引き続き人体の正常機能・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科学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、コース基礎医科学Ⅱ総合試験、コース基礎医科学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、このコース基礎医科学Ⅱから評価に総合試験制度を利用している。コース基礎医科学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。コース基礎医科学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、可否判定を行う。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」:** コース基礎医科学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、今年度も例年作成しているコース基礎医科学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。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、昨年度同様に行った。「形態系実習(解剖)」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。「形態系実習(組織)」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(薬理学系)」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(生理学系)」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。2021年度の総合試験は昨年度同様6日に分けて登校で実施した。前半の2日はCBTによるMCQ問題を出题、後半の4日で記述式の論述問題を出题した。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、感染対策面に注意を払い、対面式ではなくオンラインミーティング方式によるグループ試験を行った。グループは学生3~4名と教員3名で構成し、学生は大学の演習室からミーティングに参加した。事前に指定された3つのテーマのうちの1つについてまず学生が口頭発表を行い、その後に教員との間で発表内容に関連する質疑応答がなされた。評価の基準は、授業内容を咀嚼して知識体系を構築し、それを適切に説明することができるか否かとした。学生1人に対して異なるテーマによる2回の口頭試験時間を割り当てたが、1回目の試験で優秀な成績を修めたものには2回目の試験を免除した。

今年度のコース基礎医科学Ⅱの教育も、昨年度同様に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した。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新型コロナウイルス感染拡大以前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。新型コロナウイルス感染拡大の中で行う2年目のハイブリッド授業であったが、この2年間の経験を活かして、来年度はこれまでよりも一層の水平的統合と垂直的統合を図った新カリキュラムとして新しいコース基礎医科学Ⅱを実施する予定である。

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: コース臨床基礎医学は、通年単位のコースである。試験は前期と後期に分けて行われるが、両方に合格しなければ通年単位の取得を認められない。このコースは解剖学、組織学、生理学、生化学などの人体の正常構造と機能を学ぶ基礎医学と、患者、疾患を学ぶ臨床医学との間に位置しており、疾患に関連する基礎的事項を学習することを目的としている。このため学ぶべき領域が多岐に亘っているのが特徴である。

前期は16のユニットから構成される。講義系が13、実習系が2、演習系が1である。講義系ユニットには「病因病態学総論」、「炎症学」、「腫瘍学」、「代



謝障害学」,「ヒトの時間生物学」,「栄養科学」,「創傷学」,「行動科学」,「中毒学」,「放射線基礎医学」,「病態と薬物」,「和漢薬概論」,「免疫と生体防御」,実習・演習系ユニットには「病理学総論実習」,「免疫学実習」,「症候学演習」がある。

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

後期は8のユニットから構成される。講義系が4,実習系が3,演習系が1となっている。微生物学を中心とした講義科目と実習科目であり,講義系として「細菌・真菌と感染」,「ウイルスと感染」,「寄生虫と感染」,「感染症総論」,実習・演習系として「細菌学実習」,「ウイルス学実習」,「寄生虫学実習」,「感染・免疫テュートリアル」からなる。

微生物は生命現象そのものとのつながりが深く,多種多様な感染症の原因となる。現在,難病を含む多くの疾患は,その原因が不明であり,遺伝子研究などの積極的なアプローチにも関わらず,原因の究明につながる成果は少ない。このため,疾患の原因としての環境要因,特に感染との関係が,最近見直されつつある。この様な状況にあって,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。

本年度も,新型コロナウイルス感染症の流行により,引き続き感染対策に対応した授業実施となった。講義系ユニットの授業は全てeラーニングでのオンデマンド実施で,学生は解説付きの動画もしくはスライド資料を用いて学修した。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。後期では,学生が感染関連の知識・技能を集中的に学ぶことに関して,概ね成果を挙げていると考える。

改善点は以下にまとめられる。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。新型コロナウイルス感染症流行に伴い,eラーニングによる自己学習体制が導入された。一方で,講義・演習・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求められる。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、適切な学修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。具体的には、コース内容の抜本的な見直し(ユニット毎の授業コマ数等)、演習の重点化などを検討したい。

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

4. コースの教育活動の「点検・評価・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。

本来、法医学の授業は実際の症例の写真を多く用いるものだが、それを不特定多数が閲覧可能なWebに上げるのは望ましくなく、遠隔授業のみでは十分な効果を上げることができない。そこで今年度は授業のコマ数を削減する一方で演習のコマ数を増加し、それを補う形とした。遠隔授業が今後も定着するのであれば、演習を行う前提での予習的な位置づけとなるものと思われ、さらにそれぞれの役割を明確にし、内容を充実させていきたい。

1. コース名：社会医学Ⅱ

2. コース責任者：須賀万智

3. コースの教育活動の概要：コース社会医学Ⅱは、ユニット「衛生学公衆衛生学」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)、医の倫理と患者の人権・診療情報と各種証明書・医療の質と安全の確保(1コマ)、医療法規・医療体制・終末期医療(2コマ)、社会保障制度・社会福祉(1コマ)、成人保健と健康増進・生活習慣病予防(3コマ)、地域保健活動(1コマ)、医療保障制度(1コマ)、高齢者保健(1コマ)、環境衛生(4コマ)、学校保健・国際保健(1コマ)である。

4. コースの教育活動の「点検・評価・改善」：講義はeラーニングで実施したが、課題の提出状況は数名に留まり、今後の検討課題であるといえる。評価は、CBTにより行った。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：基礎医科学Ⅰ

2. コース責任者：竹森 重

3. コースの教育活動の概要：自然科学の学びを広げるかたちで基礎医学の総論を導入することがコース開設当初のねらいであったが、コース基礎医科学Ⅱからのオムニバス形式の授業や臨床実習現場での学びに向けて、知識を自らの力で生きた理解につなげる姿勢の涵養に力点が移ってきていた。コロナ禍で遠隔授業システムが稼働したことで、講義型の授業は学生の自主的な知識の習得過程を助ける形に効率化し、演習や実習で人と人との接触のなかで、理解を生かす学びの拡充と濃密化に努めている。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」のいずれの科目も、講義ユニットと演習・実習のユニットを併設しているから、講義ユニットを利用した自主的な事前学習を前提とした演習・実習を組めることが本コースの大きな利点になっている。知識をいかに使うかを、情報通信システムや人工知能が支援する将来を念頭に学び取ることが期待されている。

4. コースの教育活動の「点検・評価・改善」：前期末に行われた各講義ユニットの筆記試験結果や、このコースでの学びの上に展開されたコース基礎医科学Ⅱにおいて、講義形式の授業を遠隔化する前との違いは報告されなかった。しかし、課程の途中での形成的な目的を兼ねた評価の結果も昨年度までとの大きな違いは報告されておらず、演習・実習を利用した講義授業の反転化が進捗しているとは考え難い。授業の反転化に対しては、試験直前に知識を掻き込んでつじつまを合わせる学生間の伝承が大きな枷になっていると可能性がある。教員間でこの認識



を共有し、事前自己学習を学生に求める強力な方策を練る必要がある。

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：本コースは医学科

3年生を対象に、基礎医学や臨床医学の研究者のもとで終日、研究活動を実施することにより、医学研究の基礎を習得するとともに、その醍醐味を味わうことを目的としている。

近年、メディカルイノベーションを起こす研究シーズの発見は社会的に強く望まれている。そこで医科大学の役割は大きく、研究医の育成が必要である。また、本学学生にとっても、研究志向の学生は増加傾向にあり、その知的好奇心に応えることが求められる。本コースはその要請に応えるカリキュラムである。実施には多くの講座、研究室及び研究者のご協力が不可欠であり、例年ご協力頂いている先生には改めて感謝申し上げたい。

コース研究室配属はユニット「Early research exposure (ERE)」と「研究室配属」からなる。

「ERE」では、研究室配属にご参加頂いた講座、研究室の先生方に自身の研究内容について、時間的制約もあり、一部の先生にはなるが、学生向けにご講義頂いている。学生にとっては理解が追いつかない内容も多い可能性もあるが、研究の一端に触れるという意味では大変意義のあるものと考えている。新型コロナウイルス感染症の影響で、2020年度から、講義は対面式からオンデマンド方式となった。その影響で学生は自由に質問しづらくなった可能性はあるが、一方で、講義を3年生以外の学生も視聴できるようになったことは利点といえた。研究志向の強い学生は3年生より以前から、本学で実施している研究に関心を抱いている。そのため、そのような学生にとって、EREの動画を事前に視聴することは研究室見学やMD-PhDコースの選択に役立っている。

「研究室配属」は6週間、実習形式で行っている。研究を完遂するには短い期間だが、医学研究の基礎を学ぶには十分な期間といえる。配属先によって、実施する内容は異なるため、配属先は学生のアンケートによって決定している。希望者が多数の場合は抽選となるが、例外として、研究室配属より以前から、すでに研究活動を開始している学生は優遇し、配属先を決定した。新型コロナウイルス感染症のため、時間を持て余す学生が多かったことも理由として考えられるが、今年度は研究室に出入りしている

学生が多かったように思う。課題として、2020年度までは、論文形式のレポートを課していたが、今年度からは学会形式でのプレゼンテーションとその抄録作成へ変更となった。学生は、これらPowerPointファイルと文書ファイルを作成し、Moodleへアップロードした。

4. コースの教育活動の「点検・評価・改善」：本コースは学生の満足度が高いカリキュラムとなっている。しかし、意欲のある学生とそうでない学生では学修内容に大きな差がある。また、配属先間でも実施内容はさまざまであり、それが本コースの特徴でもあるが、同時に課題ともなっている。

今年度まで、研究室配属は3年生最後の時期に実施されていたため、その後しばらくして臨床実習が始まることになる。研究活動に興味をもって時間には限りがある。そのため、研究に興味のある学生には早く研究に触れてもらいたいと思う。しかし、早すぎても学修内容が追いついていないということもあり、研究室配属の実施時期は課題のひとつである。

1. コース名：臨床医学 I
2. コース責任者：吉村道博
3. コースの教育活動の概要：コース臨床医学 I

は、「Introduction to Clinical Medicine (ICM)」と位置付けられる。これまでに学修した基礎医学に立脚して、医師として必要な臨床医学の知識と基本的臨床技能を身につけて4年生の後期から始まるStudent Doctorとしての臨床実習が円滑かつ有意義に行えるように設定されたコースである。主に疾病に関する系統的な講義が行われ、各ユニットは単一の科に留まらず関連する複数の科で総合的に構成されている。さらに「病理学各論実習」にて病態の理解を深めることを目指した。また、実習・演習、「病理学各論実習」、「基本的臨床技能実習」を通して、臨床を実践する力やコミュニケーション技能を養い、社会における医学の位置づけや患者中心の職業的倫理観についても学んだ。到達目標として、1)各ユニットを通じて臨床医学の全体像を把握する、2)各ユニット間の関連(各臓器や疾患の関連)について理解する、3)実習・演習、「病理学各論実習」、「基本的臨床技能実習」は目前に迫った臨床実習で直面する内容が多く含まれており、理解を深めて実践できるようにすることであった。学習上の注意点として、ICMの期間が短いことから、その内容は学修に必須の項目が中心となる。積極的に全ての講義に出席すること。自らの理解度に合わせて参考書など

を用いて学習することであった。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」、「呼吸器」、「消化管」、「肝・胆・膵」、「腎・泌尿器」、「生殖・産婦人科」、「血液・造血器」、「内分泌・代謝・栄養」、「リウマチ・膠原病」、「神経」、「小児医学」、「画像診断学」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」にて行われた。

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年度および2021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。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。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が大きかったようだ。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。しかしながら、今回の事態で、2020年度に引き続き2021年度もブラッシュアップされた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。

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。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学を進めて貰えば良いのであるが、かえって学べべき資料が全体的に膨大と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年度に引き続き2021年度のCBTも良好な成績となった。総じて学生の対応能力の高さが今回も際立った。

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年度から続いた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、皆様のご協力と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ます。

#### 1. コース名：臨床医学Ⅱ

#### 2. コース責任者：横尾 隆

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

臨床実習については、2021年8月27日（金）に白衣授与式が行われ、学生代表による宣誓の後、井田博幸附属病院長、横尾 隆副教学委員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グループに分かれ、新型コロナウイルス感染症の状況により、期間や実習形態を科ごとに調整しながら本院・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、新型コロナウイルス感染症対策のため、前年度に引き続き、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や演習がeラーニングやWeb会議システムを使用したオンラインでの実施となった。

「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-ポートフォリオと各科の評価表に基づいて随時行った。各科の評価がF判定の場合は不合格となるが、D判定を受けた学生には、その時点で形成的評価として個別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、全ての講義や演習がeラーニングやWeb会議システムを使用したオンラインでの実施となったため、講義毎に課題を設け、期限内にeラーニングへ提出することで出欠とし、課題の提出状況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（2022年1月5日（水））、後期試験（2022年7月実施予定）の成績ならびに実習評価によって行った。実習でD評価のついた学生は総合試験後期終了後、形成的評価としてのOSCEを行い、コース臨床医学Ⅲへの技能と心構えを確認した。

1. コース名：臨床医学Ⅲ
2. コース責任者：横尾 隆
3. コースの教育活動の概要：コース臨床医学Ⅲ

は、診療参加型臨床実習（クリニカルクラークシップ）であり、2016年度から開始された新たなコースである。本コースで行う診療参加型臨床実習とは、学生が診療チームに参加し、その一員として診療業務を分担し、実臨床を通して医療現場で必要とされる知識・技能を自主的に学ぶ実習形態であり、活きた診療技能と医療者に相応しい態度を修得することを目的としている。また、多様な医療現場を経験することによって、個々の患者の診療のみならず、将来、医師として社会的貢献をする見識とプロフェッショナルリズムを育成する。実習は主として、第一線の医療を担う附属病院ならびに関連病院で行い、指導にあたる医師（研修医を含む）は診療業務のうち、医行為水準上許された役割を学生の能力に応じて分担させる。学生は教科書の知識だけでなく、実際の診療の中で求められる知識・技能を主体的に学習する態度が必須である。一方、本コースの選択科では学生の希望に応じ、海外での実習を可能としている。海外実習では、提携校、非提携校を問わず、TOFEL、IELTSで一定以上のスコアを取得する英語能力を前提として、国際交流センターが開催する

認定審査を経ることを条件としている。

2021年7月2日（金）、8月27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の感染状況を踏まえ、学生へ臨床現場の状況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かを繰り返し説明した上で、2021年8月30日（月）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。

4. コースの教育活動の「点検・評価・改善」：2021年12月20日（月）にクリニカルクラークシップ中間報告会を対面形式にて行い、臨床実習の進捗状況を確認した。新型コロナウイルス感染症の影響はあるものの、現場での指導により大きな問題はなく概ね通常通りの臨床実習が行うことができた。また感染状況により、一部の実習施設や実習診療科の現場の判断で一時的に実習停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うこと、eラーニングやZoom等を用いた遠隔形式の実習への移行することにより、滞りなく実習継続ができた。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。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、2021年11月29日（月）にZoomを用いて行った。対面での親睦は図れなかった日頃の苦勞、問題点について一定の抽出ができたため、今後も継続する方針となった。本年度、Post-CC OSCEにおいて、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），北 素子（オブザーバー）

学生委員会：委員長 小谷野康子（学生部長），内田 満（保健担当），細坂康子，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（女子 60 名）が入学した。2021 年 4 月 8 日（木），2 号館講堂において入学式が開催された。昨年度は COVID-19 の流行により開催できなかったが，今年度は参列者を入学生と一部の大学関係者のみに制限し感染防止対策を講じながら実施された。オリエンテーションは，密にならないよう大講堂や 220 講義室，臨床講堂などを使用し，感染対策を徹底して実施された。例年実施されているシンポジウムはオンデマンドで実施した。1 年生の救急蘇生実習は，2021 年 4 月 14 日（水）に医学科と共修で感染予防を徹底して，体育館，大講堂，講義室等 4 ヶ所に分散して実施した。

### 3. 2021 年度の看護学科在学生（2021 年 4 月 1 日）

1 年生：62 名，2 年生：58 名，3 年生：60 名，4 年生：59 名

### 4. 2021 年度カリキュラムの概要

すでに昨年度に完成年度を迎えた「2017 年度新カリキュラム」に今年度から「応用看護論Ⅰ」（基礎看護学：生涯キャリアコース），「応用看護論Ⅱ」（小児看護学：新生児・乳幼児看護論コース，成人看護学：緩和ケア論）が始まった。

1 年次は必修科目である「医療基礎科目」4 単位，「教養教育科目」から必修科目と選択科目の計 15 単位，「看護専門基礎科目」5 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 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 41 名，保健師教育課程を 19 名が履修した。4 年次前期の臨地実習は感染予防を徹底しつつ可能な範囲でお昼を挟んで 1 日の実習を行った。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，「メンバーシップ・リーダーシップ論Ⅱ」1 単位，「看護専門科目」の選択科目 2 単位以上を履修した。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

例年，「生活過程援助実習」の前に保護者も参列して式典を行ってきたが，感染状況が厳しく急遽，オンラインでの開催となった。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 58 名が「誓いの言葉」を述べた。



#### 6. 学生・教学委員・学生委員・カリキュラム委員合同FD・SD懇談会

2021年10月13日(水)16:30からオンラインで学生生活に関するFD・SD懇談会を開催した。関係委員の他、1年生10名、2年生5名、3年生8名、4年生5名が参加し、各学年からの要望に対して口頭で回答した。その後、さらに教学委員会で審議し、回答をまとめ各学年ごとに回答書を掲示した。

#### 7. 拡大カリキュラム情報交換会

2021年12月23日(木)、カリキュラム委員会・FDSD委員会共催で「拡大カリキュラム情報交換会」を実施した。内容は、第一部:2022年度カリキュラム改定について、学生カリキュラム委員会からの報告、カリキュラムについての意見交換、第二部:看護学実習の在り方、最近の医療現場の変化と看護について意見交換を実施した。

#### 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

昨年から継続して教育センター、ICTワーキングと連携してMoodleを活用しe-ラーニング授業が開始できるよう整備した。e-ラーニングおよびZoomを活用した遠隔授業と対面授業を併用した。学生にはカラムへの週単位でe-ラーニング、Zoom、対面等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。

#### 9. 保健師・看護師国家試験

看護師は、全国模擬試験を計4回実施した。加えて必修模擬試験を2021年9月に実施した。保健師模擬試験は、計3回実施した。

第111回看護師国会試験には、60名(既卒1名含む)が合格(合格率100%)、第108回保健師国家試験は22名が合格(合格率100%)であった。

## 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。

2021年11月に大学院学則上の目的・使命を改定し、更に医学系専攻の目的を2022年2月に策定した。医学系専攻は、「本学大学院の目的・使命に基づいた臨床医学、基礎医学、社会医学における優れた研究者の養成を主眼とし、自立して研究活動を行うために必要な高度の医学的力量と医学研究者として必要な人間の力量、それに加えて医学の研究・教育・社会貢献に求められる多様な指導力を身に付け、その基礎となる豊かな学識を深める」ことを目的とした。

### 1. 2021年度入学選抜および入学生

#### 1) 入学試験

##### 第1次募集

出願期間：2020年9月28日(月)～10月31日(土)

試験日：2020年11月14日(土)に外国語(英語)、小論文、面接が行われた。

応募者27名・受験者27名・合格者27名・入学者27名

##### 第2次募集

出願期間：2020年12月14日(月)～2021年1月9日(土)

試験日：2021年1月23日(土)に外国語(英語)、小論文、面接が行われた。

応募者9名・受験者9名・合格者9名・入学者9名

#### 2) 入学生および派遣科

2021年度の入学者は36名(内、社会人12名、MD-PhDコース1名)となった。また、在籍者数(1～4年)は157名となった。2021年度新入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) 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」(代表：筑波大学)に加わり、がん研究者の人材養成を推進するため、

2018年度より、(1)がんゲノム医療人養成、(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、2021年度は計15名の大学院生が新規受講登録をした。

### 2. 2021年度の主な行事・カリキュラム

1) 2021年度大学院の入学式は2021年4月2日(金)に行われ、その後約4ヶ月にわたり共通カリキュラム必修科目が実施され、選択科目も翌年2022年1月15日(土)まで実施された。新型コロナウイルス感染症流行の影響により、講義形式の科目は原則遠隔授業とし、演習・実習等は可能な限り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(e-ラーニング, Zoom)
- ・大学院特別講義(Zoom)
- ・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(e-ラーニング)
- ・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) 2021年7月16日(金)にオンライン(Zoom)で、学内講師による大学院特別講義を開催した。(表2)

4) 2021年7月16日(金)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37名、教員26名が参加した。

5) 大学院生研究発表会が2021年11月13日(土)と2021年12月18日(土)の計2回、オンライン(Zoom)で開催された。第1回に5名、第2回に13名の計18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2022年1月14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. 2021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46名、ティーチング・アシスタント31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38名と雇用契約を結んだ。

3) 研究科教員の新規任用(新任講座担当教授を除く)

久保健一郎教授: 授業細目「神経解剖学」(2021年6月1日付)

小林 博司教授: 授業細目「遺伝子治療学」(2021年7月1日付)

横山啓太郎教授: 授業細目「健康科学」(2021年8月1日付)

村橋 睦了教授: 授業細目「細胞・分子治療学」(2022年2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、新規申請2名、継続申請1名を採択した。

5) 2021年度における学位取得者は、大学院修了による39名、論文提出による44名の計83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67回)試験は2021年5月22日(土)に行い、出願者36名、受験者35名、合格者28名であった。第2回(通算68回)試験は2021年10月30日(土)に行い、出願者39名、受

験者38名、合格者31名であった。

7) 東京慈恵会医科大学学外共同研究費補助として、7件を採択した。(表3)

8) 東京慈恵会医科大学同窓会振興資金による海外派遣助成について、新型コロナウイルス感染症流行による渡航制限の影響により、申請者がいないため推薦者無しとした。

10) 東京慈恵会医科大学大学院研究助成金を16名に交付した。(表4)

11) 東京慈恵会医科大学医学研究科研究推進費について、2021年度は継続2件、新規4件の申請があり、このうち継続2件、新規2件、計4件を採択した。(表5)

12) 東京慈恵会医科大学萌芽的共同研究推進費について、2021年度は応募があった15件のうち5件を採択した。(表6)

13) 第7回東京慈恵会医科大学伊達会賞受賞者を2020年度学位取得者から3名選出した。(表7)

14) 2021年度の学位審査は、新型コロナウイルス感染症流行のため、2020度に引き続き多くの公開学位審査会をオンライン(Zoom)にて実施した。

15) 2021年度は6名の国立がん研究センターの連携大学院生が課程を修了(学位取得)した。また、国立がん研究センターの連携大学院教授の学位論文審査委員会審査委員への任用も行われた。なお、2021年4月30日付で連携大学院教授1名が退職となった。

16) 2021年度より国立精神・神経医療研究センターと連携大学院制度を開始し、2021年4月1日付で5名の連携大学院教授および1名の連携大学院准教授を任用した。さらに、2021年7月1日付で連携大学院教授1名を任用した。また、連携大学院准教授の学位論文審査委員会審査委員への任用も行われた。2021年10月1日(金)には合同シンポジウムをオンラインで開催した。

17) 大学院医学研究科に新たに認定遺伝カウンセラー養成のための医科学専攻修士課程(2年課程)を設置すべく、2022年3月17日付で文部科学省に設置認可申請書を提出した。尚、入学定員は2名、収容定員は4名であり、2023年4月1日の開設を予定している。

## カリキュラムの変遷と現状

表1 新入生名簿

	氏名	派遣科	再派遣科	
1	岩楯 響子	法医学	内科学講座（腎臓・高血圧内科）	
2	イマン サイエ ディ ガベリ アベデラチフ	肝病態制御学		社会人
3	山内 浩文	腫瘍・血液学	国立がん研究センター研究所がん RNA ユニット	
4	大野 隆行	糖尿病・内分泌内科学		
5	松林 沙知	呼吸器内科学	公益財団法人がん研究会がん研究所病理部	社会人
6	五十嵐寛子	分子診断・治療学		社会人
7	辻本 裕紀	糖尿病・内分泌内科学		
8	西田ひかる	小児科学		
9	今川 記恵	耳鼻咽喉科学	環境保健医学	社会人
10	金久保祐介	地域医療プライマリケア医学		社会人
11	安武 れい	循環器内科学		
12	菅野 哲也	地域医療プライマリケア医学		社会人
13	岡久 将暢	包括がん医学		社会人
14	北村 直也	産婦人科学		
15	細谷 聡史	産婦人科学	国立成育医療研究センター再生医療センター	
16	五十嵐陽介	肝胆膵外科学	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科医歯学専攻分子腫瘍医学分野	
17	新村 一	耳鼻咽喉科学	再生医学	
18	小笠原律子	分子疫学		MD-PhD コース
19	浅原 有揮	脳神経内科学	東京都健康長寿医療センター	
20	加藤 一彦	腎臓内科学	分子疫学	
21	石本 詩子	消化器内科学	国立がん研究センター研究所病理解析教室	
22	谷本 泉	包括がん医学		社会人
23	重盛林太郎	呼吸器、乳腺・内分泌外科学		
24	小坂鎮太郎	地域医療プライマリケア医学		社会人
25	上井 美里	産婦人科学		
26	佐野 圭	眼科学	東海大学医学部基盤診療学系衛生学公衆衛生学	
27	林 友則	筋生理学		
28	大樂 勝司	消化管外科学	九州大学病院別府病院外科	
29	山口 曜	包括がん医学		社会人
30	竹下宏太郎	包括がん医学		社会人
31	月原 秀	消化管外科学	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科医歯学専攻分子腫瘍医学分野	
32	長嶋 大輔	分子腫瘍学		社会人
33	並河 健	人体・実験病理学		社会人
34	外園 晶子	眼科学	東京都医学総合研究所視覚病態プロジェクト	
35	般若 祥人	消化管外科学	生化学・病態医化学	
36	名波 勇人	包括がん医学		社会人



カリキュラムの変遷と現状

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	Zoomによる遠隔授業	佐村 修 教授
特別講義Ⅱ	Zoomによる遠隔授業	斎藤 充 教授
特別講義Ⅲ	Zoomによる遠隔授業	池上 徹 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	細菌学講座	金城 雄樹 教授	生体防御学に関する研究の発表会（第32回日本生体防御学会学術総会）	40万円
2	腎臓・高血圧内科	横尾 隆 教授	日本異種移植研究会	40万円
3	心臓外科学講座	國原 孝 教授	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	40万円
4	形成外科学講座	二ノ宮邦稔 教授	有限要素解析を用いた顔面骨骨折の治療戦略	40万円
5	臨床検査医学講座	中田 浩二 教授	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	40万円
6	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	40万円
7	細胞生理学講座	南沢 享 教授	筋肉の構造と機能の調節機構を科学する	40万円

表4 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	1	小笠原律子	分子疫学		臍帯血を用いた制御性T細胞の食物アレルギー抑制作用の検討
2	2	松井 賢治	腎臓内科学		バイオチューブによる新規尿路排泄システムの確立
3	2	高野 靖大	消化管外科学	生化学・病態医化学	大腸癌におけるDYRK2の機能解析
4	2	白石 朋敬	脳神経内科学		パーキンソン病における遺伝子多型の検討
5	3	神岡 洋	消化器内科学	生化学・病態医化学	肝癌におけるDYRK2の機能解析
6	3	角皆 季樹	小児科学	遺伝子治療学	受容体介在性トランスサイトosisを利用したGM1ガングリオシドosisの造血幹細胞を標的とした遺伝子治療法の開発
7	3	有村 聡士	循環器外科学		弁形成術後の遠隔成績向上を目指した大動脈二尖弁の応力・拍動流下解析
8	3	川邊万佑子	腎臓内科学	分子疫学	血清ACE2は透析患者の感染症関連入院と関連する
9	3	高橋 弘武	循環器内科学		甲状腺関連ホルモンと心機能およびナトリウム利尿ペプチドに関する探索的研究
10	3	山田 理沙	精神医学		ギャンブル障害に合併する精神疾患に関する調査研究
11	3	松井 基浩	分子疫学		シスプラチン関連腎障害の予防を意図したマグネシウム補充療法のランダム化第Ⅱ相臨床試験
12	3	丸本 裕和	腎臓内科学		地域一般住民の剖検例における腎硬化症に関連する組織病理学的変化に対する危険因子の検討
13	3	畑中彩恵子	腎臓内科学	日本医科大学解析人体病理学	腎炎モデル動物に対するFROUNT阻害薬の有用性について
14	3	下田由季子	包括がん医学		PD-L1陰性非小細胞肺癌における抗PD-1抗体の治療効果予測因子の検討

カリキュラムの変遷と現状

15	3	菊地 亮	人体・実験病理学		造血幹細胞移植後発生する悪性腫瘍の由来に関する検討
16	3	日向 佑樹	地域医療プライマリケア医学		在宅医療導入後の日常生活動作の変化についての検討

表5 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	金城 雄樹	細菌学	腸管を起点とする播種性感染症の発症機構の解明	1 / 2 年目	3,000	3,000
2	南沢 享	細胞生理学	心血管ミトコンドリアのストレス受容・応答機構の解明	1 / 2 年目	3,000	3,000

(継続申請)

	申請者	授業細目名	研究課題	年次計画	申請額／千円	採択額／千円
1	岡本 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	2 / 2 年目	3,000	3,000
2	吉田 清嗣	生化学・病態医化学	新規絨毛病原因遺伝子 DYRK2 の機能解析	2 / 2 年目	3,000	3,000

表6 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			
吉田 彩舟	生化学講座	外科学講座 (肝胆膵外科) 外科学講座 (呼吸器外科) 基盤研究施設	がん細胞における「細胞の毛：一次繊毛」の生物学的意義の探索	2,000
吉永 怜史	解剖学講座	精神医学講座	患者死後脳の網羅的遺伝子発現解析とマウス発生学の融合アプローチによる精神疾患病態解明	2,000
小関 宏和	脳神経外科学講座	ウイルス学講座	慢性的精神ストレスとくも膜下出血の関連性の検討	2,000
斎藤 充	整形外科学講座	細菌学講座	人工関節感染症における感染メカニズムの解明	2,000
大石 公彦	小児科学講座	再生医学研究部	シトリン欠損症 iPS 細胞モデルを用いた核酸医薬による新規治療法の確立	2,000

表7 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
占部 文彦	乙3315号	2020年9月23日	miR-26a regulates extracellular vesicle secretion from prostate cancer cells via targeting SHC4, PFDN4, and CHORDC1. (miR-26 は前立腺癌におけるエクソソームの分泌を SHC4, PFDN4 および CHORDC1 を標的することで制御している)	Science Advances

カリキュラムの変遷と現状

西村 尚	甲1146号	2020年10月28日	<p>Cancer neovasculature-targeted near-infrared photoimmunotherapy (NIR-PIT) for gastric cancer: different mechanisms of phototoxicity compared to cell membrane-targeted NIR-PIT.                  (胃癌に対する腫瘍血管新生を標的とした近赤外光免疫療法 (NIR-PIT): 細胞膜を標的とした NIR-PIT とは異なるメカニズム)</p>	Gastric Cancer
互 健二	甲1149号	2020年12月9日	<p>High-contrast in vivo imaging of tau pathologies in Alzheimer's and non-Alzheimer's disease tauopathies.                  (アルツハイマー・非アルツハイマー型タウオパチーに伴うタウ病変の生体内における高感度イメージング)</p>	Neuron

# 大学院医学研究科看護学専攻

専攻長 佐藤 紀子

## 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おり、2022年度は小児看護学領域の申請を目指している。

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

基盤創出看護学領域・先進治療看護学領域・予防推進看護学領域・地域包括看護学領域がある。

## 2. 2021年度入学生

博士前期課程の2021年度入学者は8名である。領域別入学者は、がん看護学3名、基盤創出看護2名、母子健康看護学1名、地域連携保健学2名である。

博士後期課程の2021年度入学者は2名である。領域別入学者は、基盤創出看護学領域2名である。

在籍者数は、博士前期課程23名、博士後期課程7名で、合計30名となった。

## 3. 2022年度入学選抜および入学生

入学説明会を2021年7月6日（火）に実施し、

参加者は19名であった。入学試験出願期間は2021年7月22日（木）から8月23日（月）で、博士後期課程の二次募集は2021年11月24日（水）から12月23日（木）であった。出願資格認定試験は2021年9月5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、2021年9月12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、二次募集を行ったが応募者がおらず実施しなかった。

## 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7月31日（土）、2022年1月15日（土）に開催し、博士前期課程の学生合計9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2022年度公募に応募し、審議の結果9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開催し、2021年7月31日（土）、11月25日（木）には1年次1名、2022年1月14日（金）は1年次2名、3年次1名が発表した。また、2022年1月14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2名、3年次2名の学生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2022年度公募に応募し、審議の結果交付を決定した。（表2）

## 5. 2021年度修了生

修士論文発表会を2022年2月19日（土）に開催し、博士前期課程学生10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2022年3月5日（土）に提出され、10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

2021年7月24日（土）にWeb形式（Zoom）にて「回復期リハビリテーション病棟におけるEBP（Evidence-Based Practice）、実装研究の実際」を

カリキュラムの変遷と現状

テーマに、酒井郁子先生（千葉大学大学院看護学研究院先端実践看護学研究部門高度実践看護学講座教授、附属専門職連携教育研究センター長、医学部附属病院総合医療教育研修副センター長）を招聘し講演会を実施した。看護学科教員と大学院学生を含む48名が受講した。

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
田中 星	先進治療看護学	ホルモン療法を受ける閉経前乳がん患者の身体症状と心理
永瀬 亜樹	先進治療看護学	経口抗がん薬治療中の外来患者の自己効力感とその関連要因
守本 実由	先進治療看護学	2次治療のがん薬物療法を受けるがん患者の Sense of Coherence（首尾一貫感覚）と不確かさとの関連
永井 香織	基盤創出看護学	特定機能病院のキャリア初期の看護師の首尾一貫感覚、職務満足と就業継続意思の関連
類家由梨奈	基盤創出看護学	関東ブロックの過疎市町村に勤務する保健師の就業継続につながっている経験とその意味
小平 智美	母子健康看護学	アドバンス助産師が行う無痛分娩における助産ケア
赤間 美穂	地域連携保健学	慢性腎臓病を有する軽度から中等度認知症高齢者の透析療法選択にかかわる意思決定支援における透析看護認定看護師の実践
新野莉沙子	地域連携保健学	高齢慢性腎臓病患者の透析導入準備期から移行期までの透析の管理における困難と対処
細貝 知世	地域連携保健学	都市部において、在宅療養生活の継続を希望する独居の認知症高齢者を支える、離れて暮らす家族の関わりのプロセス～困難や負担を克服し、療養生活の継続を可能としていた介護の過程～

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
榊 由里	先進治療看護学	非公開

表3 2021年度修了生

氏名	専攻分野※	研究テーマ
内海 玲	成人看護学	集中治療室と一般病棟の看護師が認識する集中治療後症候群の予防に対する看護実践の重要度と実践度の実態
田中 章敬	成人看護学	ICUにおける術後疼痛に対する熟練看護師の看護実践
内田 美穂	先進治療看護学	救急・集中治療患者の終末期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	急性重症患者の終末期治療に対して救急・集中治療領域の看護師が行う家族への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された急性重症患者の全人的苦痛に対する専門看護師が行う高度実践看護
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
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－普遍的な音の抽出とケアに関わる専門職による評価から－
佐藤 智子	基盤創出看護学	初めて看護過程を展開する実習における学生の「驚き」に対する教員のかかわり
小川夏渚子	地域連携保健学	外国出生結核患者が治療完遂に至るまでの療養生活における保健師の支援プロセス
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訪問看護師の意思決定支援

※専攻分野名は入学時のもの

## 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
教 授：久保健一郎	神経解剖学，神経発生学
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. 先天性後肢運動失調マウスの C57BL/6J 系へのコンジェニック化

我々の研究グループで開発し、系統維持している先天性後肢運動失調マウスは元がクローズドコロニーの ICR であり、遺伝子に変異が多く、運動失調発症に関連した遺伝子を特定することができなかった。そこで、運動失調発症の責任遺伝子座を特定するために、近交系である C57BL/6J 系統にコンジェニック化を行うべく、交配を繰り返してきた。表現型が正常な雄を ICR のヘテロ雌と交配させ、その仔に発症個体が確認されることで、その雄をヘテロと確定し、次いで、その雄を C57BL/6J 系統の雌と交配させて雄の仔を得る、その雄の仔に対して、同様の手段でヘテロ確定するという手順を繰り返し、最終的に、C57BL/6J 系統に 17 回交配を繰り返した第 17 代目のヘテロ雄を得ることができた。このヘテロ雄と同世代のヘテロ雌の交配、あるいはその仔らの交配で得られた運動失調マウスを観察したところ、運動失調の発症は生後 30 日前後と元の ICR 系よりも遅れていた。初発症状には違いが無いが、症状の進行は早いようであり、特に雌の発症マウスは ICR 系の運動失調マウスよりも短命のようであった。組織学的には、これまでと同様に、小脳核周囲の髄質を走る神経線維の空胞変性、三叉神経および三叉神経節の空胞変性であり、変性の度合いは ICR 系よりも進行しているようであった。

本系統の運動失調マウスは、後継研究者不在のため、国立研究開発法人医薬基盤・健康・影響研究所疾患モデル小動物研究室の実験動物研究資源バンクに寄託した。原因遺伝子名をかつては hak と称していたが、既に登録がなされていたため、新たに hakid (ICR) および hakid (B6J) として登録した。

## II. 大脳皮質の正常発生の分子細胞機構

正常の発生過程において、大脳皮質で新たに生まれた細胞をラベルする効率的な方法としてフラッシュタグ法を最適化し、それをを用いて新たに得られた神経細胞移動の領域さについて論文報告を行った (Yoshinaga S, et al. iScience)。大脳皮質の形成過程で細胞構築の変化が生じる際には、連鎖的に細胞構築変化が生じる所見が得られ、その分子細胞機構について、学会発表および論文発表を行った (Yoshinaga S, et al. Neurosci Res)。大脳新皮質と海馬の神経細胞移動について比較してその違いを生じる分子細胞機構の解析を進めた。サブプレート (SP) ニューロンはその後生まれて移動してくるニューロンによって他動的に配置されると考えられてきたが、SP ニューロン自身が一部のシグナル伝達系を利用して配置を調整している可能性を解析している。

## III. 病態

独自に確立した胎児期虚血のモデルマウスの解析を進めた。これらの胎児期虚血を経験した動物には、生育後に認知機能障害が生じるが、認知機能の改善のための神経活動操作方法について、論文発表を行った (Hazra D, et al. Cereb Cortex)。

## IV. 統合失調症患者死後脳の解析

理化学研究所との共同研究として、福島府の精神疾患ブレインバンクから提供された統合失調症と正常対照者の死後脳組織について、Visium 法および GeoMX DSP 法を用いた空間的遺伝子発現解析と、単一細胞核網羅的遺伝子発現解析を進めた。



## V. 遺体を用いた研究

形成外科学講座の行っている手指の変形性関節症についての研究に参画した。解剖学講座に献体された遺体40肢のX線撮影を完了し、現在、各指の関節軟骨の状態を観察・評価中である。また、一部は組織切片標本を作製して観察・評価中である。

## VI. ポリプテルスの側線感丘形成に関与する神経堤細胞は背側経路を通る

ポリプテルスの側線感丘形成に関わる神経堤細胞について調べる目的で、*Ps* (*Polypterus senegalus*) *Sox10* 遺伝子の発現を調べた。その結果、受精後5日幼生において表皮下に弱い発現が観察された。続いて6日幼生では、ゼブラフィッシュで知られるような4本の初期幼生ストライプと一致した発現パターンが観察された。このとき頭部では脳神経において発現が観察された。つまり、*PsSox10* は背側経路を移動する神経堤細胞に発現すると考えられた。なお4本の初期幼生ストライプのうち外側ストライプは側線原基の位置と一致することから、この経路を通る *PsSox10* 遺伝子を発現する神経堤細胞群が側線感丘の形成に関与すると考えられた。今後はポリプテルスにおいてこの背側経路を移動する神経堤細胞群を阻止することで側線感丘形成の影響を調べる予定である。

## VII. 副甲状腺を可視化できるマウスの解析

副甲状腺の単一細胞トランスクリプトーム解析を行うために、副甲状腺を可視化できるマウス (*Gcm2-EGFP* マウス) を購入し、その解析を行った。8週齢のマウスを解剖し喉頭領域を取り出して観察した結果、副甲状腺がEGFPの蛍光を示し、その位置を確認することができた。またEGFP蛍光を頼りに副甲状腺を甲状腺から単離することも可能であった。数個体を解剖して調べると、異所性副甲状腺や片側のみの副甲状腺が多いことが明らかとなった。これが、*Gcm2-EGFP* マウス特有の表現型なのか、それとも正常でもこのように副甲状腺の異常が認められるのかは現在不明である。その他、副甲状腺と癒合するような形で胸腺様組織が存在する個体も認めた。これは副甲状腺と胸腺が共通の咽頭嚢原基に始まることに起因するが、それが分離せずに副甲状腺に胸腺組織が癒合するという表現型が一定の割合で認められることから、これに関しても、このマウスに起因する異常なのか、それとも正常でも一定の割合で認められるのかは不明である。これら異常な副甲状腺の存在も明らかになったが、

EGFP 蛍光の発光により胸腺融合型副甲状腺であるかを目視で判別できることもわかり、正常な副甲状腺のみを解析に選ぶこともこのマウスを用いれば簡単にできることが明らかとなった。現在は単離した副甲状腺細胞をいかに結合組織から剥離し、単一細胞にできるか条件検討を行っている。

## VIII. 種間の *Gcm2* の転写活性化能の違いの探索

昨年行った HEK293 細胞を用いたマウス、ゼブラフィッシュの *Gcm2* の転写活性化能解析により、両者の転写活性化能の違いを示す領域が TransActivating Domain (TAD) にあることを見出しており、今回その領域を特定する解析を行った。対象となる TAD 領域のどのアミノ酸が重要であるのかを確認するために、マウス、ゼブラフィッシュの *Gcm2* 領域の TAD について比較し、哺乳類から変更されているアミノ酸をいくつか選び出し、その中から3箇所のアミノ酸配列をそれぞれ別のアミノ酸に置換して、活性化能が変化するのか検証を行った。その結果、どのアミノ酸変異でもマウス *Gcm2* の活性化能は保たれており、活性化能に強く作用する TAD 中のアミノ酸領域は特定できなかった。現在は *Gcm2* の構造に変化を与える TAD 配列に着目して検討、解析を行っている。

## IX. Dextran sulfate sodium 腸炎誘発時における Tenascin C の動態と機能解析

潰瘍性大腸炎 (Ulcerative colitis; UC) は、大腸のびまん性非特異性炎症で、腸管粘膜バリア機能の破綻が病態の一因に挙げられている。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ことから、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。そこで我々は、細胞外マトリックスの Tenascin C (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た。今回、UC のモデルマウスとして頻用される Dextran sulfate sodium 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、および *in situ* hybridization で観察した。また、TNC や炎症性サイトカインである TNF- $\alpha$ 、IL-6 mRNA を測定した。その結果、正常大腸粘膜において、TNC はタンパクおよび mRNA とともに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拡大していった。また、TNC の発現増加に先行して IL-6 と TNF- $\alpha$  の

mRNA 発現レベルが上昇していた。これらより TNC は炎症性サイトカインによって誘導され、炎症に抑制的に機能していることが考えられた。そして、ヒト UC の検体において同様に TNC の発現分布を観察したところ、炎症部位に一致して TNC の発現が亢進していた。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。

## X. 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。我々はこれまで、原始条鰭類魚類であるポリプテルスにおいて、Gcm1 遺伝子が外鰓表面と卵黄囊の表皮下に点在する大きな液胞状の構造を有する細胞で発現することを見出し、この発現パターンより Gcm1 発現細胞が体内のミネラルバランスを維持している塩類細胞であることを予測した。そこで 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を行い細胞の機能の同定を試みた。その結果、この Gcm1 発現細胞は塩類細胞の各マーカータンパク質を共発現しておらず、Gcm1 発現細胞がイオン調節以外の機能担うことが推測された。一方で、胚期において Gcm1 発現細胞は増殖細胞核抗原 PCNA を強く発現しており、Gcm1 発現細胞が鰓や卵黄囊の表皮における細胞増殖や成長因子の分泌を促していることが可能性として考えられた。

## XI. ゼブラフィッシュの運動器形態・機能の解析

熱帯産の小型魚類であるゼブラフィッシュをモデル動物として、運動器系（筋骨格系）の形態と機能を理解するためには、関節の構造・運動機能評価をすることが方策の一つと考えられるが、魚類の関節は形態学的知見に乏しい。本年度は運動器官（鰭）における関節に着目し、関節面立体構造解析と免疫組織化学染色解析によって形態観察を行った。アリザリンレッド染色を施した透明骨格標本を用いて、共焦点レーザー顕微鏡による関節面立体再構築を行ったところ、ヒト四肢関節と同一分類可能な特徴的形態を成魚期のゼブラフィッシュ鰭骨格内に見出し、この関節面はアルシアンブルー染色陰性・II 型コラーゲン陽性であった。今後は関節面形態の形

成過程を経時観察するとともに、分子レベルでの相同性について探索する。また運動機能を多角的に評価するために、Python ベースの機械学習 (YOLOv5・DeepLabCut) のためのプログラムを準備した。

## 「点検・評価・改善」

### 1. 講座運営について

2021 年 4 月 1 日付で久保健一郎教授と吉永怜史助教が慶應義塾大学医学部解剖学教室から着任した。久保と吉永は共に神経解剖学と神経発生学を専門とし、解剖学講座内に新たに神経解剖学の研究グループを形成した。

### 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・造血管系」、「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 7 名を受け入れて実習を行った。今年度よりコース医学総論のユニット「医学研究」を履修した学生は、医学科 1 年生 1 名、2 年生 3 名、3 年生 1 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、本学耳鼻咽喉科学講座、脳神経外科学講座、麻酔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 3 報を発表した。今後も、原著論文および国内外の学会で研究成果を発表し、学内外から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) Yoshinaga S, Shin M, Kitazawa A, Ishii K, Tanuma M, Kasai A, Hashimoto H, Kubo K, Nakajima K. Comprehensive characterization of migration profiles of murine cerebral cortical neurons during development using FlashTag labeling. *iScience* 2021 ; 24(4) : 102277.
- 2) Hazra D, Yoshinaga S, Yoshida K, Takata N, Tanaka K, Kubo K, Nakajima K. Rhythmic activation of excitatory neurons in the mouse frontal cortex improves the prefrontal cortex-mediated cognitive function. *Cerebral Cortex* 2022 Feb 6. [Epub ahead of print]
- 3) Yoshinaga S, Honda T, Kubo K, Nakajima K. Dab1-deficient deep layer neurons prevent Dab1-deficient superficial layer neurons from entering the cortical plate. *Neurosci Res* 2022 ; 180 : 23-35. Epub 2022 Mar 29.
- 6) 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.
- 7) 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.
- 8) 矢野十織. 魚類の鰭に見いだされた微小形態「鰭節間関節」の構造と機能. 科学研究費助成事業・基盤研究 (C). 2020~2024 年度.
- 9) 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テルスの胚に探す. 科学研究費助成事業・基盤研究 (C). 2020~2022 年度.
- 10) 吉永怜史. 死後脳空間的遺伝子発現解析に基づく動物モデル作成による精神疾患病態解明. 先進医薬研究振興財団・精神薬療分野：若手研究者助成金. 2021~2022 年度.

## VII. 賞

- 1) 久保健一郎. 医学教育貢献賞. 慶應義塾大学医学部. 2021 年 6 月.

## II. 総説

- 1) 久保健一郎. 【ブレインバンク／死後脳研究】空間的遺伝子発現解析を用いた精神・神経疾患研究の展望. *日生物精医学会誌* 2021 ; 32(4) : 196-9.

## IV. 著書

- 1) 久保健一郎. 第VI章：対象を理解するための考え方 1. 生物学的側面から理解する - 脳の構造・機能. 萱間真美, 稲垣 中編. *看護学テキスト nice : 精神看護学II : 地域・臨床で活かすケア*. 改訂第3版. 東京：南江堂, 2022. p.34-43.

## 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) 久保健一郎. 死後脳組織を用いた解析による精神神経疾患の病態メカニズムの解明. 科学研究費助成事業・基盤研究 (B). 2021~2025 年度.
- 3) 久保健一郎. 発生・発達早期の環境要因が障害・疾患発症に結びつくメカニズムに関する研究開発. AMED・革新的先端研究開発支援事業 (PRIME). 2019~2022 年度.
- 4) 久保健一郎. 生命科学と情報学の融合研究による精神疾患の病態解明. 上原記念生命科学財団・研究助成金. 2021 年度.
- 5) 重谷安代. 硬骨魚の側線鱗形成における神経提細胞の関与. 科学研究費助成事業・基盤研究 (C). 2018~2021 年度.

## VIII. その他

- 1) 久保健一郎. (特別講演) 精神疾患研究におけるブレインバンクの大切さについて. 福島ブレインバンク賛助会総会. オンライン開催. 5 月.
- 2) 久保健一郎. (特別講演) 大脳皮質の細胞構築に注目した精神疾患の基礎研究. 第 39 回山梨神経科学研究会. オンライン開催. 6 月.
- 3) 重谷安代, 立花利公, 岡部正隆. (ポスター) ポリプテルス側線感丘後方移動時の基底膜の変化と感丘形成. 第 92 回日本動物学会オンライン米子大会. オンライン. 9 月.
- 4) 吉永怜史, 石井一裕, 岡本麻友美, 宮田卓樹, 仲嶋一範, 久保健一郎. (ポスター) 哺乳類大脳皮質発生において, サブプレートニューロンが整然と配置されるメカニズム. 第 64 回日本神経化学学会大会. オンライン開催. 9 月.
- 5) 重谷安代, 立花利公, 岡部正隆. (ポスター) 古代魚の側線感丘後方移動時の基底膜の再編成と感丘形成. 第 44 回日本分子生物学会年会. 横浜. 12 月.
- 6) 岡部正隆. (企画シンポジウム 10 : 異分野融合による形態進化学の新たな展開) 鰐から副甲状腺へ. 第 127 回日本解剖学会総会・全国学術集会. 全面 Web 方式. 3 月.
- 7) 庄野孝範, 岡部正隆. (ポスター) 哺乳類の胎盤の進化的起源を明らかにするための原始的条鰭類ポリプテルスを用いた Gcm1 遺伝子発現パターンの解析. 第 127 回日本解剖学会総会・全国学術集会. 全面 Web 方式. 3 月.

- 8) 吉永怜史, 本田岳夫, 久保健一郎, 仲嶋一範. (ポスター) 哺乳類大脳皮質表層ニューロン移動途中における Dab1 の機能. 第 127 回日本解剖学会総会・全国学術集会. 全面 Web 方式, 3 月.

## 分子生理学講座

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

## 教育・研究概要

## I. ハイスピードカメラによるサルコメア動態解析

骨格筋パフォーマンスの規程因子となる粘弾性特性の変化は筋肉の「こり」などの病態との関連も含めてマクロスコピックな研究は行われてきたが、ミクロスコピックな観点からはあまり調べられていない。一方で生物物理学領域では、筋収縮タンパク間の相互作用キネティクスを明らかにする目的で骨格筋線維の粘弾性測定が行われてきた。生物物理学領域での筋線維の粘弾性に関する先行研究では、筋線維の長さを振動させることによる長さ変化と張力変化の関係性から、クロスブリッジの結合解離に由来する粘弾性変化を考察している。しかし、生体内では骨格筋線維は筋周膜に包まれた筋線維束として機能しているため、筋周膜の粘弾性がどのように骨格筋のパフォーマンスに影響しているかも考える必要がある。そこで本研究では筋線維束を標本として用い、筋線維束内を伝搬する波の速度と硬さとの関係を求めることにより周波数依存的な粘弾性特性を明らかにすることを目的とした。クロスブリッジの結合状態の変化が筋線維束の中のサルコメア間を伝わる波の伝播速度や振幅の減衰に与える影響を明らかにすることは、臨床場面における筋エラストグラフィによる粘弾性評価の解釈やそれを元にした運動処方に応用できると考えられる。本年度は、弛緩状態での筋線維束に微小長さ変化を瞬時に与えた際のサルコメア長変化を位相差顕微鏡とハイスピードカメラを用いて計測し、長さ変化がサルコメア間を伝搬する動態を調べた。

ウサギ腸腰筋のスキンドファイバー束の片側をピエゾアクチュエータに固定し、もう一方を張力トランスデューサに固定し弛緩液に浸漬した。ピエゾアクチュエータにより、スキンドファイバーを2msec以内に瞬時に20 $\mu$ m 伸展し、直後からの画像と張力変化を記録した。得られた画像データから自作したプログラムを用いて明帯の位置を抽出し、サルコメ

ア長の変化を数値化することにより長さ変化が伝播する様子を解析した。

ピエゾアクチュエータによる伸展に伴い、筋線維束のサルコメア長はピエゾアクチュエータと同程度の速度で伸展されたのちに、1.5msec 周期で伸展と短縮を繰り返してやがて安定する減衰振動を示した。その際、ピエゾアクチュエータにより起こる伸展の振幅は、ピエゾアクチュエータから遠ざかるほど減少し、振幅の減少率とピエゾアクチュエータからの距離の間に正の相関関係を認めた。また、減衰振動の始まるタイミングはピエゾアクチュエータから遠ざかるほど遅延するよう見え、ピエゾアクチュエータにより筋線維束端に与えられた伸展刺激がサルコメアの粘弾性により緩衝されながら筋線維束内を伝播していく様子を観察できていると考えられる。したがって、本実験システムで筋線維束の粘弾性を評価できる可能性が強く示された。

## II. 悪性高熱症モデル動物による新規1型リアノジン受容体阻害薬の治療効果

骨格筋のCa<sup>2+</sup>放出チャネルである1型リアノジン受容体(RyR1)は、Ca<sup>2+</sup>誘発性Ca<sup>2+</sup>放出(Ca<sup>2+</sup>-induced Ca<sup>2+</sup> release: CICR)の特性を持つ。RYR1遺伝子の変異は、悪性高熱症(Malignant hyperthermia; MH)等の重篤な筋疾患を惹き起こすことが知られている。1960年代に開発されたダントロレンは、唯一承認されている治療薬である。しかし水溶性が非常に悪く、血中半減期も長いという欠点がある。最近、共同研究者の村山(順天堂大学)がオキソリン酸誘導体のRyR1阻害物質である6,7-(methylenedioxy)-1-octyl-4-quinolone-3-carboxylic acid(化合物1, Cpd1)を開発した。そこで、新規MHモデルマウス(R2509Cマウス)を用いて、Cpd1の治療効果を検証した。

最初にCpd1がR2509CマウスのMH発作を予防または治療できるかどうかを調べた。まず、予防効果について検証した。Cpd1(3mg/kgまたは10mg/kg)をイソフルラン麻酔の10分前に腹腔内投与した。3mg/kgの投与では体温上昇を防ぐことができず、6匹中1匹しか生存できなかったが、10mg/kg Cpd1投与では、体温上昇を防ぎ麻酔導入後90分において、全てのR2509Cマウスが生存した。次に麻酔に対するCpd1の治療効果について検証した。R2509Cマウスをイソフルランで麻酔し、体温が39 $^{\circ}$ Cに達した時点でCpd1をi.p.投与した。3mg/kgの投与では、投与10分後には直腸温を低下(-0.03 $\pm$ 0.81 $^{\circ}$ C)させたが、一部のマウスでは投与

30分後に再び体温が上昇し始め最終的には死亡した。10mg/kgの投与では、投与後60分で実験を終了するまで正常体温を維持した。この時のマウスの生存率は、3mg/kg群では60%、10mg/kg群では100%であった。最後に、Cpd1の腹腔内投与後の血中濃度を測定したところ、血中半減期は約10分と非常に速く、肝臓で速やかに代謝されることが明らかになった。MHは吸入麻酔により急激に発症するため、迅速な対応が必要であるが、一方では、症状の回復後は速やかな薬物の消失が求められる。我々が示した結果から、Cpd1はMHに対して優れた治療効果を示すとともに、ダントロレンの欠点を改善していることが明らかになった。

### Ⅲ. X線回折法による外眼筋線維の構造解析

外眼筋は四肢体幹筋に発現するあらゆるミオシン重鎖アイソフォームを有するとともに外眼筋特有のミオシンアイソフォームをもち、骨格筋の中で最高の短縮速度を実現している。この機能を裏打ちする構造的特徴を探るためにX線回折法による微細構造解析を行った。この際、構造的特徴を際立たせるために、ミオシン頭部のATP加水分解中間体の分布をより安定なものにシフトさせる2,3-ブタンジオンモノオキシム(BDM)を加えて観察を行った。ミオシン第一層線を解析したところ、外眼筋では速筋型が持つ超格子型のフィラメント配列ではなく、単純格子型のフィラメント配列を示す位置にサンプリングが見られた。また、ミオシンによるATP分解キネティクスを反映するフィラメント格子間隔は、BDMの添加により速筋でも外眼筋でも小さくなる傾向を示し、速筋と外眼筋では格子配列は異なるが、ATP分解キネティクスは類似していることが示唆された。

### Ⅳ. 低ATP濃度条件下での外眼筋線維の張力発揮特性

ミトコンドリア遺伝子の変異により惹起されるミトコンドリア病では、外眼筋が早期から傷害される。この理由については、外眼筋のミトコンドリア含有量や生化学的所見等からの研究が進められているが、未だ不明な点が多い。本研究では、外眼筋線維は低ATP濃度下でのカルシウム非依存性の張力発生を起しやすく、このためにATP消費が助長されることが外眼筋のミトコンドリア病における低ATPに対する耐性を低下させているという仮説に基づき、この仮説の前提となる、外眼筋線維の低ATP濃度領域でのカルシウム非依存性張力を調べた。実験にはウサギから摘出した外眼筋、腸腰筋、ヒラメ筋よ

り作成した外眼筋型、速筋型、遅筋型スキンドファイバーを用い、異なるMgATP濃度のカルシウム非含有人工細胞内液中で等尺性張力を測定した。MgATP濃度を減少させると、外眼筋型線維は速筋型線維と同程度のMgATP濃度で張力が発生したが、その閾値濃度は遅筋型線維より約10倍高かった。外眼筋線維のATP低下に対する感受性は予想に反して速筋型線維と同等だったが、遅筋型線維よりも高いことが示された。

## 「点検・評価・改善」

### 1. 教育

医学科2年コース基礎医学Ⅰのユニット「自然と生命の理」およびコース基礎医学Ⅱのユニット「感覚器」を主に担当した。

1) コース基礎医学Ⅰのユニット「自然と生命の理」講義では、各回ごとに提出する課題の内容に対して文章表現についての問題も含めて個別にフィードバックを行った。演習では、対面方式と同期型オンライン方式を併用し、予め配布した課題を各学生が予習をしてきた上で、グループディスカッションを行う方式を採用した。実習では対面方式と遠隔方式を併用し、教員が提示した生命現象に関わるテーマのもとで1名または2名のグループごとに学生自身が実験プロトコルを組み立てて実施した。対面方式と遠隔方式を併用したことで実習時間が分散したため、登校した学生と遠隔の学生の両者に対して丁寧な指導を行うことができたが、コロナ禍における実習室利用制限のために、実習時間を短縮せざるをえない班も生じた。来年度は事前に他ユニットとの調整を十分に行い、実習室を有効に利用できるように工夫すべきと考えられた。また、一部の実習テーマは国領校の自然科学実習におけるテーマと連続していることがわかったため、来年度は当該実習との垂直統合をより強化した内容とすべきと考えられた。

2) コース基礎医学Ⅱではユニット「感覚器系」を担当した。ユニット内での内容連携を強化するとともに、ユニット「神経系」などの関連ユニット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) ハイスピードカメラによるサルコメア動態解析  
今年度は1つの伸展速度のみで実験を行ったが、筋伸展速度を変えた際の計測を行い、初期伸展速度の違いが信号の伝搬に与える影響についても検討を



進めていく。また、サルコメアの長さ振動の伝搬速度を解析する方法に関しては、各サルコメアが動き始めるタイミングで比較する方法や、明帯ごとの移動速度が定常になったところで伝搬速度を算出する方法などの複数の方法での算出を試みているが、計測環境由来のノイズ(交流雑音や機器の振動)によって明帯の位置に0.25 $\mu$ m程度のゆらぎが生じていることなどから、伝搬速度の値にばらつきが生じている。今後はこの問題を解決し、より信頼性の高い伝搬速度の解析方法を確立する必要があると考えている。また、今年度は弛緩状態での計測に限定して行い、ミオシンとアクチン間の結合が抑制された条件での粘弾性のみを評価したが、次年度以降は、アクチンとミオシンの結合状態を変えた条件(硬直状態、弱い結合状態など)での実験を行い、マクロスコピックな病態との繋がりを目指した解析を進めたいと考えている。

## 2) 悪性高熱症モデル動物による新規1型リアノジン受容体阻害薬の治療効果

ダントロレンは、重度熱中症の一部の患者に治療効果があることが報告されている。そこで、今後はCpd1も環境熱ストレスによる熱中症に対して治療効果があるかどうかを検証する。加えてダントロレンは、向精神薬の重篤な副作用である悪性症候群(Neuroleptic Malignant Syndrome)や、抗肥満薬(2,4-ジニトロフェノール)の過量摂取の治療にも使用されている。従ってCpd1も同様に、これらの疾患に対する治療薬になりうるかどうかを検証する。

## 3) 外眼筋線維の構造・機能解析

外眼筋線維が張力を発生するMgATP濃度は遅筋型線維よりも高かったが、予想に反して速筋型線維と同等だった。早期のミトコンドリア病では抗重力筋機能が保存しながら動作が緩慢になるといわれることを考慮すると、外眼筋線維の詳細なミオシンアイソフォーム構成と病態の発現時期との関係に興味を持たれる。また、外眼筋と速筋でMgATP濃度に対する反応性が同等であったことは、速筋と外眼筋のATP加水分解キネティクスが類似しているというX線構造解析の結果とも合致した。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Yamazawa T, Kobayashi T, Kurebayashi N, Konishi M, Noguchi S, Inoue T, Inoue Y.U, Nishino I, Mori S, Inuma H, Manaka N, Kagechika H, Uryash A, Adams J, Lopez JR, Liu S, Diggle C, Allen PD, Kakizawa S, Ikeda K, Lin B, Ikemi Y, Nunomura K, Nakagawa

S, Sakurai T, Murayama T. A novel RyR1-selective inhibitor prevents and rescues sudden death in mouse models of malignant hyperthermia and heat stroke. Nat Commun 2021; 12(1): 4293.

- 2) Oya R, Tsukamoto O, Hitsumoto T, Nakahara N, Okamoto C, Matsuoka K, Kato H, Inohara H, Takashima S. Gene transfer of skeletal muscle-type myosin light chain kinase via adeno-associated virus 6 improves muscle functions in an amyotrophic lateral sclerosis mouse model. Int J Mol Sci 2022; 23(3): 1747.

### II. 総説

- 1) 山澤徳志子, 小林琢也, 呉林なごみ, 村山 尚. 【研究の新展開: 疾患治療, 創薬に向けて】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. 日薬理誌 2022; 157(1): 15-22.

### V. 研究費

- 1) 山口眞紀. 新生筋線維の機能獲得過程: サテライト細胞が胎児型筋線維を経て成熟筋線維になるまで. 科学研究費助成事業・基盤研究(C). 2021~2023年度.
- 2) 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.
- 3) 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.

### VIII. その他

- 1) 飯田貴絵, 山口眞紀, 中原直哉, 山澤徳志子, 竹森重, 久保寛之, 仲泊聡, 中野 匡. (口頭) 眼位の安定を左右する安静時外眼筋群の力学作用~斜視手術後を含む検討. 第125回日本眼科学会総会. 大阪, 4月.
- 2) 石田行知, 渡辺 賢, 中原直哉, 竹森 重. (ポスター) モルモット盲腸紐における純水による張力反応. 第63回日本平滑筋学会総会. WEB開催, 8月.
- 3) 中原直哉, 田口美香, 吉田和音, 竹森 重. (口頭) オンデマンド化を活かした学年を超えた予習・復習環境の構築. 私情協教育イノベーション大会. WEB開催, 9月.
- 4) 山澤徳志子. (シンポジウム) 分子動力学計算と生理実験によるリアノジン受容体のカルシウム放出機構の解析. 第64回日本神経化学学会大会. オンライン開催, 9月.
- 5) 森本 茂, 山口眞紀, 中野 真, 竹森 重. (口頭) 運動単位の筋振動信号が筋線維の局所収縮-伸長に伴う太さ変化によることを反復活性化で検証する. 第76回日本体力医学会大会. オンライン開催, 9月.



- 6) 玉川奈津子, 山口真紀, 山内秀樹, 大城戸真喜子, 竹森 重. (口頭) ポリアミン投与と運動負荷がラットの脛骨に与える影響. 第76回日本体力医学会大会. オンライン開催. 9月.
- 7) Yamazawa T. (Session 4: Muscle Diseases and Therapy) Therapeutic effects of novel type1 ryanodine receptor inhibitor on malignant hyperthermia. Calcium Signaling and Excitation-Contraction Coupling in Cardiac, Skeletal and Smooth Muscle. Web, Nov.
- 8) 山澤徳志子. (企画シンポジウム1: 日本生物物理学会連携シンポジウム バイオセンシング研究の最前線) リアノジン受容体によるカルシウム恒常性異常に関連した筋疾患. 第99回日本生理学会大会. 仙台, 3月.
- 9) Nakahara N, Yamauchi H, Yamaguchi M, Hayashi T, Hirano K, Takemori S. (Poster) In vivo skeletal muscle x-ray diffraction study on the cause of reduced contractility after blood flow interruption. 第99回日本生理学会大会. 仙台, 3月.
- 10) Yamaguchi M, Kurihara T, Nakahara N, Yamauchi H, Hirano K, Ohno T, Yamazawa T, Yamaguchi M, Takemori S. (Poster) Strategy of extraocular muscle to achieve super-fast shortening velocity: an x-ray diffraction study. 第99回日本生理学会大会. 仙台, 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
教授	中野 敦	心血管発生, 発達循環器学
准教授	福田 紀男	筋生理学
講師	赤池 徹	発達循環器学
講師	井上 天宏	循環生理, 病態学

## 教育・研究概要

## I. 教育概要

2021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」, 「泌尿器」, 「呼吸器」, 「機能系実習（生理学系）」, コース臨床基礎医学（ユニット「症候学演習」）, コース研究室配属, 英語論文抄読演習, コース臨床医学Ⅱ（ユニット「症候から病態へ」）, 医学研究コース, コース総合教育（ユニット「教養ゼミ」（メカノバイオロジー入門））

看護学科：解剖生理学Ⅲ, 情報科学

看護専門学校（慈恵看護専門学校）：解剖生理学講義

## II. 研究概要

## 1. 大血管の発生と機能獲得・維持の機序解明

## 1) 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 の心房特異的ノックアウトマウスの表現型の解析を行った。ノックアウトマウスでは右心房拡大傾向が認められた。

## 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。2021年度は転写因子 NR4a1 が動脈管リモデリングに及ぼす影響を検討した。

## 3) 3D細胞塊における血管平滑筋細胞の動態解明

血管の生理学的機能を左右する血管内皮細胞と血管平滑筋細胞の研究では、これまで2Dで増殖した培養細胞が用いられてきた。しかし生体内ではこれらの細胞は3次元構造物として、その機能を果たし

ている。我々はラット胎仔の動脈管および下行大動脈から血管平滑筋細胞の細胞塊（スフェロイド）を作製し、3Dでの機能評価を行った。その結果、3D細胞塊における細胞-細胞間相互作用が2D培養と生体組織との中間状態にあることを見出し、現在細胞塊における血管作動薬剤の反応性を検討している。

## 4) 心血管リモデリングにおけるマクロファージの役割

胎児期の心血管の形態は常に変化する。その変化の過程は細胞の形成と消滅の繰り返しである。我々はこの過程でマクロファージが形態形成に大きな役割を果たすことを見つけ、単細胞遺伝子解析からその分子メカニズムを解明した。本研究は複数の学会で報告し、現在論文執筆中である。

## 2. 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。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、その分子機序を検討した。現時点で、サイクロスポリンが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。

## 3. サルコメア収縮機構の解明

1) In vivo マウスの左心室において、心筋細胞内の筋原線維の連続したサルコメアの動きを nm 精度で計測した。その結果、サルコメア運動の同調性が左心室内圧を制御しているという新規の知見を得ることに成功した。

2) 現在開発中の新規強心薬である omecamtiv mecarbil が心筋細いフィラメントの allosteric activator であることを明らかにした。すなわち、omecamtiv mecarbil は強結合クロスブリッジの形成を促進し、細いフィラメントの on-off 平衡を on 側にシフトさせる。

## 「点検・評価・改善」

## 1. 教育

2021年度も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、2020年の教育方針が踏襲された。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。教員も経験を活かして、オンデマンド型講義の質の改善を試みた。学生からは概ね好評であった。

コース基礎医科学Ⅱのユニット「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を2021年度も踏襲したが、オンサイトとほぼ同様の効果が得られた。2020年度は登校日を1日だけにしていたため、実習内容の一部が不足してしまったので、2021年度は2日登校日をとる事で改善できた。後期の試験とレポート提出のメ切りが近いために十分なレポートのフィードバックが出来ていないことは今後の改善点と考えられた。

コース研究室配属では宇宙航空医学研究室への配属2名、本講座配属2名の学生を指導した。例年度同様に6週間で個々の学生に研究テーマを持たせて取り組ませるとともに、4名全員の学生に対し、配属開始と終了時に研究プレゼンテーションを行わせ、相互評価を行った。

医学研究コースには10名の学生が所属して、それぞれが個別の研究テーマをもって、実験を行った。学生の取り組み方は実に多様なため、個々に適した指導を行ってゆく必要がある。

## 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。2021年度からカリフォルニア大学ロサンゼルス校教授との兼担で中野 敦先生が当講座に参加し、Ⅱ.1.1)～4)の研究を開始した。新たなメンバーの参加によって、講座内の共同研究が活発化した。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、2021年度は新型コロナウイルス感染症のため、1回の開催しか果たすことが出来なかった。遠隔会議が容易に利用出来る環境になったので、より頻回にセミナーを実施することが望まれる。

2021年度においても各教員が科研費などの獲得・継続によって、資金面では比較的安定した研究活動を行うことが出来た。さらなる研究発展のため、大型の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、2021年は原著英文論文10編を発表出来た。しかし、講座が主体となって行った研究の論文は中野教授のカリフォルニア大学ロサンゼルス校での仕事を除くと僅か2編で、今後の奮起が必要がある。

## 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、新型コロナウイルス感染症のために、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」の実施や研究内容のわかりやすい紹介の方法（例えばホームページ上での研究内容の紹介など）などで、情報公開を促進する必要がある。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) 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* 2021; 130(1) : 26-35.
- 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. Evaluation of ductal tissue in coarctation of the aorta using X-ray phase-contrast tomography. *Pediatr Cardiol* 2021; 42(3) : 654-61.
- 3) Zhao Y, Wang LK, Eskin A, Kang X, Fajardo VM, Mehta Z, Pineles S, Schmidt RJ, Nagiel A, Satou G, Garg M, Federman M, Reardon LC, Lee SL, Biniwale R, Grody WW, Halnon N, Khanlou N, Quintero-Rivera F, Alejos JC, Nakano A, Fishbein GA, Van Arsdell GS, Nelson SF, Touma M. Recessive ciliopathy mutations in primary endocardial fibroelastosis: a rare neonatal cardiomyopathy in a case of Alstrom syndrome. *J Mol Med (Berl)* 2021; 99(11) : 1623-38.
- 4) Nakano H, Fajardo VM, Nakano A. The role of glucose in physiological and pathological heart formation. *Dev Biol* 2021; 475 : 222-33.
- 5) Fajardo VM, Feng I, Chen BY, Perez-Ramirez CA, Shi B, Clark P, Tian R, Lien CL, Pellegrini M, Christofk H, Nakano H, Nakano A. GLUT1 overexpression enhances glucose metabolism and promotes neonatal heart regeneration. *Sci Rep* 2021; 11(1) : 8669.
- 6) Kinugasa-Katayama Y, Watanabe Y, Hisamitsu T, Arima Y, Liu NM, Tomimatsu A, Harada Y, Arai Y, Urasaki A, Kawamura T, Saito Y, Nakagawa O. Tmem100-BAC-EGFP mice to selectively mark and purify embryonic endothelial cells of large caliber arteries in mid-gestational vascular formation. *Genesis* 2021; 59(4) : e23416.
- 7) Huang K, Narumi T, Zhang Y, Li Q, Murugesan P, Wu Y, Liu NM, Cai H. Targeting MicroRNA-192-5p, a downstream effector of NOXs (NADPH Oxidases),

- reverses endothelial DHFR (dihydrofolate reductase) deficiency to attenuate abdominal aortic aneurysm formation. *Hypertension* 2021 ; 78(2) : 282-93.
- 8) Kobirumaki-Shimozawa F, Shimozawa T, Oyama K, Baba S, Li J, Nakanishi T, Terui T, Louch WE, Ishiwata S, Fukuda N. Synchrony of sarcomeric movement regulates left ventricular pump function in the in vivo beating mouse heart. *J Gen Physiol* 2021 ; 153(11) : e202012860.
- 9) Seya D, Ihara D, Shirai M, Kawamura T, Watanabe Y, Nakagawa O. A role of Hey2 transcription factor for right ventricle development through regulation of Tbx2-Mycn pathway during cardiac morphogenesis. *Dev Growth Differ* 2021 ; 63(1) : 82-92.
- 10) Seya D, Xu Y, Mukunoki T, Tsujita K, Nakagawa O, Arima Y. Sample preparation for computed tomography-based three-dimensional visualization of murine hind-limb vessels. *J Vis Exp* 2021 ; 176 : e63009.

## V. 研究費

- 1) 南沢 享. 動脈管閉鎖の分子機構解明. 科学研究費助成事業・基盤研究 (B). 2021~2023 年度.
- 2) 南沢 享. 心血管ミトコンドリアのストレス受容・応答機構の解明. 東京慈恵会医科大学医学研究科研究推進費. 2021~2022 年度.
- 3) 中野 敦. 心血管形成と代謝環境. 科学研究費助成事業・国際共同加速基金 (帰国発展研究). 2021~2023 年度.
- 4) 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.
- 5) 福田紀男. 熱パルス照射を用いた心筋収縮増強デバイスの基盤技術の開発. 科学研究費助成事業・挑戦的研究 (萌芽). 2021~2023 年度.
- 6) 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.
- 7) 小比類巻生. In vivo ナノ解析による心筋収縮のリズム調節機構の解明. 科学研究費助成事業・基盤研究 (C). 2021~2023 年度.
- 8) 井上天宏. 心筋保護液の新規概念の確立ー虚血許容時間延長と病態に即した心筋保護液の選択ー. 東京慈恵会医科大学萌芽の共同研究推進費. 2021 年度.
- 9) 井上天宏. 低侵襲化を目指した心筋保護液の開発ー虚血合併心筋に対する虚血許容時間の延長ー. 科学研究費助成事業・若手研究. 2021~2023 年度.
- 10) 劉 孟佳. 大血管リモデリングにおける組織定住マクロファージの役割. 科学研究費助成事業・若手研究. 2021~2023 年度.
- 11) 劉 孟佳. 加齢に伴う心臓の石灰化における組織マクロファージの役割. AMED・医療分野国際科学技術共同研究開発推進事業 (Interstellar Initiative). 2021 年度.
- 12) 瀬谷大貴. 肺静脈リモデリングにおける転写因子 Pitx2c の役割. 東京慈恵会医科大学研究奨励費 (若手). 2021 年度.

## VIII. その他

- 1) 中野 敦. (教育講演) 心内膜造血とその役割. 第 20 回心臓血管発生研究会. 東京, 12 月. (ハイブリッド)
- 2) 山口裕也, 谷端 淳, 馬場俊輔, 森本幸生, 南沢 享. (ポスター) 野生型トロポニン T 過剰発現はトロポニン T 変異型拡張型心筋症を部分的に改善する. 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.
- 3) 竹尾 真, 草刈洋一郎, 西岡成知, Mohd Zin Nur Khatijah, 暮地本宙己, 南沢 享. (ポスター) 5 分間の過伸展後も心筋の発生張力は保持され, 弛緩時間は短縮する. 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.
- 4) Mohd Zin Nur Khatijah, 暮地本宙己, 南沢 享. (口頭) ラット肺動脈絞扼モデルの右室心筋におけるミトコンドリアの微細構造変化. 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.
- 5) 中西智博, 照井貴子, 小比類巻生, 福田紀男. (ポスター) ブタ左心房および左心室スキンドファイバーの収縮に及ぼす omecamtiv mecarbil の影響. 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.
- 6) Yokota T, Akaike T, Minamisawa S. (Oral) *Nr4a1*, *Kcne3* and *Dgkg* are identified as an oxygen-sensitive gene in the ductus arteriosus. *Experimental Biology* 2021. Web, Apr.
- 7) 瀬谷大貴, 赤池 徹, 南沢 享. (口頭) 周産期におけるラット肺静脈の転写プロファイルの検討. 第 27 回日本小児肺循環研究会. Web 開催, 5 月.
- 8) Liu N. (Oral) Novel regulatory mechanism of hemogenic endocardium during cardiovascular development. 第 5 回日本循環器学会基礎研究フォーラム. オンライン開催, 9 月.
- 9) Fukuda N, Granzier H, Ishiwata S, Morimoto S. Editorial: recent advances on myocardium physiology. *Front Physiol* 2021 ; 12 : 697852.
- 10) Baba S, Akaike T, Bochimoto H, Shinjo S, Minamisawa S. (Poster) Atrial Pitx2c overexpression in-

duced atrial arrhythmias with altered calcium handling. American Heart Association Scientific Sessions 2021. Online, Nov.



## 生化学講座

講座担当教授：吉田 清嗣	分子腫瘍学
講 師：奥五沢里美	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 欠損マウスは先天性奇形症候群の疾患モデルとなる

我々は、これまでリン酸化酵素 DYRK2 の機能同定を行ってきた。これまでの解析から、乳がん細胞において DYRK2 発現低下は、細胞周期進行、発癌の亢進、浸潤・転移の促進などを認めた。また、これまでの報告から、DYRK2 発現低下は、大腸がん、肝がん、リンパ腫、膀胱がん、卵巣漿液性腺がんなど多数のがんで患者の予後不良と相関していることが見出されている。以上のことより、DYRK2 は、これまで多くのがんの進展・転移を抑制することが明らかになっており、新たな治療ターゲットとしての可能性が期待される分子である。しかしながら、マウス個体レベルにおける知見については全く不明である。

そこで、DYRK2 のマウス個体レベルでの機能を明らかにするため、CRISPR/Cas9 ゲノム編集法を用いて Dyrk2 欠損マウスの作製を試みた。得られたヘテロ欠損マウス同士を交配し、Dyrk2 欠損マウスの作出を行ったところ、成体の Dyrk2 欠損マウスは得られなかった。そこで、Dyrk2 欠損マウスの胎生期の解析を行ったところ、胎生 18.5 日目までメンデルの法則に従い生存していたが、肺低形成による呼吸不全を引き起こし、出生直後致死となることがわかった。また、Dyrk2 欠損胎児は、骨低形成、腸管低形成、鎖肛、気管食道狭窄、腎低形成、四肢奇形が認められ、これら表現型の異常は、先天性奇形である VATER 症候群 (V=椎体異常, A=肛門奇形, TE=気管食道瘻, R=橈骨奇形及び腎奇形という 5 徴候の頭文字の組み合わせで命名) の症状と類似することを新たに発見した。また、Dyrk2 欠損胎児を用いた網羅的遺伝子発現解析から、Dyrk2 欠損胎児において、肺発生関連因子、Foxa2, Notch1, Foxp2, Nkx2.1, 腸管発生関連因子、Cdx2, Foxf2, Foxl1, 骨格発生関連因子、Hoxd12, Hoxd13, Scx, Brachyury, 口蓋裂関連因子、Foxf2 の発現減少が認められ、様々な組織形成の異常が遺伝子発現レベルにおいても明らかと

なった。さらに、VATER 症候群において変異が見いだされている Hoxd13, Foxf1, Lpp, Trap1, Dll3 遺伝子の発現減少も認められた。

次に、Dyrk2 欠損マウスにおける呼吸不全の原因を明らかにするため、肺形成における Dyrk2 の機能を調べた。初めに、肺における Dyrk2 の発現を調べたところ、Dyrk2 は、胎生 11.5 日目の肺において気管上皮細胞に発現しており、特に、胎生 18.5 日目の肺において、気管上皮細胞の一種である繊毛細胞に発現していることがわかった。このことから、Dyrk2 は、肺形成を通して気管上皮に発現していることが明らかとなった。次に、Dyrk2 欠損マウスの肺発生初期の異常を調べたところ、胎生 11.5 日目の Dyrk2 欠損肺において、気管支の分岐異常と間葉に発現している Foxf1 の濃度勾配の消失が認められた。さらに Dyrk2 欠損肺の気相-液相界面培養系において、Shh シグナルを活性化すると Foxf1 と下流遺伝子発現の回復が認められた。このことから、Dyrk2 は、Shh-Foxf1 シグナルを介して肺形成に働くことが明らかとなった。

本研究から、Dyrk2 が様々な組織の形態形成に重要な役割に担う分子であること、特に気管支の分岐構造の形成に寄与することを新しく発見した。また、Dyrk2 欠損マウスが、今後、VATER 症候群の病態・発症メカニズムを解明する有用なモデルとなる可能性を明らかとなった。

#### II. Dyrk2 コンディショナルノックアウトマウスを用いた抗腫瘍能の解析

我々は、これまで様々な癌において、リン酸化酵素 DYRK2 の抗腫瘍能を明らかにしてきた。近年では、1. DYRK2 が大腸癌細胞の増殖、浸潤・転移を抑制すること、2. 肝癌細胞の増殖抑制、Xenograft モデルにおける肝癌細胞の腫瘍形成能の抑制を明らかにしてきた。しかしながら、マウス個体レベルでの抗腫瘍能は全く不明である。

そこで、大腸癌・肝癌における DYRK2 の抗腫瘍能をマウス個体レベルで解析するため、大腸特異的および肝臓特異的 Dyrk2 コンディショナルノックアウトマウスの作製を試みた。Dyrk2 flox マウスと大腸特異的にタモキシフェン依存性 Cre を発現する CDX2-CreERT2 マウスもしくは肝臓特異的に Cre を発現する Albumin-Cre マウスを交配することにより、組織特異的に Dyrk2 を欠損するコンディショナルノックアウトマウス (Dyrk2 cKO) を作出した。これら Dyrk2 cKO マウスを 60 週齢まで経時的に観察し発癌の有無を調べたところ、大腸

癌・肝癌の自然発症は認められなかった。そこで、現在、発癌モデルを作製し、Dyrk2欠損による腫瘍形成能への影響を解析中である。

### Ⅲ. DYRK2によるゲノム安定性の制御

細胞は、代謝産物や放射線、化学物質など様々なストレスに晒され、常にDNAに損傷が生じ、発がんのリスクとなる。DNAの安定性を維持するためには、DNA修復機構による速やかな修復が必要である。本研究では、ゲノムの安定性を制御する新規メカニズムの解明を目的とした。これまで、DYRK2欠損マウスの胎仔線維芽細胞を用いた網羅的遺伝子発現解析から、DYRK2が複数の細胞周期チェックポイントやDNA複製といったパスウェイを正に制御する可能性を見出している。そこで、本研究では、DYRK2がゲノムの安定化に寄与する可能性に関して検証した。

CRISPR/Cas9により作出したDYRK2欠損の不死化ヒト網膜色素上皮(hTRET-RPE1)細胞ならびにマウス胎仔線維芽細胞を用いて、DYRK2欠損におけるゲノム安定性を評価した。その結果、DYRK2欠損細胞では、DNA損傷マーカであるヒストンH2A.Xのリン酸化が亢進し、また、細胞質にゲノムDNA断片の蓄積を引き起こすことを確認した。さらに休止期からの細胞周期再侵入が遅れ、また、細胞老化が誘導されることを見出した。以上のことは、DYRK2がゲノムの安定性維持に寄与していることを示している。

次に、ゲノム安定化におけるDYRK2の分子機序を検証した。DNAの二本鎖切断をはじめとしたDNAの修復には、翻訳後修飾が重要であることが知られている。DYRK2欠損細胞を解析した結果、DYRK2の欠損は、ユビキチン様タンパク質であるNEDD8修飾(neddylation)の減少を引き起こすことを確認した。この分子機序として、DYRK2はE1酵素を構成するNAE1と結合し、NAE1のユビキチン化を抑制することによって、E1酵素を安定化させ、neddylationを正に制御していることを見出した。最後に、DYRK2欠損細胞で低下しているNAE1/UBA3を過剰発現することで、DYRK2欠損細胞で確認されていたゲノムの不安定性がレスキューされることを確認した。これらの結果から、DYRK2はE1酵素と結合することでneddylationのレベルを維持し、ゲノムの安定性の維持に寄与していることが示唆された。

以上のことから、DYRK2はNEDD化の新規制御因子であり、ゲノムの安定性に寄与することを見

出した。このことは、発がん抑制機序を解明する一助となる。

### Ⅳ. 大腸がんに対するアデノウイルスを介したDYRK2過剰発現による抗腫瘍効果

結腸直腸がん(colorectal cancer: CRC)は、世界で3番目に多い悪性腫瘍であり、2020年の統計データでは男女ともにがんによる死亡原因の第3位とされている。CRC患者の主な死因は遠隔転移であり、その中でも最も多い遠隔転移臓器は肝臓である。切除不能大腸がんの肝転移に対する治療法は全身化学療法であり、代替となる治療法の開発が求められる。これまでに、我々は、大腸がん組織において、DYRK2の発現が低下していること、in vitroで大腸がん細胞株にDYRK2のノックダウンを行うことで、増殖性が亢進することを報告している。本研究では、DYRK2の抗腫瘍効果に着目し、大腸がんに対するアデノウイルスを介したDYRK2過剰発現による遺伝子治療を検証した。

まず、大腸がん細胞株を用いたin vitro解析から、アデノウイルスを介したDYRK2の過剰発現が、キナーゼ活性依存的に、細胞増殖の抑制ならびにアポトーシスを誘導することを確認した。次に、大腸がん細胞株のXenograftモデルを作製し、腫瘍にアデノウイルスを直接注射することでDYRK2過剰発現の効果を検証した。その結果、in vitroの解析結果と同様に、DYRK2のキナーゼ活性に依存し、皮下移植腫瘍の細胞増殖の抑制効果が確認された。さらに、皮下移植腫瘍の組織化学的解析による一細胞レベルでの検証から、DYRK2の過剰発現細胞では、キナーゼ活性依存的に、KI67(増殖マーカー)陽性率の減少、ならびにCaspase 3(アポトーシスマーカー)陽性率の増加が確認された。

最後に、転移性大腸がんにおけるアデノウイルスベクターを用いたDYRK2発現の効果を検討するため、大腸がん肝転移マウスモデルにアデノウイルスベクターを尾静脈から血管内投与する治療モデルを構築した。その結果、尾静脈へのアデノウイルスを介したDYRK2の過剰発現が、肝臓への転移結節数および腫瘍重量を減少させた。

以上のことから、アデノウイルスを介したDYRK2の過剰発現が、大腸がんの増殖・転移を抑制することを示した。このことは、アデノウイルスによるDYRK2の過剰発現が、切除不能な転移性大腸がんに対する新たな遺伝子治療の選択肢となる可能性を示している。

#### IV. 組織発生制御における DYRK2 の分子機序

正常な組織発生は、シグナル分子の時空間的発現パターンにより決定付けられている。これらシグナリングは、構成分子の遺伝子発現だけでなく、リン酸化をはじめとする翻訳後修飾により厳密に制御される。近年、我々は *Dyrk2* の欠損が、細胞に一本だけ存在する細胞小器官「一次繊毛」を介し、組織発生に寄与することを報告した (Yoshida S, et al. *eLife* 2020; 9: e57381)。そこで、本研究では、組織発生制御に関する DYRK2 のリン酸化基質の探索を行った。

我々が作出したノックアウトマウスから樹立したマウス胎仔線維芽細胞 (MEF)、ならびに CRISPR-Cas9 で作出した DYRK2 欠損細胞に関し、網羅的遺伝子発現解析ならびにリン酸化プロテオミクス解析を実施した。その結果、複数のリン酸化基質候補タンパク質を同定した。現在、それら分子の機能解析を実施している。

#### V. 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ます。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。

これまでに我々は、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 $\delta$  の同定に成功した。実際に細胞株を用いた解析から、PKC $\delta$  の細胞外分泌が肝がんで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 $\delta$  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 $\delta$  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 $\delta$  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 $\delta$  の型破り分泌は肝がんに特化

しており、増殖機構にも直接寄与することから、PKC $\delta$  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。2021 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た。また組織特異的 DYRK2 欠損マウスを作出し、発癌との関連を調べている。但し多大な労力と研究費を要することから、何をどこまで明らかにするかについて、コンパクトに絞った研究課題に改善する必要がある。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、その分子機構を原著論文として発表準備を進めている。知財獲得、開発、論文発表を並行して進めていることから、機動性の改善が求められている。

##### 2. 教育

主に医学科 2 年生、3 年生、及び看護学科 2 年生の教育に携わっている。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。演習については、コロナ禍のため e-ラーニングによる教育を余儀なく強いられており、同期型を導入した双方向の演習形態を模索している。

#### 研究業績

##### I. 原著論文

- 1) [Yogisawa S, Ohkido M, Horii T, Okazaki Y, Nakayama J, Yoshida S, Toyokuni S, Hatada I, Morimoto M, Yoshida K.](#) Mice lacking DYRK2 exhibit congenital malformations with lung hypoplasia and altered Foxf1 expression gradient. *Commun Biol* 2021; 4(1): 1204.
- 2) [Imaizumi Y, Yoshida S, Kanegae Y, Eto K, Yoshida K.](#) Enforced dual-specificity tyrosine-regulated kinase 2 expression by adenovirus-mediated gene

transfer inhibits tumor growth and metastasis of colorectal cancer. *Cancer Sci* 2022; 113(3): 960-70.

細胞外分泌している. 第80回日本癌学会学術総会. 横浜, 10月. (ハイブリッド開催)

## II. 総説

- 1) Yamada K, Yoshida K. Multiple subcellular localizations and functions of Protein kinase C $\delta$  in liver cancer. *World J Gastroenterol* 2022; 28(2): 188-98.

## 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. 早期肝がんに対する PKC $\delta$ を用いた新規高感度診断法の開発. AMED・革新的がん医療実用化研究事業. 2021~2023年度.
- 4) 山田幸司. 肝がんにおける型破り分泌の分子機構の解明. 武田科学振興財団・医学系研究助成. 2021年度.
- 5) 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.
- 6) 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.
- 7) 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. 2020~2022年度.

## VIII. その他

- 1) 吉田彩舟, 河村明良, 中倉 敬, 藤原 研, 青木勝彦, 山田幸司, 吉田清嗣. (ワークショップ8:オルガネラ②) 1次繊毛を介し組織発生を制御する新規分子 DYRK2の解析. 第73回日本細胞生物学会大会. 京都, 6月. (ハイブリッド形式)
- 2) 吉田彩舟, 中倉 敬, 藤原 研, 河村明良, 吉田清嗣. 一次繊毛を介した下垂体の発生制御機構の解析. 第35回下垂体研究会学術集会. 福岡, 8月.
- 3) 與五沢里美, 吉田清嗣. DYRK2欠損マウスは先天性奇形症候群の疾患モデルとなる. 先端モデル動物支援プラットフォーム 2021年度若手支援技術講習会. オンライン, 9月.
- 4) 山田幸司, 及川恒一, 本橋沙耶, 吉田彩乃, 小泉 麗, 吉田彩舟, 吉田清嗣. (口頭)細胞内タンパク質である PKC $\delta$ の細胞外分泌の発見とモノクローナル抗体を用いた制御研究. 第80回日本癌学会学術総会. 横浜, 10月. (ハイブリッド開催)
- 5) 本橋沙耶, 山田幸司, 吉田彩乃, 小泉 麗, 吉田清嗣. (ポスター) 生きた肝がん細胞において PKC $\delta$ は



## 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：小黒 明広 分子生物学

### 教育・研究概要

#### I. 教育概要

- 今年度は以下の講義・演習・実習を担当した。
- ・コース基礎医科学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2年)
  - ・コース医学総論Ⅰのユニット「医学総論Ⅰ演習」(医学科1年)
  - ・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、個体発生や発がん深く関わっているばかりでなく、オートファジーを介した長寿(老化抑制)や血管の炎症抑制による動脈硬化予防にも関与している。動物細胞の主要なポリアミンはプトレッシン、スペルミジン、スペルミンで、オルニチン脱炭酸酵素(ODC)の働きによりオルニチンを材料にプトレッシンが合成され、次いでスペルミジン、スペルミンの順で合成される。ODCはアンチザイム(AZ)と結合することにより分解に導かれる。AZの発現は+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

これまでに神経芽細胞腫株化細胞(BE(2)-C, Kelly)において、AZ2をノックダウンするとMYCNの安定化と細胞増殖が亢進することを明らかにした。さらに個体レベルにおいても、AZ2をノックダウンした神経芽細胞腫株をマウスに移植すると、コントロールに比べ明らかな腫瘍の増殖亢進が確認された。本年度は、AZ2をノックダウンし

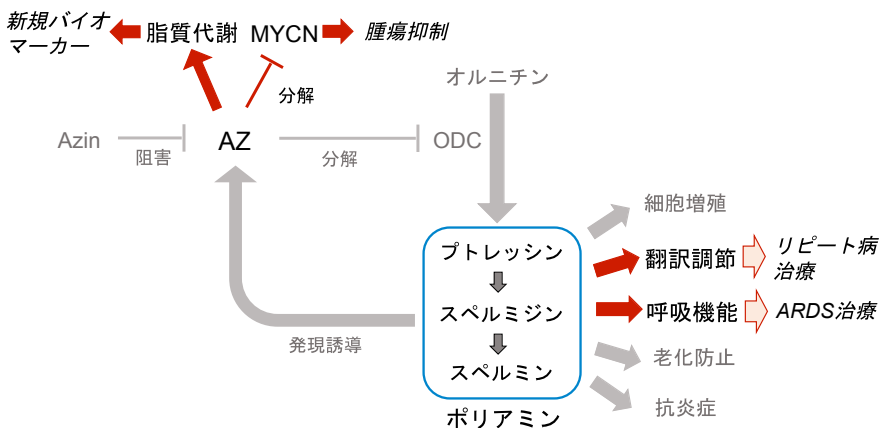


図1 ポリアミン代謝と研究テーマの関連性。赤で示した箇所について研究を進めた。



た神経芽細胞腫株の代謝がどのように変化しているか、エネルギー代謝のメタボローム解析を行った。AZ2 ノックダウンのための siRNA を導入した BE(2)-C および Kelly 細胞を 48 時間培養し、コントロール siRNA を導入した細胞株と細胞内の代謝物量を比較した。AZ2 をノックダウンした細胞の代謝の特徴は、1) グルコース 6 リン酸からピルビン酸に至る解糖系の代謝物および乳酸の明らかな増加、2) グルタミン酸、 $\alpha$  ケトグルタル酸、フマル酸、リンゴ酸、ピルビン酸および乳酸が有意に増加しており、グルタミノリシスが亢進、3) 脂質代謝の亢進、4) プリン代謝の亢進、5) オンコメタボライトである 2-ヒドロキシグルタル酸 (2HG) の上昇であった。1)~4) は、がん細胞に特徴的な代謝変化であり、AZ2 のノックダウンによる分解抑制により安定化された MYCN により増強された可能性がある。5) に関しては、BE(2)-C や Kelly 細胞のイソクエン酸脱水素酵素 (IDH) に変異の報告はないが、AZ2 のノックダウンにより 2HG が有意に増加したことは、腫瘍の悪性度との関連で興味深い。AZ2 が直接影響を与える代謝経路がないか、現在詳細に解析中である。

## 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、遺伝子の 3~6 塩基単位の繰り返すリピート配列の異常伸長を特徴とする難治性の疾患群である。特定のリピート配列では、異常伸長に起因してリピート関連非 ATG 翻訳 (RAN 翻訳) と呼ばれる開始コドン AUG を必要としない非標準的な翻訳が行われ、この翻訳産物がリピート病発症の原因となる。現在、RAN 翻訳はリピート病 10 疾患において、主に非翻訳領域に存在する 10 種類のリピート配列で報告されている。しかし、RAN 翻訳が誘導される分子機構は明らかになっていない。昨年度までに筋強直性ジストロフィー (DM) 2 型の CCTG リピート由来の RAN 翻訳をヒト無細胞タンパク質合成系で再現し、ポリアミンにより発現が誘導されることを明らかにした。この系では転写と翻訳を同時に反応液中で行うため、ポリアミンが転写と翻訳のどちらの段階で作用しているか不明であった。そこで、今年度は *in vitro* で転写した RNA を準備して無細胞合成系に加え、翻訳段階のみを観察する実験系を作成した。この実験系を用いてポリアミンの影響を解析したところ、ポリアミンの添加で RAN 翻訳が誘導されてきた。このことから、ポリアミンは翻訳段階において作用して RAN 翻訳を誘導していることが明らかになった。

## 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急性呼吸窮迫症候群 (ARDS) 治療薬としての可能性

吸気時に肺が膨らみ、呼气終末時に肺胞が虚脱せずに維持されるのは、内在性肺サーファクタント活性力 (肺サーファクタントが肺胞の気相-液相界面に吸着し、界面の水分子間力を弱める作用) による。肺胞に溜まる滲出液により内在性肺サーファクタント機能が低下する代表的な疾患として ARDS が挙げられる。我々は肺胞という細胞外空間にポリアミンが存在することを見だし、新規内在性肺胞物質として呼吸機能との関連性について解析を行ってきた。今までに、ウシ肺サーファクタント *in vitro* 希釈系へのポリアミン添加実験にて、ポリアミンはウシ肺サーファクタント界面活性増強作用を有すること、また内在性肺サーファクタントの希釈された肺胞洗浄 ARDS モデルラットへ肺胞洗浄投与されたポリアミンは虚脱肺を膨らませ、肺の含気を改善させることを明らかにしてきた。本年度は上記 ARDS モデルを用いて、肺胞投与方法の違いによる肺含気分布への影響について解析を行った。ポリアミンの肺胞洗浄投与は、ネブライザー投与に比べて、ARDS 肺の含気分布の不均質さを著しく軽減させる結果が得られた。肺含気分布の不均質さは、人工呼吸器関連肺障害 (VALI) を発生させる素地となり、ヒト ARDS 治療を困難にさせることが知られている。実用化に向けて研究をさらに進めていく予定である。

## 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・レゾルビン 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、培養細胞を用いたメカニズム解析を進めており、動脈硬化症に対する有効性が示唆される結果を得た。現在、詳細な解析を続けている。

## 「点検・評価・改善」

### 1. 教育

当講座は 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)を主に担当している。講義は非同期型の遠隔授業で行い, 講義動画のオンデマンド配信や説明を付記した講義資料の配布を行った。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。学生からの質問には対面およびeメール等に対応し, 遠隔授業でも双方向のコミュニケーションを行えるように配慮した。講義の評価は筆記試験により行い, 問題を作成するにあたり, 暗記に頼るのではなく, 論理的な思考を評価できるように論述問題を主体とするように心がけた。演習も全て非同期型オンライン形式で行った。演習テーマ「タンパク質の一生」では, 学生にテーマを個別に与えてまず自己学修させ, それを基にグループ学習を行い, 他者が調べた内容を共有してタンパク質の多様性を理解させた。このグループ学習で気づいた点を反映させてレポートのブラッシュアップを行わせた。また, レポート作成における剽窃問題を意識させるために, 剽窃チェックの解析結果を学生にフィードバックした。さらに, 匿名化したレポートを学生同士でピアレビューさせ, 優れたレポートの作成方法を客観的に理解させた。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活用方法を学修し, 演習テーマ「生体分子の探査法」では実習で行う実験手法の原理や応用技術について学修してもらった。これらの演習課題は実習と関連する内容として設定されており, 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。実習は新型コロナウイルス感染対策として例年よりも期間を短縮し, 実習室を増やし, さらに学生を2分して実習日をずらすことで密を回避するように配慮した。短縮された分は自己学修で補い, さらにオンラインでのグループディスカッションの時間を設けて補完した。実習の結果と考察はレポートとして提出させ, 実習態度と合わせて評価した。

その他, コース研究室配属, コース外国語Ⅲのユニット「医学英語専門文献抄読Ⅰ」, コース臨床基礎医学のユニット「症候学演習」, 「感染・免疫テュートリアル」, コース医学総論Ⅰのユニット「医学総論Ⅰ演習」, コース基礎医科学Ⅱのユニット「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」, 看護学科の「生化学」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

今年度もコロナ禍の影響により研究環境に多少の制限はあったが, 公的研究費も複数課題で獲得できしており, これまでと遜色のない研究活動を維持できたと考える。学外集会の開催や参加が制限されるなか, オンライン開催の学術集会に積極的に参加し, また研究成果の発表も行った。学術誌での論文発表も行ない, 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) Yogosawa S, Ohkido M, Horii T, Okazaki Y, Nakayama J, Yoshida S, Toyokuni S, Hatada I, Morimoto M, Yoshida K. Mice lacking DYRK2 exhibit congenital malformations with lung hypoplasia and altered Foxfl expression gradient. *Commun Biol* 2021; 4(1): 1204.
- 2) Li Y, Tajima A, Mattie FJ, Green MH, Ross AC. Pregnancy and lactation alter vitamin A metabolism and kinetics in rats under vitamin A adequate dietary conditions. *Nutrients* 2021; 13(8): 2853.

#### 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) 大城戸真喜子. 誤嚥性肺炎へのポリアミン吸入による呼吸機能改善効果の検証. 日本私立学校振興・共済事業団女性研究者奨励金. 2021年度.

#### VIII. その他

- 1) 大城戸真喜子, 三尾 寧, 木村直史. 新規肺胞内在物質ポリアミンの表面張力減弱効果を利用した急性呼吸窮迫症候群(ARDS)に対する治療戦略. 日本ポリアミン学会第12回年会. オンライン, 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
准 教 授：川村 将仁	神経薬理学
講 師：西 晴久	内分泌薬理学, アレルギー学
講 師：中村 行宏	中枢神経系の生理学および薬理学
講 師：志牟田美佐	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。次いで、興奮性シナプス伝達に対する修飾作用に関して、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介してシナプス伝達が修飾されることを明らかにした。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明らかにした。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、特に、傷害からの再生における各回路の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. 大脳小脳連関の機能的意義の探索 (石川太郎・志牟田美佐)

大脳と小脳間の連関には皮質橋小脳路と皮質下オリブ核小脳路という2つの重複する伝達経路が存在している。これらの経路の機能的意義を明らかにすることを目的として研究している。本年度は2種類の遺伝子改変マウスを用いた光遺伝学的手法により、小脳皮質においてプルキンエ細胞やその他の細胞の細胞種類を光応答に基づいて同定する方法を開発した。また、睡眠が大脳小脳連関に与える影響を知るために、自然な睡眠と覚醒の状態が得られる自由行動中のマウスにおいて大脳と小脳から同時に長時間記録を行える実験系を立ち上げた。

#### III. 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 A<sub>1</sub> 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。

#### IV. マスト細胞 (MC) の P2Y<sub>11</sub> 受容体を介したアレルギー増悪機構の解明 (西 晴久)

MC の過剰な活性化はアレルギーを引き起こす。我々は MC に発現する細胞の活性化には関与しない P2Y<sub>11</sub> 受容体 (P2Y<sub>11</sub>R) が、細胞外 ATP の刺激を介して極微弱なアレルギーを促進させること、およびその細胞内機序を明らかにした (図1)。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 J Immunol 2021; 207(4): 1001-8 にて発表した)

#### V. 感覚器リボンシナプス伝達物質放出の数理解析 (中村行宏)

感覚器のリボンシナプスは、脱分極の開始 10 ミリ秒以内におきる速い放出に引き続き、数百ミリ秒後遅延性に伝達物質を放出するが、後者の分子機構は不明であった。単離したキンギョ網膜双極細胞シ

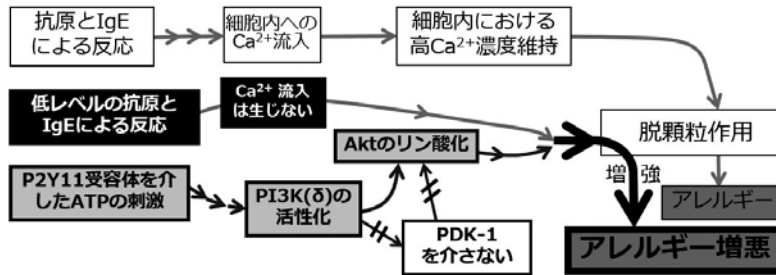


図1. P2Y11受容体が関連するマスト細胞のアレルギー増悪機構。細胞内Ca<sup>2+</sup>濃度を著明に上昇させない程度の弱い抗原刺激であっても、マスト細胞上のP2Y11受容体（脱顆粒にはリンクしていない）が活性化されると細胞内でPI3K(δ)の活性化とPDK-1を介さないAktのリン酸化が上昇する。その結果ヒスタミン放出など脱顆粒作用の増強が生じる。以上より、弱いアレルギー状態でもP2Y11への刺激が重なることでアレルギーが増悪される危険性が示唆される。

図1 P2Y11受容体が関連するマスト細胞のアレルギー増悪機構

ナプス前終末における伝達物質放出の時間経過を、グルタミン酸感受性色素 eEOS を用いたイメージングと deconvolution 法によって詳細に測定し、数理モデルを用いて解析したところ、遅延性の放出はシナプス小胞の補充が cooperative な Ca 依存性を持つことによる可能性が示された。

## VI. 加齢に伴う線条体コリン作動性神経の変化（鈴木江津子）

脳内のアセチルコリン濃度は老化により減少することが報告されているが、その理由は不明である。そこで線条体コリン作動性介在ニューロンの自発発火特性について、発達・老化における変化を検討した。コリン作動性介在ニューロンの自発発火は生後発達に伴い上昇し、成体から老齢まで一定の自発発火頻度が維持されていた。一方で活動電位の閾値は老化に伴い上昇し、また活動電位の rise time が上昇する傾向が示された。

### 「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、教育資源委員長、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、川村はコース基礎医科学Ⅱ総合試験委員、口頭試験委員、西は医学卒業総括試験委員、コース臨床基礎医学（前期）口頭試験委員、コース基礎医科学Ⅱ総合試験委員をそれぞれつとめた。

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ている。さらに、新たな実習テーマの開拓にも取り組みたいと考え、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も行っている。

#### 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～Ⅵ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、石川は遺伝子組換え実験安全対策委員をつとめた。川村はアウトリーチ活動推進委員、西はアイトープ研究運営委員、実験廃棄物処理委員、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、アウトリーチ活動推進委員をそれぞれつとめた。

### 研究業績

#### I. 原著論文

- 1) Nishi H, Niyonsaba F, Pelleg A, Schulman ES. Enhancement of mast cell degranulation mediated by purinergic receptors' activation and PI3K type  $\delta$ . *J Immunol* 2021; 207(4): 1001-8.
- 2) 志牟田美佐, 浜田盛久, 三宅恵子, 野尻美保子, 小口千明, 大坪久子. 新型コロナウイルス感染拡大に伴う第一回緊急事態宣言が研究者・技術者へ与えた影響 - 弱い立場の研究者・技術者がさらなる困難に直面した. *日本の科学者* 2022; 57(3): 154-61.

#### V. 研究費

- 1) 石川太郎. 大脳小脳連関の多角的機能解析. 科学研究費助成事業・基盤研究 (C). 2021~2023 年度.
- 2) 石川太郎. 大脳から小脳への二重伝達経路の機能的



意義. 科学研究費助成事業・基盤研究 (C). 2018～2021 年度.

- 3) 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.
- 4) 中村行宏. 中枢神経シナプス前終末 Ca スパークの発生機序と生理的意義の解明. 科学研究費助成事業・基盤研究 (C). 2021～2023 年度.
- 5) 志牟田美佐. 大脳からのバーチャル刺激は小脳での運動学習を強化するか. 科学研究費助成事業・基盤研究 (C). 2021～2023 年度.
- 6) 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. 東京慈恵会医科大学女性研究者キャリア支援研究費. 2020～2022 年度

neurons in aged mice. 第99回日本生理学会大会. 仙台, 3月. (ハイブリッド形式)

- 9) Oshima-Takago T, Sakamoto H, Nakamura Y, Namiki S, Hirose K, Tachibana M, Takago H. (Poster) Probing glutamate release sites at ribbon-type synapse in the goldfish retinal bipolar terminal. 第99回日本生理学会大会. 仙台, 3月. (ハイブリッド形式)
- 10) 志牟田美佐. (企画シンポジウム 15: 男女共同参画推進委員会企画 末長く研究を継続したいあなたに… - 新たな研究分野の開拓へのヒント-) 大会への参加を促進するための課題と支援. 第99回日本生理学会大会. 仙台, 3月. (ハイブリッド形式)

## VIII. その他

- 1) Suzuki E, Momiyama T. (Poster) M1 muscarinic acetylcholine receptor-mediated inhibition of GABA release from striatal medium spiny neurons onto cholinergic interneurons. 第44回日本神経科学学会. 神戸, 7月. (Hybrid 開催)
- 2) Oshima-Takago T, Sakamoto H, Nakamura Y, Namiki S, Hirose K, Tachibana M, Takago H. (Poster) Unveiling glutamate release sites at the ribbon-type synapses in the goldfish retinal bipolar cell terminal. 第44回日本神経科学学会. 神戸, 7月. (Hybrid 開催)
- 3) 志牟田美佐. (シンポジウム) 緊急事態宣言による在宅勤務中の科学者・技術者の実態調査大規模アンケートの結果から. 日本遺伝学会第93回大会. オンライン, 9月.
- 4) Suzuki E, Momiyama T. (Poster) Changes in spontaneous firing frequency of striatal cholinergic interneurons during development and aging. 日本動物心理学会第81回大会. オンライン形式, 10月.
- 5) Momiyama T, Nishijo T, Suzuki E. (Oral) 5-HT1A and 5-HT1B receptor-mediated inhibition of excitatory synaptic transmission onto rat basal forebrain cholinergic neurons. 第95回日本薬理学会年会. 福岡, 3月.
- 6) 西 晴久, 杉山倫太良. (ポスター) ウシ副腎皮質束状帯細胞の複数種のプリン受容体を介したステロイド産生. 第95回日本薬理学会年会. 福岡, 3月.
- 7) 石川太郎. (シンポジウム) 小脳における感覚信号の統合. 日本小脳学会第12回学術集会. web 開催, 3月. [日本小脳学会第12回学術集会抄録集 2022: 14]
- 8) Suzuki E, Momiyama T. (Poster) Changes in action potential properties of striatal cholinergic inter-



## 病理学講座

講座担当教授：下田 将之	実験病理学，人体病理学
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，診断病理学
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
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検索した。

#### I. 消化管に関する研究

##### 1. pT1 大腸癌に関する臨床病理学的研究

手術もしくは内視鏡治療され、T1 大腸癌と診断された症例のうち、5年間のフォローを行えた370例を詳細に検討し、PG/NPG, por, budding, ly で有意差があったが、粘膜筋板の破壊とリンパ節転移に相関はなかった。

##### 2. 大腸神経内分泌腫瘍の病理学的検討における研究

大腸神経内分泌腫瘍は1907年にカルチノイド腫瘍と命名されその名称が100年以上に亘り使用されてきた背景がある。しかし、2010年WHO消化器腫瘍分類において腫瘍の核分裂数とKi67指数を組み合わせてNeuroendocrine tumor Gradel, Grade2, Neuroendocrine cell carcinomaと分類されるようになった。さらに2017年には、WHO神経内分泌

腫瘍分類が発刊された。このような歴史的背景を受け、当院で過去にカルチノイド腫瘍と病理診断された症例(合計160例)を現行の診断基準に当てはめ、何らかの病理学的特徴が無いか検索している。

##### 3. 大腸癌の予後不良因子である神経周囲浸潤(Perineural invasion: PNI)とがん免疫環境との関連解析

大腸癌279症例を対象に、S-100免疫染色で評価したPNI(S100-PNI)が術後死亡率に与える影響を調べるとともに、その癌免疫微小環境との関連を検討した。免疫染色を含めた臨床病理学的解析から、S100-PNIはI/II期大腸癌の予後不良因子であるとともに、癌免疫微小環境変化と関連している可能性が示された。

#### II. 泌尿生殖器に関する研究

##### 1. 経尿道的膀胱腫瘍一塊切除術検体を用いた、pT1膀胱尿路上皮癌の臨床病理学的予後因子の検討

粕病院を含む3施設の症例、計120例を用いて検討した。単変量解析ではpT1亜分類・浸潤距離と、浸潤様式(小胞巣状・索状・孤細胞性浸潤)がprogressionの有意な予測因子であった。多変量解析ではpT1亜分類・浸潤距離のみがprogressionの有意な予測因子であった。

#### III. 女性生殖器に関する研究

1. 卵巣漿液性境界悪性腫瘍を背景に発生する癌腫の病理組織学的特徴を検討し、現在論文を作成中である。

2. 卵巣原発明細胞癌におけるNapsin Aの発現に関与する転写因子解析を行った。現在、研究の継続および論文作成中である。

3. 産婦人科と共同で、COVID-19罹患妊婦より娩出された胎盤の病理組織学的所見を検討し、論文はJournal of Obstetrics and Gynaecologyに投稿中である。

4. 子宮頸部胃型腺癌の診断における免疫組織化学としてClaudin 18が有用であり、一方AMACARは有用でないことを明らかにした。

5. 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、論文作成にとりかかった。

6. 子宮頸部扁平上皮癌の病理学的予後因子に関する国際共同研究に参加し、結果を解析中である。

#### IV. 呼吸器に関する研究

2020年度までに、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出し、既知の遺伝子を含む、合計6個の遺伝子（MLH1, FHIT, VHL, RARB, ROBO1及び、ATP2B2）を候補遺伝子として突き止めた。引き続き、肺癌における上記の候補遺伝子に関連する蛋白質の発現を検討することを計画している。

#### V. 肝・胆・膵に関する研究

##### 1. 肝内胆管がんにおける腫瘍関連3次リンパ装置形成の臨床病理学的意義の検討

肝内胆管がんは原発性肝腫瘍全体の15%を占める腫瘍である。発見時、その多くが進行例であるにも関わらず、根治が外科切除にほぼ限定される為、予後が非常に悪い。近年、免疫チェックポイント阻害薬が一部の症例に有効であることが判明しており、これからの選択肢として期待されている。我々は、腫瘍免疫のホールマークとして、組織学的にがんの占拠部またはその周囲に形成される腫瘍関連3次リンパ装置に着目し検討している。

##### 2. 肝生検の形態診断の再検討

CK7, CD10を駆使して、肝組織形態の基本情報を描出し、殊に肝細胞索～細胆管・胆管系の機能形態の変貌が、各疾患群でどのように生じているかを検討している。

#### VI. 腎臓に関する研究

##### 1. 組織学的重症度分類（JHGC分類）とオックスフォード分類の比較に関する研究

厚生労働省難治性腎疾患IgA腎症分科会「IgA腎症の腎病理所見と予後の関連に関する前向き多施設共同研究（Japan IgA nephropathy cohort study: J-IGACS）研究」ならびにAMED研究（JP19ek0109261）における前向き研究のコホートにおいて、C統計の観点からオックスフォード分類とJHGC分類を比較・検討した。

##### 2. C3腎症からみた一次性膜性増殖性糸球体腎炎（membranoproliferative glomerulonephritis: MPGN）の検討

従来形態的分類であるMPGNと年登場した病因論的分類としてのC3腎症との関係を検討する研究。自験例および他院症例の一次性MPGNについて、電顕PAM染色を用いて形態学的に正確に亜型分類し、C3腎症か否かの観点から臨床病理学的に検討を行った。

##### 3. 腎血管炎を構成する病変の臨床的意義に関する研究

ANCA関連血管炎を中心とする腎血管炎の各病変と、臨床データとの関連を解析し、各病変の持つ臨床的意義について解析することを目的とする後ろ向き研究である。

##### 4. 巣状糸球体硬化症に関する研究

成人における巣状糸球体硬化症の病理組織分類（コロンビア分類）における各種病変と臨床像との相関を検討している。症例の選定および組織像の評価が終了した。

#### VII. 神経病理に関する研究

##### 1. 心臓交感神経系の関与する $\alpha$ 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

$\alpha$ シヌクレイノパチーは不溶化 $\alpha$ シヌクレイン（ $\alpha$ -Synuclein:  $\alpha$ 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化 $\alpha$ 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、発病要因等を明らかにすることを目的とする。

#### VIII. 乳腺に関する研究

乳腺低異型度腺扁平上皮癌（LGASC）が扁平上皮癌を含む高異型度化生癌（HG-MBC）に転化した症例の体細胞遺伝子変化の特徴を全ゲノム解析により検討した。De novo HG-MBCとは異なりTP53変異を欠き、高異型度転化にはクローム濃縮と腫瘍抑制遺伝子不活性化変異の獲得・蓄積を伴っていた。現在論文作成中である。

#### 「点検・評価・改善」

1. 昨年に引き続き新型コロナウイルス渦の中、本年度はコロナ禍に対応した教育システムの改善、研究環境のセットアップ、診療の充実化を図った。病理学講座における卒前教育では、昨年と同様に、講義はリモート形式で行われ、コース臨床基礎医学のユニット「病理学総論実習」（3年生）、コース臨床医学Iのユニット「病理学各論実習」（4年生）の実習に関しては、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うえで実施した。本教育環境の整備に関しては、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。本年度は、今後の同様の事態に備え、以前より検討してきたクラウドバーチャルスライドシステムの導入準備を行った（2022年4月より導入予定）。本システムを通じて、学生は学内外において実習スライドを閲覧し勉強することが可能となるとともに、劣化の進む貴重な標本スライドの半永久的な保存用としても非常に有用になるものと考えている。

2. 診療面では、附属4病院病院病理部での診断件数は、昨年に比べ増加傾向を示してきた。以前としてコロナ禍による影響がみられるものの、重症者は減少傾向にあり、診療面においても回復の兆しがみえつつある。各臨床科とのカンファレンスに関しては、対面式に代わりWebでの開催が定着化し、引き続き活発に症例検討が行われている点は意義深い。また、新人医師2名を迎え入れることができ、諸先生方のご尽力により、新人の教育も順調に進んでいる。また、2021年10月には新たに4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。全国的に病理医が少ない中、新人および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、将来的にも非常に明るい出来事であると感じている。

3. 研究面では、様々な診断領域（消化管、婦人科、泌尿器科、呼吸器、脳神経、剖検）から研究活動の成果が発表されたことは、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継続的に遂行し、多くの経験を積んでいる。一方で、基礎的研究の原著論文の発表は必ずしも多いとは言えず、今後の課題と考えている。昨年度病理学講座内を改修し、研究室のセットアップを進めている。今後基礎的研究成果の発表までには相応の時間がかかるものと思われるが、臨床と基礎の融合した病理学講座の構築を目指したい。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。中堅・若手医師はそれぞれの専門領域を確立しつつあり、病理学講座から学内外へ新知見を発信できる人材の育成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) Ishii J, Yazawa HS, Kashiwagi K, Nakadate K, Iwa-

moto M, Hiramatsu CM, Masawa M, Onozaki M, Noda S, Miyazawa T, Takagi M, Yazawa T. Endocrine granule production is caused by a lack of REST and intragranular secretory content and accelerated by PROX1. *J Mol Histol* 2022; 53(2): 437-48. Epub 2022 Jan 30.

2) Masawa M, Sato-Yazawa H, Kashiwagi K, Ishii J, Miyata-Hiramatsu C, Iwamoto M, Kohno K, Miyazawa T, Onozaki M, Noda S, Shimizu Y, Niho S, Yazawa T. REST inactivation and coexpression of ASCL1 and POU3F4 are necessary for the complete transformation of RB1/TP53-inactivated lung adenocarcinoma into neuroendocrine carcinoma. *Am J Pathol* 2022; 192(6): 847-61. Epub 2022 Mar 30.

3) Mori K, Sharma V, Comperat EM, Sato S, Laukhtina E, Schuettfort VM, Pradere B, Sari Motlagh R, Mostafaei H, Quhal F, Kardoust Parizi M, Abufaraj M, Karakiewicz PI, Egawa S, Tilki D, Boorjian SA, Suariat SF. Prognostic impact of different Gleason patterns on biopsy within grade group 4 prostate cancer. *Ann Surg Oncol* 2021; 28(13): 9179-87.

4) Mori K, Sharma V, Comperat EM, Sato S, Lailjtona E, Schuettfort VM, Pradere B, Parizi MK, Karakiewicz PI, Egawa S, Tilki D, Boorjian SA, Shariat SF. Differential prognostic impact of different Gleason patterns in grade group 4 in radical prostatectomy specimens. *Eur J Surg Oncol* 2021; 47(5): 1172-8.

5) Yanagisawa T, Miki J, Sakanaka K, Fukuokaya W, Iwatani K, Sato S, Obayashi K, Hirooka S, Kimura T, Takahashi H, Egawa S. Clinical significance of horizontal and vertical margin of en bloc resection for nonmuscle invasive bladder cancer. *J Urol* 2021; 206(2): 252-9.

6) Mori K, Sasaki H, Tsutsumi Y, Sato S, Takiguchi Y, Saito S, Nishi E, Ishii G, Yamamoto T, Koike Y, Miki J, Shimomura T, Kimura T, Miki K, Shariat SF, Takahashi H, Aoki M, Egawa S. Trimodal therapy with high-dose-rate brachytherapy and hypofractionated external beam radiation combined with long-term androgen deprivation for unfavorable-risk prostate cancer. *Strahlenther Onkol* 2021; 197(11): 976-85.

7) Yanagisawa T, Miki J, Yorozu T, Iwatani K, Obayashi K, Sato S, Kimura T, Takahashi H, Egawa S. Vertical lamina propria invasion diagnosed by en bloc transurethral resection is a significant predictor of progression for pT1 bladder cancer. *J Urol* 2021; 205(6): 1622-8.

8) Yanagisawa T, Yorozu T, Miki J, Iwatani K, Obayashi K, Sato S, Kimura T, Takahashi H, Egawa

- S. Feasibility and accuracy of pathological diagnosis in en-bloc transurethral resection specimens versus conventional transurethral resection specimens of bladder tumour : evaluation with pT1 substaging by 10 oathologists. *Histoathology* 2021 ; 78(7) : 943-50.
- 9) Urabe F, Kimura T, Sasaki H, Tashiro K, Iwatani K, Aoki M, Sato S, Takahashi H, Miki K, Egawa S. Orognostic value of PSA bounde after definitive radiotherapy revisited. *Int J Clin Onccol* 2022 ; 27(2) : 411-7.
- 10) Sasaki H, Miki K, Tashiro K, Mori K, Urabe F, Fukuokaya W, Kimura T, Sato S, Takahashi H, Aoki M, Egawa S. Differnces in sex hormone recovery profile after cassation of 12-week gonadotropin-releasing hormone antagonist versus agonist therapy. *Andrology* 2022 ; 10(2) : 270-8.
- 11) Urabe F, Miki K, Kimura T, Sasaki H, Tashiro K, Tsutsumi Y, Morikawa M, Minato K, Sato S, Takahashi H, Aoki M, Egawa S. Clinical significance of unfavorable findings in intermediate-risk prostate cancer oatientrs for predicting treatment outcomes after contemporary, dose-escalated multimodal radiotherapy. *Orostate* 2022 ; 82(4) : 433-41.
- 12) Urabe F, Kimura T, Sasaki H, Tashiro K, Iwatani K, Yasue K, Aoki M, Sato S, Takahashi H, Miki K, Egawa S. How long is lonf enough to secure disease control after low-dose-rate localized orostate cancer? *Int J Clin Oncol* 2022 ; 27(1) : 184-93.
- 13) Hatano T, Fukasawa N, Miyano C, Wiederkehr I, Miyawaki T. Pathological changes in axillary hyperhidrosis and axillary osmidrosis induced by microwave treatment : comparison of single- and double-pass irradiation. *Laser Surg Med* 2021 ; 53(9) : 1220-6.
- 14) Takeuchi H, Higurashi N, Kawame H, Kaname T, Yanagi K, Nonaka Y, Hirotsu T, Matsushima S, Shimizu T, Gomi T, Fukasawa N. GFAP variant p. Tyr-366Cys demonstrated widespread brain cavitation in neonatal Alexander disease. *Radiol Case Rep* 2021 ; 17(3) : 771-4.
- 15) Fukuda Y, Tanaka Y, Edo K, Ukai N, Sonobe S, Takahashi H, Ikegami M, Shimoda M. S100-stained perineural invasion is associated with worse prognosis in stage I/II colorectal cancer : Its possible association with immunosuppression in the tumor. *Pathol Int* 2022 ; 72(2) : 117-27.
- 16) Ito Y, Nishiwaki K, Matsuzawa H, Hattori D, Tanoue S, Suzuki K, Katori M, Hirooka S, Masuoka H, Yano S. Adifficjlt case of angioimmunoblastic t-cell lymphoma with Epstein-Barr virus-negative large mononuclear atypical cells. *J Clin Exp Hematop* 2021 ; 61(4) : 224-6.
- 17) Nakajima K, Ino Y, Naito C, Nara S, Shimasaki M, Ishimoto U, Iwasaki T, Doi N, Esaki M, Kishi Y, Shimada K, Hiraoka N. Neoadjuvant therapy alters the collagen architecture of pancreatic cancer tissue via ephrin-A5. *Br J Cancer* 2022 ; 126(4) : 628-39.
- 18) Wakui S, Takahashi H, Muto T. In utero exposure to 3,3',4,4',5-pentachlorobiphenyl dose-dependently induces N-butyl-4-(hydroxybutyl) nitrosamine in rats with urinary bladder carcinoma. *Toxicol Pathol* 2022 ; 50(3) : 366-80. Epub 2022 Jan 20.
- 19) Aizawa D, Sukino T, Oishi T, Hotta K, Imai K, Shiomi A, Notsu A, Ikegami M, Shimoda T. The essential problem of over-measuring the depth of submucosal invasion in pT1 colorectal cancer. *Virchows Arch* 2022 ; 480(2) : 323-33.
- 20) Hara Y, Goda K, Hirooka S, Mitsuishi T, Ikegami M, Sumiyama K. Association between endoscopic milk-white mucosa, epithelial intracellular lipid droplets, and histological grade of superficial non-ampullary duodenal epithelial tumors. *Diagnostic (Basel)* 2021 ; 11(5) : 769
- 21) Morita S, Goda K, Yano T, Kaise M, Kato M, Inoue H, Niwa Y, Kodashima S, Miyahara R, Ochiai A, Ikegami M, Hamatani S, Shimoda T, Ohkura Y, Aida J, Nakanishi Y, Yoshimura K, Ishikawa H, Takubo K, Muto M. Multicenter prospective in vivo study od an endocytoscope system (ECS) for superficial esophageal cancer. *J Gastroenterol* 2021 ; 56(9) : 808-13.
- 22) Kohno S, Ikegami M, Ikegami T, Aoki H, Ogawa M, Yano F, Eto K. Risk factors associated with the development of metastases in patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors : a retrospective analysis. *J Clin Med* 2021 ; 11(1) : 60.
- 23) Epstin JI, Amin MB, Fine SW, Algaba F, Aron M, Baydar DE, Bektran Al Brimo F, Cheville JC, Colecthia M, Comperat E, da Cunha IW, Delprado W, DeMarzo AM, Giannico GA, Gordetsky JB, Guo CC, Hansel DE, Hirsch MS, Huang J, Humphrey PA, Jimenez RE, KhaniF, Kong Q, Kryvenko ON, Kunju LP, Lal P, Latour M, Lotan T, Maclean F, Magi-Galluzzi C, Mehra R, Menon S, Miyamoto H, Montironi R, Netto GJ, Nguyen JK, Osunkoya AO, Parwani A, Robinson BD, Rubin MA, Shah RB, So JS, Takahashi H, Tavora F, Tretiakova MS, True L, Wobker SE, Yang XJ, Zhou M, Zynger DL, Trpkov K. The 2019 genitourinary parhology society (GUPS) white paper on contemporary grading of parostate cancer. *Arch Pathol Lab Med* 2021 ; 145(4) : 461-93.



- 24) Wu K, Feng J, Lyu F, Xing F, Sharma S, Liu Y, Wu SY, Zhao D, Tyagi A, Deshpande RP, Pei X, Ruiz MG, Takahashi H, Tsuzuki S, Kimura T, Mo YY, Shiozawa Y, Singh R, Watabe K. Exosomal miR-19a and IBSP cooperate to induce osteolytic bone metastasis of estrogen receptor-positive breast cancer. *Nat Commun* 2021 ; 12(1) : 5196.
- 25) Tanaka F, Katayama K, Joh K, Tsujimoto K, Yamawaki M, Saiki R, Kurita T, Murata T, Dohi K. Minimal change disease with thrombotic microangiopathy following the Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine. *Clinical Kidney J* 2021 ; 15(3) : 567-8.
- 26) Tanoue A, Katayama K, Ito Y, Joh K, Toda M, Yasuma T, D'Alessandro-Gabazza CN, Kawachi H, Yan K, Ito M, Gabazza EC, Tryggvason K, Dohi K. Podocyte-specific Crb2 knockout mice develop focal segmental glomerulosclerosis. *Sci Rep* 2021 ; 11(1) : 20556.
- 27) Ogata H, Yamazaki Y, Tezuka Y, Gao X, Omata K, Ono Y, Kawasaki Y, Tanaka T, Nagano H, Wada N, Oki Y, Ikeya Y, Oki K, Takeda Y, Kometani M, Kageyama K, Terui K, Gomez-Sanchez CE, Liu S, Morimoto R, Joh K, Sato H, Miyazaki M, Ito A, Arai Y, Nakamura Y, Ito S, Satoh F, Sasano H. Renal injuries in primary aldosteronism : quantitative histopathological analysis of 19 patients with primary aldosteronism. *Hypertension* 2021 ; 78(2) : 411-21.
- 28) Aizawa T, Watanabe S, Tsugawa K, Joh K, Tanaka H. Membranous nephropathy associated with *Mycoplasma pneumoniae* infection. *Pediatrics Int* 2021 ; 63(7) : 853-5.
- 29) Minato M, Murakami T, Takahashi N, Ono H, Nishimura K, Tamaki M, Nagai K, Abe H, Iwano M, Joh K, Doi T. Glucocorticoid-dependent tubulointerstitial nephritis with igm-positive plasma cells presenting with intracellular crystalline inclusions within the rough endoplasmic reticulum. *Intern Med* 2021 ; 60(19) : 3129-36.
- 30) Khasnobish A, Takayasu L, Watanabe K, Nguyen TT, Arakawa K, Hotta O, Joh K, Nakano A, Hosomi S, Hattori M, Suda W, Morita H. Dysbiosis in the salivary microbiome associated with IgA nephropathy-A Japanese cohort study. *Microbes Environ* 2021 ; 36(2) : ME21006.
- 31) Ikebata A, Shimoda M, Okabayashi K, Uraoka T, Maehata T, Sugimoto S, Mutaguchi M, Naganuma M, Kameyama K, Yahagi N, Kanai T, Kitagawa Y, Kanai Y, Iwao Y. Demarcated redness associated with increased vascular density/size : a useful marker of flat-type dysplasia in patients with ulcerative colitis. *Endosc Int Open* 2021 ; 9 : E552-61.
- 32) Hayashi Y, Hosoe N, Takabayashi K, Limpas Kaniya KJL, Tsugaru K, Shimozaki K, Hirata K, Fukuhara K, Fukuhara S, Mutaguchi M, Sujino T, Sukawa Y, Hamamoto Y, Naganuma M, Takaishi H, Shimoda M, Ogata H, Kanai T. Clinical, endoscopic, and pathological characteristics of immune checkpoint inhibitor-induced gastroenterocolitis. *Dig Dis Sci* 2021 ; 66(6) : 2129-34.
- 33) Uraoka T, Yunoki S, Kinoshita S, Takatori Y, Hirai Y, Tanaka H, Narita T, Shimoda M. Novel temperature-responsive, biodegradable and injectable collagen sol for the endoscopic closure of colonic perforation holes : animal study (with videos). *Dig Endosc* 2021 ; 33(4) : 616-20.
- 34) Nomura E, Sujino T, Hosoe N, Yoshimatsu Y, Tanemoto S, Takabayashi K, Mutaguchi M, Shimoda M, Naganuma M, Ogata H, Kanai T. Characteristics of the mucosal surface on scanning electron microscopy in patients with remitting ulcerative colitis. *Dig Dis Sci* 2021 ; 66(9) : 3141-8.
- 35) Takeda Y, Niki Y, Fukuhara Y, Fukuda Y, Udagawa K, Shimoda M, Kikuchi T, Kobayashi S, Harato K, Miyamoto T, Matsumoto M, Nakamura M. Compressive mechanical stress enhances susceptibility to interleukin-1 by increasing interleukin-1 receptor expression in 3D-cultured ATDC5 cells. *BMC Musculoskelet Disord* 2021 ; 22(1) : 238.
- 36) Matsubara E, Komohara Y, Shinchi Y, Mito R, Fujiwara Y, Ikeda K, Shima T, Shimoda M, Kanai Y, Sakagami T, Suzuki M. CD163-positive cancer cells are a predictor of a worse clinical course in lung adenocarcinoma. *Pathol Int* 2021 ; 71(10) : 666-73.
- 37) Momoeda M, de Vega S, Kaneko H, Yoshinaga C, Shimoda M, Nakamura T, Endo Y, Yoshida H, Kaneko K, Ishijima M, Okada Y. Deletion of hyaluronan-binding protein involved in hyaluronan depolymerization (HYBID) results in attenuation of osteoarthritis in mice. *Am J Pathol* 2021 ; 191(11) : 1986-98.
- 38) Ikebata A, Okabayashi K, Tsuruta M, Shigeta K, Seishima R, Shimoda M, Naganuma M, Kitagawa Y. Colectomy risk score predicts pouchitis in patients with ulcerative colitis. *Updates Surg* 2022 ; 74(2) : 649-55. Epub 2021 Sep 7.
- 39) Sugimoto S, Iwao Y, Shimoda M, Takabayashi K, Sato T, Kanai T ; Keio IBD Collaborators. Epithelium replacement contributes to field expansion of squamous epithelium and ulcerative colitis-associated



neoplasia. *Gastroenterology* 2022; 162(1): 334-7.

- 40) Nakayama A, Kato M, Shimoda M, Yahagi N. Superficial nonampullary duodenal epithelial tumor: a rare case accompanied by cancer component as subepithelial lesion. *Gastrointest Endosc* 2021; 94(2): 427-8.
- 41) Sakamoto K, Ozawa H, Shimoda M, Nakaishi M, Sakanushi A, Matsunobu T, Okubo K, Okada T, Sato Y, Shinden S, Ogawa K. Bilobed flap for reconstruction of skin defect after excision of parotid carcinoma: a case report. *J Nippon Med Sch* 2021 Sep 14. [Epub ahead of print]
- 42) Matsuura N, Kato M, Shimoda M, Yahagi N. A solitary submucosal heterotopic gastric gland with remarkable growth during follow-up. *Am J Gastroenterol* 2022; 117(2): 218.

## II. 総説

- 1) 清川貴子. 子宮頸瘍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.
  - 2) 清川貴子, 岩本雅美. 【産婦人科医が知っておくべき婦人科腫瘍の病理学】 卵巣腫瘍 上皮性腫瘍. 産婦人科腫瘍の実際 2021; 70(9): 927-32.
  - 3) 清川貴子. 膣・子宮頸部細胞診の黎明期. *病理と臨* 2022; 40(1): 82-4.
  - 4) 岩本雅美. 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. *日婦腫瘍会誌* 2021; 39(4): 734-40.
  - 5) 佐藤 峻, 鷹橋浩幸. 【特殊型泌尿器癌の病理と臨床】 特殊な前立腺癌 腺房腺癌の亜型および腺房腺癌以外の組織型について. *泌外* 2021; 34(5): 461-7.
  - 6) 本間志功, 坂口涼子, 城 謙輔. 【急速進行性腎炎症候群-Up date】 ループス腎炎 病理 急速進行性腎炎症候群を呈するループス腎炎の病理. *腎と透析* 2021; 91(3): 417-22.
  - 7) 千葉 諭, 遠藤泰彦, 鈴木正章. 胸部屍体血量の研究. *東京医療学院大紀* 2021; 9: 88-94.
  - 8) 会澤大介, 岩男 泰, 下田将之. 【消化器内視鏡医に必要な病理の基礎知識】 良悪性の鑑別が問題となる腸病変の病理学的特徴. *消化器内科* 2021; 3(10): 78-85.
  - 9) 牟田口真, 岩男 泰, 下田将之, 南木康作, 三上洋平, 筋野智久, 高林 馨, 緒方晴彦, 金井隆典. 【大腸癌のスクリーニングとサーベイランスの標準化に向けて-新しい知見から】 サーベイランス 潰瘍性大腸炎関連腫瘍のサーベイランス 診断のポイントと最近のトピックス. *Intestine* 2021; 25(1): 108-14.
- ## III. 症例報告
- 1) 木村寛子, 深澤 寧, 小田嶋俊, 清川貴子. 卵巣原発の卵黄嚢腫瘍への分化を伴う腺癌の1例. *診断病理* 2021; 38(2): 189-97.
  - 2) 正古悠一, 上田 和, 牧島 玲, 小田嶋俊, 永吉陽子, 川畑絢子, 清川貴子, 岡本愛光. 腹腔鏡下子宮体癌根治術時に診断した高分化乳頭状中皮腫の1例. *日産婦内視鏡会誌* 2021; 37(2): 88-92.
  - 3) 佐々木祥久, 佐藤 峻, 岩本雅美, 三宅美佐代, 廣岡信一, 石黒晶子, 鍋島一樹, 池上雅博, 鷹橋浩幸, 腎原発Ewing肉腫の1例 疾患概念, 鑑別診断, 免疫組織化学的検索について. *診断病理* 2021; 38(3): 295-301.
  - 4) 廣瀬雄紀, 木下晃吉, 小池和彦, 原田 徹, 猿田雅之. 進行胃癌による肝癌性リンパ管症の1剖検例. *肝臓* 2021; 62(9): 569-77.
  - 5) Fuse Y, Mori S, Sato S, Kato D, Shibazaki T, Nakada T, Yabe M, Matsudaira H, Hirano J, Ohtsuka T. A successful case of complete surgical resection via left upper and right lower lobectomy for bilateral lung metastases of a perivascular epithelioid cell tumor in the colon: a case report. *Sur Case Rep* 2021; 7(1): 233.
  - 6) Maeda M, Fukuda T, Miyake M, Takahashi H, Ikegami M. Extracranial metastatic solitary fibrous tumor/hemangiopericytoma expressing G-CSF and its receptor. *Neuropathology* 2021; 41(4): 288-92.
  - 7) Miyamoto T, Tone K, Inaki S, Maeda M, Nagono Y, Akatsu T, Furube A, Gochi M, Motohashi K, Koido S, Takagi M, Kuwano K. Pancreatic tuberculosis in an immunocompetent young female mimicking a malignant tumor: a case report and diagnostic radiological investigation. *Clinical Imaging* 2022; 81: 114-7.
  - 8) 板屋光政, 本間志功, 田村浩一, 泉 宜秀, 芦川芳史, 松村実美子, 高野秀樹, 岸田由起子. ネフローゼ症候群の治療経過中に突然心肺停止に陥った40代男性. *通信医* 2022; 73(4): 187-94.
  - 9) Aida T, Tsunematsu M, Furukawa K, Haruki K, Shirai Y, Onda S, Toyama Y, Gomisawa K, Takahashi H, Ikegami T. Intracystic papillary neoplasm of the gallbladder concomitant with xanthogranulomatous cholecystitis: a case report. *Surg Case Rep* 2021; 7(1): 229-32.
  - 10) 矢田大輔, 小田彩子, 小田智昭, 飯塚敬太, 竹内文子, 古川琢麻, 飯田瀬里香, 井上結貴, 戒野志織, 中野史織, 佐藤あずさ, 榛葉頼子, 田島浩子, 遠藤泰彦, 藤井常宏. 腹腔鏡下に摘出した卵巣腫瘍を用いて診断した再発濾胞性リンパ腫の1例. *静岡産婦会誌* 2022; 11(1): 41-50.

- 11) 正古悠一, 永吉陽子, 齋藤英子, 上田 和, 菊地 亮, 三宅美佐代, 相田真介. 転移性外陰腫瘍を認めた口腔癌の1例. 東京産婦会誌 2021; 70(4) : 662-6.
- 12) 永吉陽子, 齋藤英子, 上田 和, 相田真介, 三宅美佐代. 子宮内膜ポリープ内の漿液性癌と子宮漿膜への乳癌子宮転移を同時に診断し得た1例. 東京産婦会誌 2021; 70(2) : 185-91.
- 13) Seki T, Yanaiharu N, Shapiro JS, SITO M, Tabata J, Yokomizo R, Noguchi D, Kuroda T, Kawabata A, Suzuki J, Takahashi K, Matsuzawa H, Miyame M, Takenaka M, Iida Y, Yanagida S, Okamoto A. Interleukin-6 as an enhancer of anti-angiogenic therapy for ovarian clear cell carcinoma. Sci Rep 2021; 11(1) : 7689.
- 14) 浅野久敏, 山下麗香, 荒川智嗣, 野村浩一, 大塚 崇, 南 優子. 増大傾向を示した左上葉肺腫瘍の1切除例. 肺癌 2021; 61(4) : 355-6.
- 15) Abe K, Goda K, Kanamori A, Suzuki T, Yamamiya A, Takimoto Y, Arisaka T, Hoshi K, Sugaya T, Majima Y, Tominaga K, Iijima M, Hirooka S, Tamagishi H, Irisawa A. Whole circumferential endoscopic submucosal dissection of superficial adenocarcinoma in long-segment Barrett's esophagus; a case report. World J Gastrointest Surg 2021; 13(10) : 1285-92.
- 16) 小幡和彦, 村井隆三, 池上雅博. 内視鏡的粘膜切除術により治療し得た出血性直腸 hemolymphangioma の1例. Prog Dig Endosc 2021; 99(1) : 119-21.
- 17) Kagaya-Takeuchi S, Nagasawa T, Takeuchi Y, Takeda K, Joh K, Miyazaki M. Concomitant pleuritis and pericarditis developing during glucocorticoid therapy: a case report on granulomatosis with polyangiitis. CEN case reports 2022 Feb 2. [Epub ahead of print]
- 18) Watanabe H, Fujishima F, Fukuhara N, Taniuchi S, Joh K, Sasano H. Advanced extramedullary hematopoiesis with a marked increase in reticulin fibers and hemorrhage on various organs: the first autopsy case report. Medical Mol Morphol 2021; 55(1) : 68-75.
- 19) 師田まりえ, 持田泰寛, 山野水紀, 石岡邦啓, 鈴木洋行, 守矢英和, 日高寿美, 大竹剛靖, 小林修三, 城謙輔, 山口 裕. 胃と腎で肉芽腫性病変, フィブリノイド壊死性血管炎を認めた, ANCA 陰性多発血管炎性肉芽腫症 (GPA) の1例. 腎炎症例研 2021; 38 : 1-16.
- 20) 榎原麻友子, 高橋 遼, 川村沙由美, 佐野景子, 山崎拓也, 宮坂竜馬, 永岡未来, 内藤正吉, 青山東五, 佐野 隆, 竹内康雄, 城 謙輔, 山口 裕. ネフローゼ症候群で発症しパルボウイルス B19 IgM 陽性を伴った管内増殖性腎炎の1例. 腎炎症例研 2021; 38 : 17-31.
- 21) 川田尚人, 河西恵州, 齋藤麻由, 米村 耀, 大城 剛, 梶谷英人, 天笠允仁, 宮崎友晃, 大宮信哉, 前住忠秀, 水上 礼, 西脇宏樹, 佐藤芳憲, 河嶋英里, 井上嘉彦, 康 徳東, 本田一穂, 小岩文彦, 城 謙輔, 山口 裕. 糸球体糸球体内に多量の沈着物を認め, 急速な経過で血液透析導入に至ったネフローゼ症候群の1例. 腎炎症例研 2021; 38 : 32-45.
- 22) 副田圭祐, 小泉賢洋, 五十棲このみ, 中川洋佑, 濱野直人, 小倉 豪, 野津寛大, 新村文男, 和田健彦, 深川雅史, 城 謙輔, 山口 裕. 再生検にて糸球体硬化病変の著明な進行とともに蛍光抗体法の染色パターンの変化を呈した巣状分節性糸球体硬化症の1例. 腎炎症例研 2021; 38 : 46-67.
- 23) 川崎真生子, 小向大輔, 柏葉 裕, 山崎あい, 塚原知樹, 宇田 晋, 城 謙輔, 山口 裕. 腎細胞癌の摘出組織から巣状糸球体硬化症 Cellular variant と診断したネフローゼ症候群の1例. 腎炎症例研 2021; 38 : 68-80.
- 24) 松原由佳, 山下年成, 菅沼伸康, 河内香江, 吉田達也, 利野 靖, 益田宗孝. 皮膚転移で診断された男性潜在性乳癌の1例. 日臨外会誌 2021; 82(9) : 1648-52.

#### IV. 著書

- 1) 清川貴子. 各論 第8章: 女性生殖器. 青笹克之監修, 加藤光保, 金井弥栄, 菅野祐幸編. 解明病理学: 病気のメカニズムを解く. 東京: 医歯薬出版, 2021. p.523-51.
- 2) 清川貴子. 各論: 胎盤病理診断の実際 I. 流産と絨毛性疾患 知っていますか? ①異所性妊娠 (卵管妊娠). 南口早智子, 佐藤勇一郎編. 胎盤病理アトラス. 東京: 文光堂, 2021. p.46.
- 3) 清川貴子. 各論: 胎盤病理診断の実際 I. 流産と絨毛性疾患 知っていますか? ②異所性脱落膜変化. 南口早智子, 佐藤勇一郎編. 胎盤病理アトラス. 東京: 文光堂, 2021. p.47.
- 4) 岩本雅美, 清川貴子. 各論: 胎盤病理診断の実際 III. 胎児血管異常 2. 間葉性異形成胎盤. 南口早智子, 佐藤勇一郎編. 胎盤病理アトラス. 東京: 文光堂, 2021. p.81-4.
- 5) 鈴木正章, 原田 徹. D. 診断 3. 組織病理学的診断. 衛藤義勝, 大橋十也責任編集. ファブリー病 Update. 改訂第2版. 東京: 診断と治療社, 2021. p.144-9.
- 6) 佐藤 峻, 鷹橋浩幸. 第2部: 各論 I. GCNIS 由来胚細胞腫瘍 9. 退縮性胚細胞腫瘍. 宮居弘輔, 都築豊徳編. 精巣腫瘍病理アトラス. 東京: 文光堂, 2021. p.83-6.

- 7) 佐藤 峻, 鷹橋浩幸. 第2部:各論 II. GCNIS 非関連胚細胞腫瘍 1. 精母細胞性腫瘍. 宮居弘輔, 都築豊徳編. 精巣腫瘍病理アトラス. 東京: 文光堂, 2021. p.87-91.
- 8) 下田将之, 岩男 泰, 金井弥栄. 第2部:組織型と診断の実際 VIII. ポリポシス・遺伝性疾患 5. Cronkhite-Canada 症候群. 九嶋亮治, 牛久哲男編. 腫瘍病理鑑別診断アトラス: 十二指腸・小腸・虫垂腫瘍. 東京: 文光堂, 2021. p.161-3.
- 9) 下田将之, 岩男 泰, 金井弥栄. 第2部:組織型と診断の実際 VIII. ポリポシス・遺伝性疾患 4. Cowden 病/PTEN 過誤腫症候群. 九嶋亮治, 牛久哲男編. 腫瘍病理鑑別診断アトラス: 十二指腸・小腸・虫垂腫瘍. 東京: 文光堂, 2021. p.158-60.

## V. 研究費

- 1) 下田将之. がん微小環境形成・腫瘍進展に関わる HYBID-ヒアルロン酸代謝機構の病理学的解析. 科学研究費助成事業・基盤研究 (C). 2019~2021 年度.
- 2) 下田将之. 消化管恒常性維持・破綻に関わるヒアルロン酸分解系の役割解析. 東京慈恵会医科大学大学間共同研究プロジェクト研究費. 2021 年度.
- 3) 下田将之. がん微小環境形成に関わる繊維芽細胞多様性の理解とプロテアーゼの役割解明. 内藤記念科学奨励金: 研究助成. 2021 年度.
- 4) 岩本雅美. Napsin A 発現に関わる転写因子解析結果を基盤とした卵巣明細胞癌発生機序解析. 科学研究費助成事業・若手研究. 2021~2023 年度.

## VIII. その他

- 1) Kiyokawa T. (Symposium 1: What's new in 2020 WHO classification of female genital tumors) Update on cervical carcinoma. The 7th Biennial Meeting of Asian Society of Gynecologic Oncology (ASGO 2021). Virtual, Nov.
- 2) 岩本雅美. (シンポジウム7: 子宮頸部ベセスダシステムにおける AGC-NOS 及び AGC-FN (favor neoplastic) の判定基準とその取扱い-特に HPV 陰性腺系病変との関連-) 子宮頸部良性腺系病変の組織像. 第62回日本臨床細胞学会総会春期大会. 千葉, 6月. (ハイブリッド開催)
- 3) 原田 徹, 深澤 寧, 牧島 玲, 佐藤 峻, 中村麻子, 羽野 寛. (ポスター) 免疫チェックポイント阻害薬による有害事象が考慮された肝生検3例の臨床病理学的検討. 第110回日本病理学会総会. 東京, 4月. (ハイブリッド開催) [日病理会誌 2021; 110(1): 313]
- 4) 坂口涼子, 宮崎陽一, 上田裕之, 川村哲也, 小此木英男, 坪井伸夫, 城 謙輔, 下田将之. (ポスター) 一次性巣状糸球体硬化症コロンビア分類を構成する各病変の臨床病理学的検証: 日本人成人の横断的後ろ向き研究. 第138回成医学会総会. 東京, 10月.
- 5) 鹿 智恵, 会澤大介, 菊地 亮, 佐々木祥久, 前田未来, 下田将之. (ポスター) 肺腺癌の発生と3番染色体短腕の染色体不安定性との関連性について. 第67回日本病理学会秋期特別総会. 岡山, 11月. [日病理会誌 2021; 110(2): 96]
- 6) 本間志功, 佐藤直実, 橋口明典, 上杉憲子, 中村保宏, 城 謙輔. (口頭) C3腎症を基準とした一次性MPGNの再分類: 電顕PAMを用いたType 3 Anders-Strife型の鑑別のもとに. 第64回日本腎臓学会学術総会. 横浜, 6月. (ハイブリッド開催) [日腎会誌 2021; 63(4): 436]
- 7) 深澤 寧, 園部祥子, 福田隆浩, 結束 寿, 鷹橋浩幸, 池上雅博. Lewy neuritesを主体とする心臓交感神経系限局性  $\alpha$ -synucleinopathy の一例. 第62回日本神経病理学会学術研究会. 現地開催を伴わないライブリモート&1か月間限定オンデマンド方式, 5月.
- 8) 鷹橋浩幸. (ワークショップ1: いまさら聞けない泌尿器病理の超基本) いまさら聞けない泌尿器病理の超基本-前立腺癌-. 第109回日本泌尿器科学会総会. 横浜, 12月. [日泌会総会 2021; 109回: WS1-2]
- 9) 城 謙輔. (特別講演) 腎病変(光顕・電顕)の定義とその意義: コンセンサス会議(KI98, 1120, 2020)を中心に. 第21回熊本腎病理カンファレンス. 熊本, 12月.
- 10) 下田将之. (臓器別病理診断講習会1: 大腸) 炎症性腸疾患の見方. 第110回日本病理学会総会. 東京, 4月. (ハイブリッド開催) [日病理会誌 2021; 110(1): 201]

## 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
准 教 授：小林 伸行	ウイルス学，精神医学
講 師：嶋田 和也	ウイルス学，分子生物学
講 師：岡 直美	ウイルス学，分子生物学

### 教育・研究概要

#### I. 教育概要

##### 1. 医学科講義・実習

医学科3年生のコース臨床基礎医学のユニット「ウイルスと感染」の講義を16コマ担当し、ウイルス学の基礎とウイルスと関連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」でウイルス学に関連する新しい話題を扱った演習を行った。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、本学入学者の研究者指向に応えるべく、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ように配慮した。また、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、今年度も昨年度と同様に新型コロナウイルス感染症の影響により、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

看護学科2年生の「微生物学」のうち、ウイルス学に関連する講義を6コマ担当した。

##### 3. 慈恵看護専門学校講義

慈恵看護専門学校1年生の「感染と免疫」のうち、ウイルス学、免疫学に関連する講義を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. うつ病を引き起こすヒトヘルペスウイルス6 (HHV-6) の検討

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。さらに、我々はこれまでに、HHV-



6が再活性化する機序を明らかにする研究から、真核生物翻訳開始因子 $2\alpha$  (eIF2 $\alpha$ : eukaryotic Initiation Factor 2 $\alpha$ ) 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。

## 2. 新型コロナウイルス感染症の後遺症として生じるうつ症状と疲労の予防および治療を目指した発生機構解明

近年、新型コロナウイルス感染症の後遺症としてうつ症状や疲労が生じることが問題となっている。この疲労の発症機序と我々が明らかにしたうつ症状の発症機序が関連すると考えた。そのため、新たに、新型コロナウイルス感染症の後遺症として生じるうつ症状と疲労の予防および治療を目指した発生機構解明の研究を開始した。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の研究費を獲得し、一定の研究成果を収めている。さらに、我々は新型コロナウイルス感染症後遺症の治療薬候補を発見し、特許を出願した。今後、これを検証し、臨床応用に繋げることが目標である。今後も新たな研究成果が出ることを期待される。

## 3. アルツハイマー病や老化と関連する DNA メチル化の解析

アルツハイマー病では、高齢健常者と比較して、さまざまな領域で血液中の DNA メチル化量が変化していることを明らかにした。これは、老化やアルツハイマー病の発症に関連することが想定された。我々はそのうち、*NCAPH2*, *COASY* プロモーター領域の DNA メチル化部位を同定した。さらに、*WNT5A* プロモーター領域の DNA メチル化は認知症の行動・心理症状のうち、攻撃性に関連することを明らかにした。これらは血液バイオマーカーとしての応用が考えられるとともに、新たな病態解明に繋がると考えられる。今後は、DNA メチル化とウイルス感染との関連を検討し、DNA メチル化が生じる原因を探索する予定である。

## 4. 共同研究

アルツハイマー病や加齢に関する研究を精神医学講座と共同で行い、一定の研究成果を収めている。

## 〔点検・評価・改善〕

### 1. 教育

今年度も昨年度と同様、新型コロナウイルス感染症の影響により、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。2年目となり、これらは教員、学生双方ともに、新しい学習方法として受け入れられたように思う。部活動も引き続き制限されたこともあり、時間的余裕ができた学生も

多かったようである。それを自己学習に充てた学生とそうでない学生間で学力の差が広がった印象はある。当講座では、MD-PhD コースを希望した学生を1人受け入れた。このような研究志向をもつ学生が増えることを期待したい。そのような学生には可能な限り支援を行っていききたい。

教育への学生からの要望として、将来医師として役立つことを学びたいということが寄せられる。とくに、ウイルス学を含む感染症学を学ぶ3年生の時期は、疾患を取り扱い始め、医師に至る心構えを育むのに重要である。当講座では、暗記のみに頼らない応用力を身につけることに重きをおいて、講義を行っている。同時に、どのような疾患を引き起こすか、臨床的に記憶しておくべきことも扱っている。このことは研究が疾患の治療や予防に役立ち、社会貢献に繋がる可能性があることを知ることで、研究マインドを涵養するのに役立つものと考えている。

今後の改善点としては、新型コロナウイルス感染症の影響下で推進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より進展させることが挙げられる。さらに、翌2022年度は教育カリキュラムの変革で大きく講義内容が変更される。具体的には基礎医学の講義時間は以前より削減される。そのため、より効率的な学習が求められており、それに答えた講義、実習及び演習を提供したい。

### 2. 研究

研究に関しては、新型コロナウイルス感染症の影響が続くなか、その影響を最小限にしながら、研究を推進できていると思う。学会等への現地参加は制限されているが、オンラインでの開催が普及し、発表を聴講すること自体には問題ない。しかし、学会参加のメリットは現地での研究者との交流でもあり、それが制限されている影響は今後でてくる可能性がある。

以上のことも含め、新型コロナウイルス感染症は大きな社会問題となっており、我々も新たに後遺症に関する研究を開始した。これは一定の成果を上げている。今後は論文化することで、信頼性を担保した上で、広く発信し、社会貢献に繋げる。

また、今年度は教員5名のうち、4名が科研費を獲得した。次年度以降もこれが続くように研究を推進していきたい。今後の課題としては、これらの研究課題を論文化していくことである。また、教育と研究の effort 分配は常に課題となるが、学生や若手研究者の育成は両者にとって利益となることに、MD-PhD コースの学生を受け入れることで改



めて気付かされた。今後、研究成果をさまざまな場所で発信するとともに、研究の重要性を広めていきたい。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Kobayashi N, Shinagawa S, Nagata T, Tagai K, Shimada K, Ishii A, Oka N, Shigeta M, Kondo K. Blood DNA methylation levels in the WNT5A gene promoter region: a potential biomarker for gitation in subjects with dementia. J Alzheimers Dis 2021; 81(4): 1601-11.
- 2) Sone D, Beheshti I, Shinagawa S, Niimura H, Kobayashi N, Kida H, Shikimoto R, Noda Y, Nakajima S, Bun S, Mimura M, Shigeta M. Neuroimaging-derived brain age is associated with life satisfaction in cognitively unimpaired elderly: a community-based study. Transl Psychiatry 2022; 12(1): 25.

### II. 総説

- 1) 岡直美, 近藤一博. 第1部:リアルタイムPCR実践編8: TaqMan<sup>®</sup> Array プレートによる遺伝子発現プロファイリング. 実験医学別冊:リアルタイム・デジタルPCR実験スタンダード 2022; 141-50.

### III. 症例報告

- 1) Nagata T, Shinagawa S, Kobayashi N, Kondo K, Shigeta M. A case of V180I genetic mutation Creutzfeldt Jakob disease (CJD) with delusional misidentification as an initial symptom. Prion 2022; 16(1): 7-13.

### V. 研究費

- 1) 近藤一博. 新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) の後遺症として生じるうつ症状と疲労の予防および治療を目指した発生機構解明. 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. 2021年度.
- 2) 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.
- 3) 小林伸行. アルツハイマー病におけるエピゲノム異常の原因とその神経変性への影響の解明. 科学研究費助成事業・基盤研究 (C). 2021~2023年度.
- 4) 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・予防法の研究基盤の確立. 科学研究費助成事業・基盤研究 (C). 2019~2021年度.
- 5) 岡直美. 脳に潜伏するウイルスがストレスレジリ

エン스에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.

- 6) 岡直美. 脳に潜伏するウイルスがストレスレジリエン스에影響を及ぼす機構の解明. 東京慈恵会医科大学女性研究者キャリア支援研究費. 2021年度.

### VI. 特許

- 1) 東京慈恵会医科大学. 近藤一博, 岡直美. 新型コロナウイルス感染症後遺症の治療薬. 特願 2022-4245. 2022年.

### VIII. その他

- 1) 近藤一博. (教育講演 30) 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-. 第117回日本精神神経学会学術総会. 京都, 9月.
- 2) 近藤一博. (特別講演 3) ヒトヘルペスウイルス 6 (HHV-6) が潜伏感染状態で引き起こす疾患-うつ病ウイルス原因説-. 第72回日本皮膚科学会中部支部学術大会. 奈良, 11月. (ハイブリッド開催)
- 3) 嶋田和也, 小林伸行, 岡直美, 石井 梓, 近藤一博. (口頭) CMV 潜伏感染関連タンパク質 ORF152 による先天性 CMV 感染症発症機序の解明. 第68回日本ウイルス学会学術総会. 神戸, 11月. (ハイブリッド開催)
- 4) 小林伸行, 岡直美, 近藤一博. (ユニット 5: 疲労に関する社会実装と社会システム構築 ミニシンポジウム) 客観的疲労評価法としての唾液中ヘルペスウイルスの測定. 第17回日本疲労学会総会・学術集会. オンライン開催. 7~8月. [日疲労会誌 2021; 17(1): 73]
- 5) 小林伸行, 小坂瑠依, 嶋田和也, 近藤一博. 単純ヘルペスウイルス 1 型感染によって引き起こされる宿主細胞の DNA メチル化変化の検討. 第68回日本ウイルス学会学術総会. 神戸, 11月. (ハイブリッド開催)
- 6) 小林伸行. (第2部 特別講演) 血液バイオマーカーによる認知症診断の実現に向けて. 第2回日本認知症予防学会東京都支部学術集会. Web 配信, 3月.
- 7) 岡直美, 小林伸行, 石井 梓, 近藤一博. (ユニット 1: 疲労のメカニズム ミニシンポジウム) うつ病の発症における潜伏感染ヒトヘルペスウイルス 6 の役割. 第17回日本疲労学会総会・学術集会. オンライン開催. 7~8月. [日疲労会誌 2021; 17(1): 29]
- 8) 岡直美, 小林伸行, 嶋田和也, 石井 梓, 近藤一博. (ポスター) 嗅球に潜伏感染したヒトヘルペスウイルス 6 の炎症誘導作用. 第138回成医会総会. 東京, 10月.

## 細菌学講座

講座担当教授：金城 雄樹 感染症免疫学, 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によって誘導される特異的抗体の“質”に関する解析

肺炎球菌は市中肺炎の主な起因菌であり、とりわけ小児や高齢者においては敗血症や髄膜炎などの侵襲性肺炎球菌感染症を引き起こす。近年、我々はより効果的な肺炎球菌ワクチンの開発を目指し、糖脂質をアジュバントとした新規肺炎球菌ワクチンを樹立した。本ワクチンは生体内のナチュラルキラーT (NKT) 細胞の活性化を介して強力な免疫賦活作用を誘導するものであり、動物実験レベルでは従来のワクチンと比較して長期にわたって特異的抗体産生ならびに致死的な肺炎球菌感染に対する防御効果をもたらすことが示唆された。しかし、従来 NKT 細胞は抗原特異性の獲得に関してのヘルプ機能が乏しいと考えられており、本ワクチンで誘導される特異的抗体の“質”に関しては不明であった。そこで、本ワクチンによる免疫応答の特徴を明らかにすることを目的として、本ワクチンで誘導される B 細胞の抗原受容体のシングルセル・レパトア解析を行った。解析の結果、本ワクチンでは抗体のバリエーション (レパトアの多様性) を担保させる作用が他のワクチンよりも優れている可能性が示唆された。

II. 濾胞性ヘルパー-NKT (NKT<sub>FH</sub>) 細胞の誘導機構の解析

我々が新たに樹立した肺炎球菌ワクチンは多くの抗体産生細胞の誘導により、長期にわたる感染防御効果をもたらすことが示唆されている。これまでの解析により本ワクチンに用いたアジュバントの糖脂質によって、NKT 細胞からエフェクター型の濾胞性ヘルパー-NKT (NKT<sub>FH</sub>) 細胞が誘導され、この細胞が本ワクチンによる抗体産生誘導および感染防御作用の誘導において重要な役割を担うことを見出した。しかし、NKT<sub>FH</sub> 細胞は他のアジュバントを用いた場合には分化誘導が認められず、本ワクチンに特徴的な現象であり、その分化誘導機構は不明で

あった。本ワクチンによる免疫応答の解明を目指し、NKT<sub>FH</sub> 細胞の誘導機構の解析を実施したところ、NKT<sub>FH</sub> 細胞誘導には自然免疫細胞が関与する可能性を見出した。実際にこの自然免疫細胞を除去したところ NKT<sub>FH</sub> 細胞の誘導が有意に低下したことから、この細胞が NKT<sub>FH</sub> 細胞の誘導に重要な役割を担うことが明らかになった。現在、その詳細な作用機序の解析に取り組んでいる。

## III. 成人の侵襲性肺炎球菌感染症由来菌株の細菌学的解析

本邦では肺炎や髄膜炎を予防するために、23 価肺炎球菌ポリサッカライドワクチン (PPSV23) と 13 価肺炎球菌結合型ワクチン (PCV13) をそれぞれ 65 歳以上成人と小児に定期接種している。国立感染症研究所の常博士とともに、2020 年および 2021 年に成人の侵襲性肺炎球菌感染症症例から分離された 178 株および 140 株の肺炎球菌表面層蛋白 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。両年とも clade 1 が最も多く、以降、clade 4, 3, 2 の順に多かった。これまでに解析した 2016-2019 年分離株の PspA clade 分布と比較して、2021 年分離株は clade 2 の減少および clade 4 の増加を認めた。また、2021 年分離株の PPSV23 血清型と非 PPSV23 血清型別の clade 分布を調べたところ、PPSV23 血清型では clade 1 が顕著に多いのに対し、非 PPSV23 血清型では clade 4 が最も多いものの clade 1-4 に一定の割合で分布を認めた。2021 年分離株の解析にて、PspA の 6 つの clade の中で clade 1-4 の割合が 97.9% と大部分を占めており、2016-2019 年分離株の解析結果と同様であることが明らかになった。今後の PspA ワクチンの開発に有用となる知見が得られた。

## IV. 黄色ブドウ球菌は環境中の RNA を多糖類依存性バイオフィルムの建築材料として利用する

我々はこれまでに、黄色ブドウ球菌の臨床分離株の一部のバイオフィルムに RNA が豊富に存在していることを見出した。バイオフィルムの構成成分である菌体外マトリクスから RNA を精製し、次世代シーケンサーでその配列を網羅的に解析した結果、黄色ブドウ球菌由来の RNA がほとんど存在していなかった。このことから、菌体外マトリクスの RNA は、細菌の周囲の環境から取り込まれたと考

えられた。そこで、細菌にとっての外環境である“培地”を調べたところ、多量のRNAが含まれ、それらの配列の多くはバイオフィーム内に取り込まれたRNAと一致していた。RNAをバイオフィーム内に含む株は、菌体外マトリックスの成分の一つである多糖類を多量に産生していた。そのため、バイオフィームへのRNAの取り込みには多糖類が重要であることが予想された。そこで、多糖類とRNAを蛍光色素で標識し共焦点レーザー顕微鏡を用いて、バイオフィームの観察を行い、多糖類とRNAが共局在していることがわかった。以上の結果より、黄色ブドウ球菌は、自身の産生する多糖類によって環境中のRNAをバイオフィームの内部に取り込み、その構成要素として利用していることを明らかにした。本成果は、従来のRNAの生理機能やバイオフィーム形成の機序に関する概念を拡充するものと考えられる。

#### V. 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-ラクタム薬に耐性を示すため、本菌による感染症は難治化する場合が多く、問題視されている。我々は、大規模な化合物スクリーニングを実施することでMRSAのβ-ラクタム薬耐性を抑制する薬剤耐性抑制剤の取得を試みてきた。これまでに約6万化合物のスクリーニングを行いヒット化合物 compound A の取得に成功している。本年度は compound A 標的分子の同定を行った。最小発育阻止濃度未満の濃度のオキサシリンと compound A を含む選択圧下において長期間の培養を行うことで、オキサシリン/compound A への感受性が低下した耐性変異株を取得した。その後、次世代シーケンサーを用いて得られた耐性変異株の全ゲノムシーケンスを行い、推定標的遺伝子 gene X を同定した。MRSAにおいて gene X をプラスミドから過剰発現させ、compound A の薬剤耐性抑制効果に与える影響を調べたところ、gene X を過剰発現させたMRSAは compound A 存在下においてもオキサシリン耐性を示した。以上の結果から、gene X が compound A の標的分子をコードすることが示唆された。

#### VI. 宿主脂肪酸と常在細菌による病原細菌への抑制作用

生体において、常在細菌叢による微生物学的バリア

ア、抗菌ペプチド・脂肪酸による化学的バリアは、病原細菌の定着を防ぐ重要な働きをしているがその機構はまだ不明である。これまでに、常在細菌が脂肪酸存在下では黄色ブドウ球菌の増殖を抑制することを見出した。抑制を引き起こす脂肪酸について、炭素数や構造の異なる脂肪酸を用いて解析を行ったところ、飽和脂肪酸やトランス型不飽和脂肪酸、一部の不飽和脂肪酸では抑制が見られず、ヒトに比較的多く存在する一価または多価不飽和脂肪酸では抑制が見られることが明らかとなった。脂肪酸は、その抗菌作用により病原細菌を排除するとされてきたが、常在細菌に作用することで排除する新しい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、医学科3年次学生の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」では、110名を19班に分け、9名のスタッフが学生に、臨床で重要な細菌を用いた性状解析、グラム染色、薬剤感受性試験などの指導を行った。ユニット「免疫学実習」でも当講座の教員が参加し、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、感染症症例の報告例を取り上げ、グループで意見を出しながら、症候、病態、診断や治療などについて考えて、理解を深めるように指導を行った。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。

医学科3年次学生のコース研究室配属では5名の学生を受け入れ、多岐にわたる研究指導を行った。また医学研究コースの医学科学生を6名受け入れ研究指導を行った。指導した学生が成医会にてポスター発表を行い、学生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

基礎的細菌学研究、感染免疫学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、感染制御科、リハビリテーション科、整形外科、皮膚科、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）と積極的に共同研究を実施し、研究を推進した。特に、肺炎球菌感染症に関する研究、真菌感染に対する免疫応答に関する研究、脂質代謝と免疫応答に関する研究、皮膚細菌の研究等に関して、合計6報の英文原著論文を発表した。また、種々の関連学会にて、特別講演、シンポジウムや一般演題で研究成果を発表した。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、厚生労働科学研究費、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。引き続き、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、当該分野の若手研究者の育成に努めたい。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Chang B, Tamura K, Fujikura H, Watanabe H, Tanabe Y, Kuronuma K, Fujita J, Oshima K, Maruyama T, Abe S, Kasahara K, Nishi J, Kubota T, Kinjo Y, Serizawa Y, Shimbashi R, Fukusumi M, Shimada T, Sunagawa T, Suzuki M, Oishi K, Adult IPD Study Group. Pneumococcal meningitis in adults in 2014–2018 after introduction of pediatric 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in Japan. *Sci Rep* 2022; 12(1): 3066.
- 2) Dekio I, Okuda K, Nishida M, Hamada-Tsutsumi S, Suzuki T, Kinoshita S, Tamura H, Ohnuma K, Murakami Y, Kinjo Y, Asahina A. Common features and intra-species variation of *Cutibacterium modestum* strains, and emended description of the species. *Microorganisms* 2021; 9(11): 2343.
- 3) Abe M, Kinjo Y, Sadamoto S, Shinozaki M, Nagi M, Shibuya K, Miyazaki Y.  $\alpha$ -galactosylceramide-stimulated invariant natural killer T-cells play a protective role in murine vulvovaginal candidiasis by *Candida albicans*. *PLoS One* 2021; 16(11): e0259306.
- 4) Kanno T, Nakajima T, Kawashima Y, Yokoyama S, Asou HK, Sasamoto S, Hayashizaki K, Kinjo Y, Ohara O, Nakayama T, Endo Y. *Acsbg1*-dependent mitochondrial fitness is a metabolic checkpoint for tissue  $T_{reg}$  cell homeostasis. *Cell Rep* 2021; 37(6): 109921.
- 5) Kanno T, Nakajima T, Yokoyama S, Asou HK, Sasamoto S, Kamii Y, Hayashizaki K, Ouchi Y, Onodera T, Takahashi Y, Ikeda K, Hasegawa Y, Kinjo Y, Ohara O, Nakayama T, Endo Y. SCD2-mediated monounsaturated fatty acid metabolism regulates cGAS-  
STING-dependent type I IFN responses in CD4<sup>+</sup> T cells. *Commun Biol* 2021; 4(1): 820.
- 6) Kunoh T, Yamamoto T, Sugimoto S, Ono E, Nomura N, Utada AS. *Leptothrix cholodnii* response to nutrient limitation. *Front Microbiol* 2021; 12: 691563.

### II. 総説

- 1) Yamaguchi M, Kinjo Y, Nizet V. Editorial: host-pathogen interactions during pneumococcal infection. *Front Cell Infect Microbiol* 2021; 11: 752959.
- 2) 林崎浩史, 上井康寛, 桑野和善, 金城雄樹. 【肺炎をめぐるトピックス：基礎から臨床まで】肺炎球菌性肺炎の病態について. *呼吸器内科* 2021; 39(6): 483-8.

### IV. 著書

- 1) 林崎浩史, 金城雄樹. 4章：免疫の病気 4-3. 呼吸器細菌感染症. 日本食品免疫学会編. 食品免疫学事典. 東京：朝倉書店, 2021. p.156-7.
- 2) 金城雄樹. 4章：免疫の病気 4-5. 腸管細菌感染症. 日本食品免疫学会編. 食品免疫学事典. 東京：朝倉書店, 2021. p.160-1.

### V. 研究費

- 1) 金城雄樹. 腸管を起点とする播種性感染症の発症機構の解明. 東京慈恵会医科大学医学研究科研究推進費. 2021～2022年度.
- 2) 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. テルモ生命科学振興財団研究助成. 2020～2021年度.
- 3) 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.
- 4) 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. 2019～2021年度.
- 5) 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.
- 6) 杉本真也. 分子シャペロンおよびプロテアーゼによるアミロイド線維形成タンパク質の品質管理機構の解明. 文部科学大臣認定「発生医学の共同研究拠点」熊本大学発生医学研究所・旅費支援. 2021年度.
- 7) 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.
- 8) 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.
- 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) 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）。2018～2021年度。
- 11) 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。
- 12) 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。
- 13) 林崎浩史。長期抗体産生を誘導する機能的NKT細胞の発生機序の解明。科学研究費助成事業・基盤研究（C）。2021～2023年度。
- 14) 林崎浩史。ワクチンで誘導される特異的抗体の「Quality」の解析。東京慈恵会科大学大学間共同プロジェクト研究費。2021～2022年度。

## Ⅶ. 賞

- 1) Hayashizaki K, Akeda Y, Chang B, Kawakami K, Oishi K, Kinjo Y. Best Poster Award. The 3rd Asian Pneumococcal Symposium. Pneumococcal surface protein A and glycolipid vaccine augments generation of long-lived plasma cells that produce antigen-specific IgG. 2021 Dec.
- 2) 馬場有夢, 千葉明生, 小貫友暉, 金城雄樹. 第138回成医会総会成医会学生会生ポスター発表賞。東京慈恵会医科大学。黄色ブドウ球菌における細胞壁のアセチル化は溶菌を促進する。2021年10月。

## Ⅷ. その他

- 1) 田嶋亜紀子, 金城雄樹。(口頭) Growth inhibition of *Staphylococcus aureus* by interaction of commensal bacteria and free fatty acids. 第95回日本細菌学会総会。オンライン開催。3月。
- 2) 林崎浩史, 上井康寛, 菅野俊生, 遠藤裕介, 金城雄樹。糖脂質アジュバントで誘導される濾胞性ヘルパーNKT細胞の分化機構の解明。第6回糖鎖免疫研究会。オンライン。3月。
- 3) Hayashizaki K, Takatsuka S, Kamii Y, Tsuiji M, Kubo M, Takahashi Y, Kinjo Y。(Workshop 18: Innate Lymphocytes) NKT-mediated vaccine induces affinity maturation of BCR and supply antibody dependent protection against *Streptococcus pneumoniae*. 第50回日本免疫学会学術集会。奈良。12月。(ハイブリッド開催)
- 4) Kamii Y, Hayashizaki K, Kanno T, Endo Y, Takahashi Y, Kinjo Y。(Workshop 18: Innate Lymphocytes) Gr-1<sup>+</sup> cells influence on the differentiation of

follicular helper Natural killer T cells. 第50回日本免疫学会学術集会。奈良。12月。(ハイブリッド開催)

- 5) Hayashizaki K, Akeda Y, Chang B, Kawakami K, Oishi K, Kinjo Y. Pneumococcal surface protein A and glycolipid vaccine augments generation of long-lived plasma cells that produce antigen-specific IgG. The 3rd Asian Pneumococcal Symposium. Karuizawa, Dec. (Hybrid)
- 6) Chang B, Kinjo Y, Oishi K, the Adult IPD study group. Distribution and variation of serotypes and pneumococcal surface protein A clades of *Streptococcus pneumoniae* strains isolated from adult patients with invasive pneumococcal disease in Japan. The 3rd Asian Pneumococcal Symposium. Karuizawa, Dec. (Hybrid)
- 7) 金城雄樹, 大石和徳。(シンポジウム19: ウィズコロナ時代の呼吸器感染症マネージメント) ウィズコロナ時代の呼吸器感染症マネージメントにおけるワクチンの重要性と総括。第70回日本感染症学会東日本地方学術集会・第68回日本化学療法学東日本支部総会合同学会。東京。10月。(ハイブリッド形式)
- 8) 林崎浩史, 金城雄樹。NKT細胞介在性ワクチンによって誘導される特異的抗体のQualityの解析。第30回 Kyoto T cell Conference (KTCC)。オンライン。10月。
- 9) 上井康寛, 林崎浩史, 桑野和善, 金城雄樹。新規肺炎球菌ワクチンにおける機能的ナチュラルキラーT細胞分化機構の解明。第32回日本生体防御学会学術総会。オンライン。9月。
- 10) 金城雄樹。(シンポジウム21: 臨床家のための基礎研究 Up to Date) 肺炎球菌ワクチンの基礎研究。第95回日本感染症学会学術講演会・第69回日本化学療法学会総会合同学会。横浜。5月。(ハイブリッド開催)



## 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
講師：	佐久間知佐子	衛生動物学

## 教育・研究概要

## I. 寄生線虫モデル実験系による寄生部位特異性の解析

寄生虫に宿主特異性や臓器特異性があることはよく知られている。しかしながら、これら特異性のメカニズムはほとんど明らかにされていない。鉤虫症のモデル実験系としてしばしば用いられるマウス消化管寄生線虫の *Heligmosomoides polygyllus* は、成虫が小腸上部絨毛間に寄生し、経口感染した感染幼虫は小腸組織筋層で1週間ほど発育することが一般的に知られている。我々は、感染幼虫にも発育の場として小腸上部に指向性があることを明らかにした。すなわち、少量の感染幼虫浮遊液を経口投与すると翌日には投与した幼虫のほとんどが胃組織内から回収されたが、2日後には胃からはほとんど回収されずに幽門直下の小腸上部組織から回収された。外科的に回盲部へ直接投与した感染幼虫は、翌日にはほとんどが回盲部組織内から回収されたが、1週間後にはおよそ半数が小腸上部組織内に存在した。消化管組織に指向性因子が存在する可能性から、組織抽出液に対する感染幼虫の走化性を調べたところ、幽門直下の組織抽出液にはとくに正の走化性を認めず、むしろ回盲部組織抽出液に対して負の走化性を示した。感染幼虫の走化性は小腸組織の感染の有無に関係しなかった。この結果は、指向性が必ずしも正の走性に因らないことを示し、ある物質に対する忌避行動（負の走性）の結果として小腸上部組織を発育の場として指向しているように捉えられる。寄生部位特異性を分子レベルで明らかにすることの意義は大きい。

## II. vDNA を標的とした蚊のウイルス感染検査法の開発

デング熱、ジカウイルス感染症などの蚊媒介感染症のコントロールにおいては、ヒト・蚊における病原体の循環の態様を正確かつリアルタイムに明らか

にすることが重要である。近年、その手法として、蚊などの媒介節足動物からヒト病原体のDNA/RNA/タンパク質等を検出して感染症流行状況把握を試みるゼノモニタリングが注目されている。しかし、蚊媒介ウイルス感染症については、ゼノモニタリングの報告例は少ない。その最大の理由として、感染症流行地での蚊の調査におけるRNAの取り扱いが困難であることが挙げられる。

2016年に、デングウイルスおよびチクングニアウイルスに感染した細胞および蚊の体内において、ウイルス由来DNA (vDNA) が産生されていることが報告された (Goic B, et al. Nat Commun 2016; 7: 12410, Nag DK, et al. Virology 2016; 498: 164-71)。また、ジカウイルス感染蚊体内でvDNAが産生されることを、当講座で明らかにし、学術雑誌に論文を発表した (Aonuma H, et al. Front Trop Dis 2022; 3: 759375)。このウイルス感染蚊体内でvDNAが産生される事実を利用し、vDNA検出により蚊のウイルス感染の有無を明らかにする方法を確立し、様々なウイルス感染症のゼノモニタリングへ応用することを計画している。ウイルスの検出方法にはLAMP (Loop-mediated Isothermal Amplification) 法を採用し、これまでにジカウイルス、デングウイルス2型を対象としたvDNA-LAMP法を確立した。確立した手法を用い、人工感染蚊および野生蚊からのウイルス検出に成功した。現在さらに、デングウイルスの1, 3, 4型を含む様々な蚊媒介ウイルスvDNAを標的とした、vDNA-LAMP法の構築と最適化を進めている。

## III. マダニにおける標的認識システム

吸血性節足動物であるマダニは、ヒトや動物に重篤な疾患を発症させる多種多様な病原体を運ぶ。マダニは、動物が放散する要素（二酸化炭素・匂い・熱）によって誘引され吸血を行う。マダニのコントロール戦略を考えるにあたり、誘引行動の障害は、ヒトや動物への付着を未然に防ぐことから効果的な感染防御に直結するが、マダニでは標的認識行動についてほとんど明らかになっていない。そこで本研究では、マダニ標的認識行動の解明に取り組むことで、新しい忌避剤の開発基盤構築を目指す。

マダニは生活環で、幾度も動物探索を行う活動期と非活動期を繰り返している。本研究では日本優占種であるフタトゲチマダニ (*Haemaphysalis longicornis*) の活動期と非活動期に注目した。ビデオ解析システムにより熱依存性二酸化炭素認識行動を定量した結果、活動期は二酸化炭素刺激によって行動

量が増加するが、非活動期には二酸化炭素刺激に応答しないこと、これら活動期・非活動期は温度調節によっても誘導されることを明らかにした。また、活動期と非活動期6ポイントを絞り、それぞれのポイントでマダニ第一脚（標的認識責任器官として知られるハラー氏器官が存在）からRNAを回収、活動期と非活動期での遺伝子発現比較解析を進めている。今後、ハラー氏器官で二酸化炭素認識に関与している分子候補を明らかにすることで、マダニがヒトや動物が放散する二酸化炭素の感知システムを明らかにするための重要な手がかりとなる。

#### IV. 病原体媒介蚊の吸血を正・負に制御する宿主血液成分の同定

蚊の吸血は、マラリアやデング熱などの疾患の原因となる病原体を伝播する根源的行動であり、その分子機序の理解が求められている。蚊の擬似的な吸血行動において、ATP、ADP等のアデニンヌクレオチドは、その開始と促進を刺激する物質として知られている。これらは吸血源となる動物の血液内に豊富に含まれていることから、蚊の吸血を正に制御する物質と目されているが、その受容体の実体や、情報処理を行う神経は未同定であった。我々は、アデニンヌクレオチドの受容体として、味覚受容体(Gr)の1つであるGr5が機能する可能性を見出した。ネッタイシマカ(*Aedes aegypti*)において、非吸血性のオスに比べメスの口吻先端で発現が顕著に高いGr5について、その遺伝子欠損ネッタイシマカ(Gr5欠損蚊)を遺伝子編集技術により作製した。Gr5欠損雌蚊では、マウス血液吸血率・ATP含有水擬似吸血率ともに低下が観察された。口吻の微細行動解析より、Gr5欠損雌蚊が、ATP溶液の中で口吻を用いた探索行動を繰り返している様子が観察され、口針でのアデニンヌクレオチドの受容に異常をきたしていることが推測された。Gr5は、口吻神経に発現することで、アデニンヌクレオチドを受容し、吸血を正に制御する可能性が示唆された。

次に、ATPによる擬似吸血に影響を与える因子を探索したところ、マウス血清が吸血抑制活性を持つことを発見した。HPLCによって煮沸血清上清を分画したところ、特定の画分のみが吸血抑制能を示した。その画分のLC-MS/MS解析により、進化的に保存された既知の血液凝固関連ペプチドが同定された。

以上の結果から、宿主の血液には、蚊の吸血を促進するアデニンヌクレオチドに加え、吸血抑制能を持つペプチドが存在することが明らかとなり、吸血

の進行に伴って拮抗する制御系のせめぎ合いが起きていることが推測される。

#### 「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、主に衛生動物学・寄生虫学・免疫学の各分野に属する。研究対象となる病原体はウイルス、細菌、原虫、蠕虫と多岐に渡り、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。加えて、創傷治療等に使用されるウジ虫治療(マゴットセラピー)、豚鞭虫を用いた寄生虫卵内服療法など、臨床に応用可能な研究課題も扱っている。本年度も科学研究費助成事業・各種財団助成金等を新たに獲得し、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。蚊およびマダニにおけるCRISPR/Cas9によるゲノム編集実験が講座内でシステム化され、病原体・宿主間相互作用や、媒介節足動物の神経科学・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。新型コロナウイルス感染症流行の影響で、10年来共同研究を実施している西アフリカ・ブルキナファソ国への渡航が適わない1年だったが、相手国側共同研究者と密な情報交換を続け、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での研究が滞りなく実施された。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。改善が望まれる点は、以下に集約される。感染症が研究対象に含まれるゆえ、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。具体的には、新しい解析技術・方法の積極的な導入とアップデートが求められる。また、新型コロナウイルス感染症のように、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研究実践力を身に付け

ることが望ましい。これまでに取り扱っていない新規の病原体を研究対象にすることなどが考えられる。

## 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」, 「症候学演習」等を担当した。寄生虫症自体はマイナーな鑑別疾患でありながら, 何れの診療科にも患者が現れる可能性があるステルス型疾患であることから, 従来のコアカリキュラムに準拠しつつも医療現場のニーズに則した講義・実習を心掛けた。加えて, 寄生虫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, 講義内容と実習内容の再検討を実施した。新型コロナウイルス感染症対策により, 昨年度から講義系授業が全てe-ラーニングとなっている。本講座では, 昨年度に引き続き, 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, ローテーション型実習を実施した。改善点は, ユニット「寄生虫と感染」の内容の抜本的な見直しである。授業で扱う寄生虫疾患の数が増加しており, 知識の詰め込みとなっている懸念がある。総論を重点化し, その理解を基に代表的な各論を学修するスタイルへの転換が求められる。加えて, 基礎系講座として, コース医学総論のユニット「医学研究」を通じた医学科学生への研究指導の機会を増やすように努力する。具体的には, 見学学生に対し, 指導方針・研究テーマの例・指導体制などを詳細に提示することで, 講座での研究実施のイメージが湧くような工夫を行う。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) [Aonuma H](#), Iizuka I, Li JC, Ote M, Tajima S, Saijo M, Chen CH, [Kanuka H](#). LAMP detection of virus-derived DNA of Zika virus in vector mosquito. *Front Trop Dis* 2022; 3: 759375.
- 2) Natsuhara D, Saito R, [Aonuma H](#), [Sakurai T](#), Okamoto S, Nagai M, [Kanuka H](#), [Shibata T](#). A method of sequential liquid dispensing for the multiplexed genetic diagnosis of viral infections in a microfluidic de-

vice. *Lab Chip* 2021; 21(24): 4779-90.

- 3) [Hoshina T](#), [Sakurai T](#), [Ichimura H](#), [Ishiwata K](#), [En S](#), [Yamada T](#), [Kwangyole L](#), [Shimizu A](#), [Hase K](#), [Kanuka H](#). Safety and tolerability of medicinal parasite ova (*Trichuris suis*) in healthy Japanese volunteers: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Parasitol Int* 2021; 85: 102441.

### V. 研究費

- 1) [嘉糠洋陸](#). 真菌・細菌・細胞内共生微生物による病原体媒介蚊のパラトランスジェネシス. 科学研究費助成事業・基盤研究 (B). 2019~2021 年度度.
- 2) [嘉糠洋陸](#). デング・ジカウイルス媒介蚊の越冬戦略の分子基盤. 科学研究費助成事業・挑戦的研究 (萌芽). 2020~2021 年度.
- 3) [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.
- 4) [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). 2018~2021 年度.
- 5) [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.
- 6) [山地佳代子](#). マダニ標的認識システムの解明. ホワイロック財団第3回研究開発助成. 2021 年度.

### VII. 賞

- 1) [青沼宏佳](#). 2021 年度 Tropical Medicine and Health Best Paper Award. 日本熱帯医学会. Detection and discrimination of multiple strains of Zika virus by reverse transcription-loop-mediated isothermal amplification. 2021 年 11 月.

### VIII. その他

- 1) [嘉糠洋陸](#). (シンポジウム3: 病原体と免疫による多様な病態と生体防御) アミノ酸を介したマラリア原虫と宿主の相互作用~マラリアは現代病か~. 第32回日本生体防御学会学術総会. 東京, 9月.
- 2) [嘉糠洋陸](#). (シンポジウム4: 生体防御研究の現状と展望) 栄養から眺めるマラリア原虫と宿主の相互作用. 第95回日本細菌学会総会. オンライン, 3月.
- 3) [Sakuma C](#), [Kanuka H](#). Positive and negative regulators in host blood that affect blood-sucking behavior of mosquitoes. 第14回日本ショウジョウバエ研究集会. オンライン開催, 9月.



## 環境保健医学講座

講座担当教授：須賀 万智 疫学，予防医学  
 准 教授：山内 貴史 疫学，予防医学  
 講 師：与五沢真吾 癌予防医学，細胞生物学，分子生物学  
 講 師：木戸 尊將 毒理学，免疫学

### 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（アクリル酸系ポリマー）を取り扱う労働者に発生した呼吸器疾患に関する研究

アクリル酸系ポリマー製造工場で間質性肺炎や肺気腫などの肺疾患が発生した。本研究では、アクリル酸系ポリマー複数回気管内投与による免疫機能を介した影響，特に気管支・血管周囲に形成される誘導性気管支関連リンパ組織（iBALT: inducible bronchus-associated lymphoid tissue）によるアレルギー性炎症を動物モデルにより検討した。研究の結果、アクリル酸系ポリマーに繰り返し曝露されることで、肺組織の線維化面積の拡大と iBALT 形成（B細胞と Th2 細胞の集合体）が観察され、IgE 陽性細胞数も増加した。このことから、アクリル酸系ポリマーに繰り返し曝露により、アレルギー性炎症を生じること明らかとなった。

2. 酸化亜鉛（ZnO）ナノ粒子の解析

ZnO ナノ粒子をヒトケラチノサイト HaCaT に曝露させたときに放出される細胞外小胞の分析により、ZnO ナノ粒子が細胞分化を誘導することを昨年までに明らかにした。今年度は分化とともにセネッセンスが誘導される可能性を検討した。 $\beta$  ガラクトシダーゼ陽性細胞の増加や、セネッセンスの分子マーカーである p21 の発現誘導などを確認できた。セネッセンスの際に細胞は SASP (senescence associated secretory phenotype) 因子を分泌するが、その際に分泌物に含まれることが知られている IL-8 について、ZnO に曝露させた細胞の培養液中において、濃度の上昇が ELISA により観察された。IL-8 は ROS (活性酸素種) により誘導されることも知られているが、ZnO ナノ粒子により細胞内 ROS が蓄積されることが既にわかっており、矛盾しない結果が得られた。またセネッセンスの際に活性の抑制がしばしば報告されるサーチュインについては、有意な変化がみられなかった。以上のことから、ZnO ナノ粒子は HaCaT に対して IL-8 分泌を伴うセネ

ッセンスを誘導すると考えられた。

3. 亜鉛欠乏に起因する免疫的影響：胸腺萎縮（脂肪変性）に関する機序ならびに腸管免疫に対する影響

食生活の変化・偏りにより必須微量元素「亜鉛」の欠乏が指摘されている。先行研究において、亜鉛欠乏が胸腺萎縮と脂肪変性を引き起こし、pre T 細胞 (CD4<sup>+</sup> CD8<sup>+</sup>) を減少させることを報告した。そこで、本研究は亜鉛欠乏ラットを用いて、胸腺萎縮と脂肪変性が生じている領域を特定し、T 細胞成熟過程に影響を与えるメカニズムを検討した。その結果、亜鉛欠乏ラットの胸腺皮質領域と皮質上皮細胞の萎縮／脂肪変性が観察された。つまり、胸腺皮質領域と皮質上皮細胞の萎縮／脂肪変性に伴い、T 細胞成熟過程 (DN2 細胞～DN3 細胞) が障害されたことで、pre T 細胞数が減少することが明らかになった。

また、近年のトレンドである腸管免疫に着目し、亜鉛欠乏ラットを用いて、腸管バリアーである分泌 IgA とその産生に関与する免疫細胞の影響を検討した。その結果、亜鉛欠乏ラットの小腸では、T 細胞・B 細胞／形質細胞数が減少し、腸管内の分泌 IgA 濃度が低下することが明らかとなった。

4. 亜鉛欠乏モデルラットを用いた糖・脂質代謝変動解析

亜鉛は膵臓から分泌される血糖低下ホルモンインスリンの構成分子となることから、亜鉛欠乏モデルラットの膵臓およびインスリン分泌への影響を検討した。6 週間の亜鉛欠乏モデルの血清中のインスリン濃度は低値を示した。また、膵臓における線維化評価染色では亜鉛欠乏モデルにおいて線維化レベルが上昇することを確認した。亜鉛欠乏によって膵臓の線維化が惹起され、インスリン分泌低下が引き起こされる可能性が示唆された。

5. 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、ポリアミドアミン (PAMAM)-OH dendrimer 5 世代 (G5) について in vitro 小核試験を行った結果、昨年度に報告した PAMAM dendrimer (G0) および G5 と同様に、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。

## II. 疫学研究

### 1. 新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) 流行が首都圏就労者の健康に与えた影響

2020年11月に首都圏在住者に実施したアンケート調査から、COVID-19流行に伴う主観的健康感の悪化を認めた (Suka M, et al. Environ Health Prev Med 2021; 26(1): 37)。本研究では、首都圏就労者の定期健康診断データを用いて、COVID-19流行前 (2018年度受診者) と流行下 (2019年度受診者) の1年後の健診有所見の発生率を比較した。COVID-19流行前を基準とした標準化発生比は男女とも、肥満、高血圧、高血糖、肝障害が有意に1より大きく、COVID-19流行のマイナス影響が客観的データからも裏付けられた。

### 2. 労働者からの治療と仕事の両立支援の申出を促進する要因に関する研究

職場の協働的風土と、両立支援に関する情報提供前・後の両立支援の申出意図の変化との関連を分析した。情報提供前に両立支援の申出意図がなかった者において、職場の協働的風土が良好な群では情報提供後の支援の申出意図の報告が有意に多かった。個人内要因以上に、協働的風土に代表される職場環境要因が両立支援に関する情報提供の有用性や両立支援の申出意図を高める可能性が示唆された。

### 3. 健康無関心層の行動変容過程の検討

健康に対する興味関心が乏しい人々 (健康無関心層) にむけた支援は、公衆衛生上の重要課題である。本研究では、健康関連の専門職従事者を対象に、健康無関心層における行動変容の過程について、経験則から振り返る質的調査をおこなった。テーマ分析をおこなった結果、健康に対する態度変容、心理的なレジリエンスの向上、ゲートウェイ行動変容、およびスモールチェンジ行動の開始という変容過程が明らかになった。

## 「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・中毒学」、「産業保健・職業病」、「予防医学」の講義・実習を担当した。

講義・演習はeラーニング形式、実習はeラーニングとZoomによるリモート授業を併用した。講義科目については、課題の提出状況が不良であり、改善が必要と考えられた。その他の科目については、

学生へのアンケート調査の結果を踏まえ、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毎年度内容の改善を図ってきたことで、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および糖・脂質代謝変動に関する機序、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、COVID-19流行と市民の心身の健康、2型糖尿病患者の長期コホート研究、過重労働と事故・健康障害、難病患者のQOL、仕事と治療の両立支援、健康無関心層の行動変容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) 須賀万智, 橋本純次. 「人生会議」ポスターは本当に失敗だったのかーパブリックヘルスコミュニケーションにおけるユーモア表現の受容性ー. 社会情報研究 2021; 3(1): 13-21.
- 2) 須賀万智, 山内貴史, 柳澤裕之. 新型コロナウイルス感染症流行が日本の女性の健康に及ぼす影響. 日女性医会誌 2022; 29(1): 259-64.
- 3) Dobashi A, Ono S, Furuhashi H, Futakuchi T, Tamai N, Yamauchi T, Suka M, Sumiyama K. Texture and color enhancement imaging increases color changes and improves visibility for squamous cell carcinoma suspicious lesions in the pharynx and esophagus. Diagnostics (Basel) 2021; 11(11): 1971.
- 4) Kawamura A, Takakura K, Torisu Y, Kinoshita Y, Tomita Y, Nakano M, Yamauchi T, Suka M, Sumiyama K, Koido S, Saruta M. Impact of qualitative endoscopic ultrasonography on fatty pancreas at a referral medical center. JGH Open 2022; 6(1): 44-9.
- 5) Kiryu S, Ito Z, Suka M, Bito T, Kan S, Uchiyama K, Saruta M, Hata T, Takano Y, Fujioka S, Misawa T, Yamauchi T, Yanagisawa H, Sato N, Ohkusa T, Sugiyama H, Koido S. Prognostic value of immune factors in the tumor microenvironment of patients with pancreatic ductal adenocarcinoma. BMC Cancer 2021; 21(1): 1197.
- 6) Miyashita H, Yamasaki T, Akita Y, Ando Y,



- Maruyama Y, Nagata Y, Miyazaki R, Noguchi M, Sawada R, Sakurai T, Kato T, Sumiyama K, Suka M, Hamatani S, Saruta M. Small neuroendocrine tumors of the whole gastrointestinal tract performed endoscopic or surgical resections also show positive for lymphovascular invasion. *Digestion* 2021; 102(6): 921-8.
- 7) Shiozaki H, Shirai Y, Suka M, Hamura R, Horiuchi T, Yasuda J, Furukawa K, Onda S, Gocho T, Ikegami T. Practical significance of pancreatectomy with lymphadenectomy around the superior mesenteric artery for pancreatic cancer: comparison of prognosis after adjusting for major prognostic factors. *Langenbecks Arch Surg* 2021; 406(3): 703-11.
- 8) Suenaga R, Suka M, Hirao T, Hidaka I, Sakaida I, Ishida H. Cost-effectiveness of a "treat-all" strategy using direct-acting antivirals (DAAs) for Japanese patients with chronic hepatitis C genotype 1 at different fibrosis stages. *PLoS One* 2021; 16(4): e0248748.
- 9) 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.
- 10) Takao T, Yanagisawa H, Suka M, Yoshida Y, Onishi Y, Tahara T, Kikuchi T, Kushiyaama A, Anai M, Takahashi K, Sugawa W, Yamazaki H, Kawazu S, Iwamoto Y, Noda M, Kasuga M. Synergistic association of the copper/zinc ratio with diabetic kidney disease in patients with type 2 diabetes: the Asahi Diabetes Complications Study. *J Diabetes Investig* 2022; 13(2): 299-307.
- 11) Tomono M, Yamauchi T, Suka M, Yanagisawa H. Impact of overtime working and social interaction on the deterioration of mental wellbeing among full-time workers during the COVID-19 pandemic in Japan: focusing on social isolation in single-person households. *J Occup Health* 2021; 63(1): e12254.
- 12) Yaguchi-Saito A, Yamamoto K, Sengoku T, Suka M, Sato T, Hinata M, Nakamura T, Nakayama T, Yamamoto M. Evaluation of adequacy of rapid safety communication materials on drugs for patients in Japan. *Drug Discov Ther* 2021; 15(2): 101-7.
- 13) Yamauchi T, Suka M, Yanagisawa H. Personality traits, media exposure, and deterioration of psychological wellbeing in Japan during the COVID-19 pandemic. *J Nerv Mental Dis* 2022; 210(2): 83-90.
- 14) 山内貴史, 須賀万智, 柳澤裕之. 中小企業における就業配慮を要する状況下での治療と仕事の両立支援を促進し得る要因 協働的風土ならびに被援助に対する態度に着目して. *産業衛誌* 2022; 64(2): 69-80.
- 15) Anzai T, Yamauchi T, Ozawa M, Takahashi K. A generalized structural equation model approach to long working hours and near-misses among health-care professionals in Japan. *Int J Environ Res Public Health* 2021; 18(13): 7154.
- 16) 竹島 正, 山内貴史, 南島和久, 中西三春, 坂元 昇. 都道府県・政令指定都市の自殺対策計画における数値目標の分析. *自殺予防と危機介入* 2021; 41(1): 25-31.
- 17) Kido T, Suka M, Yoshii H, Yanagisawa H. Interleukin-4 administration or zinc supplementation improves changes in effector T cells of spleen in zinc deficiency. *微量栄養素研究* 2021; 38: 48-54.
- 18) Kido T, Suka M, Yanagisawa H. Effectiveness of interleukin-4 administration or zinc supplementation in improving zinc deficiency-associated thymic atrophy and fatty degeneration and in normalizing T cell maturation process. *Immunology* 2022; 165(4): 445-9. Epub 2022 Feb 20.
- 19) Shimazaki T, Iio M, Uechi H, Takenaka K. Emotional experiences of reading health educational manga encouraging behavioral changes: a non-randomized controlled trial. *Health Psychol Behav Med* 2021; 9(1): 398-421.
- 20) Shimazaki T, Taniguchi H, Kikkawa M. Gender- and age-group differences in the effect of perceived nonverbal communication on communication ability and coaching evaluation in Japanese student athletes. *International Journal of Sport Communication* 2021; 14(3): 379-97.
- 21) 渡辺紀子, 島崎崇史, 竹中晃二. 訪問介護員を対象としたコミュニケーション能力尺度の開発. *J Health Psychol Res* 2022; 34(2): 39-50.

## II. 総説

- 1) 須賀万智. 学会賞受賞論文「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」から 日本のパブリックヘルスクommunikation研究の現状と課題. *日衛誌* 2021; 76: 21006.
- 2) 山内貴史. 【自殺学入門-知っておきたい自殺対策の現状と課題】職場の自殺 過労・ハラスメントの現状と自殺対策. *臨心理* 2021; 21(5): 557-62.
- 3) 島崎崇史, 山内貴史, 須賀万智. 国内外の産業医学に関する文献紹介 働く人の心の健康増進 メンタルヘルスプロモーションの概念と介入研究の動向. *産業医ジャーナル* 2022; 45(1): 107-11.

- 4) 上地広昭, 堀内 聡, 岩野 卓, 島崎崇史, 竹中晃二. 行動経済学に基づくライフスタイル改善のためのアプローチ. ストレスマネジメント研 2021; 17(1): 35-40.

## 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. 健康無関心層に対するヘルスコミュニケーション戦略に関する実証的研究. 吉田秀雄記念事業財団助成研究. 2021~2022年度.
- 3) 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. 2021年度.
- 4) 山内貴史. 新型コロナウイルス感染症の流行下における労働者のストレス, 疲労及び事故に関する縦断疫学研究. 厚生労働行政推進調査事業費補助金(厚生労働科学特別研究事業) 新型コロナウイルス感染症に対応した新しい生活様式による生活習慣の変化およびその健康影響の解明に向けた研究-生活習慣病の発症および重症化予防の観点から-. 2021年度.
- 5) 与五沢真吾. ビトリゲルを介した共培養系による金属酸化物ナノ粒子経皮曝露影響の新規評価系の確立. 科学研究費助成事業・基盤研究(C). 2020~2022年度.
- 6) 木戸尊將. 亜鉛欠乏の腸管免疫機構-バクテリアルトランスロケーションに着目した炎症惹起の解明. 科学研究費助成事業・若手研究. 2021~2023年度.
- 7) 島崎崇史. 心の健康格差是正を意図したメンタルヘルスプロモーション行動支援ツールの開発と評価. 科学研究費助成事業・若手研究. 2020~2022年度.

## VI. 賞

- 1) 山内貴史. 2021年度日本衛生学会奨励賞. 日本衛生学会. 地域・職域におけるメンタルヘルス向上および自殺予防に関する疫学研究. 2022年3月.
- 2) 山内貴史. 第94回日本産業衛生学会優秀査読者賞. 日本産業衛生学会. 2021年5月.
- 3) 木戸尊將. 第92回日本衛生学会学術総会若手優秀発表賞・優秀口演賞. 日本衛生学会. 亜鉛欠乏が胸腺萎縮と脂肪変性を引き起こしT細胞成熟過程に影響を与える機序. 2022年3月.
- 4) 中村杏菜. 第92回日本衛生学会学術総会若手優秀発表賞・口演賞. 日本衛生学会. 杜仲葉配糖体アスペルロシドによる抗肥満作用および代謝変動解析. 2022年3月.

## VII. その他

- 1) 山内貴史, 須賀万智. 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3(2021)年度分担研究報告書. 2022.

- 2) 山内貴史, 大越裕人, 須賀万智. 難病患者データベースを用いた難病法施行以降のわが国の神経皮膚難病患者の実態分析. 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3(2021)年度分担研究報告書. 2022.
- 3) 竹島 正, 小高真美, 高井美智子, 山内貴史. 【自殺行動の背景と自殺防止対策】自殺と自殺未遂について 川崎市における調査研究をもとに. 臨精医 2021; 50(6): 561-6.
- 4) 島崎崇史. 多様な対象者をセグメント化した運動・スポーツの習慣形成アプローチ-第2報- 身体活動ゲートウェイ認知・行動の因子構造と特徴. 日スポーツ協会スポーツ医科研報集 2021; 2020年度: 116-32.

## 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 SARS-CoV-2 に対する抗原検査の有用性

SARS-CoV-2 感染が世界的に流行しているが、死後検体における抗原検査キットの有用性の報告は未だ十分ではない。当講座剖検・検案例を対象とし、鼻咽頭拭い液を採取し、SARS-CoV-2 に対し RT-qPCR、迅速抗原検査を行い、抗原検査の有用性について検討した。全症例における PCR 陽性率は 2.46% であり、抗原検査の感度は 91.67%、特異度は 100% だった。また、PCR の Ct 値と死因、死後経過時間との間に相関はなかった。臨床研究の報告と同程度の感度・特異度を示す抗原検査結果となったことから、死後検体においても SARS-CoV-2 感染の診断に PCR と抗原検査は有用であることが提唱できた。

## 2. 死後心嚢液中の可溶性レクチン様酸化 LDL 受容体-1 (soluble lectin-like oxidized LDL receptor-1: sLOX-1) 測定の有用性の検討

死後採取された心嚢液中の sLOX-1 の測定が虚血性心疾患診断に有用であることを示唆する報告を行ったが、症例数が少ない、対象疾患が限られていたなどの問題があった。今後、症例数や対象疾患を増やし、報告予定である。また、解剖時に採取された臓器において LOX-1 の免疫染色を行うことにより、死後変化への影響を検討予定である。

## II. DNA 分析

## 1. DNA 分析による戦没者遺骨の身元特定

厚生労働省の戦没者遺骨返還事業として、旧ソビエト連邦地域、南方地域等で収集された戦没者の遺骨の身元特定を DNA 鑑定で行った。核 DNA の Short tandem repeat, およびミトコンドリア DNA の Hypervariable region の SNPs を遺伝マーカーとして使用した。

## 2. 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 の検出を行い、その配列構造および Allele (対立遺伝子) 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約 40 の SNP を解析した結果、弱いながらも相関関係が確認された。また SNP から得られた情報をスコアとして換算し、実際の身長を低身長傾向群、平均的身長傾向群および高身長傾向群の 3 群に分類して比較したところ、男性の低身長傾向群のスコアが他の 2 群と比較して有意に低いことを確認した。身長および体型に関連する遺伝子領域は膨大であり、因子寄与率の高い SNP の選択や連鎖関係、更には性別や地域差 (種族・民族) を考慮した SNP の選択が必要だと考えられた。

## III. 法医中毒学

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

2. LC-MS/MSを用いた薬物スクリーニングのメソッドを構築している。対象薬物を追加し、現在の対象薬物は約300種類以上となった。引き続き、対象薬物および代謝物の追加を検討中である。

3. 法医学解剖試料の薬物スクリーニング分析結果の集計の結果、市販風邪薬およびアムロジピンの検出率が高かった。特にアムロジピンについては、成書に示されている治療濃度を超える濃度で検出されることが多く、死因の判断に影響する可能性があることから、アムロジピンの検出事例の血中濃度と事例詳細について調べた。

4. 救急・法医学領域で利用されているラテラルフローイムノアッセイを利用した尿中薬物検査キットについて、法医学解剖事例に有用であるか判断するため、法医学解剖試料の尿を使い、薬物検査キットの結果と、機器分析による薬物分析結果を比較した。特に、新規項目であるZolpidem項目の評価を中心に検査キットの有用性を評価した。

#### IV. 放射性炭素分析

##### 1. 生年推定法の確立

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

#### 「点検・評価・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8年目となり、法医学解剖件数は年間900件前後となっている。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) [Irii T](#), [Maebashi K](#), [Fukui K](#), [Matsumoto S](#), [Takasu S](#), [Iwadate K](#). Examining the effect of liquid-phase fraction in the dual test procedure with Simon's reagent. *Jikeikai Med J* 2020; 67(1-4): 1-6.
- 2) [Sakurai T](#), [Irii T](#), [Iwadate K](#). Simultaneous quantification of urea, uric acid, and creatinine in human urine by liquid chromatography/mass spectrometry. *Leg Med (Tokyo)* 2022; 55: 102011.
- 3) [Matsumoto S](#), [Takasu S](#), [Shimmura S](#), [Sakai A](#), [Kanto Y](#), [Kanuka H](#), [Iwadate K](#). Comprehensive severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 detection using polymerase chain reaction and rapid antigen testing in postmortem specimens. *Am J Forensic Med Pathol* 2022; 43(2): 105-9. Epub 2022 Jan 28.
- 4) [Nishi T](#), [Fukui K](#), [Matsumoto S](#), [Takasu S](#), [Iwadate K](#). Polymorphism and haplotype analysis of three novel short tandem repeat loci in the p11.4 region of human X chromosome. *Int J Legal Med* 2021; 136(2): 513-8.
- 5) [西 健喜](#), [福井謙二](#), [菅藤裕子](#), [松本紗里](#), [高須翔志郎](#), [岩楯公晴](#). DNA分析によるヒトの身長に関連する42SNPと日本人身長との比較. *DNA多型* 2021; 29(1): 68-71.
- 6) [Takasu S](#), [Matsumoto S](#), [Kodama S](#), [Sakamoto K](#), [Shimmura S](#), [Iwadate K](#). Accuracy of urea nitrogen and creatinine measurements in postmortem serum and pericardial fluid compared with antemortem data. *Am J Forensic Med Pathol* 2022; 43(1): 33-9.

##### III. 症例報告

- 1) [Takasu S](#), [Maebashi K](#), [Matsumoto S](#), [Murofushi M](#), [Sakamoto K](#), [Iwadate K](#). Fatal intoxication due to transrectal methamphetamine overdose: a case report. *Leg Med (Tokyo)* 2021; 52: 101904.
- 2) [Takasu S](#), [Ariizumi M](#), [Matsumoto S](#), [Nakagawa H](#), [Iwadate K](#). Cerebral venous sinus thrombosis associated with COVID-19: an autopsy case report. *Forensic Sci Med Pathol* 2022; 18(1): 80-5.

##### V. 研究費

- 1) [松本紗里](#). 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) 柁本紗里. 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) 柁本紗里. 剖検例における新しい熱中症診断法の確立. 東京慈恵会医科大学女性研究者キャリア支援研究費. 2021～2022年度.
- 4) 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.
- 5) 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.
- STR 連鎖群. 日本DNA多型学会第30回学術集会. オンライン開催, 11月.

## VIII. その他

- 1) 柁本紗里, 高須翔志郎, 新村涼香, 岩楯公晴. (ポスター) 短時間の多量飲水により死亡した1剖検例. 第105次日本法医学会学術全国集会. Web開催, 10月.
- 2) 坂本圭菜, 前橋恭子, 岩楯公晴. (ポスター) 新型コロナウイルス感染症の流行下における薬毒物関連死の報告: 東京慈恵会医科大学法医学解剖事例. 第43回日本中毒学会総会・学術集会. 誌上開催, 10月. [中毒研究 2021; 34(3): 247]
- 3) 前橋恭子, 坂本圭菜, 室伏美希, 難波 冴, 岸くみ子, 岩楯公晴. アムロジピン処方歴のある法医学解剖例における血液中アムロジピン濃度. 第46回日本医用マススペクトル学会年会. 仙台, 9月. (ハイブリッド開催) [JSBMS Letters 2021; 46(Suppl.): 116]
- 4) 前橋恭子, 坂本圭菜, 岩楯公晴. 尿中薬物検査キット IVE X screen M-1 pro の法医学解剖事例における有用性評価. 第35回日本中毒学会東日本地方会. Web開催, 1月. [第35回日本中毒学会東日本地方会プログラム・抄録集 2022: 17]
- 5) 児玉 早, 前橋恭子, 高須翔志郎, 坂本圭菜, 岩楯公晴. 急死の経過にプレガバリン過剰服薬の関与が疑われた1例. 第105次日本法医学会学術全国集会. Web開催, 10月. [第105次日本法医学会学術全国集会講演要旨集 2021: 57]
- 6) 西 健喜, 福井謙二, 菅藤裕子, 岩楯公晴. (口頭) X染色体p11.3領域に存在する新規4塩基STR多型. 第105次日本法医学会学術全国集会. Web開催, 10月. [第105次日本法医学会学術全国集会講演要旨集 2021: 34]
- 7) 西 健喜, 福井謙二, 菅藤裕子, 岩楯公晴. (口頭) X染色体短腕11.3領域にて検出した新規5塩基STR. 第90回日本法医学会学術関東地方集会. Web開催, 10月.
- 8) 西 健喜, 福井謙二, 菅藤裕子, 柁本紗里, 高須翔志郎, 岩楯公晴. (口頭) X染色体短腕側における



## 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・ 膵)
教 授	： 穂苅 厚史	消化器病学(肝臓・ 胆・膵)
准 教 授	： 小池 和彦	消化器病学(肝臓・ 胆・膵)
准 教 授	： 木下 晃吉	消化器病学(肝臓・ 胆・膵)
准 教 授	： 有廣 誠二	消化器病学(消化管)
講 師	： 内山 幹	消化器病学(消化管)
講 師	： 山崎 琢士	消化器病学(消化管)
講 師	： 鳥巢 勇一	消化器病学(肝臓・ 胆・膵)
講 師	： 光永 真人	消化器病学(消化管)
講 師	： 及川 恒一	消化器病学(肝臓・ 胆・膵)
講 師	： 佐伯 千里	消化器病学(肝臓・ 胆・膵)

#### 教育・研究概要

##### I. 消化管領域に関する研究（消化管班）

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」達成群と未達成群の PGE-MUM 値に有意差を認め、便中カルプロテクチン（FC）や便潜血検査との比較でも有用性は劣らないことを示した。
2. 炎症性腸疾患（IBD）における尿中 PGE-MUM の有用性の検討  
IBD の活動性評価における PGE-MUM と血液 Leucin Rich  $\alpha$ -2 Glycoprotein（LRG）、FC の有用性を比較検討した。
3. 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）  
CD におけるカプセル内視鏡検査の有用性や安全性について本邦の全国多施設共同前向き登録研究を、

本学が事務局となり実施し 558 例が登録された。544 例が解析対象となり、診断済み CD におけるカプセル内視鏡は活動性把握に有用であることが、高い安全性と共に示された。

4. UC に対する青黛の有効性と安全性の評価  
多施設共同プラセボ対象二重盲検試験  
活動期 UC に対し青黛の 2 週間短期投与による有効性評価を行い、特記すべき重大な有害事象なく、良好な治療効果が示された。
5. 近赤外光免疫療法による病態制御法の開発  
光感受性抗体化合物を用いたがんに対する光線治療法の開発研究と、光免疫療法の基盤技術を活用した非腫瘍性疾患を対象とする応用研究を行った。
6. 腸管上皮を標的とした新規炎症性腸疾患治療の開発  
ヒト腸内細菌代謝産物の中から腸管上皮バリア機能を強化し得る化合物を探索し、16S-rRNA メタゲノム解析と機能予測、メタボローム解析による標的化合物の検討を行った。
7. UC 病態における microRNA-155 の役割解明  
UC 患者の大腸粘膜では、microRNA (miR)-155 発現が亢進していることを明らかにし、米国コーネル大学、ノースカロライナ大学と共同して miR-155 標的遺伝子の同定と UC 病態における役割解明を進めている。
8. Thiopurine S-methyltransferase (TPMT), Inosine triphosphate pyrophosphohydrolase (ITPase), および Nudix-Type Motif 15 (NUDT 15) の遺伝的多型がアザチオプリン製剤の体内動態に及ぼす影響に関する研究－中間代謝産物チオイノシンヌクレオチドの測定－
9. 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
10. 免疫チェックポイント阻害剤起因性大腸炎の診療における便中バイオマーカーの有用性検討
11. チオプリン製剤による副作用発現予防として加療前 NUDT15, TPMT, ITPA 遺伝子解析の意義
12. UC 患者における 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調査
13. 臨床的寛解期の UC 患者に対する栄養指導は便中カルプロテクチン値の低下と寛解維持に

寄与するか？

14. 自己組織化ペプチド水ゲル PuraStat を用いた粘膜治癒促進治療の試み
15. 自己免疫性胃炎（A 型胃炎）の早期診断の検討
16. 好酸球性消化管疾患の病態の検討
17. 日本人 IBD 患者における COVID-19 感染者の多施設共同レジストリ研究（J-COSMOS）
18. 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（J-DESIRE）
19. 日本人 IBD 患者における COVID-19 ワクチン接種に対する免疫応答と安全性の検討によるワクチン接種の適正化：多施設共同前向き研究（J-COMBAT）
20. 機能的ディスペプシアを伴った胃食道逆流症患者におけるプロトンポンプインヒビターの有用性の検討

## II. 肝臓領域に関する研究（肝臓班）

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 強制発現は *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. 肝癌の早期診断バイオマーカーの開発（生化学講座及び基盤研究施設と共同研究）
3. 慢性肝疾患におけるサルコペニアとオステオサルコペニアに関連する臨床的特徴についての検討

主に肝硬変におけるサルコペニアとオステオサルコペニアに関連する臨床的特徴の解析を行い、FRAX score が慢性肝疾患におけるサルコペニア診断に有用であることを示した。

4. 自己免疫性肝炎における肝炎活動性のバイオマーカーの開発

自己免疫性肝炎における活動性バイオマーカーとなりうる micro RNA を検討し、miR-3196, miR-6125, miR-4634 が治療反応性のバイオマーカーとなる可能性を示した。

5. C 型肝炎ウイルス排除における脂質代謝の変化の検討

6. 超高齢化社会における進行肝細胞癌患者の治療の検討

80 歳以上の高齢者では、Lenvatinib による有害事象中止率が有意に高く、中止までの期間も有意に短いことを証明した。さらに、治療前の体重、理想体重、血清アルブミンから算出する Geriatric Nutritional Risk Index (GNRI) が Lenvatinib による有害事象中止を予測できる独立因子であることを示した。

## III. 胆道・膵臓に関する研究（胆膵班）

1. 単純 CT で検出された限局性膵萎縮所見と膵癌発症に関する研究

小膵癌では検出率が低い膵腫瘍像（直接所見）ではなく、主膵管狭窄／拡張、分枝膵管拡張、嚢胞、膵実質の限局性萎縮／脂肪置換等の間接所見に注目し、特に限局性膵萎縮所見を有する症例の拾い上げが膵癌早期診断に役立つ可能性があることを示した。

2. 悪性遠位胆管狭窄に対する SEMS 留置症例における Time to RBO 関連因子の検討

悪性遠位胆管狭窄に対する SEMS 留置症例で、Time to RBO 関連因子を抽出し、最適な SEMS 選択法を考案した。

3. 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 診断能の比較検討

25G FNA 針による細胞診は 22G FNB 針による組織診に劣らない正診率を示した。

4. 進行膵臓癌に対する WT1 樹状細胞ワクチンと標準化学療法との併用

進行膵臓癌に対する WT1 樹状細胞ワクチンと標準化学療法の第 I 層臨床試験臨床試験を安全に実施・継続している。

5. 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

6. 膵癌患者における酸化ストレスマーカーの臨床的意義に関する研究

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治験）

9. 胆道がんにおける糞便および、胆汁細菌叢のディスバイオシスの検討

10. 膵管内乳頭粘液腫瘍（IPMN）の癌化に関与

する腸内細菌およびメタボロームの解析

11. 超高齢化社会における Frailty, Sarcopenia に関する研究

#### IV. 化学療法に関する研究（腫瘍班）

1. 大腸癌における予後予測因子の検討
2. 大腸癌における全身化学療法の検討
3. miRNA の新たな細胞生物学的特性を用いた術後再発診断法の開発
4. 食道がん免疫チェックポイント阻害薬を用いた症例に対する多重免疫染色を用いた後方視的バイオマーカー研究

#### 「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、2021年度は、英文原著論文計27編、和文原著論文1編、英文総説3編、和文総説15編、英文症例報告2編、和文症例報告3編、著書・著書分担執筆3編、学会発表は国際学会8件、国内学会38件と、昨年と同様に高水準で維持し、さらに臨床研究の成果を健全に学会発表ならびに論文文化できている。

2016年に当科は、それまでのいわゆるナンバリング研究室から、領域別の研究室へと大きく組織改編を行い、「消化管班」、「肝臓班」、「胆膵班」、「腫瘍班」を新規に設立し、消化器領域全ての疾患に対する診療および研究が可能な体制へ移行した。各班の主要研究課題は以下の通りである。「消化管班」は、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、病態解明にむけた大腸陰窩の培養細胞やヒト腸内細菌代謝産物を用いた基礎研究も実施している。さらに、「がんに対する光免疫療法」の研究も継続して取り組んでいる。「肝臓班」は、ウイルス性やアルコール性の肝障害・発癌機序・治療法の検討に加え、自己免疫機序から発症する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。

##### 2. 教育

消化器・肝臓内科の外来・病棟における診療実績数は病院内で常に上位であり、日常診療が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、「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2017年5名、2018年11名、2019年9名、2020年3名と、2021年9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) Sakurai T, Akita Y, Miyashita H, Miyazaki R, Maruyama Y, Saito T, Shimada M, Yamasaki T, Arhihiro S, Kato T, Matsuura T, Ikegami M, Okayasu I, Saruta M. Prostaglandin E-major urinary metabolite diagnoses mucosal healing in patients with ulcerative colitis in remission phase. J Gastroenterol Hepa-

- tol 2022 ; 37(5) : 847-54. Epub 2022 Feb 14.
- 2) [Saeki C](#), [Saito M](#), [Kanai T](#), [Nakano M](#), [Oikawa T](#), [Torisu Y](#), [Saruta M](#), [Tsubota A](#). Clinical usefulness of FRAX score for predicting sarcopenia in patients with chronic liver disease. *J Clin Med* 2021 ; 10(18) : 4080.
  - 3) [Kiryu S](#), [Ito Z](#), [Suka M](#), [Bito T](#), [Kan S](#), [Uchiyama K](#), [Saruta M](#), [Hata T](#), [Takano Y](#), [Fujioka S](#), [Misawa T](#), [Yamauchi T](#), [Yanagisawa H](#), [Sato N](#), [Ohkusa T](#), [Sugiyama H](#), [Koido S](#). Prognostic value of immune factors in the tumor microenvironment of patients with pancreatic ductal adenocarcinoma. *BMC Cancer* 2021 ; 21(1) : 1197.
  - 4) [Omori T](#), [Saruta M](#), [Nagaki A](#), [Arai Y](#), [Ohta A](#), [Kuramoto K](#), [Suzuki Y](#). Real-world safety and efficacy of twice-daily budesonide 2-mg foam in patients with ulcerative colitis : interim analysis of post-marketing surveillance. *Expert Opin Pharmacother* 2021 ; 22(11) : 1505-11.
  - 5) [Miyashita H](#), [Yamasaki T](#), [Akita Y](#), [Ando Y](#), [Maruyama Y](#), [Nagata Y](#), [Miyazaki R](#), [Noguchi M](#), [Sawada R](#), [Sakurai T](#), [Kato T](#), [Sumiyama K](#), [Suka M](#), [Hamatani S](#), [Saruta M](#). Small neuroendocrine tumors of the whole gastrointestinal tract performed endoscopic or surgical resections also show positive for lymphovascular invasion. *Digestion* 2021 ; 102(6) : 921-8.
  - 6) [Miyazaki R](#), [Sakurai T](#), [Iwashita Y](#), [Shimada M](#), [Shibuya N](#), [Akita Y](#), [Miyashita H](#), [Maruyama Y](#), [Sawada R](#), [Toyonaga T](#), [Takakura K](#), [Saruta M](#). Characteristics and endoscopic classification of ulcerative lesions affecting the ileocecal valve. *Dig Dis* 2022 ; 40(2) : 239-45. Epub 2021 Jun 22.
  - 7) [Maruyama Y](#), [Yamasaki T](#), [Miyashita H](#), [Akita Y](#), [Nagata Y](#), [Miyazaki R](#), [Noguchi M](#), [Sawada R](#), [Hidaka A](#), [Sakurai T](#), [Kato T](#), [Sumiyama K](#), [Saruta M](#). Need to inspect the total gastrointestinal tract of patients with malignant lymphomas. *In Vivo* 2021 ; 35(5) : 2785-91.
  - 8) [Kinoshita A](#), [Hagiwara N](#), [Osawa A](#), [Akasu T](#), [Matsumoto Y](#), [Ueda K](#), [Saeki C](#), [Oikawa T](#), [Koike K](#), [Saruta M](#). The geriatric nutritional risk index predicts tolerability of lenvatinib in patients with hepatocellular carcinoma. *In Vivo* 2022 ; 36(2) : 865-73.
  - 9) [Kinoshita A](#), [Hagiwara N](#), [Osawa A](#), [Akasu T](#), [Matsumoto Y](#), [Ueda K](#), [Saeki C](#), [Oikawa T](#), [Koike K](#), [Saruta M](#). Poor tolerability of lenvatinib in elderly patients ≥80 years old with hepatocellular carcinoma : a multicenter observational study. *J Oncol Pharm Pract*. 2022 Feb 3. [Epub ahead of print]
  - 10) [Mitsuyoshi Y](#), [Ide D](#), [Ohya TR](#), [Ishihoka M](#), [Yasue C](#), [Chino A](#), [Igarashi M](#), [Nakashima A](#), [Saito S](#), [Fujisaki J](#), [Saruta M](#). Training program using a traction device improves trainees' learning curve of colorectal endoscopic submucosal dissection. *Surg Endosc* 2022 ; 36(6) : 4462-9. Epub 2021 Oct 26.
  - 11) [Ishikawa M](#), [Takashima A](#), [Nagata Y](#), [Sawada R](#), [Aoki M](#), [Imazeki H](#), [Hirano H](#), [Shoji H](#), [Honma Y](#), [Iwasa S](#), [Okita N](#), [Kato K](#), [Saruta M](#), [Boku N](#). Tumor growth rate during re-challenge chemotherapy with previously used agents as salvage treatment for metastatic colorectal cancer : a retrospective study. *PLoS One* 2021 ; 16(9) : e0257551.
  - 12) [Toyonaga T](#), [Araba KC](#), [Kennedy MM](#), [Keith BP](#), [Wolber EA](#), [Beasley C](#), [Steinbach EC](#), [Schaner MR](#), [Jain A](#), [Long MD](#), [Barnes EL](#), [Herfarth HH](#), [Isaacs KL](#), [Hansen JJ](#), [Kapadia MR](#), [Guillem JG](#), [Gulati AS](#), [Sethupathy P](#), [Furey TS](#), [Ehre C](#), [Sheikh SZ](#). Increased colonic expression of ACE2 associates with poor prognosis in Crohn' s disease. *Sci Rep* 2021 ; 11(1) : 13533.
  - 13) [Saeki C](#), [Kanai T](#), [Nakano M](#), [Oikawa T](#), [Torisu Y](#), [Saruta M](#), [Tsubota A](#). Clinical characteristics of sarcopenia in patients with alcoholic liver cirrhosis. *JGH Open* 2021 ; 5(7) : 763-9.
  - 14) [Tomita Y](#), [Torisu Y](#), [Chiba M](#), [Kinoshita Y](#), [Akasu T](#), [Shimamoto N](#), [Abe T](#), [Kanazawa K](#), [Takakura K](#), [Tsukinaga S](#), [Nakanao M](#), [Toyozumi H](#), [Kato M](#), [Saruta M](#). Endoscopic ultrasound-guided fine-needle biopsy histology with a 22-gauge Franseen needle and fine-needle aspiration liquid-based cytology with a conventional 25-gauge needle provide comparable diagnostic accuracy in solid pancreatic lesions. *JGH Open* 2021 ; 5(9) : 1092-6.
  - 15) [Kawamura A](#), [Takakura K](#), [Torisu Y](#), [Kinoshita Y](#), [Tomita Y](#), [Nakanao M](#), [Yamauchi T](#), [Suka M](#), [Sumiyama K](#), [Koido S](#), [Saruta M](#). Impact of qualitative endoscopic ultrasonography on fatty pancreas at a referral medical center. *JGH Open* 2021 ; 6(1) : 44-9.
  - 16) [Ando K](#), [Fujiya M](#), [Watanabe K](#), [Hiraoka S](#), [Shiga H](#), [Tanaka S](#), [Iijima H](#), [Mizushima T](#), [Kobayashi T](#), [Nagahori M](#), [Ikeuchi H](#), [Kato S](#), [Torisu T](#), [Kobayashi K](#), [Higashiyama M](#), [Fukui T](#), [Kagaya T](#), [Esaki M](#), [Yanai S](#), [Abukawa D](#), [Naganuma M](#), [Motoya S](#), [Saruta M](#), [Bamba S](#), [Sasaki M](#), [Uchiyama K](#), [Fukuda K](#), [Suzuki H](#), [Nakase H](#), [Shimizu T](#), [Iizuka M](#), [Watanabe M](#), [Suzuki Y](#), [Hisamatsu T](#). A nationwide survey concerning the mortality and risk of progressing severity



- due to arterial and venous thromboembolism in inflammatory bowel disease in Japan. *J Gastroenterol* 2021 ; 56(12) : 1062-79.
- 17) Hibi T, Motoya S, Hisamatsu T, Hirai F, Watanabe K, Matsuoka K, Saruta M, Kobayashi T, Feagan BG, Tasset C, Besuyen R, Yun C, Crans G, Zhang J, Kondo A, Watanabe M. Efficacy and safety of filgotinib as induction and maintenance therapy for Japanese patients with moderately to severely active ulcerative colitis : a post-hoc analysis of the phase 2b/3 SELECTION trial. *Intest Res* 2022 Mar 11. [Epub ahead of print]
- 18) Wang X, Zhang W, Yang Y, Wang J, Qiu H, Liao L, Oikawa T, Wauthier E, Sethupathy P, Reid LM, Liu Z, He Z. A microRNA-based network provides potential predictive signatures and reveals the crucial role of PI3K/AKT signaling for hepatic lineage maturation. *Front Cell Dev Biol* 2021 ; 9 : 670059.
- 19) Nishikawa Y, Sato N, Tsukinaga S, Uchiyama K, Koido S, Ishikawa D, Ohkusa T. Long-term outcomes of antibiotic combination therapy for ulcerative colitis. *Ther Adv Chronic Dis* 2021 ; 12 : 20406223211028790.
- 20) Kawaratani H, Kondo Y, Tatsumi R, Kawabe N, Tanabe N, Sakamaki A, Okumoto K, Uchida Y, Endo K, Kawaguchi T, Oikawa T, Ishizu Y, Hige S, Takami T, Terai S, Ueno Y, Mochida S, Takikawa Y, Torimura T, Matsuura T, Ishigami M, Koike K, Yoshiji H. Long-term efficacy and safety of rifaximin in Japanese patients with hepatic encephalopathy : a multicenter retrospective study. *J Clin Med* 2022 ; 11(6) : 1571.
- 21) Teratani T, Tomita K, Wada A, Sugihara N, Higashiyama M, Inaba K, Horiuchi K, Hanawa Y, Nishii S, Mizoguchi A, Tanemoto R, Ito S, Okada Y, Kurihara C, Akita Y, Narimatsu K, Watanabe C, Komoto S, Oike Y, Miura S, Hokari R, Kanai T. Angiopoietin-like protein 4 deficiency augments liver fibrosis in liver diseases such as nonalcoholic steatohepatitis in mice through enhanced free cholesterol accumulation in hepatic stellate cells. *Hepato Res* 2021 ; 51(5) : 580-92.
- 22) Hatamori H, Chino A, Arai M, Ide D, Saito S, Igarashi M, Kita M, Nakajima T, Kawachi H, Fujisaki J. Malignant potential of colorectal neoplasms in Lynch syndrome : an analysis of 325 lesions endoscopically treated at a single institute. *Jpn J Clin Oncol* 2021 ; 51(5) : 737-43.
- 23) Yasue C, Chino A, Ishioka M, Suzuki K, Ide D, Saito S, Igarashi M, Fujisaki J. Risk factors for vertical incomplete resection in endoscopic submucosal dissection of deep invasive submucosal colorectal cancer. *Scand J Gastroenterol* 2022 ; 57(8) : 1011-7. Epub 2022 Mar 21.
- 24) Matsuoka K, Watanabe M, Ohmori T, Nakajima K, Ishida T, Ishiguro Y, Kanke K, Kobayashi K, Hirai F, Watanabe K, Mizusawa H, Kishida S, Miura Y, Ohta A, Kajioka T, Hibi T, AJM300 Study Group (Motoya S, Maemoto A, Fujiya M, Ashida T, Goto M, Matsu-moto T, Suzuki Y, Hamahata Y, Nakagawa T, Kato N, Kato J, Endo Y, Suzuki R, Matsuda K, Ohmiya N, Katsushima S, Hosomi S, Tarumi KI, Watanabe C, Saito M, Yokoyama Y, Inaba T, Sakata Y, Hongo H, Shibuya T, Kawakami K, Kakuta Y, Irisawa A, Yoshimura N, Fukuda K, Shirai T, Ichikawa H, Nagata J, Suzuki T, Yokoyama K, Tomidokoro T, Kojima Y, Yamada M, Yamamoto H, Yamamoto T, Horiki N, Obata H, Inoue S, Tanaka S, Toyokawa T, Kunihiro M, Hisabe T, Ogata S, Takeshima F, Matsushima K, Matsuhashi N, Sakuraba H, Iwabuchi M, Tsuchiya A, Uchiyama K, Kanai T, Nakamura M, Yokoyama T, Hida N, Mitsuyama K, Osada T, Hiraoka S, Tsuzuki T, Masuo T, Hokari R, Kobayashi T, Saruta M, Araki M, Araki H, Shimizu M, Kikuchi M, Nishikawa T, Takedatsu H, Aoyagi K, Ochiai T, Toda N, Mizokami Y, Nagahori M, Matsuueda K, Kino H, Kanamori A, Suzuki T, Sakurai T, Kudo M, Kitano A, Hisamatsu T, Kumagai S, Ninomiya T, Mori K, Yoshida SI, Goto M.). AJM300 (carotegrast methyl), an oral antagonist of  $\alpha 4$ -integrin, as induction therapy for patients with moderately active ulcerative colitis : a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2022 ; 7(7) : 648-57. Epub 2022 Mar 30.
- 25) Kobayashi T, Motoya S, Nakamura S, Yamamoto T, Nagahori M, Tanaka S, Hisamatsu T, Hirai F, Nakase H, Watanabe K, Matsumoto T, Tanaka M, Abe T, Suzuki Y, Watanabe M, Hibi T, HAYABUSA Study Group (Kato S, Maemoto A, Matsuura M, Sakemi R, Sasaki M, Tsujikawa T, Esaki M, Fukata N, Kitamura K, Hiraoka S, Hokari R, Ishihara S, Mizoshita T, Naito Y, Omata F, Saruta M, Yoshino T.). Discontinuation of infliximab in patients with ulcerative colitis in remission (HAYABUSA) : a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2021 ; 6(6) : 429-37.
- 26) Nakase H, Hayashi Y, Hirayama D, Matsumoto T, Matsuura M, Iijima H, Matsuoka K, Ohmiya N, Ishihara S, Hirai F, Abukawa D, Hisamatsu T, J-COS-



- MOS group (Sasaki M, Iizuka M, Fujiya M, Matsu-  
moto T, Kinjo F, Nakamura S, Kamata N, Iijima H,  
Etani Y, Ueno F, Hiraoka S, Kondo T, Kagaya T, Na-  
ganuma M, Kobayashi K, Kobayashi T, Yamamoto S,  
Naito Y, Hisamatsu T, Furuta Y, Mitsuyama K,  
Hashimoto Y, Arai K, Kato S, Iwama I, Esaki M,  
Tanaka H, Nakase H, Motoya S, Maemoto A, Ashida  
T, Nishimata N, Andoh A, Yamamoto H, Ishihara S,  
Shimizu T, Maeda Y, Kinoshita K, Fukuda K, Kato J,  
Takeuchi K, Nagahori M, Fukuzawa M, Saruta M,  
Itabashi M, Shinozaki M, Ishihara S, Yoshimura N,  
Matsuoka K, Kakuta Y, Takahashi K, Sakemi R, Nan-  
jo S, Yoshikawa S, Ozeki K, Fuchigami A, Katsurada  
T, Watanabe K, Sakuraba H, Hirai F, Hisabe T, Ohm-  
iya N, Hokari R, Nakai K, Abukawa D, Yamamoto S,  
Koganei K, Kunisaki R, Hokama A.). Interim analysis  
of a multicenter registry study of COVID-19 patients  
with inflammatory bowel disease in Japan (J-COS-  
MOS). *J Gastroenterol* 2022; 57(3): 174-84.
- 27) 中尾栄祐, 斎藤彰一, 佐野芳史, 綾木花奈, 松野高  
久, 池之山洋平, 鈴木桂悟, 土方一範, 光吉優貴, 屋  
嘉比聖一, 城間 翔, 井出大資, 千野晶子, 五十嵐正  
広, 藤崎順子, 河内 洋. 大腸における超拡大内視鏡  
所見と病理組織所見との整合性に関する検討. *Gastro-  
enterol Endosc* 2021; 63(7): 1344-50.
- ## II. 総説
- 1) Nakase H, Uchino M, Shinzaki S, Matsuura M, Ma-  
tsuoka K, Kobayashi T, Saruta M, Hirai F, Hata K,  
Hiraoka S, Esaki M, Sugimoto K, Fuji T, Watanabe K,  
Nakamura S, Inoue N, Itoh T, Naganuma M, Hisa-  
matsu T, Watanabe M, Miwa H, Enomoto N, Shi-  
mosegawa T, Koike K. Evidence-based clinical prac-  
tice guidelines for inflammatory bowel disease 2020. *J  
Gastroenterol* 2021; 56(6): 489-526.
- 2) Saeki C, Tsubota A. Influencing factors and molec-  
ular pathogenesis of sarcopenia and osteosarcopenia  
in chronic liver disease. *Life (Basel)* 2021; 11(9):  
899.
- 3) Toyonaga T, Saruta M. Role of microRNAs in the  
pathophysiology of ulcerative colitis. *Immuno* 2021;  
1(4): 558-73.
- 4) 猿田雅之. 【炎症性腸疾患 update - 診断・治療の最  
新知見 -】炎症性腸疾患の治療 合併症の診断とマ  
ネージメント 脊椎関節炎. *日臨* 2022; 80(3): 504-9.
- 5) 猿田雅之. 潰瘍性大腸炎 (UC) の粘膜治癒をめざ  
した治療. *医事新報* 2021; 5087: 18-33.
- 6) 猿田雅之. 【脊椎関節炎 - 診療の ABC から最新の  
話題まで (第2号)】炎症性腸疾患に伴う脊椎関節炎.  
日脊椎関節炎会誌 2021; 8(1): 33-8.
- 7) 猿田雅之. 【IBDの診断と治療】潰瘍性大腸炎の内  
科治療の原則. *消化器内科* 2021; 3(4): 42-8.
- 8) 豊永貴彦, 猿田雅之. 【日常診療で見逃されやすい  
微量ミネラル欠乏症とその治療】炎症性腸疾患と微量  
ミネラル欠乏. *日医師会誌* 2021; 150(3): 465-8.
- 9) 櫻井俊之, 猿田雅之. 【炎症性腸疾患の分子標的治  
療を総括する】JAK 阻害薬. *Intestine* 2021; 25(3):  
279-84.
- 10) 櫻井俊之, 猿田雅之. 【クローン病診療の診断から  
治療をマスターする】クローン病の活動性はどのよう  
に評価するのか? 臨床症状やバイオマーカー. *消化  
器・肝臓内科* 2021; 10(4): 421-8.
- 11) 佐伯千里. 【肝疾患エキスパートブック 栄養管理  
に活かすための最新情報】(Part 1) 肝硬変 Column  
肝硬変におけるビタミンDの役割. *臨栄* 2021;  
139(4): 482-4.
- 12) 佐伯千里, 斎藤 充. 【骨粗鬆症関連診療ガイド  
update】(Part 3) 生活習慣病 骨折リスク, 骨折治  
癒への影響 肝疾患. *Bone Joint Nerve* 2021; 11(1):  
43-8.
- 13) 澤田亮一. 【大腸癌化学療法を学ぶ】高齢者に対す  
る大腸癌化学療法の実際. *消化器・肝臓内科* 2022;  
11(3): 303-7.
- 14) 三國隼人, 朴 成和. Upper G. I. Cancer 食道・  
胃癌 Ⅲ. 胃癌に対する化学療法 胃癌治療ガイドラ  
イン第6版より. 癌と化療 2021; 48(9): 1121-5.
- 15) 穂苺量太, 東山正明, 成松和幸, 秋田義博, 染村 祥,  
高本俊介. 【IBDの診断と治療】小児・高齢者におけ  
る炎症性腸疾患治療. *消化器内科* 2021; 3(4): 86-  
95.
- 16) 安江千尋, 千野晶子, 石岡充彬, 井出大資, 五十嵐  
正広, 斎藤彰一. 【Cold polypectomyの課題】症例か  
らみえた課題 家族性大腸腺腫症の腸管温存に対する  
cold snare polypectomyの治療戦略. *臨消内科*  
2021; 37(1): 108-12.
- 17) 溝口明範, 富岡 明, 伊東 傑, 種本理那, 西井 慎,  
因幡 健, 杉原奈央, 塙 芳典, 堀内和樹, 和田晃典,  
秋田義博, 成松和幸, 東山正明, 高本俊介, 富田謙吾,  
穂苺量太. 【過敏性腸症候群ガイドラインの改正をめ  
ぐって】IBSの存在診断, 鑑別診断の検査法. *消化器・  
肝臓内科* 2021; 10(1): 6-13.
- 18) 泉本裕文, 斎藤彰一, 榎本有里, 十倉淳紀, 石岡充  
彬, 安江千尋, 井出大資, 千野晶子, 河内 洋. 【大  
腸Ⅱc-症例アトラス】症例アトラス 陥凹型(Ⅱc)  
由来と考えられたSM癌の2症例. *Intestine* 2021;  
25(2): 212-5.

### Ⅲ. 症例報告

- 1) Miyamoto T, Tone K, Inaki S, Saito R, Maeda M, Nagano Y, Akutsu T, Furube A, Gochi M, Motohashi K, Koido S, Takagi M, Kuwano K. Pancreatic tuberculous in an immunocompetent young female mimicking a malignant tumor: a case report and diagnostic radiological investigation. Clin Imaging 2022; 81: 114-7.
- 2) Wada A, Higashiyama M, Hirata D, Ito S, Tanemoto R, Nishii S, Mizoguchi A, Inaba K, Sugihara N, Hanawa Y, Horiuchi K, Akita Y, Narimatsu K, Komoto S, Tomita K, Hokari R. Changes in colonic inflammation related with takayasu arteritis during a 10-year observation period. Intern Med 2022; 61(4): 475-80.
- 3) 荒井吉則, 小川まい子, 遠藤大輔, 菅原一朗, 中田達也, 安藤理孝, 有廣誠二, 穂刈厚史, 加藤正之, 猿田雅之. カプセル内視鏡により腸閉塞をきたしたNSAIDs起因性急性小腸潰瘍の1例. Gastroenterol Endosc 2021; 63(4): 415-22.
- 4) 廣瀬雄紀, 木下晃吉, 小池和彦, 原田 徹, 猿田雅之. 進行胃癌による肝癌性リンパ管症の1剖検例. 肝臓 2021; 62(9): 569-77.
- 5) 樋口泰亮, 鈴木晴也, 西井 慎, 千谷菜花, 吉留佑太, 小野晋治, 小野山裕亮, 松田康里, 田原寛之, 池山佳輔, 秋田義博, 成松和幸, 東山正明, 高本俊介, 富田謙吾, 穂刈量太. 内視鏡的膵管ドレナージと胸腔穿刺が奏効した膵性胸水の1例. Pro Dig Endosc 2021; 98(1): 153-5.

### Ⅳ. 著書

- 1) 猿田雅之. 第7章: 消化器疾患 クロウン病. 福井次矢, 高木 誠, 小室一成総編集. 今日の治療指針: 私はこう治療している. 2022年版. 東京: 医学書院, 2022. p.497-500.
- 2) 内山 幹. 第4章: 治療総論と内科治療 (4)IBDの治療薬・治療法 7. 経口プレソニド. 加藤 順編著. あなたも名医!: 比べてわかる! 潰瘍性大腸炎とクロウン病: 現場で知りたいIBD診療のすべて: jmed mook 77. 東京: 日本医事新報社, 2021. p.94-8.
- 3) 内山 幹 (作成協力者). Cronkheite-Canada 症候群 内視鏡アトラス. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」. 2021.

### Ⅴ. 研究費

- 1) 光永真人. 病的新生血管の分子イメージングに基づく新たな病態制御法の基盤形成. 科学研究費助成事業・基盤研究 (B). 2021~2023年度.

- 2) 及川恒一. 肝癌におけるがん幹細胞制御機構の解明と遺伝子治療開発. 科学研究費助成事業・基盤研究 (C). 2019~2021年度.
- 3) 豊永貴彦. クロウン病における腸管上皮幹細胞の分化誘導を介した大腸炎治療の試み. 科学研究費助成事業・若手研究. 2021~2022年度.
- 4) 高野啓子. 自己免疫性消化器疾患の横断的血清miRNA解析による新規診断法の開発. 科学研究費助成事業・若手研究. 2018~2022年度.
- 5) Toyonaga T. Increased miR-155-5p disrupts colonic JAK-STAT regulation and impairs tofacitinib efficacy in ulcerative colitis. Pfizer Inc. Ulcerative Colitis Competitive Grant Program. 2021~2025年度.

### Ⅶ. 賞

- 1) 長谷川雄大. JSIBD Travel Award for the 9th Annual Meeting of Asian Organization for Crohn's & Colitis (AOCC2021). 日本炎症性腸疾患学会. Prior anti-TNF-alpha exposure is associated with reduced tofacitinib efficacy in patients with ulcerative colitis. 2021年10月.
- 2) 住吉那月. JSIBD Travel Award for the 9th Annual Meeting of Asian Organization for Crohn's & Colitis (AOCC2021). 日本炎症性腸疾患学会. Simple assessment of colon wall thickening is useful to predict endoscopic disease activity in patients with ulcerative colitis. 2021年10月.
- 3) 岩下祐子. 第674回関東地方会奨励賞・指導医賞. 日本内科学会. 便中カルプロテクチンが疾患活動性評価に有用であった免疫チェックポイント阻害剤起因性大腸炎の1例. 2021年12月.

### Ⅷ. その他

- 1) Sumiyoshi N, Shibuya N, Toyonaga T, Shimada M, Iwashita Y, Miyazaki R, Sakurai T, Saruta M. (e-Poster) Simple assessment of colon wall thickening is useful to predict endoscopic disease activity in patients with ulcerative colitis. AOCC2021 (The 9th Annual Meeting of Asian Organization for Crohn's & Colitis). Guangzhou, Oct.
- 2) Niwa T, Toyonaga T, Shibuya N, Miyazaki R, Sakurai T, Saruta M. (e-Poster) Simple assessment of Ustekinumab are equally effective in the treatment of Ulcerative Colitis irrespective of prior anti-TNF-alpha exposure. AOCC2021 (The 9th Annual Meeting of Asian Organization for Crohn's & Colitis). Guangzhou, Oct.
- 3) Hasegawa Y, Toyonaga T, Iwashita Y, Shimada M, Shibuya N, Miyazaki R, Sakurai T, Saruta M. (e-

Poster) Prior anti-TNF-alpha exposure is associated with reduced tofacitinib efficacy in patients with ulcerative colitis. AOCC2021 (The 9th Annual Meeting of Asian Organization for Crohn's & Colitis). Guangzhou, Oct.

- 4) Mikuni H, Yamamoto S, Sawada R, Honma Y, Se-kine S, Ishiyama K, Oguma J, Saruta M, Daiko H, Kato K. (Poster) Correlation of PD-L1 expression using combined positive score and clinical efficacy for advanced esophageal squamous cell carcinoma treated with nivolumab monotherapy. ASCO-GI 2022 (American Society of Clinical Oncology 2022 Gastrointestinal Cancers Symposium). San Francisco, Jan. (Hybrid)
- 5) Akita Y, Higashiyama M, Tomioka A, Ito S, Nishii S, Mizoguchi A, Tanemoto R, Inaba K, Sugihara N, Wada A, Hanawa Y, Horiuchi K, Kurihara C, Okada Y, Narimatsu K, Komoto S, Tomita K, Saruta M, Hokari R. (e-Poster) Hydrogen-rich-water ameliorates indomethacin-induced enteritis in mice. Digestive Disease Week (DDW) 2021. Virtual, May.
- 6) 猿田雅之. (ワークショップ25：COVID-19と消化器病診療) COVID-19と消化器病診療 外来・入院診療に際しての注意点. 第107回日本消化器病学会総会. 東京, 4月. (ハイブリッド形式) [日消誌 2021; 118(臨増総会): A256]
- 7) 櫻井俊之, 宮下春菜, 猿田雅之. (ワークショップ5：消化器領域におけるバイオマーカーの新展開) 寛解期潰瘍性大腸炎患者の粘膜治癒達成の診断における尿中プロスタグランジンE主要代謝産物(PGE-MUM)の有用性. 第107回日本消化器病学会総会. 東京, 4月. (ハイブリッド形式) [日消誌 2021; 118(臨増総会): A152]
- 8) 豊永貴彦, 丸山友希, 猿田雅之. (ワークショップ2：IBD基礎研究と内視鏡) 潰瘍性大腸炎における亜鉛欠乏と内視鏡的活動度の関連. 第101回日本消化器内視鏡学会総会. 広島, 5月. (完全Hybrid形式) [Gastroenterol Endosc 2021; 63(Suppl.1): 799]
- 9) 澁谷尚希, 櫻井俊之, 猿田雅之. (シンポジウム7：IBDのトータルマネージメント) 寛解期潰瘍性大腸炎患者における再燃予防の観点からみた粘膜評価方法. 第107回日本消化器病学会総会. 東京, 4月. (ハイブリッド形式) [日消誌 2021; 118(臨増総会): A58]
- 10) 佐伯千里, 猿田雅之, 坪田昭人. (パネルディスカッション1：肝疾患におけるサルコペニアの診断と治療) 肝硬変における血清BCAA, IGF-1とサルコペニアの関連性. 第57回日本肝臓学会総会. 札幌, 6月. (ハイブリッド開催) [肝臓 2021; 62(Suppl.1): A60]

## 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	変性疾患
教 授：	村上 秀友	変性疾患
准 教 授：	松井 和隆	末梢神経病理
	<small>（全日本空輸に outward）</small>	
准 教 授：	谷口 洋	嚥下障害
准 教 授：	河野 優	変性疾患
	<small>（富士市立中央病院に outward）</small>	
准 教 授：	三村 秀毅	神経超音波
准 教 授：	仙石 鎌平	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
講 師：	作田 健一	脳血管障害

#### 教育・研究概要

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

#### I. 脳血管障害に関する臨床研究

##### 1. 入院中に新規検出された心房細動の転帰について

入院中に新規に検出された心房細動による心原性脳塞栓症の転帰について検討した。

##### 2. 経皮的卵円孔開存閉鎖術中の頸部貼付型超音波によるモニタリング

頸部貼付型超音波を用いて経皮的卵円孔開存閉鎖術前後のシャント量と術中血流のモニタリングを行った。

##### 3. 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。

##### 4. 主幹動脈閉塞を伴う脳梗塞患者における全身塞栓症の検討

主幹動脈閉塞を伴う急性期脳梗塞は大半が塞栓性機序であり、主な塞栓源は心房細動などの心原性である。塞栓子は頭頸部のみに飛散するとは限らず全身塞栓症を呈する可能性があるが、その頻度や好発部位についての検討は乏しい。柏病院の急性期脳卒中診療のプロトコールでは初期画像評価を造影CT

としているが、頭部CTAの撮影とともに頸胸腹部も同時に撮影している。この画像を用いて脳以外の臓器の塞栓症を評価した。

##### 5. 急性期脳出血に対する病巣側高頻度反復性経頭蓋磁気刺激（HF-rTMS）

急性期脳出血に対するHF-rTMSの有効性と安全性を検証した。

##### 6. 脳小血管病と神経超音波関連についての検討

当院にラクナ脳梗塞で入院した患者を対象に、神経超音波で得られる所見で脳小血管病の予後が予測可能か検討した。

#### II. 変性疾患に関する臨床研究

##### 1. パーキンソンニズムにおける表情形成の異常

パーキンソンニズムで疾患ごとに表情形成の異常があるか比較検討した。

##### 2. PDの運動症状に対するMAO-B阻害薬の単剤投与の効果に関連する神経心理学的所見の検討

初回治療を開始したPD患者の運動症状（MDS-UPDRS part III）の改善率と治療前の神経心理学的所見を比較した。

##### 3. 進行性核上性麻痺（PSP）の各病型における線条体<sup>123</sup>I-FP-CIT集積分布に関する研究

葛飾医療センターに入院したPSP-RS、PSP-PおよびPD患者における<sup>123</sup>I-FP-CIT SPECT線条体集積値について比較検討した。

##### 4. 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。

##### 5. 尿中ペントシジン値と未治療PD患者の認知機能との関連性の検討

ペントシジンは代表的な最終糖化産物の1つである。当院に精査入院した未治療PD患者で、尿中ペントシジン値とMoCA-Jを用いた認知機能テスト結果との相関性について検討した。

##### 6. PDにおける起立時脈拍増加数と心筋交感神経障害についての検討

未治療PD患者を対象に、起立時の反応性脈拍増加数と心筋MIBGシンチグラフィ後期相の関連について検討した。

##### 7. 帯状疱疹性多発脳神経麻痺による嚥下障害の予後の検討

当院で帯状疱疹性多発脳神経麻痺による嚥下障害のため入院加療歴がある症例を対象に、胃瘻造設の有無で予後良好群と予後不良群にわけ、嚥下機能の



予後不良因子やその長期予後を検討した。

8. PD患者における便秘と線条体ドパミン作動性神経との関連

当院で診断した新規PD患者で、便秘と線条体ドパミン作動性神経との関連を比較検討した。

9. 特発性正常圧水頭症におけるシャント術後の認知機能回復の予測

葛飾医療センターに過去に入院した特発性正常圧水頭症患者を後方視的に評価し、術前評価の情報をもとにシャント術後の認知機能回復の予測につながる因子を抽出した。

### Ⅲ. 基礎研究

1. マーモセットの脳梗塞モデルの開発

小型霊長類であるマーモセットの脳梗塞モデルの開発が期待されており、ヒトで汎用されている血管撮影装置を応用し、マーモセットの脳血管撮影を検証した。

2. TDP-43 変異導入 iPS 細胞由来ニューロンを用いた筋萎縮性側索硬化症の病態解明

健康人由来ヒトiPS細胞にTDP-43変異を導入し、運動ニューロンを分化誘導させ、ALSとの関連が想定される因子（ニューロンの形態、TDP-43の局在変化や封入体形成、細胞死、ミトコンドリアの機能、TDP-43のスプライシング機能など）を解析した。

#### 「点検・評価・改善」

1. 脳血管障害に関する臨床研究

1) 入院中に新規検出された心房細動の転帰について

新規に検出された心房細動は、心原性脳塞栓症における転帰良好の独立した関連因子であった。

2) 経皮的卵円孔閉鎖術中の頸部貼付型超音波によるモニタリング

簡便にプローブを頸部に貼付し安定して治療終了までモニタリングでき、術前術後のシャント量の変化を低侵襲に評価可能であった。

3) 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

303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。結果として、若年性脳梗塞症例では動脈硬化関連因子の保有率ばかりでなく、生活環境因子（独居）の割合も有意に高いことが明

らかとなった。

4) 主幹動脈閉塞を伴う脳梗塞患者における全身塞栓症の検討

全身塞栓症は14%で認められた。塞栓臓器は脾臓が最多で、次いで心、腎、四肢、肺で認められた。

5) 急性期脳出血に対するHF-rTMS

急性期脳出血における病巣側へのHF-rTMSは、90日後転帰を改善し、安全に実施が可能である。

6) 脳小血管病と神経超音波関連についての検討  
内頸動脈拍動係数は、脳小血管病の予後をスコア化した脳小血管病スコアにおいて、予後不良群（スコア3、4点）で有意に上昇していた。

2. 変性疾患に関する臨床研究

1) パーキンソニズムにおける表情形成の異常

パーキンソニズムでは表情形成は遅く活動するaction unitにも疾患群ごとに差があった。症例数が少ない群ではさらに症例数を増やす必要がある。

2) PDの運動症状に対するMAO-B阻害薬の単剤投与の効果に関連する神経心理学的所見の検討

MAO-B阻害薬で治療を開始した群では運動症状の改善率とFrontal assessment Batteryとが有意な相関を示した。前頭葉（遂行）機能がMAO-B阻害薬によるPDの運動症状の改善度や内因性ドパミンの活性の指標となりうる。

3) PSPの各病型における線条体<sup>123</sup>I-FP-CIT集積分布に関する研究

線条体集積低下は、病理学的な進行の程度が示すようにPSP-RSが最も高度で、PSP-P、PDの順に位置付けられた。PDとPSP-Pを発症早期に鑑別するには<sup>123</sup>I-FP-CIT SPECTのみでは困難である。

4) 免疫チェックポイント阻害薬による神経系免疫関連有害事象の検討

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

5) 尿中ペントシジン値と未治療PD患者の認知機能との関連性の検討

尿中ペントシジン高値は、有意に未治療PD患者の低い認知機能と関連していた。

6) PDにおける起立時脈拍増加数と心筋交感神経障害についての検討

起立時の反応性脈拍増加の程度は、心筋MIBGシンチグラフィ後期相の値と正の相関を示した。PDにおける心臓交感神経の脱神経は、臨床的に起立時の反応性脈拍増加の鈍化に反映されることが示された。



7) 帯状疱疹性多発脳神経麻痺による嚥下障害の予後の検討

予後不良群は高齢で皮疹を欠くことが多かった。ただし予後不良群であっても長期経過で嚥下機能が徐々に改善するため、諦めずにリハビリを継続することが重要と考えられる。

8) PD 患者における便秘と線条体ドパミン作動性神経との関連

便秘のある新規 PD 患者は認知機能に関わる右被殻と尾状核のドパミン作動性神経の変性と関連し、早期からの認知機能低下にも関連している可能性が示唆された。

9) 特発性正常圧水頭症におけるシャント術後の認知機能回復の予測

ロジスティック回帰分析でタップテストでの FAB の点数回復が、術後の認知機能回復の独立因子であった。

2. 基礎研究

1) マーモセットの脳梗塞モデルの開発

尾動脈を穿刺するのみで、マーモセットの脳血管だけでなく全身血管の撮影に成功した。

2) TDP-43 変異導入 iPSC 細胞由来ニューロンを用いた筋萎縮性側索硬化症の病態解明

過酸化水素による酸化ストレス負荷を行うと、TDP-43 変異導入運動ニューロンでストレス顆粒形成やアポトーシスが誘導される傾向にあった。

研究業績

I. 原著論文

- 1) [Kitagawa T](#), [Umehara T](#), [Oka H](#), [Shiraishi T](#), [Sato T](#), [Takatsu K](#), [Nakahara A](#), [Matsuno A](#), [Bono K](#), [Omoto S](#), [Murakami H](#), [Sengoku R](#), [Iguchi Y](#). Association between heart rate variability and striatal dopamine depletion in Parkinson's disease. *J Neural Transm (Vienna)* 2021; 128(12): 1835-40.
- 2) [Komatsu T](#), [Sakai K](#), [Iguchi Y](#), [Takao H](#), [Ishibashi T](#), [Murayama Y](#). Using a smartphone application for the accurate and rapid diagnosis of acute anterior intracranial arterial occlusion: usability study. *J Med Internet Res* 2021; 23(8): e28192.
- 3) [Komatsu T](#), [Ohta H](#), [Motegi H](#), [Hata J](#), [Terawaki K](#), [Koizumi M](#), [Muta K](#), [Okano HJ](#), [Iguchi Y](#). A novel model of ischemia in rats with middle cerebral artery occlusion using a microcatheter and zirconia ball under fluoroscopy. *Sci Rep* 2021; 11(1): 12806.
- 4) [Murakami H](#), [Shiraishi T](#), [Umehara T](#), [Omoto S](#), [Takahashi M](#), [Motegi H](#), [Maku T](#), [Sato T](#), [Takatsu H](#), [Komatsu T](#), [Bono K](#), [Sakai K](#), [Mitsumura H](#), [Iguchi Y](#). Face pareidolia is associated with right striatal dysfunction in drug-naïve patients with Parkinson's disease. *Neurol Sci* 2021; 42(12): 5327-34.
- 5) [Nakahara A](#), [Sengoku R](#), [Umehara T](#), [Matsuno H](#), [Yamazaki M](#), [Oka H](#). Frontal lobe dysfunction is associated with reduced DAT-SPECT accumulation in Lewy body disease. *J Neurol Sci* 2021; 430: 119998.
- 6) [Oka H](#), [Sengoku R](#), [Nakahara A](#), [Yamazaki M](#). Rasagiline does not exacerbate autonomic blood pressure dysregulation in early or mild Parkinson's disease. *Clin Park Relat Disord* 2021; 6: 100124.
- 7) [Sakuta K](#), [Yaguchi H](#), [Nakada R](#), [Sato T](#), [Mukai T](#), [Komatsu T](#), [Sakai K](#), [Mitsumura H](#), [Iguchi Y](#). Cerebral microbleeds load and long-term outcomes in minor ischemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2021; 30(9): 105973.
- 8) [Sakuta K](#), [Yaguchi H](#), [Nakada R](#), [Mukai T](#), [Miyagawa S](#), [Okuno K](#), [Fuga M](#), [Iguchi Y](#). Validation of hyperacute stroke protocol modification aiming for time saving. *Neurol Clin Neurosci* 2021; 9(6): 452-8.
- 9) [Sato T](#), [Sakai K](#), [Nakada R](#), [Shiraishi T](#), [Tanabe M](#), [Komatsu T](#), [Sakuta K](#), [Terasawa Y](#), [Umehara T](#), [Omoto S](#), [Mitsumura H](#), [Murakami H](#), [Matsushima M](#), [Iguchi Y](#). Employment status prior to ischemic stroke and weekly variation of stroke onset. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2021; 30(8): 105873.
- 10) [Takahashi J](#), [Sakai K](#), [Sato T](#), [Takatsu H](#), [Komatsu T](#), [Mitsumura H](#), [Murakami H](#), [Iguchi Y](#). Serum arachidonic acid level is a predictor of poor functional outcome in acute intracerebral hemorrhage. *Clin Biochem* 2021; 98: 42-7.
- 11) [Aoki J](#), [Iguchi Y](#), [Urabe T](#), [Yamagami H](#), [Todo K](#), [Fujimoto S](#), [Idomari K](#), [Kaneko N](#), [Iwanaga T](#), [Terasaki T](#), [Tanaka R](#), [Yamamoto N](#), [Tsujino A](#), [Nomura K](#), [Abe K](#), [Uno M](#), [Okada Y](#), [Matsuoka H](#), [Yamagata S](#), [Yamamoto Y](#), [Yonehara T](#), [Inoue T](#), [Yagita Y](#), [Kimura K](#). Microbleeds and clinical outcome in acute mild stroke patients treated with antiplatelet therapy: ADS post-hoc analysis. *J Clin Neurosci* 2021; 89: 216-22.
- 12) [Inoue S](#), [Igarashi A](#), [Iguchi Y](#), [Akagi T](#). Cost-effectiveness analysis of percutaneous patent foramen ovale closure preventing secondary ischemic stroke in Japan. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2021; 30(8): 105884.
- 13) [Kumutpongpanich T](#), [Ogasawara M](#), [Ozaki A](#), [Ishihara H](#), [Tsuiji S](#), [Minami N](#), [Hayashi S](#), [Noguchi S](#), [Iida A](#), [Nishino I](#), [OPDM\\_LRP12 Study Group](#); [Mori-Yo](#)

- shimura M, Oya Y, Ono K, Shimizu T, Kawata A, Shimohama S, Toyooka K, Endo K, Toru S, Sasaki O, Isahaya K, Takahashi MP, Iwasa K, Kira JI, Yamamoto T, Kawamoto M, Hamano T, Sugie K, Eura N, Shiota T, Koide M, Sekiya K, Kishi H, Hideyama T, Kawai S, Yanagimoto S, Sato H, Arahata H, Murayama S, Saito K, Hara H, Kanda T, Yaguchi H, Imai N, Kawagashira Y, Sanada M, Obara K, Kaido M, Furuta M, Kurashige T, Hara W, Kuzume D, Yamamoto M, Tsugawa J, Kishida H, Ishizuka N, Morimoto K, Tsuji Y, Tsuneyama A, Matsuno A, Sasaki R, Tamakoshi D, Abe E, Yamada S, Uzawa A. Clinicopathologic features of oculopharyngodistal myopathy with LRP12 CGG repeat expansions compared with other oculopharyngodistal myopathy subtypes. *JAMA Neurol* 2021; 78(7) : 853-63.
- 14) Ohta H, Komatsu T, Muta K, Koizumi M, Iguchi Y, Okano HJ. Marmoset Angiography just by percutaneous puncture of the caudal ventral artery. *PLoS One* 2021; 16(4) : e0250576.
- 15) Sakashita Y, Matsubara T, Tanaka T, Tanei Z, Motoda A, Yamazaki M, Kawakami I, Sengoku R, Saito Y, Arai T, Yamada M, Murayama S. Lewy pathology of the submandibular gland in Lewy body disease: a report of autopsies. *Neruopathology* 2021; 41(4) : 476-83.
- 16) Shigeta K, Suzuki K, Matsumaru Y, Takeuchi M, Morimoto M, Kanazawa R, Takayama Y, Kamiya Y, Okubo S, Hayakawa M, Ishii N, Koguchi Y, Ota T, Takigawa T, Inoue M, Naito H, Hirano H, Kato N, Ueda T, Akaji K, Iguchi Y, Miki K, Tsuruta W, Fujimoto S, Enomoto M, Aoyama J, Nakano T, Kimura K, SKIP study group. Intravenous alteplase is associated with first pass effect in stent-retriever but not ADAPT thrombectomy. *Clin Neuroradiol* 2021; 32(1) : 153-62.
- 17) Suda S, Abe A, Iguchi Y, 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 Y, Okamoto S, Osaki M, Kimura K. Characteristics of ischemic versus hemorrhagic stroke in patients receiving oral anticoagulants: Results of the PASTA study. *Intern Med* 2021; 61(6) : 801-10.
- 18) Suzuki K, Matsumaru Y, Takeuchi M, Morimoto M, Kanazawa R, Takayama Y, Kamiya Y, Shigeta K, Okubo S, Hayakawa M, Ishii N, Koguchi Y, Takigawa T, Inoue M, Naito H, Ota T, Hirano T, Kato N, Ueda T, Iguchi Y, Akaji K, Tsuruta W, Miki K, Fujimoto S, Higashida T, Iwasaki M, Aoki J, Nishiyama Y, Otsuka T, Kimura K, SKIP Study Investigators. Effect of mechanical thrombectomy without vs with intravenous thrombolysis on functional outcome among patients with acute ischemic stroke: the SKIP randomized clinical trial. *JAMA* 2021; 325(3) : 244-53.
- 19) Terao Y, Honma M, Asahara Y, Tokushige SI, Furubayashi T, Miyazaki T, Inomata-Terada S, Uchi-bori A, Miyagawa S, Ichikawa Y, Chiba A, Ugawa Y, Suzuki M. Time distortion in Parkinsonism. *Front Neurosci* 2021; 15 : 648814.
- 20) 浅原有揮, 須田真千子, 鈴木正彦. Parkinson 病型 進行性核上性麻痺と Parkinson 病における核医学画像の比較. *臨放* 2021; 66(11) : 1351-6.
- 21) 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; 43(4) : 306-12.

## II. 総説

- 1) Asahara Y, Mukai T, Suda M, Suzuki M. Etiology and treatment approach for visual hallucinations in PD dementia. In: Zhang L, Olichney JM, eds. *Dementia in Parkinson's Disease: Everything You Need to Know*. London: IntechOpen, 2021.
- 2) Murakami H, Ono K, Shiraishi T, Umehara T, Omoto S, Iguchi Y. Mini review: correlations of cognitive domains with cerebrospinal fluid  $\alpha$ -synuclein levels in patients with Parkinson's disease. *Front Aging Neurosci* 2021; 12 : 616357.
- 3) Sengoku R. Great psychological distress induced by COVID-19 on healthcare workers in Japan. *Intern Med* 2021; 60(17) : 27112.
- 4) 浅原有揮, 石橋賢士, 鈴木正彦. 【Parkinson 病および類縁疾患の症候・診断】 Parkinson 病の画像診断. *脳神経内科* 2021; 95(6) : 781-7.
- 5) 三森雅広, 三村秀毅, 井口保之. 臨床医のための神経病理 再入門 ラクナ梗塞・分枝粥腫病 (branch atheromatous disease: BAD). *Clin Neurosci* 2021; 39(12) : 1464-5.
- 6) 三村秀毅, 井口保之. 【脳神経内科診療における超音波】 超音波を用いた脳梗塞の治療. *脳神経内科* 2021; 95(5) : 632-8.
- 7) 三村秀毅. 【最新臨床脳卒中学 (第2版) 下-最新の診断と治療-】 脳梗塞各論 アテローム血栓性脳梗塞 画像診断. *日臨* 2022; 80(増刊2 最新臨床脳卒中学 (下)) : 146-50.

- 8) 三村秀毅, 井口保之. 脳梗塞. 今日の臨床サポート. 2021年12月1日. (<https://clinicalsup.jp/contentlist/91.html>)
- 9) 茂木晴彦, 鈴木重明. 【神経疾患とモノクローナル抗体】モノクローナル抗体による神経疾患 ニボルマブと副作用としての重症筋無力症, 筋炎. Clin Neurosci 2021; 39(12): 1577-9.
- 10) 村上秀友. 【パーキンソン病の最新情報】[第2部] Parkinson 病の認知機能障害と精神病症状. 難病と在宅ケア 2021; 27(1): 10-4.
- 11) 奥村元博, 三村秀毅, 井口保之. 【一歩進んだ管理・予防・治療を实践！脳卒中の薬の使い方】急性期脳梗塞の薬物療法 非心原性脳梗塞（ラクナ梗塞・アテローム血栓性脳梗塞）. 薬事 2021; 63(16): 3253-8.
- 12) 坂井健一郎. 【手順が見える！わかる！ 疾患・シーン別でもう迷わない これ1冊で超安心！ 脳神経疾患患者の観察・アセスメント】脳神経疾患患者によく使われる観察・アセスメント ミンガッチーニ徴候. Brain Nurs 2021; 2021 夏季増刊: 66-9.
- 13) 作田健一, 井口保之. 【内科疾患の診断基準・病型分類・重症度】(第7章) 神経・筋 脳血管障害. 内科 2021; 127(4): 812-7.
- 14) 仙石鍊平. 嗅覚・味覚障害のサイエンス：今日的意義 パーキンソン病, アルツハイマー病における嗅覚障害. 自律神経 2021; 58(4): 294-7.
- 15) 仙石鍊平. 【動的ヘテラルキアー脳は階層固定的か？】各論 ヘテラルキアーからみた神経疾患と治療 嗅球とパーキンソン病. Clin Neurosci 2021; 39(7): 878-82.
- 16) 仙石鍊平. パーキンソン病講座 パーキンソン病の進展. 難病と在宅ケア 2021; 27(5): 32-5.
- 17) 仙石鍊平. 【パーキンソン病を解剖するー過去, 現在, そして未来へ】パーキンソン病の病理 過去, 現在, 未来. 医のあゆみ 2021; 278(10): 821-6.
- 18) 仙石鍊平. 【嗅覚・味覚障害】Parkinson 病と Alzheimer 病の嗅覚障害. 脳神経内科 2021; 95(4): 510-4.
- 19) 仙石鍊平. 【Parkinson 病および類縁疾患の症候・診断】Parkinson 病における Lewy 病理と臨床症候. 脳神経内科 2021; 95(6): 741-8.
- 20) 鈴木正彦. 日常診療における SPECT の臨床応用とその解釈. 神経治療 2021; 38(2): 73-8.
- 21) 高津宏樹, 小松鉄平, 山根禎一, 井口保之. 医原性心房中隔欠損による右左シャント. Neurosonology 2021; 34(2): 80-2.
- 22) 谷口 洋, 坂本 剛, 鈴木重明. 薬剤性脳・神経障害 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. 神経治療 2021; 38(4): 661-5.

### Ⅲ. 症例報告

- 1) Kitagawa T, Komatsu T, Omoto S, Sato T, Takatsu H, Sakai K, Umehara T, Murakami H, Mitsumura H, Iguchi Y. A case of idiopathic hypertrophic pachymeningitis with high adenosine deaminase in cerebrospinal fluid. Clin Neurol Neurosurg. 2021; 211: 107056.
- 2) Kurihara S, Sato T, Murakami H, Komatsu T, Sakai K, Umehara T, Omoto S, Mitsumura H, Iguchi Y. Crossed choreoathetosis caused by unilateral thalamic hemorrhage. J Stroke Cerebrovasc Dis 2021; 30(10): 106049.
- 3) Takahashi J, Komatsu T, Sakai K, Iguchi Y. Pseudoporencephaly mimicking multiple intracerebral hemorrhages. Intern Med 2021; 60(24): 4009-10.
- 4) Takahashi J, Umehara T, Mitsumura H, Murakami H, Iguchi Y. Hyperadrenergic orthostatic hypotension with pure peripheral sympathetic denervation associated with Sjogren's syndrome. Cureus 2021; 13(9): e17805.
- 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: 125-127.
- 6) Hatano S, Kanzaki G, Marumoto H, Niikura T, Honda K, Nakada Y, Morita M, Hasegawa T, Yokoo T. Near-sudden unexpected death in a patient with epilepsy undergoing hemodialysis. CEN Case Reports 2021; 10(4): 582-7.

### Ⅳ. 著書

- 1) 井口保之. 第15章：神経・筋疾患 高血圧性脳症. 福井次矢, 高木 誠, 小室一成総編集. 今日の治療指針：私はこう治療している. 2021年版. 東京：医学書院, 2021. p.957.
- 2) 井口保之監修. 中枢神経系の疾患と薬 脳血管障害. 医療情報科学研究所編. 薬がみえる vol.1. 第2版. 東京：Medic Media, 2021. p.202-5.
- 3) 井口保之監修. 中枢神経系の疾患と薬 脳梗塞. 医療情報科学研究所編. 薬がみえる vol.1. 第2版. 東京：Medic Media, 2021. p.206-17.
- 4) 井口保之監修. 中枢神経系の疾患と薬 一過性脳虚血発作 (TIA). 医療情報科学研究所編. 薬がみえる vol.1. 第2版. 東京：Medic Media, 2021. p.218.
- 5) 井口保之監修. 中枢神経系の疾患と薬 脳内出血. 医療情報科学研究所編. 薬がみえる vol.1. 第2版. 東京：Medic Media, 2021. p.219.
- 6) 井口保之監修. 中枢神経系の疾患と薬 くも膜下出血. 医療情報科学研究所編. 薬がみえる vol.1. 第2

版. 東京: Medic Media, 2021. p.220-3.

## 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) 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.
- 3) 村上秀友. 内因性ドパミンの賦活によるパーキンソン病の治療効果を予測する神経心理学的背景. 科学研究費助成事業・基盤研究(C). 2021~2025年度.

## VIII. その他

- 1) Iguchi Y, Ueno Y. Topics PFO closure in Japan. 2021 Annual Meeting of Taiwan Stroke Society. Taipei. Nov.
- 2) Komatsu T, Hada T, Kida H, Takahashi J, Maku T, Nakada R, Kitagawa T, Sato T, Takatsu H, Sakuta K, Sakai K, Umehara T, Murakami H, Mitsumura H, Abo M, Iguchi Y. (Poster) Safety and effects of high-frequency rTMS in acute intracranial hemorrhage patients. International Stroke Conference 2022. New Orleans + Virtual, Feb.
- 3) Mitsumura H, Nakada R, Kitagawa T, Tanabe M, Sato T, Takatsu H, Komatsu T, Sakuta K, Sakai K, Umehara T, Murakami H, Iguchi Y. (Poster) Diagnostic utility of transcranial color flow imaging identifying high risk patent foramen ovale. International Stroke Conference 2022. New Orleans + Virtual, Feb.
- 4) Okumura M, Sato T, Takatsu H, Komatsu T, Sakuta K, Sakai K, Umehara T, Mitsumura H, Murakami H, Iguchi Y. (Poster) Periventricular hyperintensity on magnetic resonance imaging predicts unfavorable outcomes after intracerebral hemorrhage. International Stroke Conference 2022. New Orleans + Virtual, Feb.
- 5) Takahashi J, Sakai K, Kitagawa T, Sato T, Takatsu H, Komatsu T, Umehara T, Mitsumura H, Murakami H, Iguchi Y. (Poster) The novel predictors of poor functional outcome in acute lacunar infarction by using hierarchical cluster analysis of clinical variables. International Stroke Conference 2022. New Orleans + Virtual, Feb.
- 6) Takakura N, Ohta H, Komatsu T, Kurashina Y, Okano HJ, Onoe H. Catheter delivery of radiopaque cell-encapsulated hydrogel microfibers for cell therapy. The 25th International Conference on Miniaturized Systems for Chemistry and Life Sciences 2021.

California, Oct.

- 7) Kitagawa T, Umehara T, Shiraishi T, Sato T, Takatsu H, Komatsu T, Sakai K, Omoto S, Murakami H, Mitsumura H, Oka H, Iguchi H. (Poster) The relation between striatal neurodegeneration and heart rate variability in Parkinson's disease. 第62回日本神経学会学術大会. WEB開催, 5月. (ハイブリッド方式)
- 8) Komatsu T, Takahashi J, Shiraishi T, Kitagawa T, Sato T, Takatsu H, Sakai K, Umehara T, Omoto S, Murakami H, Mitsumura H, Iguchi Y. (Poster) Urinary immunoglobulin is independently associated with deep and infratentorial cerebral microbleeds. 第62回日本神経学会学術大会. 京都, 5月. (ハイブリッド方式)
- 9) Sato T, Sakai K, Komatsu T, Takahashi J, Shiraishi T, Kitagawa T, Tanabe M, Takatsu H, Sakuta K, Umehara T, Omoto S, Murakami H, Mitsumura H, Iguchi Y. (Oral) Low dihomono- $\gamma$ -linolenic acid is associated with an unfavorable outcome in cardioembolism. 第62回日本神経学会学術大会. 京都, 5月. (ハイブリッド方式)

## 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	腎臓病学一般 (新宿健診プラザに outward)
准教授：	高添 一典	腎臓病学一般 (航空医学研究センターに outward)
准教授：	小小木英男	腎臓病学一般，高血圧 (厚木市立病院に outward)
准教授：	坪井 伸夫	腎臓病学一般，腎炎，ネフローゼ症候群
講師：	島田 敏樹	腎臓病学一般 (全日本空輸に outward)
講師：	中野 広文	腎臓病学一般 (かしま病院に outward)
講師：	雨宮 守正	腎臓病学一般 (さいたま赤十字病院に outward)
講師：	早川 洋	腎臓病学一般 (全日本空輸に outward)
講師：	石川 匡洋	腎臓病学一般 (川口市立医療センターに outward)
講師：	大塚 泰史	腎臓病学一般 (日本航空に outward)
講師：	平野 景太	腎臓病学一般 (足利赤十字病院に outward)
講師：	岡本日出数	腎臓病学一般 (益子病院に outward)
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	腎臓病学一般，透析療法 (日本鋼管病院に outward)

## 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，同研究班が 2012 年から展開した多施設大規模後ろ向きコホートを解析し，本邦において広く行われている扁桃摘出術とステロイド治療の有効性を検証，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。本前向き研究は一時研究を終了し，二次研究へ展開していく段階にある。

## 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応用するため，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各種腎疾患の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である。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同定し，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，初めて腎臓あたりのポドサイト数を計測することに成功，さらに AI を用いた計測法を確立し効率化を図り客観性を高めることによって臨床応用に向けた解析を進めている。

## IV. ブタモデルにおけるハイブリッドステントを用いた移植幼若腎の新しい尿路再建法の開発

異種移植された胎児腎は，適切な免疫抑制下で宿主の血管進入とともに成長するが，レシピエントの尿管と吻合しなければ水腎症になる。尿路再建の実験的方法として，我々は以前，段階的に蠕動する尿管システム（SWPU システム）を報告した。この方法では胎児の膀胱つき腎臓（クロアカ）をレシピ



エントの後腹膜に移植していた。しかし、腎臓の全摘出が必要で患者の負担が大きいこと、また腎機能改善のためには胎児の腎臓の移植数を増やすことが望ましいが、片側の尿管には1個のクローアしか接続できないことなど、臨床応用には課題があった。これらの問題点を解決するために、レシピエント腎を切除せずにハイブリッドステントを用いてエンド・トゥ・サイド吻合を行うという、臨床的に応用可能な新しい方法を開発し報告した。長期的な有効性が示されれば、このハイブリッドステントは成人の尿管狭窄の治療にも適用できる可能性がある。この方法の臨床応用のために、サルレシピエントを用いた異種移植での検証や経尿道的ステントデリバリーシステムの開発が予定されている。

#### V. 臨床的に承認された免疫抑制剤投与下カニクイザルにおけるブタ胎児腎の生体内発達の検証

ブタから霊長類への腎異種移植では、臨床的に承認されている免疫抑制剤のみで免疫反応を制御することは困難であり、我々の知る限り、ブタ胎児を腎臓ドナーとして使用した報告は存在しない。本研究では、遺伝子改変のないブタをドナー、カニクイザルをレシピエントとして、新生児腎と胎児腎の移植拒絶の程度を比較することを目的とした。レシピエントであるサルの左腎臓を摘出した後、同じ部位で血管吻合を行った新生児および胎児ブタの腎臓を後腹膜に移植した。免疫抑制は、米国食品医薬品局（FDA）認可の薬剤のみを用いて行った。胎児の腎臓は、カニクイザルの大網と大動脈傍の領域に移植した。移植された組織の生着と発育を経時的にサンプリングして病理学的に検討した。血管吻合を行った新生児腎移植片では、数週間後に急性拒絶反応が観察された。しかし、ブタ胎児腎は、サルに同じ免疫抑制プロトコルを投与し、レシピエント血管が胎児腎に流入しているにもかかわらず拒絶反応を起こさなかった。ブタ・サル異種移植における胎児腎の免疫原性は、新生児腎のそれよりも低いものであると考えられた。

#### VI. 腎移植に関する研究

東京女子医科大学、九州大学との共同研究：Japan Academic Consortium of Kidney Transplantation (JACK) に参加し、腎移植患者を対象とする多施設共同研究を行っている。また、北海道大学、自治医科大学と共同で ABO 不適合移植における FCXM T 細胞陽性のメカニズムを検証している (Hayashi A, et al. Front Immunol 2022; 13:

862652)。また、再発性 IgA 腎症のメカニズム、腎移植における徐神経後の変化の検証を行っている。基礎研究では、ラット腎移植モデルにおける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、ヒト腎近位尿細管細胞の培養細胞を用いた様々な条件下で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. 腎代替療法における感染症に関する研究

近年、腎疾患における免疫不全を Secondary Immunodeficiency Related to Kidney Disease (SIDKD) と定義し、疫学研究や臨床・基礎研究への機運が高まっている。我々は、「腎移植患者における新型コロナウイルスの抗体保有率と感染リスクの調査」、「腎移植後移植後リンパ球数と CMV 感染症に関する解析」を検証し、血液透析患者における血清 ACE2 と感染症入院の関係を検証した (Kawabe M, et al. Front Med 2022; 9: 791284)。現在、血液透析患者・腎移植患者を中心に、新型コロナウイルス、潜在性結核、B 型肝炎ウイルスに関する臨床研究を展開している。

#### VIII. 腹膜透析に関する研究

日本透析医学会データベースを用いた検討で、腹膜透析患者における血清  $\beta 2$  ミクログロブリン値の生命予後への影響を英文誌で報告した。腹膜透析患者における血清脂質と残存腎機能推移の関連性について英文誌で報告した。さらに、新規腹膜透析カテーテル挿入法の試みについても英文誌で報告した。また、重炭酸含有腹膜透析液の臨床効果、インクレメンタル PD の有用性、腹膜透析関連腹膜炎の管理法、腹膜病理の検討、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。

#### IX. 慢性腎臓病に伴う骨・ミネラル代謝に関する研究

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)。また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)。そして慢性腎臓病に伴う骨ミネラル代謝異常 (CKD-MBD) における副甲状腺 CaSR, VDR の DNA メチル化パターンが変化している事を報告しているが

(Hum Cell 2016), 現在腎不全環境, 高リン食が副甲状腺エビジェネティック修飾に与える影響を解析している。保存期腎不全患者および透析患者を対象としたコホート研究を複数実施し, 骨・ミネラル代謝と各種アウトカムとの関係性を調査している。現在, ビタミン D, FGF23 などの骨・ミネラル代謝の主要な因子と全死亡, 心血管疾患, 感染症などとの関連性を調査している。また血管石灰化, 認知症, 貧血に骨・ミネラル代謝が関与する可能性を, 臨床研究を通じて解析し, 新たな治療方法の確立を目指している。

#### X. がんにおける体液・電解質異常の機序の解明

がん患者の予後改善に伴い, がんサバイバーにおける心血管疾患が大きな問題となっている。がん患者における最多の併存疾患である高血圧症について, それ自体ががん発症のリスク因子となりうることや抗悪性腫瘍薬が血圧異常を招く可能性があることから, 我々ががんと血圧異常を包括的に検討する“Onco-Hypertension”という新規学術分野を提唱している (Kidoguchi S, et al. Hypertension 2021; 77(1): 16-27)。

血圧異常には体液・電解質異常が深く関わっていることから, 我々は浮腫, 腹水などの体液異常を高率に合併する肝細胞がんについて, 発がん性物質である Diethylnitrosamine (DEN) を用いた肝細胞がんモデルラットを作成し, どのような体液・電解質異常が起こっているか検討を行っている。

#### XI. 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 (Boudoulas KD, et al. Cardiology 2015; 132(4): 199-212)。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 (Morisawa N, et al. Hypertens Res 2020; 43(6): 482-91) 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。

#### 「点検・評価・改善」

##### 1. 腎病理班

###### 1) IgA 腎症の臨床研究

厚生労働省の進行性腎障害研究班を主導し, コホート観察データが着実に蓄積されつつある。国際的にも類を見ない大規模前向き (観察期間平均 10 年を目標) 研究であり, 大規模後ろ向き研究とともに, 本疾患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, 腎機能の維持に重要となる単一ネフロン GFR を推算することが初めて可能になり, 各種治療反応性や長期腎予後など, 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課題について重要な知見をもたらすことが期待できる。

###### 4) ブタモデルにおけるハイブリッドステントを用いた移植幼若腎の新しい尿路再建法の開発/臨床的に承認された免疫抑制剤投与下カニクイザルにおけるブタ胎児腎の生体内発達

の検証

レシピエント腎を切除せずにハイブリッドステントを用いてエンド・トゥ・サイド吻合を行うという, 臨床的に応用可能な新しい方法を開発し, 報告した。長期的な有効性が示されれば, このハイブリッドステントは成人の尿管狭窄の治療にも適用できる可能性がある。また異種移植において, ブタ・サル腎異種移植における胎児腎の免疫原性は, 新生児腎のそれよりも低いものであると考えられた。

##### 2. 腎病理班

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, 腎移植の分野において, 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。また, 新型コロナウイルスを含む慢性腎臓病患者における感染症についても知見を検証している。今後, 腹膜透析, 腎移植, CKD-MBD, 感染症のコホート研究をさらに発展していく予定である。

##### 3. 高血圧班

がんにおける体液・電解質異常の機序を解明することで新たな治療アプローチにつながる可能性がある。腎交感神経による心拍数の制御メカニズムを解

明することで、寿命の延長だけでなく、頻脈性不整脈など根治が困難な疾患に対する腎除神経術の適応拡大や、糖尿病に代表される各臓器の代謝疾患への腎除神経術の適応拡大にもつながる。さらに、健康寿命に関わる代謝調節メカニズムの発見につながると考えられる。T型カルシウムチャネル抑制による交感神経への影響を検討することで、通常の交感神経抑制薬とは異なる機序での薬物的腎デナベーションにつながる可能性がある。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) [Yamamoto H](#), Nobori K, Matsuda Y, Hayashi Y, Hayasaki T, Akizawa T. Efficacy and safety of molidustat for anemia in esa-naive nondialysis patients: a randomized, phase 3 trial. *Am J Nephrol* 2021; 52(10-11): 871-83.
- 2) [Tsuboi N](#), [Sasaki T](#), Kashihara N, [Yokoo T](#). Proteinuria changes in kidney disease patients with clinical remission during the COVID-19 pandemic. *PLoS One* 2021; 16(4): e0250581.
- 3) [Tsuboi N](#), [Sasaki T](#), Kashihara N, [Yokoo T](#). Correction: Proteinuria changes in kidney disease patients with clinical remission during the COVID-19 pandemic. *PLoS One* 2021; 16(8): e0256255.
- 4) [Maruyama Y](#), [Niikura T](#), [Nakashima A](#), [Yamamoto H](#), [Yokoo T](#). Long-term changes in anemia-related parameters among Japanese dialyzed patients assessed by newly developed web-based system. *Ther Apher Dial* 2021; 26(2): 362-7. Epub 2021 Jul 13.
- 5) [Maruyama Y](#), Kumagai T, [Sugano N](#), Yoshida S, [Ichida K](#), Uchida S. Effect of uric acid-lowering therapy on renal function in patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Ren Replace Ther* 2021; 7: 44.
- 6) [Fukui A](#), Kaneko H, Okada A, Yano Y, Itoh H, Matsuoka S, Morita K, Kiriyama H, Kamon T, Fujiu K, Michihata N, Jo T, Takeda N, Morita H, Nakamura S, Nishiyama A, Node K, [Yokoo T](#), Nangaku M, Yasunaga H, Komuro I. Semiquantitative assessed proteinuria and risk of heart failure: analysis of a nationwide epidemiological database. *Nephrol Dial Transplant* 2021 Sep 7. [Epub ahead of print]
- 7) [Okabe M](#), [Yamamoto K](#), [Miyazaki Y](#), Motojima M, Ohtsuka M, Ira Pastan, [Yokoo T](#), Matsusaka T. Indirect podocyte injury manifested in a partial podocytectomy mouse model. *Am J Physiol Renal Physiol* 2021; 320(5): F922-33.
- 8) [Honda K](#), [Kuriyama S](#), [Ichida K](#), Nakano T, [Sugano N](#), [Yokoo T](#). Association between polymorphism at IGF-1 rs35767 gene locus and long-term decline in renal function: a Japanese retrospective longitudinal cohort study. *BMC Nephrol* 2021; 22(1): 207.
- 9) [Honda Y](#), Itano S, Kugimiya A, Kubo E, Yamada Y, Kimachi M, Shibagaki Y, Ikenoue T. Laxative use and mortality in patients on haemodialysis: a prospective cohort study. *BMC Nephrol* 2021; 22(1): 363.
- 10) [Takamura T](#), [Sasaki H](#), [Hirayama H](#), Kiyoshi A, Inoue M, [Matsui K](#), [Matsumoto N](#), [Saito Y](#), [Fujimoto T](#), [Tajiri S](#), [Yamanaka S](#), [Matsumoto K](#), [Miyawaki T](#), [Yokoo T](#), [Kobayashi E](#). Techniques of orthotopic renal transplantation. II. Size-matched porcine grafts in monkey recipients. *Acta Cir Bras* 2021; 36(5): e360503.
- 11) [Sasaki T](#), Nakagawa K, Hata J, Hirakawa Y, Shibata M, Nakano T, [Tsuboi N](#), Oda Y, Kitazono T, [Yokoo T](#), Ninomiya T. Pathologic diabetic nephropathy in autopsied diabetic cases with normoalbuminuria from a Japanese community-based study. *Kidney Int Rep* 2021; 6(12): 3035-44.
- 12) [Sasaki T](#), Izumaru K, Hata J, Sakata S, Oishi E, Nagata T, [Tsuboi N](#), Oda Y, Kitazono T, [Yokoo T](#), Ninomiya T. Serum NT-proBNP levels and histopathological myocardial fibrosis in autopsied cases from a Japanese community: the Hisayama Study. *J Cardiol* 2021; 78(3): 237-43.
- 13) [Matsumoto N](#), [Matsui K](#), [Saitou Y](#), [Takamura T](#), [Yamanaka S](#), [Yokoo T](#), [Kobayashi E](#). Techniques of fragile renal organoids transplantation in mice. *Acta Cir Bras* 2021; 36(11): e361102.
- 14) [Oba R](#), [Kanzaki G](#), [Sasaki T](#), [Okabayashi Y](#), [Haruhara K](#), [Okabe M](#), [Yokote S](#), [Koike K](#), [Hirano K](#), [Okonogi H](#), [Tsuboi N](#), [Yokoo T](#). Long-term renal survival in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated glomerulonephritis with complement C3 deposition. *Kidney Int Rep* 2021; 6(10): 2661-70.
- 15) [Sasaki H](#), Iwai S, [Yokoo T](#), [Kobayashi E](#). Transplantation of vulnerable renal organoids by use of a novel laparoscopic device in pigs. *Transplant Direct* 2021; 7(11): e777.
- 16) [Maruyama Y](#), [Yokoyama K](#), Higuchi C, Sanaka T, Tanaka Y, Sakai K, Kanno Y, Ryuzaki M, Sakurada T, [Hosoya T](#), [Nakayama M](#), EARTH (Evaluation of the Adequacy of Renal replacement THERapy) study group. Clinical feasibility of transfer to combined therapy with peritoneal dialysis and hemodialysis for

- patients on peritoneal dialysis: a prospective multi-center study in Japan. *Ther Apher Dial* 2022 Jan 8. [Epub ahead of print]
- 17) Fukui A, Takeshita K, Nakashima A, Maruyama Y, Yokoo T. Chronic kidney disease patients visiting various hospital departments: an analysis in a hospital in central Tokyo, Japan. *J Pers Med* 2022; 12(1): 39.
  - 18) Haruhara K, Suzuki T, Wakui H, Azushima K, Kurotaki D, Kawase W, Ueda K, Kobayashi R, Ohki K, Kinguchi S, Yamaji T, Kato I, Ohashi K, Yamashita A, Tamura T, Tsuboi N, Yokoo T, Tamura K. Deficiency of the kidney tubular angiotensinII type1 receptor-associated protein ATRAP exacerbates streptozotocin-induced diabetic glomerular injury via reducing protective macrophage polarization. *Kidney Int* 2022; 101(5): 912-28. Epub 2022 Mar 1.
  - 19) Kidoguchi S, Kitada K, Nakajima K, Nakano D, Oh-saki H, Kittikulsuth W, Kobara H, Masaki T, Yokoo T, Takahashi K, Titze J, Nishiyama A. Hepatocellular carcinoma induces body mass loss in parallel with osmolyte and water retention in rats. *Life Sci* 2022; 289: 120192.
  - 20) Nakaosa N, Tsuboi N, Okabayashi Y, Haruhara K, Sasaki T, Tanno Y, Hirano K, Ikeda M, Miyazaki Y, Shimizu A, Yokoo T. Tubulointerstitial nephritis: a biopsy case series of 139 Japanese patients. *Clin Exp Nephrol* 2022; 26(5): 435-44. Epub 2022 Feb 7.
  - 21) Honda Y, Maruyama Y, Nakamura M, Nakao M, Matsuo N, Tanno Y, Ohkido I, Ikeda M, Yokoo T. Association between lipid profile and residual renal function in incident peritoneal dialysis patients. *Ther Apher Dial* 2022 Mar 2. [Epub ahead of print]
  - 22) Saito Y, Matsumoto N, Yamanaka S, Yokoo T, Kobayashi E. Beneficial impact of interspecies chimeric renal organoids against a xenogeneic immune response. *Front Immunol* 2022; 13: 848433.
  - 23) 坪井伸夫, 伊藤孝史, 田村功一, 猪阪善隆, 岡田浩一, 南学正臣, 柏原直樹, 横尾 隆. COVID-19 流行環境下における慢性腎臓病診療および受療行動変化の実態調査. *日腎会誌* 2021; 63(3): 283-96.
- II. 総説**
- 1) Yokoo T. Stem cell sheet therapy: another option for acute kidney injury? *Kidney Int* 2021; 99(1): 22-4.
  - 2) Tsuboi N. Determinants of the glomerular maximal size threshold. *Kidney Blood Press Res* 2021; 46(3): 393-5.
  - 3) Tsuboi N, Okabayashi Y. The renal pathology of obesity: structure-function correlations. *Semin Nephrol* 2021; 41(4): 296-306.
  - 4) Nakashima A, Kato K, Ohkido I, Yokoo T. Role and treatment of insulin resistance in patients with chronic kidney disease: a review. *Nutrients* 2021; 13(12): 4349.
  - 5) Yamanaka S. Generation of chimeric kidneys using progenitor cell replacement: Oshima Award Address 2021. *Clin Exp Nephrol* 2022; 26(6): 491-500. Epub 2022 Feb 9.
  - 6) 笠井健司, 後藤博一, 柏木秀幸. 話題・論点 新型コロナウイルス感染症 病院クラスターと透析室の対応. *臨透析* 2021; 37(11): 1299-304.
  - 7) 山本裕康. 【腎性貧血 update】腎性貧血治療薬 新規治療薬 HIF 分解酵素 (HIF-PH) 阻害薬の作用機序とその効果. *腎臓内科* 2021; 13(5): 634-41.
  - 8) 山本裕康. 【腎疾患治療薬 update】(第2章)慢性腎臓病・透析合併症 腎性貧血治療薬 HIF-PH 阻害薬 モリデュスタット. *腎と透析* 2021; 91(増刊): 338-43.
  - 9) 坪井伸夫. ネフロン数とCKD なぜ日本人に透析患者が多いのか? *日透析医会誌* 2021; 62(7): 100-6.
  - 10) 坪井伸夫. 【腎臓の細胞と形態 Update-機能と病態の可視化-】ネフロン数計測の臨床的アプローチ. *日腎会誌* 2021; 62(7): 920-7.
  - 11) 坪井伸夫, 横尾 隆. 【COVID-19と腎臓病】【診断・治療】パンデミックが日常腎臓診療に与えた影響. *腎と透析* 2022; 92(1): 205-9.
  - 12) 丸山之雄. 【腎疾患治療薬 update】(第2章)慢性腎臓病・透析合併症 腎性貧血治療薬 鉄剤 Ferric pyrophosphate citrate (ピロリン酸クエン酸第二鉄). *腎と透析* 2021; 91(増刊): 360-4.
  - 13) 丸山之雄. 【透析患者さんのがんについて学ぶ】がんを早期発見するためには. *腎不全を生きる* 2022; 65: 38-41.
  - 14) 福井 亮. 【腎臓医が診る指定難病】指定難病と今後の展開 指定難病と難病医療政策. *腎と透析* 2021; 91(1): 11-6.
  - 15) 福井 亮. 【CKDと透析療法】CKD対策の implementation. *カレントセラピー* 2022; 40(1): 8-15.
  - 16) 山本 泉, 横尾 隆. 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 急性腎障害 (AKI). *医事新報* 2021; 2092: 40-1.
  - 17) 松本 啓, 横尾 隆. 【糖尿病性腎臓病 (DKD)】ガイドライン “KDIGO2020 Clinical practice guideline for diabetic management in CKD”の要点. *腎と透析* 2021; 91(4): 774-82.
  - 18) 松本 啓, 齊藤弥積, 山中修一郎, 横尾 隆. エリスロポエチンと再生医療. *腎臓内科* 2021; 13(5):



- 667-75.
- 19) 神崎 剛. 【DOHaD～胎生期・発達期の環境と生活習慣病】DOHaD 説からみたネフロン数と慢性腎臓病. *Bio Clin* 2022 ; 37(1) : 24-8.
  - 20) 田尻 進, 横尾 隆. 【慢性腎臓病-臨床の最新動向-】総論 腎臓病の再生医療. *日臨* 2021 ; 79(12) : 1821-6.
  - 21) 春原浩太郎, 坪井伸夫. 腎組織標本に基づくネフロン数の推算. *腎臓内科* 2021 ; 13(4) : 497-501.
  - 22) 春原浩太郎. 【腎疾患治療薬 update】(第4章) 薬剤性腎障害 分子標的薬関連腎障害 抗 VEGF 薬. 腎と透析 2021 ; 91(増刊) : 711-6.
  - 23) 木戸口慧, 西山 成. 【水・電解質を科学する】薬理学的基礎 カリウム製剤. 腎と透析 2021 ; 90(5) : 748-52.
  - 24) 木戸口慧, 北田研人, 西山 成. 【腎疾患-エキスパートへの質問で学ぶ診療のキホンと最新情報】水・電解質 皮膚や骨などの血液中外でのナトリウムの役割や骨粗鬆症・高血圧・感染症との関係などの興味深い最近の知見を教えてください. *Medicina* 2021 ; 58(10) : 1416-9.
  - 25) 木戸口慧, 西山 成. 【腎疾患-エキスパートへの質問で学ぶ診療のキホンと最新情報】利尿薬やその他の新薬の有効性と注意すべき副作用 SGLT2 阻害薬と MR 拮抗薬の有用性について教えてください. *Medicina* 2021 ; 58(10) : 1641-6.
  - 26) 木戸口慧, 西山 成. 【難治性高血圧 Up-to-date 2021-診療と最新治療】がん治療薬(分子標的薬など)の昇圧機序. *カレントセラピー* 2021 ; 39(12) : 1167-72.
  - 27) 木戸口慧, 西山 成. 糖尿病性腎臓病における MR 拮抗薬. *腎臓内科* 2022 ; 15(1) : 92-100.
  - 28) 木戸口慧, 北田研人. 【水電解質代謝 update】電解質代謝の新知見 1) Na・水代謝. *腎臓内科* 2022 ; 15(2) : 135-42.
  - 29) 木戸口慧, 西山 成. 【循環器疾患におけるレニン・アンジオテンシン・アルドステロン (RAA) 系の新たな展望】基礎 腎臓生理, 病態生理における RAA の役割. *Cardiac Prac* 2022 ; 32(2) : 101-5.
  - 30) 岡林佑典. 【腎病理・尿沈渣の革新】動物実験より腎病理を考察する 実験モデルから考えた腎病理 炎症細胞研究からの腎病理. *腎臓内科* 2021 ; 13(4) : 452-9.
  - 31) 岡林佑典, 横尾 隆. 【典型例の臨床検査を学ぶ】急性糸球体腎炎. *臨検* 2021 ; 65(6) : 676-79.
  - 32) 岡林佑典, 三井亜希子, 清水 章. 【急速進行性腎炎症候群-Up date】抗 GBM 腎炎の実験モデル. 腎と透析 2021 ; 91(3) : 429-34.
  - 33) 川邊万佑子, 山本 泉. 【MGRS-血液内科との連携】MGRS に対する血漿交換療法. 腎と透析 2022 ; 92(2) : 467-71.
  - 34) 松本直人, 山中修一郎, 横尾 隆. 【新しい手法を駆使した腎臓病研究の最前線】腎臓発生・再生 発生ニッチ補充による腎臓再生法. 腎と透析 2021 ; 91(5) : 919-22.
  - 35) 齊藤弥積, 横尾 隆. 【泌尿器科医のための腎代替療法アップデート】腎臓の再生医療の現状と課題. *泌尿器科* 2021 ; 13(5) : 548-54.
  - 36) 嵯峨崎誠, 丸山之雄. 【CKD・透析患者の最近の知見による体液管理】体液過剰の疫学(国内外)・患者予後 腹膜透析・併用療法. *臨透析* 2021 ; 37(10) : 1122-6.
  - 37) 中島大輔, 菅野直希, 横尾 隆. 【CKD・薬剤性腎障害・特殊な患者背景への実践的アプローチ!腎臓病薬物療法コンサルテーション】(第3章) 症例に学ぶ! 薬剤性腎障害の判断と対応 高尿酸血症・腫瘍崩壊症候群. 薬事 2021 ; 63(10) : 2026-30.
  - 38) 嶋田啓基, 長浜正彦. 【水・電解質を科学する】体液異常の病態と治療 体液量の評価方法. 腎と透析 2021 ; 90(5) : 808-11.
  - 39) 大庭梨菜, 坪井伸夫. 【腎疾患治療薬 update】(第4章) 薬剤性腎障害 薬剤性腎障害 非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) と腎障害. 腎と透析 2021 ; 91(増刊) : 667-71.
  - 40) 小林亜理沙, 中島章雄, 大城戸一郎. 【腎疾患治療薬 update】(第2章) 慢性腎臓病・透析合併症 CKD-MBD 治療薬 高リン血症治療薬 セベラマー, ビキサロマー. 腎と透析 2021 ; 91(増刊) : 223-7.
  - 41) 林 綾香, 長浜正彦. 【CKD・薬剤性腎障害・特殊な患者背景への実践的アプローチ!腎臓病薬物療法コンサルテーション】(第4章) 症例に学ぶ! CKD 患者への薬剤の使い方 免疫抑制薬. 薬事 2021 ; 63(10) : 236-40.
  - 42) 秋山由里, 菅野直希, 横尾 隆. 【腎疾患治療薬 update】(第2章) 慢性腎臓病・透析合併症 高尿酸血症 フェブキソスタット. 腎と透析 2021 ; 91(増刊) : 434-7.
  - 43) 下山皓太郎, 小林賛光, 山本裕康. 【腎性貧血治療の課題と対策-HIF-PH 阻害薬, ESA, 鉄剤をめぐって】一般論としての貧血治療の必要性. *臨透析* 2022 ; 38(2) : 119-24.
  - 44) 稲毛由佳, 松本 啓, 横尾 隆. 【臓器移植-限界と挑戦】腎臓再生の現状と小児医療への応用. 医のあゆみ 2021 ; 279(7) : 715-9.

### Ⅲ. 症例報告

- 1) Morimoto K, Kanzaki G, Niiikura T, Koike K, Matsuo N, Maruyama Y, Tsuboi N, Yokoo T. Acute tu-



bulointerstitial nephritis associated with antineutrophil cytoplasmic antibody following cimetidine treatment: a case report. BMC Nephrol 2021; 22(1): 294.

- 2) Hayashi A, Yamamoto I, Kawabe M, Kobayashi A, Ito M, Hotta K, Shinohara N, Tasaki T, Yokoo T, Iwami D. Case report: serial cases of false-positive flow-cytometry t cell crossmatch associated with anti-blood type antibodies in patients undergoing ABO-incompatible kidney transplantation. Front Immunol 2022; 13: 862652.
- 3) 土谷千子, 松尾七重, 嵯峨崎誠, 古谷麻衣子, 丸山之雄, 大城戸一郎, 横尾 隆. セレン欠乏をきたした腹膜透析患者の1例. 日透析医学会誌 2021; 54(5): 249-53.
- 4) 小林亜理沙, 小林賛光, 山本 泉, 川邊万佑子, 山川貴史, 勝俣陽貴, 勝馬 愛, 中田泰之, 菅野直希, 松尾七重, 丸山之雄, 小池祐介, 三木 淳, 山田祐紀, 木村高弘, 丹野有道, 山本裕康, 横尾 隆. 生体腎移植から2週間後に著明な薬剤性高カリウム血症を生じた1例. 日臨腎移植会誌 2021; 9(1): 109-12.
- 5) 渡辺弦輝, 渡邊 尚, 岩谷理恵子, 平塚明倫, 平野大志, 山本 泉, 大城戸一郎, 横尾 隆. 超低出生体重児に対する標準的体外循環法を用いたエンドトキシン吸着の試み. 日透析医学会誌 2022; 55(1): 25-8.

#### IV. 著書

- 1) 上田裕之, 横尾 隆. E. 治療 1. 対症療法 a. 食事療法. 衛藤義勝, 大橋十也責任編集. ファブリー病 UpDate. 改訂第2版. 東京: 診断と治療社, 2021. p.184-8.
- 2) 松尾七重. Chapter 8: 慢性腎臓病(CKD)の合併症, 併発症の管理. 日本腎臓病協会監修. 日本腎臓学会, 日本腎不全看護学会, 日本栄養士会, 日本腎臓病薬物療法学会, 日本腎臓リハビリテーション学会編. 腎臓病療養指導士のためのCKD 指導ガイドブック. 東京: 東京医学社, 2021. p.51-61.
- 3) 小池健太郎. Chapter 3: 腎難病 1) IgA 腎症 IgA 腎症患者の予後を教えてください. 山縣邦弘監修, 白井丈一, 斎藤知栄編. 腎臓病疾患 Q&A: AKI~CKD~腎難病まで. 東京: 東京医学社, 2021. p.187.
- 4) 岡部匡裕, 松阪泰二. 第II部: 腎臓 第2章: 慢性腎臓病モデル 第3節: 原発性糸球体障害モデル 第4項: ポドサイト傷害モデル. 柳田素子, 猪原匡史, 富本秀和, 並河 徹編. モデル動物の作製と利用: 循環器疾患 2021. 下巻. 東京: エル・アイ・シー, 2021. p.98-104.
- 5) 藤本俊成, 横尾 隆. P. 移植・再生 36. 腎臓の再生医療について, 今できることやこれからの展望を

教えてください. 和田隆志, 酒井宣彦編. 腎臓内科 Controversy. 東京: 中外医学社, 2021. p.269-75.

- 6) 中島大輔. Part 6: 腎臓 第7章: 低P血症. 筒泉貴彦, 山田悠史, 小坂鎮太郎編. 総合内科病棟マニュアル: 疾患毎の管理. 第2版. 東京: メディカル・サイエンス・インターナショナル, 2021. p.377-80.
- 7) 松井賢治, 山中修一郎, 横尾 隆. Chapter 1: 基礎編 5. 腎臓研究における single cell RNA sequencing. 南学正臣編. 腎臓論文ベストセレクション: ビジュアルアブストラクトで読みとく. 東京: 中外医学社, 2022. p.24-32.

#### 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. 2019~2022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. 2020~2023年度.
- 3) 横尾 隆. iPS細胞由来再生腎臓による臨床応用への最終基盤研究. 科学研究費助成事業・基盤研究(C). 2021~2024年度.
- 4) 坪井伸夫. ネフロン数と単一ネフロンパラメータの臨床応用. 科学研究費助成事業・基盤研究(C). 2021~2023年度.
- 5) 山本 泉. 腎移植後の交感神経再生性変化と間質線維化に関する網羅解析. 科学研究費助成事業・基盤研究(C). 2021~2023年度.
- 6) 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.
- 7) 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.
- 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) 岡部匡裕. EGR-1を用いた回復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. 2021~2023年度.
- 10) 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.
- 11) 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.
- 12) 神崎 剛. 糸球体過剰濾過によるメカニカルストレスと慢性腎臓病の進展機序. 科学研究費助成事業・若

- 手研究. 2021～2025 年度.
- 13) 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.
  - 14) 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.
  - 15) 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.
  - 16) 木戸口慧. 肝細胞がんにおける体液・電解質異常の機序の解明. 科学研究費助成事業・若手研究. 2021～2023 年度.
  - 17) 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. 2020 年度科学研究費助成事業・研究活動スタート支援. 2020～2021 年度.
  - 18) 山中修一郎. 異種体内ヒト腎臓による腎再生医療の実装と薬剤性腎障害の克服. JST・創発的研究支援事業. 2021～2027 年度.
  - 19) 岡林佑典. ヒト半月体形成性糸球体腎炎の空間的プロテオーム解析. 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. 2021～2022 年度.
  - 20) 松本 啓. 薬剤誘導遺伝子改変マウスを用いた早産児低ネフロンナンバーモデルマウスの作成と解析. KRI-J (Kidney Research Initiative-Japan): 日本腎臓病協会・日本ペーリンガーインゲルハイム共同研究事業. 2021～2022 年度.
  - 21) 齊藤弥積. 間質前駆細胞置換によるエリスロポエチン産生能を備えた腎臓再生法の検討. 日本腎臓財団 CKD (慢性腎臓病) 病態研究助成. 2021 年度.
  - 22) 中島章雄. 血液透析患者におけるプロトンポンプ阻害剤と貧血との関連性について. 日本腎臓財団 J-DOPPS CLIP. 2021 年度.
  - 23) 川邊万佑子. IgA 腎症における扁桃腺組織解析に着目した病態解明. 日本透析医学会公募研究助成金. 2022～2024 年度.
  - 24) 齊藤弥積. 異種胎仔腎における間質前駆細胞置換による移植可能な再生腎の免疫学的利点の検討. 石橋由紀子記念基金助成金. 2021 年度.
  - 25) 三浦 茜. 糖尿病性腎症の病期進行における単一ネフロン動態とポドメトリクス. 興和株式会社第 26 回東京糖尿病性腎症セミナー研究助成. 2021 年度.
  - 26) 坪井伸夫. 単一ネフロンあたりの塩分排泄量の推算と腎臓病診療への臨床応用. ソルト・サイエンス研究財団研究助成. 2021 年度.
  - 27) 藤本俊成. Generation of human renal vesicles in mouse organ niche using nephron progenitor cell replacement system. 令和 3 年度東京都医師会医学研究奨励賞. 2021 年度.
  - 28) 横尾 隆. 日本異種移植研究会. 東京慈恵会医科大学学外共同研究費. 2021 年度.
  - 29) 岡林佑典. ヒト半月体形成性糸球体腎炎の空間的プロテオーム解析. 東京慈恵会医科大学学外研究員. 2021 年度.
  - 30) 上田裕之. IgA 腎症 B 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. 2021 年度.
  - 31) 福井 亮. 領域横断的な研究者マッチングに資する研究情報の見える化法の開発. 東京慈恵会医科大学研究奨励費. 2021 年度.
  - 32) 小林賛光. 腎移植における高尿酸血症の組織病理学的影響. 東京慈恵会医科大学研究奨励費. 2021 年度.
  - 33) 横手伸也. SWPU system による腎臓再生法の開発. 東京慈恵会医科大学研究奨励費. 2021 年度.
  - 34) 春原浩太郎. ポドサイトの数と大きさに着目した腎硬化症の病態解明と治療標的の探索. 東京慈恵会医科大学研究奨励費. 2021 年度.
  - 35) 川邊万佑子. 血液 ACE2 は透析患者の感染症関連入院と相関する. 東京慈恵会医科大学大学院研究助成金. 2021 年度.
  - 36) 丸本裕和. 地域一般住民の剖検例における腎硬化症に関連する組織病理学的変化に対する危険因子の検討. 東京慈恵会医科大学大学院研究助成金. 2021 年度.
  - 37) 畑中彩恵子. 腎炎モデルに対する FROUNT 阻害薬の有用性. 東京慈恵会医科大学大学院研究助成金. 2021 年度.
  - 38) 松井賢治. バイオチューブによる新規尿路排泄システムの確立. 東京慈恵会医科大学大学院研究助成金. 2021 年度.
  - 39) 岡部佐保子. 慢性腎臓病が副甲状腺の細胞周期およびエピジェネティック修飾に与える影響の検討. 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.

## Ⅶ. 賞

- 1) Yokoo T. Top cited article 2020-2021 in Xenotransplantation. Xeno-regenerative medicine: a novel concept for donor kidney fabrication. 2021.
- 2) 山中修一郎. 令和 3 年度大島賞. 日本腎臓学会. 臓器形成期の発生環境を利用した腎前駆細胞からの腎臓再生. 2021 年 6 月.
- 3) 佐々木峻也. 第 64 回日本腎臓学会学術総会優秀演題賞. 日本腎臓学会. 糖尿病を有する剖検例におけるアルブミン尿と糖尿病性腎症病変の関係: 久山町研究. 2021 年 6 月.
- 4) 齊藤弥積. 第 11 回分子腎臓フォーラム優秀賞. 分子腎臓フォーラム. 新規 i-DROP System による多機能腎臓の再生. 2021 年 9 月.
- 5) Kidoguchi S. New Investigator Awards for Japa-

- nese Fellows. AHA/ASH Joint Hypertension Sessions 2021. Hepatocellular carcinoma induces body mass loss in parallel with osmolyte and water retention in rats. 2021 Sept.
- 6) 森澤紀彦. 第12回 Hypertension Research Award 最優秀賞. 日本高血圧学会総会. Renal sympathetic nerve activity regulates cardiovascular energy expenditure in rats fed high salt. *Hypertens Res* 2020; 43(6): 482-91. 2021年10月.
- 7) 古谷麻衣子. 優秀演題賞. 第27回日本腹膜透析医学会学術集会. 血液・腹膜透析患者における水・ナトリウム (Na) 代謝異常の検討. 2021年10月.
- 8) 齊藤弥積. Japan Kidney Council 2021 最優秀賞. 動物胎仔を用いた新規 i-DROP system による多機能腎臓再生. 2021年12月.
- 9) 山中修一郎. 2021年度日本医師会医学研究奨励賞. 日本医師会. 新たな腎代替療法にむけたゲノム改変動物に依らないキメラ腎臓再生法の開発. 2021年11月.
- 10) 横手伸也. 第45回 IgA 腎症研究会学術集会優秀演題賞. IgA 腎症研究会. SARS-CoV-2 mRNA ワクチン接種後に肉眼的血尿を認め腎生検評価を行った IgA 腎症患者 12 例の検討. 2022年1月.
- 11) 本田康介. 令和3年度日本痛風・尿酸核酸学会優秀論文賞. 日本痛風・尿酸核酸学会. The current prevalence of uric acid stones: a retrospective survey in a municipal hospital. 2022年2月.
- 12) 高村 毅. 第24回日本異種移植研究会優秀賞. 日本異種移植研究会. プターサル間の異種移植における新生児腎臓と胎児腎臓の免疫学的応答の差異. 2022年2月.
- 13) 齊藤弥積. The Treefrog Therapeutics Young Investigators Travel Grant (基礎部門). 日本再生医療学会. 異種動物胎仔の腎発生メカニズムを利用した i-DROP system による多機能腎臓の再生. 2022年3月.
- Ⅷ. その他
- 1) Tsuboi N, Marumoto H, Sasaki T, Okabayashi Y, Haruhara K, Kanzaki G, Koike K, Ueda H, Kawamura T, Yokoo T. Total number of functional glomeruli at the biopsy diagnosis and disease outcomes in patients with IgA nephropathy: a retrospective observational study. 16th International Symposium on IgA Nephropagy (IIGANN). Virtual, Sept.
- 2) Ueda H, Joh K, Ueda Y, Marumoto H, Tsuboi N, Miyazaki Y, Kawamura T, Yokoo T. Histomorphometric analysis of tonsillar components in patients with IgA nephropathy: a cross-sectional study for the correlations with clinical and renal histopathological findings. 16th International Symposium on IgA Nephropagy (IIGANN). Virtual, Sept.
- 3) Koike K, Kawamura T, Hirano K, Joh K, Shimizu A, Katafuchi R, Hashiguchi A, Nishikawa M, Tsuboi N, Yokoo T, Suzuki Y. Clinicopathological prognostic stratification for renal survival in the Japanese IgA nephropathy prospective cohort study (J-IGACS). 16th International Symposium on IgA Nephropagy (IIGANN) 2021, Virtual, Sept.
- 4) Yokoo T. Challenges in reconstructing functional kidneys from stem cells for clinical use. The 19th Asia Pacific Congress of Nephrology (APCN2021). Virtual, Aug.
- 5) Okabe M, Tsuboi N, Matsusaka T, Yokoo T. EGR1 is an injury marker in podocytes. ASN (American Society of Nephrology) Kidney Week 2021. Virtual, Nov.
- 6) Haruhara K, Kanzaki G, Sasaki T, Hatanaka S, Okabayashi Y, Shimizu A, Cullen-McEwen LA, Tsuboi N, Yokoo T, Bertram JF. Podometrics in different cortical zones and associations with the number of non-sclerotic glomeruli. ASN (American Society of Nephrology) Kidney Week 2021. Virtual, Nov.
- 7) Saito Y, Yamanaka S, Matsui K, Matsumoto N, Takamura T, Fujimoto T, Tajiri S, Matsumoto K, Okabayashi E, Yokoo T. Simultaneous generation of nephron and renal stroma via progenitor cell replacement in animal fetus. ASN (American Society of Nephrology) Kidney Week 2021. Virtual, Nov.
- 8) Matsui K, Yamanaka S, Matsumoto N, Saito Y, Takamura T, Fujimoto T, Tajiri S, Matsumoto K, Okabayashi E, Yokoo T. Generation of chimeric nephrons in newborn mice for testing drug-induced nephrotoxicity. ASN (American Society of Nephrology) Kidney Week 2021. Virtual, Nov.
- 9) Miura A, Okabe M, Haruhara K, Yamamoto I, Tsuboi N, Yokoo T. Twenty-Year Renal Prognosis in patients with fabry disease who underwent enzyme replacement therapy. ASN (American Society of Nephrology) Kidney Week 2021. Virtual, Nov.
- 10) Oba R, Kanzaki G, Haruhara K, Sasaki T, Okabayashi Y, Koike K, Tsuboi N, Yokoo T. Nondipping heart rate in patients with chronic kidney disease. ASN (American Society of Nephrology) Kidney Week 2021. Virtual, Nov.

## 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  
 准教授：吉田 健        リウマチ・膠原病疾患  
 講師：野田健太郎      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複数の組織特異的 PKR2 ノックアウトマウスの作製を試み，成功した。作製した一部のマウスでは関節炎の重症度や発症率の低下をみとめ，現在その機序を解明するため，検討を進めている。

#### 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。また，最近では，in vitro で PAD がお互いをシトルリン化する自己シトルリン化反応も報告されている。自己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結果，PAD の自己シトルリン化後，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。さらにシトルリン化 PAD を検出するために新規に開発した 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。現在，自己シトルリン化した PAD が関節炎を誘導するかどうかマウスで検討している。

#### III. リウマチ性疾患における疼痛の研究

RA は滑膜を炎症の首座とする慢性炎症性疾患であり，滑膜の炎症に伴い関節痛が生じる。滑膜炎による痛みは炎症による疼痛，つまりは侵害受容性疼痛が主な病態であると考えられており，実際，臨床では炎症をコントロールすることで疼痛がコントロールされる場合が多い。しかし，炎症がコントロールされていても疼痛が持続し，治療が難渋する症例も経験する。近年このような疼痛の原因は，神経障害性疼痛や中枢性感作が関連しているといわれている。



る。最近、われわれはRA患者における神経障害様疼痛の臨床的特徴を調査し、RAにおいてみられる神経障害様疼痛は、圧痛関節痛の増加と健康関連のQOLを低下を関連していること示した (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。われわれ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 (Clin Exp Rheumatol 2021. [Epub ahead of print])。また、関節リウマチ患者において中枢性感作による疼痛と炎症による疼痛の表現型の差を明らかにした (Clin Exp Rheumatol 2022. [Epub ahead of print])。さらに関節リウマチ患者における patient global assessment と evaluator global assessment の差より中枢性感作の存在が予測できることを明らかにした (Clin Exp Rheumatol 2022. [Epub ahead of print])。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

皮膚筋炎 (DM) は主に骨格筋をはじめとし、皮膚や肺に炎症をきたす原因不明の自己免疫疾患である。我々は、DMの炎症部位として筋組織よりも筋膜炎が重要であり、炎症細胞浸潤は筋膜炎から起こり筋組織に波及していくことを経時的なMRIと筋膜炎を含む筋生検で示した (Arthritis Rheum 2010; 62(12): 3751-9)。また、DMや多発性筋炎 (PM) を含む炎症性筋疾患の骨格筋MRI所見を解析した結果、MRI画像所見のみでDMとPMを診断できるスコアリングシステムを開発した。現在、骨格筋MRI所見を筋炎特異抗体別に詳細な解析を行っている。その中で抗MDA5抗体陽性症例に関しては骨格筋MRI所見と間質性肺炎の予後との関係について調べている。

組織学的な検討としては、DMの筋膜炎において、

血管新生関連因子や炎症性サイトカインの発現、血管新生がPMの筋膜炎と比較して有意に亢進していることを報告した (Arthritis Res Ther 2017; 19(1): 272)。現在、筋膜炎の生検組織におけるRNAシーケンスを行い、病態に関与していると思われる高発現遺伝子の局在と細胞種の同定を in situ hybridization 法で検討している。

#### 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し、精神神経症状を形成するのか、そのメカニズムはほとんど研究されていない。我々は、脳内にありながら脳血管関門 (BBB) の機能が欠損している脳室周囲器官 (CVO) がこのメカニズムに関与していると考えて解析を行っている。

我々は、CVO内のmicroglia (MGL) にまず着目した。CVOは脳内免疫担当細胞であるMGLが豊富に存在しており末梢炎症を感知している。MGLはマクロファージ同様、貪食能やサイトカイン産生の亢進といった機能的活性化に伴ってその外観を変化させることから、細胞形態学的解析が重要とされている細胞である。CVO内microgliaを介した末梢関節炎による中枢入力経路の存在を、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した。その結果、CVOの1つである延髄最後野 (AP) において、活性化型MGLが増加し、インターロイキン1- $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) を中枢内産生していることを見出した (Arthritis Res Ther 2021; 23(1): 1-17)。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、AP内ミクログリアが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考えられる。AP内ミクログリア活性化が、ニューロン活動性および行動・情動レベルの脳機能にどの程度の影響をもつのかは重要な問題であり、現在、追加検討を行っている。

RA治療薬のうちJAK阻害剤に分類されるbaricitinibは分子量371.4 Daの低分子化合物で、RAの精神神経症状に有効であることが分かっているが、



本薬剤が脳に与える影響については研究されていない。APのsize barrierは分子量300~700000Daの低分子化合物については脳実質への到達は阻まないことが明らかとなっている。よって、BBB欠損部のAPならば、末梢投与された本薬剤は脳に到達できるかもしれない。そこで、現在、我々baricitinibがCVO内のmicrogliaをはじめとする脳実質細胞の活動におよぼす影響について解析を行ない、既存のRA薬の関節炎下中枢異常に対する効果について検証を行っている。

### 〔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) [Matsushita T](#), [Otani K](#), [Oto Y](#), [Takahashi Y](#), [Kurosaka D](#), [Kato F](#). Sustained microglial activation in the area postrema of collagen-induced arthritis mice. *Arthritis Res Ther* 2021; 23(1): 273.
- 2) [Noda K](#), [Saitou M](#), [Matsushita T](#), [Ukichi T](#), [Kurosaka D](#). How do central sensitization features affect symptoms among patients with rheumatoid arthritis? Analysis of pain descriptors and the effect of central sensitivity syndrome on patient and evaluator global assessments. *Clin Exp Rheumatol* 2022 Feb 1. [Epub ahead of print]
- 3) [Saitou M](#), [Noda K](#), [Matsushita T](#), [Ukichi T](#), [Kurosaka D](#). Central sensitization features are associated with neuropathic pain-like symptoms in patients with longstanding rheumatoid arthritis: a cross-sectional study using the central sensitization inventory. *Clin Exp Rheumatol* 2022; 40(5): 980-7. Epub 2021 Jun 8.
- 4) [Noda K](#), [Dufner B](#), [Ito H](#), [Yoshida K](#), [Balboni G](#), [Straub RH](#). Differential inflammation-mediated function of prokineticin 2 in the synovial fibroblasts of patients with rheumatoid arthritis compared with osteoarthritis. *Sci Rep* 2021; 11(1): 18399.
- 5) [Ota M](#), [Nagafuchi Y](#), [Hatano H](#), [Ishigaki K](#), [Terao C](#), [Takeshima Y](#), [Yanaoka H](#), [Kobayashi S](#), [Okubo M](#),

[Shirai H](#), [Sugimori Y](#), [Maeda J](#), [Nakano M](#), [Yamada S](#), [Yoshida R](#), [Tsuchiya H](#), [Tsuchida Y](#), [Akizuki S](#), [Yoshifuji H](#), [Ohmura K](#), [Mimori T](#), [Yoshida K](#), [Kurosaka D](#), [Okada M](#), [Setoguchi K](#), [Kaneko H](#), [Ban N](#), [Yabuki N](#), [Matsuki K](#), [Mutoh H](#), [Oyama S](#), [Okazaki M](#), [Tsunoda H](#), [Iwasaki Y](#), [Sumitomo S](#), [Shoda H](#), [Kochi Y](#), [Okada Y](#), [Yamamoto K](#), [Okamura T](#), [Fujio K](#). Dynamic landscape of immune cell-specific gene regulation in immune-mediated diseases. *Cell* 2021; 184(11): 3006-21.

- 6) [Muro Y](#), [Yamano Y](#), [Yoshida K](#), [Oto Y](#), [Nakajima K](#), [Mitsuma T](#), [Kikuchi S](#), [Matsumae A](#), [Ogawa-Momohara M](#), [Takeichi T](#), [Kondoh Y](#), [Katayama M](#), [Todoroki Y](#), [Tanaka Y](#), [Satoh M](#), [Akiyama M](#). Immune recognition of lysyl-tRNA synthetase and isoleucyl-tRNA synthetase by anti-OJ antibody-positive sera. *J Autoimmun* 2021; 122: 102680.
- 7) [Gono T](#), [Masui K](#), [Nishina N](#), [Kawaguchi Y](#), [Kawakami A](#), [Ikeda K](#), [Kirino Y](#), [Sugiyama Y](#), [Tanino Y](#), [Nunokawa T](#), [Kaneko Y](#), [Sato S](#), [Asakawa K](#), [Ukichi T](#), [Kaieda S](#), [Naniwa T](#), [Okano Y](#), [Kuwana M](#); the Multicenter Retrospective Cohort of Japanese Patients with Myositis-Associated ILD (JAMI) Investigators. Risk prediction modeling based on a combination of initial serum biomarker levels in polymyositis/dermatomyositis-associated interstitial lung disease. *Arthritis Rheumatol* 2021; 73(4): 677-86.

### II. 総説

- 1) [Maeda K](#), [Yoshida K](#), [Nishizawa T](#), [Otani K](#), [Yamashita Y](#), [Okabe H](#), [Hadano Y](#), [Kayama T](#), [Kurosaka D](#), [Saito M](#). Inflammation and bone metabolism in rheumatoid arthritis: molecular mechanisms of joint destruction and pharmacological treatments. *Int J Mol Sci* 2022; 23(5): 2871.
- 2) [吉田 健](#), [浮地太郎](#). 【炎症性筋疾患の病態・診断および治療に関する最近の知見】炎症性筋疾患における筋症状と画像評価. *リウマチ科* 2021; 65(4): 405-11.

### III. 症例報告

- 1) [Oto Y](#), [Moriyama M](#), [Ukichi T](#). Clinical images: unilateral Jaccoud's arthropathy in a patient with relapsing polychondritis. *ACR Open Rheumatol* 2022 Mar 17. [Epub ahead of print]
- 2) [Yoshida K](#), [Ukichi T](#), [Kurosaka D](#). Clinical images: two distinct magnetic resonance imaging findings in polyarteritis nodosa. *Arthritis Rheum* 2022; 74(4): 633. Epub 2022 Feb 28.

- 3) Oto Y, Shimoyama T, Ukichi T, Yoshida K, Kurosaka D. Secondary immune thrombocytopenia with elevated serum ferritin in a patient with anti-MDA5 antibody-positive dermatomyositis. *Rheumatology (Oxford)* 2022; 61(2): e40-2.
- 7) 野田健太郎. (学外研究員の成果報告) 関節炎におけるプロキネチン2の役割の解明. 第138回成医学会. 東京, 10月.

## V. 研究費

- 1) 大谷一博. 神経炎症と神経新生因子 prokineticin2に着目した関節リウマチの病態解明. 科学研究費助成事業・若手研究. 2021~2023年度.
- 2) 野田健太郎. 関節リウマチ患者における Prokineticin2-receptor 系の解析. 科学研究費助成事業・若手研究 (B). 2020~2021年度.
- 3) 大藤洋介. 皮膚筋炎の早期標的臓器である筋膜における神経・免疫連関の解明. 科学研究費助成事業・若手研究. 2020~2023年度.
- 4) 吉田 健. 皮膚筋炎の筋膜における CXCL13 発現細胞の局在と細胞種の同定. 東京慈恵会医科大学研究奨励費. 2021年度.
- 5) 野田健太郎. 筋膜炎における神経密度の変化とその病態への影響に関する研究. 日本整形内科学研究会研究助成. 2021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感覚性脳室周囲器管内ミクログリアの活性化. 第65回日本リウマチ学会総会・学術集会. WEB開催, 4月.
- 2) 伊藤晴康, 古谷和裕, 黒坂大太郎. 人工肛門造設部の難治性潰瘍性病変にバリシチニブが奏功したパーチェット病の一例. 第65回日本リウマチ学会総会・学術集会. WEB開催, 4月.
- 3) 吉田 健, 松下嵩之, 黒坂大太郎. 血糖コントロール後に疾患活動性が改善したりウマチ性多発筋痛症の3例. 第65回日本リウマチ学会総会・学術集会. WEB開催, 4月.
- 4) 野田健太郎, 齋藤 萌, 松下嵩之, 浮地太郎, 黒坂大太郎. Central Sensitization Inventory を用いた関節リウマチ患者における軽度中枢感作症の検討. 第14回日本運動器疼痛学会. オンライン開催, 11月.
- 5) 野田健太郎. (指定演題) 筋膜炎における感覚神経密度の変化とその病態への影響に関する研究. 日本整形内科学研究会第4回学術集会・第2回日本ファシア会議. フルオンライン開催, 11月.
- 6) 下山宜之, 伊藤晴康, 野田健太郎, 黒坂大太郎. 筋痛を主訴に来院した筋膜炎合併混合性結合組織病の一例. 第31回日本リウマチ学会関東支部学術集会. 東京, 12月.

- 8) Noda K, Dufner B, Straub RH. (Poster) Differential inflammation-mediated function of prokineticin 2 in the synovial fibroblasts of patients with rheumatoid arthritis compared with osteoarthritis. ACR (American College of Rheumatology) Convergence 2021. Virtual, Nov.

## 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：	宮永 哲	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
講 師：	井上 康憲	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、最先端の情報を元に教室内で深く議論し、新しい仮説を何度も立てながら徐々に理解を深め、有効な解決策を模索していくというスタイルで研究を続けている。症例のデータベースを用いた臨床研究と実験室での基礎研究を平行して行うことで Bench to Bedside と Bedside to Bench の双方を進めている。

##### 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年から開始した経カテーテルの大動脈弁置換術（TAVI）も順調に推移しており、現在までに120例以上、年間約30例ペースで治療を行っている。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。また近日中に僧帽弁閉鎖不全症に対する経カテーテル的僧帽弁形成術であるミトラルクリップも開始予定である。学会発表ではコロナ禍のため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。昨年からは、侵襲的な圧ワイヤーを用いずに造影所見のみで虚血評価を行う FFRangio も導入、さらなる虚血評価についての検討を行っている。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

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有効性が得られる治療が可能になっている。さらに新しい治療方法としてパルスフィールドアブレーションの国内治験へ参加した。その一方で、治療の安全性や長期成績の検討は十分ではないため、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、及び各治療法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むと共に、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

かつて当医局でも班員・協力員として発刊に際し参加した、日本循環器学会と日本心不全学会合同の「急性・慢性心不全診療ガイドライン（2017年改訂版）」が「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」として改訂され、特に心不全に対する薬物は革新的な変化が進んでいる。このため、当講座でも構築している心臓カテーテル検査のデータベースの更新を随時行い、これを元に慢性心不全病態等に関する最新の臨床データ解析を行って実臨床に役立つ新たな情報の報告を継続している。また、以前より協力していた「心筋症診療ガイドライン（2018年改訂版）」の英語版が完成し、Circulation Journalに発表された。

### 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に加えて、PET-CT検査が行われている。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、これらを用いて新たな臨床研究課題を模索中であるが、昨年度に引き続き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た。また、症例実績が着実に積み重ねられている経カテーテルの大動脈弁留置術（TAVI）において、画像データは必須であり術前診断に貢献している。また、日本でも現実的となってきた僧帽弁閉鎖不全症に対する経皮的僧帽弁形成術（MitraClip）に、新たに対応すべく画像データベースの構築を含め準備を進めている。さらに、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

インスリン抵抗性を主体とした心筋エネルギー代謝障害は重症心不全の病態生理の根幹ともいえる。一方近年、不全心から産生・分泌されるNa利尿ペプチド（NP）の骨格筋や脂肪組織におけるエネルギー代謝制御が報告され注目されている。我々のチームは、NPが不全心における心臓エネルギー代謝障害、それをつかさどるミトコンドリア機能を改善する可能性に着目し、その詳細なメカニズムを追

究している。特にインスリン抵抗性・ミトコンドリア機能の改善、熱産生作用（保温効果）に焦点を当て、脂肪組織（心筋内脂肪滴を含む）との臓器間ネットワークを介した代謝制御について、基礎と臨床の両面からアプローチしている。高脂肪食負荷マウスに、ANPを持続皮下投与したところ、NAFLDや褐色脂肪機能が改善、白色脂肪の褐色化が認められ、結果的に全身のインスリン抵抗性が改善することを見出した。さらに、寒冷刺激試験の結果、ANPが寒冷環境下で保温効果を発揮することをin vivoで確認した。これらの基礎研究知見を念頭に、自施設の心臓カテーテルデータベースを解析し、心機能低下に伴う体温低下に対し、BNPが保温効果を発揮する可能性を報告した。また、急性冠症候群（ACS）虚血発作極期に、BNPがインスリン抵抗性を改善し、虚血心筋の重要なエネルギー基質である糖利用を促進している可能性も示した。一連の臨床-基礎の相互研究を通じて、重症心不全の病態生理の根幹ともいえるインスリン抵抗性を主体としたエネルギー代謝障害をNPが改善する可能性が示され、特に肥満などNP低反応症例に対する内因性NP活性化やNP補充の重要性とその病態生理学的意義が明らかになった。

### 6. 心筋生理研究班

我々は、小児科との共同研究で、成人ファブリー病患者における心病変の臨床的特徴や酵素補充療法による効果について検討を行っている。ファブリー病患者に対する長期酵素補充療法の効果の検証では、心エコーを用いた左室肥大の評価を行い、酵素補充療法が左室肥大の進展を抑制すること、特に左室肥大を呈さない段階の女性患者に投与することでより効果が大きかったことを報告した。古典型男性患者の剖検症例報告では、酵素補充療法の施行にも関わらず、心筋細胞・刺激伝導系組織のみならず広範な臓器におけるスフィンゴ糖脂質の著明な沈着を認め、臓器障害進行前の早期治療開始の重要性が示唆された。造影MRIを用いた心臓評価では、遅延造影所見は左室下側壁の中層に局限することが特徴的であり、年齢が高く左室肥大が進行した症例で顕著に認められた。心電図評価では、これまで心電図所見の特徴とされていたPQ間隔短縮はあまり認めず、II誘導におけるP波終了からQRSまでの時間（PendQ）の短縮を約半数の症例で認めた。長期酵素補充療法によりPQ間隔やPendQには有意な変化は認めなかったが、心筋障害の指標となるQRS幅やQTcは有意に延長し、特に男性症例と古典型遺伝子変異を有する女性症例で顕著であった。



## II. 教育

### 1. 講義

医学科講義は、コース臨床医学Ⅰのユニット「循環器」（医学科4年）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年度に引き続き、2021年度も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の準備を行い、積極的に情報発信を行った。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大している。特筆すべきは、データの大きさのみならずその精度の高さである。入力作業には医局の多くのスタッフが協力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、それぞれが関連する様々な学会・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の多さ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たことは評価に値するであろう。

一方で、2020年度と同様に2021年度も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思われるが、2020年度よりも明らかに上手く対応しているようにみえた。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資材をさらに整備していく必要がある。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Iso K, Nagashima K, Arai M, Watanabe R, 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, AF Ablation Frontier Registry investigators. Clinical outcomes of ablation versus non-ablation therapy for atrial fibrillation in Japan: analysis of pooled data from the AF Frontier Ablation Registry and SAKURA AF Registry. *Heart Vessels* 2021; 36(4): 549-60.
- 2) Hooks DA, Dubois R, Meillet V, Nicot J, Berte B,



- Yamashita S, Mahida S, Sellal JM, Frontera A, Denis A, Sacher F, Derval N, Crozier I, Melton I, Haissaguerre M, Jais P. Automated rhythm-based control of radiofrequency ablation close to the atrioventricular node : preclinical, animal, and first-in-human testing. *Heart Rhythm* 2021 ; 18(5) : 734-42.
- 3) Nakajima I, Narui R, Tokutake K, Norton CA, Stevenson WG, Richardson TD, Ellis CR, Crossley GH 3rd, Montgomery JA. *Staphylococcus* bacteremia without evidence of cardiac implantable electronic device infection. *Heart Rhythm* 2021 ; 18(5) : 752-9.
- 4) Takahashi Y, Nitta J, Kobori A, Sakamoto Y, Nagata Y, Tanimoto K, Matsuo S, Yamane T, Morita N, Satomi K, Inaba O, Murata K, Sasaki Y, Yoshimoto D, Kaneko M, Tanimoto Y, Isogai R, Yamashita S, Sato H, Hanazawa R, Hirakawa A, Goya M, Sasano T. Alcohol consumption reduction and clinical outcomes of catheter ablation for atrial fibrillation. *Cir Arrhythm Electrophysiol* 2021 ; 14(6) : e009770.
- 5) Yoshida J, Ikenaga H, Nagaura T, Utsunomiya H, Kawai M, Makar M, Rader F, Siegel RJ, Kar S, Makkar RR, Shiota T. Impact of percutaneous edge-to-edge repair in patients with atrial functional mitral regurgitation. *Circ J* 2021 ; 85(7) : 1001-10.
- 6) Fujii S, Nagayoshi S, Ogawa K, Muto M, Tanaka TD, Minai K, Kawai M, Yoshimura M. A pilot cohort study assessing the feasibility of complete revascularization with balloon pulmonary angioplasty for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *PLoS One* 2021 ; 16(7) : e0254770.
- 7) Kimura H, Nagoshi T, Oi Y, Yoshii A, Tanaka Y, Takahashi H, Kashiwagi Y, Tanaka TD, Yoshimura M. Treatment with atrial natriuretic peptide induces adipose tissue browning and exerts thermogenic actions in vivo. *Sci Rep* 2021 ; 11(1) : 17466.
- 8) Uno G, Omori T, Shimada S, Rader F, Siegel RJ, Shiota T. Differences in mitral valve geometry between atrial and ventricular functional mitral regurgitation in patients with atrial fibrillation : a 3D transoesophageal echocardiography study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2021 ; 22(10) : 1106-16.
- 9) Takahashi H, Kashiwagi Y, Nagoshi T, Tanaka Y, Oi Y, Kimura H, Minai K, Yoshimura M. Low triiodothyronine levels correlate with high B-type natriuretic peptide levels in patients with heart failure. *Sci Rep* 2021 ; 11(1) : 21865.
- 10) Yamashita S, Tokuda M, Mahida S, Sato H, Ikewaki H, Oseto H, Yokoyama M, Isogai R, Tokutake K, Yokoyama K, Narui R, Kato M, Tanigawa SI, Sugimoto KI, Yoshimura M, Yamane T. Very long term outcome after linear versus electrogram guided ablation for persistent atrial fibrillation. *Sci Rep* 2021 ; 11(1) : 23591.
- 11) Miyana S, Komukai K, Kubota T, Shirasaki K, Oki Y, Yoshida R, Fukushima K, Maehara T, Yamamoto H, Nijima A, Yoshimura M. Cancer and malnutrition were independently associated with a poor prognosis in patients with heart failure. *J Cardiol* 2022 ; 79(1) : 15-20.
- 12) Watanabe R, Nagashima K, Wakamatsu Y, Otsuka N, 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, Watarai Y, Okumura Y. AF Ablation Frontier Registry Investigators. Different determinants of the recurrence of atrial fibrillation and adverse clinical events in the mid-term period after atrial fibrillation ablation. *Circ J* 2022 ; 86(2) : 233-42.
- 13) Sato H, Tokuda M, Oseto H, Yokoyama M, Ikewaki H, Isogai R, Tokutake K, Yokoyama K, Kato M, Narui R, Tanigawa S, Yamashita S, Matsuo S, Yoshimura M, Yamane T. Transition of the heart rate and atrial premature complex after cryoballoon vs. radiofrequency ablation for paroxysmal atrial fibrillation. *Heart Vessels* 2022 ; 37(1) : 110-4.
- 14) Tanaka Y, Nagoshi T, Takahashi H, Oi Y, Yoshii A, Kimura H, Ito K, Kashiwagi Y, Tanaka TD, Yoshimura M. URAT1-selective inhibition ameliorates insulin resistance by attenuating diet-induced hepatic steatosis and brown adipose tissue whitening in mice. *Mol Metab* 2022 ; 55 : 101411.
- 15) Tokuda M, Yamashita S, Kato M, Sato H, Oseto H, Yokoyama M, Tokutake K, Narui R, Yoshimura M, Yamane T. Cerebral embolism during catheter ablation of atrial fibrillation using radiofrequency catheter, cryoballoon, hotballoon, or laserballoon. *JACC Clin Electrophysiol* 2022 ; 8(2) : 255-7.
- 16) Usuda K, Kato T, Tsuda T, Tada H, Niwa S, Usui S, Sakata K, Hayashi K, Furusho H, Kawashiri M, Takamura M, Otsuka T, Suzuki S, Hirata A, Murakami M, Takami M, Kimura M, Fukaya H, Nakahara S, Shimizu W, Iwasaki YK, Harada T, Nakajima I, Okumura K, Koyama J, Tokuda M, Yamane T, Momiyama Y, Tanimoto K, Soejima K, Nonoguchi N, Ejima K, Hagi-

wara N, Harada M, Sonoda K, Inoue M, Kumagai K, Hayashi H, Satomi K, Yazaki Y, Watari Y, Arai M, Watanabe R, Yokoyama K, Matsumoto N, Nagashima K, Okumura Y, on behalf of the AF Ablation Frontier Registry. Impact of sinus rhythm maintenance on major adverse cardiac and cerebrovascular events after catheter ablation of atrial fibrillation: insights from AF frontier ablation registry. *Heart Vessels* 2022; 37(2): 327-36.

## II. 総説

- 1) 吉田 純, 川井 真, 吉村道博. フランクスターリングの法則とBNPから見えてきた左室拡張末期容積拡大の意義. *循環器内科* 2021; 89(4): 497-502.
- 2) 本郷賢一. 【二次性心筋症- Present and Future】肥大を主徴とする二次性心筋症 ファブリー病 病態, 診断, 治療. *医のあゆみ* 2021; 277(5): 358-64.
- 3) 名越智古. *Translational Cardiology* 基礎から臨床へ エネルギー代謝から考える 心不全の病態と治療. *心臓* 2021; 53(9): 919-26.
- 4) 柏木雄介, 吉村道博. ケトン体と循環器疾患. *循環器内科* 2021; 90(3): 315-20.
- 5) 井上康憲, 川井 真, 吉村道博. 【高齢者肥満症と循環器疾患】肥満・糖尿病とナトリウム利尿ペプチドの関係. *循環器内科* 2021; 90(3): 264-9.
- 6) 小武海公明, 吉村道博. 【高齢者肥満症と循環器疾患】循環器疾患を合併する高齢者における肥満のリスクとやせのリスク. *循環器内科* 2021; 90(3): 282-7.
- 7) 山下省吾, 山根禎一. 【不整脈の診療- 診断・治療の最新動向-】診断 3D マッピングシステムの種類とその活用法. *日臨* 2022; 80(1): 53-60.
- 8) 藤井真也. 慢性血栓性肺高血圧症のバルーン肺動脈形成術治療による新たな治療目標. *循環器内科* 2022; 91(2): 212-20.

## III. 症例報告

- 1) Okuyama T, Maehara T, Kamba T, Fukushima K, Yoshida R, Oki Y, Shirasaki K, Kubota T, Miyanaga S, Komukai K, Ogawa T, Yoshimura M. Massive iatrogenic aortic dissection during percutaneous coronary intervention. *Circ J* 2021; 85(7): 1101.
- 2) Tanaka TD, Ishizawar DC, Saito T, Yoshii A, Yoshimura M. Successful treatment of pulmonary hypertension following hematopoietic stem cell transplant with a single oral tadalafil: a case report. *Pulm Circ* 2021; 11(3): 20458940211027791.
- 3) Kashiwagi Y, Yoshida J, Itakura R, Nagoshi T, Hoshino S, Ito T, Kunihara T, Yoshimura M. Lung ventilation/perfusion scintigraphy shows the efficacy

of anticoagulant therapy and surgical treatment for papillary fibroelastoma originating from the tricuspid valve. *J Cardiol Cases* 2021; 24(6): 280-3.

- 4) Yamane T, Inaba O, Hachisuka E, Yamashita S, Yoshimura M, Nitta J. Persistent diarrhea following catheter ablation for atrial fibrillation: a lesser-known complication of left atrial ablation procedures. *HeartRhythm Case Rep* 2021; 7(9): 633-6.
- 5) Fukushima K, Komukai K, Kashiwagi Y, Okuyama T, Maehara T, Kamba T, Oki Y, Shirasaki K, Kubota T, Miyanaga S, Naganuma H, Yoshimura M. A case of cardiac calcified amorphous tumor complicated with acute myocardial infarction. *J Cardiol Cases* 2022; 25(6): 396-9.
- 6) Hiraki N, Tanaka TD, Yoshimura M. A man with left ventricular hypertrophy. *JAMA Cardiol* 2022; 7(2): 225-6.
- 7) Kang R, Tanaka TD, Yoshitake M, Yoshimura M. A case of cardiac strangulation following epicardial pacemaker implantation in an adult: a case report. *Eur Heart J Case Rep* 2022; 6(3): ytac092.
- 8) Kashiwagi Y, Nagoshi T, Ogawa K, Kawai M, Yoshimura M. Heart failure treatments such as angiotensin receptor/neprilysin inhibitor improve heart failure status and glucose metabolism. *Cureus* 2022; 14(3): e22762.
- 9) 宮永 哲, 奥山虎章, 前原智紀, 福島啓介, 樺 敬人, 吉田 律, 大木理次, 白崎圭輔, 久保田健之, 小武海公明. 急性期にQT延長, Torsade des Pointesを合併した右房頻拍による頻脈依存性心筋症の1例. *Ther Res* 2021; 42(4): 265-9.
- 10) 藤井麻子, 香山洋介, 山下 諒, 堤 穰志, 新島 旭, 船木隆司, 山田崇之, 滝沢信一郎, 森 力, 芝田貴裕, 吉村道博. 抗マラリア作用薬の導入で新たな血栓イベントを抑制できた抗リン脂質抗体症候群合併全身性エリテマトーデスの若年女性例. *心臓* 2021; 53(7): 692-8.

## IV. 著書

- 1) 小川崇之. 第6条: ガイドワイヤーを使いこなすべし. 中村正人編. *PCIエキスパートになるための28カ条*. 東京: メジカルビュー社, 2021. p.39-44.
- 2) 川井 真, 吉村道博. I. 疾患 2. 心不全. 池田隆徳編. *シンプルにわかる循環器内科研修ハンドブック*. 東京: 羊土社, 2021. p.25-32.
- 3) 小武海公明, 吉村道博. II. 検査・診断 1. 初期診療. 池田隆徳編. *シンプルにわかる循環器内科研修ハンドブック*. 東京: 羊土社, 2021. p.94-101.
- 4) 芝田貴裕, 吉村道博. III. 治療法 A. 薬物 2. 利

尿薬。池田隆徳編。シンプルにわかる循環器内科研修ハンドブック。東京：羊土社。2021。p.180-5.

- 5) 本郷賢一, D. 診断 2. 画像診断と心電図 a. 心血管系。衛藤義勝, 大橋十也責任編集。ファブリー病 UpDate. 改訂第2版。東京：診断と治療社, 2021. p.124-8.
- 6) 本郷賢一, E. 治療 2. 酵素補充療法 d. 循環器症状に対する効果。衛藤義勝, 大橋十也責任編集。ファブリー病 UpDate. 改訂第2版。東京：診断と治療社, 2021. p.216-25.

## 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) 山根禎一. 心房細動アブレーション治療の標準化・適正化のための前例登録調査研究。厚生労働科学研究費補助金・疾病・障害対策研究分野 循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究。2019～2021 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。
- 4) 柏木雄介. 心臓エネルギー代謝におけるケトン体とナトリウム利尿ペプチドの関与。科学研究費助成事業・若手研究。2021～2022 年度。
- 5) 木村 悠. ナトリウム利尿ペプチドによる熱産生作用とインスリン抵抗性改善効果。科学省科学研究費助成事業・若手研究。2021～2023 年度。
- 6) 吉井 顕. AHA (American Heart Association) Post-doctoral Fellowship. 2021 年度。

## VI. 賞

- 1) 藤井麻子. 第10回「心臓」賞：症例部門：最優秀賞。日本心臓財団・日本循環器学。抗マラリア作用薬の導入で新たな血栓イベントを抑制できた抗リン脂質抗体症候群合併全身性エリテマトーデスの若年女性例。2021年7月。
- 2) Yoshida J, Ikenaga H, Nagaura T, Utsunomiya H, Kawai M, Maker M, Rader F, Siegel RJ, Kar S, Makkar RR, Shiota T. Circulation Journal Award 2021: Second Place in the Clinical Investigation Section. 日本循環器学会。Impact of percutaneous edge-to-edge repair in patients with atrial functional mitral regurgitation. 2022年3月。

## VII. その他

- 1) Tanaka Y, Nagoshi T, Yoshimura M. (e-Poster) URAT1-selective inhibition ameliorates insulin resistance by attenuating diet-induced hepatic steatosis

and brown adipose tissue whitening in mice. ESC (European Society of Cardiology) Congress 2021. WEB, Aug.

- 2) Nagoshi T, Yoshimura M. (Symposium 6) The pathophysiological role of mineralocorticoid receptor in heart failure. ISA2021 (19th International Symposium on Atherosclerosis). Kyoto, Oct. (Hybrid format)
- 3) Oi Y, Nagoshi T, Kimura H, Tanaka Y, Yasutake R, Takahashi H, Kashiwagi Y, Tanaka TD, Yoshii A, Yoshimura M. (e-Poster) Treatment with exogenous atrial natriuretic peptide ameliorates myocardial insulin resistance and protects against ischemia-reperfusion injury in diet-induced obesity. AHA (American Heart Association Scientific Sessions) 2021. WEB, Nov.
- 4) 福島啓介, 小川和男, 川井 真, 吉村道博. (口頭) 心不全における心拍数増加と心負荷の関係：B型ナトリウム利尿ペプチドと共分散構造分析を用いた検討。第69回日本心臓病学会学術集会。米子, 9月。(ハイブリッド方式)
- 5) 木村 悠, 名越智古, 吉村道博. (口頭) ANP 投与は NAFLD 改善と脂肪組織褐色化を介して肥満マウスのインスリン抵抗性改善と寒冷暴露に対する体温保持効果を示す。第25回日本心血管内分泌代謝学会総会。オンライン開催, 12月。
- 6) Tokuda M, Yamane T, Yamashita S, Sato H, Oseto H, Yokoyama M, Tokutake K, Yokoyama K, Narui R, Katoh M, Tanigawa S, Seki S, Sugimoto K, Yoshimura M. (Poster) The pre-freezing technique isolating wider antral area during cryoballoon pulmonary vein isolation of atrial fibrillation. 第86回日本循環器学会学術集会。完全 Web 開催, 3月。
- 7) Yamashita S, Narui R, Oseto H, Yokoyama M, Sato H, Tokutake K, Yokoyama K, Katoh M, Tanigawa S, Tokuda M, Miyanaga S, Sugimoto K, Yoshimura M, Yamane T. (Poster) Pulmonary vein isolation with the novel (3rd-generation) laser balloon catheter: initial experience in Japan. 第86回日本循環器学会学術集会。完全 Web 開催, 3月。
- 8) Oseto H, Yamashita S, Narui R, Sato H, Yokoyama M, Tokutake K, Yokoyama K, Katoh M, Tanigawa S, Tokuda M, Miyanaga S, Sugimoto K, Yoshimura M, Yamane T. (Poster) The clinical significance of recurrent form after catheter ablation for persistent atrial fibrillation. 第86回日本循環器学会学術集会。完全 Web 開催, 3月。
- 9) Ito S, Inoue Y, Nagoshi T, Taga U, Okuyama T, Kan R, Kimura H, Aizawa T, Kashiwagi Y, Morimoto

S. Ogawa K, Minai K, Ogawa T, Kawai M, Yoshimura M. (Poster) The time-dependent cut-off value of geriatric nutritional risk index for prognosis in patients with acute myocardial infarction. 第86回日本循環器学会学術集会. 完全Web開催, 3月.

- 10) Narui R, Sato H, Oseto H, Yokoyama M, Tokutake K, Yokoyama K, Katoh M, Tanigawa S, Yamashita S, Tokuda M, Miyanaga S, Sugimoto K, Yoshimura M, Yamane T. (Poster) Incidence and factors of pulmonary vein stenosis after catheter ablation of atrial fibrillation. 第86回日本循環器学会学術集会. 完全Web開催, 3月.

## 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：	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	糖尿病
	<small>（津南病院に出向中）</small>	
講師：	安藤 精貴	糖尿病
講師：	金澤 康	糖尿病
	<small>（川口市立医療センターに出向中）</small>	
講師：	山城 健二	糖尿病，内分泌
講師：	的場圭一郎	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執筆を促し、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. 糖尿病腎症における ROCK シグナルの意義

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、網膜の血管新生増生や腎臓の線維化を誘導する。当科では、ROCK1、ROCK2 という両 ROCK アイソフォームが腎構成細胞の脂質エネルギー代謝に深く関与することを報告してきた。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示唆するものであり、臨床に対する還元を意識して研究を進めている。

## 2. メラトニンシグナル解明による医療シーズ創出

体内時計で制御される 24 時間周期の circadian rhythm は、地球上の全生物にとって普遍的なシステムであり、松果体で産生されるメラトニンの分泌リズムは体内時計の指標となる。当科ではメラトニンの腎保護作用に着目し、ROCK シグナルとの関連性を含めた腎時間生物学の統合的理解、その制御に資する医療シーズの創出を目指す。

## III. 膵ランゲルハンス島の分子生物学的研究

2型糖尿病は相対的なインスリン分泌不全とインスリン抵抗性が原因とされてきた。しかし、近年グルカゴン受容体または膵  $\alpha$  細胞欠損マウスに streptozotocin で膵  $\beta$  細胞を破壊し、インスリン分泌を枯渇させても耐糖能が悪化しないことが報告された。これより糖尿病における耐糖能障害にグルカゴンとグルカゴン受容体が極めて重要と考えられ、グルカゴンシグナルの解明が待たれている。一方、近年、糖尿病の細小血管障害、耐糖能、膵  $\beta$  細胞死に対し Protein kinase C (PKC)  $\delta$  の関与が注目されている。我々はこの PKC  $\delta$  に着目し、膵  $\alpha$  細胞における PKC  $\delta$  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 $\delta$  floxed マウスを用い研究を行っている。

#### 1. 膵 $\alpha$ 細胞特異的 PKC $\delta$ 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 $\delta$  floxed マウスと Glucagon-CreERT2 マウスを交配し Cre/LoxP システムにより膵 $\alpha$ 細胞特異的 PKC $\delta$  ノックアウトマウスを樹立した。そして、このマウスの表現型を検討したところ、生体や単離膵島において、アルギニン応答性グルカゴン分泌に PKC $\delta$  が関与することを見出した。

#### 2. PKC $\delta$ 応答性グルカゴン分泌の検討

グルカゴン分泌細胞株 ( $\alpha$ TC1 細胞, InR1G9 細胞) を用い、膵 $\alpha$ 細胞における PKC $\delta$  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 $\delta$  が関与する知見が得られており、今後より詳細な分子機序の解明を行う予定である。

#### 3. 膵 $\alpha$ 細胞におけるインスリン抵抗性の検討

糖尿病においてインスリン抵抗性は重要な因子であるが、近年、膵 $\alpha$ 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 $\delta$  の関与を検討している。さらに、膵 $\alpha$ 細胞特異的 PKC $\delta$  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) [Takahashi H, Sano H, Hayashi Y, Nishimura R.](#) Eicosapentaenoic acid/arachidonic acid ratio in Japanese junior high school students. *Pediatr Int* 2021; 64(1): e14898.
- 2) [Matoba K, Sekiguchi K, Nagai Y, Takeda Y, Takahashi H, Yokota T, Utsunomiya K, Nishimura R.](#) Renal ROCK activation and its pharmacological inhibition in patients with diabetes. *front pharmacol.* 2021; 12: 738121.
- 3) [Abiru N, Shimada A, Nishimura R, Matsuhisa M, Ozaki A, Ikegami H.](#) Glycemic control status, diabetes management patterns, and clinical characteristics of adults with type 1 diabetes in Japan: Study of Adults' Glycemia in T1DM subanalysis. *Diabetol Int* 2021; 12(3): 460-73.
- 4) [Nishimura R, Taniguchi M, Takeshima T, Iwasaki](#)

- K. Efficacy and safety of metformin versus the other oral antidiabetic drugs in Japanese type 2 diabetes patients: a network meta-analysis. *Adv Ther* 2022; 39(4): 632-54.
- 5) Nishimura R, Takehisa T, Iwasaki K, Aoi S. Comparison of the effects on cardiovascular events between use of metformin and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors as the first-line hypoglycaemic agents in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: a claims database analysis. *BMJ Open* 2022; 12(3): e045966.
- 6) Horikawa C, Tsuda K, Oshida Y, Satoh J, Hayashino Y, Tajima N, Nishimura R, Sone H; JDCP Study Group. Dietary intake and physical activity in Japanese patients with type 2 diabetes: the Japan Diabetes Complication and its Prevention prospective study (JDCP study 8). *Diabetol Int* 2022; 13(2): 344-57.
- 7) Takahara M, Katakami N, Hayashino Y, Nishimura R, Suzuki H, Shimano H, Yoshioka N, Tajima N, Yamasaki Y. Different impacts of metabolic profiles on future risk of cardiovascular disease between diabetes with and without established cardiovascular disease: the Japan diabetes complication and its prevention prospective study 7 (JDCP study 7). *Acta Diabetol* 2022; 59(1): 57-65.
- 8) 恩田美湖, 川村智行, 北村弥生, 西村理明. 成人1型糖尿病患者における経済的・社会的影響に関する実態調査. *糖尿病* 2021; 64(12): 577-85.
- 9) Omura Y, Murakami K, Matoba K, Nishimura R, Sasaki S. Effects of individualized dietary advice compared with conventional dietary advice for adults with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2022; 32(4): 1035-44. *Epub* 2021 Nov 25.
- 10) Honzawa N, Fujimoto K. The plasticity of pancreatic  $\beta$ -cells. *Metabolites* 2021; 11(4): 218.
- 11) Matsui S, Hiraishi C, Sato R, Kojima T, Ando K, Fujimoto K, Yoshida H. Associations of homocysteine with B vitamins and zinc in serum levels of patients with type 2 diabetes mellitus: a cross-sectional study. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* 2021; 67(6): 417-23.
- II. 総説
- 1) 高橋 紘, 西村理明. 【インスリン：新たな百年紀へー最近の製剤の進歩を含めてー】最近のインスリン注入デバイスの進歩と今後の動向. *糖尿病プラクティス* 2021; 38(3): 312-8.
- 2) 西村理明, 清水健一郎, 泉 史隆. フラッシュグルコースモニタリングを使用した糖尿病管理の臨床的有用性. *糖尿病・内分泌代謝科* 2021; 53(1): 125-40.
- 3) 菅沼由佳, 西村理明. 【意外と知られていない!? 自科の常識・他科の非常識】(第9章) 糖尿病 HbA1cのみでなく「time in range」を考慮した治療が重要である. *内科* 2021; 128(3): 654-7.
- 4) 永井洋介, 的場圭一郎, 西村理明. 【糖尿病性腎臓病(DKD)】DKDの治療 血糖管理の実際(保存期). *腎と透析* 2021; 91(4): 673-8.
- 5) 藤本 啓, 西村理明. 病因と診断(第1回)古くて新しいホルモンであるグルカゴンの温故知新について考える. *糖尿病プラクティス* 2022; 39(1): 57-9.
- 6) 藤本 啓, 本澤聖聖, 西村理明. 病因と診断(第2回)グルカゴンからみた糖尿病. *糖尿病プラクティス* 2022; 39(2): 181-3.
- 7) 菅沼由佳, 高橋 紘, 西村理明. 【糖尿病診療における臨床検査】血糖コントロール 血糖モニタリング CGMの適応と結果の解釈, 問題点, SMBG指導で注意すべきこと. *月刊糖尿病* 2012; 13(10): 53-61.
- 8) 大澤正享. 1型糖尿病患者さんと健康な人と変わらない人生についてー1型糖尿病患者さんのスティグマとアドボカシー活動ー1型糖尿病患者の日常と本音. *糖尿病プラクティス* 2021; 38(6): 747.
- 9) 的場圭一郎, 宇都宮一典. 【栄養指導・管理のためのスキルアップシリーズ CKD(慢性腎臓病)の最新食事療法のなぜに答えるー基礎編 Ver.2】たんぱく質を減らした分, 炭水化物を多く摂取すると糖尿病にならないでしょうか? また, 脂質を多く摂取して動脈硬化にならないのでしょうか? それはなぜですか? *臨栄* 2021; 別冊CKD(慢性腎臓病)の最新食事療法のなぜに答える 基礎編 Ver.2: 81-4.
- 10) こやり隆史, 西村理明. オンライン診療の活用に向けて 医療現場からの課題. *社保旬報* 2021; 2841: 6-14.
- 11) 大野隆行, 高橋 紘, 西村理明. 【薬の特徴・処方のポイント・インスリンポンプ療法がわかる!糖尿病のくすり徹底ナビゲートBOOK】(第3章) 血糖測定機器とインスリンポンプ療法 CGM. *糖尿病ケア* 2021; 秋季増刊: 170-4.
- 12) 菅沼由佳, 高橋 紘, 西村理明. 【薬の特徴・処方のポイント・インスリンポンプ療法がわかる!糖尿病のくすり徹底ナビゲートBOOK】(第3章) 血糖測定機器とインスリンポンプ療法 iCGM. *糖尿病ケア* 2021; 秋季増刊: 175-80.
- III. 症例報告
- 1) 高橋 紘, 西村理明. 臨床各科 難渋症例から学ぶ診療のエッセンス (File 100) 起床直後の超速効型イ

ンスリン投与が血糖変動改善に有効であった糖尿病症例。医事新報 2021；5058；10-1.

## V. 研究費

- 1) 的場圭一郎. 糖尿病腎症のエネルギー代謝を司る 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) 佐野浩斎. 高齢者糖尿病患者における過活動膀胱の頻度とリスク因子に関する地域調査研究. 科学研究費助成事業・基盤研究 (C). 2021～2023 年度.
- 3) 藤本 啓. 膵  $\alpha$  細胞における PKC $\delta$  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). 2018～2021 年度.
- 4) 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). 2018～2021 年度.

## VIII. その他

- 1) 本澤訓聖, 藤本 啓, 小林雅樹, 西村理明, 北村忠弘. (ポスター) 膵  $\alpha$  細胞からのグルカゴン分泌に PKC $\delta$  が関与する. 第 94 回日本内分泌学会学術総会. 完全バーチャル開催, 4 月.
- 2) 春日英里, 林 毅, 大橋慎史, 大和 梓, 渡邊侑衣, 本間桂子, 秋山政晴, 横田太持, 西村理明. (ポスター) アンドロゲン不応症と考えられていた成人 17 $\alpha$  水酸化酵素欠損症の一例. 第 94 回日本内分泌学会学術総会. 完全バーチャル開催, 4 月.
- 3) 菅沼由佳, 山城健二, 安藤まりな, 恩田美湖, 林 毅, 西村理明. (ポスター) 妊娠中に判明した中枢性甲状腺機能低下症から傍鞍部腫瘍を診断しえた一例. 第 94 回日本内分泌学会学術総会. 完全バーチャル開催, 4 月.
- 4) 的場圭一郎, 竹田裕介, 赤嶺友代, 永井洋介, 浮地里佳子, 関口賢介, 金澤 康, 横田太持, 宇都宮一典, 西村理明. 腎系球体 ROCK2 のエネルギー代謝異常を介した糖尿病腎症の進展機序. 第 64 回日本糖尿病学会年次学術集会. web 開催, 5 月.
- 5) 竹田裕介, 的場圭一郎, 浮地里佳子, 関口賢介, 永井洋介, 赤嶺友代, 金澤 康, 横田太持, 宇都宮一典, 西村理明. 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 64 回日本糖尿病学会年次学術集会. web 開催, 5 月.
- 6) 永井洋介, 的場圭一郎, 関口賢介, 浮地里佳子, 竹田裕介, 赤嶺友代, 金澤 康, 横田太持, 八子英司, 三五一憲, 川浪大治, 宇都宮一典, 西村理明. (口頭) ROCK1/AMPK axis による脂肪酸の利用障害を介した糖尿病腎症進展機構. 第 64 回日本糖尿病学会年次学術集会. 完全 WEB 開催, 5 月.
- 7) 関口賢介, 的場圭一郎, 浮地里佳子, 永井洋介, 竹

田裕介, 赤嶺友代, 金澤 康, 横田太持, 宇都宮一典, 西村理明. (口頭) 腎尿細管 ROCK2 の慢性腎臓病における病態意義の検討. 第 64 回日本糖尿病学会年次学術集会. 完全 WEB 開催, 5 月.

- 8) 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. (口頭) 推算糸球体濾過量 (eGFR) の変化に及ぼす影響因子 eGFR 60 以上の者と 60 未満の者での差異について. 第 64 回日本糖尿病学会年次学術集会. 完全 WEB 開催, 5 月.
- 9) 高橋 紘, 西村理明. 中学生における脂肪肝指数とインスリン抵抗性の経時的変化と関連性の検討. 第 64 回日本糖尿病学会年次学術集会. 完全 WEB 開催, 5 月.
- 10) 浮地里佳子, 高橋由香里, 杉村弥恵, 的場圭一郎, 西村理明, 加藤総夫. 社会的階層-血糖制御連関は食餌依存的である. 第 64 回日本糖尿病学会年次学術集会. 完全 WEB 開催, 5 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 (輸血部に出向中)	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 (外科学講座より出向中)	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：	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
講師：	林 和美	臨床腫瘍学，がん薬物療法
講師：	鈴木 一史	血液腫瘍学

#### 教育・研究概要

腫瘍・血液内科では、良性血液疾患、造血器悪性腫瘍、固形がんを三つの柱として診療を行っている。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。卒後研修医・レジデントに対しては、医局会や学会で症例報告の機会を与え、プレゼンテーション能力を高めるように指導している。

#### 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 CS-17-Cseq, APL219R, RR-FLT3-AML220, CBF-AML220, APL220 などの臨床試験に参加している。このほか、bcl2 阻害薬である venetoclax の臨床薬理動態試験にも参加するなど unmet medical needs に答えられるような研究にも参加している。

##### 2. 急性リンパ性白血病 (ALL)

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

先の JALSG においては PhALL219 試験を主幹研究機関として研究主導している。

ALL は総じて小児 ALL 型と呼ばれる治療強度の強い治療法の成人 ALL への導入と、治療介入早期の微小残存病変消失を目指した戦略により成績の向上が示唆されており、これを検討する JALSG と JPLSG との共同研究 ALL B-19, ALL T-19 にも参加している。

#### II. 慢性骨髄性白血病 (CML) の臨床研究

CML は、9 番染色体と 22 番染色体の相互転座によって生じるフィラデルフィア染色体上で c-abl 遺伝子と bcr 遺伝子が融合し、BCR/ABL キメラ蛋白が産生される。BCR/ABL は強いチロシンキナーゼ活性によって増殖シグナルを促進し、これが CML 発症の主な原因と考えられている。CML に対する



初期治療は、特異的チロシンキナーゼ阻害薬のイマチニブ、ニロチニブ、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。しかし ELN の治療効果基準よりも、より早くより深い奏効が長期間にわたり維持できる症例では、チロシンキナーゼ阻害薬を中止できることが知られている。こうした薬剤中止の可能性を検討する臨床試験 JALSG CML-RESTOP 試験にも参加している。

### Ⅲ. 造血幹細胞移植の臨床研究

当院における造血幹細胞移植は、小児科が1982年に開始し、内科は1989年から行うようになった。近年当科での移植件数は年間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・免疫細胞療法学会認定の造血幹細胞移植認定医が中心となって、関東造血幹細胞移植共同研究グループや厚労科研造血幹細胞移植合同班会議に参加し、多施設臨床研究に積極的に取り組んでいる。現在進行中の多施設共同前方視的臨床試験は、KS-GCT1301（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）、liquid biopsy を血液がんに対しても応用した臨床試験である KS-GCT1702 (AML)、KSGCT1901 (ALL) などである。再発・難治 FLT3-ITD 陽性 AML に対するキ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 試験は産学共同研究で、当科が研究代表者を務め、real-world data の構築を目指している。

### 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。多発性骨髄腫は治療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. 膵・胆道がん

多施設共同研究として「膵臓癌化学療法における獲得耐性メカニズムの解明ー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ー」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 併用化学療法ー臨床第Ⅱ相試験ー」、「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。

#### 2. 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。

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療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ず存在し、治療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（Breast Cancer 2021; 28(5): 1051-61）。現在前向き観察研究が進行中である。

他施設共同研究は乳がん臨床試験グループであるJBCRG（Japan Breast Cancer Research Group）、西日本がん研究機構（WJOG）に参加している。現在「HER2陽性進行・再発乳癌におけるトラスツズマブ、ペルツズマブ、タキサン併用療法とトラスツズマブ、ペルツズマブ、エリブリン併用療法を比較検討する第Ⅲ相臨床研究（JBCRG-M06 EMERALD）」、「トリプルネガティブ乳癌患者に対するアテゾリズマブの前向き観察研究（JBCRG-C08 ATTRIBUTE）」、「JBCRG-ABCD project 進行・再発乳癌データベースプロジェクト」、「HER2陽性乳癌のT-DXd治療に対するオランザピン併用制吐療法の有効性を検討するプラセボコントロール二重盲検ランダム化第Ⅱ相比較試験（WJOG14320B ERICA）」を行っている。

### 3. 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バグの効果に関する検討」を行っている。

## Ⅶ. 緩和ケアの臨床研究

難治性がん性疼痛の薬物療法として強オピオイドであるメサドンが有効であるが、半減期が長く、個体差が大きいこと、また重篤な有害事象が見られることから、緩和ケア医においても使用法は確立されていない。緩和ケア診療部では、国立がん研究センター中央病院の緩和医療科の介入研究に参加し、がん疼痛治療におけるメサドン治療の実臨床における有効性、安全性および効果的な使用方法について検討する介入研究である「緩和ケア介入中のがん患者の難治性がん疼痛におけるメサドンの有効性・安全性に関する多機関共同前向き観察研究」を行う予定にしている。

### 「点検・評価・改善」

#### 1. 教育

卒後教育については、コース臨床医学Ⅰのユニット「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、クルズスにも時間を割き充実した内容になるように努めている。

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

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・免疫細胞療法学会の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・免疫細胞療法学会の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・免疫細胞療法学会のWGでは、全国の施設が日本造血・免疫細胞療法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。2021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) Akiyama N, Okamura T, Yoshida M, Kimura SI, Yano S, Yoshida I, Kusaba H, Takahashi K, Fujita H, Fukushima K, Iwasaki H, Tamura K, Saeki T, Takamatsu Y, Zenda S. A questionnaire survey on evaluation for penetration and compliance of the Japanese Guideline on Febrile Neutropenia among hematology-oncology physicians and surgeons. *Support Care Cancer* 2021; 29(11) : 6831-9.
- 2) Harada K, Kimura SI, Fuji S, Najima Y, Yakushijin K, Uchida N, Onizuka M, Ikegame K, Yano S, Shingai N, Matsuoka KI, Onishi Y, Sawa M, Takada S, Kawakita T, Fukuda T, Kanda J, Atsuta Y, Nakasone H. Prognostic factors in salvage transplantation for graft failure following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2021; 56(9) : 2183-93.
- 3) Hayashi K, Tamura M, Nagasaki E, Yoshii Y, Ishigaki T, Kazama T, Kamio M, Nogi H, Toriumi Y, Takeyama H, Yano S. A retrospective analysis of perioperative chemotherapy and coronavirus disease in patients with breast cancer. *Anticancer Res* 2021; 41(4) : 2193-5.
- 4) Hirabayashi S, Uozumi R, Kondo T, Arai Y, Kawata T, Uchida N, Marumo A, Ikegame K, Fukuda T, Eto T, Tanaka M, Wake A, Kanda J, Kimura T, Tabuchi K, Ichinohe T, Atsuta Y, Yanada M, Yano S. Personalized prediction of overall survival in patients with AML in non-complete remission undergoing allo-HCT. *Cancer Med* 2021; 10(13) : 4250-68.
- 5) Ito Y, Nishiwaki K, Matsuzawa H, Hattori D, Tanoue S, Suzuki K, Katori M, Hirooka S, Masuoka H, Yano S. A difficult case of angioimmunoblastic T-cell lymphoma with Epstein-Barr virus-negative large mononuclear atypical cells. *J Clin Exp Hematop* 2021; 61(4) : 224-6.
- 6) Nagasaki E, Kudo R, Tamura M, Hayashi K, Uwagawa T, Kijima Y, Nogi H, Takeyama H, Suzuki M, Nishikawa M, Yano S, Kobayashi T. Long-term outcomes of oligometastatic breast cancer patients treated with curative intent: an updated report. *Breast Cancer* 2021; 28(5) : 1051-61.
- 7) Nakasone H, Kako S, Tachibana T, Tanaka M, Onizuka M, Takahashi S, Yokota A, Fujiwara SI, Sakura T, Sakaida E, Fujisawa S, Yamazaki R, Gotoh M, Hagihara M, Aotsuka N, Tsukada N, Hatta Y, Shimizu H, Usuki K, Watanabe R, Mori T, Yano S, Kanamori H, Kanda Y. Novel indicators of transplant outcomes for PhALL: current molecular-relapse-free survival. *Transplant Cell Ther* 2021; 27(9) : 800.e1-8.
- 8) Suzuki K, Nishiwaki K, Nagao R, Katori M, Fukushima R, Hattori D, Masuoka H, Yano S. Clinical significance of the lymphocyte-to-monocyte ratio in multiple myeloma patients with negative minimal residual disease: a single-center retrospective analysis. *Int J Hematol* 2021; 114(5) : 599-607.
- 9) Yanada M, Konuma T, Yamasaki S, Harada K, Iwasaki M, Kobayashi A, Nishijima A, Tanaka M, Uchida N, Nakamae H, Fukuda T, Onizuka M, Ozawa Y, Sawa M, Katayama Y, Yoshioka S, Kimura T, Ichinohe T, Atsuta Y, Kanda J, Yano S. Allogeneic hematopoietic cell transplantation from alternative donors in acute myelogenous leukemia: a comparative analysis. *Transplant Cell Ther* 2021; 27(12) : 1005.e1-8.
- 10) Yanada M, Konuma T, Yamasaki S, Mizuno S, Hirabayashi S, Nishiwaki S, Uchida N, Doki N, Tanaka M, Ozawa Y, Sawa M, Eto T, Kawakita T, Ota S, Fukuda T, Onizuka M, Kimura T, Atsuta Y, Kako S, Yano S. The differential effect of disease status at allogeneic hematopoietic cell transplantation on outcomes in acute myeloid and lymphoblastic leukemia. *Ann Hematol* 2021; 100(12) : 3017-27.
- 11) Yanada M, Mizuno S, Yamasaki S, Harada K, Konuma T, Tamaki H, Shingai N, Uchida N, Ozawa Y, Tanaka M, Onizuka M, Sawa M, Nakamae H, Shiratori S, Matsuoka KI, Eto T, Kawakita T, Maruyama Y,

- Ichinohe T, Kanda Y, Atsuta Y, Aoki J, Yano S. Difference in outcomes following allogeneic hematopoietic cell transplantation for patients with acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes. *Leuk Lymphoma* 2021 ; 62(14) : 3411-9.
- 12) Yanada M, Ota S, Mukae J, Nara M, Kako S, Nishikawa A, Uchida N, Sawa M, Nakano N, Onizuka M, Kanda Y, Ichinohe T, Atsuta Y, Yano S. Autologous hematopoietic cell transplantation during second or subsequent complete remission of acute promyelocytic leukemia : a prognostic factor analysis. *Bone Marrow Transplant* 2022 ; 57(1) : 78-82.
- 13) Saito T, Hatta Y, Hayakawa F, Takahashi T, Hagi-hara M, Iida H, Minauchi K, Yamazaki E, Sugiura I, Murayama T, Sakura T, Mori N, Imai K, Yahagi Y, Atsuta Y, Saito AM, Hirakawa A, Kiyoi H, Matsumura I, Miyazaki Y, Japan Adult Leukemia Study Group. Combination of clofarabine, etoposide, and cyclophosphamide in adult relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia : a phase 1/2 dose-escalation study by the Japan Adult Leukemia Study Group. *Int J Hematol* 2021 ; 113(3) : 395-403.
- 14) Hosaka Y, Horino T, Hoshina T, Sawaki K, Sakamoto Y, Miyajima M, Lee K, Nakaharai K, Nakazawa Y, Ogawa K, Amano K, Murakami H, Mitsumura H, Saito T, Iguchi Y, Yoshida M. Predictive factors for the diagnosis of coronavirus disease 2019. *Jikeikai Med J* 2021 ; 68(1) : 1-7.
- 15) Tachibana T, Kanda J, Ishizaki T, Najima Y, Tanaka M, Doki N, Fujiwara SI, Kimura SI, Onizuka M, Takahashi S, Saito T, Mori T, Fujisawa S, Sakaida E, Miyazaki T, Aotsuka N, Gotoh M, Watanabe R, Shono K, Usuki K, Tsukada N, Kanamori H, Kanda Y, Okamoto S, Kanto Study Group for Cell Therapy (KSGCT). Clinical Benefits of preconditioning intervention in patients with relapsed or refractory acute myelogenous leukemia who underwent allogeneic hematopoietic cell transplantation : a Kanto Study of Group for Cell Therapy Multicenter Analysis. *Transplant Cell Ther* 2021 ; 27(1) : 70.e1-8.
- 16) Tachibana T, Kanda J, Ishizaki T, Najima Y, Tanaka M, Doki N, Fujiwara SI, Kimura SI, Onizuka M, Takahashi S, Saito T, Mori T, Fujisawa S, Sakaida E, Miyazaki T, Aotsuka N, Gotoh M, Watanabe R, Shono K, Kanamori H, Kanda Y, Okamoto S, Kanto Study Group for Cell Therapy (KSGCT). Pre-conditioning intervention in patients with relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia who underwent allogeneic hematopoietic cell transplantation : a KSGCT multicenter retrospective analysis. *Ann Hematol* 2021 ; 100(11) : 2763-71.
- 17) Yasuda T, Sanada M, Kawazu M, Kojima S, Tsuzuki S, Ueno H, Iwamoto E, Iijima-Yamashita Y, Yamada T, Kanamori T, Nishimura R, Kuwatsuka Y, Takada S, Tanaka M, Ota S, Dobashi N, Yamazaki E, Hirose A, Murayama T, Sumi M, Sato S, Tange N, Nakamura Y, Katsuoka Y, Sakaida E, Kawamata T, Iida H, Shiraiishi Y, Nannya Y, Ogawa S, Taniwaki M, Asou N, Hatta Y, Kiyoi H, Matsumura I, Horibe K, Mano H, Naoe T, Miyazaki Y, Hayakawa F. Two novel high-risk adult B-cell acute lymphoblastic leukemia subtypes with high expression of CDX2 and IDH1/2 mutations. *Blood Adv* 2022 ; 139(12) : 1850-62.
- 18) Sugiura I, Doki N, Hata T, Cho R, Ito T, Suehiro Y, Tanaka M, Kako S, Matsuda M, Yokoyama H, Ishikawa Y, Taniguchi Y, Hagihara M, Ozawa Y, Ueda Y, Hirano D, Sakura T, Tsuji M, Kamae T, Fujita H, Hiramoto N, Onoda M, Fujisawa S, Hatta Y, Dobashi N, Nishiwaki S, Atsuta Y, Kobayashi Y, Hayakawa F, Ohtake S, Naoe T, Miyazaki Y. Dasatinib-based 2-step induction for adults with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood Adv* 2022 ; 6(2) : 624-36.
- 19) Yamauchi T, Yoshida C, Usuki K, Takada S, Matsumura I, Dobashi N, Miyazaki Y, Miyamoto T, Iida H, Asou N, Kuroda J, Ichikawa S, Komatsu N, Mendes W, Honda H, Okubo S, Kurokawa M, Jiang Q, Wei A, Ishizawa K. Venetoclax plus low-dose cytarabine in Japanese patients with untreated acute myeloid leukaemia ineligible for intensive chemotherapy. *Jpn J Clin Oncol* 2021 ; 51(9) : 1372-82.
- 20) Harada K, Mizuno S, Yano S, Takami A, Ishii H, Ikegame K, Najima Y, Kako S, Ashida T, Shiratori S, Ota S, Onizuka M, Fukushima K, Fukuda T, Ichinohe T, Atsuta Y, Yanada M. Donor lymphocyte infusion after haploidentical hematopoietic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia. *Ann Hematol*. 2022 ; 101(3) : 643-53.
- 21) Taniai T, Shirai Y, Shimada Y, Hamura R, Yanagaki M, Takada N, Horiuchi T, Haruki K, Furukawa K, Uwagawa T, Tsuboi K, Okamoto Y, Shimada S, Tanaka S, Ohashi T, Ikegami T. Inhibition of acid ceramidase elicits mitochondrial dysfunction and oxidative stress in pancreatic cancer cells. *Cancer Sci* 2021 ; 112(11) : 4570-9.
- 22) Takada N, Sugano H, Shirai Y, Saito N, Hamura R, Taniai T, Uwagawa T, Yanaga K, Ikegami T, Ohashi



- T, Eto K, Nafamostat mesilate, a nuclear factor kappa B inhibitor, enhances the antitumor action of radiotherapy on gallbladder cancer cells. *PLoS One* 2021; 16(9): e0257019.
- 23) Tsunematsu M, Onda S, Yanagaki M, Okui N, Uwagawa T, Yasuda J, Furukawa K, Haruki K, Gochō T, Toyama Y, Ikegami T. How to perform curative laparoscopic hepatectomy for intraoperatively unidentified hepatocellular carcinoma. *Anticancer Res* 2021; 41(9): 4411-6.
- 24) Ito Y, Maeshima AM, Hatta S, Saito Y, Fujino T, Makita S, Fukuhara S, Munakata W, Taniguchi H, Suzuki T, Maruyama D, Sone M, Izutsu K. Use of core-needle biopsy for the diagnosis of malignant lymphomas in clinical practice. *Acta Haematol* 2021; 144(6): 641-8.
- 25) Suzuki T, Maruyama D, Miyagi-Maeshima A, Nomoto J, Tajima K, Ito Y, Hatta S, Yuda S, Makita S, Fukuhara S, Munakata W, Suzuki T, Taniguchi H, Izutsu K, Kobayashi Y, Tobinai K. Clinicopathological analysis of primary refractory diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone chemimmunotherapy. *Cancer Med* 2021; 10(15): 5101-9.
- 26) 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.
- 27) 中込早苗, 中澤佑介, 影山 明, 原田 大, 鈴木二郎, 永崎栄次郎, 川久保孝. Olaparib 投与に伴う悪心に及ぼす影響因子の解明. *癌と化療* 2021; 48(6): 805-9.
- 28) Shimazu Y, Mizuno S, Fuchida SI, Suzuki K, Tsukada N, Hanagaishi A, Itagaki M, Kataoka K, Kako S, Sakaida E, Yoshioka S, Iida S, Doki N, Oyake T, Ichinohe T, Kanda Y, Astuta Y, Takamatsu H, working group of the Japan Society for Transplantation, Cellular Therapy. Improved survival of multiple myeloma patients treated with autologous transplantation in the modern era of new medicine. *Cancer Sci* 2021; 112(12): 5034-45.
- 29) Suzuki K, Nishiwaki K, Nagao R, Katori M, Fukushima R, Hattori D, Masuoka H, Yano S. Clinical significance of the lymphocyte-to-monocyte ratio in multiple myeloma patients with negative minimal residual disease: a single-center retrospective analysis. *Int J Hematol* 2021; 114(5): 599-607.
- 30) Ozaki S, Handa H, Koiso H, Saitoh T, Sunami K, Ishida T, Suzuki K, Narita T, Iida S, Nakamura Y, Suzuki K, Nishimura N, Murakami H, Shimizu K. Propensity-score matched analysis of the efficacy of maintenance/continuous therapy in newly diagnosed patients with multiple myeloma: a multicenter retrospective collaborative study of the Japanese Society of Myeloma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2022; 148(1): 191-203.
- 31) Maeshima AM, Taniguchi H, Hori Y, Ida H, Hosoba R, Makita S, Fukuhara S, Munakata W, Suzuki T, Maruyama D, Izutsu K. Diagnostic utility and prognostic significance of the Ki-67 labeling index in diffuse large B-cell lymphoma transformed from follicular lymphoma: a study of 76 patients. *Pathol Int* 2021; 71(10): 674-81.
- 32) Fujino T, Maruyama D, Maeshima AM, Saito Y, Ida H, Hosoba R, Yuda S, Makita S, Fukuhara S, Munakata W, Suzuki T, Kuroda J, Izutsu K. The outcome of watchful waiting in patients with previously treated follicular lymphoma. *Cancer Med* 2022; 11(10): 2106-16. Epub 2022 Feb 7.

## II. 総説

- 1) 川島雅晴, 土橋史明. CMLにおけるニロチニブ治療後の無治療寛解 ENESTfreedom 5年フォローアップデータ. *血液内科* 2022; 84(2): 259-65.
- 2) 郡司匡弘. Hematologic Malignancies/Pediatric Malignancies 血液・リンパ系腫瘍 造血器腫瘍領域における Onco-Cardiology の最前線 悪性リンパ腫と心血管合併症. *癌と化療* 2021; 48(5): 660-4.
- 3) 田上 晋. 【造血器腫瘍に対する分子標的薬の耐性機序】急性リンパ芽球性白血病における blinatumomab の耐性機序. *血液内科* 2021; 83(4): 498-505.
- 4) 伊藤勇太, 鈴木一史, 矢野慎吾. 【造血器腫瘍に対する分子標的薬の耐性機序】多発性骨髄腫における抗 CD38 抗体の耐性機序. *血液内科* 2021; 83(4): 506-12.
- 5) 伊藤勇太, 丸山 大, 矢野慎吾. B細胞リンパ腫治療における EZH2 阻害薬の可能性. *血液内科* 2021; 82(6): 876-80.
- 6) Kawashima M, Higuchi H, Kotani A. Significance of trogocytosis and exosome-mediated transport in establishing and maintaining the tumor microenvironment in lymphoid malignancies. *J Clin Exp Hematop* 2021; 61(4): 192-201.
- 7) 齋藤 健. 【造血器腫瘍に対する造血幹細胞移植の位置づけ】急性リンパ芽球性白血病における造血幹細胞移植の位置づけと適切な移植方法. *血液内科* 2022; 84(2): 192-8.

- 8) Suzuki K, Nishiwaki K, Yano S. Treatment strategy for multiple myeloma to improve immunological environment and maintain MRD negativity. *Cancers (Basel)* 2021; 13(19): 4867.
- 9) 矢野真吾. Hematologic Malignancies/Pediatric Malignancies 血液・リンパ系腫瘍 造血器腫瘍領域における Onco-Cardiology の最前線 総括. 癌と治療 2021; 48(5): 649-50.
- 10) 川島雅晴, 土橋史明. CML におけるニロチニブ治療後の無治療寛解 ENESTfreedom 5年フォローアップデータ. *血液内科* 2022; 84(2): 259-65.
- III. 症例報告**
- 1) Ishii H, Yokoyama H, Katsube A, Gunji T, Saito T, Yano S. Severe graft-versus-host disease of lower intestinal tract after pomalidomide for a plasma cell leukemia following bone marrow transplantation. *Blood Cell Ther* 2021; 4(3): 88-91.
- 2) Ito Y, Nishiwaki K, Matsuzawa H, Hattori D, Tanoue S, Suzuki K, Katori M, Hirooka S, Masuoka H, Yano S. A difficult case of angioimmunoblastic T-cell lymphoma with Epstein-Barr virus-negative large mononuclear atypical cells. *J Clin Exp Hematop* 2021; 61(4): 224-6.
- IV. 著書**
- 1) 矢野真吾, 石井敬人. 第Ⅱ部：各種悪性疾患の診断と治療の基本原則 第14章：白血病. *日本がん治療認定医機構教育委員会編. がん治療認定医教育セミナーテキスト*. 第15版. 東京：2021. p.214-20.
- 2) 矢野真吾. 第3章：展望 3. 本邦のキャスルマン病の診療体制. *吉崎和幸, 川上 純編. キャスルマン病, TAFRO 症候群*. 大阪：フジメディカル出版, 2022. p.221-5.
- VIII. その他**
- 1) 上田響子, 田村美宝, 北村俊平, 八反丸善康, 倉田二郎, 矢野真吾, 塩田祐子. (ポスター) 仙骨破壊を伴う転移病変の疼痛管理に難渋した子宮頸がんの一例. 第26回日本緩和医療学会学術集会. 横浜, 6月. (ハイブリッド開催)
- 2) 郡司匡弘. (シンポジウム2：がん治療における心血管障害の対応) 腫瘍内科医が知っておくべきがん薬物療法中に発症する心機能障害をとらえる検査の使い方は? 第4回日本腫瘍循環器学会. WEB開催, 10月.
- 3) Yokoyama H, Saito T, Ishii H, Nakano A, Ishii S, Tanoue S, Hosoba R, Hattori D, Momoki M, Kamitani I, Katsube A, Kamiyama Y, Gunji T, Mochizuki Y, Shiota Y, Shimada T, Yano S. (Oral) Cytogenetic clonal heterogeneity as a poor prognostic indicator in acute myeloid leukemia. 第83回日本血液学会学術集会. 完全 Web 開催. 9月.
- 4) Hirano K, Kamiyama Y, Shiota Y, Ohba R, Kawashima M, Tsukamoto K, Usui N, Dobashi N, Yano S. (Oral) Causes of non-relapse mortality for DLBCL patients maintaining first complete response. 第83回日本血液学会学術集会. 完全 Web 開催. 9月.
- 5) Ishii H, Yokoyama H, Hattori D, Katsube A, Gunji T, Nakano A, Ishii A, Tanoue S, Momomoki M, Mochizuki Y, Saito K, Shimada T, Yano S. (Oral) Long-term outcome of the BU/CY/TBI conditioning regimen for AML/MDS with not achieving remission. 第83回日本血液学会学術集会. 完全 Web 開催. 9月.
- 6) 仲野 彩, 勝部敦史, 郡司匡弘, 望月泰孝, 桃木真美子, 田上 晋, 石井彰子, 石井敬人, 横山洋紀, 齋藤 健, 島田 貴, 矢野真吾. (口頭) 単施設における secondary CNS lymphoma の発症に関する後方視的検索. 第83回日本血液学会学術集会. 完全 Web 開催. 9月.
- 7) 川島雅晴, 神山祐太郎, 塩田祐子, 大場理恵, 平野慧, 塚本公瑠美, 薄井紀子, 土橋史明, 矢野真吾. (口頭) 初期治療終了後2年以後の定期的な画像検査が果たす役割. 第83回日本血液学会学術集会. 完全 Web 開催. 9月.
- 8) 鈴木一史, 西脇嘉一, 長尾 陸, 香取美津治, 福島僚子, 服部大樹, 増岡秀一, 矢野真吾. (口頭) MRD 陰性多発性骨髄腫患者における継続治療の臨床的意義. 第83回日本血液学会学術集会. 完全 Web 開催. 9月.
- 9) Hayashi K, Tamura M, Nagasaki E, Uwagawa T, Nogi H, Yano S. (Poster) A Retrospective analysis of perioperative chemotherapy and coronavirus disease. 第19回日本臨床腫瘍学会学術集会. 京都, 2月. (ハイブリッド開催)
- 10) 永崎栄次郎, 田村美宝, 林 和美, 宇和川匡, 矢野真吾. (ポスター) ドセタキセル 75mg/m<sup>2</sup> における G-CSF1 次予防投与の意義. 第19回日本臨床腫瘍学会学術集会. 京都, 2月. (ハイブリッド開催)

## 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，間質性肺炎，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体制と研修システムである。呼吸器疾患は、高齢者が多く、直接生死に関わるコモンでかつ重篤な疾患が多い。気管支鏡、胸腔ドレナージ、人工呼吸器など体得すべき専門的技術も多い。内科学と呼吸器学全般を習得することはもちろんであるが、腫瘍、免疫、生理、生化、分子生物など基礎医学を学び、肺癌、アレルギー、COPD、間質性肺炎、感染症など、いずれか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し、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3時間以上をかけて行い、症例プレゼンテーションは、主に学生と研修医が行い、厳しく質の高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時間を作り、自己研鑽による成長を促している。回診、呼吸器内視鏡カンファレンス、放射線科、呼吸器外科共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では、呼吸器外科や病理、放射線科など呼吸器に関する科が一堂に会して行方。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である。

#### 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、加齢とも関連するが、リソソーム機能障害を惹起し、その結果オートファジー機能も低下させる。リソソームの膜透過性亢進は、リソソーム障害の指標であり、garectin-3とTRIM16は、リソソーム障害を認知し、リソファジーによる障害リソソームの分解を誘導する。COPDの気道上皮細胞はリポフスチン、凝集体、garectin-3が蓄積し、TRIM16発言は低下しており、リソソームの蓄積が

認められる。その結果、気道上皮細胞には細胞老化が誘導され、COPD 病態の進行に關与する。

## 2) 特発性性肺線維症 (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 $\beta$ , Fas などの pro-apoptotic な刺激により、アポトーシスに陥る一方で、アポトーシス抵抗性の上皮細胞が、増殖、遊走し、cuboidal metaplasia や、bronchiolization など異常な再生上皮となり、細胞老化が誘導されながら、構造改変した気腔の内面を覆っていることをこれまで証明してきた。

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。TGF- $\beta$  と WNT は、肺上皮細胞の繰り返す損傷とその治癒過程において重要な役割を果たしている。我々は、正常な上皮細胞由来の細胞外小胞が、WNT シグナルを抑制することを介して、TGF- $\beta$  による線維芽細胞の増殖と筋線維芽細胞分化、および上皮細胞の細胞老化を、抑制することを明らかにした。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、加齢性肺炎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生物学的製剤変更による治療効果の検討

重症気管支喘息に対する生物学的製剤投与例の変更による治療効果を明らかにすることを目的とした。2009 年 7 月から 2020 年 12 月までに当院で生物学的製剤を変更した 97 症例について、後方視的検討を行った。34 例に薬剤変更を行っていたが、11 例は変更により改善が認められた。

### (2) 肺 MAC (*Mycobacterium avium* complex) 症の予後に対する肺気腫の影響

COPD は、肺 MAC 症の主な併存症の一つである。

肺気腫は、アスペルギルス症のリスクファクターであり、予後不良と関連することが知られている。われわれは、当院における肺 MAC 症 203 例において、肺気腫が併存する症例においては、有意に慢性肺アスペルギルスの合併が多く、肺 MAC 症の予後も不良であることを明らかにした。

### (3) 細胞外小胞内蛋白 COPB2 による COVID-19 感染の重症化予測

COVID-19 感染による臨床経過は、軽症から死に至る重症まで様々である。我々は、入院時には軽症であった患者の血液中のエクソソームを抽出し、その中の蛋白 COPB2 が多く発現している患者では、その後の経過中も重症化しにくいことを明らかにした。

### (4) 乾癬患者における抗 IL-17/23 抗体による間質性肺炎の特徴

抗 IL-17/23 抗体を投与された乾癬患者 603 名において、6 例が間質性肺炎を発症した。高齢者、KL-6 高値、併存する間質性肺炎が、抗体による間質性肺炎発症のリスク因子であった。

## 「点検・評価・改善」

### 1. 教育

卒前教育については、e-ラーニング講義内に、卒業試験や国家試験に必要な不可欠な知識を盛り込むように内容を充実させている。学生、研修医、レジデント、スタッフ一体となった新入院・退院患者症例のカンファレンスでは、患者のプレゼンテーションを若手医師が行い、スタッフによる質疑を重ねることによって臨床力の研鑽に努めている。学生も一人につき一人の患者を担当し、毎週のカンファレンス時にプレゼンテーションを行っている。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は、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。昨年コロナによって合同のカンファレンスは中止しているが、その分を補うために、毎週のカンファレンスに時間をかけている。

著名な講演者を迎えての講演会、Up to Date の抄読会、毎週水曜夕方に行うリサーチカンファレンスによって、臨床、研究面での最先端の知識を学ぶよう指導している。第三病院、柏病院、葛飾医療センターにおいても同様の目的で、回診、カンファレンス、抄読会を行っている。また、貴重な症例は、日本内科学会、日本呼吸器学会において症例発表や



誌上発表を行っている。毎年確実に学会発表や誌上発表数は増加している。予定していた講演会はすべて Web 配信ではあるが、パワーポイントによる講演内容は、Web 配信の方がむしろはっきりとスライドが見えることで理解しやすいと思われる。対面での質疑応答は困難ではあるが、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。そのためか、これまでよりも参加者が増加した。今後とも研究会や講演会は、Web あるいはハイブリッドで行うことを優先的に考えている。

## 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、着実に発表の論文文化が増加している。

### 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) [Araya J](#), [Saito N](#), [Hosaka Y](#), [Ichikawa A](#), [Kadota T](#), [Fujita Y](#), [Minagawa S](#), [Hara H](#), [Fujimoto S](#), [Kawamoto H](#), [Watanabe N](#), [Ito A](#), [Okuda K](#), [Miyagawa H](#), [Watanabe J](#), [Takekoshi D](#), [Utsumi H](#), [Yoshida M](#), [Hashimoto M](#), [Wakui H](#), [Ito S](#), [Numata T](#), [Mori S](#), [Matsudaira H](#), [Hirano J](#), [Ohtsuka T](#), [Nakayama K](#), [Kuвано K](#). Impaired TRIM16-mediated lysophagy in chronic obstructive pulmonary disease pathogenesis. *J Immunol* 2021; 207(1): 65-76.
- 2) [Hara H](#), [Miyagawa H](#), [Araya J](#), [Minagawa S](#), [Numata T](#), [Umezawa Y](#), [Asahina A](#), [Nakagawa H](#), [Kuвано K](#). Effect of anti-interleukin-17 biologics on Krebs von den Lungen-6 level in patients with psoriasis. *J Dermatol* 2021; 48(6): 886-93.
- 3) [Hara H](#), [Okuda K](#), [Araya J](#), [Utsumi H](#), [Takekoshi D](#), [Ito S](#), [Wakui H](#), [Minagawa S](#), [Numata T](#), [Kuвано K](#). Possible relationship between esophageal dilatation and severity of M. abscessus pulmonary disease. *PLoS One* 2021; 16(12): e0261866.
- 4) [Numata T](#), [Araya J](#), [Miyagawa H](#), [Okuda K](#), [Fujita Y](#), [Utsumi H](#), [Takekoshi D](#), [Hashimoto M](#), [Minagawa S](#), [Ishikawa T](#), [Hara H](#), [Kuвано K](#). Effectiveness of switching biologics for severe asthma patients in Japan: a single-center retrospective study. *J Asthma Allergy* 2021; 14: 609-18.
- 5) [Takasaka N](#), [Hosaka Y](#), [Fukuda T](#), [Shinfuku K](#), [Chida K](#), [Shibata S](#), [Kojima A](#), [Hasegawa T](#), [Yamada M](#), [Yamanaka Y](#), [Seki A](#), [Seki Y](#), [Ishikawa T](#), [Kuвано K](#). Impact of emphysema on the prognosis of *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease. *Respir Med* 2022; 192: 106738.
- 6) [Kazuyori T](#), [Sato A](#), [Morimoto Y](#), [Kuвано K](#). Analysis of SARS-CoV-2 PCR and chest CT findings at a single facility in Tokyo (Machida Municipal Hospital). *Pulm Med* 2021; 2021: 6680232.
- 7) [Tone K](#), [Stappers MHT](#), [Hatinguais R](#), [Dambuza IM](#), [Salazar F](#), [Wallace C](#), [Yuecel R](#), [Morvay PL](#), [Kuвано K](#), [Willment JA](#), [Brown GD](#). MelLec exacerbates the pathogenesis of *Aspergillus fumigatus*-induced allergic inflammation in mice. *Front Immunol* 2021; 12: 675702.
- 8) [Fujita Y](#), [Hoshina T](#), [Matsuzaki J](#), [Yoshioka Y](#), [Kadota T](#), [Hosaka Y](#), [Fujimoto S](#), [Kawamoto H](#), [Watanabe N](#), [Sawaki K](#), [Sakamoto Y](#), [Miyajima M](#), [Lee K](#), [Nakaharai K](#), [Horino T](#), [Nakagawa R](#), [Araya J](#), [Miyaoto M](#), [Yoshida M](#), [Kuвано K](#), [Ochiya T](#). Early prediction of COVID-19 severity using extracellular vesicle COPB2. *J Extracell Vesicles* 2021; 10(8): e12092.
- 9) [Yoshida M](#), [Worlock KB](#), [Huang N](#), [Lindeboom RGH](#), [Butler CR](#), [Kumasaka N](#), [Dominguez Conde C](#), [Mamanova L](#), [Bolt L](#), [Richardson L](#), [Polanski K](#), [Madisson E](#), [Barnes JL](#), [Allen-Hyttinen J](#), [Kilich E](#), [Jones BC](#), [de Wilton A](#), [Wilbrey-Clark A](#), [Sungnak W](#), [Pett JP](#), [Weller J](#), [Prigmore E](#), [Yung H](#), [Mehta P](#), [Saleh A](#), [Saigal A](#), [Chu V](#), [Cohen JM](#), [Cane C](#), [Iordanidou A](#), [Shibuya S](#), [Reuschl AK](#), [Herczeg IT](#), [Argento AC](#), [Wunderink RG](#), [Smith SB](#), [Poor TA](#), [Gao CA](#), [Dematte JE](#); NU SCRIPT Study Investigators, [Reynolds G](#), [Haniffa M](#), [Bowyer GS](#), [Coates M](#), [Clatworthy](#)

- MR, Calero-Nieto FJ, Göttgens B, O'Callaghan C, Sebire NJ, Jolly C, De Coppi P, Smith CM, Misharin AV, Janes SM, Teichmann SA, Nikolić MZ, Meyer KB. Local and systemic responses to SARS-CoV-2 infection in children and adults. *Nature* 2022; 602(7896) : 321-7.
- 10) 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- $\beta$ -WNT crosstalk. *J Extracell Vesicles* 2021; 10(10) : e12124.
- 11) Hosoda C, Ishiguro T, Uozumi R, Ueda M, Takata N, Takayanagi N. Characteristics of pulmonary cryptococcosis in patients with rheumatoid arthritis. *BMJ Open Respir Res* 2021; 8(1) : e000805.
- 12) Hosaka Y, Araya J, Fujita Y, Kuwano K. Role of chaperone-mediated autophagy in the pathophysiology including pulmonary disorders. *Inflamm Regen* 2021; 41(1) : 29.
- 13) Yamakawa H, Sato S, Nakamura T, Nishizawa T, Kawabe R, Oba T, Horikoshi M, Akasaka K, Amano M, Kuwano K, Sasaki H, Matsushima H. Prognostic value of radiological findings indeterminate for UIP pattern and anterior upper lobe honeycomb-like lesion in chronic fibrosing interstitial lung disease associated with MPO-ANCA. *BMC Pulm Med* 2021; 21(1) : 346.
- 14) Yamakawa H, Tsukahara Y, Sato S, Ohta H, Kida G, Nakamura T, Nishizawa T, Kawabe R, Oba T, Akasaka K, Amano M, Kuwano K, Sasaki H, Takemura T, Matsushima H. Impact of progressive fibrosing interstitial lung disease (ILD) in ILD patients complicated with secondary spontaneous pneumothorax. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2022; 38(4) : e2021042.
- 15) Kawano Y, Obana M, Nagata M, Mano Y, Katsuyama M, Yamamoto Y, Maeda-Minami A, Negishi K, Takagi M, Shimada S, Aoyama T. The antiplatelet effect of mirtazapine is mediated by co-blocking 5-HT<sub>2A</sub> and  $\alpha$ <sub>2</sub>-adrenergic receptors on platelets: An in vitro human plasma-based study. *Eur J Pharmacol* 2022; 917 : 174640.
- 16) Hisata S, Bando M, Homma S, Kataoka K, Ogura T, Izumi S, Sakamoto S, Watanabe K, Saito Y, Shimizu Y, Kato M, Nishioka Y, Hara H, Waseda Y, Tanino Y, Yatera K, Hashimoto S, Mukae H, Inase N, Diffuse Lung Diseases Research Group of the Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan. Safety and tolerability of combination therapy with pirfenidone and nintedanib for idiopathic pulmonary fibrosis: a multicenter retrospective observational study in Japan. *Respir Investig* 2021; 59(6) : 819-26.
- 17) Seed RI, Kobayashi K, Ito S, Takasaka N, Cormier A, Jespersen JM, Publicover J, Trilok S, Combes AJ, Chew NW, Chapman J, Krummel MF, Lou J, Marks J, Cheng Y, Baron JL, Nishimura SL. A tumor-specific mechanism of T<sub>reg</sub> enrichment mediated by the integrin *av $\beta$ 8*. *Sci Immunol* 2021; 6(57) : eabf0558.
- 18) Okuma Y, Shimokawa M, Hashimoto K, Mizutani H, Wakui H, Murakami S, Atagi S, Minato K, Seike M, Ohe Y, Kubota K, Tokyo Cooperative Oncology Group. Uncommon *EGFR* mutations conducted with osimertinib in patients with NSCLC: a study protocol of phase 2 study (UNICORN/TCOG1901). *Future Oncol* 2022; 18(5) : 523-31.
- 19) Kumagai S, Koyama S, Itahashi K, Tanegashima T, Lin Y, Togashi Y, Kamada T, Irie T, Okumura G, Kono H, Ito D, Fujii R, Watanabe S, Sai A, Fukuoka S, Sugiyama E, Watanabe G, Owari T, Nishinakamura H, Sugiyama D, Maeda Y, Kawazoe A, Yukami H, Chida K, Ohara Y, Yoshida T, Shinno Y, Takeyasu Y, Shirasawa M, Nakama K, Aokage K, Suzuki J, Ishii G, Kuwata T, Sakamoto N, Kawazu M, Ueno T, Mori T, Yamazaki N, Tsuboi M, Yatabe Y, Kinoshita T, Doi T, Shitara K, Mano H, Nishikawa H. Lactic acid promotes PD-1 expression in regulatory T cells in highly glycolytic tumor microenvironments. *Cancer Cell* 2022; 40(2) : 201-18.
- 20) Stephenson E, Reynolds G, Botting RA, Calero-Nieto FJ, Morgan MD, Tuong ZK, Bach K, Sungnak W, Worlock KB, Yoshida M, Kumasaka N, Kania K, Engelbert J, Olabi B, Spegarova JS, Wilson NK, Mende N, Jardine L, Gardner LCS, Goh I, Horsfall D, McGrath J, Webb S, Mather MW, Lindeboom RG, Dann E, Huang N, Polanski K, Prigmore E, Gothe F, Scott J, Payne RP, Baker KF, Hanrath AT, Schim van der Loeff ICD, Barr AS, Sanchez-Gonzalez A, Bergamaschi L, Mescia F, Barnes JL, Kilich E, de Wilton A, Saigal A, Saleh A, Janes SM, Smith CM, Gopee N, Wilson C, Coupland P, Coxhead JM, Kiselev VY, van Dongen S, Bacardit J, King HW; Cambridge Institute of Therapeutic Immunology and Infectious Disease-National Institute of Health Research (CITI-ID-NIHR) COVID-19 BioResource Collaboration, Rostron AJ, Simpson AJ, Hambleton S, Laurenti E, Lyons PA, Meyer KB, Nikolić MZ, Duncan CJA, Smith KGC, Teichmann SA, Clatworthy MR, Marioni

- JC, Göttgens B, Haniffa M. Single-cell multi-omics analysis of the immune response in COVID-19. *Nat Med* 2021; 27(5) : 904-16.
- 21) Katano T, Sekine A, Ikeda S, Yamakawa H, Miumi T, Okabayashi H, Okuda R, Kitamura H, Baba T, Komatsu S, Hagiwara E, Ogura T. Predictive factors for the long-term use of pirfenidone in patients with fibrosing interstitial lung disease. *Respir Investig* 2021; 59(4) : 414-20.
- 22) Nakamura Y, Fukutomi Y, Sekiya K, Kajiwara K, Kawasaki Y, Fujita N, Nagayama K, Iwata M, Iwamoto K, Yano K, Hamada Y, Watai K, Ryu K, Hayashi H, Kamide Y, Taniguchi M. Low-dose mepolizumab is effective as an add-on therapy for treating long-lasting peripheral neuropathy in patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Mid Rheumatol* 2022; 32(2) : 387-95.
- 23) Nagayama K, Watai K, Sekiya K, Iwata M, Hashimoto Y, Nakamura Y, Miyake A, Ryu K, Hayashi H, Ohmatsu H, Kamide Y, Fukutomi Y, Taniguchi M. Association between the severity of chronic spontaneous urticaria and sleep-disordered breathing. *Allergol Int* 2022; 71(1) : 103-8.
- 24) Shimomura I, Watanabe N, Yamamoto T, Kumazaki M, Tada Y, Tatsumi K, Ochiya T, Yamamoto Y. Selective targeting of KRAS-driven tumorigenesis via unresolved ER stress. *JCI Insight* 2021; 6(7) : 137876.
- 25) Kanno T, Nakajima T, Yokoyama S, Asou H, Sasamoto S, Kamii Y, Hayashizaki K, Ouchi Y, Onodera T, Takahashi Y, Ikeda K, Hasegawa Y, Kinjo Y, Ohara O, Nakayama T, Endo Y. SCD2-mediated monounsaturated fatty acid metabolism regulates cGAS-STING-dependent type I IFN responses in CD4<sup>+</sup> T cells. *Commun Biol* 2021; 4(1) : 820.
- 26) Otoshi R, Hagiwara E, Kitayama T, Yamaya T, Higa K, Murohashi K, Sato Y, Tabata E, Shintani R, Okabayashi H, Ikeda S, Niwa T, Nakazawa A, Oda T, Okuda R, Sekine A, Kitamura H, Baba T, Komatsu S, Ogura T. Clinical characteristics of Japanese patients with moderate to severe COVID-19. *J Infect Chemother* 2021; 27(6) : 895-901.
- 27) Yamaya T, Hagiwara E, Baba T, Kitayama T, Murohashi K, Higa K, Sato Y, Otoshi R, Tabata E, Shintani R, Okabayashi H, Ikeda S, Niwa T, Nakazawa A, Oda T, Okuda R, Sekine A, Kitamura H, Komatsu S, Ogura T. Serum Krebs von den Lungen-6 levels are associated with mortality and severity in patients with coronavirus disease 2019. *Respir Investig* 2021; 59(5) : 596-601.
- 28) Takeda K, Suzuki J, Watanabe A, Arai T, Koikiwa T, Shinfuku K, Narumoto O, Kawashima M, Fukami T, Tamura A, Nagai H, Matsui H, Kamei K. High detection rate of azole-resistant *Aspergillus fumigatus* after treatment with azole antifungal drugs among patients with chronic pulmonary aspergillosis in a single hospital setting with low azole resistance. *Med Mycol* 2021; 59(4) : 327-34.

## II. 総説

- 1) Araya J, Kuwano K. Cellular senescence—an aging hallmark in chronic obstructive pulmonary disease pathogenesis. *Respir Investig* 2022; 60(1) : 33-44.
- 2) Yamakawa H, Ogura T, Kameda H, Kishaba T, Iwasawa T, Takemura T, Kuwano K. Decision-making strategy for the treatment of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease (RA-ILD). *J Clin Med* 2021; 10(17) : 3806.
- 3) Kadota T, Fujita Y, Araya J, Ochiya T, Kuwano K. Extracellular vesicle-mediated cellular crosstalk in lung repair, remodelling and regeneration. *Eur Respir Rev* 2022; 31(163) : 210106.
- 4) 門田 宰, 桑野和善. 特発性肺線維症におけるエクソソーム研究. *呼吸器内科* 2022; 41(2) : 185-90.
- 5) Kondoh Y, Makino S, Ogura T, Suda T, Tomioka H, Amano H, Anraku M, Enomoto N, Fujii T, Fujisawa T, Gono T, Harigai M, Ichiyasu H, Inoue Y, Johkoh T, Kameda H, Kataoka K, Katsumata Y, Kawaguchi Y, Kawakami A, Kitamura H, Kitamura N, Koga T, Kurasawa K, Nakamura Y, Nakashima R, Nishioka Y, Nishiyama O, Okamoto M, Sakai F, Sakamoto S, Sato S, Shimizu T, Takayanagi N, Takei R, Takemura T, Takeuchi T, Toyoda Y, Yamada H, Yamakawa H, Yamano Y, Yamasaki Y, Kuwana M; joint committee of Japanese Respiratory Society and Japan College of Rheumatology. 2020 guide for the diagnosis and treatment of interstitial lung disease associated with connective tissue disease. *Respir Investig* 2021; 59(6) : 709-40.
- 6) 桑野和善. 【どんな薬剤・合併症・病態・患者背景にも対応できる 周術期の薬の使い方パーフェクトガイド】(第5章) 病態に応じた周術期での注意点 慢性閉塞性肺疾患 (COPD). *薬事* 2021; 63(3) : 205-11.
- 7) 山川英晃. 【間質性肺炎 徹底討論! -鳥からは逃げられない過敏性肺炎, 放置してよいのか ILA】 膠原病合併間質性肺炎の治療. *呼吸器ジャーナル* 2021; 69(3) : 417-26.

- 8) 山川英晃. 【呼吸器症候群（第3版）－その他の呼吸器疾患を含めて－】胸膜疾患 特発性好酸球性胸水. 日臨 2021；別冊呼吸器症候群 I：366-8.
- 9) 桑名正隆, 山川英晃. 関節リウマチに伴う気道病変の評価と管理は？ 気道病変を初期から認識し, 今後起こりうる呼吸器合併症を予期しておくことが重要. 医事新報 2022；5105：54-5.
- 10) 吉田昌弘. 鉄依存性細胞死フェロトーシスの COPD 病態への関与. 都医雑誌 2021；74(6)：468-41.

### III. 症例報告

- 1) Tone K, Hirano Y, Kuwano K. Iliopsoas gravity abscess secondary to a tuberculous empyema. Int J Mycobacteriol 2021；10(3)：335-7.
- 2) Tone K, Tamura T, Hagiwara S, Kuwano K, Makimura K. Pulmonary coinfection due to *Mycobacterium abscessus* subsp. *massiliense* and *Cryptococcus neoformans* var. *grubii*. Jpn J Infect Dis 2021；74(6)：600-3.
- 3) 奥田慶太郎, 原 弘道, 川本浩徳, 竹越大輔, 内海裕文, 和久井大, 皆川俊介, 沼田尊功, 荒屋 潤, 桑野和善. *M. massiliense* 感染を合併した外因性リポイド肺炎の1例. 気管支学 2021；43(6)：595-601.
- 4) Suzuki Y, Takasaka N, Matsubayashi S, Kojima A, Shinfuku K, Hasegawa T, Yamada M, Fujisaki I, Seki A, Seki Y, Ishikawa T, Kuwano K. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in a patient with ankylosing spondylitis treated with adalimumab. Respirol Case Rep 2021；9(8)：e00805.
- 5) Chida K, Yamanaka Y, Sato A, Ito S, Takasaka N, Ishikawa T, Kuwano K. Solitary pulmonary nodule caused by pulmonary *Mycobacterium lentiflavum* infection. Respir Med Case Rep 2021；34：101510.
- 6) 北村佳奈, 宇田川友克, 志村英二, 櫻井結華, 高橋恵里沙, 伊藤三郎, 沼田尊功, 小島博己. 比較的少量のシスプラチン累積投与後に発症した耳鳴症状に対して各種聴覚検査による経過観察を行った1例. 耳鼻展望 2021；64(6)：331-8.
- 7) Miyamoto T, Tone K, Inaki S, Saito R, Maeda M, Nagano Y, Akutsu T, Furube A, Gochi M, Motohashi K, Koido S, Takagi M, Kuwano K. Pancreatic tuberculosis in an immunocompetent young female mimicking a malignant tumor: a case report and diagnostic radiological investigation. Clin Imaging 2022；81：114-7.
- 8) Sato S, Yamakawa H, Takemura T, Nakamura T, Oba T, Nishizawa T, Kawabe R, Akasaka K, Amano M, Matsushima H. Anti-PL-7 antibody-positive dermatomyositis with progressive interstitial pneumonia

complicated with tracheal ulcer. Respir Med Case Rep 2021；33：101449.

- 9) Matsumoto S, Suzuki M, Matsubayashi S, Tsukada A, Kusaba Y, Katsuno T, Iikura M, Izumi S, Takeda Y, Hojo M, Sugiyama H. Refractory hemoptysis caused by severe pulmonary vein stenosis after multiple catheter ablations. Intern Med 2021；60(20)：3279-84.

### IV. 著書

- 1) 内海裕文分担編集, 井上大輔編著. がん治療認定医試験・がん関連試験対策 腫瘍学問題集. 第9版. 東京：エムスリーエデュケーション, 2021.
- 2) Hernandez-Gonzalez F, Saito N, Agusti A, Sellares J, Faner R. Chapter 3: Lung aging and senescence in health and disease. In: Serrano M, Muñoz-Espín D, eds. Cellular Senescence in Disease. Academic Press, 2021.

### V. 研究費

- 1) 桑野和善. TFEB 活性化を介したオートファジーを標的とする IPF と COPD の治療法開発. 基盤研究(C). 2021～2023 年度.
- 2) 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.
- 3) 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.
- 4) 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.
- 5) 伊藤三郎. 特発性肺線維症における核膜恒常性破綻の関与について. 科学研究費助成事業・若手研究. 2021～2023 年度.
- 6) 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.
- 7) 戸根一哉. 真菌メラニンを認識する新規レクチン受容体 (MelLec) を介した喘息の病態解明. 科学研究費助成事業・若手研究. 2020～2022 年度.
- 8) 藤田 雄. COPD における新規 2 型肺胞上皮細胞サブグループを介した病態解明. 科学研究費助成事業・基盤研究(B). 2021～2023 年度.

### VII. 賞

- 1) Yoshida M. Outstanding Poster Award. Stem Cells, Cell Therapies, and Bioengineering in Lung Biology and Diseases. The local and systemic response to SARS-CoV-2 infection in children and adults. 2021



July.

- 2) 門田 宰. 第 61 回日本呼吸器学会学術講演会演題賞（学術部会賞）：優秀賞. 日本呼吸器学会. 気道上皮細胞由来エクソソームの ARDS に対する治療効果の検討. 2021 年 4 月.
- 3) 門田 宰. 慈恵医師会研究奨励賞. 慈恵医師会. 特発性肺線維症病態において繊維芽細胞由来エクソソームは肺上皮細胞老化を誘導する. 2021 年 6 月.
- 4) 渡邊直昭. 第 61 回日本呼吸器学会学術講演会演題賞（学術部会賞）：最優秀賞. 日本呼吸器学会. シングルセル RNA-seq 解析により明らかになった COPD 病態における上皮細胞の変容と異常免疫応答. 2021 年 4 月.
- 5) Watanabe N. The 25th Congress of the Asian Pacific Society of Respiriology APSR/JRS Young Investigator Award. Asian Pacific Society of Respiriology. Anomalous epithelial variations and ectopic inflammatory response in chronic obstructive pulmonary disease. 2021 Nov.

## VIII. その他

- 1) 荒屋 潤. (熊谷賞受賞講演) 細胞運命 (Cell Fate) 制御機構の解析による難治性呼吸器疾患の病態解明. 第 61 回日本呼吸器学会学術講演会. 東京, 4 月. (ハイブリッド形式) [日呼吸会誌 2021; 10(増刊): 171]
- 2) 原 弘道. (教育講演 10) 難治性呼吸器疾患における細胞老化 up-to-date. 第 61 回日本呼吸器学会学術講演会. 東京, 4 月. (ハイブリッド形式) [日呼吸会誌 2021; 10(増刊): 91]
- 3) 沼田尊功, 宮川英恵, 橋本典生, 皆川俊介, 石川威夫, 原 弘道, 荒屋 潤, 桑野和善. (ポスター) 当院における重症喘息に対する dupilumab 投与例の臨床的検討. 第 70 回日本アレルギー学会学術大会. 横浜, 10 月. (ハイブリッド形式) [アレルギー 2021; 70(6-7): 856]
- 4) Yoshida M. The local and systemic response to SARS-CoV-2 in children and adults. Stem Cells, Cell Therapies, and Bioengineering in Lung Biology and Diseases. Vermont, June.
- 5) 門田 宰, 藤田 雄, 川本浩徳, 藤本祥太, 渡邊直昭, 伊藤晶彦, 保坂悠介, 橋本典生, 竹越大輔, 伊藤三郎, 皆川俊介, 沼田尊功, 原 弘道, 荒屋 潤, 大塚 崇, 落谷孝広, 桑野和善. (学術講演会演題賞 (学術部会賞) 選考講演会) 気道上皮細胞由来エクソソームの ARDS に対する治療効果の検討. 第 61 回日本呼吸器学会学術講演会. 東京, 4 月. (ハイブリッド形式) [日呼吸会誌 2021; 10(増刊): 129]
- 6) 宮川英恵, 原 弘道, 荒屋 潤, 皆川俊介, 沼田尊功, 桑野和善. (口頭) 尋常性乾癬患者における抗 IL-17 抗体の KL-6 値, 間質性肺炎に及ぼす影響. 第 61 回日本呼吸器学会学術講演会. 東京, 4 月. (ハイブリッド形式) [日呼吸会誌 2021; 10(増刊): 171]
- 7) Saito N, Hernandez FI, Pietrocola F, Serrano M. Senescent human bronchial epithelial cells induce small airway fibrosis in mice. ERS (European Respiratory Society) International Congress. Virtual, Sept.
- 8) 渡邊直昭, 中山 淳, 藤田 雄, 藤本祥太, 川本浩徳, 伊藤晶彦, 門田 宰, 荒屋 潤, 山本雄介, 桑野和善. (学術講演会演題賞 (学術部会賞) 選考講演会) シングルセル RNA-seq 解析により明らかになった COPD 病態における上皮細胞の変容と異常免疫応答. 第 61 回日本呼吸器学会学術講演会. 東京, 4 月. (ハイブリッド形式) [日呼吸会誌 2021; 10(増刊): 127]
- 9) 保坂悠介, 荒屋 潤, 齋藤那由多, 市川晶博, 門田 宰, 藤田 雄, 橋本典生, 竹越大輔, 伊藤三郎, 皆川俊介, 原 弘道, 藤本祥太, 渡邊直昭, 川本浩徳, 伊藤晶彦, 沼田尊功, 森 彰平, 松平秀樹, 平野 純, 大塚 崇, 桑野和善. (口頭) TRIM16 依存性リソソームによる喫煙刺激誘導性細胞老化の制御. 第 61 回日本呼吸器学会学術講演会. 東京, 4 月. (ハイブリッド形式) [日呼吸会誌 2021; 10(増刊): 211]
- 10) 小林賢司, Nishimura SL. インテグリン  $\alpha v \beta 8$  を介した腫瘍特異的な制御性 T 細胞への分化誘導メカニズム. アスカコーポレーション企画翻訳, 編. Science Immunology: Japanese scientists in Science Immunology: サイエンス・イムノロジー誌に載った日本人研究者. Washington, D.C.: American Association for the Advancement of Science, 2022. p.6-7.

## 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：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
講師：関 正康	内科学，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) 本院において，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に生じた意識・行動変容について，質的研究を行っている。

#### 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，約10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。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教育指導を行った。

##### 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。本学の医学科・看護学科共修演習（臨床倫理）の企画立案および，柏看護専門学校及び大学院医学研究科看護学専攻，多診療科において，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。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。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。日本臨床倫理学会第8回年次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) 研究費による研究

- ・科学研究費助成事業・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)
- ・科学研究費助成事業・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）)
- ・科学研究費助成事業・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）)
- ・AMED・長寿科学研究開発事業、長寿・障害総合研究事業「高齢腎不全患者に対する腎代替

療法の開始／見合わせの意思決定プロセスと最適な緩和医療・ケアの構築」(研究代表者：柏原直樹（川崎医科大学教授）)

- ・生存科学研究所助成研究事業 研究助成：地域の医療・ケアにおける倫理支援の実践に関する研究「地域の医療・介護職の倫理的ジレンマを同定し、その対策を講じる」(研究代表者：三浦靖彦)

## 「点検・評価・改善」

### 1. 本院

#### 1) 教育

2015年度から4年次後半より臨床実習が開始する新カリキュラムとなった。定期的に少人数を受け入れ外来診療の現場における医療面接の実際、診断学・症候学的な見地から診療の実際を教育している。引き続き、クリニカルクラークシップに基づいた外来診療の実習をすすめていく。

#### 2) 研究

(1) 第138回成医会総会で家庭医療ブラッシュアッププログラムに関する質的研究の報告を行った。

### 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) 新型コロナウイルス感染症関連7演題、内分泌関連1演題、感染症関連2演題を日本内科学会関東甲信越支部会、日本感染症学会、成医会葛飾支部例会で発表を行った。

(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。今後炎症生疾患だけでなく、線維性筋痛症、悪液質などの病態に応用し検討することとした。

### 3. 第三病院

#### 1) 教育

他診療部では少ない診断のついていない疾患へのアプローチについての教育、患者の病態を考えた診療の教育が好評であった。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会った。

## 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15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。

AMEDは近日中にガイドラインが発行予定である。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) 三浦靖彦, コロナ禍における原因不明の発熱患者に半夏厚朴湯が著効を呈した4症例. 漢方と最新治療 2021; 30(4): 287-9.
- 2) Gohda T, Yanagisawa N, Murakoshi M, Ueda S, Nishizaki Y, Nojiri S, Ohashi Y, Ohno I, Shibagaki Y, Imai N, Imuro S, Kuwabara M, Hayakawa H, Kimura K, Hosoya T, Suzuki Y. Association between kidney function decline and baseline TNFR Levels or change ratio in TNFR by febuxostat chiefly in non-diabetic CKD patients with asymptomatic hyperuricemia. Front Med (Lausanne) 2021; 8: 634932.
- 3) 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.
- 4) Nishio S, Tsuchiya K, Nakatani S, Muto S, Mochizuki T, Kawano H, Hanaoka K, Hidaka S, Ichikawa D, Ishikawa E, Uchiyama K, Koshi-Ito E, Hayashi H, Makabe S, Ogata S, Mitobe M, Sekine A, Suwabe T, Kataoka H, Kai H, Kaneko Y, Kurashige M, Seta K, Shimazu K, Hama T, Miura K, Nakanishi K, Horie S, Furuichi K, Okada H, Narita I; Committee of Clinical Practical Guideline for Polycystic Kidney Disease 2020. A digest from evidence-based Clinical Practice Guideline for Polycystic Kidney Disease 2020. Clin Exp Nephrol 2021; 25(12): 1292-302.
- 5) Uchiyama K, Mochizuki T, Shimada Y, Nishio S, Kataoka H, Mitobe M, Tsuchiya K, Hanaoka K, Ubara Y, Suwabe T, Sekine A, Nutahara K, Tsuruya K, Ishimura E, Nakatani S, Sofue T, Tanaka S, Narita I, Maruyama S, Horie S, Muto S. Factors predicting decline in renal function and kidney volume growth in autosomal dominant polycystic kidney disease: a prospective cohort study (Japanese Polycystic Kidney Disease registry: J-PKD). Clin Exp Nephrol 2021; 25(9): 970-80.

### II. 総説

- 1) 三浦靖彦. 【COVID-19と腎臓病】【診断・治療】患者の意思決定支援と倫理的問題. 腎と透析 2022; 92(1): 210-4.
- 2) 三浦靖彦. 腎疾患のエンドオブライフケア 日本透析医学会のガイドラインを中心に、高齢者の透析を考える. 医療 2021; 75(5): 392-5.
- 3) 花岡一成. 嚢胞性疾患と遺伝カウンセリング. 腎臓内科 2021; 14(5): 753-7.
- 4) 三浦靖彦. 臨床倫理への取り組み：現場から 東京慈恵会医科大学附属柏病院における臨床倫理への取り組み 教職員教育および地域多職種・地域住民への教育・普及・連携. 医療 2021; 75(3): 238-40.
- 5) 三浦靖彦. 【意外と知られていない!? 自科の常識・他科の非常識】(第11章)腎臓 知っているようで知らない腎不全医療 透析の非導入・中止について. 内科 2021; 128(3): 753-7.
- 6) 三浦靖彦. 【透析の開始・継続・見合わせ】グループケアはどうあるべきか. 臨透析 2021; 37(4): 377-83.
- 7) 三浦靖彦, 濱口明彦. 【「命を終えたい」と患者が望んだとき】(Detail7)慢性腎疾患に対する緩和ケア 透析中止における緩和ケアの役割. 緩和ケア 2021; 31(3): 202-7.

### III. 症例報告

- 1) 藤井麻子, 香山洋介, 山下 諒, 堤 穰志, 新島 旭, 船木隆司, 山田崇之, 滝沢信一郎, 森 力, 芝田貴裕, 吉村道博. 抗マラリア作用薬の導入で新たな血栓イベントを抑制できた抗リン脂質抗体症候群合併全身性エリテマトーデスの若年女性例. 心臓 2021; 53(7): 692-8.

### V. 研究費

- 1) 三浦靖彦. 地域の医療・介護職の倫理的ジレンマを同定し、その対策を講じる. 生存科学研究所助成研究事業 研究助成：地域の医療・ケアにおける倫理支援の実践に関する研究. 2021年度.



Ⅷ. その他

- 1) 花岡一成. (腎泌尿器疾患に関する遺伝カウンセリングロールプレイ 第1部：前立腺癌におけるBRCA1/2遺伝学的検査と遺伝カウンセリング) 遺伝カウンセリングの概要と重要性. 第109回日本泌尿器科学会総会. 横浜, 12月. [日泌会総会 2021:109回:RP-01]
- 2) 三浦靖彦. (シンポジウム2：宇宙医学と神経眼科) 宇宙医学とは. 第59回日本神経眼科学会総会. ハイブリッド開催, 12月. [神経眼科 2021:38(増補1):46]
- 3) 筒井健介, 山崎泰範, 根本昌実. 実臨床に基づくCOVID-19の治療と病態の特徴. 第124回成医会葛飾支部例会. 東京, 6月. [慈恵医大誌 2021:136(4):87]
- 4) 三浦靖彦. (教育講演16：コロナ禍における倫理～現状と未来～) コロナ禍における研究倫理について. 第12回日本プライマリ・ケア連合学会学術大会. 完全WEB開催, 5月.
- 5) 三浦靖彦, 濱口明彦. (シンポジウム24：非がんの地域緩和ケアの実際) 慢性腎疾患の緩和ケアと地域連携の課題について. 第26回日本緩和医療学会学術大会. 横浜, 6月. (ハイブリッド開催) [Palliat Care Res 2021:16(Suppl.):S149]
- 6) 大庭好弘, 筒井健介, 吉川晃司. 明らかな刺咬歴やリンパ節腫脹を欠き, 高熱が持続し, 視神経網膜炎, 頸胸腰椎に多発脊椎炎を認めた猫ひっかき病の1例. 第95回日本感染症学会学術講演会/第69回日本化学療法学会総会合同学会. 東京, 4月. (ハイブリッド開催) [感染症誌 2021:95(臨増):323]
- 7) 古谷伸之, 羽田野貴裕, 平石千佳, 吉田 博, 三浦靖彦. 胸鎖関節 subluxation の診断と治療 検査異常がなく鎮痛治療無効な胸鎖関節痛へのアプローチ. 第12回日本プライマリ・ケア連合学会学術大会. 完全WEB開催, 5月.
- 8) 中村明徳, 浅野滉佑, 金子周平, 井村峻暢, 高根啓介, 山下 諒, 村瀬樹太郎, 泉 祐介, 花岡一成, 平本 淳. (奨励賞選考会(奨励賞候補演題)) バリシチニブが奏功した超高齢者 COVID-19 の一例. 第73回日本老年医学会関東甲信越地方会. 東京, 11月. (ハイブリッド開催)
- 9) 山下 諒, 泉 祐介. サルコイドーシスの経過中に発症した播種性非結核性抗酸菌症の一例. 第65回日本リウマチ学会総会・学術集会. WEB開催, 4月.
- 10) 関 正康, 藤沼康樹, 松島雅人, 常喜達裕, 小此木英男, 三浦靖彦, 大野岩男, 平本 淳. (ポスター)「家庭医療ブラッシュアッププログラム」受講により, 受講者の周囲スタッフに生じた変化に関する質的検討. 第138回成医会総会. 東京, 10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	授：忽滑谷和孝	総合病院精神医学
教 授	授：布村 明彦	老年精神医学
教 授	授：山寺 亘	精神生理学, 睡眠学
教 授	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 outward)		
准 教 授	授：館野 歩	森田療法, 比較精神 療法
准 教 授	授：井上 祐紀	児童思春期精神医学, 神経生理学
(福島県立矢吹病院に outward)		
准 教 授	授：品川俊一郎	老年精神医学
講 師	師：川上 正憲	精神病理学, 森田療 法
講 師	師：小高 文聰	精神薬理学, 神経画 像学
講 師	師：石井 一裕	精神薬理学, 精神病 理学
講 師	師：稲村 圭亮	老年精神医学
講 師	師：曾根 大地	臨床脳波学, てんか ん学, 神経画像学
講 師	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。繁田雅弘は認知症の人と家族の診断前と診断直後の社会的支援の在り方と、認知症の人と家族への精神療法について研究している。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

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。学会の事業として、外来治療の効果研究を推進した。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。久保田幹子らは日本森田療法学会の事業として外来森田療法の効果検証を行っている。

## 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。山田理沙(大学院生)は宮田久嗣元教授の指導で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行っている。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、治療的介入に関する研究を行っている。

## IV. 臨床脳波学・てんかん学研究会

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いている。

## V. 精神生理学研究会(睡眠学研究会)

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・客観的眠気の予測因子、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。本研究会のミッションとして、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。具体的には、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) に関する研究などを行っている。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。研究会の成果は、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2000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、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

川上正憲は、精神療法の基礎的研究、解離性同一性障害に関する研究を継続している。

## IX. 臨床心理学研究会

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。他の研究班との共同研究を積極的に行っている。

## 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) を行っている。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外来にて試行している。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論文発表している。

## 「点検・評価・改善」

2021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症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・総説ともに年々増加していることが、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、試行錯誤を要したが、徐々にウイズ・コロナの教育の体制を整えつつある。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。レジデントを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。診療の場面に共にして、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) Aoki Y, Takaesu Y, Suzuki M, Okajima I, Takeshima M, Shimura A, Utsumi T, Kotorii N, Yamashita H, Kuriyama K, Watanabe N, Mishima K. Development and acceptability of a decision aid for chronic insomnia considering discontinuation of benzodiazepine hypnotics. *Neuropsychopharmacol Rep* 2022; 42(1): 10-20.
- 2) Beheshti I, Sone D, Maikusa N, Kimura Y, Shigemoto Y, Sato N, Matsuda H. Accurate lateralization and classification of MRI-negative 18F-FDG-PET-positive temporal lobe epilepsy using double inversion recovery and machine-learning. *Comput Biol Med* 2021; 137: 104805.
- 3) Hozumi A, Tagai K, Shinagawa S, Kamimura N, Shigenobu K, Kashibayashi T, Azuma S, Yoshiyama K, Hashimoto M, Ikeda M, Shigeta M, Kazui H. Clinical profiles of people with dementia exhibiting with neuropsychiatric symptoms admitted to mental hospitals: a multicenter prospective survey in Japan. *Geriatr Gerontol Int* 2021; 21(9): 825-9.
- 4) Kishi T, Ikuta T, Matsuda Y, Sakuma K, Okuya M, Nomura I, Hatano M, Iwata N. Pharmacological treatment for bipolar mania: a systematic review and network meta-analysis of double-blind randomized controlled trials. *Mol Psychiatry* 2021; 27(2): 1136-44.
- 5) Kobayashi N, Shinagawa S, Nagata T, Tagai K, Shimada K, Ishii A, Oka N, Shigeta M, Kondo K. Blood DNA methylation levels in WNT5A gene promoter region a potential biomarker for agitation in subjects with dementia. *J Alzheimers Dis* 2021; 81(4): 1601-11.
- 6) Kubota M, Kimura Y, Shimojo M, Takado Y, Duarte JM, Takuwa H, Seki C, Shimada H, Shinotoh H, Takahata K, Kitamura S, Moriguchi S, Tagai K, Obata T, Nakahara J, Tomita Y, Tokunaga M, Maeda J, Kawamura K, Zhang MR, Ichise M, Suhara T, Higuchi M. Dynamic alterations in the central glutamatergic status following food and glucose intake: in vivo multimodal assessments in humans and animal models. *J Cereb Blood Flow Metab* 2021; 41(11): 2928-43.
- 7) Kuroda N, Kubota T, Horinouchi T, Ikegaya N, Kitazawa Y, Kodama S, Matsubara T, Nagino N, Neshige S, Soga T, Sone D, Takayama Y, Kuramochi I, IMPACT-J EPILEPSY (In-depth Multicenter analysis during Pandemic of Covid19 Throughout Japan for Epilepsy practice) study group. Risk factors for psychological distress in electroencephalography technicians during the COVID-19 pandemic: a national-level cross-sectional survey in Japan. *Epilepsy Behav* 2021; 125: 108361.
- 8) Matsuda Y, Yamazaki R, Shigeta M, Kito S. Transcranial magnetic stimulation modalities for psychiatric disorders: publication trends from 1985 to 2019. *Neuropsychopharmacol Rep* 2021 Dec; 41(4): 538-43.
- 9) Matsui K, Yoshiike T, Tsuru A, Otsuki R, Nagao K, Ayabe N, Hazumi M, Utsumi T, Yamamoto K, Fukumizu M, Kuriyama K. Psychological burden of attention-deficit/hyperactivity disorder traits on medical workers under the COVID-19 outbreak: a cross-sectional web-based questionnaire survey. *BMJ Open* 2021; 11(10): e053737.
- 10) Matsui K, Yoshiike T, Nagao K, Utsumi T, Tsuru A, Otsuki R, Ayabe N, Hazumi M, Suzuki M, Saitoh K, Aritake-Okada S, Inoue Y, Kuriyama K. Association of subjective quality and quantity of sleep with quality of life among a general population. *Int J Environ Res Public Health*. 2021; 18(23): 12835.
- 11) Mizutani M, Sone D, Sano T, Kimura Y, Maikusa N,



- Shigemoto Y, Goto Y, Takao M, Iwasaki M, Matsuda H, Sato N, Saito Y. Histopathological validation and clinical correlates of hippocampal subfield volumetry based on T2-weighted MRI in temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. *Epilepsy Res* 2021; 177: 106759.
- 12) Shigemoto Y, Sato N, Sone D, Maikusa N, Kimura Y, Chiba E, Suzuki F, Fujii H, Takayama Y, Iwasaki M, Nakagawa E, Matsuda H. Single-subject gray matter networks in temporal lobe epilepsy patients with hippocampal sclerosis. *Epilepsy Res* 2021; 177: 106766.
- 13) Shigemoto Y, Sone D, Maikusa N, Kimura Y, Suzuki F, Fujii H, Sato N, Matsuda H. Voxel-based correlation of 18F-THK5351 accumulation with gray matter structural networks in cognitively normal older adults. *eNeurologicalSci* 2021; 23: 100343.
- 14) Yamazaki R, Ohbe H, Matsuda Y, Kito S, Morita K, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H. Early electroconvulsive therapy in patients with major depressive disorder: a propensity score-matched analysis using a nationwide inpatient database in Japan. *J ECT* 2021; 37(3): 176-81.
- 15) Yoshiike T, Utsumi T, Matsui K, Nagao K, Saitoh K, Otsuki R, Aritake-Okada S, Suzuki M, Kuriyama K. Mortality associated with nonrestorative short sleep or nonrestorative long time-in-bed in middle-aged and older adults. *Sci Rep* 2022; 12(1): 189.
- 16) 中野 匡, 小高文聰, 山東一孔, 石田成弘, 堀 清貴. 緑内障治療薬による有害事象に関する患者意識調査. *医と薬学* 2021; 79(1): 147-55.
- 17) 舞草伯秀, Beheshti I, 曾根大地, 木村有喜男, 重本蓉子, 千葉英美子, 佐藤典子, 松田博史. サポートベクター回帰を用いた脳年齢推定と機種間ハーモナイゼーション. *MED IMAG TECH* 2021; 39(4): 171-5.
- 5) 鬼頭伸輔. 【うつ病のニューロモデュレーション治療の新展開】 うつ病への磁気けいれん療法 (MST). *精神医* 2021; 63(12): 1797-803.
- 6) 鬼頭伸輔. 【精神疾患・神経疾患における脳刺激法の現状と期待】 rTMS療法の現状と開発の動向. *最新精神医* 2021; 26(5): 379-83.
- 7) 繁田雅弘. 【令和時代のニューノーマル医療トピックス】 COVID-19により変容した認知症医療・ケアの現場への提言. *クリニシャン* 2021; 68(1): 32-35.
- 8) 繁田雅弘. 【人権と共生社会】世界の潮流としての人権の尊重. *老年精医誌* 2021; 32(2): 139-43.
- 9) 繁田雅弘. 【高齢者の暮らし・こころ・居場所】対話からみえた認知症とともに生きる人への支援. *こころの科学* 2021; 218: 39-43.
- 10) 繁田雅弘. 【「実感と納得」に向けた病気と治療の伝え方】 認知症. *精神医* 2021; 63(11): 1617-24.
- 11) 品川俊一郎. 【認知症の疾患概念について考える: 歴史的事項から将来まで】 前頭側頭型認知症概念の成立と変遷 歴史的事項から将来まで. *老年精医誌* 2021; 32(10): 1051-7.
- 12) 品川俊一郎. 【老年期の幻覚・妄想と神経心理学】 前頭側頭型認知症における幻覚・妄想. *老年精医誌* 2021; 32(6): 657-64.
- 13) 品川俊一郎. 【認知症診療における精神科医の役割を再考する】 認知症患者の触法行為に対する精神科医の役割. *精神医* 2021; 63(8): 1181-7.
- 14) 品川俊一郎. 認知症患者の食の問題について考える. *高次脳機能研* 2021; 41(3): 280-5.
- 15) 曾根大地. 【精神疾患患者の人生全体を視野に入れた治療と支援】 てんかん患者の人生全体を視野に入れた治療と支援. *臨精医* 2021; 50(11): 1251-8.
- 16) 曾根大地. 【現代精神科留学事情】 英国・ロンドン大学: 精神科医のてんかん留学事情. *精神* 2021; 39(3): 298-306.
- 17) 互 健二. 【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. *Dementia Jpn* 2021; 35(3): 331-8.
- 18) 布村明彦. 【今日の精神科治療ハンドブック】 (第12章) 神経認知障害群 軽度認知障害 (MCI). *精神科治療* 2021; 36(増刊): 206-9.
- 19) 布村明彦. 【認知症の疾患修飾薬開発の動向】 アルツハイマー病に対する非アミロイド $\beta$ ・非タウ標的の疾患修飾薬開発. *老年精医誌* 2021; 32(11): 1162-8.
- 20) 平林万紀彦. 【複合性局所疼痛症候群とリハビリテーション】 精神科病院における取り組み. *総合リハ* 2021; 49(10): 965-71.
- 21) 宮田久嗣. 【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】 仮想症例から断酒と減酒の使い分けを考える. *精神誌* 2021; 123(8): 487-93.

## II. 総説

- 1) Sone D. Making the invisible visible: Advanced neuroimaging techniques in focal epilepsy. *Front Neurosci* 2021; 15: 699176.
- 2) 川上正憲. 森田療法のみめ 精神療法 (型) の習得のために. *精神科治療* 2021; 36(7): 848-51.
- 3) 川上正憲. 森田療法は疾病生成論的であると同時に健康生成論的である 森田神経質の概念及び, メタ・リソースとしての「生の欲望」に注目しながら. *最新精神医* 2021; 26(4): 357-365.
- 4) 川上正憲. 認知症診療における死生学 (thanatology) の有用性 森田正馬の死生観を参照枠として. *精神科治療* 2021; 36(8): 973-5.

- 22) 山寺 亘, 外来精神医療における不眠症の診断と治療最前線. 外来精神医療 2021; 21(2): 38-43.
- 23) 山寺 亘, 【不眠症に対する認知行動療法 (CBT-I)】グループ形式による CBT-I. 睡眠医療 2021; 15(4): 433-7.
- 24) Sone D, Beheshti I. Clinical application of machine learning models for brain imaging in epilepsy: a review. Front Neurosci 2021; 15: 684825.
- 25) 内海智博, 小曾根基裕, 【呼吸器症候群 (第3版) - その他の呼吸器疾患を含めて -】呼吸不全, 換気異常 睡眠呼吸障害 睡眠呼吸障害と過眠症. 日臨 2021; 別冊呼吸器症候群 I: 257-62.
- 26) 内海智博, 小曾根基裕, 【日常精神医療で遭遇する対処困難な過眠の見立てと対応】閉塞性睡眠時無呼吸における主観的・客観的眠気とその予測因子. 精神誌 2021; 123(7): 417-23.
- 27) 内海智博, 栗山健一, 【ピットフォールから学ぶ睡眠薬の適正使用】その他の睡眠薬 オレキシン受容体拮抗薬. 薬事 2021; 63(6): 1095-100.
- 28) 河上 緒, 品川俊一郎, 【精神疾患患者の人生全体を視野に入れた治療と支援】前頭側頭型認知症の長期的展望. 臨精医 2021; 50(11): 1145-51.
- 29) 岸 太郎, 江角 悟, 大矢一登, 奥谷 理, 佐久間健二, 野村郁雄, 橋本保彦, 波多野正和, 波多野正和, 松井佑樹, 松田勇紀, 三宅誕実, 三島和夫, 岩田伸生, 【向精神薬の出口戦略】向精神薬の出口戦略 気分安定薬. 臨精薬理 2021; 24(9): 937-42.
- 30) 曾根大地, 松田博史, Basic Neuroscience 画像側頭葉てんかん画像診断の進歩. Annu Rev 神経 2021; 2021: 51-8.
- 31) 互 健二, 島田 育, 【タウ PET: その足跡と今】非アルツハイマー病性タウオパチーのタウ PET イメージング. 臨放 2021; 66(4): 335-41.
- 32) 都留京子, 松田勇紀, 【統合失調症 レジデントが知っておきたい診断や治療のコツ!】初期対応 初発精神病性障害の初期対応. 精神科 Residen 2021; 2(4): 249-52.
- 33) 永田智行, 品川俊一郎, 【今日の精神科治療ハンドブック】(第12章) 神経認知障害群 認知症にみられる行動的または心理的症状. 精神科治療 2021; 36(増刊): 240-1.
- 34) 山崎龍一, 鬼頭伸輔, 【精神疾患患者の人生全体を視野に入れた治療と支援】疫学や治療から考えるうつ病治療の長期的展望. 臨精医 2021; 50(11): 1183-8.
- III. 症例報告
- 1) 館野 歩, 入院森田療法により軽快した高齢者・身体症状症の1症例. 心身医 2021; 61(8): 728-34.
- 2) Katayama N, Inamura K, Yamazaki R, Matsuda Y, Nunomura A, Shigeta M. A case presenting with persecutory delusions as an initial symptom of elderly bipolar disorder. Psychogeriatrics 2021 Jul; 21(4): 675-7.
- 3) Matsuda Y, Yamazaki R, Shigeta M, Kito S. A 12-month maintenance therapy using repetitive transcranial magnetic stimulation for Treatment-resistant Depression: a report of two cases. Asian J Psychiatr 2022; 68: 102970.
- 4) 中澤亜美, 石井洵平, 田村裕介, 中村咲美, 山寺 亘, 伊藤 洋, 繁田雅弘, COVID-19 拡大を契機に発症した身体表現性障害の1例. 東京精医会誌 2021; 35: 1-4.
- 5) 山越尚也, 小高文聰, 小曾根基裕, 須江洋成, 繁田雅弘, 私のカルテから 非けいれん性てんかん重積が想定された統合失調症として経過をみていた1例. 精神医 2021; 63(10): 1569-72.
- 6) Matsuda Y, Terada R, Yamada K, Yamazaki R, Nunomura A, Shigeta M, Kito S. Repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression in an elderly patient with an unruptured intracranial aneurysm: a case report. Psychogeriatrics 2021; 21(4): 681-2.
- 7) Matsuda Y, Yamada K, Terada R, Yamazaki R, Nunomura A, Shigeta M, Kito S. A case of treatment-resistant depression with psychogenic movement disorder during repetitive transcranial magnetic stimulation. Asian J Psychiatr 2021; 62: 102737.
- IV. 著書
- 1) 布村明彦, Q&A 薬物療法編 服薬拒否の対処法を教えてください. 日本精神神経学会認知症委員会編, 日本精神神経学会認知症診療医テキスト2: 症例と Q&A に学ぶ. 東京: 新興医学出版社, 2021. p.25.
- 2) 布村明彦, 第2章: 認知症以外の疾患から鑑別する CASE 6: 精神病症状を伴ううつ病性仮性認知症の1例. 日本精神神経学会認知症委員会編, 日本精神神経学会認知症診療医テキスト2: 症例と Q&A に学ぶ. 東京: 新興医学出版社, 2021. p.54-9.
- 3) 布村明彦, 第2章: 認知症以外の疾患から鑑別する CASE11 介護サービス導入に抵抗したアルツハイマー型認知症の1例: 介護家族のエンパワメントの過程. 日本精神神経学会認知症委員会編, 日本精神神経学会認知症診療医テキスト2: 症例と Q&A に学ぶ. 東京: 新興医学出版社, 2021. p.90-4.
- 4) 布村明彦, Q&A 薬物療法編 認知機能改善を目的とする認知症治療薬にはBPSDの改善効果もあるのでしょうか? 日本精神神経学会認知症委員会編, 日本精神神経学会認知症診療医テキスト2: 症例と

- Q&A に学ぶ, 東京: 新興医学出版社, 2021. p.128-9.
- 5) 布村明彦. Q&A 薬物療法編 高齢者に副作用が出やすい利用を教えてください, 日本精神神経学会認知症委員会編, 日本精神神経学会認知症診療医テキスト2: 症例とQ&A に学ぶ, 東京: 新興医学出版社, 2021. p.177.
  - 6) 布村明彦. Q&A 薬物療法編 コリンエステラーゼ阻害薬は血管性認知症のどんな症状に効果があるのでしょうか? 日本精神神経学会認知症委員会編, 日本精神神経学会認知症診療医テキスト2: 症例とQ&A に学ぶ, 東京: 新興医学出版社, 2021. p.178.
  - 7) 布村明彦. Q&A 薬物療法編 コリンエステラーゼ阻害薬で精神症状が悪化しましたが, 継続すべきでしょうか? 日本精神神経学会認知症委員会編, 日本精神神経学会認知症診療医テキスト2: 症例とQ&A に学ぶ, 東京: 新興医学出版社, 2021. p.179.
  - 8) 布村明彦. Q&A 薬物療法編 コリンエステラーゼ阻害薬に抗精神病薬を併用する場合の注意点を教えてください, 日本精神神経学会認知症委員会編, 日本精神神経学会認知症診療医テキスト2: 症例とQ&A に学ぶ, 東京: 新興医学出版社, 2021. p.180.
  - 9) 布村明彦. Q&A 薬物療法編 スタチンやNSAIDsの認知症に対する作用について教えてください, 日本精神神経学会認知症委員会編, 日本精神神経学会認知症診療医テキスト2: 症例とQ&A に学ぶ, 東京: 新興医学出版社, 2021. p.181.
  - 10) 山寺 亘. 第8章: 筋・神経疾患 トピックス レストレスレッグス症候群. 土屋弘行, 紺野慎一, 田中康仁, 田中 栄, 岩崎倫政, 松田秀一編. 今日の整形外科治療指針. 第8版. 東京: 医学書院, 2021. p.308.
- ## V. 研究費
- 1) 宮田久嗣. 物質依存と行動嗜癖の上位概念としてのアディクションの診断基準作成の試みと, 実証研究. 喫煙科学研究財団研究助成. 2021~2023年度.
  - 2) 鬼頭伸輔. ニューロモジュレーションセンター事業費. 国立精神・神経医療研究センター精神・神経疾患研究開発費. 2021年度.
  - 3) 鬼頭伸輔. 治療抵抗性うつ病への反復経頭蓋磁気刺激療法 (rTMS) による維持療法: 多施設, 前向き, 非無作為化縦断研究. 帝人ファーマ株式会社・研究者主導臨床研究業務費. 2021~2025年度.
  - 4) 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金. 2019~2021年度.
  - 5) 品川俊一郎. DNAメチル化を指標としたアルツハイマー病患者の行動・心理症状評価の再構築. 科学研究費助成事業・基盤研究 (C). 2021~2023年度.
  - 6) 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). 2018~2021年度.
  - 7) 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. 2021年度.
  - 8) 稲村圭亮. 手段の日常生活技能に着目した軽度認知機能障害患者に対する早期介入および予後の検討. 科学研究費助成事業・若手研究. 2021~2024年度.
  - 9) 曽根大地. 脳MRI解析を用いた, てんかんの精神・行動合併症における神経基盤の解明. 科学研究費助成事業・若手研究. 2021~2025年度.
  - 10) 曽根大地. マルチモダル脳画像解析によるてんかん予防/臨床指標. 上原記念生命科学財団・研究奨励金. 2021年度.
- ## VIII. その他
- 1) Shinagawa S. Reconsidering clinical diagnosis and treatment of Alzheimer's disease. Advance Dementia Science 2021. Web, Nov.
  - 2) Sone D, Ahmad M, Thompson PJ, Baxendale S, Vos SB, de Tisi J, McEvoy AW, Miserocchi A, Duncan JS, Koepp MJ, Galovic M. (Platform Session: Neuroimaging) Extent of resection and optimal post-surgical memory and seizure outcome in temporal lobe epilepsy: voxel-wise and numerical analysis. 34th International Epilepsy Congress. Virtual, Sept.
  - 3) 稲村圭亮. (シンポジウム12: Prodrromal期から病初期における認知症と高齢者機能性精神疾患との鑑別診断) 老年期の抑うつ・不安をどうとらえるか・認知機能とのかかわりも含め. 第36回日本老年精神医学会. 完全Web開催. 9月.
  - 4) 川上正憲. 大うつ病性障害, 双極性障害における躁的防衛および混合性の特徴 (DSM-5) に関する一考察. 第44回日本精神病理学会. Web開催. 10月.
  - 5) 鬼頭伸輔. (シンポジウム11: 精神疾患治療におけるニューロモジュレーションの現状と開発の動向) 反復経頭蓋磁気刺激 (rTMS) による治療抵抗性うつ病への維持療法. 第43回日本生物学的精神医学会・第51回日本神経精神薬理学会合同年会. 京都, 7月. (ハイブリッド開催)
  - 6) 小高文聰, 宮田久嗣, 繁田雅弘. (ポスター) 治療抵抗性うつ病における effort discounting (労力割引): 健常者との予備的比較. 第43回日本生物学的精神医学会・第51回日本神経精神薬理学会合同年会. 京都, 7月. (ハイブリッド開催)
  - 7) 亘 健二. (シンポジウム13: 神経画像検査最前線と老年精神医学へのインパクト) アルツハイマー病と非アルツハイマー病のタウイメージング. 第36回日

本老年精神医学会，京都，9月。

- 8) 布村明彦. (地区推薦講演5) 認知レジリエンス (cognitive resilience) のバイオマーカー. 第34回老年期認知症研究会，東京，6月。(ハイブリッド開催)
- 9) 松田勇紀. ② rTMS 適正使用指針 1. 適正使用指針1. 第5回復経頭蓋磁気刺激 (rTMS) 講習会. 完全オンライン，5月.



## 小児科学講座

講座担当教授	大石 公彦	先天代謝異常学
教授	浦島 充佳	臨床疫学 (分子疫学研究部に外向中)
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	小児遺伝学 (遺伝診療部に外向中)
教授	加藤 陽子	小児血液腫瘍学 (輸血部に外向中)
教授	小林 博司	先天代謝異常学 (遺伝子治療研究部に外向中)
准教授	田知本 寛	小児アレルギー学
准教授	小林 正久	先天代謝異常・新生児学
准教授	秋山 政晴	小児血液腫瘍学
准教授	栗原 まな	小児神経学 (神奈川県総合リハビリテーションセンターに外向中)
准教授	小林 尚明	小児血液腫瘍学 (康心会汐見台病院に外向中)
准教授	浜野晋一郎	小児神経学 (埼玉県立小児医療センターに外向中)
准教授	星野 健司	小児循環器学 (埼玉県立小児医療センターに外向中)
准教授	清水 正樹	新生児学 (埼玉県立小児医療センターに外向中)
准教授	黒澤 健司	小児遺伝学 (神奈川県立こども医療センターに外向中)
准教授	浦島 崇	小児循環器学 (愛育病院に外向中)
准教授	河合 利尚	小児感染免疫学 (成育医療センターに外向中)
講師	高嶋 典子	小児消化器学
講師	日暮 憲道	小児神経学
講師	平野 大志	小児腎臓病学
講師	櫻井 謙	先天代謝異常学
講師	今井 祐之	小児神経学 (都立北療育医療センターに外向中)
講師	藤原 優子	小児循環器学 (町田市民病院に外向中)
講師	長谷川 望	小児保健学 (高橋医院に外向中)
講師	南谷 幹之	小児神経学 (都立北療育医療センターに外向中)
講師	湯坐 有希	小児血液腫瘍学 (都立小児医療センターに外向中)
講師	山崎 知克	小児精神学 (浜松市子どものこころ診療所に外向中)
講師	田嶋 朝子	小児内分泌学 (埼玉県立小児医療センターに外向中)
講師	菊池健二郎	小児神経学 (埼玉県立小児医療センターに外向中)

講師	大矢 幸弘	小児アレルギー学 (成育医療センターに外向中)
講師	窪田 満	先天代謝異常学, 消化器学, 小児総合診療学 (成育医療センターに外向中)
講師	野村伊知郎	小児アレルギー学 (成育医療センターに外向中)
講師	小穴 慎二	小児救急学 (西埼玉中央病院に外向中)

## 教育・研究概要

## I. 感染免疫研究班

原発性免疫不全症, 自己炎症性疾患, 膠原病・自己免疫疾患, 川崎病, 感染症など感染免疫に関連する研究を行った。川崎病は, 臨床症状や鑑別診断によって診断と治療が進められてきたが, 病態について不明な点も残されている。今回, 柏病院では自施設で診療した川崎病患者を対象として, 血清ヘプシジン値を用いて免疫グロブリン療法の反応性を検討したところ, 免疫グロブリン療法に抵抗性を示す群で血清ヘプシジン値は有意に高値を示した。今後, 冠動脈病変との関連など更に検討を進めることで, 川崎病の治療選択に貢献しうる成果と考える。また, 国立成育医療研究センター免疫科では, 国内で初めて診断された自己炎症疾患のSTING 関連乳児血管炎症候群の臨床像について検討し論文報告を行った。本疾患は難治性疾患であるが, 新たな治療法の開発(治験)も進められており, 予後の改善が期待される。なお, 免疫科では慢性肉芽腫症腸炎に対する新たな治療法の開発(医師主導治験)も進めており, ドラックリポジショニングを活用した治療薬の検証を行っている。

## II. 神経研究班

基礎研究は主に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の脳活動の変化を高解像度MRIにより解析する研究を進めている。2021年度は病態と関連が推定される脳領域の特定や, 発症初期の有熱発作の脳機能予後への影響を確認することに成功した。2022年度はこれらの関連を脳波, 行動解析, 機能的MRI, 組織学的変化と多面的に実証し, 新たな病態エビデンスの確立を目指す。

臨床研究では, 乳児てんかん性スパズムに対するACTH療法の有効性のバイオマーカーの検討, 同一発熱機会における熱性けいれん再発に対する体温の関連, コロナ禍におけるてんかん電話診療の実態

調査など、小児神経分野の主要疾患であるてんかんや熱性けいれんに関する臨床的課題について論文報告を行った。

### Ⅲ. 循環器研究班

循環器研究室ではこれまで同様に外科的に作成した疾患モデルを用いて基礎的研究を行っている。肺動脈絞扼術によるラット右室不全モデルに関する研究を中心に、低酸素血症を伴う右室不全の心室順応と心筋代謝機構の解明、肺低形成に伴う肺高血圧病態の研究、心房 Pitx2c 過剰発現マウスによる心房細動発現機序の研究、肺血流増加型肺高血圧解除におけるリバースモデリングの研究を行っている。臨床研究は心室期外収縮でのマスター 2 階段負荷試験の有用性、薬物負荷試験による疾患特異性の検討、胎児期から診断された血管輪に対する手術介入指標と気管成長へ与える影響の検討などを行い学会報告および誌面発表に向けて準備中である。

### Ⅳ. 血液腫瘍研究班

切除不能の叢状神経線維腫を有する小児神経線維症 1 型患者に対する Selumetinib 治療のフェーズ 1 臨床試験を行っている。日本小児血液・がん学会の 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をまとめるとともに、同学会止血・血栓委員会において小児血友病の診療サポートガイドを作成中である。網膜芽細胞腫の長期フォローアップを支援するパンフレットを全国の医療機関に配布し、診療に活用している。

### Ⅴ. 内分泌研究班

基礎研究では大学院生が「NanoBiT テクノロジーによる PAX8-NKX2-1 相互作用定量評価系の開発と分子病態解析への応用」に関する研究を行った。この結果は Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism に掲載され、著者は 2021 年 10 月の第 54 回日本小児内分泌学会学術集會にて若手優秀演題賞を受賞した。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、胎内治療の有効性および今後の課題を明らかにし、第 94 回日本内分泌学会学術総会において口演発表を行った。

### Ⅵ. 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附属病院および埼玉県立小児医療センターで行っており、研修後は大学関連施設でのハイリスク新生児医療を

担ってもらっている。基礎研究では低出生体重児における腎臓系球体発生に関する研究、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）、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（浜松フォトニクス社と共同開発）、AMED 研究として新生児低酸素性虚血性脳症（Hypoxic ischemic encephalopathy: HIE）の重症度マーカーおよび治療創薬としての LOX-1 の研究（国立精神神経センター神経研究所と共同開発）、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開発）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、経母乳先天性サイトメガロウイルス感染症予防に関する研究、超低出生体重児の MicroBiome（腸内細菌叢）に関する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。

### Ⅶ. アレルギー研究班

アレルギー班は、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、国立研究開発法人成人医療研究センターにて教育・研究を行っている。それぞれの施設が日本アレルギー学会アレルギー専門医教育研修施設となっており、若手医師がアレルギー専門医・指導医を取得するために臨床研修を実施している。

研究は、食物アレルギーに関する臨床研究を中心に実施した。食物アレルギーの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従来法に対する少量経口免疫療法の開発に挑戦した。そして重症な牛乳アレルギー児に対して安全性を最優先に考えた新たな方法、少量経口免疫療法の開発に挑んでいる。

### Ⅷ. 腎臓研究班

臨床研究では、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」の解析が終了し、論文発表を行う予定であ

る。また、日本小児腎臓病学会と共同して小児期発症末期腎不全患者の疫学調査研究を行い、論文発表を行った。

#### IX. 代謝・消化器・遺伝研究班

代謝班では、シトリン欠損症の病態解析、臨床応用へ向けたムコ多糖症Ⅱ型の遺伝子治療の基礎研究を行っている。

シトリン欠損症は、肝ミトコンドリア内膜に局在するアスパラギン酸-グルタミン酸輸送体(シトリン)をコードする *SLC25A13* 遺伝子の機能喪失変異により生じる日本国内での患者頻度が高い先天代謝異常症である。乳児期の遷延性黄疸、糖質を嫌う食癖、重症な高アンモニア血症や非アルコール性脂肪肝を主症状とするが、その発症機序は明らかになっていない。我々はシトリン欠損症患者の *SLC25A13* 遺伝子変異や臨床情報を分析し、自然歴の多様性、遺伝子型-表現型の相関について検討している。また、シトリン欠損症のマウスや培養細胞モデルを用いた病態解析、新規治療法の開発にも取り組んでいる。

ムコ多糖症Ⅱ型は、特徴的な顔貌、関節拘縮、呼吸障害を認める先天代謝異常症であり、重症例では精神発達遅滞を合併する。ムコ多糖症Ⅱ型マウスモデルに対するレンチウイルスベクターを用いた *ex vivo* 遺伝子治療についての研究を行っており、*ex vivo* 遺伝子治療の有効性と安全性について検討している。

#### 「点検・評価・改善」

本講座は1922年に創設され、2022年2月11日に創立100周年を迎えた。更に2021年8月に米国マウントサイナイ医科大学より大石公彦が第8代教授に就任し、これまで本講座が培ってきた多専門・研究領域に20年以上の米国で学んできた経験を注入し、更に活発な横断的診療・研究・教育体制が構築されている。診療面では2020年に母子医療センターが開院以来、外科系など他の関連診療科との連携が強化され、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を積極的に受け入れ、基本的に紹介患者を断らない診療姿勢を明示し、大学病院として地域の医療ニーズに対応可能な体制を構築した。若手教育に対しては各医員が積極的に関与しており、2021年度は4名の入局者を迎え、2022年度には10名の希望者を迎える予定である。コロナ禍による学会開催形式のWeb化により学会発表数は回復傾向にあり、論文業績も和文・英文業

績高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。

感染免疫研究班では、原発性免疫不全症、自己炎症疾患、川崎病、膠原病・自己免疫疾患に関する研究を行い、学術集会での発表、論文報告を行った。全ての班員が研究成果を示せなかった点は今後の課題であるため、研究班全体として改善に努める方針である。

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し、さらに発展させているものの、成果物としての論文報告が未完了であることが課題である。臨床研究において継続的にてんかん診療を中心とした臨床的疑問に立脚した論文報告が行われていることは評価できる。後進の指導の推進が改善点に挙げられる。

循環器研究班では2021年度は日本小児循環器学会・分科会を中心に学会活動を行っているが、学会発表が論文化には至っていない。カテーテル・術前後管理のスキルアップなど臨床に忙殺される傾向にあることが原因と考えられ、指導者が随時進捗状況を確認し論文報告へ繋げ業績としていく方針である。

血液腫瘍研究班は、若手班員に対する教育としてe-ラーニングコンテンツやZoomを用いた遠隔指導を効率的に行うことができた。研究では引き続き小児先天奇形症候群と悪性腫瘍の合併例からその発症メカニズム解明を進める。定期的に業績達成度評価を行うことで、その改善に繋げる。

内分泌研究班の今年度の反省点は、学会発表は増えてきているものの論文数が少なかった点があげられる。次年度は奮起が望まれる。

新生児研究班で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。附属病院の総合周産期母子医療センター認可の下支えをしている。基礎研究・臨床研究とも多岐にわたる研究をしており、基礎研究に取り組む大学院進学者を輩出するようにもなった。

アレルギー研究班では臨床研究を中心にそれぞれの施設で研究成果が発表されている。臨床面では小児アレルギー疾患は近年入院することが少なくなっている。しかし、アレルギー疾患患者が減少しているわけではなく、アレルギー専門医や専門施設はまだ不足している。若手医師にはアレルギー疾患診療の機会を増やしアレルギー専門医を増やすことが課題である。

腎臓研究班ではコロナ禍で学会活動が制限されているものの、成果物としての論文発表は順調に行え

ている。改善点としてオンライン以外での勉強会の実施方法の確立が必要である。今年度は若手が2人新たにメンバーとして加わり、さらなる発展が期待される。

代謝・消化器・遺伝研究班では、第62回日本先天代謝異常学会学術集会において11題の演題を報告し、研究のアクティビティを示すことができた。その一方で当班から研究論文を出せなかった。学会で報告した研究内容を確実に論文化していくことが必要である。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) [Higurashi N](#), [Broccoli V](#), [Hirose S](#). Genetics and gene therapy in Dravet syndrome. *Epilepsy Behav* 2022; 131(Pt B): 108043. Epub 2021 May 28.
- 2) [Hirano D](#), [Miwa S](#), [Kakegawa D](#), [Umeda C](#), [Takemasa Y](#), [Tokunaga A](#), [Yuhei K](#), [Ito A](#). Impact of acute kidney injury in patients prescribed angiotensin-converting enzyme inhibitors over the first two years of life. *Pediatr Nephrol* 2021; 36(7): 1907-14.
- 3) [Ishikawa T](#), [Wada Y](#), [Namba H](#), [Kawai T](#). Hepcidin in Kawasaki disease: upregulation by acute inflammation in patients having resistance to intravenous immunoglobulin therapy. *Clin Rheumatol* 2021; 40(12): 5019-24.
- 4) [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): 2297-302.
- 5) [Isshiki K](#), [Kamiya T](#), [Endo A](#), [Okamoto K](#), [Osumi T](#), [Kawai T](#), [Arai K](#), [Tomizawa D](#), [Ohtsuka K](#), [Nagahori M](#), [Imai K](#), [Kato M](#), [Kanegane H](#). Vedolizumab therapy for pediatric steroid-refractory gastrointestinal acute graft-versus-host disease. *Int J Hematol* 2022; 115(4): 590-4. Epub 2021 Nov 1.
- 6) [Kamei K](#), [Miyairi I](#), [Shoji K](#), [Arai K](#), [Kawai T](#), [Ogura M](#), [Ishikura K](#), [Sako M](#), [Nakamura H](#). Live attenuated vaccines under immunosuppressive agents or biological agents: survey and clinical data from Japan. *Eur J Pediatr* 2021; 180(6): 1847-54.
- 7) [Kikuchi K](#), [Hamano SI](#), [Horiguchi A](#), [Nonoyama H](#), [Hirata Y](#), [Matsuura R](#), [Koichihara R](#), [Oka A](#), [Hirano D](#). Telemedicine in epilepsy management during the coronavirus disease 2019 pandemic. *Pediatr Int* 2022; 64(1): e14972.
- 8) [Koto Y](#), [Sakai N](#), [Lee Y](#), [Kakee N](#), [Matsuda J](#), [Tsuboi K](#), [Shimozawa N](#), [Okuyama T](#), [Nakamura K](#), [Narita A](#), [Kobayashi H](#), [Uehara R](#), [Nakamura Y](#), [Kato K](#), [Eto Y](#). Prevalence of patients with lysosomal storage disorders and peroxisomal disorders: a nationwide survey in Japan. *Mol Genet Metab* 2021; 133(3): 277-88.
- 9) [Kubota J](#), [Hirano D](#), [Okabe S](#), [Yamauchi K](#), [Kimura R](#), [Numata H](#), [Suzuki T](#), [Kakegawa D](#), [Ito A](#). Utility of the Global Respiratory Severity Score for predicting the need for respiratory support in infants with respiratory syncytial virus infection. *PLoS One* 2021; 16(7): e0253532.
- 10) [Matsuura R](#), [Hamano SI](#), [Daida A](#), [Horiguchi A](#), [Nonoyama H](#), [Kubota J](#), [Ikemoto S](#), [Hirata Y](#), [Koichihara R](#), [Kikuchi K](#). Serum matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 levels may predict response to adrenocorticotropic hormone therapy in patients with infantile spasms. *Brain Dev* 2022; 44(2): 114-21.
- 11) [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.
- 12) [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.
- 13) [Nishizaki N](#), [Hirano D](#), [Oishi K](#), [Shimizu T](#). YouTube videos in Japanese as a source of information on nocturnal enuresis: a content-quality and reliability analysis. *Pediatr Int* 2021 Nov 8. [Epub ahead of print]
- 14) [Prasun P](#), [Ginevic I](#), [Oishi K](#). Mitochondrial dysfunction in nonalcoholic fatty liver disease and alcohol related liver disease. *Transl Gastroenterol Hepatol* 2021; 6: 4.
- 15) [Roos D](#), [van Leeuwen K](#), [Hsu AP](#), [Priel DL](#), [Begtrup A](#), [Brandon R](#), [Rawat A](#), [Vignesh P](#), [Madkaikar M](#), [Stasia MJ](#), [Bakri FG](#), [de Boer M](#), [Roesler J](#), [Köker N](#), [Köker MY](#), [Jakobsen M](#), [Bustamante J](#), [Garcia-Morato MB](#), [Shephard JLV](#), [Cagdas D](#), [Tezcan I](#), [Sherkat R](#), [Mortaz E](#), [Fayezi A](#), [Shahrooei M](#), [Wolach B](#), [Blancas-Galicia L](#), [Kanegane H](#), [Kawai T](#), [Condino-Neto A](#), [Vihinen M](#), [Zerbe CS](#), [Holland SM](#), [Malech](#)



- HL, Gallin JI, Kuhns DB. Hematologically important mutations: the autosomal forms of chronic granulomatous disease (third update). *Blood Cells Mol Dis* 2021; 92: 102596.
- 16) Roos D, van Leeuwen K, Hsu AP, Priel DL, Begtrup A, Brandon R, Stasia MJ, Bakri FG, Köker N, Köker MY, Madkaika M, de Boer M, Garcia-Morato MB, Shephard JLV, Roesler J, Kanegane H, Kawai T, Di Matteo G, Shahrooei M, Bustamante J, Rawat A, Vignesh P, Mortaz E, Fayezi A, Cagdas D, Tezcan I, Kitcharoensakkul M, Dinauer MC, Meyts I, Wolach B, Condino-Neto A, Zerbe CS, Holland SM, Malech HL, Gallin JI, Kuhns DB. Hematologically important mutations: X-linked chronic granulomatous disease (fourth update). *Blood Cells Mol Dis* 2021; 90: 102587.
- 17) 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): 392-4.
- 18) Sawada D, Naito S, Aoyama H, Shiohama T, Ichikawa T, Imagawa E, Miyake N, Matsumoto N, Fujii K. Remitting and exacerbating white matter lesions in leukoencephalopathy with thalamus and brainstem involvement and high lactate. *Brain Dev* 2021; 43(7): 798-803.
- 19) Takemasa Y, Fujinaga S. Adult chronic kidney disease in childhood-onset nephrotic syndrome. *Pediatr Int* 2022; 64(1): e14846.
- 20) 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; 116(7): 785-92.
- 21) 栗原まな, 吉橋 学, 飯野千恵子, 安西里恵. 成人になった小児期発症のてんかん例 成人科への移行に関する検討. *神奈川リハセンター紀* 2021; 45: 1-3.
- 22) 古河賢太郎, 日馬由貴, 村木國夫, 松永展明. 血液検査では予防接種後発熱と尿路感染症を鑑別することはできない. *日小児会誌* 2021; 125(5): 753-7.
- 23) 竹内博一, 菊池健二郎, 久保田淳, 平野大志, 勝沼俊雄. 同一発熱期間内に発作を2回反復した熱性けいれん患者における至適観察期間の検討. *日小児救急医学会誌* 2021; 20(1): 7-11.
- 24) 鳥山泰嵩, 南谷幹之, 杉原 進, 早川美佳, 今井祐之. 当院をレスパイト利用中に高次医療機関へ転院となった重症心身障害患者の体調悪化の病態の検討. *日重症心身障害学会誌* 2021; 46(1): 61-6.
- 25) 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. 小児期発症で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.

## II. 総説

- 1) 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, Inuma 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, Mihaltan F, Mohammad Y, Montefort S, Morais-Almeida M, Mösges R, Naclerio R, Neffen H, Niedoszytko 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<sup>2</sup> LEN consensus. *Allergy* 2021; 76(8): 2354-66.
- 2) 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.
- 3) 湯坐有希. 腫瘍崩壊症候群 Up to Date. *癌と化療* 2021; 48(9): 1087-92.
- 4) 池本 智, 浜野晋一郎. 第II部: 各論 [HLD疾患] 9. TMEM106B 関連髄鞘形成不全症 (HLD16). 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業遺伝性白質疾患・知的障害をきたす疾患の診断・治療・研

- 究システム構築班編. 画像で診る遺伝性白質疾患診断の手引き. 東京: 診断と治療社, 2021. p.50-1.
- 5) 今西利之, 清水正樹. 【脳神経疾患管理 2021-'22-ガイドライン, スタンダード, 論点そして私見-】小児・新生児神経疾患 新生児仮死における脳障害. 救急集中治療 2021; 33(1): 312-21.
- 6) 奥山 舞, 多屋馨子. おたふくかぜワクチン接種後の副反応について 接種後の無菌性髄膜炎の発生頻度についてさらなる検討が必要である. 医事新報 2021; 5085: 52-3.
- 7) 河合利尚. 【小児で経験する「血液の異常」-血液疾患の鑑別とトピックス】各論: 白血球の異常 好中球機能異常症 慢性肉芽腫症を中心に. 小児内科 2021; 53(7): 1099-102.
- 8) 河合利尚. 【小児疾患診療のための病態生理 2 改訂第6版】免疫不全 好中球減少症および白血球接着異常症. 小児内科 2021; 53(増刊): 764-8.
- 9) 菅野雅美. 【治療法選択・ケアのエビデンスがつかめる 新生児の呼吸・循環 判断力・実践力UPのためのケース71】(第2章) ケースで学ぶ新生児の呼吸・循環管理 判断・実践力UPのためのケース NICUでよく直面する疾患とその治療法選択のエビデンス 新生児仮死・低酸素性虚血性脳症 (HIE). with Neo 2021; 秋季増刊: 154-65.
- 10) 菊池健二郎, 浜野晋一郎. てんかん重積状態(けいれん重積状態)の治療 最近の変化. 日小児会誌 2021; 125(4): 557-68.
- 11) 菊池健二郎, 浜野晋一郎. 【~エキスパートの経験に学ぶ~小児科 Decision Making】緊急を要する病態 てんかん重積状態 小児診療 2021; 84(増刊): 50-3.
- 12) 菊池健二郎, 浜野晋一郎. COVID-19 禍で変化した世界と日本のてんかん診療と教育. Epilepsy 2021; 15(1): 9-14.
- 13) 菊池健二郎, 前垣義弘. 日本小児神経学会ガイドライン統括委員会. 小児けいれん重積治療ガイドライン改訂に向けて. 脳と発達 2021; 53(3): 179-82.
- 14) 菊池健二郎. 【“いつもと様子が違う”からはじまる小児救急】中枢神経系の原因疾患. チャイルドヘルス 2021; 24(11): 812-5.
- 15) 菊池健二郎. 注目の新薬 プコラム (ミダゾラム口腔用液). 診断と治療 2021; 109(8): 1163-6.
- 16) 菊池健二郎. 思春期のてんかん 一般的な思春期に見られる問題. 波 2021; 45(12): 268-71.
- 17) 久保田淳. 第5回計画共同研究の成果 同一発熱期間内における熱性けいれん再発危険因子の解明. Bablab 2021; 5: 17-8.
- 18) 清水正樹. Ⅲ. 各論: 脳性麻痺の予防 新生児低体温療法. 松田義雄, 佐藤昌司, 藤森敬也編. 脳性麻痺と周産期合併症/イベントとの関連: 最新の知見. 東京: メジカルビュー社, 2021. p.226-32.
- 19) 日暮憲道. 【~エキスパートの経験に学ぶ~小児科 Decision Making】神経に関する病態 無熱性けいれん. 小児診療 2021; 84(増刊): 146-9.
- 20) 日暮憲道. てんかんの新しい分類と用語. ともしび 2021; 7月号: 3-10.
- 21) 日暮憲道. 【てんかん-知識のアップデート: 基本から最新のトピックスまで】てんかん診断の実際 診断に必要なこと 発作現象の把握. 小児内科 2021; 53(10): 1542-7.
- 22) 平田佑子, 浜野晋一郎. 新規抗てんかん薬の特徴と使い分け Lacosamide をどう使う? 特徴と有効性. 脳と発達 2021; 53(5): 348-53.
- 23) 平野大志. 【成人移行支援の二面性】成長に合わせた自立・自律支援 専門領域の自立支援 ネフローゼ症候群. 小児内科 2021; 53(8): 1223-6.
- 24) 平野大志. 【小児科研修のエッセンスがまるごとわかる 乳児の診察・薬の使い方から主要な症候の診かた, 保護者対応まで救急や日常診療で役立つ基本を身につけよう!】どの科でも役立つ小児診療の基本 小児の輸液戦略. レジデントノート 2022; 23(15): 2505-10.
- 25) 宮田市郎. 【私の処方2021】内分泌・代謝疾患の処方 甲状腺機能低下症・亢進症小児臨 2021; 74(増刊): 1919-23.
- 26) 三輪沙織, 平野大志. 【小児疾患診療のための病態生理 2 改訂第6版】腎・泌尿器疾患 急速進行性糸球体腎炎. 小児内科 2021; 53(増刊): 511-5.

### Ⅲ. 症例報告

- 1) Honda T, Yamaoka M, Terao Y, Hasegawa D, Kumamoto T, Takagi M, Yoshida K, Ogawa S, Goto H, Akiyama M. Successful treatment with fludarabine, high-dose cytarabine and subsequent unrelated umbilical cord blood transplantation for hepatosplenic T-cell lymphoma. Int J Hematol 2022; 115(1): 140-5.
- 2) Ishikawa K, Uchiyama T, Kaname T, Kawai T, Ishiguro A. Autoimmune hemolytic anemia associated with Takenouchi-Kosaki syndrome. Pediatr Int 2021; 63(12): 1528-30.
- 3) 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; 31(8): 1333-5.
- 4) Kuroko Y, Yoshihara H, Hosoya Y, Manabe A, Hasegawa D. Intrathecal therapy in acute lymphoblastic leukemia case with spinal deformity. Pediatr Int 2022; 64(1): e14845.

- 5) Oishi K, Siegel C, Cork EE, Chen H, Imagawa E. Novel missense variants in PCK1 gene cause cytosolic PEPCK deficiency with growth failure from inadequate caloric intake. *J Hum Genet* 2021; 66(3): 321-5.
- 6) Sagara N, Fujita S, Suzuki R, Aota A, Akashi K, Katsunuma T. Successful sublingual immunotherapy for severe egg allergy in children: a case report. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2021; 17(1): 2.
- 7) Sako I, Iijima H, Matsui T, Shoji K, Ishikawa T, Ishiguro A. Immunological profile of neonatal osteomyelitis cases. *Clin Case Rep* 2021; 9(6): e04161.
- 8) Takemasa Y, Hirano D, Kawakami Y, Tokunaga A, Umeda C, Miwa S, Kakegawa D, Ito A, Ida H. Familial juvenile hyperuricemia in early childhood in a boy with a novel gene mutation. *CEN Case Rep* 2021; 10(3): 426-30.
- 9) Takeuchi H, Higurashi N, Kawame H, Kaname T, Yanagi K, Nonaka Y, Hirotsu T, Matsushima S, Shimizu T, Gomi T, Fukasawa N. GFAP variant p. Tyr-366Cys demonstrated widespread brain cavitation in neonatal Alexander disease. *Radiol Case Rep* 2021; 17(3): 771-4.
- 10) 伊藤 研, 日暮憲道, 古河賢太郎, 橋口昭大, 高嶋博, 菊池健二郎. MERS2型に罹患したX連鎖Charcot-Marie-Tooth病の兄弟例. *脳と発達* 2022; 54(1): 56-60.
- 11) 岡部史郎, 小穴慎二, 権守延寿, 奥井一成, 飯倉克人, 瀧沢裕司, 藤永英志, 田村喜久子, 庄司健介. 家族または犬が媒介した可能性が考えられたSalmonella Stanleyによる新生児髄膜炎. *小児臨* 2021; 74(5): 495-500.
- 12) 奥井一成, 本木隆規, 宮田市郎, 勝沼俊雄. 上腸間膜動脈症候群を契機に成長曲線から診断にいたったBasedow病の14歳男児例. *小児内科* 2021; 53(10): 1790-3.
- 13) 木村 妙, 河野智敬, 和氣英一, 会津克哉, 望月 弘. 腹腔鏡下鼠径ヘルニア手術を契機に診断された5 $\alpha$ 還元酵素欠損症の1例. *小児臨* 2021; 74(2): 211-5.
- 14) 坂口晴英, 大場温子, 和田靖之, 高橋利幸. 6年の期間を空けて再発した抗MOG抗体陽性の多発性硬化症の1例. *小児臨* 2021; 74(8): 953-6.
- 15) 篠崎 梓, 大場温子, 高木 健, 和田靖之, 高橋幸利. 持続する小脳失調に対してTRH療法が奏功した抗グルタミン酸受容体 $\delta$ 抗体陽性の幼児例. *小児臨* 2021; 74(10): 1229-33.
- 16) 高見 遥, 日暮憲道, 関口由利子, 伊藤 研, 高橋尚人. 軽症熱傷後の毒素性ショック症候群に重篤な急性脳症様病態を併発した乳児例. *日小児会誌* 2021; 125(8): 1181-7.
- 17) 鳥山泰嵩, 南谷幹之, 杉原 進, 早川美佳, 落合幸勝, 今井祐之. 亜鉛補充で生じた銅欠乏性貧血に純ココア投与が著効した低アルブミン血症を伴う重症心身障害児(者)の1例. *日重症心身障害会誌* 2021; 46(3): 373-8.
- 18) 増田早織, 三輪沙織, 平野大志, 高見 遥, 上野健太郎, 吉田賢司, 大場温子, 高島典子, 南波広行, 和田靖之, 井田博幸. 補体検査が診断と治療戦略において有用であった抗H因子抗体陽性C3腎炎の1例. *小児臨* 2021; 74(5): 573-8.
- 19) 山内健人, 久保田淳, 木村玲奈, 鈴木貴之, 掛川大輔, 伊藤 亮. 遷延する間欠的腹痛から診断に至ったChilaiditi症候群の1例. *小児臨* 2021; 74(10): 1241-4.
- 20) 梁 偉博, 栗田早織, 小竹悠子, 伊藤一之, 閑野知佳, 清水正樹, 産本陽平, 川嶋 寛, 中澤温子. 水腫症を合併した仙尾部奇形腫の1例. *埼玉小児医療センター医誌* 2021; 37: 35-8.

#### IV. 著書

- 1) 小田野めぐみ. 各論 I. 先天性甲状腺機能低下症  
2. 原発性甲状腺機能低下症(非甲状腺腫性)  
① PAX8異常症. 深田修司総編集・著, 菱沼 昭, 小飼貴彦, 大江秀美, 鳴海覚志編著. 遺伝性甲状腺疾患のすべて. 東京: 日本医事新報社, 2021. p.152-7.
- 2) 加藤陽子. 疾患 12. 血液疾患, 腫瘍 3) 溶血性貧血. 水口 雅, 山形崇倫編. クリニカルガイド小児科: 専門医の診断・治療. 東京: 南山堂, 2021. p.721-7.
- 3) 加藤陽子. 第23章: 小児科疾患 小児の鉄欠乏性貧血. 福井次矢, 高木 誠, 小室一成総編集. 今日の治療指針: 私はこう治療している. 2022年版. 東京: 医学書院, 2022. p.1485-6.
- 4) 栗原まな. 3章: 小児頭部外傷のトピックス 3. 小児頭部外傷とリハビリテーション. 荒木 尚編著, 横田裕行, 三木 保, 間瀬光人監修. 小児頭部外傷の診断と治療. 東京: 中外医学社, 2021. p.223-4.
- 5) 平野大志. その他の疾患への急性血液浄化療法/アフレスシス治療 4. 血液腫瘍疾患. 亀井宏一, 伊藤秀一監修. 小児急性血液浄化療法ハンドブック. 第2版. 東京: 東京医学社, 2021. p.188-201.
- 6) 藤原優子. D. 診断 2. 画像診断と心電図 c. 心電図. 衛藤義勝, 大橋十也責任編集. ファブリー病 Update. 改訂第2版. 東京: 診断と治療社, 2021. p.135-43.
- 7) 藤原優子, 小林正久. I. 症例提示 1. 古典型ファブリー病の症例. 衛藤義勝, 大橋十也責任編集. ファブリー病 Update. 改訂第2版. 東京: 診断と治療社, 2021. p.306-16.
- 8) 藤原優子. I. 症例提示 4. 女性ヘテロ接合体症

例. 衛藤義勝, 大橋十也責任編集. ファブリー病 Up-Date. 改訂第2版. 東京: 診断と治療社, 2021. p.326-32.

- 9) 宮田市郎, C. 臨床症状 10. 内分泌異常. 衛藤義勝, 大橋十也責任編集. ファブリー病 UpDate. 改訂第2版. 東京: 診断と治療社, 2021. p.108-10.

## V. 研究費

- 1) 石川尊士. CDC42 遺伝子異常症の免疫異常メカニズム解明を目指した好中球機能の解析. 成育医療研究開発費. 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. 2020~2021 年度.
- 3) 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.
- 4) 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.
- 5) 大石公彦. シトリン欠損症 iPS 細胞モデルを用いた核酸医薬による新規治療法の確立. 東京慈恵会医科大学萌芽的共同研究推進費. 2021~2022 年度.
- 6) 河合利尚. 慢性肉芽腫症腸炎に対する小児用サリドマイド製剤の実用化に関する研究. AMED・難治性疾患実用化研究事業. 2018~2021 年度.
- 7) 河合利尚. 慢性肉芽腫症腸炎に対する新規治療薬の開発に関する研究. 成育医療研究開発費. 2021 年度.
- 8) 河合利尚. 慢性肉芽腫症腸炎に対する抗炎症薬の有効性と安全性に関する研究. 成育医療研究開発費. 2021 年度.
- 9) 小林博司. ムコ多糖症 II 型に対する造血幹細胞を標的とした遺伝子治療の実用化に向けた研究開発. AMED・再生医療実用化研究事業. 2021~2023 年度.
- 10) 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). 2017~2021 年度.
- 11) 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.
- 12) 日暮憲道. 磁気共鳴画像法を活用したドラベ症候群ラットの年齢依存性脳機能病態の解明. 科学研究費助成事業・基盤研究 (C). 2021~2023 年度.
- 13) 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.
- 14) 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.  
15) 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. 2021 年度.

## VII. 賞

- 1) 池本 智. JES Prize. 日本てんかん学会. 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 -. 2021 年 9 月.
- 2) 小田野めぐみ. 第 54 回日本小児内分泌学会学術集会若手優秀演題賞. 日本小児内分泌学会. NanoBiT テクノロジーによる PAX8-NKX2-1 相互作用定量評価系の開発と分子病態解析への応用. 2021 年 10 月.
- 3) 加藤陽子. 第 63 回日本小児血液・がん学会優秀ポスター賞. 日本小児血液・がん学会. 東京都内における小児への在宅輸血の現状と課題. 2021 年 11 月.
- 4) 松浦隆樹. 令和 3 年度埼玉県医師会優秀論文賞. 埼玉県医師会. 小児期発症てんかん患者の成人医療機関への転医の現状と課題 (埼玉医会誌 2021; 55(1): 311-5). 2021 年 11 月.
- 5) 横川裕一. 第 17 回東京都福祉保健医療学会医学・医療部門最優秀賞. 東京都福祉保健局. 小児急性リンパ性白血病の標準治療確立を目指した臨床研究~TMC-ALL01 結果報告~. 2022 年 2 月.

## VIII. その他

- 1) Baba S, Akaike T, Bochimoto H, Shinjo S, Minamisawa S. (Poster) Atrial Pitx2c overexpression induced atrial arrhythmias with altered calcium handling. American Heart Association Scientific Sessions 2021. Online, Nov.
- 2) Tsunogai T, Ohashi T, Shimada Y, Higuchi T, Matsushima S, Kimura A, Watabe A, Kato F, Kobayashi H. Hematopoietic stem cell gene therapy corrects lysosomal storage in CNS in murine model of GM1-gangliosidosis. 第 27 回日本遺伝子細胞治療学会学術集会. 東京, 9 月. (ハイブリッド学会)
- 3) 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 3 年度補助事業研究成果報告書 2022.
- 4) 小田野めぐみ, 鳴海覚志. (口頭) NanoBiT テクノロジーによる PAX8-NKX2-1 相互作用定量評価系の開発と分子病態解析への応用. 第 54 回日本小児内分泌学会学術集会. 完全 Web 開催, 10 月. [日本小児内分泌学会学術集会プログラム・抄録集 2021; 54 回: 124]



- 5) 大石公彦. (教育講演3) メチルマロン酸血症の治療戦略. 第62回日本先天代謝異常学会. 名古屋, 11月. (ハイブリッド開催) [日先天代謝異常会誌 2021: 37: 89]
- 6) 加藤陽子. (Year in review 5: 痛み部会) 日本国内外の小児がん痛みマネジメントに関する最近の話題 - 「小児がん患児に対する痛みのマネジメントの手引き」作成を中心に -. 第6回日本がんサポーターブケア学会学術集会. WEB開催, 5月.
- 7) 河合利尚. (総合シンポジウム1: 希少・難治性疾患に対する再生医療・遺伝子治療) 造血幹細胞を標的とした遺伝子治療. 第124回日本小児科学会学術集会. 京都, 4月. (ハイブリッド開催)
- 8) 管野雅美, 清水正樹. (HIEシンポジウム) 新生児低酸素性虚血性脳症(HIE)に対し低体温療法(TH)を行った児の長期予後の検討. 第24回日本脳低温療法・体温管理学会. Web開催, 9月.
- 9) 清水正樹. (第30回日本新生児看護学会学術集会 / 第65回日本新生児成育医学会合同シンポジウム2: 未来のNICUをデザインする) NICUに窓はいらない. 第65回日本新生児成育学会・学術集会. WEB開催, 5月.
- 10) 宮田市郎. (ランチョンセミナー4) 胎児甲状腺腫性甲状腺機能低下症の胎内治療. 第48回日本マスキリーニング学会学術集会. 千葉, 9月. [日マス・スクリーニング会誌; 31(2): 196]

## 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：	梅澤 慶紀	乾癬
教 授：	延山 嘉真	皮膚悪性腫瘍
教 授：	太田 有史	神経腺腫症
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	ヒト乳頭腫ウィルス感染症
講 師：	出来尾 格	ざ瘡，細菌感染症
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 $\alpha$ 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製剤としてウステクシマブ、抗IL-23p19製剤としてグセルクマブ、リサンキズマブ、チルドラキズマブ、抗IL-17A製剤としてセクキズマブ、イクセキズマブ、抗IL-17A/F製剤としてビメキズマブ、抗IL-17受容体製剤としてプロダルマブが治療適応となっており、難治性重症乾癬患者の治療の選択肢がさらに増えた。治療法の選択には疾患の重症度に加え、患者のQOLの障害度、治療満足度を考慮することが重要である。そのためにQOL評価尺度であるPsoriasis Disability Indexの日本語版を応用し、患者QOLの向上に役立てている。また、メタボリック症候群の精査も行い、高血圧、高脂血症の治療も合わせて行っている。さらに乾癬の重症度と労働生産性に関する疫学調査も行っている。また、乾癬性関節炎に関しては、積極的にDual Energy CTなどの画像診断を行うことにより早期診断を行い、早期治療が可能となった。当施設では、乾癬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

アトピー性皮膚炎は皮膚バリア機能異常とアレルギー・免疫異常を基盤に痒みが生じ、慢性的に炎症が持続する皮膚疾患である。当科では血中IgEやTARC値測定などの血液検査や金属パッチテストなどを行いアトピー性皮膚炎の発症・悪化原因の探索を行っている。治療は外用・内服療法とといったEBMに基づいた標準的治療を基本的に行っている。さらに、2021年に改訂されたアトピー性皮膚炎のガイドラインに従い、従来の治療で皮疹の改善の望めない患者に対してはヒト型抗ヒトIL-4/13受容体モノクローナル抗体であるデュピルマブや新規治療薬である経口JAK阻害薬のバリシチニブやウバダシチニブを用いて治療を行っている。特に当科のアトピー性皮膚炎専門外来では、痒みの治療に注力し、積極的な新規治療のアプローチを提案している。

## 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。免疫チェックポイント阻害剤（ニボルマブ、パンプロリズマブ、イピリムマブ）によるirAE（immune related adverse event）で腸炎や内分泌障害を生じた際は、消化器・肝臓内科、糖尿病・代謝・内分泌内科などへのコンサルテーションを積極的に行っている。分子標的治療（ダブラフェニブ/トラメチニブ、エンコラフェニブ/ビメチニブ）により、眼障害を生じた際は、眼科へのコンサルテーションを積極的に行っている。

## IV. 神経線維腫症

神経線維腫症外来は、本邦で最も患者が多い外来（年間約900人）である。全国より患者が紹介され

るため診断のみでなく長期のフォローアップに加え、患者のQOL向上を目指して積極的に皮膚腫瘍の切除を外来、入院で行っている。神経線維腫症1型(NF1)患者216例中185例(85.6%)に病因と考えられるNF1遺伝子変異が判明しており、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。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。現在、NF1に対する治療薬開発のための治験が行われており、皮膚の神経線維腫を対象としたmTOR阻害剤外用薬による臨床試験は効果不十分のため中止となったが、18歳以上で評価可能な叢状神経線維腫を有するNF1患者を対象としたMEK阻害剤内服の臨床試験中である。

#### 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疼痛を図っている。

#### 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、難治例ではヨクイニン内服療法、活性型ビタミンD<sub>3</sub>軟膏密封療法、50%サリチル酸絆創膏貼付療法、グルタルアルデヒド塗布療法などを組み合わせ、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、炭酸ガスレーザーによる蒸散、ポドフィリン外用療法を施行している。疣状癌など悪性化が疑われる症例では積極的に皮膚生検を行い確定診断に努めている。

#### 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ブリックテスト、薬剤内服チャレンジテストなどを行っている。金属そのものによる接触皮膚炎の他、掌蹠膿疱症や扁平苔癬、貨幣状湿疹などの皮膚疾患に対する金属アレルギーの関与についても評価を行っている。

検査はジャパニーズスタンダードアレルゲンのパッチテストパネル、金属アレルギー検査用試薬、また患者持参の化粧品やシャンプー、外用剤など適宜症状に応じて検査を行っている。

#### VIII. レーザー治療

Qスイッチルビーレーザー治療では、太田母斑、老人性色素斑の成績が良く、老人性色素斑ではほとんど1回の照射で改善した。他方、データ解析を行い、扁平母斑及び神経線維腫症のカフェオレ斑の有効率が低いことなどを明らかにした。パルス色素レーザー治療では、単純性血管腫や莓状血管腫、毛細血管拡張症などに照射し、有効であった。ウルトラパルス炭酸ガスレーザーは脂漏性角化症、汗管腫、眼瞼黄色腫などに対し高い治療効果が得られた。

#### IX. スキンケア外来

乾癬、白斑、皮膚T細胞性リンパ腫、痒疹等に対してNarrow-band UVB、308nm excimer lampを併用して治療を行い、高い治療効果を得ている。

#### X. 尋常性ざ瘡(にきび)

2021年4月に特殊外来(にきび外来)を新規開設した。この特殊外来では、尋常性ざ瘡とその関連疾患(SAPHO症候群、顔面播種状粟粒性狼瘡、ニキビダニざ瘡、ステロイドざ瘡など)の診療を行っている。尋常性ざ瘡に関しては、主に重症・難治の患者を対象に最新のガイドラインに沿って治療内容を決定している。治療内容には、外用・内服治療でなく、コメド治療外用薬の刺激感を最小限にするためのスキンケア指導や、病変内容物圧出処置、ケナコルト局所注射を用いた瘢痕治療、サリチル酸による背部ざ瘡のピーリング治療などが含まれる。また重症女性例では、多嚢胞性卵胞症候群などの婦人科領域疾患の合併を疑い、産婦人科へのコンサルテーションを積極的に行っている。

#### 「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、帯状疱疹後神経痛の治療についても積極的に取り組んでいる。

ヒト乳頭腫ウイルス感染症は紹介難治例も多く、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。免疫チェックポイント阻害剤や分子標的薬を用いた抗がん剤治療を行っている。

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きている。

にきび外来では、新規開設以来、紹介例を含めて順調に患者数を伸ばしており、難治例に対応した診療体制の整備が進んでいる。

膠原病は長期経過の中で様々な合併症を生じる疾患群であるため、今後も他科との連携を保ちつつ、継続して治療を行うことが重要であると考えられる。

全体として、様々な難治性皮膚疾患に関する広範な臨床研究に加え、臨床に還元できる基礎的研究が進行していることが特徴である。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Inokuchi-Sakata S, Ishiui Y, Katsuta M, Kharma B, Yasuda KI, Tominaga M, Takamori K, Nobeyama Y, Asahina A. Role of eosinophil relative count and neutrophil-to-lymphocyte ratio in the assessment of severity of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol* 2021; 101(7): adv00491.
- 2) Katsuta M, Ishiui Y, Matsuzaki H, Yasuda KI, Kharma B, Nobeyama Y, Hayashi T, Tokura Y, Asahina A. Transient increase in circulating basophils and eosinophils in dupilumab-associated conjunctivitis in patients with atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol* 2021; 101(6): adv00483.
- 3) Dekio I, Okuda KI, Nishida M, Hamada-Tsutsumi S, Suzuki T, Kinoshita S, Tamura H, Ohnuma K, Murakami Y, Kinjo Y, Asahina A. Common features and intra-species variation of *Cutibacterium modestum* strains, and emended description of the species. *Microorganisms* 2021; 9(11): 2343.
- 4) Dekio I, Asahina A. Unravelling the eco-specificity and pathophysiological properties of *Cutibacterium* species in the light of recent taxonomic changes. *Aerobe* 2021; 71: 102411.
- 5) Ota M, Nobeyama Y, Fukuda T, Asahina A. Relationship between iodine-enhanced dual energy-computed tomographic findings and ultrasonographic findings for psoriatic arthritis. *J Dermatol* 2022; 49(3): 368-73.
- 6) Karakawa M, Kishimoto M, Ohtsuki M, Komine M. Calcipotriol induces the production of CTACK/CCL27, one of the potential suppressive factors in psoriasis inflammation. *J Dermatol* 2021; 48(12): 1949-50.
- 7) Nakagawa H, Nemoto O, Igarashi A, Saeki H, Kabashima K, Oda M, Nagata T. Delgocitinib ointment in pediatric patients with atopic dermatitis: a phase 3, randomized, double-blind, vehicle-controlled study and a subsequent open-label, long-term study. *J Am Acad Dermatol* 2021; 85(4): 854-62.
- 8) Umezawa Y, Asahina A, Imafuku S, Tada Y, Sano S,



- Morita A, Sakurai S, Hoshii N, Tilt N, Nakagawa H. Efficacy and Safety of certolizumab pegol in Japanese patients with moderate to severe plaque psoriasis: 52-week results. *Dermatol Ther (Heidelb)* 2021; 11(3): 943-60.
- 9) Watanabe S, Ito Y, Samura O, Nakano H, Sawamura D, Asahina A, Itoh M. Novel gross deletion mutation c.-105\_4042+498del in the TNXB gene in a Japanese woman with classical-like Ehlers-Danlos syndrome: a case of uneventful pregnancy and delivery. *J Dermatol* 2021; 48(5): e227-8.
- 10) Umezawa Y, Sakurai S, Hoshii N, Nakagawa H, PS0017 Study Group. Certolizumab pegol for the treatment of moderate to severe plaque psoriasis: 16-week results from a phase 2/3 Japanese study. *Dermatol Ther (Heidelb)* 2021; 11(2): 513-28.
- 11) Umezawa Y. Psoriatic arthritis. *J Dermatol* 2021; 48(6): 741-9.
- ## II. 総説
- 1) 石氏陽三. アレルギー用語解説シリーズ CPUO (chronic pruritus of unknown origin). アレルギー 2022; 71(2): 140-1.
- 2) 朝比奈昭彦. 新・皮膚科セミナーウム 乾癬性関節炎 Update 乾癬性関節炎の診療ガイドライン. 日皮会誌 2022; 132(1): 9-17.
- 3) 石氏陽三. 【老人性乾皮症/ドライスキンの治療・ケア】老人性乾皮症でかゆみが起こる訳. *WOC Nursing* 2021; 9(9): 34-40.
- 4) 遠藤幸紀. 【全身疾患としての乾癬】いわゆる“PsA sine psoriasis” (皮疹のない乾癬性関節炎). *内科* 2022; 129(1): 117-9.
- 5) 梅澤慶紀. 【乾癬を見直す～臨床薬理学の観点から～】乾癬の最新治療 生物学的製剤. *Pharm Med* 2021; 39(10): 57-61.
- 6) 石氏陽三. 【痒み～どう診断し、どう治療するか】痒みを伴う全身疾患と治療のピットフォール 血液疾患, 内臓悪性腫瘍に伴うそう痒症. *日医師会誌* 2021; 150(8): 1383-6.
- 7) 梅澤慶紀. 【手元に1冊! 皮膚科混合・併用薬使用ガイド】乾癬における外用薬の混合. *Derma.* 2021; 314: 41-7.
- 8) 中川秀己. 話題のくすり デルゴシチニブ軟膏. *日病薬師会誌* 2021; 57(10): 1121-4.
- 9) 石氏陽三. 【腎疾患治療薬 update】(第2章)慢性腎臓病・透析合併症 皮膚そう痒症 皮膚そう痒症. 腎と透析 2021; 91(増刊): 377-80.
- 10) 石氏尚興. 【診察室での患者さんの質問に答えます】水痘 予防接種は受けていますが、それでもかかることはありますか. *皮膚臨床* 2021; 63(6): 988-89.
- 11) 延山嘉真. 【診察室での患者さんの質問に答えます】粉瘤 原因はなんですか. *皮膚臨床* 2021; 63(6): 928-9.
- 12) 梅澤慶紀, 中川秀己. 【診察室での患者さんの質問に答えます】乾癬 瘦せれば治りますか. 禁酒すれば治りますか. *皮膚臨床* 2021; 63(6): 866-70.
- 13) 朝比奈昭彦. 【診察室での患者さんの質問に答えます】乾癬 原因はなんですか. *皮膚臨床* 2021; 63(6): 858-61.
- 14) 朝比奈昭彦. 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 乾癬. *医事新報* 2021; 5064: 37-9.
- 15) 石氏陽三. 【かゆみの科学】かゆみの脳内認知. *Med Sci Digest* 2021; 47(4): 184-7.
- ## III. 症例報告
- 1) Fujii S, Nobeyama Y, Mizuno S, Asahina A. A case of desmoplastic trichoepithelioma accompanied by pseudolymphoma. *J Dermatol* 2022; 49(2): e55-6.
- 2) Waki Y, Nobeyama Y, Katsumata F, Koto M, Asahina A. Case of carbon-ion radiation recall mucositis associated with anti-programmed cell death 1 treatment for paranasal sinuses melanoma. *J Dermatol* 2021; 48(10): e502-3.
- 3) Kubo N, Asahina A, Kamide R, Itoh M. Case of disseminated superficial actinic porokeratosis successfully treated with Q-switched ruby laser. *J Dermatol* 2021; 48(5): e244-5.
- 4) 金谷瑠奈, 梅澤慶紀, 朝比奈昭彦. 膝部に発生した血管平滑筋腫の1例 当科血管平滑筋腫22例のまとめ. *皮膚臨床* 2022; 64(1): 122-6.
- 5) 堀江琴音, 中野小百合, 築場広一. 【水疱症】陰部にのみ粘膜症状を認めた粘膜類天疱瘡の1例. *皮膚臨床* 2022; 64(1): 55-8.
- 6) 間中結香, 菊池莊太, 山口貴子, 近藤佐知子, 本田ひろみ, 小林光, 延山嘉真, 石井則久, 朝比奈昭彦. 外科的治療を要した保存的治療に抵抗性の皮膚 *Mycobacteroides chelonae* 感染症の1例. *皮膚臨床* 2022; 63(13): 2095-9.
- 7) 間中結香, 平福啓一, 浅井令奈, 築場広一. 蜂窩織炎に続発した偽痛風の1例. *皮膚臨床* 2021; 63(13): 2057-60.
- 8) 山田翔子, 梅澤慶紀, 太田有史, 朝比奈昭彦. 神経線維腫症1型モザイク. *西日皮* 2021; 83(5): 391-2.
- 9) 川田萌香, 福田浩孝, 築場広一. Spindle Cell Hemangiomaの1例. *皮膚臨床* 2021; 63(11): 1705-8.
- 10) 浅井令奈, 築場広一. 308nmエキシマライト照射療法が奏効した小児急性痘瘡状苔癬状枇糠疹の1例.

- 皮膚臨床 2021; 63(11): 1657-62.
- 11) 阿部佳奈美, 梅澤慶紀, 朝比奈昭彦. 【肉芽腫症】皮膚コレステリン肉芽腫の2例. 皮膚臨床 2021; 63(9): 1359-63.
  - 12) 安田健一, 石地尚興. エクリズマブ使用中に生じた播種性淋菌感染症の1例. 感染症誌 2021; 95(4): 348-51.
  - 13) 中條聡美, 梅澤慶紀, 朝比奈昭彦. Circumscribed Palmar Hypokeratosis の1例. 皮膚臨床 2021; 63(10): 1547-50.
  - 14) 勝又文徳, 延山嘉眞, 石地尚興, 太田有史, 朝比奈昭彦. 全身性強皮症に合併した閉塞性動脈硬化症の高齢発症例. 皮膚臨床 2021; 63(10): 1522-7.
  - 15) 鈴木彩子, 水野清香, 築場広一. 【間葉系腫瘍】メトトレキサート投与中に発症したびまん性大細胞型B細胞リンパ腫の1例. 皮膚臨床 2021; 63(8): 1223-7.
  - 16) 中山未奈子, 伊藤宗成, 中野 創, 築場広一. 【好酸球が関与する皮膚病】色素失調症の双生児例. 皮膚診療 2021; 43(6): 520-3.
  - 17) 小笹美蘭, 八木沼彩, 梅澤慶紀, 朝比奈昭彦. Pachydermodactyly の1例. 臨床 2021; 75(7): 497-502.
  - 18) 関山絃子, 平福啓一伍, 中山未奈子, 築場広一. 【抗酸菌感染症】BCG接種後に発症した腺病性苔癬の2例. 皮膚臨床 2021; 63(7): 1040-4.
  - 19) 九穂尚子, 勝田倫江, 岸 晶子, 朝比奈昭彦. 難治性オムツ皮膚炎との鑑別を要したPELVIS症候群の1例. 日皮会誌 2021; 131(6): 1533-7.
  - 20) 千原真未, 築場広一, 中山未奈子, 栗田美紀, 梅澤慶紀, 朝比奈昭彦. 片側性汎発型限局性強皮症の1例. 皮膚臨床 2021; 63(4): 527-30.
  - 4) 山田翔子, 太田有史, 嘉谷隆介. 臍部に生じた子宮内膜症の1例. 日本皮膚科学会東京支部東京地方会第898回例会. 東京, 10月.
  - 5) 柴田夕夏, 延山嘉眞, 朝比奈昭彦, 保科斉生, 宮本智美, 坂本洋平. COVID-19の重症化所見としての爪上皮出血点. 第76回日本皮膚科学会高知地方会. 高知, 4月.
  - 6) 村上英邦, 太田有史, 谷戸克己, 平山愛里彩, 朝比奈昭彦. 神経線維腫症I型の患者に生じた腫瘍内出血に対して動脈塞栓術で治療した2例. 第12回日本レックリングハウゼン病学会学術大会. オンライン, 2021年2月.
  - 7) 関山絃子, 勝又文徳, 脇 裕磨, 大村和弘, 延山嘉眞, 朝比奈昭彦. ニボルマブによる免疫関連有害事象として間質性肺炎と末梢循環不全を認めた鼻腔悪性黒色腫の1例. 第37回日本皮膚悪性腫瘍学会学術大会. 松本, 6月. (ハイブリッド開催)
  - 8) 脇 裕磨, 延山嘉眞, 朝比奈昭彦. 術前にグラブフェニブ/トラメチニブを投与した耳前部原発悪性黒色腫の1例. 第37回日本皮膚悪性腫瘍学会学術大会. 松本, 6月. (ハイブリッド開催)
  - 9) 川田萌香, 村山 梓, 延山嘉眞, 朝比奈昭彦. 術後壊疽性膿皮症の1例. 日本皮膚科学会東京支部東京地方会第896回例会. WEB開催, 5月.
  - 10) 當真由芽乃, 太田有史, 阿部佳奈美, 野口正朗, 小池和彦. 皮膚の色素沈着を伴った消化器症状をCronkhite-Canada症候群と診断した1例. 日本皮膚科学会東京支部東京地方会第896回例会. WEB開催, 5月.

## V. 研究費

- 1) 石氏陽三. アトピー性皮膚炎モデルマウスを用いたIL-4刺激による脳への作用機序解明. 科学研究費助成事業・基盤研究(C). 2021~2025年度.

## VIII. その他

- 1) 伊藤祐太, 唐川 大, 富田茉友香, 山口貴子, 遠藤幸紀. イミキモド外用により非外用部に生じた乾癬様皮疹の1例. 第84回日本皮膚科学会東京支部学術学会. WEB開催, 2020年11月.
- 2) 渡辺翔子, 小松崎素子, 平福啓一伍, 藤井鷹矢, 脇裕磨, 鈴木 皓, 延山嘉眞, 朝比奈昭彦, 中川秀己. 菌血症をきたした丹毒の1例. 第84回日本皮膚科学会東京支部学術学会. WEB開催, 2020年11月.
- 3) 大澤絢香, 関山絃子, 伊藤宗成, 延山嘉眞, 朝比奈昭彦. ダーモスコピーを用いた経過観察により診断に至った悪性黒色腫の1例. 日本皮膚科学会東京支部東京地方会第898回例会. 東京, 10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：	青木 学	放射線治療学
教 授：	内山 眞幸	核医学
教 授：	豊田 圭子	放射線診断学
教 授：	辰野 聡	放射線診断学
臨床専任教授：	關根 広	放射線治療学
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：	佐久間 亨	放射線診断学
准 教 授：	池田 耕士	放射線診断学
	<small>(東京歯科大学市川総合病院に出向中)</small>	
講 師：	最上 拓児	インターベンシヨナルラジオロジー
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：	五十嵐隆朗	放射線診断学
講 師：	氏田万寿夫	放射線診断学
	<small>(立川総合病院に出向中)</small>	
講 師：	三枝 裕和	放射線診断学
	<small>(川口医療センターに出向中)</small>	

## 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の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乳突腔進展評価におけるTSCT画像の有用性を評価した。

## 3. 肺の高吸収病変に関するアルゴリズムについて

CTで認める肺の高吸収病変は炎症による良性石灰化が多いが、悪性でも生じることが知られ、日常

臨床では軽視できないことがある。さらに、thin-slice CTの普及によりびまん性肺骨化症のような微細病変も多く検出されるようになった。そこで、高吸収病変の鑑別疾患が挙がるようなアルゴリズムの作成を行った。

## 4. 心房細動患者の心臓CTにおける画像所見の検討

心房細動患者の心臓CTで認められる左心耳内早期造影欠損の潜在的予測因子を検討した。また左心耳容積、早期造影欠損の有無などの所見に関して、左心耳内血流速度低下の予測因子となりうるかを評価した。

## 5. 乳腺MRIにおける乳腺症の予測因子の検討

乳腺病変に対して病理学的診断がなされた症例の乳腺MRIを対象とし、病理学的な乳腺症の有無とMRIでの嚢胞数およびenhancing focusの有無が関連するかどうか評価した。

## 6. 胆嚢癌と胆嚢ポリープの鑑別における非造影MRIの有用性の検討

胆嚢癌とポリープの鑑別には大きさ(10mm)が有用とされるが、10mmで手術を施行した場合、胆嚢癌の感度・特異度は共に約70%との報告もあり、偽陽性が問題となる。今回、10mm以上のポリープと胆嚢癌を対象として、非造影MRIで両者の鑑別に有用な所見を検討した。

## 7. Double-echo steady state (DESS)法を用いた腰椎分離症の検出能の検討

CTとDESSを撮像した腰椎分離症症例を後方視的に比較し、DESSによる関節突起間部の骨折検出能を検討する。

## II. 核医学部門

## 1. 甲状腺分化癌全適後I-131核医学治療の有効性、再発危険因子を検討

遠隔転移の無い全適時病理所見断端陽性例では、I-131投与量の違いによる無再発期間の検討を行った。遠隔転移もしくは顕在性腫瘍残存症例では、I-131治療後長期観察により有効性予測因子を検討している。

## III. インターベンシヨナルラジオロジー部門

## 1. 上顎洞癌に対するRADPLAT(超選択的放射線療法併用放射線療法)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、症例を重ね腫瘍の栄養血管と術前画像との対比を行っている。

## 2. Automated tumor-feeder detection software (AFD) による胆嚢動脈の検出

肝細胞癌の 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. サイトカイン放出症候群に対する新規治療戦略としての経皮的胸管ドレナージ術の提唱

動物モデルを使用したサイトカイン放出症候群に対する経皮的胸管ドレナージ術の実現性と有効性を評価する動物実験を行った。

## IV. 放射線治療部門

1. 前立腺癌の術後照射の予後因子に関する研究  
前立腺癌術後のアジュバント術後照射における予後に影響する病理学的な予後因子の同定を検討中である。また、術後経過観察を定期的に行い早期に救済放射線治療を行うことでアジュバント術後照射と同等の成績が得られるか、その最適なカットオフ値の解析を検討している。

## 2. 局所進行上顎洞癌に対する超選択的動注併用化学放射線治療の開発に関する研究

局所進行上顎洞癌に対して顔面の欠損を伴う手術療法の代替治療として、顔面構造の温存を目的とした超選択的動注併用化学放射線治療の最適なプロトコルの開発を検討している。

## 〔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は、既存の報告とは異なるものも含め、様々な椎骨動脈の画像所見の変化が認められた。それらが発症時の画像所見等と関連しているかについて、さらに検討中である。

#### 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

TSCT は骨侵食性変化の検出率、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。

#### 3) 肺の高吸収病変に関するアルゴリズムについて

アルゴリズムは 6 つのステップと 9 つのカテゴリからなり、これらの疾患の多くは石灰化、骨化、出血に起因した。これらの結果をまとめた論文を執筆中である。

#### 4) 心房細動患者の心臓 CT における画像所見の検討

心臓 CT は左心耳内血流速度低下を非侵襲的に推定し、血栓塞栓症のリスク層別化と管理のための追加情報となりうる。Heart and Vessels 及び Journal of Cardiology において報告した。

5) 乳腺 MRI における乳腺症の予測因子の検討  
中間解析では乳腺 MRI での 5 個以上の乳腺嚢胞と病理学的な乳腺症との関連性に統計学的有意性を認めた。今後さらに症例を追加し検討予定である。

#### 6) 胆嚢癌と胆嚢ポリープの鑑別における非造影 MRI の有用性の検討

粘膜筋層の信号の質的評価及び ADC map の量的評価に統計学的優位性があった。同結果をまとめ、論文執筆中である。

7) DESS 法を用いた腰椎分離症の検出能の検討  
2 名の放射線科医で評価を行い、結果については論文投稿中である。

### 2. 核医学部門

#### 1) 甲状腺分化癌全適後 I-131 核医学治療の有効性、再発危険因子を検討

甲状腺分化癌全適時断端陽性例への I-131 核医学治療施行後無再発期間は大量投与で延長した。Annals of Nuclear Medicine に掲載された。

### 3. 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  
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 例の検討を行い論文化。

#### 2) AFD による胆嚢動脈の検出

36 症例の検討を行った結果、胆嚢動脈の検出に関して AFD は gold standard (Cone-beam CT により得られた三次元画像と多断面再構成画像) と高い一致率を示した。論文執筆中。

3) サイトカイン放出症候群に対する新規治療戦略としての経皮的胸管ドレナージ術の提唱  
研究の実現性の観点では問題点は未だ多いが、試行錯誤を繰り返しながら研究を進めることができた。

### 4. 放射線治療部門

1) 前立腺癌の術後照射の予後因子に関する研究  
術後精嚢浸潤陽性および PSA > 0.2 では成績は不良であり、救済放射線治療の最適なカットオフ値は術後 PSA < 0.05 であった。

#### 2) 局所進行上顎洞癌に対する超選択的動注併用化学放射線治療の開発に関する研究

これまで 12 例を完遂し、局所制御率は 75%、局所領域制御率は 66.7% であった。



## 研究業績

## I. 原著論文

- 1) Igarashi T, Shiraishi M, Watanabe K, Ohki K, Take-naga S, Ashida H, Ojiri H. 3D quantitative analysis of diffusion-weighted imaging for predicting the malignant potential of intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *Pol J Radiol* 2021; 86: e298-308.
- 2) Baba A, Kurokawa R, Kurokawa M, Ota Y, Matsushima S, Fukuda T, Yamauchi H, Kano R, Shoji T, Kurihara S, Nakazawa T, Yamamoto Y, Kojima H, Srinivasan A, Ojiri H. Preoperative prediction for mastoid extension of middle ear cholesteatoma using temporal subtraction serial HRCT studies. *Eur Radiol* 2022; 32(6) : 3631-8. Epub 2022 Jan 11.
- 3) Baba A, Kurokawa R, Fukuda T, Kurokawa M, Tsuyumu M, Matsushima S, Ota Y, Yamauchi H, Ojiri H, Srinivasan A. Comprehensive radiological features of laryngeal sarcoidosis: cases series and systematic review. *Neuroradiology* 2022; 64(6) : 1239-48. Epub 2022 Mar 5.
- 4) Ashida H, Igarashi T, Nozawa Y, Munetomo Y, Higuchi T, Yamauchi H, Baba A, Abe Y, Shimura E, Kessoku H, Nishiya Y, Kojima H, Ojiri H. Imaging predictor of ophthalmic involvement in maxillary sinus cancer during super selective intra-arterial cisplatin infusion and concomitant radiotherapy (RAD-PLAT). *Head Face Med* 2021; 17(1) : 34.
- 5) Morikawa K, Igarashi T, Shiraishi M, Kano R, Miumi S, Ojiri H, Asano H. Quantitative Histogram analysis of t2-weighted and diffusion-weighted magnetic resonance images for prediction of malignant thymic epithelial tumors. *J Comput Assist Tomogr* 2021; 45(5) : 795-801.
- 6) Ogiwara S, Fukuda T, Kawakami R, Ojiri H, Fukuda K. Anatomical analysis of inflammation in hand psoriatic arthritis by Dual-Energy CT Iodine Map. *Eur J Radiol Open* 2021; 8: 100383.
- 7) Baba A, Hashimoto K, Kuno H, Masuda K, Matsushima S, Yamauchi H, Ikeda K, Yamazaki M, Taiki S, Ogane S, Kurokawa R, Ota Y, Nomura T, Ojiri H. Assessment of squamous cell carcinoma of the floor of the mouth with magnetic resonance imaging. *Jpn J Radiol* 2021; 39(12) : 1141-8.
- 8) Shimizu K, Enoki K, Kameoka Y, Motohashi K, Yanagisawa T, Miki J, Baba A, Sekiguchi H, Sadaoka S. Image-guided percutaneous cryoablation of T1b renal cell carcinomas in patients with comorbidities. *Jpn J Radiol* 2021; 39(12) : 1213-22.
- 9) Michimoto K, Ashida H, Higuchi T, Kano R, Hasumi J, Suzuki T, Ishida K, Hirayama H, Ohta A. Hemorrhagic complication in surgical resection for massive plexiform neurofibroma in body trunk: the flow-void sign as a predictor and preoperative embolization as prevention. *World J Surg* 2021; 45(12) : 3603-8.
- 10) Ouchi K, Sakuma T, Higuchi T, Yoshida J, Narui R, Nojiri A, Yamane T, Ojiri H. Filling defects in the left atrial appendage restricted to the early phase of cardiac computed tomography as a potential risk of left atrial appendage dysfunction. *J Cardiol* 2022; 79(2) : 211-8.
- 11) Ouchi K, Sakuma T, Higuchi T, Yoshida J, Narui R, Nojiri A, Yamane T, Ojiri H. Computed tomography findings associated with the reduction in left atrial appendage flow velocity in patients with atrial fibrillation. *Heart Vessels* 2022; 37(8) : 1436-45. Epub 2022 Feb 18.
- 12) Baba A, Matsushima S, Fukuda T, Yamauchi H, Fujioka H, Hasumi J, Yoshimoto S, Shoji T, Kurihara S, Yamamoto Y, Kojima H, Kurokawa R, Kurokawa M, Ota Y, Ojiri H. Improved assessment of middle ear recurrent/residual cholesteatomas using temporal subtraction CT. *Jpn J Radiol* 2022; 40(3) : 271-8.
- 13) Higuchi T, Shimizu K, Enoki K, Motohashi K, Kameoka Y, Kurata N, Miki J, Sekiguchi H, Sadaoka S. Risk factors for abdominal wall pseudohermia after percutaneous cryoablation of renal cell carcinoma. *Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne* 2022; 17(1) : 188-93.
- 14) Baba A, Kurihara S, Kurokawa R, Kurokawa M, Ota Y, Matsushima S, Fukuda T, Yamauchi H, Kano R, Shoji T, Nakazawa T, Yamamoto Y, Kojima H, Srinivasan A, Ojiri H. Comparative evaluation of temporal subtraction computed tomography and non-echoplanar diffusion-weighted imaging for the mastoid extension of middle ear cholesteatoma. *Auris Nasus Larynx* 2022; 49(6) : 956-63. Epub 2022 Mar 24.

## II. 総説

- 1) 山内英臣, 尾尻博也. 菌性上顎洞炎の画像所見と臨床. *耳鼻展望* 2021; 64(2) : 124-5.
- 2) 渡辺 憲, 尾尻博也. 甲状腺癌に対する放射性ヨウ素内用療法. *耳鼻展望* 2021; 64(3) : 182-7.
- 3) 荻野展広. 急性浸潤性真菌性副鼻腔炎の画像と臨床. *耳鼻展望* 2021; 64(4) : 247-8
- 4) 尾上 薫. CT, MRI どっちを依頼? (No.18) 子宮・

卵巣 超音波検査で子宮が腫大している. 日医師会誌 2021 ; 150(6) : 1030-1.

- 5) 宝関明子, 福田大記, 三角茂樹, 藤井百合子, 氏田万寿夫. 好酸球性肺疾患の画像診断. 呼吸器内科 2021 ; 40(3) : 308-14.
- 6) 尾上 薫. CT, MRI どっちを依頼? (No.20) 子宮・卵巣 超音波検査で卵巣に腫瘍が疑われた. 日医師会誌 2021 ; 150(8) : 1400-1.

algorithm of high attenuated pulmonary abnormalities on CT. 2021 Dec.

### III. 症例報告

- 1) Woo J, Haradome H, Adachi K, Iwai T, Nishizawa N, Murakumo Y, Kusano C, Kumamoto Y, Inoue Y, Ojiri H. A case of solid-type pancreatic hamartoma presenting high apparent diffusion coefficient value : histopathological correlation and literature review. Abdom Radiol (NY) 2022 ; 47(6) : 1939-47. Epub 2022 Feb 16.
- 2) 赤尾 亮, 小橋由紋子. 骨シンチグラフィを契機に多発骨病変が顕在化した足部の骨サルコイドーシス (99m-Tcnetium-MDP) の一例. 日足の外科会誌 2021 ; 42(1) : 30-3.
- 3) Baba A, Matsushima S, Kurokawa R, Kayama R, Kurokawa M, Ota Y, Yamauchi H, Ashida H, Tsuyumu M, Uchio N, Ojiri H. CT and MR imaging of laryngeal metastasis from renal cell carcinoma : a case report. Radiol Case Rep 2021 ; 16(12) : 3927-30.
- 4) Baba A, Kurokawa R, Kayama R, Tsuneoka Y, Kurokawa M, Ota Y, Suzuki T, Yamauchi H, Matsushima S, Ojiri H. A rare case of positional changes of carotid artery depicted within a single MR study and a wandering carotid artery depicted on a serial MR studies. Radiol Case Rep 2021 ; 17(1) : 50-3.

### V. 研究費

- 1) 福田健志. UTE bicomponent analysis of subclinical Achilles tendon enthesitis in psoriasis and psoriatic arthritis. 科学研究費助成事業・若手研究. 2021~2022 年度.
- 2) 道本顕吉. サイトカイン放出症候群に対する新規治療戦略としての経皮的胸腔ドレナージ術の提唱. 科学研究費助成事業・若手研究. 2021~2022 年度.

### VII. 賞

- 1) Baba A. RSNA 2021 Magna Cum Laude. Radiological Society of North America. CT And MRI evaluation of head and neck cancer treated with chemoradiotherapy : basics and state-of-the-art. 2021 Dec.
- 2) Fukuda T. RSNA 2021 Certificate of Merit. Radiological Society of North America. Stepwise diagnostic

## 外科学講座

### 消化管外科

講座担当教授	衛藤 謙	下部消化管
教授	三森 教雄	上部消化管
准教授	矢野 文章	上部消化管
准教授	河野 修三	上部消化管
准教授	小川 匡市	下部消化管
准教授	西川 勝則	上部消化管
准教授	高橋 直人	上部消化管
准教授	諏訪 勝仁	下部消化管
准教授	保谷 芳行	上部消化管
	<small>(町田市民病院に outward)</small>	
准教授	河原秀次郎	下部消化管
	<small>(西埼玉中央病院に outward)</small>	
准教授	梶本 徹也	下部消化管
	<small>(富士市立中央病院に outward)</small>	
講師	谷島雄一郎	上部消化管
講師	松本 晶	上部消化管
講師	坪井 一人	上部消化管
	<small>(富士市立中央病院に outward)</small>	
講師	楠山 明	上部消化管
	<small>(麻生総合病院に outward)</small>	
講師	鈴木 俊雅	下部消化管
	<small>(富士市立中央病院に outward)</small>	
講師	渡部 通章	下部消化管
	<small>(厚木市立中央病院に outward)</small>	
講師	小林 徹也	下部消化管
	<small>(新百合丘総合病院に outward)</small>	
講師	石山 哲	下部消化管
	<small>(葛西昌医会病院に outward)</small>	

### 教育・研究概要

#### I. 上部消化管外科

##### 1. 食道疾患

da Vinci 食道癌手術を導入し、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) サーモグラフィー、ICG を使った胃管の血流評価、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。

良性疾患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、650 例以上に行ってきた。術後 10 年以上の長期治療成績の検討や経口内視鏡的筋層切開術 (POEM) との治療成績の比較検討を行っている。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. 胃疾患

da Vinci 胃癌手術を導入し、術後短長期成績に関する研究を継続している。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では、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。また、腹腔鏡手術における胃切離ライン決定における ICG クリップの有用性の検討を行っている。胃切除後症候群のリスクファクター同定を、PGSAS-45 質問表で評価している。切除不能再発胃癌における免疫チェックポイント阻害剤の有用性に関して検討している。食事療法・運動療法に効果を示さない高度肥満患者に対して、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 の変化などについて研究を進めている。

#### II. 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。

また、2018 年 4 月から保険収載がなされたロボット支援下直腸癌手術の実施要件を満たすため臨床研究として 10 例の手術を施行した。2022 年 4 月よりロボット支援下結腸癌手術が保険収載され、実施要件を満たすための臨床研究を申請中である。

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。

生化学教室では大腸癌の進展・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 $\delta$  (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、マウスモデルや臨床検体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 $\delta$  は、これまで大腸癌に関しては腫瘍抑制的な分子であると

考えられてきたが、われわれは細胞老化を制御する新たな分子機序を発見し、現在さらなるメカニズムの解明を進めている。癌細胞に細胞老化を誘導するという従来の癌治療とは全く異なる画期的な治療薬開発を目指し研究を進めている。

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るべく研究を行っている。

また現在、より低侵襲に診断・治療の評価を可能にするリキッドバイオプシーの発展が期待されている。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。さらに、免疫チェックポイント阻害剤 (ICI) を投与予定の消化器癌患者の血中ctDNAおよび尿中miRNAを経時的に回収し、得られたデータをAI解析することで、ICIに対する感受性および抵抗性を検証するとともに、担癌量のモニタリングマーカーとしての可能性を評価する研究を行っている。

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、その耐性が問題となっている。基盤研究施設では5-FUの感受性に関わる因子として、細胞増殖に関与し、5-FU耐性との関連が指摘されているyes-associated protein (YAP) に注目し研究を行っている。YAPは細胞増殖の促進を主とする遺伝子発現を誘導する一方で、細胞の分化誘導に関与するレチノイン酸核内受容体に対し、レチノイン酸とcross-talkして細胞内の幹細胞遺伝子の発現を促し、特に癌細胞では幹細胞性・自己再生能の獲得をもたらすことが近年わかってきた。癌においては、核内に存在するYAPが多いほど予後が悪く、YAPが高発現の癌ほど抗癌剤に耐性を持つことが報告されているが、抗癌剤耐性大腸癌の形成メカニズムに関しては未だ一定の見解は得られていない。YAPのレチノイン酸核内受容体へのcross-talkを無効化すれば、抗癌剤耐性大腸癌の新たなアプローチとなると考え、研究を行っている。

## 「点検・評価・改善」

### 1. 上部消化管外科

#### 1) 食道疾患

食道癌手術において腹臥位での胸部操作が術後呼吸器合併症低減に有用であることを報告した (Surg Endosc 2022; 36(6): 3947-56)。また、食道切除術中反回神経モニタリングが術後反回神経麻痺の低減に寄与することを報告した (Surg Endosc 2022; 36(6): 3957-64)。食道裂孔ヘルニアに対する腹腔鏡下食道裂孔ヘルニア修復術の治療戦略について報告した (Asian J Endosc Surg 2021; 14(4): 684-91)。

#### 2) 胃疾患

腹腔鏡下胃切除におけるICGクリップの有用性に関して報告した (J Gastrointest Surg 2022; 26(6): 1132-39)。食道胃接合部癌と胃上部癌の術後QOLの違いに関して解析を行った。胃癌に対するNivolumabの治療効果に関して報告した。肥満患者に対する減量手術前後の骨格筋量の変化と術後成績について解析を行い学会報告した。BMI 50kg/m<sup>2</sup>を超える重症肥満患者に対する手術の安全性と治療効果について報告した。

### 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。また、ロボット支援下腹腔鏡下直腸癌手術の実施要件を満たしたため、今後も手術を継続しその短期・長期予後に関する検討を行っていく予定である。

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解明し英語論文化した。さらに、ウイルスベクターを用いて腫瘍にDYRK2を過剰発現させることによる治療応用を考案し、肝転移モデルマウスにて腫瘍抑制効果が得られることを英語論文化した。現在、大腸癌自然発生マウスモデルの癌組織においてDYRK2がJAK/STATシグナルを介して癌の発生、増殖に影響するかに着目し解析を行っている。PKC $\delta$ に関しては、細胞老化を制御する新たな分子機序を解明し、ヒトの大腸癌検体においてPKC $\delta$ と癌のstagingとの関連を明確にした。現在英語論文作成中である。



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。

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、同時に英語論文文化を目指している。

ICI に対する感受性および抵抗性の研究に関しては、現在、多施設で症例集積を行っている。引き続き症例集積をすすめて、必要があれば protocol の見直しを行う。

YAP のレチノイン酸レセプターへの cross-talk を無効化する試みとして、レチノイン酸過剰投与によるレチノイン酸核内受容体の YAP への競合により大腸癌細胞株の 5-FU の感受性の上昇を確認している。また YAP の cross-talk を阻害する薬剤の投与により大腸癌細胞の 5-FU 感受性が上がることも確認した。今後はこれら感受性の上昇の詳細な解析を行っていく予定である。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) [Kohno S, Ikegami M, Ikegami T, Aoki H, Ogawa M, Yano F, Eto K.](#) Risk factors associated with the development of metastases in patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: a retrospective analysis. *J Clin Med* 2021; 11(1): 60.
- 2) [Kohno S.](#) Diagnosis and surgical treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: a literature review. *Cancer Diagn Progn* 2022; 2(2): 115-25.
- 3) [Yano F, Tsuboi K, Omura N, Hoshino M, Yamamoto SR, Akimoto S, Masuda T, Mitsumori N, Ikegami T.](#) Treatment strategy for laparoscopic hiatal hernia repair. *Asian J Endosc Surg* 2021; 14(4): 684-91.
- 4) [Tsuboi K, Yano F, Omura N, Hoshino M, Akimoto S, Masuda T, Sakashita Y, Fukushima N, Ikegami T.](#) The evaluation of the dilation-degree classification of esophageal achalasia patients from the viewpoint of esophageal clearance. *Surg Today* 2021; 51(6): 962-70.
- 5) [Tsuboi K, Yano F, Omura N, Hoshino M, Yamamoto SR, Akimoto S, Masuda T, Sakashita Y, Ikegami T.](#) Factors affecting the treatment outcomes of laparoscopic fundoplication for erosive reflux esophagitis: findings of esophageal function tests. *Surg Today* 2021; 51(10): 1568-76.
- 6) [Tsuboi K, Yano F, Omura N, Hoshino M, Yamamoto SR, Akimoto S, Masuda T, Sakashita Y, Fukushima N, Ikegami T.](#) Effects of the preoperative IRP values on the pathophysiology of patients with esophageal achalasia and on the treatment outcome of laparoscopic Heller-Dor surgery. *Langenbecks Arch Surg* 2021; 406(4): 1037-44.
- 7) [Tsuboi K, Yano F, Omura N, Hoshino M, Yamamoto SR, Akimoto S, Masuda T, Sakashita Y, Fukushima N, Kashiwagi H.](#) Risk factors for the occurrence of peptic esophagitis following laparoscopic Heller-Dor surgery for esophageal achalasia. *Dis Esophagus* 2022; 35(2): doab050.
- 8) [Tsuboi K, Omura N, Yano F, Hoshino M, Yamamoto SR, Akimoto S, Masuda T, Sakashita Y, Fukushima N, Kashiwagi H.](#) The patient characteristics of esophageal carcinoma following laparoscopic myotomy for esophageal achalasia. *Langenbecks Arch Surg* 2021; 406(8): 2679-86.
- 9) [Tanishima Y, Nishikawa K, Yuda M, Ishikawa Y, Takahashi K, Tanaka Y, Matsumoto A, Yano F, Mitsumori N, Ikegami T.](#) Feasibility of enhanced recovery protocol in minimally invasive McKeown esophagectomy. *Esophagus* 2021; 18(3): 537-47.
- 10) [Hoshino M, Omura N, Yano F, Tsuboi K, Yamamoto SR, Akimoto S, Masuda T, Sakashita Y, Fukushima N, Kashiwagi H.](#) Therapeutic effect of laparoscopic fundoplication for patients with GERD from the viewpoint of Lyon Consensus. *Esophagus* 2021; 18(4): 915-21.
- 11) [Hoshino M, Omura N, Yano F, Tsuboi K, Yamamoto SR, Akimoto S, Masuda T, Sakashita Y, Fukushima N, Kashiwagi H.](#) Comparison of needlescopic and conventional laparoscopic fundoplication for gastroesophageal reflux disease-related diseases: a propensity score-matched analysis. *J Laparoendosc Adv Surg Tech* 2021; 31(10): 1114-7.
- 12) [Hoshino M, Omura N, Yano F, Tsuboi K, Yamamoto SR, Akimoto S, Masuda T, Sakashita Y, Fukushima N, Kashiwagi H.](#) Therapeutic effect of laparoscopic fundoplication for GERD-related disease in the elderly. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2022; 70(1): 72-8.
- 13) [Fujisaki M, Mitsumori N, Shinohara T, Takahashi](#)

- N, Aoki H, Nyumura Y, Kitazawa S, Yanaga K. Short- and long-term outcomes of laparoscopic versus open gastrectomy for locally advanced gastric cancer following neoadjuvant chemotherapy. *Surg Endosc* 2021 ; 35(4) : 1682-90.
- 14) Akimoto S, Yano F, Omura N, Tsuboi K, Hoshino M, Yamamoto SR, Masuda T, Sakashita Y, Fukushima N, Kashiwagi H, Ikegami T. Redo laparoscopic Heller myotomy and Dor fundoplication versus rescue peroral endoscopic myotomy for esophageal achalasia after failed Heller myotomy : a single-institution experience. *Surg Today* 2022 ; 52(3) : 401-7.
- 15) Takahashi K, Watanabe M, Kanie Y, Otake R, Kozuki R, Toihata T, Okamura A, Kanamori J, Imamura Y. Significance of D-dimer-based screening for detecting pre-operative venous thromboembolism in patients with esophageal cancer after neoadjuvant chemotherapy. *Int J Clin Oncol* 2021 ; 26(6) : 1083-90.
- 16) Takahashi K, Watanabe M, Ushida Y, Kanie Y, Kozuki R, Toihata T, Otake R, Kanamori J, Okamura A, Imamura Y, Mine S. Comparison of the outcomes between total eversion and conventional triangulating stapling technique in cervical esophagogastric anastomosis after esophagectomy : a propensity score-matched analysis. *Esophagus* 2021 ; 18(3) : 475-81.
- 17) Takahashi K, Nishikawa K, Furukawa K, Tanishima Y, Ishikawa Y, Kuroguchi T, Yuda M, Tanaka Y, Matsumoto A, Mitsumori N, Ikegami T. Prognostic significance of preoperative osteopenia in patients undergoing esophagectomy for esophageal cancer. *World J Surg* 2021 ; 45(10) : 3119-28.
- 18) Takahashi K, Nishikawa K, Tanishima Y, Ishikawa Y, Masuda T, Kuroguchi T, Yuda M, Tanaka Y, Matsumoto A, Yano F, Eto K. Risk stratification of anastomotic leakage using eGFR and FIB-4 index in patients undergoing esophageal cancer surgery. *Langenbecks Arch Surg* 2021 ; 406(6) : 1867-74.
- 19) Ishikawa Y, Nishikawa K, Fukushima N, Takahashi K, Hasegawa Y, Yuda M, Tanishima Y, Ikegami T. Assessment of button-type jejunostomy for nutritional management after esophagectomy in 201 cases. *Int J Clin Oncol* 2021 ; 26(12) : 2224-8.
- 20) Fukushima N, Masuda T, Yano F, Omura N, Tsuboi K, Hoshino M, Yamamoto SR, Akimoto S, Sakashita Y, Mitsumori N, Kashiwagi H, Ikegami T. Over ten-year outcomes of laparoscopic Heller-myotomy with Dor-fundoplication with achalasia : single-center experience with annual endoscopic surveillance. *Surg Endosc* 2021 ; 35(12) : 6513-23.
- 21) Kawahara H, Omura N, Akiba T. The usefulness of preoperative evaluation for intractable slow transit constipation by computed tomography. *J Anus Rectum Colon* 2021 ; 5(2) : 144-7.
- 22) Kawahara H, Ogawa M, Suwa K, Eto K. Reevaluation of oral adjuvant chemotherapy for T3 lower rectal cancer : a multicenter collaboration retrospective cohort study. *Jikeikai Med J* 2021 ; 68(2) : 19-25.
- 23) Kawahara H, Omura N, Akiba T. The neutrophil to lymphocyte ratio at the start of third-line chemotherapy is a useful prognostic factor for unresectable recurrent colorectal cancer. *Jikeikai Med J* 2021 ; 68(2) : 27-32.
- 24) Kawahara H, Omura N, Akiba T. Primary tumor resection is a powerful predictor of long-term outcome of left-side obstructive colorectal cancer. *Surgery, Gastroenterology and Oncology* 2021 ; 26(3) : 191-5.
- 25) Kawahara H, Omura N, Akiba T. Usefulness of clipless laparoscopic division of superior right colic vein for right side transverse colon cancer. *Surgery, Gastroenterology and Oncology* 2021 ; 26(4) : 298-300.
- 26) Kosuge M, Ohkuma M, Koyama M, Kobayashi Y, Nakano T, Takano Y, Shimoyama Y, Takada N, Kumamoto T, Imaizumi Y, Sugano H, Eto S, Takeda Y, Yatabe S, Eto K. Evaluation of the outcome of local surgery for stomal prolapse. *J Clin Med* 2021 ; 10(22) : 5438.
- 27) Enomoto H, Nishizawa Y, Inamori K, Hasegawa H, Ikeda K, Tsukada Y, Sasaki T, Ito M. Sacral neuromodulation for the prevention of a permanent stoma in patients with severe defecation disorder following intersphincteric resection. *Surg Today* 2021 ; 51(8) : 1379-86.
- 28) Takeda Y, Eto K, Neki K, Ohkuma M, Kosuge M, Ikegami T. Laparoscopic complete mesocolic excision and pelvic lymphadenectomy for locally advanced, T4b, right-sided colon cancer : a video vignette. *Colorectal Dis* 2021 ; 23(10) : 2777.
- 29) Ryu S, Ishida K, Okamoto A, Nakashima K, Hara K, Ito R, Nakabayashi Y. Ureteral navigation using a fluorescent ureteral catheter during laparoscopic colorectal surgery. *Surg Endosc* 2021 ; 35(8) : 4882-9.
- 30) Ryu S, Hara K, Goto K, Okamoto A, Kitagawa T, Marukuchi R, Ito R, Nakabayashi Y. New technique of laparoscopic paraaortic lymph node dissection for colorectal cancer using fluorescence navigation. *Cancer*

- cer Diagn Progn 2021 ; 1(4) : 317-22.
- 31) Sugano H, Shirai Y, Sato S, Hamatani S, Hamura R, Taniai T, Horiuchi T, Gocho T, Eto K, Ikegami T. Thrombomodulin expression impacts the recurrence and long-term survival in pancreatic cancer. *Ann Gastroenterol Surg* 2021 ; 5(4) : 567-74.
- 32) Eto S, Omura N, Furuhashi H, Isshi K, Takishima T, Kai W, Kodera K, Matsumoto T, Hirabayashi T, Kawahara H. The incidence of metachronous colorectal cancer after surgical resection of left and right sides colon. *Jikeikai Med J* 2021 ; 68(3) : 61-6.
- 33) Sasaki S, Nagasaki T, Oba K, Akiyoshi T, Mukai T, Yamaguchi T, Fukunaga Y, Fujimoto T. Risk factors for outlet obstruction after laparoscopic surgery and diverting ileostomy for rectal cancer. *Surg Today* 2021 ; 51(3) : 366-73.
- 34) Takada N, Sugano H, Shirai Y, Saito N, Hamura R, Taniai T, Uwagawa T, Yanaga K, Ikegami T, Ohashi T, Eto K. Nafamostat mesilate, a nuclear factor kappa B inhibitor, enhances the antitumor action of radiotherapy on gallbladder cancer cells. *PLoS One* 2021 ; 16(9) : e0257019.
- 35) Takano Y, Haruki K, Tsukihara S, Ito D, Kanno H, Son K, Eto K, Hanyu N, Ikegami T. Preoperative serum cholinesterase levels as a risk factor of postoperative complications for the elderly undergoing emergency surgery. *Surg Today* 2021 ; 51(11) : 1828-34.
- 36) Koyama M, Osada E, Takemura Y, Saito H, Kikuchi E, Nomura M, Sugimitsu K, Akiyama N, Kuwata G, Ikeda K, Tachibana T, Manome Y. Gelatin sponge as an anchorage for three-dimensional culture of colorectal cancer cells. *Anticancer Res* 2021 ; 41(9) : 4259-69.
- 37) Kamada T, Ito E, Ohdaira H, Takahashi J, Takeuchi H, Kitagawa K, Akiba T, Suzuki Y. New scoring system for predicting the risk of surgical site infections following stoma reversal. *J Surg Res* 2021 ; 267 : 350-7.
- 38) Kamada T, Furukawa K, Takahashi J, Nakashima K, Nakaseko Y, Suzuki N, Yoshida M, Ohdaira H, Ikegami T, Suzuki Y. Prognostic significance of osteopenia in patients with colorectal cancer: a retrospective cohort study. *Ann Gastroenterol Surg* 2021 ; 5(6) : 832-43.
- 39) Kamada T, Ohdaira H, Takahashi J, Kai W, Nakashima K, Nakaseko Y, Suzuki N, Yoshida M, Suzuki Y. Minimally invasive colostomy with endoscopy as a novel technique for creation of a trephine stoma. *Sci Rep* 2021 ; 11(1) : 16694.

- 40) Kamada T, Ohdaira H, Ito E, Fuse Y, Takahashi J, Nakashima K, Nakaseko Y, Yoshida M, Eto K, Suzuki Y. Preoperative masseter muscle sarcopenia predicts mortality in patients with oesophageal cancer. *Anti-cancer Res* 2022 ; 42(1) : 301-10.

## II. 総説

- 1) 矢野文章, 坪井一人, 星野真人, 山本世怡, 秋元俊亮, 増田隆洋, 坂下裕紀, 福島尚子, 小村伸朗. 【Stepごとに要点解説 標準術式アトラス最新版】ヘルニア 食道裂孔ヘルニア 腹腔鏡下噴門形成術. *臨外* 2021 ; 76(11) : 297-302.7.
- 2) 増田隆洋, 矢野文章, 秋元俊亮, 星野真人, 坪井一人, 小村伸朗. 【最新知見に基づく消化管外科の再手術-適応と術式選択】GERDに対する逆流防止手術後の再手術. *手術* 2021 ; 75(13) : 1917-23.
- 3) Kamada T, Ohdaira H, Suzuki Y. Novel treatment for refractory stoma prolapse using endoscopic-assisted percutaneous sigmoidopexy. *Dig Endosc* 2021 ; 33(6) : 992-3.
- 4) 衛藤 謙, 小林雅代, 丸山智子, 小菅 誠, 隈本智卓, 池上 徹. 【大腸肛門外科における消化管ストーマ造設術とその関連手技】ストーマに関連する創管理のコツと工夫. *手術* 2021 ; 75(5) : 805-9.
- 5) 菅野 宏, 塚本俊輔, 森谷弘乃介, 井上 学, 高見澤康之, 今泉 潤, 金光幸秀. 【ストーマ・ハンドブック-外科医に必要な知識と手術手技のすべて】ストーマ閉鎖. *臨外* 2021 ; 76(12) : 1404-10.

## III. 症例報告

- 1) 入村雄也, 坪井一人, 良元和久, 梶本徹也, 柏木秀幸. 嚢胞状小腸リンパ管腫が誘因となり緊急手術を要した高齢腸重積症の1手術例. *日腹部救急医会誌* 2021 ; 41(5) : 359-62.
- 2) 入村雄也, 坪井一人, 良元和久, 梶本徹也, 柏木秀幸. 二次的根治術を行った虫垂原発神経内分泌細胞癌穿孔の1例. *日臨外会誌* 2021 ; 82(10) : 1855-60.
- 3) 池谷桃子, 青木寛明, 今北智則, 小川匡市. 二次性骨化をともなった小腸間膜原発神経鞘腫の1例. *日消誌* 2022 ; 119(1) : 53-60.
- 4) Eto S, Omura N, Shimada T, Takishima T, Takeuchi H, Kai W, Kodera K, Matsumoto T, Hirabayashi T, Kawahara H. Laparoscopic resection of a metachronous secondary lymph node metastasis in the mesentery of the ileum after surgery for sigmoid colon cancer with ileum invasion: a case report. *Surg Case Rep* 2021 ; 7(1) : 31-8.
- 5) Takano Y, Haruki K, Tsukihara S, Abe T, Koyama M, Ito D, Kanno H, Son K, Hanyu N, Eto K. Suture

- granuloma with hydronephrosis caused by ileostomy closure after rectal cancer surgery: a case report. *Surg Case Rep* 2021; 7(1): 210.
- 6) Kamada T, Nakaseko Y, Yoshida M, Kai W, Takahashi J, Nakashima K, Suzuki N, Ohdaira H, Yamanouchi E, Suzuki Y. Indocyanine green fluorescence-guided laparoscopic colorectal cancer surgery with prophylactic retrograde transileal conduit ureteral catheter placement after previous total cystectomy: a case report. *Surg Case Rep* 2021; 7(1): 67.
- 7) Kamada T, Ohdaira H, Takahashi J, Fuse Y, Kai W, Nakashima K, Nakaseko Y, Suzuki N, Yoshida M, Usui T, Suzuki Y. Perineal stapled prolapse resection in combination with Thiersch operation for relapsed rectal prolapse: a case report. *Surg Case Rep* 2021; 7(1): 200.
- 8) Kodera K, Abe K, Kanehira M, Futagawa Y, Okamoto T, Ikegami T. Retroperitoneal lymphangioma mimicking malignant tumor treated by pancreaticoduodenectomy. *Clin J Gastroenterol* 2021; 14(6): 1791-7.
- 9) Takeuchi H, Kamada T, Ohdaira H, Takahashi J, Nakashima K, Nakaseko Y, Yoshida M, Okada S, Yamanouchi E, Suzuki Y. Double percutaneous transesophageal gastrostomy precluded high risk surgery for intestinal malignant lymphoma. *Ann Med Surg (Lond)* 2021; 64: 102198.
- 10) Takagi K, Kamada T, Fuse Y, Kai W, Takahashi J, Nakashima K, Nakaseko Y, Suzuki N, Yoshida M, Okada S, Ohdaira H, Suzuki Y. Nivolumab in combination with radiotherapy for metastatic esophageal neuroendocrine carcinoma after esophagectomy: a case report. *Surg Case Rep* 2021; 7(1): 221.
- 11) 江藤誠一郎, 小村伸朗, 瀧島輝幸, 竹内秀之, 松本倫, 平林 剛, 河原秀次郎. Peutz-Jeghers 型ポリープによる腸重積に対し腹腔鏡補助下手術を施行した経験. *日外科系連会誌* 2021; 46(4): 470-5.
- 12) 江藤誠一郎, 小村伸朗, 島田哲也, 瀧島輝幸, 竹内秀之, 松本 倫, 平林 剛, 河原秀次郎. 出血性ショックで発見された直腸神経内分泌癌に対し待機的に腹腔鏡下手術を施行した1例. *日外科系連会誌* 2021; 46(4): 483-8.
- 13) 小山能徹, 阿部 正, 石崎俊太, 又井一雄, 大熊誠尚, 山崎哲資, 衛藤 謙. 内視鏡的に摘出した19歳直腸異物の1例. *日本大腸肛門病学会誌* 2021; 74(8): 491-4.
- 14) 小山能徹, 柴 浩明, 山澤海人, 荻原 慎, 古川良幸. 成人での Mesodiverticular Band による絞扼性腸閉塞の1例. *日腹部救急医学会誌* 2021; 41(4): 305-8.
- 15) 小山能徹, 中瀬古裕一, 又井一雄, 山崎哲資. 早期退院し得た超高齢者大腿ヘルニア嵌頓の一例. *慈恵医大誌* 2020; 135(1-6): 81-4.

#### IV. 著書

- 1) 小菅 誠. その他の良性疾患 03-Q184. 一時的イレオストミーの術後早期閉鎖は安全か? 石原聡一郎編集主幹. これだけは読んでおきたい! 消化器外科医のための重要論文 223 篇: 大腸肛門外科編. 東京: シービーアール, 2021. p.186.
- 2) 小菅 誠. その他の良性疾患 04-Q185. ストーマ閉鎖術後の腹壁瘻痕ヘルニアの発生率, リスク因子や予防は? 石原聡一郎編集主幹. これだけは読んでおきたい! 消化器外科医のための重要論文 223 篇: 大腸肛門外科編. 東京: シービーアール, 2021. p.187.
- 3) 小菅 誠. その他の良性疾患 05-Q186. ストーマ閉鎖術で手術部位感染症 (SSI) 感染症を低減させるためには? 石原聡一郎編集主幹. これだけは読んでおきたい! 消化器外科医のための重要論文 223 篇: 大腸肛門外科編. 東京: シービーアール, 2021. p.188.
- 4) 柳 舜仁分担編集, 井上大輔編著. 腫瘍学問題集: がん治療認定医試験・がん関連試験対策. 第9版. 東京: エムスリーエデュケーション, 2021. p.258-93.
- 5) 高野靖大. その他の良性疾患 19-Q200. 腸管子宮内膜症において腹腔鏡下手術は第一選択か? 石原聡一郎編集主幹. これだけは読んでおきたい! 消化器外科医のための重要論文 223 篇: 大腸肛門外科編. 東京: シービーアール, 2021. p.202.
- 6) 北川隆洋. その他の良性疾患 02-Q183. 腹腔内デスマイド腫瘍に対して手術を検討するタイミングは? 石原聡一郎編集主幹. これだけは読んでおきたい! 消化器外科医のための重要論文 223 篇: 大腸肛門外科編. 東京: シービーアール, 2021. p.185.

#### V. 研究費

- 1) 矢野文章. 実用化可能な新たな革新的バレット食道腺癌モデルの開発. 科学研究費助成事業・基盤研究 (C). 2021~2023 年度.
- 2) 高橋慶太. 非侵襲的装着型オキシメーターとサーモグラフィーを用いた胃管作成前後における血流評価と術後合併症との関連について. 日本胸部外科学会若手研究助成金. 2021 年度.
- 3) 武田泰裕. 高精細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. 2018~2021 年度.
- 4) 柳 舜仁. 腹腔鏡下大腸癌手術の治療成績向上に向けた ICG 蛍光法による血流動態の可視化. 科学研究費助成事業・若手研究. 2019~2021 年度.
- 5) 柳 舜仁. 腸管虚血を伴う緊急手術における ICG



蛍光法を用いた視覚的腸管血流評価。第35回埼玉県外科医会研究助成。2021年度。

- 6) 隈本智卓。大腸癌の癌抑制遺伝子を介した次世代エピジェネティックドラッグの開発研究。東京慈恵会医科大学研究奨励費。2021年度。

## Ⅶ. 賞

- 1) 増田隆洋。JSGE-UEG Rising Stars。日本消化器病学会。2021年4月。  
2) 江藤誠一郎。第29回日本消化器関連学会週間若手奨励賞。日本消化器関連学会機構。大腸癌手術後における術式別の異時性大腸癌発生率の比較検討。2021年11月。

## Ⅷ. その他

- 1) 西川勝則、石川佳孝、小林毅大、高橋慶太、増田隆洋、宇野耕平、黒河内喬範、湯田匡美、藤崎宗春、田中雄二郎、松本 晶、谷高雄一郎、矢野文章、三森教雄、池上 徹、大木隆生。（ワークショップ5：最新画像技術がもたらす上部消化管癌手術手技のイノベーション）食道癌手術における血管郭清全胃の血流分布と胃管作製後の血流変化について。第121回日本外科学会定期学術集会。WEB開催。4月。  
2) Tanishima Y、Nishikawa K、Takahashi K、Kobayashi T、Masuda T、Uno K、Fujisaki M、Yano F、Mitsumori N、Ikegami T。（シンポジウム3：【食道】低侵襲化を目指した食道癌手術の進歩）The prone position is more advantageous than the decubitus position in thoracoscopic esophagectomy。第76回日本消化器外科学会総会。京都。7月。（ハイブリッド開催）  
3) 秋元俊亮、矢野文章、坪井一人、星野真人、山本世恰、増田隆洋、坂下裕紀、福島尚子、小村伸朗。（シンポジウム3：GERDの診断・病態・治療の最新の知見）シカゴ分類 version4.0 に引用された最新のEGJ morphology 分類。第75回日本食道学会学術集会。東京。9月。（ハイブリッド形式）  
4) 原 圭吾、後藤圭佑、岡本敦子、北川隆洋、丸口 暁、柳 舜仁、伊藤隆介、中林幸夫。（シンポジウム4：ナビゲーション手術の現状と今後①）腹腔鏡下幽門側胃切除術における蛍光クリップを用いた胃切離の検討。第83回日本臨床外科学会総会。東京。11月。（ハイブリッド形式）  
5) 高橋慶太、西川勝則、池上 徹。（統合プログラム5（PD）：消化器診療におけるサルコペニアの意義）食道癌術前のサルコペニア・オステオペニアが術後予後に与える影響に関する検討。第29回日本消化器関連学会週間。神戸。11月。  
6) 大熊誠尚、池上 徹、衛藤 謙、中嶋俊介、大樂勝司、隈本智卓、菅野 宏、武田泰裕、谷田部沙織、根

- 木 快、小菅 誠、大木隆生。（ポスター）大腸癌肺転移におけるLNRの予後予測因子としての有用性。第121回日本外科学会定期学術集会。WEB開催。4月。  
7) 根木 快、衛藤 謙、大樂勝司、隈本智卓、菅野 宏、武田泰裕、谷田部沙織、大熊誠尚、小菅 誠、池上 徹、大木隆生。（ポスター）当院における慢性腎臓病、特に透析患者の大腸がん術後短期治療成績の検討。第121回日本外科学会定期学術集会。WEB開催。4月。  
8) 今泉佑太、吉田彩舟、青木勝彦、鐘ヶ江裕美、吉田清嗣、大木隆生。（ポスター）大腸がんに対するアデノウイルスベクターによるDYRK2過剰発現を用いた新規遺伝子治療。第121回日本外科学会定期学術集会。WEB開催。4月。  
9) 小菅 誠、大熊誠尚、梶 睦、小林康伸、高田直樹、隈本智卓、武田泰裕、谷田部沙織、根木 快、衛藤 謙。（口頭）当科における腹部大動脈瘤を合併した大腸癌腹腔鏡手術治療の検討。第76回日本大腸肛門病学会学術集会。広島。11月。（ハイブリッド開催）  
10) 武田泰裕、大熊誠尚、梶 睦、小林康伸、高田直樹、隈本智卓、谷田部沙織、根木 快、小菅 誠、衛藤 謙。（口頭）cT4b大腸癌に対する腹腔鏡下手術の手技と短期・長期成績についての検討。第76回日本大腸肛門病学会学術集会。広島。11月。（ハイブリッド開催）

## 外科学講座

### 肝胆膵外科

講座担当教授：	池上 徹	肝胆膵外科
教授：	岡本 友好	肝胆膵外科
准教授：	藤岡 秀一	肝胆膵外科
准教授：	薄葉 輝之	肝胆膵外科
准教授：	二川 康郎	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：	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：	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：	後町 武志	肝胆膵外科
講師：	坂本 太郎	肝胆膵外科
講師：	柴 浩明	肝胆膵外科 (AOI 国際病院に outward)
講師：	水崎 馨	肝胆膵外科 (三島中央病院に outward)
講師：	野尻 卓也	肝胆膵外科 (守谷慶友病院に outward)
講師：	恩田 真二	肝胆膵外科 (佐久医療センターに outward)

#### 教育・研究概要

生体肝移植術は2007年から2022年3月までにABO血液型不適合移植4例を含む計29例を施行した。術後経過は良好で、ドナーは全例術前状態に回復し、レシピエントは在院死亡0を達成できている。今後も症例を蓄積し、高レベルの移植医療体制の維持・教育に努め、さらなる治療成績の向上を目指す。現在は急性肝不全症例への適応拡大の準備中であり、また脳死移植施設認定を目指している。

附属病院での初発肝細胞癌に対する肝切除後の治療成績は全国調査に比べ良好である。手術方法の工夫、周術期管理の強化、再発時の有用な治療法の検討などによりさらなる治療成績向上を目指す。また、手術適応とならない肝細胞癌に対しても、分子標的薬や局所療法など集学的治療を駆使し、治療成績の向上をはかる。

大腸癌肝転移に関しては、切除可能例には積極的な切除を行い、切除不能例には切除へのconversionを念頭に置いた化学療法を行っている。肝両葉多発

病変に対しても、化学療法で腫瘍縮小後に肝切除量を減らした手術や二期的肝切除等で治療成績向上をはかっている。

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、附属病院では亜区域以上の肝切除でも積極的に腹腔鏡下肝切除を行っている。膵切除においても、2021年6月より腹腔鏡下膵頭十二指腸切除術、8月よりロボット支援下膵体尾部切除を導入し、膵癌に対する腹腔鏡下膵体尾部切除を含めて症例を蓄積している。また内視鏡外科技術認定医取得を目指した教育を行っている。

生体肝移植手術や肝切除の際に3D画像解析ソフトによる術前シミュレーション、術中のICG蛍光を用いた手術ナビゲーションシステムを用いて、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。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、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」

生体肝移植では100%の成功を維持し、さらに症例数の増加を目指す。また急性肝不全症例へと適応拡大を図る。肝細胞癌の治療では良好な手術成績が達成できている。転移性肝癌に対しては術前門脈血栓、conversion therapyとしての術前化学療法、術

中造影超音波、二期的肝切除などを駆使して積極的に肝切除を進める。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75.0%であった。腹腔鏡下膵頭十二指腸切除の症例を蓄積していき、ロボット支援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) [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.
- 2) [Matsumoto M](#), [Yanaga K](#), [Shiba H](#), [Wakiyama S](#), [Sakamoto T](#), [Futagawa Y](#), [Gocho T](#), [Ishida Y](#), [Ikegami T](#). Treatment of intrahepatic recurrence after hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *Ann Gastroenterol Surg* 2021 ; 5(4) : 538-52.
- 3) [Onda S](#), [Furukawa K](#), [Haruki K](#), [Yasuda J](#), [Shirai Y](#), [Hamura R](#), [Shiozaki H](#), [Gocho T](#), [Shiba H](#), [Ikegami T](#). Proposal for a revised system for classifying difficulty of laparoscopic partial liver resection. *Langenbecks Arch Surg* 2021 ; 406(5) : 1533-41.
- 4) [Onda S](#), [Haruki K](#), [Furukawa K](#), [Yasuda J](#), [Shirai Y](#), [Sakamoto T](#), [Gocho T](#), [Ikegami T](#). Newly-revised Pringle maneuver using laparoscopic Satinsky vascular clamp for repeat laparoscopic hepatectomy. *Surg Endosc* 2021 ; 35(9) : 5375-80.
- 5) [Onda S](#), [Furukawa K](#), [Haruki K](#), [Hamura R](#), [Shirai Y](#), [Yasuda J](#), [Shiozaki H](#), [Gocho T](#), [Shiba H](#), [Ikegami T](#). D-dimer-based screening for early diagnosis of venous thromboembolism after hepatectomy. *Langenbecks Arch Surg* 2021 ; 406(3) : 883-92.
- 6) [Kanehira M](#), [Okamoto T](#), [Abe K](#), [Yasuda J](#), [Onda S](#), [Futagawa Y](#), [Ikegami T](#), [Suzuki N](#), [Hattori A](#). Development of recognised position-guided navigation system. *Int J Med Robot* 2021 ; 17(6) : e2322.
- 7) [Furukawa K](#), [Haruki K](#), [Taniai T](#), [Hamura R](#), [Shirai Y](#), [Yasuda J](#), [Shiozaki H](#), [Onda S](#), [Gocho T](#), [Ikegami T](#). Osteosarcopenia is a potential predictor for the prognosis of patients who underwent hepatic resection for colorectal liver metastases. *Ann Gastroenterol Surg* 2021 ; 5(3) : 390-8.
- 8) [Furukawa K](#), [Haruki K](#), [Yasuda J](#), [Onda S](#), [Taniai T](#), [Hamura R](#), [Shiozaki H](#), [Shirai Y](#), [Iida T](#), [Sakamoto T](#), [Gocho T](#), [Ikegami T](#). Strategies to perform curative laparoscopic repeat hepatectomy for recurrent liver tumors after open right lobectomy. *Anticancer Res* 2021 ; 41(4) : 2171-5.
- 9) [Furukawa K](#), [Onda S](#), [Taniai T](#), [Hamura R](#), [Kumamoto T](#), [Shirai Y](#), [Yasuda J](#), [Haruki K](#), [Shiozaki H](#), [Gocho T](#), [Ikegami T](#). Transferrin predicts outcome in patients who underwent liver resection for colorectal liver metastases. *Jpn J Clin Oncol* 2021 ; 51(9) : 1400-6.
- 10) [Furukawa K](#), [Onda S](#), [Taniai T](#), [Hamura R](#), [Yanagaki M](#), [Tsunematsu M](#), [Haruki K](#), [Yasuda J](#), [Sakamoto T](#), [Gocho T](#), [Ikegami T](#). Risk factors and overcoming strategies of surgical site infection after hepatectomy for colorectal liver metastases. *Anticancer Res* 2021 ; 41(11) : 5651-6.
- 11) [Shiozaki H](#), [Shirai Y](#), [Suka M](#), [Hamura R](#), [Horiuchi T](#), [Yasuda J](#), [Furukawa K](#), [Onda S](#), [Gocho T](#), [Ikegami T](#). Practical significance of pancreatectomy with lymphadenectomy around the superior mesenteric artery for pancreatic cancer: comparison of prognosis after adjusting for major prognostic factors. *Langenbecks Arch Surg* 2021 ; 406(3) : 703-11.
- 12) [Shiozaki H](#), [Shirai Y](#), [Horiuchi T](#), [Yasuda J](#), [Furukawa K](#), [Onda S](#), [Gocho T](#), [Shiba H](#), [Ikegami T](#). Feasible laparoscopic distal pancreatectomy for pancreatic neuroendocrine tumors. *Mol Clin Oncol* 2021 ; 14(6) : 111.
- 13) [Fujiwara Y](#), [Torphy RJ](#), [Sun Y](#), [Ho F](#), [Miller EN](#), [Borchering N](#), [Zhang W](#), [Schulick RD](#), [Zhu Y](#). The GPR171 pathway suppresses T cell activation and limits antitumor immunity. *Nat Commun* 2021 ; 12(1) : 5857.
- 14) [Oba A](#), [Wu YHA](#), [Lieu CH](#), [Meguid C](#), [Colborn KL](#), [Beatty L](#), [Al-Musawi MH](#), [Davis SL](#), [Leal AD](#), [Purcell T](#), [King G](#), [Wooten ES](#), [Fujiwara Y](#), [Goodman KA](#), [Scheffter T](#), [Karam SD](#), [Gleisner AL](#), [Ahrendt S](#), [Leong S](#), [Messersmith WA](#), [Schulick RD](#), [Del Chiaro M](#). Outcome of neoadjuvant treatment for pancreatic cancer in elderly patients : comparative, observational cohort study. *Br J Surg* 2021 ; 108(8) : 976-82.
- 15) [Sun Y](#), [Chen W](#), [Torphy RJ](#), [Yao S](#), [Zhu G](#), [Lin R](#), [Lugano R](#), [Miller EN](#), [Lin R](#), [Fujiwara Y](#), [Bian Li](#), [Zheng L](#), [Anand S](#), [Gao F](#), [Zhang W](#), [Ferrara SE](#), [Goodspeed AE](#), [Dimberg A](#), [Wang XJ](#), [Edil BH](#), [Barnett C](#), [Schulick RD](#), [Chen L](#), [Zhu Y](#). Blockade of the CD93/IGFBP7 pathway selectively normalizes tumor vasculature to facilitate drug delivery and immunotherapy. *Sci Transl Med* 2021 ; 13(604) : eabc8922.
- 16) [Haruki K](#), [Furukawa K](#), [Fujiwara Y](#), [Taniai T](#), [Hamura R](#), [Shirai Y](#), [Yasuda J](#), [Shiozaki H](#), [Onda S](#),

- Gocho T, Shiba H, Usuba T, Nakabayashi Y, Fujioka S, Okamoto T, Ikegami T. Effectiveness of anatomical resection for small hepatocellular carcinoma: a propensity score-matched analysis of a multi-institutional database. *J Gastrointest Surg* 2021; 25(11): 2835-41.
- 17) Ugai T, Zhao M, Shimizu T, Akimoto N, Shi S, Takashima Y, Zhong R, Lau MC, Haruki K, Arima K, Fujiyoshi K, Langworthy B, Masugi Y, da Silva A, Noshio K, Baba Y, Song M, Chan AT, Wang M, Meyerhardt JA, Giannakis M, Väyrynen JP, Nowak JA, Ogino S. Association of PIK3CA mutation and PTEN loss with expression of CD274 (PD-L1) in colorectal carcinoma. *Oncoimmunology* 2021; 10(1): 1956173.
- 18) Sikavi DR, Nguyen LH, Haruki K, Ugai T, Ma W, Wang DD, Thompson KN, Yan Y, Branck T, Wilkinson JE, Akimoto N, Zhong R, Lau MC, Mima K, Kosumi K, Morikawa T, Rimm EB, Garrett WS, Izard J, Cao Y, Song M, Huttenhower C, Ogino S, Chan AT. The sulfur microbial diet and risk of colorectal cancer by molecular subtypes and intratumoral microbial species in adult men. *Clin Transl Gastroenterol* 2021; 12(8): e00338.
- 19) Gurjao C, Zhong R, Haruki K, Li YY, Spurr LF, Lee-Six H, Reardon B, Ugai T, Zhang X, Cherniack AD, Song M, Van Allen EM, Meyerhardt JA, Nowak JA, Giovannucci EL, Fuchs CS, Wu K, Ogino S, Giannakis M. Discovery and features of an alkylating signature in colorectal cancer. *Cancer Discov* 2021; 11(10): 2446-55.
- 20) Väyrynen JP, Haruki K, Väyrynen SA, Lau MC, Dias Costa A, Borowsky J, Zhao M, Ugai T, Kishikawa J, Akimoto N, Zhong R, Shi S, Chang TW, Fujiyoshi K, Arima K, Twombly TS, Da Silva A, Song M, Wu K, Zhang X, Chan AT, Nishihara R, Fuchs CS, Meyerhardt JA, Giannakis M, Ogino S, Nowak JA. Prognostic significance of myeloid immune cells and their spatial distribution in the colorectal cancer microenvironment. *J Immunother Cancer* 2021; 9(4): e002297.
- 21) Akimoto N, Zhao M, Ugai T, Zhong R, Lau MC, Fujiyoshi K, Kishikawa J, Haruki K, Arima K, Twombly TS, Zhang X, Giovannucci EL, Wu K, Song M, Chan AT, Cao Y, Meyerhardt JA, Ng K, Giannakis M, Väyrynen JP, Nowak JA, Ogino S. Tumor long interspersed nucleotide element-1 (LINE-1) hypomethylation in relation to age of colorectal cancer diagnosis and prognosis. *Cancers (Basel)* 2021; 13(9): 2016.
- 22) Borowsky J, Haruki K, Lau MC, Dias Costa A, Väyrynen JP, Ugai T, Arima K, da Silva A, Felt KD, Zhao M, Gurjao C, Twombly TS, Fujiyoshi K, Väyrynen SA, Hamada T, Mima K, Bullman S, Harrison TA, Phipps AI, Peters U, Ng K, Meyerhardt JA, Song M, Giovannucci EL, Wu K, Zhang X, Freeman GJ, Huttenhower C, Garrett WS, Chan AT, Leggett BA, Whitehall VLJ, Walker N, Brown I, Bettington M, Nishihara R, Fuchs CS, Lennerz JK, Giannakis M, Nowak JA, Ogino S. Association of *Fusobacterium nucleatum* with specific T cell subsets in the colorectal carcinoma microenvironment. *Clin Cancer Res* 2021; 27(10): 2816-26.
- 23) Väyrynen JP, Haruki K, Lau MC, Väyrynen SA, Zhong R, Dias Costa A, Borowsky J, Zhao M, Fujiyoshi K, Arima K, Twombly TS, Kishikawa J, Gu S, Aminmozaafari S, Shi S, Baba Y, Akimoto N, Ugai T, da Silva A, Guerriero JL, Song M, Wu K, Chan AT, Nishihara R, Fuchs CS, Meyerhardt JA, Giannakis M, Ogino S, Nowak JA. The prognostic role of macrophage polarization in the colorectal cancer microenvironment. *Cancer Immunol Res* 2021; 9(1): 8-19.
- 24) Abe K, Furukawa K, Okamoto T, Matsumoto M, Futagawa Y, Haruki K, Shirai Y, Ikegami T. Impact of osteopenia on surgical and oncological outcomes in patients with pancreatic cancer. *Int J Clin Oncol* 2021; 26(10): 1929-37.
- 25) Shirai Y, Furukawa K, Ashida H, Gocho T, Onda S, Hamura R, Nakashima S, Ojiri H, Ikegami T. Endovascular micro-arterial stenting for arterial pseudoaneurysm after pancreatic surgery. *Surg Today* 2021; 51(7): 1232-6.
- 26) Tsunematsu M, Onda S, Yanagaki M, Okui N, Uwagawa T, Yasuda J, Furukawa K, Haruki K, Gocho T, Toyama Y, Ikegami T. How to perform curative laparoscopic hepatectomy for intraoperatively unidentified hepatocellular carcinoma. *Anticancer Res* 2021; 41(9): 4411-6.
- 27) Tsunematsu M, Haruki K, Shirai Y, Yasuda J, Furukawa K, Onda S, Sakamoto T, Gocho T, Ikegami T. A scoring system to predict positive follow-up blood culture in acute cholangitis. *Jikeikai Med J* 2021; 68(3): 81-8.
- 28) Hamura R, Shirai Y, Saito N, Tani T, Shimada Y, Horiuchi T, Takada N, Kanegae Y, Ikegami T, Ohashi T, Yanaga K. Suppression of lysosomal acid alpha-glucosidase impacts the modulation of transcription factor EB translocation in pancreatic cancer. *Cancer Sci* 2021; 112(6): 2335-48.
- 29) Yoshida Y, Yoshio S, Yamazoe T, Mori T, Tsustui



- Y, Kawai H, Yoshikawa S, Fukuhara T, Okamoto T, Ono Y, Takahashi Y, Hashida R, Kawaguchi T, Take-tomi A, Kanto T. Phenotypic characterization by single-cell mass cytometry of human intrahepatic and peripheral NK cells in patients with hepatocellular carcinoma. *Cells* 2021 ; 10(6) : 1495.
- 30) Yoshio S, Shimagaki T, Hashida R, Kawaguchi T, Tsutsui Y, Sakamoto Y, Yoshida Y, Kawai H, Yoshikawa S, Yamazoe T, Mori T, Osawa Y, Itoh S, Fukai M, Yoshizumi T, Take-tomi A, Mori M, Kanto T. Myostatin as a fibroblast-activating factor impacts on postoperative outcome in patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res* 2021 ; 51(7) : 803-12.
- 31) Osawa Y, Kawai H, Tsunoda T, Komatsu H, Okawara M, Tsutsui Y, Yoshida Y, Yoshikawa S, Mori T, Yamazoe T, Yoshio S, Oide T, Inui A, Kanto T. Cluster of Differentiation 44 promotes liver fibrosis and serves as a biomarker in congestive hepatopathy. *Hepatol Commun* 2021 ; 5(8) : 1437-47.
- 32) Sakamoto Y, Yoshio S, Doi H, Mori T, Matsuda M, Kawai H, Shimagaki T, Yoshikawa S, Aoki Y, Osawa Y, Yoshida Y, Arai T, Itokawa N, Atsukawa M, Ito T, Honda T, Mise Y, Ono Y, Takahashi Y, Saiura A, Take-tomi A, Kanto T. Increased frequency of dysfunctional siglec-7<sup>-</sup>CD57<sup>+</sup>PD-1<sup>+</sup> natural killer cells in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Front Immunol* 2021 ; 12 : 603133.
- 33) Osawa Y, Yoshio S, Aoki Y, Korenaga M, Imamura M, Oide T, Okawara M, Kawai H, Tsutsui Y, Yoshida Y, Yoshikawa S, Mori T, Yamazoe T, Kanto T. Blood angiopoietin-2 predicts liver angiogenesis and fibrosis in hepatitis C patients. *BMC Gastroenterol* 2021 ; 21(1) : 55.
- 34) Yoshikawa S, Yoshio S, Yoshida Y, Tsutsui Y, Kawai H, Yamazoe T, Mori T, Osawa Y, Sugiyama M, Iwamoto M, Watashi K, Kawaguchi T, Akita T, Tanaka J, Kikuchi Y, Mizokami M, Oka S, Kanto T, Gatanaga H. Impact of immune reconstitution-induced hepatic flare on HBsAg loss in HBV/HIV-1-coinfected patients. *J Infect Dis* 2021 ; 223(12) : 2080-9.
- 35) Taniai T, Haruki K, Furukawa K, Onda S, Yasuda J, Shirai Y, Gocho T, Yanagaki M, Hamura R, Shiba H, Ikegami T. The novel index using preoperative C-reactive protein and neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts poor prognosis in patients with pancreatic cancer. *Int J Clin Oncol* 2021 ; 26(10) : 1922-8.
- 36) Taniai T, Shirai Y, Shimada Y, Hamura R, Yanagaki M, Takada N, Horiuchi T, Haruki K, Furukawa K, Uwagawa T, Tsuboi K, Okamoto Y, Shimada S, Tanaka S, Ohashi T, Ikegami T. Inhibition of acid ceramidase elicits mitochondrial dysfunction and oxidative stress in pancreatic cancer cells. *Cancer Sci* 2021 ; 112(11) : 4570-9.
- 37) 薄葉輝之, 小川匡市, 熊谷 祐, 飯田智憲, 青木寛明, 池上 徹. 当科における鏡視下手術の新しい術式導入の体制と成績. *日外科系連会誌* 2021 ; 46(4) : 423-7.

## II. 総説

- 1) 恩田真二, 古川賢英, 春木孝一郎, 池上 徹. 【科学的根拠に基づいた「がん」の予防法】各疾患におけるリスクファクター 肝癌. *臨と研* 2021 ; 98(8) : 939-44.
- 2) 谷合智彦, 秋山好光, 島田 周, 田中真二. 【肝内胆管癌を極める】肝内胆管癌の病理 肝内胆管癌の分子生物学的特徴. *肝胆膵* 2021 ; 82(2) : 261-8.

## III. 症例報告

- 1) Nakaseko Y, Yoshida M, Kamada T, Nakashima K, Ohdaira H, Suzuki Y. Indocyanine green fluorescent lymphography during open inguinal hernia repair in a patient who developed postoperative ultrasonic hydrocele : a case report. *Int J Surg Case Rep* 2022 ; 90 : 106691.
- 2) Marukuchi R, Furukawa K, Nozawa Y, Gocho T, Shiba H, Yanaga K. Miriplatin-induced acute pancreatitis : a case report. *Jikeikai Med J* 2020 ; 67(1-4) : 43-6.
- 3) Nakashima K, Ryu S, Okamoto A, Hara K, Ishida K, Ito R, Nakabayashi Y. Intestinal blood flow evaluation using the indocyanine green fluorescence imaging method in a case of incarcerated obturator hernia : a case report. *Asian J Endosc Surg* 2021 ; 14(3) : 565-9.
- 4) Kodera K, Abe K, Kanehira M, Futagawa Y, Okamoto T, Ikegami T. Retroperitoneal lymphangioma mimicking malignant tumor treated by pancreaticoduodenectomy. *Clin J Gastroenterol* 2021 ; 14(6) : 1791-7.
- 5) Aida T, Tsunematsu M, Furukawa K, Haruki K, Shirai Y, Onda S, Toyama Y, Gomisawa K, Takahashi H, Ikegami T. Intracystic papillary neoplasm of the gallbladder concomitant with xanthogranulomatous cholecystitis : a case report. *Surg Case Rep* 2021 ; 7(1) : 229.
- 6) 阿部恭平, 二川康郎, 堀内 堯, 羽村凌雅, 後町武志, 矢永勝彦. 膵頭十二指腸切除後に残膵壊死をきたし残膵切除を行った十二指腸癌の1例. *日臨外会誌* 2021 ; 82(9) : 1731-5.

- 7) 谷合智彦, 塩崎弘憲, 恩田真二, 木村寛子, 大木一剛, 矢永勝彦, 腺扁平上皮型の肝内胆管癌の1例. *Liver Cancer* 2021 ; 26 : 51-5.
- 8) 五十嵐陽介, 中里雄一, 池上 徹, 大木隆生. 保存的加療で縮小した血栓を伴う門脈癌の1例. *日腹部救急医学会誌* 2021 ; 41 (5) : 343-6.
- 9) 山澤海人, 柴 浩明, 柳垣 充, 飯田智憲, 丹治芳明, 萩原 慎, 佐久田斉, 古川良幸. 特発性胃壊死の1例. *日腹部救急医学会誌* 2021 ; 41 (6) : 427-30.

## V. 研究費

- 1) 池上 徹. 肝癌関連線維芽細胞エクソソーム miRNA の分子生物学的機序解明と革新的治療の開発. 科学研究費助成事業・基盤研究(C). 2021~2023年度.
- 2) 宇和川匡. 膵癌特異的エネルギー代謝メカニズムに基づく革新的治療の開発. 科学研究費助成事業・基盤研究(C). 2021~2023年度.
- 3) 恩田真二. 肝細胞癌の発育進展におけるミトコンドリア代謝に注目した革新的治療の開発. 科学研究費助成事業・若手研究. 2021~2023年度.
- 4) 春木孝一郎. 腸内細菌による膵臓癌化学療法抵抗性の機序解明と革新的治療法開発. 科学研究費助成事業・基盤研究(C). 2021~2023年度.
- 5) 春木孝一郎. 膵癌抗癌剤耐性と腸内細菌関連オートファジー機構解明. 上原記念生命科学財団研究奨励金. 2021年度.
- 6) 春木孝一郎. 消化器癌微小環境における免疫細胞プロファイリングに基づく革新的治療戦略開発. がん集学的治療研究財団一般研究助成事業. 2021年度.
- 7) 春木孝一郎. 腸内細菌と癌微小環境相互作用に着目した膵臓癌化学療法抵抗性の機序解明と革新的治療法開発. ヤクルト・バイオサイエンス研究財団一般研究助成. 2021年.
- 8) 安田淳吾. 膵癌における糖脂質代謝異常と発癌メカニズム, 癌の進展に注目した革新的治療の開発. 科学研究費助成事業・若手研究. 2021~2023年度.
- 9) 白井祥睦. 膵臓癌における Lysosome 代謝酵素経路の解明. 科学研究費助成事業・若手研究. 2020~2022年度.
- 10) 堀内 堯. 膵臓癌における DYRK2 の癌抑制機構解明および新規遺伝子治療法開発. 科学研究費助成事業・若手研究. 2019~2021年度.

## VI. 賞

- 1) 春木孝一郎. JSH International Liver Conference 2021 the New Talent Workshop Award. 日本肝臓学会. Breakthrough basic researches in HCC for newly developed molecular and immune targeted therapies. 2021年10月.

- 2) 春木孝一郎. 第19回日本消化器外科学会大会若手奨励賞. 日本消化器外科学会. 肝細胞癌における切除後全身炎症反応持続の臨床的意義. 2021年11月.
- 3) 白井祥睦. 第121回日本外科学会定期学術集会 Young Investigator's Award. 日本外科学会. Lysosome 酵素に着目した革新的治療法の開発～癌代謝メカニズムへの新たなアプローチ～. 2021年4月.
- 4) 河合裕成. 研究奨励賞. 日本消化器癌発生学会. スフィンゴ脂質関連鬱血性肝癌の分子生物学的機序解明と革新的治療の開発. 2021年11月.
- 5) 谷合智彦. 研究奨励賞. 日本消化器癌発生学会. 予後不良型肝細胞癌の分子生物学的特徴の解明と革新的治療の開発. 2021年11月.
- 6) 谷合智彦. 第32回日本消化器癌発生学会総会/第10回国際消化器癌発生会議優秀演題賞. 日本消化器癌発生学会. 膵臓癌に対するセラミド代謝制御による抗腫瘍効果の分子生物学的機序の解明. 2021年11月.

## VII. その他

- 1) Ikegami T. (Invited Lecture) Standard donor hepatectomy : left liver. 5th International Congress of Living Donor Liver Transplantation. 2021, Brussels, Oct.
- 2) 池上 徹. (シンポジウム2 : 再肝移植における問題点-脳死移植待機優先度, 手術における Technical knack & pitfalls) 再肝移植手術に於ける術式の工夫に関して. 第39回日本肝移植学会学術集会. 完全WEB開催. 6月.
- 3) Gocho T, Sakamoto T, Hamura R, Shirai Y, Yasuda J, Haruki K, Furukawa K, Shiozaki H, Onda S, Iida T, Ikegami T. (Symposium 1: HBP surgery for elderly patients) Impact of osteosarcopenia on outcomes in elderly patients after pancreaticoduodenectomy. 第33回日本肝胆膵外科学会学術集会. 完全WEB開催. 6月.
- 4) Onda S, Haruki K, Yasuda J, Furukawa K, Hamura R, Shirai Y, Shiozaki H, Sakamoto T, Gocho T, Ikegami T. (Video Symposium 1: Tips of laparoscopic S7/8 liver resection) Tips and pitfalls of "repeat" laparoscopic hepatectomy of segment 8. 第33回日本肝胆膵外科学会学術集会. 完全WEB開催. 6月.
- 5) 恩田真二, 春木孝一郎, 安田淳吾, 古川賢英, 白井祥睦, 塩崎弘憲, 坂本太郎, 後町武志, 宇和川匡, 池上 徹. (シンポジウム8 : 【肝】肝癌外科治療の現状と展望) 肝細胞癌肝切除後の残肝再発に対する conversion を目指した治療戦略. 第76回日本消化器外科学会総会. 京都, 7月. (ハイブリッド形式)
- 6) 塩崎弘憲, 藤岡秀一, 高野裕樹, 熊谷 裕, 戸谷直樹, 池上 徹. (シンポジウム2 : 膵切除に必要な外科解剖を再考する: 膜・神経解剖と手術手技の融合)

Isolating tape を用いた Mesopancreas 先行切離：Mesopancreas-first approach. 第 48 回日本膵切研究会. Web 開催, 8 月.

- 7) 春木孝一郎, 恩田真二, 古川賢英, 安田淳吾, 恒松雅, 白井祥睦, 坂本太郎, 柳垣 充, 谷合智彦, 羽村凌雅, 河合裕成, 後町武志, 池上 徹. (シンポジウム 8：高難度腹腔鏡肝切除のための工夫 2) 腹腔鏡下肝中央領域切除における肝静脈アプローチ法の工夫と最適化. 第 34 回日本内視鏡外科学会総会. 神戸, 12 月. (ハイブリッド形式)
- 8) 白井祥睦, 後町武志, 鈴木文武, 堀内 堯, 奥井紀光, 坂本太郎, 羽村凌雅, 恒松 雅, 丹治芳明, 池上徹. (ビデオシンポジウム 1：膵癌に対する腹腔鏡下膵体尾部切除の Knack and pitfalls) Laparoscopic extensive distal pancreatectomy における工夫と実際. 第 13 回膵臓内視鏡外科研究会. 東京, 11 月. (ハイブリッド形式)
- 9) 羽村凌雅, 白井祥睦, 谷合智彦, 柳垣 充, 春木孝一郎, 古川賢英, 坂本太郎, 佐々木敏行, 後町武志, 池上 徹. (研究奨励賞発表セッション) ライソゾーム酵素に着目した膵臓癌のオートファジー調整機構の解明と新規治療法の検討. 第 32 回日本消化器癌発生学会総会. WEB 開催, 11 月.
- 10) 河合裕成, 古川賢英, 春木孝一郎, 羽村凌雅, 谷合智彦, 白井祥睦, 柳垣 充, 恩田真二, 坂本太郎, 後町武志, 考藤達哉, 池上 徹. (シンポジウム 4：Basic Science and Translational Research) 慢性鬱血は肝類洞内皮細胞の毛細血管化を介して肝癌進展を促進する. 第 32 回日本消化器癌発生学会総会. WEB 開催, 11 月.

## 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
臨床専任教授：武山 浩	乳癌，甲状腺癌，上皮小体
教授：鳥海弥寿雄	乳癌，甲状腺癌，上皮小体
准教授：佐藤 修二	呼吸器外科
准教授：川瀬 和美	乳癌
准教授：尾高 真	呼吸器外科
准教授：野木 裕子	乳癌
准教授：田部井 功	乳癌

### 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) 肺癌における肺癌細胞と癌間質関連線維芽細胞の役割の研究

肺癌組織における腫瘍細胞と周囲間質における線維芽細胞において，メタロプロテアーゼとその関連分子の発現の検討を行っている。

##### 2) 肺手術後肺機能の推移の研究

肺切除後の肺機能の推移の研究を行っている。日本の高齢者社会では高齢患者も増加している。年齢による肺機能の術後の回復に差があるのか，また切除肺におけるメタロプロテアーゼの発現と肺機能の回復に関連があるのか。術式，部位別，その他臨床病理学的検討を行っている。

##### 3) 自然気胸胸腔鏡下手術でのポリグリコール酸シートと胸膜擦過の再発防止の意義に関する研究

自然気胸に対する手術は自動縫合器による胸腔鏡下ブラ切除術が主流である。しかし胸腔鏡下ブラ切除術の術後再発率は10～20%と報告されていて，必ずしも低くない。その原因は自動縫合器による切除断端近傍に発生する新生ブラの破裂によると考えられる。自然気胸術後の再発予防のため，本邦では主にポリグリコール酸シートによる臓側胸膜補強，北米では主に壁側胸膜擦過による壁側胸膜補強が行われている。前者は臓側胸膜補強によりブラの新生および自然気胸の再発を予防するという考え，また後者は壁側胸膜と臓側胸膜との癒着によるという考

えに基づいている。しかしそれぞれの方法の優劣は明らかにされていない。自然気胸手術の際に，ブラ切除後にポリグリコール酸シートの使用または壁側胸膜の擦過，の2手法をランダム化し附属病院においてオール慈恵で研究を行う。

##### 4) 肺癌の早期発見の研究

肺癌における新たなバイオマーカーを尿中の，新たな方法によりエクソソームを補足することにより診断可能かを検討する。呼吸器内科との共同研究である。

##### 5) 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行っている。従来の胸腔鏡下手術と周術期治療成績，肺癌においては長期予後を比較検討する。

#### 2. 基礎研究

##### 1) 急性肺障害の新規治療法開発のためのECMOと動物モデルの作成

肺障害の動物実験において多くの動物モデルが使用されている。しかしながら臨床でのARDSの治療に近いVV-ECMOやVJ-ECMOと人工呼吸器の併用モデルは現在までに検討されていない。肺障害の動物実験を行うとしても，高度な肺障害では動物が生存しないため，肺障害における生存などの検討が難しい状況であった。本研究の目的は，我々が新規に開発したラットVV-ECMOモデルを用いて(1)COVID-19等による重症ARDS症例におけるVV-ECMOの生体への影響を検討すること，(2)VJ-ECMOモデルを用いて肺障害における新たな治療戦略の開発をすることである。

##### 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，ブレイ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を検討している。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っている。薬物療法に，局所治療（手術，放射線療法）を組み合わせて，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。今後は術前化学療法症例への適応を広げていく予定である。

#### 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) 遺伝性乳癌

遺伝性乳癌卵巣癌症候群をはじめとした遺伝性乳癌の症例が蓄積してきている。遺伝診療部や他診療部ともに症例を解析，治療，予防戦略をたてている。

#### 5) 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症例が多いが，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。

#### 6) 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・良性結節，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。2021 年度では甲状腺腫瘍に対して当院で 5 例の内視鏡下甲状腺手術が施行された。

#### 7) 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。

身体活動の向上と乳癌細胞増殖抑制の機序につき，組織を用いて解明している。

#### 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本学分子細胞生物部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經由して，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。

1) 2021年に田部井より近赤外線放射線装置を使用した副甲状腺摘出術の実際の施行症例についての概要が論文化され発表された (Tabei I, et al. *Front Surg* 2021; 7: 619859)。

### 2) 甲状腺癌における血清診断に関する研究

JT-95を使用した血清診断において，甲状腺乳頭癌では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 (2020年)。2021年度は当大学分子細胞生物部と共同研究で甲状腺乳頭癌に対するモノクローナル抗体JT-95を使用したELISAキットを作成し，血液中のJT-95が認識する抗原物質Sialyl-Fibronectinの血中濃度を甲状腺癌だけでなく乳癌，甲状腺良性腫瘍，原発性副甲状腺腫瘍で測定しその相違を検討中である。また biomarkerとしての有用性を血中 thyroglobulin 値と比較検討している。

3) COLLECT 試験によりレンバチニブの評価が総括的に検討され，日本人においても肺転移，骨転移症例に対してPFSの延長が認められた。安全性においては腫瘍縮小に伴う出血が一定頻度で発生するため，適応と経過観察について注意が必要との結果であった。今後は転移を有する症例について比較的早期からのレンバチニブの投与が推奨された。この結果は多施設共同研究の結果として論文化され発表された。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) [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.
- 2) [Nakada T](#), Kuroda H. Narrative review of optimal prognostic radiological tools using computed tomography for T1N0-staged non-small cell lung cancer. *J Thorac Dis* 2021; 13(5): 3171-81.
- 3) [Nakada T](#), [Ohtsuka T](#). Thoracoscopic carinal resection and reconstruction using pedicle omental flap. *Transl Lung Cancer Res* 2021; 10(9): 3855-7.
- 4) [Nakada T](#), Takahashi Y, Sakakura N, Iwata H, [Ohtsuka T](#), Kuroda H. Prognostic radiological tools for clinical stage IA pure solid Lung cancer. *Curr Oncol* 2021; 28(5): 3846-56.
- 5) [Shibasaki T](#), [Mori S](#), [Harada E](#), [Shigemori R](#), [Kato D](#), [Matsudaira H](#), [Hirano J](#), [Ohtsuka T](#). Measured versus predicted postoperative pulmonary function at repeated times up to 1 year after lobectomy. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2021; 33(5): 727-33.
- 6) [Ishioka K](#), [Yasuda H](#), [Hamamoto J](#), [Terai H](#), [Emoto K](#), [Kim TJ](#), [Hirose S](#), [Kamatani T](#), [Mimaki S](#), [Arai D](#), [Ohgino K](#), [Tani T](#), [Masuzawa K](#), [Manabe T](#), [Shinozaki T](#), [Mitsuishi A](#), [Ebisudani T](#), [Fukushima T](#), [Ozaki M](#), [Ikemura S](#), [Kawada I](#), [Naoki K](#), [Nakamura M](#), [Ohtsuka T](#), [Asamura H](#), [Tsuchihara K](#), [Hayashi Y](#), [Hegab AE](#), [Kobayashi S](#), [Kohno T](#), [Watanabe H](#), [Ornitz DM](#), [Betsuyaku T](#), [Soejima K](#), [Fukunaga K](#). Up-regulation of FGF9 in lung adenocarcinoma transdifferentiation to small cell lung cancer. *Cancer Res* 2021; 81(14): 3916-29.
- 7) [Araya J](#), [Saito N](#), [Hosaka Y](#), [Ichikawa A](#), [Kadota T](#), [Fujita Y](#), [Minagawa S](#), [Hara H](#), [Fujimoto S](#), [Kawamoto H](#), [Watanabe N](#), [Ito A](#), [Okuda K](#), [Miyagawa H](#), [Watanabe J](#), [Takekoshi D](#), [Utsumi H](#), [Yoshida M](#), [Hashimoto M](#), [Wakui H](#), [Ito S](#), [Numata T](#), [Mori S](#), [Matsudaira H](#), [Hirano J](#), [Ohtsuka T](#), [Nakayama K](#), [Kuwano K](#). Impaired TRIM16-mediated lysophagy in chronic obstructive pulmonary disease pathogenesis. *J Immunol* 2021; 207(1): 65-76.
- 8) [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- $\beta$ -WNT crosstalk. *J Extracell Vesicles* 2021; 10(10): e12124.
- 9) [Nakai A](#), [Nakada T](#), [Okamoto S](#), [Takahashi Y](#), [Sakakura N](#), [Nakada J](#), [Kuroda H](#). Risk factors for postoperative nausea and vomiting after thoracoscopic pulmonary wedge resection: pitfalls of an increased fentanyl dose. *J Thorac Dis* 2021; 13(6): 3489-96.
- 10) [Kawase K](#), [Nomura K](#), [Nomura S](#), [Akashi-Tanaka S](#), [Ogawa T](#), [Shibasaki I](#), [Shimada M](#), [Taguchi T](#), [Takeshita E](#), [Tomizawa Y](#), [Hanazaki K](#), [Hanashi T](#), [Yamauchi H](#), [Yamashita H](#), [Nakamura S](#). How pregnancy and childbirth affect the working conditions and careers of women surgeons in Japan: findings of a nationwide survey conducted by the Japan Surgical Society. *Surg Today* 2021; 51(2): 309-21.
- 11) [Hagiwara M](#), [Yasumizu Y](#), [Yamashita N](#), [Rajabi H](#),

- Fushimi A, Long MD, Li W, Bhattacharya A, Ahmad R, Oya M, Liu S, Kufe D. MUC1-C activates the BAF (mSWI/SNF) complex in prostate cancer stem cells. *Cancer Res* 2021; 81(4) : 1111-22.
- 12) Hagiwara M, Fushimi A, Yamashita N, Bhattacharya A, Rajabi H, Long MD, Yasumizu Y, Oya M, Liu S, Kufe D. MUC1-C activates the PBAF chromatin remodeling complex in integrating redox balance with progression of human prostate cancer stem cells. *Oncogene* 2021; 40(30) : 4930-40.
- 13) Yamashita N, Long M, Fushimi A, Yamamoto M, Hata T, Hagiwara M, Bhattacharya A, Hu Q, Wong KK, Liu S, Kufe D. MUC1-C integrates activation of the IFN- $\gamma$  pathway with suppression of the tumor immune microenvironment in triple-negative breast cancer. *J Immunother Cancer* 2021; 9(1) : e002115.
- 14) Sekine C, Uchiyama N, Watase C, Murata T, Shiino S, Jimbo K, Iwamoto E, Takayama S, Kurihara H, Satomi K, Yoshida M, Kinoshita T, Suto A. Preliminary experiences of PET/MRI in predicting complete response in patients with breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy. *Mol Clin Oncol* 2021; 16(2) : 50
- 15) Hagiwara M, Fushimi A, Matsumoto K, Oya M. The significance of PARP1 as a biomarker for predicting the response to PD-L1 blockade in patients with PBRM1-mutated clear cell renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2022; 81(2) : 145-8.
- 16) Luan Z, Morimoto Y, Fushimi A, Yamashita N, Suo W, Bhattacharya A, Hagiwara M, Jin C, Kufe D. MUC1-C dictates neuroendocrine lineage specification in pancreatic ductal adenocarcinomas. *Carcinogenesis* 2022; 43(1) : 67-76.
- 17) Hagiwara M, Fushimi A, Bhattacharya A, Yamashita N, Morimoto Y, Oya M, Withers HG, Hu Q, Liu T, Liu S, Wong KK, Long MD, Kufe D. MUC1-C integrates typeII interferon and chromatin remodeling pathways in immunosuppression of prostate cancer. *Oncoimmunology* 2022; 11(1) : 2029298.
- 18) Nakano S, Imawari Y, Mibu A, Kato S, Yamaguchi S, Otsuka M, Sano M. Molecular targeted therapy for hormone receptor-positive, human epidermal growth factor 2-negative metastatic breast cancer in clinical practice. *J Nippon Med Sch* 2022; 89(1) : 88-94.
- 19) Li Q, Jiang B, Guo J, Shao H, Del Priore IS, Chang Q, Kudo R, Li Z, Razavi P, Liu B, Boghossian A, Rees MG, Ronan MM, Roth JA, Donovan KA, Palafox M, Reis-Filho JS, Stanchina ED, Fischer ES, Rosen N, Serra V, Koff A, Chodera JD, Gray NS, Chandarlapaty S. INK4 tumor suppressor proteins mediate resistance to CDK4/6 kinase inhibitors. *Cancer Discov* 2022; 12(2) : 356-71.
- 20) 川瀬和美. 理想の男女共同参画を目指して 女性外科医の妊娠・出産の実態とキャリア. *日外会誌* 2021; 122(4) : 363-5.
- 21) 川瀬和美. 理想の男女共同参画を目指して 女性外科医が経験するハラスメント. *日外会誌* 2021; 122(5) : 437-9.
- 22) 家里明日美, 寺田満雄, 伏見 淳, 西山加那子, 岩瀬まどか, 田原梨絵, 十川麗美, 山下範之, 山下奈真. YouTube<sup>®</sup>を用いた, 遺伝と乳癌に関する情報発信の新たな取り組みと現状. *日遺伝カウンセリング会誌* 2021; 42(3) : 299-305.
- 23) 川瀬和美, 長谷川潔, 江口 晋, 北川雄光, 島田光生, 高折恭一, 吉田和彦, 矢永勝彦, 國土典宏. リーダーを担う女性外科医の育成 わが国の女性外科医がリーダーシップを発揮するためのヒント アメリカ外科学会での女性外科医のリーダーシップ教育の例. *日外会誌* 2022; 123(1) : 133-5.
- 24) 伏見 淳, 田原梨絵, 寺田満雄, 家里明日美, 岩瀬まどか, 山下奈真. Breast awareness YouTubeを活用したプレスト・アウェアネスの啓発. *日乳癌検診会誌* 2022; 31(1) : 31-7.

### III. 症例報告

- 1) Arakawa S, Matsudaira H, Noda Y, Yamashita M, Hirano J, Ogawa M, Ohtsuka T. Catamenial pneumothorax with partial liver herniation due to diaphragmatic laceration: a case report and literature review. *J Cardiothorac Surg* 2021; 16(1) : 23.
- 2) Fuse Y, Mori S, Sato S, Kato D, Shibazaki T, Nakada T, Yabe M, Matsudaira H, Hirano J, Ohtsuka T. A successful case of complete surgical resection via left upper and right lower lobectomy for bilateral lung metastases of a perivascular epithelioid cell tumor in the colon: a case report. *Surg Case Rep* 2021; 7(1) : 233.
- 3) Sekine C, Kawase K, Yoshida K. Sarcoid-like reaction in a HER2-positive breast cancer patient: a case report. *Int J Surg Case Rep* 2021; 85 : 106280.

### IV. 著書

- 1) 大塚 崇. 第IV章：一般外科・呼吸器外科に必要な循環器領域の病態 1. 血管走行異常. *日本呼吸器外科学会／呼吸器外科専門医合同委員会編. 呼吸器外科テキスト：外科専門医・呼吸器外科専門医をめざす人のために. 改訂第2版. 東京：南江堂, 2021. p.162-6.*
- 2) 武山 浩. 第12章：内分泌疾患 乳癌. *福井次矢,*

高木 誠，小室一成総編集，今日の治療指針：私はこう治療している，2022年度版，東京：医学書院，2022，p.825-7.

- 3) 野木裕子，第20章：婦人科疾患 乳癌・乳房パジェット病，猿田享男，北村惣一郎監修，私の治療，2021-22年度版，東京：日本医事新報社，2021，p.1397.

## 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，肺由来間葉系幹細胞と一酸化炭素による急性肺傷害に対する新規治療法創出，科学研究費助成事業・基盤研究（C），2021～2023年度。
- 3) 森 彰平，ARDSに対するVV-ECMO環境下における一酸化窒素吸入投与の有効性の検討，科学研究費助成事業・若手研究，2021～2023年度。
- 4) 川瀬和美，女性医師の健やかなキャリアのために－妊娠・出産とキャリアの実態調査－，科学研究費助成事業・基盤研究（C），2017～2021年度。
- 5) 関根速子，人工知能を用いた乳房構成の自動評価システムの作成，科学研究費助成事業・若手研究，2021～2023年度。
- 6) 野木裕子，乳がん再発抑制を目的としたmTORシグナルを介した運動療法の確立，科学研究費助成事業・基盤研究（C），2021～2023年度。

## VI. 賞

- 1) Nakada T，Reviewer of the Month，Journal of Thoracic Disease，2021 Nov.
- 2) 伏見 淳，第31回日本乳癌検診学会学術集会若手優秀演題賞，日本乳癌検診学会，YouTubeを活用したBreast Awarenessの啓発，2021年11月。

## VII. その他

- 1) 森 彰平，大塚 崇，原田愛倫子，重盛林太郎，加藤大喜，柴崎隆正，松平秀樹，平野 純，大木隆生，（ポスターセッション139：肺－診断）術前胸部単純X線写真の鈍角肋横隔膜角所見による胸腔内全面癒着の診断精度，第121回日本外科学会定期学術集会，Web配信，4月。
- 2) 仲田健男，高原弘知，白井 俊，高橋祐介，坂倉範昭，黒田浩章，（要望演題16：術後疼痛軽減に向けた工夫）胸腔鏡下肺葉切除術後の疼痛に対する疼痛管理の実際と有効性，第38回日本呼吸器外科学会学術集会，長崎，5月，（ハイブリッド形式）
- 3) 浅野久敏，大塚 崇，荒川智嗣，（一般口演14：臍胸）急性臍胸に対するPulsavac Plusの使用の検討，第38

回日本呼吸器外科学会学術集会，長崎，5月，（ハイブリッド形式）

- 4) 塚本 遥，矢部三男，尾高 真，秋葉直志，大塚 崇，（ミニオーラル45：嚢胞性肺疾患，気胸2）続発性気胸に対する全身麻酔，局所麻酔による外科的治療成績の検討，第38回日本呼吸器外科学会学術集会，長崎，5月，（ハイブリッド形式）
- 5) 柴崎隆正，野田祐基，加藤大喜，森 彰平，矢部三男，松平秀樹，平野 純，大塚 崇，（ミニオーラル86：肺癌－その他3）異時性多発肺癌手術症例の検討，第38回日本呼吸器外科学会学術集会，長崎，5月，（ハイブリッド形式）
- 6) Tabei I，（Symposium）Renal topics “Role of nutrition intervention” Continuation of enteral nutrition～Preventing complications～，PENSA 2021（21th Parenteral and Enteral Society of Asia Congress），Virtual，Oct.
- 7) Fushimi A，Takeyama H，Tachibana T，Manome Y，（Poster）Osteogenic cocktail induces calcifications in human breast cancer cell line via placental alkaline phosphatase expression，2021 SABCS（San Antonio Breast Cancer Symposium），San Antonio，Dec.
- 8) 野木裕子，吉井裕紀子，田口恵理子，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43：乳腺－予後因子）術前化学療法施行後non-pCRトリプルネガティブ乳癌において病理学的腋窩リンパ節転移陰性は強い予後良好因子である，第121回日本外科学会定期学術集会，Web配信，4月。
- 9) 川瀬和美，長谷川 潔，江口 晋，北川雄光，島田光生，高折恭一，吉田和彦，矢永勝彦，國土典宏，（特別企画9：リーダーを担う女性外科医の育成）我が国の女性外科医がリーダーシップを発揮するためのヒント－アメリカ外科学会での女性外科医のリーダーシップ教育の例，第121回日本外科学会定期学術集会，Web配信，4月。



## 外科学講座

### 小児外科，血管外科

講座担当教授：大木 隆生	血管外科全般
准 教 授：戸谷 直樹	血管外科全般
准 教 授：芦塚 修一	小児外科
講 師：立原 啓正	血管外科全般
講 師：黒部 仁	小児外科

#### 教育・研究概要

##### I. 小児外科

###### 1. 基礎研究

###### 1) 改良型コイン形電池の有用性の検討

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。近年、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なされた。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コイン形電池誤飲による食道損傷の実験を施行している。改良型コイン形電池の誤飲後の経時的な組織障害を病理組織学的に評価し、そこから誤飲電池からの電流の発生、および、障害が起こるメカニズムを解明し、障害の起こりにくい電池の作成を研究する。

###### 2) オルガノイドを用いた腸管再生の研究

新生児期から小児期において重度の腸管不全を来す疾患として、腸管神経の欠損または異常（質的、量的）が原因になるヒルシュスプルング病とその類縁疾患がある。これらは指定難病であり、現行の外科的内科的集学的治療では根治が困難で、新規治療が必要である。近年、腸管再生医療の一つとして、腸管オルガノイドが注目されている。ヒルシュスプルング病とその類縁疾患に対する新規治療法として腸管オルガノイドを用いた研究を行う。

###### 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 570 例以上の手術症例を経験した。しかし、Nuss 法は、重篤な合併症の報告もあり、必ずしも低侵襲な術式ではない。また、胸郭の形状や年齢によっては術後の形状に不満が生じる場合がある。我々は、従来の Nuss 法に改良を加えていき合併症を減らし手術による効果の向上に努めており、最近、手術による効果を改善させる目的で挙上鉤と内視鏡手術器具を用いた Nuss 法を改良した方法を考案した。

この新しい Nuss 手術による安全性（術中・術後合併症）の評価と臨床症状の改善の評価を行う。また、手術による挙上効果に関しては、3次元画像解析システムポリウムアナライザー「SYNAPSE VINCENT」を用いて解析を行う。術後評価は、手術による挙上効果（バー挿入中の CT による解析）と抜去後の挙上効果の持続性（抜去後 1 年以降の CT）で行う。

###### 2) 漏斗胸に対する Nuss 法術後の気胸発生メカニズムの解析

Nuss 法術後に気胸の発症が多いことは知られているが、そのメカニズムに関しては、過去に詳細な解析がされていない。当院では、十代後半の男性を中心に 10 例以上の Nuss 法術後気胸合併の症例を経験した。術前と術後の CT 画像の CT 値の解析および気胸手術時の切除標本の解析を行い、3次元画像解析システムポリウムアナライザー「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) 肥厚性幽門狭窄症の術後経口哺乳の至適方法の研究

肥厚性幽門狭窄症は、出生後 2 週目頃から 2 ヶ月ぐらいで発症し、胃幽門筋の肥厚により胃の出口が狭くなることで胃内容が通過できなくなり、無胆汁性の噴水状嘔吐を呈する原因不明な疾患である。内科的治療と外科的治療があるが、外科的治療後も嘔吐が遷延することがあり、術後の経口哺乳の方法は施設により様々である。具体的には少量から開始し漸増する方法と、はじめから自由に飲ませる方法がある。当科では以前は少量から開始していたが、近年でははじめから自由に飲ませている。そこで、以前の方法と最近の方法での臨床経過を後方視的に比較し、肥厚性幽門狭窄症の術後経口哺乳の至適方法を研究する。

##### 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取っている。

## 2. 弓部大動脈瘤に対する新しい低侵襲手術の開発（Retrograde in situ branch surgery：RIBS，枝付きステントグラフト（A-branch））

胸部大動脈瘤の内，頸部動脈分枝を巻き込んだ形で瘤が存在する弓部大動脈瘤に対し，新しい手術方法を検討する。従来，この疾患に対しては弓部大動脈人工血管置換術が行われてきたが，既に胸骨正中切開により上行大動脈人工血管置換，心臓手術が行われている症例や，心機能・呼吸機能が著明に低下した症例においては，弓部大動脈瘤に対する人工血管置換術は困難である場合が少なくない。そのため，より低侵襲な術式として，1）必要に応じて頸動脈間バイパス術を行い，2）ステントグラフトを上行大動脈から下行大動脈に留置し，3）頸動脈から逆行性に弓部大動脈に内挿したステントグラフト内に針で穴を開け，4）カバードステントをステントグラフト内に留置することで脳循環をわずかな虚血時間のみで血行再建することができる術式 RIBS を開発した。in vitro 下の基礎実験を繰り返した後に，学内倫理委員会，医療安全委員会による審査が行われ，臨床応用の承諾を得て，弓部大動脈人工血管置換術が困難と判断された弓部大動脈瘤患者に対して，本術式 RIBS による低侵襲手術を行っている。また，同様の審査を経て，欧州で使用されている企業製弓部大動脈瘤に対する枝付きステントグラフト Branched Thoracic Arch Graft（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，頸部分枝ヘ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性 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) 改良型コイン形電池の有用性の検討  
動物実験委員会で承認を受けており，適切に実験が進んでいる。

(2) オルガノイドを用いた腸管再生の研究  
実験計画の段階であり，動物実験委員会への申請・承認手続きを進める。

#### 2) 臨床研究

(1) 漏斗胸に対する Nuss 法の改良と術後評価  
後方視的な研究であり，倫理委員会の承認を受けている。現在データの集積中である。

(2) 漏斗胸に対する Nuss 法術後の気胸発生メカニズムの解析  
後方視的な研究であり，倫理委員会の承認を受けている。現在データの集積・解析中である。

(3) 肥厚性幽門狭窄症の術後経口哺乳の至適方法の研究

後方視的な研究であり，倫理委員会の承認を受けている。適切な統計処理・比較が行われており，学会報告，論文作成の予定である。

### 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, Baba Y, Hiramatsu T, Otsuka M. Non-operative management for umbilical hernia in infants using adhesive strapping. *Pediatr Int* 2021; 63(5): 570-4.
- 2) 内田豪気, 芦塚修一, 杉原哲郎, 梶沙友里, 金森大輔, 大橋伸介, 黒部 仁, 大木隆生. Nuss 法術後のバー

抜去時における合併症の検討. *日小外会誌* 2021; 57(4): 719-23.

- 3) Fukushima S, Ohki T, Koizumi M, Ohta H, Takahashi T, Okano HJ. A reproducible swine model of a surgically created saccular thoracic aortic aneurysm. *Exp Anim* 2021; 70(2): 257-63.

### II. 総説

- 1) 佐久田 齊, 孟 真, 今井崇裕, 岩田博英, 小川佳宏, 近藤克洋, 齊藤幸裕, 椎名昌美, 菅原弘光, 杉山 悟, 星野祐二, 松原 忍, 八杉 巧, 保田知生, 山田典一, 内田大貴, 野口まどか, 深谷絵里, 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. 弾性ストッキング・圧迫療法コンダクター認定制度について. *静脈学* 2021; 32(2): 252.
- 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. *静脈学* 2021; 32(1): 21-8.

### III. 症例報告

- 1) 内田豪気, 黒部 仁, 杉原哲郎, 梶沙友里, 金森大輔, 大橋伸介, 芦塚修一, 大木隆生. 腹腔鏡下経皮的腹膜外ヘルニア閉鎖術後の慢性疼痛に対し神経切離, 子宮円靭帯切離が有効であった1例. *日小外会誌* 2022; 58(1): 79-84.
- 2) 村上友梨, 大木隆生, 宿澤孝太, 墨 誠, 髙頭十二指腸切除後上腸間膜動脈仮性瘤破裂に対し Viabahn 留置と逆行性コイル塞栓を行なった1例. *血管外科* 2021; 40(1): 62-8.

### V. 研究費

- 1) 大橋伸介. コイン型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. 2021 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. 2021 年度.
- 3) 伊藤栄作. 突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析とその意義の解明. 日本動脈硬化予防研究基金研究助成. 2021 年度.

### VIII. その他

- 1) 黒部 仁, 杉原哲郎, 梶沙友里, 内田豪気, 金森大輔, 馬場優治, 大橋伸介, 芦塚修一, 大木隆生. (要望演題 8 : 新型コロナウイルス感染拡大下の小児外科医療/学術集会の在り方) 新型コロナウイルス感染拡大下における小児急性虫垂炎に対する治療経験. 第

- 58 回日本小児外科学会学術集会. 横浜, 4 月. (ハイブリッド形式)
- 2) 大橋伸介, 芦塚修一, 黒部 仁, 平松友雅, 馬場優治, 金森大輔, 内田豪気, 梶沙友里, 原田 篤, 杉原哲郎, 宮國憲昭, 川谷慶太, 大木隆生. (ディベート・セッション 2 高位・中間位鎖肛の標準術式：肛門挙筋を切って良いか，切らない方が良いか?) 当院における中間位・高位鎖肛の術後排便機能. 第 58 回日本小児外科学会学術集会. 横浜, 4 月. (ハイブリッド形式)
- 3) 内田豪気, 芦塚修一, 杉原哲郎, 大橋伸介, 黒部 仁, 大木隆生. (パネル・ディスカッション 2 : 働き方改革の在り方と教育) 大講座制における小児外科診療班の立ち位置. 第 58 回日本小児外科学会学術集会. 横浜, 4 月. (ハイブリッド形式)
- 4) 黒部 仁, 芦塚修一, 秋山政晴. (ポスター) シトリン欠損症で経過観察中に神経節細胞腫を認めた 5 歳女児. 第 63 回日本小児血液・がん学会学術集会. WEB 開催, 11 月.
- 5) 内田豪気, 杉原哲郎, 大橋伸介, 黒部 仁, 芦塚修一, 大木隆生. (ポスター) 大講座制における小児外科診療班の連携. 第 121 回日本外科学会定期学術集会. WEB 開催, 4 月.
- 6) 杉原哲郎, 芦塚修一, 内田豪気, 大橋伸介, 黒部 仁, 大木隆生. (ポスター) 胆道穿孔にて発症した先天性胆道拡張症の 3 例. 第 58 回日本小児外科学会学術集会. 横浜, 4 月. (ハイブリッド形式)
- 7) 広原和樹, 馬場優治, 芦塚修一, 秋葉直志. (ポスター) 当院における小児急性虫垂炎の診断・治療方針と治療成績. 第 58 回日本小児外科学会学術集会. 横浜, 4 月. (ハイブリッド形式)
- 8) 馬場優治, 芦塚修一, 広原和樹, 秋葉直志. (ポスター) 腸回転異常症に腸重積症を合併した Waugh's syndrome の 1 乳児例. 第 58 回日本小児外科学会学術集会. 横浜, 4 月. (ハイブリッド形式)
- 9) 芦塚修一, 黒部 仁, 大橋伸介, 内田豪気, 梶沙友里, 杉原哲郎, 広原和樹, 大木隆生. (ポスター) 新型コロナウイルス感染拡大下の小児外科医療 (感染流行地での本学の取り組み). 第 58 回日本小児外科学会学術集会. 横浜, 4 月. (ハイブリッド形式)
- 10) 原田 篤, 黒部 仁, 江口詩織. (ポスター) 青年期に腫瘍捻転で発症した Wolff 管腫瘍 (Female adnexal tumor of probable Wolffian origin: FATWO) の 1 例. 第 63 回日本小児血液・がん学会学術集会. WEB 開催, 11 月.



## 整形外科科学講座

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 (神奈川県ハビリテーション病院に outward)
教 授	田中 孝昭	膝関節外科 (国立病院機構宇都宮病院に outward)
教 授	曾雌 茂	脊椎外科, 骨代謝
教 授	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 outward)
准 教 授	熊谷 吉夫	膝関節外科 (国立病院機構宇都宮病院に outward)
准 教 授	茶藪 昌明	脊椎外科 (国立病院機構宇都宮病院に outward)
准 教 授	戸野塚久紘	肩関節外科 (神奈川県ハビリテーション病院に outward)
講 師	加藤 壮紀	肩関節外科
講 師	池田 亮	膝関節外科
講 師	篠原 光	脊椎外科
講 師	宮坂 輝幸	膝関節外科
講 師	林 大輝	膝関節外科, スポーツ傷害
講 師	前田 和洋	手外科
講 師	羽山 哲生	股関節外科
講 師	嘉山 智大	膝関節外科
講 師	井上 雄	脊椎外科
講 師	牛久智加良	脊椎外科
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. 当院での腱板広範囲断裂に対する治療法の検討**  
 リバース型人工肩関節 (RSA) が導入された 2014 年以降, 腱板広範囲断裂に対して, どのような治療法が選択されているか検討した。2 腱以上の腱板断裂患者 84 肩を対象とし, 保存療法群, 手術不可群, RSA 群, その他の手術群に分け, 各群の年齢, 性別, JOA スコア等を比較検討した。疼痛を主症状とする症例では, 保存療法によって疼痛が改善し, 可動域, 機能も改善するものが約 4 割を占め, 手術群とほぼ同等の成績が得られた。その他の手術群は, 活動性の高い若年男性に行われ, 改善率, 術後成績は最も高かったが, 高齢者にも適応を拡大

していくかについては検討が必要である。RSA 群は活動性の低い高齢者では改善率も高く, 術後成績も安定していたが, 外旋可動域の獲得が劣り, 合併症もみられたことから, 今後もガイドラインに準じていくことが妥当と考える。

### II. 指節骨骨折に対する新規固定法の検討

イリザロフミニ創外固定器は, パーツの組み合わせ自由度が高く, 手指骨折治療に有用な創外固定器である。今回, イリザロフミニ創外固定器 M4 ユニットの応用した新規指節骨骨折の治療手技について検討した。新鮮骨折を対象とし, 骨癒合の有無, 創外固定器装着期間, 術後合併症, 関節可動域を調査した。M4 ユニットの用いた骨折治療は, 良好な術後成績を得ることが可能で, 手外科における骨折治療手技として有用であることを見出した。

### III. 脊椎班の近況

脊椎班では各病院で様々な研究を行っている。本院では特発性側弯症に対するナビゲーションや MR (Mixed Reality) を用いた安全なスクリー挿入の検討, 感染性脊椎炎に対する低侵襲脊椎固定術の成績, また本邦で 2018 年より保険収載された脊柱管内カテーテル治療成績を検討している。これは, 全身麻酔手術が困難である症例にも適応が広がり, 超高齢化社会にますます発展が予想される手術手技と考える。また, 柏病院や第三病院では, 転移性脊椎腫瘍に対する低侵襲脊椎固定術の成績, performance status と Barthel Index を用いて骨格筋量に応じた手術の有効性を検討している。葛飾医療センターでは, 頸椎症性脊髄症による機能障害は手術によってどのように改善するか, また傍脊柱筋の術前後の変化をエコーエラストグラフィで定量化し臨床成績との関係の研究も行っている。

### IV. アジア人の developmental dysplasia of the hip (DDH) 症例に対する S-ROM-A ステムを用いた初回 THA の中期成績

DDH に対する S-ROM-A ステムを用いた初回 THA201 股の, 術後平均 11.4 年の臨床成績と X 線学的成績を調査した。その結果, 術後 180 カ月でのステムの累積生存率は 97.4%であった。初期に fibrous stable であった 1 股は術後 8 年から unstable 評価に変化した。早期にスリーブ周囲に認められた部分的な radiolucent line のほとんどは, 術後約 7 年で消失した。Bone ingrowth 例の 7%で術後 30 カ月までに停止する内反偏位が観察された。結論と

して、術後早期の部分的な radiolucent line や内反偏位は機種に特徴的な所見であり、多くは長期成績に影響を与えなかった。積極的なステムの前捻調節については、臨床的メリットが機械的リスクを上回ると考えられる。

## V. 膝関節班の近況

膝関節班では人工膝関節置換術を始め、骨切りや靱帯再建の周術期や術後成績の評価を行っている。人工膝関節置換術では術中 3D スキャナを用いた骨切りガイドの検討、大腿骨コンポーネントの設置に重要な後顆軟骨評価を行っている。その他にも痛みなどの周術期合併症評価、人工関節周囲の骨密度評価や術前・術後の歩行動作解析なども行っている。

膝関節鏡視下手術では前十字靱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。3D MRI を用いた半月板や軟骨の AI による定量化を行うことにより、今まで困難であった半月板や骨切り術後の客観的評価が可能となっている。また、手術以外にも銀含有セメントの基礎研究や、自己タンパク質溶液 (APS) を用いた研究も行っている。

## VI. 足の外科班の近況

これまで、windlass mechanism (WM) の解明を継続して行っている。今年度はこれまで解析してきた健常足に加えて、強剛母趾の患者での解析を開始した。強剛母趾は母趾 MTP 関節の変形性関節症で、その病態に WM が関与すると考えられている。母趾を背屈させた状態で足部 CT を撮影し、足根骨の動きを 3 次元的に定量化した。強剛母趾ではアーチの上昇が健常足と比べて低い傾向であり、WM の機能不全があることが明らかとなった。また継続してきた外反母趾足における骨形態の解析を進展させ、強剛母趾との比較を開始した。健常足と強剛母趾では差がなかったが、外反母趾ではこれら 2 群と比較して回内方向への捻れが優位に大きかった。このことから、この捻れは外反母趾足特有の変形であることが示唆された。

## VII. 骨盤骨の Hounsfield unit (HU) 値の分布

近年、高齢者の骨盤骨折に対する手術療法が積極的になされているが、術後にインプラントのトラブルをきたすことがある。粗鬆骨の骨盤手術を行う場合、固定される部位の骨密度の把握は重要である。しかし、骨盤の各部位の骨密度を研究したものはない。本講座では、HU 値を用いて寛骨臼と骨盤輪の

骨密度を研究している。骨盤骨折を受傷した者を対象とし非骨折側の骨盤骨の 6 領域の HU 値を CT で測定した。最も高い HU 値は寛骨臼の天蓋で、後骨盤領域で有意に高く、前骨盤領域で低かった。さらに、高齢者の前骨盤領域は特に HU 値が低いことが明らかになった。骨盤領域の HU 値は一様ではなく、負荷分布と強く関連し、寛骨臼骨折の骨折型の特徴と外科的治療の理解に寄与すると考えられる。今後は、骨盤傾斜や脊椎アライメントと組み合わせた研究を行っていく。

## VIII. 骨組織に蓄積する新規翻訳後修飾化合物ホモシトルリン (Hcit) の質量分析法による解析手法の確立

終末糖化産物 (Advanced Glycation End-products: AGEs) の蓄積で骨質劣化が惹起される。われわれは質量分析法を用いた様々な AGEs の測定系を確立し報告した。本測定法は AGEs 以外にも、様々な翻訳後修飾の定量評価に応用可能である。そこで本測定法を利用し、血中尿素窒素 (BUN) による翻訳後修飾である Hcit の定量評価を確立した。またヒト骨の多検体解析から、これらの蓄積傾向を検討した。Hcit の蓄積量は AGEs である CML や pentosidine よりも多かった。重回帰分析の結果、男性、BUN の高値、TRACP-5b の高値がそれぞれ独立した Hcit 蓄積の影響因子となった。Hcit は AGEs と同程度蓄積していた。

## IX. 破骨細胞の機能を抑制する低分子化合物の骨関節破壊に対する効果

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 (CIA) 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。その結果、 $\mu$ CT を用いた検討で、ある低分子化合物が、CIA モデルマウスの骨関節破壊を抑制することを見出した。

### 「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。本測定法は AGEs 以外にも、様々な翻訳後修飾の定量評価に応用可能である。そこで本測定法を利用し、BUN による翻訳後修飾である HCit の定量評価を確立した。ヒト骨の解析にて、HCit の蓄積量は AGEs である CML や pentosidine よりも多かった。HCit は、腎機能低下状態における骨質劣化因子として、特に着目すべきである。

関節リウマチに関する研究では、昨年度に引き続き、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。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。 $\mu$ CT を用いた検討で、ある低分子化合物が、CIA モデルマウスの骨関節破壊を抑制していたことから、新規治療標的として今後の展開が期待されるが、他臓器に対する副作用の評価など今後解明すべき改善点も残されている。

## 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。3D MRI を用いた半月板や軟骨の AI による定量化を行うことにより、今まで困難であった半月板や骨切り術後の客観的評価が可能となっている。股関節領域では、S-ROM-A システムを用いた初回 THA の中期成績を検証し報告した。脊椎領域では、特発性側弯症に対するナビゲーションや MR を用いた安全なスクリー挿入の検討、感染性脊椎炎に対する低侵襲脊椎固定術の成績、また脊柱管内カテーテル治療成績を検討し評価した。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、骨折に対する新規固定法の評価を行った。症例数を増やし、既存の治療法と比較し、差別化を図っていくことが今後の改善点と考える。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、強剛母趾では WM の機能不全があることを明らかにした。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) [Funasaki H](#), [Yoshida M](#), [Kato S](#), [Kato M](#), [Tanaka K](#), [Tokashiki T](#). Signal intensity on MRI after conservative treatment of patients with full-thickness rotator cuff tears: correlation with shoulder pain. J Orthop Sci 2022 Jan 10. [Epub ahead of print]
- 2) [Imuro T](#), [Saito M](#). Preoperative lower extremity motor weakness affects deep vein thrombosis during the perioperative period of lumbar surgery. Spine (Phila Pa 1976) 2021; 47(3) : E116-23.
- 3) [Yoshida M](#), [Saito M](#). Neutrophil-reduced platelet-rich plasma with optimal platelets concentrations for epicondylitis of the elbow. Muscles Ligaments Tendons J 2021; 11(3) : 457-62.
- 4) [Fujii H](#), [Hayama T](#), [Abe T](#), [Takahashi M](#), [Matsushita 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. International Journal of Medical Robotics 2021; 17(2) : 1-7.
- 5) [Fujii H](#), [Hayama T](#), [Abe T](#), [Takahashi M](#), [Amagami A](#), [Matsushita Y](#), [Otani T](#), [Saito M](#). Do radiological findings around the Fitmore stem change over time? : radiolucency around the short hip stem disappears within a few years: a retrospective study. Bone Jt Open 2022; 3(1) : 20-8.
- 6) [Kawaguchi Y](#), [Otani T](#), [Fujii H](#), [Hayama T](#), [Marumo K](#), [Saito M](#). Functional and clinical anatomy of the obturator externus muscle; cadaveric studies and clinical findings for total hip arthroplasty in the posterior approach. J Ortho 2021; 25 : 93-7.
- 7) [Ikeda R](#), [Arimura D](#), [Saito M](#). Expression of Piezo mRNA is unaffected in a rat model of knee osteoarthritis. Mol Pain 2021; 17 : 17448069211014059.
- 8) [Kimura T](#), [Thorhauer ED](#), [Kindig MW](#), [Sangeorzan BJ](#), [Ledoux WR](#). Evaluation of the foot arch in partial weightbearing conditions. Foot Ankle Int 2022; 43(1) : 113-22.
- 9) [Kimura T](#), [Thorhauer ED](#), [Sangeorzan BJ](#), [Ledoux WR](#). Foot radiographic angle variation as a function of weightbearing magnitude. Journal of Orthopaedic

- Research 2022 Jan 25. [Epub ahead of print]
- 10) Yamamoto S, Malakoutian M, 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 (Phila Pa 1976)* 2021; 46(21): E1125-35.
  - 11) Yamamoto S, Whyte T, Van Toen C, Melnyk A, Shewchuk J, Street J, Crompton P, Oxland TR. The diagnostic precision of computed tomography for traumatic cervical spine injury: an in vitro biomechanical investigation. *Clin Biomech (Bristol, Avon)* 2022; 92: 105529.
  - 12) Yamamoto S, Dias L, Street J, Crompton PA, Oxland TR. Anteroposterior shear stiffness of the upper thoracic spine at quasi-static and dynamic loading rates—an in vitro biomechanical study. *J Orthop Res* 2022; 40(7): 1687-94. Epub 2021 Oct 30.
  - 13) Inagaki N, Tanaka T, Udaka J, Akiyama S, Matsuoka T, Saito M. Distribution of hounsfield unit values in the pelvic bones: a comparison between young men and women with traumatic fractures and older men and women with fragility fractures: a retrospective cohort study. *BMC Musculoskelet Disord* 2022; 23(1): 305.
  - 14) Akiyama S, Tanaka T, Udaka J, Inagaki N, Kumagai Y, Chazono M, Matsuoka T, Saito M. Factors affecting spine-femur discordance in the percentage of young adult mean on dual-energy X-ray absorptiometry in the elderly population: a retrospective study. *BMC Musculoskelet Disord* 2022 Jan 21; 23(1): 76.
  - 15) Sato R, Ando W, Fukushima W, Sakai T, Hamada H, Takao M, Ito K, Sugano N. Epidemiological study of osteonecrosis of the femoral head using the national registry of designated intractable diseases in Japan. *Mod Rheumatol* 2022; 32(4): 808-14. Epub 2021 Aug 13.
  - 16) Tanaka K, Funasaki H, Murayama Y, Nagai A, Kawai K, Saito M, Suzukawa M, Aoyama M, Tanaka H, Aoki H. Age-related differences in glenohumeral internal rotation deficit, humeral retrotorsion angle, and posterior shoulder tightness in baseball players. *J Shoulder Elbow Surg* 2022; 31(6): 1184-92. Epub 2022 Jan 6.
  - 17) Yamaguchi J, Yasuda K, Kondo E, Kaibara T, Ueda D, Yabuuchi K, Onodera J, Iwasaki N, Saito M, Yagi T. Extrusion of the medial meniscus is a potential predisposing factor for post-arthroscopy osteonecrosis of the knee. *BMC Musculoskelet Disord* 2021; 22(1): 852.
  - 18) Yamaguchi J, Onodera T, Homan K, Liang X, Matsuoka M, Miyazaki T, Hosokawa Y, Saito M, Iwasaki N. Optical coherence tomography evaluation of the spatiotemporal effects of 3D bone marrow stromal cell culture using a bioreactor. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater* 2022; 110(8): 1853-61. Epub 2022 Mar 9.
  - 19) Malakoutian M, Yamamoto S, Sadaram S, Speidel J, Liu J, Street J, Brown SHM, Oxland TR. The effect of vertebral level on biomechanical properties of the lumbar paraspinal muscles in a rat model. *J Mech Behav Biomed Mater* 2021; 118: 104446.
  - 20) Malakoutian M, Theret M, Yamamoto S, Dehghan-Hamani I, Lee M, Street J, Rossi F, Brown SHM, Oxland TR. Larger muscle fibers and fiber bundles manifest smaller elastic modulus in paraspinal muscles of rats and humans. *Sci Rep* 2021; 11(1): 18565.
  - 21) Melnyk A, Whyte T, Van Toen C, Yamamoto S, Street J, Oxland TR, Crompton PA. The effect of end condition on spine segment biomechanics in compression with lateral eccentricity. *J Biomech* 2021; 128: 110617.
  - 22) 伊室 貴, 敦賀 礼, 高松智昭, 小幡新太郎, 木原匠, 羽尾元史. 当科における2018年度の大腿骨近位部骨折地域連携パスの有用性と骨粗鬆症治療状況の現状. *神奈川整災外研会誌*. 2021; 33(2): 35-7.
  - 23) 茶蘭昌明, 熊谷吉夫, 田中孝昭. 経験と考察 側彎変形を伴わないRoussouly分類type 1型成人脊柱変形の手術的治療 骨盤非固定における固定最下端椎決定の重要性. *整形外科* 2021; 72(10): 1027-32.
  - 24) 川口泰彦, 大谷卓也, 藤井英紀, 羽山哲生, 阿部敏臣, 天神彩乃, 小嶋孝昭, 原田直毅, 雨宮えりか, 斎藤 充. 安定型大腿骨頭すべり症重症度にもとづく治療法の選択. *Hip Joint* 2021; 47(1): 11-5.
  - 25) 窪田大輔, 舟崎裕記, 林 大輝, 敦賀 礼, 村山雄輔, 丸毛啓史. 成長期のスポーツ選手にみられた上前腸骨棘部痛の検討. *日整外スポーツ医会誌* 2021; 41(2): 109-13.
  - 26) 相羽 宏, 舟崎裕記, 川井謙太郎, 林 大輝, 村山雄輔, 大西咲子. 膝前十字靭帯再建術後のスポーツ復帰後における神経・筋協調性と自覚的不安感の回復過程. *日臨スポーツ医会誌* 2021; 29(2): 191-7.

## II. 総説

- 1) 斎藤 充. 骨粗鬆症治療薬 Update: 新規骨形成促進薬・ロモゾマブ ロモゾマブ 骨強度因子への影響. *日骨粗鬆症会誌* 2021; 7(2): 341-8.
- 2) 舟崎裕記. 成長期スポーツ傷害に対する治療戦略.



- 日整会誌 2021; 95(5) : 428-40.
- 3) 舟崎裕記, 木村 正, 永井聡子. 【知っておきたい足関節周囲骨折の新展開】スポーツ選手における距骨外側突起骨折に対する鏡視下手術. 臨整外 2021; 57(1) : 59-65.
  - 4) 藤井英紀. 【コンバージョン THA のすべて - 難易度の高い primary THA -】股関節鏡視下手術後の THA. 関節外科 2022; 41(2) : 195-9.
  - 5) 藤井英紀. 【FAI 中期成績の考察と展望】FAI に対する手術療法と中期成績. Orthopaedics 2021; 34(13) : 35-40.
  - 6) 篠原 光, 梶原隆義, 有村大吾, 勝見俊介, 小幡新太郎, 池上 拓, 斎藤 充. 脊椎転移の治療 最前線】転移性脊椎腫瘍に対する脊椎固定術 ロボティックアームハイブリッド手術室における MIS の有用性. 臨整外 2021; 56(10) : 1263-9.
  - 7) Maeda K, Yoshida K, Nishizawa T, Otani K, Yamashita Y, Okabe H, Hadano Y, Kayama T, Kurosaka D, Saito M. Inflammation and bone metabolism in rheumatoid arthritis: molecular mechanisms of joint destruction and pharmacological treatments. Int J Mol Sci 2022; 23(5) : 2871.
  - 8) 羽山哲生, 大谷卓也, 米本圭吾, 斎藤 充. 【インプラント周囲感染の対処法 - 人工関節・脊椎・骨折 -】急性の人工関節置換術後感染に対する対処法. 関節外科 2021; 40(4月増刊) : 82-7.
  - 6) Hadano Y, Kimura T, Kubota M, Saito M. Refractory peroneal spastic flat foot successfully treated with a cast in a girl. BMJ Case Rep 2022; 15(3) : e248979.
  - 7) 村山雄輔, 舟崎裕記, 林 大輝, 窪田大輔, 永井聡子. 脛骨粗面と膝蓋骨下極の裂離骨折を同時に受傷した成長期サッカー選手の1例. 日整外スポーツ医学会誌 2021; 41(1) : 66-71.
  - 8) 山下 紀, 窪田 誠, 井上 雄, 劉 啓正, 嶺 崇文, 久津名彩子, 原慧一郎, 斎藤 充. 小児期の電撃症による高度の尖足に対してイリザロフ創外固定器を用いて矯正を行った1例. 関東整災外会誌 2021; 52(6) : 270-5.
  - 9) 小泉祥太郎, 伊室 貴, 敦賀 礼, 大橋崇史, 小幡新太郎. 右大腿骨頸部骨折を契機に発見された前立腺癌の1例. 神奈川整災外研究会誌 2020; 33(2) : 71-4.
  - 10) 垣地智大, 舟崎裕記, 窪田大輔, 敦賀 礼, 村山雄輔, 丸毛啓史, 徳田道史. イベントレコーダーが運動誘発性不整脈の診断に有用であったプロサッカー選手の1例. 日臨スポーツ医学会誌 2021; 29(3) : 439-43.
  - 11) 木佐森和樹, 窪田 誠, 服部英和, 木村 正, 山下隆之, 磯谷綾子, 木原 匠, 山下 紀, 水本華乃子, 斎藤 充. 踵骨骨折術後に生じた広範な骨吸収に対しサルベージ手術を行った1例. 日足の外科学会誌 2021; 42(1) : 298-301.
  - 12) 原慧一郎, 窪田 誠, 服部英和, 木村 正, 磯谷綾子, 山下隆之, 木原 匠, 山下 紀, 木佐森和樹, 水本華乃子, 斎藤 充. 踵骨骨折変形癒合に対して骨切り術による変形矯正を行った1例. 日足の外科学会誌 2021; 42(1) : 271-4.

### III. 症例報告

- 1) Kimura T, Kubota M, Hattori H, Saito M. Nontraumatic bilateral recurrent peroneal tendon dislocation with pes planovalgus: a case report. JBJS Case Connect 2021; 11(3) : e21.00067.
- 2) Kimura T, Kubota M, Hattori H, Saito M. Gouty tophus in the foot without hyperuricemia diagnosed by dual-energy computed tomography: a case report. J Orthop Case Rep 2021; 11(10) : 73-5.
- 3) Inagaki N, Udaka J, Nishiwaki K, Hattori D, Hiramoto Y, Saito M. Acute compartment syndrome of the upper extremity in acquired hemophilia A: a case report and literature review. JBJS Case Connect 2021; 11(3) : e21.00304.
- 4) Amemiya E, Maeda K, Nemoto T, Wiederkehr I, Miyawaki T, Saito M. A case of an elderly patient with rubber band syndrome. J Hand Surg Glob Online 2021; 3(6) : 368-72.
- 5) Mizumoto K, Kimura T, Kubota M, Saito M. Dislocation of the first metatarsophalangeal joint concomitant with Lisfranc joint dislocation in a 45-year-old man. BMJ Case Rep 2021; 14(6) : e243004.

### IV. 著書

- 1) 大谷卓也. 第23章: 股関節の疾患 股関節の機能解剖(バイオメカニクス). 土屋弘行, 紺野慎一, 田中康仁, 田中 栄, 岩崎倫政, 松田秀一編. 今日の整形外科治療指針. 第8版. 東京: 医学書院, 2021. p.722-3.
- 2) 大谷卓也. 第23章: 股関節の疾患 大腿骨頭すべり症. 土屋弘行, 紺野慎一, 田中康仁, 田中 栄, 岩崎倫政, 松田秀一編. 今日の整形外科治療指針. 第8版. 東京: 医学書院, 2021. p.730-2.
- 3) 大谷卓也. 15. 整形外科疾患 ペルテス(Perthes)病. 猿田亨男, 北村惣一郎監修. 1252 専門家による私の治療. 2021-2022 年度版. 東京: 日本医事新報社, 2021. p.1037-8.
- 4) 大谷卓也. 第18章: 整形外科疾患 大腿骨頭すべり症. 福井次矢, 高木 誠, 小室一成総編集. 今日の治療指針: 私はこう治療している. 2022 年版. 東京: 医学書院, 2022. p.1159-60.
- 5) 篠原 光, 斎藤 充. I. 低侵襲脊椎インストゥルメンテーション手術 間接除圧効果を目的にした側方

椎体間固定術. 波呂浩孝編. 脊椎インストゥルメンテーション手術の要点と盲点: 整形外科手術 Knack & Pitfalls. 東京: 文光堂, 2021. p.20-32.

- 6) 稲垣直哉訳. 第1部: 患者体位と手術原則 第2章: 下肢アライメントの術中評価. Bradford HM, Githens MF, Gardner MJ 編, 最上敦彦監訳. ハーバービュー骨折の手術治療. 原著第2版. 東京: 羊土社, 2022. p.26-49.

## V. 研究費

- 1) 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.
- 2) 牛久智加良. 新規表面修飾技術を応用した強力な骨固着高分子コーティングスクリューの開発. 科学研究費助成事業・基盤研究(C). 2021~2023年度.
- 3) 米本圭吾. 人工関節感染症におけるバイオフィルム形成の分子機構の研究. 科学研究費助成事業・若手研究. 2021~2024年度.
- 4) 嘉山智大. 腱・靭帯のコラーゲン成熟・修復メカニズムの解析. 東京慈恵会医科大学研究奨励費. 2021年度.
- 5) 木村 正. 外反母趾の病態解明を目指した画像解析研究. 東京慈恵会医科大学研究奨励費. 2021年度.

## VI. 賞

- 1) 茶藪昌明. 第30回鈴木・野原ベストペーパー賞. 日本脊椎インストゥルメンテーション学会. 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フォーミュラは何か-アルゴリズムを用いた検証から-. 2021年10月.

## VII. その他

- 1) 丸毛啓史. (シンポジウム3: 武漢発新型コロナウイルス(COVID-19)に整形外科医はどう対峙したか) 第93回日本整形外科学会オンライン学術総会-開催経緯, 工夫, メリット・デメリット-. 第94回日本整形外科学会学術総会. 東京, 5月. (ハイブリッド開催)
- 2) 大谷卓也, 川口泰彦, 藤井英紀, 羽山哲生, 天神彩乃, 米本圭吾, 小嶋孝昭, 原田直毅, 雨谷えりか, 齋藤 充. (伝統と創造シンポジウム9: 不安定型大腿骨頭すべり症治療-過去・現在・未来-) 不安定型大腿骨頭すべり症に対する骨端血行評価と治療. 第94回日本整形外科学会学術総会. 第94回日本整形外科学会学術総会. 東京, 5月. (ハイブリッド開催)
- 3) Yamamoto S, Malakoutian M, Theret M, Street J, Brown S, Rossi F, Saito M, Oxland TR. The effect of posterior lumbar spinal surgery on biomechanical

properties of rat paraspinal muscles 13 weeks post-surgery. 47th ISSLS (the International Society for the Study of the Lumbar Spine) Annual Meeting. Virtual, June.

- 4) Kawaguchi Y, Otani T, Fujii H, Hayama T, Abe T, Amagami A, Matsushita Y, Harada N, Amemiya E, Saito M. Relationship between sports activities and obesity in children with slipped capital femoral epiphysis. APSS-APPOS 2021 (13th Combined Meeting of Asia Pacific Spine Society - Asia Pacific Paediatric Orthopaedic Society). Kobe, June. (Hybrid)
- 5) 齋藤 充. (シンポジウム3: 骨質からみたRA) 関節リウマチ骨質: ヒト骨の材質特性-石灰化度・コラーゲン架橋. 第41回日本骨形態計測学会. 東京, 7月.
- 6) 齋藤 充. (シンポジウム6: 人生100年時代における人工股関節置換術の長期戦略を考える) 骨代謝からみた生体老化の理解の重要性-インプラント長期固着への新たな取り組み-. 第51回日本人工関節学会. 横浜, 7月. (ハイブリッド開催)
- 7) 舟崎裕記. (特別講演) 運動負荷試験と運動処方の基本. 日本整形外科学会第48回スポーツ医学研修会. Web開催, 9月.
- 8) 嘉山智大, 林 大輝, 池田 亮, 窪田大輔, 木島永二, 荒川翔太郎, 百武剛志, 齋藤 充. (シンポジウム4: 半月板損傷の治療成績1) 半月板損傷の術前MRI評価と治療の実際-3D MRIの今後と展望-. 第70回東日本整形災害外科学会. 盛岡, 9月. (ハイブリッド開催)
- 9) 藤井英紀, 羽山哲生, 天神彩乃, 松下洋平, 大谷卓也, 杉山 肇, 齋藤 充. (パネルディスカッション7: ここが違う! ショートステムの推しと成績) Minima stemの大腿骨設置における利点と特徴. 第48回日本股関節学会学術集会. 奈良, 10月. (ハイブリッド開催)
- 10) Yamaguchi J, Onodera T, Homan K, Matsuoka M, Hosokawa Y, Nagahama K, Ueda N, Sawada S, Saito M, Iwasaki N. Tendon tissue repair using alginate-cell cross-linked gel. ORS (Orthopaedic Research Society) 2022 Annual Meeting. Tampa, Feb.

## 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 譲	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	田中 俊英	脳腫瘍, 血管新生
准教授	結城 一郎 <small>(カリフォルニア大学アーバイン校に outward)</small>	血管内治療
准教授	高尾 洋之 <small>(先端医療情報技術研究部に outward)</small>	先端医療情報技術
講師	松本 賢芳 <small>(大森日赤病院に outward)</small>	頭部外傷, 血管内治療
講師	海渡 信義	てんかん
講師	長島 弘泰	脊椎脊髄疾患
講師	磯島 晃 <small>(大森日赤病院に outward)</small>	脊椎脊髄疾患, 脊髄空洞症
講師	荒川 秀樹 <small>(大森日赤病院に outward)</small>	血管内治療
講師	野中雄一郎	小児脳神経外科
講師	入江 是明 <small>(日本赤十字社医療センターに outward)</small>	血管内治療
講師	児玉 智信	血管内治療
講師	大橋 洋輝	脊椎脊髄疾患, スポーツ外傷
講師	郭 樟吾 <small>(脳神経外科東横浜病院に outward)</small>	頭蓋底外科, 脊椎脊髄疾患
講師	壺井 祥史 <small>(川崎幸病院に outward)</small>	血管内治療
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, このビッグデータを解析する事により, 未破裂脳動脈瘤の自然歴を明らかにし, 治療の妥当性と今後の治療指針の決定および破裂の危険予測の一助となることを目的としている。10年間の前向き登録データを基にした自然歴に関する新たな知見を解析し論文化した。また今後, 未破裂

脳動脈瘤の増大, 発生の予測および, 治療患者群との比較における, 総合的な治療効果の判定に関する解析を予定している。

## 2. コンピューターシミュレーションを用いた脳動脈瘤血流動態の解析: CFD (Computational Fluid Dynamics)

東京理科大学との共同研究により脳動脈瘤の血流解析が行われている。脳動脈瘤破裂の原因, 脳動脈瘤塞栓術後の再開通のメカニズムが, CFD systemにより解析されている。脳動脈瘤血流解析は, 様々な施設が様々なパラメータを用いた検討がなされているが, これらの統一データベースを作製し, 同一の脳動脈瘤の血流解析を, 各施設が相補的に検討を行うことで, 脳動脈瘤の破裂に関する因子, および塞栓術後の再開通に関わる因子を共同で検討を行う予定である。また Siemens 社との共同研究にて, 脳動脈瘤の血流解析ソフトの開発を行っている。また, 開頭クリッピング時に得られた臨床情報との対比により, 脳動脈瘤の壁の薄さと, 脳動脈瘤内の血流動態の相関を検討している。

## 3. 新しい画像診断技術を用いた脳血管障害の統合的研究と開発: iv 3DDSA, Neuro PBV, Metal artifact removal など

iv 3DDSA は血管撮影装置を用いた経静脈的投与による 3DDSA 撮像方法である。本法の確立により, 現在より低侵襲で 3 次元的な脳血管撮影画像評価が可能になることが期待されている。また, Neuro PBV, iFlow は脳血管撮影装置を用いて脳血流評価を行うための技術である。脳卒中疾患に応用されており, 脳血管撮影装置のみで, 治療前の脳血流評価, 治療, および治療後の脳血流評価が可能である。従来の脳血流検査との比較により, その有用性を判定している。Metal artifact removal は金属 artifact を減じることで, コイル塞栓術の術中, 術後評価の正確性を上げるための新しい技術である。これらの臨床研究を Siemens 社との共同研究として行っている。

## 4. 脳動脈瘤塞栓術支援のための新たな頭蓋内ステントの開発

脳動脈瘤塞栓術支援のための頭蓋内ステントを開発し動物実験での評価を行っている。

## 5. 小動物脳梗塞モデルを用いた, 虚血性脳卒中における新たな治療法の開発

動物用脳血管撮影装置および MRI を用い, 再現性の高い小動物脳梗塞モデルを開発した。これを用い, 脳循環代謝の研究や創薬などを対象に新たな研究が始まっている。

6. ICTを用いた医療連携ネットワークの構築  
脳卒中診療は新たな時代に突入している。その一つが脳卒中診療のための医療連携ネットワークであり、現在このネットワークを活用し、脳卒中診療、患者紹介に役立っている。すでに本邦のみならず世界各国の主要機関に本システムが導入されていて、その有用性に関して国際共同研究が進行している。

## II. 脳腫瘍

### 1. 悪性神経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<sup>®</sup> (Siemens社) および metal artifact 低減用画像解析ソフトを用いて、頭蓋内腫瘍摘出術の際に術中画像診断を行っている。このシステムと術中ナビゲーションシステムや5-ALA光線力学的診断装置等も併用することにより、悪性神経膠腫等の摘出率が向上してきている。本研究において、脳腫瘍手術において安全性の高い手術手技の確立をめざす。

## III. 神経外傷

### 1. スポーツにおける頭部外傷の現状調査

個々のスポーツ団体での現場の把握が十分でない場合が多く、多方面からの調査が必要であり、日本臨床スポーツ医学会、日本脳神経外傷学会と共同で調査を行っている。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、脳振盪直後には致命的合併症を起こし得ること、脳振盪の繰り返しにより認知機能障害などの慢性脳損傷がみられることがある。日本スポーツ振興センターの主催する「学校における体育活動での事故防止対策推進事業」の中で講演活動を行うことや、書籍などを通して啓発活動を続けている。

### 3. シミュレーションを用いた頭部外傷メカニズムの解析

頭部外傷メカニズムは不明な点が多いが、適切なシミュレーションモデルを作成することで検討を行った。これによりメカニズムの解析のみならず、頭部外傷の際の脳損傷予防に役立つものと思われ、他大学と共同研究を続けている。

## IV. 脊髄空洞症

脊髄空洞症は稀な疾患であるが、我々の施設では年間30件以上の手術を行っている。キアリ奇形に関連した脊髄空洞症において、頭蓋頸椎移行部の髄液流通障害が空洞の発生に関わっていることは明らかになりつつある。したがって、髄液流通障害の改



善は外科的治療の目的となるが、どの程度の流通障害が空洞形成に寄与しており、またどの程度流通障害を解除すれば、空洞縮小化が得られるのかは明らかでない。髄液流通障害を定量的に評価する事は困難であるが、キアリ奇形において髄液流通路の狭窄を来しているのは下垂した小脳扁桃と歯突起などによる腹側よりの圧迫である。術前のMRIよりこれらの程度が、大孔減圧術による空洞縮小効果に影響があるかを検討している。

## V. 脊椎脊髄疾患

臨床活動においては、日本で最多の手術件数である脊髄空洞症をはじめ、各種脊椎変性疾患、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的責任と考える。この姿勢を崩さない限り当講座の魅力はさらに発展し、引き続き有能な人材の確保を実現出来るものと確信する。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) [Ishibashi T](#), [Kaku S](#), [Sonoda S](#), [Murayama Y](#). Remote neuro-endovascular consultation using a secure telemedicine system: a feasibility study. Surg Neurol

- Int 2022; 13: 47.
- 2) [Tanaka T](#), [Takei J](#), [Teshigawara A](#), [Yamamoto Y](#), [Akasaki Y](#), [Hasegawa Y](#), [Murayama Y](#). Avoidance and improvement in visual field defect after surgery for metastatic brain tumors in the parietal and the occipital lobe. *World Neurosurg* 2021; 155: e847-57.
  - 3) [Takei J](#), [Hirotsu T](#), [Hatano K](#), [Ishibashi T](#), [Inomata T](#), [Noda Y](#), [Morooka S](#), [Murayama Y](#). Modified computed tomography classification for chronic subdural hematoma features good inter-rater agreement: a single-center retrospective cohort study. *World Neurosurg* 2021; 151: e407-17.
  - 4) [Kato N](#), [Ishibashi T](#), [Murayama F](#), [Otani K](#), [Kakizaki S](#), [Nagayama G](#), [Ikemura A](#), [Hataoka S](#), [Kan I](#), [Kodama T](#), [Murayama Y](#). Clinical outcomes of procedures combining endovascular embolization with a direct surgical approach in a hybrid operating room for the treatment of refractory dural arteriovenous fistulas. *Surg Neurol Int* 2021; 12: 439.
  - 5) [Hatano K](#), [Ohashi H](#), [Kawamura D](#), [Isoshima A](#), [Nagashima H](#), [Tochigi S](#), [Ohashi S](#), [Takei J](#), [Teshigawara A](#), [Tani S](#), [Murayama Y](#), [Abe T](#). MRI characteristics of syringomyelia associated with foramen magnum arachnoiditis: differentiation from Chiari malformation. *Acta Neurochir (Wien)* 2021; 163(6): 1593-601.
  - 6) [Watanabe N](#), [Yamamoto Y](#), [Fujimura S](#), [Kojima A](#), [Nakamura A](#), [Watanabe K](#), [Ishi T](#), [Murayama Y](#). Utility of multi-material three-dimensional print model in preoperative simulation for glioma surgery. *J Clin Neurosci* 2021; 93: 200-5.
  - 7) [Terao T](#), [Kato N](#), [Sasaki Y](#), [Ohara K](#), [Michishita S](#), [Nakayama Y](#), [Hadano K](#), [Karagiozov K](#), [Tani S](#), [Murayama Y](#). Multimodal treatment including lumbar facet joint denervation for severe low back pain in patients with neuromuscular disorders. *Neurol Sci* 2022; 43(1): 593-601.
  - 8) [Kato N](#), [Terao T](#), [Ishii T](#), [Saito E](#), [Hirokawa Y](#), [Michishita S](#), [Sasaki Y](#), [Tani S](#), [Murayama Y](#). Subclavian artery flow dynamics evaluated by analytical intraoperative indocyanine green videoangiography during surgical treatment of thoracic outlet syndrome: a case series. *Oper Neurosurg (Hagerstown)* 2022; 22(3): 115-22.
  - 9) [Watanabe K](#), [Passeri T](#), [Hanakita S](#), [Giammattei L](#), [Zomorodi AR](#), [Fava A](#), [Abbritti R](#), [Labidi M](#), [Champagne PO](#), [Fukushima T](#), [Froelich S](#). Extradural anterior temporal fossa approach to the paranasal sinuses, nasal cavities through the anterolateral and anteromedial triangles: combined microscopic and endoscopic strategy. *Acta Neurochir (Wien)* 2021; 163(8): 2165-75.
  - 10) [Fuga M](#), [Tanaka T](#), [Irie K](#), [Kajiwara I](#), [Tachi R](#), [Teshigawara A](#), [Ishibashi T](#), [Hasegawa Y](#), [Murayama Y](#). Risk factors for recanalization of dense coil packing for unruptured cerebral aneurysms in endovascular coil embolization: analysis of a single center's experience. *J Clin Neurosci* 2022; 98: 175-81. Epub 2022 Feb 17.
  - 11) [Ishii T](#), [Fujimura S](#), [Takao H](#), [Uchiyama Y](#), [Okudaira T](#), [Ishibashi T](#), [Otani K](#), [Karagiozov K](#), [Fukudome K](#), [Yamamoto M](#), [Murayama Y](#). Hemodynamic and morphologic factors related to coil compaction in basilar artery tip aneurysms. *World Neurosurg* 2021; 155: e95-110.
  - 12) [Fujimura S](#), [Brehm A](#), [Takao H](#), [Uchiyama Y](#), [Karagiozov K](#), [Fukudome K](#), [Yamamoto M](#), [Murayama Y](#), [Psychogios MN](#). Hemodynamic characteristics and clinical outcome for intracranial aneurysms treated with the derivo embolization device, a novel second-generation flow diverter. *World Neurosurg* 2022; 159: e252-9.
  - 13) [Watanabe N](#), [Yamamoto Y](#), [Fujimura S](#), [Kojima A](#), [Nakamura A](#), [Watanabe K](#), [Ishi T](#), [Murayama Y](#). Utility of multi-material three-dimensional print model in preoperative simulation for glioma surgery. *J Clin Neurosci* 2021; 93: 200-5.
  - 14) [Uchiyama Y](#), [Fujimura S](#), [Takao H](#), [Suzuki T](#), [Hayakawa M](#), [Ishibashi T](#), [Karagiozov K](#), [Fukudome K](#), [Murayama Y](#), [Yamamoto M](#). Hemodynamic investigation of the effectiveness of a two overlapping flow diverter configuration for cerebral aneurysm treatment. *Bioengineering (Basel)* 2021; 8(10): 143.
  - 15) [Uchiyama Y](#), [Fujimura S](#), [Takao H](#), [Ono H](#), [Katayama K](#), [Suzuki T](#), [Ishibashi T](#), [Otani K](#), [Karagiozov K](#), [Fukudome K](#), [Murayama Y](#), [Yamamoto M](#). Extraction of patient-specific boundary conditions from 4D-DSA and their influence on CFD simulations of cerebral aneurysms. *Comput Methods Biomech Biomed Engin* 2022; 25(11): 1222-34. Epub 2022 Feb 23.
  - 16) [Morita K](#), [Ohashi H](#), [Kawamura D](#), [Tani S](#), [Karagiozov K](#), [Murayama Y](#). Cervical lateral mass screw length analysis in men versus women. *Clin Anat* 2022; 35(4): 454-60. Epub 2021 Dec 2.
  - 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 aneu-

- rysms at the ophthalmic segment. *Interv Neuroradiol* 2021 ; 27(5) : 622-30.
- 18) Sakuta K, Yaguchi H, Kida H, Sato T, Miyagawa S, Mitsumura H, Fuga M, Ishibashi T, Okuno K, Murayama Y, Iguchi Y. The meaning of non-culprit stenosis in hyperacute stroke with large vessel occlusion. *J Neurol Sci* 2022 ; 436 : 120247.
- 19) Komatsu T, Sakai K, Iguchi Y, Takao H, Ishibashi T, Murayama Y. Using a smartphone application for the accurate and rapid diagnosis of acute anterior intracranial arterial occlusion : usability study. *J Med Internet Res* 2021 ; 23(8) : e28192.
- 20) Fujimura S, Kan I, Takao H, Uchiyama Y, Ishibashi T, Otani K, Fukudome K, Murayama Y, Yamamoto M. Development of a virtual stent deployment application to estimate patient-specific braided stent sizes. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc* 2021 ; 2021 : 4184-7.
- 21) Fujimura S, Tanaka K, Takao H, Okudaira T, Koseki H, Hasebe A, Suzuki T, Uchiyama Y, Ishibashi T, Otani K, Karagiozov K, Fukudome K, Hayakawa M, Yamamoto M, Murayama Y. Computational fluid dynamic analysis of the initiation of cerebral aneurysms. *J Neurosurg* 2021 Dec 21. [Epub ahead of print]
- 22) Zuurbier CCM, Mensing LA, Wermer MJH, Juvela S, Lindgren AE, Koivisto T, Jääskeläinen JE, Yamazaki T, Molenberg R, van Dijk JMC, Uyttenboogaart M, Aalbers M, Morita A, Tominari S, Arai H, Nozaki K, Murayama Y, Ishibashi T, Takao H, Rinkel GJE, Greving JP, Ruigrok YM. Difference in rupture risk between familial and sporadic intracranial aneurysms : an individual patient data meta-analysis. *Neurology* 2021 ; 97(22) : e2195-203.
- 23) Takao H, Watanabe D, Tani S, Ohashi H, Ishibashi T, Takeshita K, Murakami S, Nishimoto T, Yuge K, Karagiozov K, Abe T, Murayama Y. Use of a simulation model to investigate the mechanisms of sports-related head injuries. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2022 ; 62(1) : 13-8.
- 24) Zuurbier CCM, Molenberg R, Mensing LA, Wermer MJH, Juvela S, Lindgren AE, Jääskeläinen JE, Koivisto T, Yamazaki T, Uyttenboogaart M, van Dijk JMC, Aalbers MW, Morita A, Tominari S, Arai H, Nozaki K, Murayama Y, Ishibashi T, Takao H, Gondar R, Bijlenga P, Rinkel GJE, Greving JP, Ruigrok YM. Sex difference and rupture rate of intracranial aneurysms : an individual patient data meta-analysis. *Stroke* 2022 ; 53(2) : 362-9.
- 25) Takeshita K, Takao H, Imoto S, Murayama Y. Improvement of the Japanese healthcare data system for the effective management of patients with COVID-19 : a national survey. *Int J Med Inform* 2022 ; 162 : 104752.
- 26) van der Kamp LT, Rinkel GJE, Verbaan D, van den Berg R, Vandertop WP, Murayama Y, Ishibashi T, Lindgren A, Koivisto T, Teo M, St George J, Agid R, Radovanovic I, Moroi J, Igase K, van den Wijngaard IR, Rahi M, Rinne J, Kuhmonen J, Boogaarts HD, Wong GKC, Abrigo JM, Morita A, Shiokawa Y, Hackenberg KAM, Etminan N, van der Schaaf IC, Zuithoff NPA, Vergouwen MDI. Risk of rupture after intracranial aneurysm growth. *JAMA Neurol* 2021 ; 78(10) : 1228-35.

## II. 総説

- 1) 小関宏和, 村山雄一. 実験的脳動脈瘤モデルを用いた基礎研究の歴史と最新知見. *Neurol Surg* 2021 ; 49(4) : 888-97.
- 2) 田中俊英. 手術スケッチノススメ～前交通脳動脈瘤手術所見の描き方～. *脳神経外ジャーナル* 2021 ; 30(Suppl.2) : 21-6.
- 3) 勅使川原明彦, 田中俊英. 内頸動脈内膜剥離術(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～. *脳神経外ジャーナル* 2021 ; 30(Suppl.2) : 73-8.
- 4) 田中俊英. 手術スケッチノススメ～頭蓋底髄膜腫手術所見の描き方から学ぶ視軸の重要性～. *脳神経外ジャーナル* 2021 ; 30(Suppl.2) : 79-83.

## III. 症例報告

- 1) Takei J, Tanaka T, Teshigawara A, Tochigi S, Hasegawa Y, Murayama Y. Alteration of FOXM1 expression and macrophage polarization in refractory meningiomas during long-term follow-up. *Transl Can Res* 2021 ; 10(1) : 553-66.
- 2) Hatano K, Fujimoto A, Inenaga C, Otsuki Y, Enoki H, Okanishi T. Non-Ruptured temporal lobe dermoid cyst concomitant with focal cortical dysplasia causing temporal lobe epilepsy - a case report and literature review. *Brain Sci* 2021 ; 11(9) : 1136.
- 3) Suzuki T, Kimura T, Hasegawa H, Irie K, Hong S, Karagiozov K, Ichi S. Elongated styloid process as a possible cause of distal carotid artery dissection after carotid endarterectomy using indwelling shunt : a case report. *Surg Neurol Int* 2022 ; 13 : 101.
- 4) Fuga M, Tanaka T, Tachi R, Nogami R, Teshigawara A, Ishibashi T, Hasegawa Y, Murayama Y. Suc-

cessful endovascular trapping for symptomatic thrombosed giant unruptured aneurysms of the V1 and V2 segments of the vertebral artery: case report and literature review. NMC Case Rep J 2021; 8(1): 681-90.

- 5) Fuga M, Tanaka T, Nogami R, Tachi R, Teshigawara A, Ishibashi T, Hasegawa Y, Murayama Y. Delayed tentorial subdural hematoma caused by traumatic posterior cerebral artery aneurysm: a case report and literature review. Am J Case Rep 2021; 22: e933771.
- 6) Kakizaki S, Saguchi T, Ichi S, Murayama Y, Suzuki I. Development of a carotid cavernous aneurysm after medical treatment of a prolactinoma: a case report. NMC Case Rep J 2021; 8(1): 733-8.
- 7) 橋本啓太, 菅 一成, 蘆田浩一, 石橋敏寛, 村山雄二. GooseNeck Snare を用いてねじれた診断カテーテルを安全に回収できた 1 例. 脳血管内治療 2021; 6(1): 30-7.

## 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) 小関宏和. 脳動脈瘤とストレス耐性マーカー“SITH-1”の関連性の検証. 東京慈恵会医科大学萌芽的共同研究推進費. 2021~2022 年度.
- 3) 田中俊英. 悪性神経膠腫に対するペバシズマブの免疫監視機構への作用と効果予測因子の解明. 科学研究費助成事業・基盤研究 (C). 2021~2023 年度.
- 4) 児玉智信. ステントの内皮化を可視化する, 特異的ペプチドを用いたイメージング法の開発. 科学研究費助成事業・若手研究. 2021~2023 年度.
- 5) 加藤直樹. 数値流体力学 (Computational Fluid Dynamics: CFD) を用いた未破裂脳動脈瘤・菲薄化部分の予測. 東京慈恵会医科大学大学間共同研究プロジェクト研究費. 2021 年度.

## VI. 特許

- 1) 学校法人慈恵大学. 渡邊信之, 村山雄一, 渡邊健太郎, 藤村宗一郎. プログラム, 情報処理装置, 方法, 造形システム, 及び表示制御装置. 特願 2021-155882. 2021 年.

## VII. 賞

- 1) 大橋洋輝. 第 28 回日本脊椎・脊髄神経手術手技学会ベストプレゼンテーション賞. 日本脊椎・脊髄神経手術手技学会. 脊髄癒着性くも膜炎に対する当院の治療経験. 2021 年 9 月.

- 2) 葛西智基. 第 37 回日本脳神経血管内治療学会学術総会 (JSNET2021) 優秀デジタルポスター賞・銀賞. 日本脳神経血管内治療学会. 動物実験モデルにおける動脈瘤発生に対する CFD 解析の研究. 2021 年 11 月.
- 3) 山中悠真. 第 24 回乱流制御研究会優秀賞. 脳動脈瘤に対する血管撮像モダリティの違いによる CFD シミュレーションへの影響. 乱流制御研究会. 2021 年 12 月.
- 4) 大橋洋輝. 第 22 回計測自動制御学会システムインテグレーション部門講演会優秀講演賞. 随意性の促進と代償動作の抑制を両立する背屈支援タイミング同定手法. 計測自動制御学会システムインテグレーション部門. 2021 年 12 月.
- 5) 佐藤実季. 日本機械学会関東支部第 61 回学生会卒業研究発表講演会 Best Presentation Award. CFD 解析によるネプライザーの振動数が鼻腔の流れに及ぼす影響に関する研究. 日本機械学会関東支部関東学生会. 2022 年 3 月.

## VIII. その他

- 1) 武井 淳, 赤崎安晴, 田中俊英, 深澤 寧, 五味澤一隆, 佐竹真理, 森 良介, 山本洋平, 小田彩加, 鎌田裕子, 村橋睦了, 福田隆浩, 下田将之, 村山雄一. (サブスペシャルティシンポジウム 8: 神経膠腫の分子診断と治療戦略) WHO2016 に基づく悪性神経膠腫・膠芽腫に対する樹状細胞腫瘍細胞ワクチン治療成績と予後良好因子の探索. 日本脳神経外科学会第 80 回学術総会. 横浜, 10 月. (ハイブリッド形式)
- 2) 寺尾 亨, 広川裕介, 佐々木雄一, 道下将太郎, 嶋崎昭太, 谷 諭, 村山雄一. (シンポジウム 4: 痛みの治療) 神経障害性疼痛に対する脊髄開創手術と脊髄刺激療法を組み合わせた治療方法. 第 11 回低侵襲・内視鏡脊髄神経外科学会. 浜松, 7 月. (ハイブリッド開催)
- 3) 大橋洋輝, 磯島 晃, 川村大地, 波多野敬介, 山名慧, 佐野 透, 谷 諭, 阿部俊昭, 村山雄一. (シンポジウム 12: クモ膜病変・脊髄空洞症・キアリ奇形) 自然退縮型脊髄空洞症の臨床経過と放射線学的検討. 第 36 回日本脊髄外科学会. 京都, 6 月.
- 4) 石井雄道, 大村和弘, 森 良介, 鴻 信義, 村山雄二. (ビデオシンポジウム 5: 神経内視鏡手術の可能性) 大型下垂体腺腫に対する内視鏡下経鼻手術の限界と可能性. 日本脳神経外科学会第 80 回学術総会. 横浜, 10 月. (ハイブリッド形式)
- 5) 村山雄一. (プレナリーシンポジウム 2: マルチモダリティ時代に求められる脳動脈瘤治療とは?) 世界初の治療計画プログラムガイダンスによる脳動脈瘤治療用 Hybrid ステントの医師主導治験. 第 37 回日本脳神経血管内治療学会学術集会. 福岡, 11 月. (WEB



併催 (ハイブリッド))

- 6) 石橋敏寛. (シンポジウム 2 : フローダイバーター 戦国時代) 大型脳動脈瘤に対するパイプライン留置術の治療成績. 第 37 回日本脳神経血管内治療学会学術集会. 福岡, 11 月. (WEB 併催 (ハイブリッド))
- 7) 田中俊英, 勅使川原明彦, 東本杏一, 大川 駿, 栃木 悟, 長谷川讓, 村山雄一. (口頭) 初発神経膠芽腫に対する術前ベバシズマブ投与後の腫瘍摘出術の効用とピットフォール. 第 26 回日本脳腫瘍の外科学会. 東京, 9 月.
- 8) 柳澤隆昭. (シンポジウム 3 : 小児脳腫瘍に対する集学的アプローチ) Evolution or Revolution? : 小児脳腫瘍に対する化学療法. 第 49 回日本小児神経外科学会. 福島, 6 月.
- 9) 廣津竜也, 増本 愛, 野中雄一郎, 川村大地, 大橋洋輝, 村山雄一. (シンポジウム 4 : 小児・先天奇形) 仙尾骨部皮膚陥凹に対する MRI 検査の必要性. 第 36 回日本脊髄外科学会. 京都, 6 月.
- 10) Watanabe K. Head trauma manegement update. Basic and Applied Traumatology - What Medical Students and the Doctors Need to Learn. Web, Apr.

## 形成外科学講座

講座担当教授	宮脇 剛司	頭蓋顎顔面外科
教 授	松浦慎太郎	手外科, 手足先天異常
教 授	二ノ宮邦稔	顔面外傷, 口唇口蓋裂
准 教 授	寺尾 保信 (がん・感染症センター都立駒込病院に outward)	乳房再建
准 教 授	野嶋 公博 (千葉西総合病院に outward)	乳房再建
准 教 授	石田 勝大	頭頸部再建
講 師	林 淳也 (町田市民病院に outward)	創傷治療
講 師	岸 慶太	頭頸部再建
講 師	富田 祥一 (がん・感染症センター都立駒込病院に outward)	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関連施設において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, 2021年5月に導入し治療効果を研究していく予定である。

## 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が行われている。しかし, 術後も鼻閉が残存する患者は少なくなく, その原因として鼻弁狭窄が半数を超えることが分かってきた。この鼻弁狭窄という病態は耳鼻咽喉科医でも知る者が少なく, 既在の鼻閉の評価法では正常値とされ, 世界的にも客観的な評価法が存在しないため, 潜在的に未治療の鼻閉で苦しむ患者も少なくない。本研究は, 鼻弁狭窄の客観的な評価法を確立することを目的とする。2017年は, CT検査を利用して安静時と強制吸気時の鼻腔容積の変化量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. 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なっている。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なっており, 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。

## 4. 鼻中隔軟骨尾側部の湾曲に対する評価方法

鼻中隔軟骨尾側部の湾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ため, CT画像による術前後の鼻中隔軟骨尾側部の湾曲度を計測することで, 前弯の矯正程度を評価する方法を開発した。今後この評価法を用いて他の術式との比較を行う予定である。また術前後の主観的患者評価方法として Standardized Cosmesis and Health Nasal Survey (SCHNOS) を当研究で応用する予定である。

## 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

あらかじめ撮影したCT画像を腹壁に透過する新しい取り組みを行っている。皮弁では腹部皮弁が有用であり、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抜去、特に手根骨周辺の鋼線抜去術の際に有用性が高く、最近では本法を用いることで術中のX線透視が不要な症例が多くなってきた。3D無垢モデル、透過モデルを用いて精度向上を目指した研究を進めている。

### 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する予定である。

## 「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會に発表と同時に、学術雑誌への論文投稿を行い、我々の研究レベルは着実に向上している。今後、研究者の継続性について意識を高めていきたい。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Tomita S, Mori K, Yamazaki H. A survey on the safety of and patient satisfaction after nipple-areola tattooing. *Aesthetic Plast Surg* 2021; 45(3): 968-74.
- 2) Hatano T, Fukasawa N, Miyano C, Wiederkehr I, Miyawaki T. Pathological changes in axillary hyperhidrosis and axillary osmidrosis induced by microwave treatment: comparison of single- and double-pass irradiation. *Lasers Surg Med* 2021; 53(9): 1220-6.
- 3) Hosokawa Y, Miyawaki T, Akutsu T, Omura K, Tsumiyama S, Jimura J, Otori N, Kojima H. Effectiveness of modified cutting and suture technique for endonasal caudal septoplasty in correcting nasal obstruction and preventing nasal tip projection loss. *J Otolaryngol Head Neck Surg* 2021; 50(1): 35.
- 4) 中島大輝, 弦本惟郎, 細川 悠, 宮脇剛司, 飯村慈朗. Le Fort I型骨切り術後に生じた鼻中隔彎曲に対し hemitransfixion approach による鼻中隔手術を施行した1例. *日頭顎顔会誌* 2021; 37(4): 129-35.
- 5) 飯村慈朗, 宮脇剛司, 菊地 瞬, 積山真也, 森 恵莉, 中島庸也, 小島博己, 鴻 信義. 鼻中隔彎曲・軽度前彎に対する新しい手術方法「J septoplasty」. *日耳鼻会報* 2021; 124(7): 1037-8.
- 6) Takamura T, Sasaki H, Hirayama H, Kiyoshi A, Inoue M, Matsui K, Matsumoto N, Saito Y, Fujimoto T, Tajiri S, Yamanaka S, Matsumoto K, Miyawaki T, Yokoo T, Kobayashi E. Techniques of orthotopic renal transplantation. II. Size-matched porcine grafts in monkey recipients. *Acta Cir Bras* 2021; 36(5): e360503.
- 7) Amemiya E, Maeda K, Nemoto T, Wiederkehr I, Miyawaki T, Saito M. A case of an elderly patient with rubber band syndrome. *J Hand Surg Glob Online*

- 2021; 3(6) : 368-72.
- 8) Baba K, Kashiwagi S, Nemoto M, Takeda A, Fukumoto K, Uchinuma E. A patient with macrodystrophia lipomatosa bilaterally affecting the entire upper extremity: reporting of a rare case and literature review. *Case Reports Plast Surg Hand Surg* 2021; 8(1) : 1-7.
- 9) Tomita S, Mori K, Yamazaki H, Mori K. Complications of permanent makeup procedures for the eyebrow and eyeline. *Medicine (Baltimore)* 2021; 100(18) : e25755.
- 10) 小平 聡, 福本恵三, 金崎茉莉. 外傷性陳旧性ボタン穴変形に対する, 中央索を再建しない画期的な手術法. *日手外会誌* 2021; 38(3) : 341-5.
- 11) Michimoto K, Ashida H, Higuchi T, Kano R, Hasumi J, Suzuki T, Ishida K, Hirayama H, Ohta A. Hemorrhagic complication in surgical resection for massive plexiform neurofibroma in body trunk: the flow-void sign as a predictor and preoperative embolization as prevention. *World J Surg* 2021; 45(12) : 3603-8.
- 12) Takamura T, Matsui K, Matsumoto N, Saito Y, Fujimoto T, Tajiri S, Yamanaka S, Matsumoto K, Kobayashi A, Yamamoto I, Sasaki H, Hirayama H, Matsunari H, Nakano K, Nagashima H, Kiyoshi A, Kuroda T, Inoue M, Miyawaki T, Yokoo T, Kobayashi E. In vivo development of fetal pig kidneys in mature monkeys under cinically approved immunosuppressant drugs. *Engineering* 2022; 10: 65-73.
- 13) Kokubu S, Wang Y, Vinocour PET, Lu Y, Huang S, Nishimura R, Hsueh YH, Yu W. Evaluation of fiber-reinforced modular soft actuators for individualized soft rehabilitation gloves. *Actuators* 2022; 11(3) : 84.
- 14) Wiederkehr I, Kawabata Y, Tsumiyama S, Hosokawa Y, Imura J, Otori N, Miyawaki T. Caudal septal deviation a computed tomography-based evaluation method. *Ann Plast Surg* 2022; 89(1) : 95-9. Epub 2022 Jan 24.
- 15) 川端優也, 積山真也, 森山 壮, 石田勝大, 宮脇剛司. 眼窩下壁骨折の治療材料に関する検討 u-HA/PLLA プレートとチタンメッシュプレートの比較. *日頭顔額会誌* 2022; 38(1) : 35-41.

## II. 総説

- 1) 小森 成. マウスピース型矯正装置の歩みと今日的対応. *日アンチエイジング歯会* 2021; 14: 40-7.
- 2) 平山晴之, 石田勝大. 【レベルアップした再建手術を行うためにマスターする遊離皮弁】前外側大腿皮弁. *PEPARS* 2021; 178: 18-24.

- 3) 寺尾保信, 藤井海和子, 富田祥一. 【遊離皮弁をきれいに仕上げる-私の工夫-】腹部皮弁による乳房再建 乳房の特徴を表現するための手技. *PEPARS* 2022; 182: 1-8.
- 4) 寺尾保信, 藤井海和子, 富田祥一. 【乳房再建マニュアル-根治性, 整容性, 安全性に必要な治療戦略-】実践編 乳房インプラントによる乳房再建 乳房インプラントの選択と手技から自家組織との併用まで. *PEPARS* 2022; 183: 82-9.

## III. 症例報告

- 1) 藤井美香子, 松井瑞子. 小児の手指に発症した BCG 骨髄炎の 1 例. *日形会誌* 2021; 41(4) : 208-13.
- 2) 勝又純俊, 野嶋公博. 筋肉内囊虫症の 1 例. *日形会誌* 2021; 41(10) : 594-9.
- 3) 赤石 渉, 松浦慎太郎, 宮脇剛司. 【ペット咬創への初期治療と機能・整容の改善 [4]-上肢・手・指の骨髄炎ほか-】イヌ・ネコによる手部咬創によって骨髄炎を生じた 2 例. *形成外科* 2021; 64(5) : 531-8.
- 4) 森山 壮, 宮脇剛司. 【埋没耳の治療 [1]-保存的治療-】症例ごとに独自の装具を作製する方法 装具会社によるオーダーメイドの装具を用いる方法. *形成外科* 2021; 64(11) : 1315-9.
- 5) 鴨崎貴大, 余川陽子, 藤井美香子, 森 克哉, 牧昌利, 宮脇剛司. アンドロゲン不応症部分型疑いによる陰核肥大の 1 例. *日形会誌* 2021; 41(11) : 650-4.
- 6) 藤田直子, 渡辺あずさ, 磯崎祐希, 平山貴浩, 東條照太, 藤木政英, 中澤温子, 渡邊彰二. 先天性胸鎖関節部皮膚瘻孔 10 例の検討. *日形会誌* 2022; 42(1) : 7-11.
- 7) Hirayama H, Ishida K, Kishi K, Kodama H, Orgun D, Miyawaki T. Management of recurrent acquired choanal atresia with radial forearm free flap transfer. *Ear Nose Throat J* 2022 Feb 17. [Epub ahead of print]

## IV. 著書

- 1) 二ノ宮邦稔, 宮脇剛司, 石田勝大. 第Ⅲ編:ケロイド・肥厚性瘢痕診療ガイドライン 2章:肥厚性瘢痕. 日本形成外科学会, 日本創傷外科学会, 日本頭蓋頸顔面外科学会編. *形成外科診療ガイドライン3:創傷疾患*. 2021年版. 東京:金原出版, 2021. p.149-58.
- 2) 福本恵三. 第6章:知っておきたい知識 2. 母指形成不全. 波利井清紀, 野崎幹弘監修, 平林慎一, 川上重彦総編集, 櫻井裕之, 中塚貴志編. *形成外科治療手技全書VI:再建外科*. 東京:克誠堂, 2021. p.291-6.
- 3) 石田勝大, 松浦慎太郎. 第5章:四肢の再建 1. 足趾移植術による手指再建. 波利井清紀, 野崎幹弘監修, 平林慎一, 川上重彦総編集, 櫻井裕之, 中塚貴志編.



形成外科治療手技全書Ⅵ：再建外科。東京：克誠堂、2021。p.248-54.

- 4) 小森 成, 伝法昌広, 樋口育信編. LOT マスターガイド. 東京：デンタルダイヤモンド社, 2021.
- 5) 福本恵三, 松浦慎太郎, 寺尾保信, 石田勝大, 西村礼司. 第Ⅹ編：四肢先天異常診療ガイドライン. 日本形成外科学会, 日本創傷外科学会, 日本頭蓋顎顔面外科学会編. 形成外科診療ガイドライン1：皮膚疾患／頭頸部・顔面疾患／体幹・四肢疾患. 2021年版. 東京：金原出版, 2021. p.393-414.
- 6) 野嶋公博, 小川 令, 吉田貴行. 第Ⅲ編：ケロイド・肥厚性瘢痕診療ガイドライン 1章：ケロイド. 日本形成外科学会, 日本創傷外科学会, 日本頭蓋顎顔面外科学会編. 形成外科診療ガイドライン3：創傷疾患. 2021年版. 東京：金原出版, 2021. p.137-48.
- 7) 福本恵三. 第16章：手の疾患 [太鼓]ばち指. 土屋弘行, 紺野慎一, 田中康仁, 田中 栄, 岩崎倫政, 松田秀一編. 今日の整形外科治療指針. 第8版. 東京：医学書院, 2021. p.540.
- 8) 福本恵三. 第16章：手の疾患 ガングリオン. 土屋弘行, 紺野慎一, 田中康仁, 田中 栄, 岩崎倫政, 松田秀一編. 今日の整形外科治療指針. 第8版. 東京：医学書院, 2021. p.541.

## 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ションシステムの確立. 科学研究費助成事業・基盤研究 (C). 2021～2023年度.

## VIII. その他

- 1) 二ノ宮邦稔. (一般口演 27：その他の難治性潰瘍 2) 座長. 第64回日本形成外科学会総会・学術集会. 東京, 4月. (ハイブリッド開催)
- 2) 松浦慎太郎. (手外科教育講演 2) 手外科手術－基本的手外科手技から重度手外傷例の再建－. 第64回日本形成外科学会総会・学術集会. 東京, 4月. (ハイブリッド開催)
- 3) 宮脇剛司. (教育講演 4：鼻) 鼻中隔外鼻形成術について. 第64回日本形成外科学会総会・学術集会. 東京, 4月. (ハイブリッド開催)
- 4) Miyawaki T. Management of soft tissue wound and facial bone fractures. Basic and Applied Traumatology - What Medical Students and the Doctors Need to Learn. Web, Apr.
- 5) 福本恵三. 手根管症候群と心アミロイドーシス. アミロイドーシスセミナー～手根管症候群に潜む難治性疾患～. Web, 5月.
- 6) 寺尾保信. 自分らしい乳房再建の選択－Shared decision-making－. 都立駒込病院市民公開講座. オン

ライン開催, 7月.

- 7) 石田勝大. 頭頸部再建手術管理の現状と展望. 日本頭頸部外科学会第10回 教育セミナー. Web開催, 9月.
- 8) 福本恵三. (共催セミナー22) 更年期以降に多くみられる手外科疾患の治療. 第34回日本臨床整形外科学会学術集会. Web開催, 10月.
- 9) 小森 成. 古くて新しいブラケットボンディング. 第33回日本舌側矯正歯科学会学術大会・総会 ONLINE. オンライン, 11月.
- 10) 岸 慶太, 石田勝大, 宮脇剛司. ～After 40が語る～再発ゼロを目指した深部胸骨創感染 tactical front. 日本心臓血管外科学会 U-40 オンライン BLC 講義. オンライン, 11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：	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：	野村 耕司	先天性心疾患の外科 <small>(埼玉県立小児医療センターへ出向中)</small>
准 教 授：	儀武 路雄	大動脈外科，虚血性 心疾患の外科
講 師：	長沼 宏邦	大動脈外科，虚血性 心疾患の外科
講 師：	松村 洋高	大動脈外科，虚血性 心疾患の外科
講 師：	織井 恒安	後天性心疾患の外科 <small>(埼玉県立循環器・呼吸器病センターへ出向中)</small>
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	後天性心疾患の外科 <small>(埼玉県立循環器・呼吸器病センターへ出向中)</small>

### 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。ブタ人工心臓モデルを用いて Del Nido 液による一回投与心筋保護 (90min, 120min 虚血群) の心保護効果を左室機能 (コンダクタンスカテーテル), 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。120 分虚血モデルにおいて, del Nido 心筋保護液の再投与は心機能の改善に寄与せず, むしろ心筋障害を助長する可能性が示された。

##### 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 2021 年度には 13 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 (Asian Cardiovasc Thorac Ann 2021 ; 29(5) : 443-56, Thorac Cardiovasc Surg 2021 ; 69(4) : 329-35, J Artif Organs 2021 ; 24(2) : 245-53, Eur J Cardiothorac Surg 2021 ; 60(4) : 859-64, Ann Thorac Surg 2022 ; 114(2) : e117-9)。2019 年度に獲得した科学研究費助成事業における基盤研究 (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) と共同での実施を続けている。

2. 2004 年以降, 僧帽弁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), 2021 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。川田講師が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・壁在血栓・石灰化の3つの要素を全て有する重度 bad aorta に対する全弓部置換は脳梗塞リスクが高く、重度 bad aorta 症例の脳梗塞危険因子は上行大動脈の石灰化である可能性が示唆された。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、日本成人心臓血管外科手術データベース(JACVSD)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1155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。外科専門医制度との整合性を取るために改訂作業が進められている新しい心臓血管外科専門医制度の構築に大きく寄与することとなった(J Thorac Cardiovasc Surg; 2022; 163(1): 166-75)。

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124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。当講座では、日本心臓血管外科データベース(JCVSD)及び日本経カテーテル心臓弁膜治療学会(JTVT)データベースに基づき、65歳以上のAS+CAD( $\geq 50\%$  stenosis)に対し、2013年から2019年までにTAVR $\pm$ PCI, SAVR $\pm$ CABGの何れかを実施した低リスク群、中等度リスク群を対象にそれぞれのリスク群における年次毎の症例数の変化、冠動脈の重症度の変化を求めるとともに、各群における術後合併症の頻度について検討した。この結果、低リスク群、中等度リスク群のいずれにおいても、SAVRもしくはSAVR $\pm$ CABGの実施症例数は対象7年間大きな変化のないものの、TAVR $\pm$ PCIの症例数は、低リスク群、中等度リスク群で、著しい増加を示していることが判明した。

術後早期死亡は、低リスク群、中等度リスク群ともにTAVR $\pm$ PCI:群で有意に低かった。早期合併症においては、低リスク群、中等度リスク群いずれにおいてもペースメーカー植え込み、大血管損傷の頻度はTAVR $\pm$ PCI:で高く、大出血、急性腎不全、心筋梗塞の頻度は、SAVR, SAVR+CABG群で有意に低かった。この結果は、2021年5月、Ameri-

can Association for Thoracic Surgery 101st Annual Meeting において発表した。

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。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)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、慈恵医大での中央一括審査を経て、主要10施設での予備試験を終え、Electric Capturing Device(EDC)の完成を待って、2022年7月から全国48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。しかし今年は新型コロナウイルス感染症の影響で病棟実習がかなりの期間で制限されたのが残念であった。評価は実習中に経験した症例に対するレポート作成、見学態度、症例検討会・クルズスでの知識などより総合的に下した。定期的に行っていた医局内Wet Labは今年度はコロナ禍の収束具合を見極め、部分的に再開することができた。國原主任教授が赴任したことにより新たに開始した大動脈弁形成術を供覧したり、それに伴う講義を行うことで、学生にとっては大きな刺激になったと評価している。その証左として、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、TWInsでの見学を通じて心臓血管外科に多いに興味を持ってもらった。しかし例年行っていた動物実験の見学が叶わなかつ

たのは残念であった。

改善点のひとつとしては、手術見学中に指導教官が不在の時間が長いということであった。当科のマンパワー不足の問題もあるが、今後はなるべく手術メンバー以外にも指導教官が手術室で待機して手術の内容を詳しく説明して学生の理解の一助としたい。いまひとつの改善点は学生が手技的な経験をあまり詰めないということである。5年生の選択実習生には積極的に手術の手洗いをしてもらっているが、ポリクリの際は人数の問題や感染対策の観点より実現していない。そこで来年度に向けて縫合練習器を購入していただいたので、これを積極的に活用していきたい。

### 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が、齊藤が追加実験を行った結果ははまだ論文執筆中である。In vitroの実験としては継続して科研費を取得している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、学位取得を果たした。この実験は現在星野が継続したが、すでに実験を終え、2022年の欧州心臓胸部外科学会への発表を目指しており、平行して論文執筆中である。

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、また、来年度の科研費も取得しており、現在症例登録中である。

改善点としては、研究を行うのが大学院生に限られてしまう点にある。そこで現在、感染対策、自己血貯血による同種血輸血の回避、microplegia法による心筋保護におけるterminal hot shotの至適組成の検討、急性大動脈スーパーネットワークの成績、などなどのテーマで大学院生以外も臨床研究をおこなうよう検討中である。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Yamasaki M, Yoshino H, Kunihara T, Akutsu K, Shimokawa T, Ogino H, Kawata M, Takahashi T, Usui M, Watanabe K, Matsuhama H, Yamamoto T, Nagao K, Takayama M. Risk analysis for early mortality in emergency acute type A aortic dissection surgery: experience of Tokyo Acute Aortic Super-



- network. *Eur J Cardiothorac Surg* 2021 ; 60(4) : 957-64.
- 2) Miyahara S, Schröder TA, Wilkens H, Karlova I, Langer F, Kuniyama T, Schäfers HJ. An evaluation of the learning curve in pulmonary endarterectomy using propensity score matching. *Thorac Cardiovasc Surg* 2021 ; 69(3) : 284-92.
- 3) Yamamoto Y, Nomura K, Isobe S, Murayama F. Aortic sinus pouch technique for dextro-transposition of the great artery with a single or intramural coronary artery. *Oper Tech Thorac Cardiovasc Surg* 2021 ; 26(4) : 616-28.
- 4) Yamamoto Y, Nomura K, Tomoyasu T, Murayama F, Isobe S. Oblique coronary transfer technique in arterial switch operation for transposition of the great arteries. *J Card Surg* 2021 ; 36(11) : 4007-14.
- 5) Yamamoto Y, Nomura K, Murayama F, Isobe S, Hoshino K. De Vega tricuspid annuloplasty for pediatric patients : growth potential of the plicated annulus. *Pediatr Cardiol* 2021 ; 42(8) : 1854-61.
- 6) 磯部 将, 野村耕司, 山本裕介, 村山史朗. Fontan手術後のfenestration自然閉鎖に関する検討. *埼玉小児医療センター医誌* 2021 ; 38 : 3-7.
- 7) Masuzawa A, Takagi T, Arai H, Matsumiya G, Takanashi S, Yaku H, Komiya T, Matsui Y, Wakasa S, Kuniyama T. A nationwide survey of surgical treatment for severe ischemic mitral regurgitation. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2022 ; 28(1) : 56-62.
- 8) 田口真吾, 花井 信, 山崎真敬, 墨 誠, 百川文健. Standard precautionとして行う術中対策を通じてのハイリスク症例に対するSSI予防. *心臓血管外科会雑誌* 2022 ; 51(2) : 80-8.
- II. 総説
- 1) 川田典靖. 【右心不全の話題】三尖弁の多彩な形態解剖学的, 発生学的考察. *循環器内科* 2022 ; 91(2) : 174-81.
- III. 症例報告
- 1) Nakamura K, Orii K, Abe T, Haida H, Hashimoto K, Kuniyama T. A case of aortic dissection with bicuspid aortopathy for prosthetic valve dysfunction. *Jikeikai Med J* 2021 ; 68(1) : 15-8.
- 2) Nakamura K, Kawahito K, Amagaya S. Right ventricular outflow obstruction with squamous cell carcinoma of unknown origin. *BMJ Case Rep* 2021 ; 14(6) : e240494.
- 3) 田口真吾, 成瀬 瞳, 木南寛造. Washing & rubbing法により自己組織のみで弁尖を修復して僧帽弁形成を行った感染性心内膜炎の1例. *胸部外科* 2021 ; 74(6) : 439-42.
- 4) 成瀬 瞳, 田口真吾, 田中 圭, 橋本和弘, 左室内血栓除去術を施行した脳塞栓合併拡張型心筋症の2例. *胸部外科* 2021 ; 74 : 547-9.
- 5) Saku K, Arimura S, Takagi T, Hoshino S, Abe T, Matsumura Y, Yoshitake M, Nagahori R, Bando K, Kuniyama T. Successful repair of a forme fruste bicuspid aortic valve by the raphe suspension technique. *Ann Thorac Surg* 2022 ; 114(2) : e117-9.
- 6) Kato D, Mori S, Harada E, Shigemori R, Shibasaki T, Matsudaira H, Hirano J, Ashida H, Kimura H, Yoshitake M, Kuniyama T, Ohtsuka T. Pulmonary artery intimal sarcoma diagnosed preoperatively by endovascular biopsy and treated via right pneumonectomy and pulmonary arterioplasty. *Case Rep Pulmonol* 2021 ; 2021 : 5573869.
- 7) Kashiwagi Y, Yoshida J, Nagoshi T, Hoshino S, Yoshitake M, Hongo K, Kuniyama T, Yoshimura M. Constrictive pericarditis with cardiac ascites caused spontaneous bacterial peritonitis. *Intern Med* 2022 ; 61(2) : 1857-61. Epub 2021 Nov 13.
- 8) Kashiwagi Y, Yoshida J, Itakura R, Nagoshi T, Hoshino S, Ito T, Kuniyama T, Yoshimura M. Lung ventilation/perfusion scintigraphy shows the efficacy of anticoagulant therapy and surgical treatment for papillary fibroelastoma originating from the tricuspid valve. *J Cardiol Cases* 2021 ; 24(6) : 280-3.
- IV. 著書
- 1) 日本循環器学会, 日本胸部外科学会, 日本心臓血管外科学会編. 天野雅史, 阿部幸雄, 泉 知里, 江石清行, 國原 孝, 小宮達彦, 瀬尾由広, 大門雅夫, 西宏之, 三浦 崇, 三宅 誠, 夜久 均, 渡辺弘之 (作成班), 尾長谷喜久子, 沼田 智 (作成協力). 弁膜症診療ガイド: この症例をどうする? 東京: ライフサイエンス出版, 2022.
- V. 研究費
- 1) 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元凶吻合部位の検討及び術後評価-. 埼玉県研究助成: 埼玉県立循環器・呼吸器病センター. 2021年度.
- 2) 中村 賢. 遠赤外線カメラを利用した心筋保護効果の検討. 埼玉県研究助成: 埼玉県立循環器・呼吸器病センター. 2021年度.
- VIII. その他
- 1) Bando K, Kumamaru H, Shimizu H, Motomura N,

- Tabata M, Hayashida K, Takayama M, Kohsaka S, Tanemoto K, Fukui T, Yaku H, Yokoyama H, Sawa Y, for JACVSD and JTVT Investigators. Trends and outcomes of transcatheter and surgical aortic valve replacement in low and intermediate risk patients with significant aortic stenosis and coronary artery disease. AATS (American Association for Thoracic Surgery) 101st Annual Meeting. Virtual, Apr.
- 2) Kunihara T. Aortic valve repair for aortic regurgitation in the setting of acute aortic dissection. ASCVTS 2021 (The 29th Annual Meeting of the Asian Society for Cardiovascular and Thoracic Surgery Online Conference). Online, June.
- 3) 益澤明広, 三瓶祐次, 小野香織, 木下 修, 本村 昇, 長谷川潔, 小野 稔, 田村純人. (シンポジウム1：本邦の組織移植の現状－組織レジストリーから－) 心臓弁・血管レジストリー報告. 第19回日本組織移植学会総会・学術集会. Web開催. 8月.
- 4) 星野 理, 有村聡士, 高木智充, 阿部貴行, 松村洋高, 儀武路雄, 國原 孝. (口頭) 大動脈弁二尖弁形成術における交連短縮術は弁口面積を改善するか. 第74回日本胸部外科学会定期学術集会. 東京, 11月.
- 5) 國原 孝. (シンポジウム9：大動脈弁形成術－標準化された治療法か？良い適応と弁置換とすべき症例) Is Aortic Valvuloplasty Standardized? Case Study with Regard to the Indication for Aortic Valvuloplasty. 第86回日本循環器学会学術集会. 完全Web開催. 3月.
- 6) Kunihara T. (AATS PGC Aortic 1: Root and Arch) Aortic root remodeling operation for type A aortic dissection. ASCVTS 2022 (The 30th Annual Meeting of the Asian Society for Cardiovascular and Thoracic Surgery). Virtual, Mar.
- 7) Saku K, Arimura S, Yoshitake M, Matsumura Y, Abe T, Hoshino S, Takagi T, Matsuhama M, Nagahori R, Bando K, Kunihara T. (Oral) Hemodynamic assessment of aortic valvuloplasty for aortic regurgitation. ASCVTS 2022 (The 30th Annual Meeting of the Asian Society for Cardiovascular and Thoracic Surgery). Virtual, Mar.
- 8) Bando K. Commentary: Finding the best alternative for transfemoral transcatheter aortic valve replacement: is it the transcarotid approach? J Thorac Cardiovasc Surg 2022; 163(1): 79-81.
- 9) Yoshitake M, Bando K. Commentary: Improving surgical outcomes for pulmonary artery sarcoma: the challenge remains. Semin Thorac Cardiovasc Surg 2021 Dec 22. [Epub ahead of print]
- 10) Bando K, Ogawa T. Commentary: Surgical aortic valve replacement after transcatheter aortic valve replacement: is it time to reconsider the lifelong management? J Thorac Cardiovasc Surg 2021 Oct 29. [Epub ahead of print]

## 泌尿器科学講座

講座担当教授：	颯川 晋	前立腺癌，泌尿器悪性腫瘍，腹腔鏡手術
教授：	古田 希	副腎腫瘍，尿路結石
教授：	浅野 晃司	尿路上皮腫瘍，分子腫瘍学
准教授：	鈴木 康之	排尿機能障害，女性骨盤底
	(東京都リハビリテーション病院に出向中)	
准教授：	古田 昭	神経泌尿器科，女性骨盤底
准教授：	木村 高弘	泌尿器悪性腫瘍，腹腔鏡手術
准教授：	三木 淳	尿路上皮腫瘍，分子腫瘍学
准教授：	山田 裕紀	腎細胞癌，腹腔鏡手術
准教授：	下村 達也	尿路上皮腫瘍，腹腔鏡手術
講師：	三木 健太	前立腺癌，小線源治療
講師：	佐々木 裕	前立腺癌，泌尿器悪性腫瘍，腹腔鏡手術
講師：	本田真理子	分子腫瘍学，腹腔鏡手術
講師：	都筑 俊介	尿路上皮腫瘍，腹腔鏡手術
講師：	木村 章嗣	尿路上皮腫瘍，腹腔鏡手術，腎凍結療法

### 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 (占部文彦, 伊藤景紀)

国立がん研究センターとの共同研究により，泌尿器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。膀胱癌における術後再発を予測するマイクロRNAを同定し，新規バイオマーカーとしての可能性を提示した。本研究の内容は，International Journal of Urology (2022) に掲載された。

##### 2) 腎尿管再生研究 (佐々木裕, 山本修太郎)

腎臓・高血圧内科及び東京女子医科大学先端生命医科学センターと共同研究として，腎尿管再生研究

を行っている。腎再生研究においては，ブタの胎仔よりクロアカグラフト（後腎組織を尿排泄腔のユニット）を豚・サルレシピエントに注入する腹腔鏡手術の検討およびデリバリーデバイスの開発を行った。本研究は，Transplantation Direct (2021) に報告し，特許出願（特願 2020-168749）済みである。また，豚-サル異種腎移植モデルでの新規移植検討を行った。Acta Cirurgica Brasileira (2021) に報告した。さらに，尿管再生研究は，自己組織化コラーゲンチューブを用いたバイオ拍動尿管の開発を進めており，予備実験として自己組織化コラーゲンチューブと心筋シートを組み合わせた人工尿管を作成し検討を行い，高い開存率が得られている。更なる検討を進めている。

##### 3) ハンナ型間質性膀胱炎 (HIC) に対する Muse 細胞治療の有用性を検討 (古田 昭, 五十嵐太郎)

HIC 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おらず，泌尿器科で唯一の難病 (226) に指定されている。現在，HIC 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。本研究は特許出願（特願 2021-178275, PCT/2020/040963）済みであり，その成果は International Urogynecology Journal (2022) に掲載された。

##### 4) 膀胱内マイクロバイオームを用いた HIC の尿中新規バイオマーカーの開発 (古田 昭)

われわれは HIC 患者において，一部のグラム陽性嫌気性球菌 (GPAC) の有意な増加に関して，尿中 16S 細菌叢解析と拡大尿培養法を用いて発見した。現在，それらのマイクロバイオームが検出可能な尿 PCR キットを開発し，臨床検体を用いてバリデーションを進めている。本研究は特許出願（特願 2021-185694）済みである。

##### 2. 臨床的研究

##### 1) 去勢抵抗性前立腺癌に関する臨床研究 (柳澤孝文, 木村高弘)

去勢抵抗性前立腺癌における新規ホルモン剤 (Abiraterone) と従来の抗アンドロゲン剤 (Bicalutamide) の治療成績の比較を行い，実臨床における新規ホルモン剤の早期使用の有用性を Prostate (2021) に報告した。

##### 2) 限局性前立腺癌に関する臨床研究 (占部文彦, 森啓一郎, 本田真理子, 三木健太)

限局性前立腺癌における小線源治療 (HDR およ

びLDR)の臨床成績についての研究を行った。局所治療の代表である前立腺全摘との比較についても研究を進めている。小線源治療の有効性はStrahlentherapie und Onkologie, International Journal of Clinical Oncology, Prostate (2021)に報告している。

3) 尿路上皮癌に対する臨床研究(福岡屋航, 大林広輝, 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。これらの研究はUrologic Oncology, Cancer Immunology, Immunotherapy, International Journal of Clinical Oncology, Target Oncology (2021)に報告した。

4) 尿路上皮癌の病理に関する研究(柳澤孝文, 三木 淳)

表在性膀胱癌に対する経尿道的膀胱腫瘍一塊切除術(en bloc TURBT)の病理学的評価ならびに臨床の有用性についての研究を病理学講座と共同して行った。T1膀胱癌の亜分類の臨床的有用性ならびに一塊切除検体の水平・垂直断端の臨床的意義について、それぞれJournal of Urology (2021)に報告した。

5) AIを用いた間質性膀胱炎の内視鏡診断法の確立(古田 昭, 木村高弘)

間質性膀胱炎診療ガイドライン上、臨床症状の類似する難病であるHICと膀胱痛症候群(BPS)の鑑別には膀胱鏡検査が必須であるが、診断されるまでに平均3年を要している。また、肉眼的にHICと膀胱上皮内癌(CIS)の良悪性を鑑別することも困難である。そこで、3疾患(HIC, BPS, CISを含むBT)を鑑別可能なAIプログラム製品の開発を目指す。本製品は、大腸ポリープなど健康診断により大量の学習データを取得できる疾患を対象としたシステムとは本質的に異なり、希少疾患を対象とするAI技術開発とその実用化に向けた一つの先駆けでもある。本研究は特許出願(特願2021-178275)済である。

### 【点検・評価】

2021年も昨年同様、新型コロナウイルスの影響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) [Furuta A](#), [Suzuki Y](#), [Takahashi R](#), [Jakobsen BP](#), [Kimura T](#), [Egawa S](#), [Yoshimura N](#). Effects of transanal irrigation on gut microbilita in pediatric patients with spina bifida. *J Clin Med* 2021; 10(2) : 224.
- 2) [Kimura T](#), [Onuma H](#), [Sato S](#), [Inaba H](#), [Fukuokaya W](#), [Urabe F](#), [Kimura S](#), [Tashiro K](#), [Tsuzuki S](#), [Miki J](#), [Furuta A](#), [Takahashi H](#), [Egawa S](#). Incidental prostate cancer in radical cystoprostatectomy specimens is associated with worse overall survival. *Bladder Cancer* 2021; 7(2) : 205-11.
- 3) [Kimura T](#), [Sato S](#), [Takahashi H](#), [Egawa S](#). Global trends of latent prostate cancer in autopsy studies. *Cancers (Basel)*. 2021; 13(2) : 359.
- 4) [Miki J](#), [Yanagisawa T](#), [Iwatani K](#), [Obayashi K](#), [Fukuokaya W](#), [Mori K](#), [Urabe F](#), [Tsuzuki S](#), [Kimura S](#), [Kimura T](#), [Egawa S](#). Supine extraperitoneal laparoscopic nephroureterectomy without patient repositioning. *Int J Urol* 2021; 28(2) : 163-8.
- 5) [Tsuzuki S](#), [Kawano S](#), [Fukuokaya W](#), [Mori K](#), [Nishikawa H](#), [Tashiro K](#), [Watanabe D](#), [Uchimoto T](#), [Nishimura K](#), [Yano Y](#), [Murakami M](#), [Koike Y](#), [Hata K](#), [Koide H](#), [Miki J](#), [Abe H](#), [Yamada H](#), [Naruoka T](#), [Sugaya S](#), [Kimura T](#), [Tomita M](#), [Nakajo H](#), [Egawa S](#). Prognostic model with alkaline phosphatase, lactate dehydrogenase and presence of Gleason pattern 5 for worse overall survival in low-risk metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2021; 51(11) : 1665-71.
- 6) [Tsuzuki S](#), [Nakanishi S](#), [Tamaki M](#), [Oshiro T](#), [Miki J](#), [Yamada H](#), [Shimomura T](#), [Kimura T](#), [Furuta N](#), [Saito S](#), [Egawa S](#). Initial dose reduction of enzalutamide does not decrease the incidence of adverse events in castration-resistant prostate cancer. *PLoS One* 2021; 16(10) : e0258160.
- 7) [Kimura S](#), [Urabe F](#), [Sasaki H](#), [Kimura T](#), [Miki K](#), [Egawa S](#). Prognostic significance of prostate-specific antigen persistence after radical prostatectomy: a systematic review and meta-analysis. *Cancers (Basel)*. 2021; 13(5) : 948.
- 8) [Yanagisawa T](#), [Yorozu T](#), [Miki J](#), [Iwatani K](#), [Obayashi K](#), [Sato S](#), [Kimura T](#), [Takahashi H](#), [Egawa S](#). Feasibility and accuracy of pathological diagnosis in en-bloc transurethral resection specimens versus conventional transurethral resection specimens of bladder tumour: evaluation with pT1 substaging by 10 pathologists. *Histopathology* 2021; 78(7) : 943-50.
- 9) [Yanagisawa T](#), [Miki J](#), [Yorozu T](#), [Iwatani K](#),



- Obayashi K, Sato S, Kimura T, Takahashi H, Egawa S. Vertical lamina propria invasion diagnosed by en bloc transurethral resection is a significant predictor of progression for pT1 bladder cancer. *J Urol* 2021 ; 205(6) : 1622-8.
- 10) Yanagisawa T, Miki J, Sakanaka K, Fukuokaya W, Iwatani K, Sato S, Obayashi K, Hirooka S, Kimura T, Takahashi H, Egawa S. Clinical significance of horizontal and vertical margin of en bloc resection or nonmuscle invasive bladder cancer. *J Urol* 2021 ; 206(2) : 252-9.
- 11) Yanagisawa T, Kimura T, Mori K, Suzuki H, Sano T, Otsuka T, Iwamoto Y, Fukuokaya W, Miyajima K, Enei Y, Sakanaka K, Matsukawa A, Onuma H, Obayashi K, Tsuzuki S, Hata K, Shimomura T, Miki J, Egawa S. Abiraterone acetate versus nonsteroidal antiandrogen with androgen deprivation therapy for high-risk metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *Prostate* 2022 ; 82(1) : 3-12.
- 12) Obayashi K, Miki J, Fukuokaya W, Yanagisawa T, Kimura S, Tsuzuki S, Kimura T, Egawa S. The prognostic value of the preoperative lung immune prognostic index in patients with urothelial bladder cancer undergoing radical cystectomy. *Int J Clin Oncol* 2022 ; 27(2) : 396-402.
- 13) Igarashi T, Tyagi P, Mizoguchi S, Saito T, Furuta A, Suzuki Y, Egawa S, Wang Z, Yoshimura N. Therapeutic effects of nerve growth factor-targeting therapy on bladder overactivity in rats with prostatic inflammation. *Prostate* 2021 ; 81(16) : 1303-9.
- 14) Mori K, Sharma V, Comperat EM, Sato S, Laukhtina E, Schuettfort VM, Pradere B, Parizi MK, Karakiewicz PI, Egawa S, Tilki D, Boorjian SA, Shariat SF. Differential prognostic impact of different Gleason patterns in grade group 4 in radical prostatectomy specimens. *Eur J Surg Oncol* 2021 ; 47(5) : 1172-8.
- 15) Katayama S, Mori K, Pradere B, Laukhtina E, Schuettfort VM, Quhal F, Motlagh RS, Mostafaei H, Grossmann NC, Rajwa P, Moschini M, Mathieu R, Abufaraj M, D'Andrea D, Compérat E, Haydter M, Egawa S, Nasu Y, Shariat SF, European Association of Urology-Young Academic Urologists Urothelial Carcinoma Working Group (EAU-YAU). Prognostic value of the systemic immune-inflammation index in non-muscle invasive bladder carcinoma. *World J Urol* 2021 ; 39(12) : 4355-61.
- 16) Miura N, Mori K, Laukhtina E, Schuettfort VM, Abufaraj M, Teoh JYC, Luzzago S, Stolzenbach F, Deuker M, Karakiewicz PI, Briganti A, Enikeev DV, Rouprêt M, Margulis V, Chlosta P, Nyirady P, Babjuk M, Egawa S, Saika T, Shariat SF. Prognostic value of the preoperative albumin-globulin ratio in patients with upper urinary tract urothelial carcinoma treated with radical nephroureterectomy : results from a large multicenter international collaboration. *Jpn J Clin Oncol* 2021 ; 51(7) : 1149-57.
- 17) Mori K, Resch I, Miura N, Laukhtina E, Schuettfort VM, Pradere B, Katayama S, D'Andrea D, Kardoust Parizi M, Abufaraj M, Fukuokaya W, Collà Ruvolo C, Luzzago S, Knipper S, Palumbo C, Karakiewicz PI, Briganti A, Enikeev DV, Rouprêt M, Margulis V, Egawa S, Shariat SF. Prognostic Role of systemic immune-inflammation index in upper tract urothelial carcinoma treated with nephroureterectomy : results from a large multicenter international collaboration. *Cancer Immunol Immunother* 2021 ; 70(9) : 2641-50.
- 18) Mori K, Sharma V, Comperat EM, Sato S, Laukhtina E, Schuettfort VM, Pradere B, Sari Motlagh R, Mostafaei H, Quhal F, Kardoust Parizi M, Abufaraj M, Karakiewicz PI, Egawa S, Tilki D, Boorjian SA, Shariat SF. Prognostic impact of different Gleason patterns on Biopsy within grade group 4 prostate cancer. *Ann Surg Oncol* 2021 ; 28(13) : 9179-87.
- 19) Mori K, Sasaki H, Tsutsumi Y, Sato S, Takiguchi Y, Saito S, Nishi E, Ishii G, Yamamoto T, Koike Y, Miki J, Shimomura T, Kimura T, Miki K, Shariat SF, Takahashi H, Aoki M, Egawa S. Tri-modal therapy with high-dose-rate brachytherapy and hypo-fractionated external beam radiation combined with long-term androgen deprivation for unfavorable prostate cancer. *Strahlenther Onkol* 2021 ; 197(11) : 976-85.
- 20) Mori K, Abufaraj M, Mostafaei H, Quhal F, Fajkovic H, Remzi M, Karakiewicz PI, Egawa S, Schmidinger M, Shariat SF, Gust KM. The predictive value of programmed death ligand 1 in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with immune-checkpoint inhibitors : a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 2021 ; 79(6) : 783-92.
- 21) Mori K, Pradere B, Quhal F, Katayama S, Mostafaei H, Laukhtina E, Schuettfort VM, D'Andrea D, Egawa S, Bensalah K, Schmidinger M, Powles T, Shariat SF. Differences in oncological and toxicity outcomes between programmed cell death-1 and programmed cell death ligand-1 inhibitors in metastatic renal cell carcinoma : a systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev* 2021 ; 99 : 102242.
- 22) Mori K, Pradere B, Moschini M, Mostafaei H, Laukhtina E, Schuettfort VM, Sari Motlagh R, Soria F,

- Teoh JYC, Egawa S, Powles T, Shariat SF, European Association of Urology-Young Academic Urologists Urothelial Carcinoma Working Group (EAU-YAU). First-line immune-checkpoint inhibitor combination therapy for chemotherapy-eligible patients with metastatic urothelial carcinoma: a systematic review and metaanalysis. *Eur J Cancer* 2021; 151: 35-48.
- 23) Mori K, Mostafaei H, Miura N, Karakiewicz PI, Luzzago S, Schmidinger M, Bruchbacher A, Pradere B, Egawa S, Shariat SF. Systemic therapy for metastatic renal cell carcinoma in the first-line setting: a systematic review and network meta-analysis. *Cancer Immunol Immunother* 2021; 70(2): 265-73.
- 24) Mori K, Miura N, Comperat E, Nikles S, Pang KH, Misrai V, Gomez Rivas J, Papalia R, Shariat SF, Esperto F, Pradere B. A systematic review and meta-analysis of prognostic impact of different Gleason patterns in ISUP grade group 4. *Minerva Urol Nephrol* 2021; 73(1): 42-9.
- 25) Mori K, Schmidinger M, Quhal F, Egawa S, Shariat SF, Grünwald V. What is next in second- and later-line treatment of metastatic renal cell carcinoma? review of recent literature. *Curr Opin Urol* 2021; 31(3): 276-84.
- 26) Quhal F, Mori K, Bruchbacher A, Resch I, Mostafaei H, Pradere B, Schuettfort VM, Laukhtina E, Egawa S, Fajkovic H, Remzi M, Shariat SF, Schmidinger M. First-line immunotherapy-based combinations for metastatic renal cell carcinoma: a systematic review and network meta-analysis. *Eur Urol Oncol* 2021; 4(5): 755-65.
- 27) Quhal F, Mori K, Remzi M, Fajkovic H, Shariat SF, Schmidinger M. Adverse events of systemic immune-based combination therapies in the first-line treatment of patients with metastatic renal cell carcinoma: systematic review and network meta-analysis. *Curr Opin Urol* 2021; 31(4): 332-9.
- 28) Urabe F, Kalyani Patil, Grant A. Ramm, Ochiya T, Sockmadji C. Extracellular vesicles in the development of organ-specific metastasis. *J Extracell Vesicles* 2021; 10(9): e12125.
- 29) Urabe F, Kimura T, Ito K, Yamamoto Y, Tsuzuki S, Miki J, Ochiya T, Egawa S. Urinary extracellular vesicles: a rising star in bladder cancer management. *Transl Androl Urol* 2021; 10(4): 1878-89.
- 30) Urabe F, Kimura S, Iwatani K, Takahashi K, Ito K, Tashiro K, Tsuzuki S, Miki J, Kimura T, Furuta N, Egawa S. Risk factors for perioperative hemodynamic instability in pheochromocytoma: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Med* 2021; 10(19): 4531.
- 31) Urabe F, Kimura S, Iwatani K, Yasue K, Koike Y, Tashiro K, Tsuzuki S, Sasaki H, Kimura T, Egawa S. The impact of ABO blood type on developing venous thromboembolism in cancer patients: systematic review and meta-analysis. *J Clin Med* 2021; 10(16): 3692.
- 32) Urabe F, Kimura S, Yasue K, Yanagisawa T, Tsuzuki S, Kimura T, Miki J, Egawa S. Performance of indocyanine green fluorescence for detecting lymph node metastasis in prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Clin Genitourin Cancer* 2021; 19(5): 466.e1-9.
- 33) Urabe F, Kimura S, Yamamoto S, Tashiro K, Kimura T, Egawa S. Impact of family history on oncological outcomes in primary therapy for localized prostate cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2021; 24(3): 638-46.
- 34) Urabe F, Kimura S, Tashiro K, Kido M, Sasaki H, Aoki M, Kimura T, Miki K, Egawa S. Prognostic value of PSA bounce in prostate cancer following definitive radiation therapy: a systematic review and meta-analysis. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2021; 24(4): 976-85.
- 35) Fukuokaya W, Kimura T, Yanagisawa T, Kimura S, Tsuzuki S, Koike Y, Iwamoto Y, Enei Y, Tanaka M, Urabe F, Onuma H, Honda M, Miki J, Oyama Y, Abe H, Egawa S. Impact of dose-effect in smoking on the effectiveness of pembrolizumab in patients with metastatic urothelial carcinoma. *Target Oncol* 2021; 16(2): 189-96.
- 36) Enei Y, Urabe F, Miki J, Iwatani K, Hisakane A, Yasue K, Yanagisawa T, Kimura T, Egawa S. Clear identification of the rare solitary external iliac lymph node metastasis of testicular cancer by using indocyanine green fluorescence guidance. *IJU Case Rep* 2021; 4(3): 163-6.
- 37) Koike Y, Urabe F, Iwatani K, Nukariya Y, Tanaka M, Tashiro K, Kimura T, Tsuzuki S, Egawa S. Knotted ureteral single-J stent in a patient with ureterocutaneostomy. *IJU Case Rep* 2021; 4(6): 382-5.
- 38) 古田 昭, 丸山智子, 川上恵美, 小林雅代, 鈴木康之. 脊髄障害に起因する難治性排便障害に対するペリスティーン®を用いた経肛門の洗腸療法の使用成績. 日排尿機能会誌 2021; 31(2): 393-8.
- 39) 古田 昭, 小池祐介, 五十嵐太郎, 鈴木康之, 瀬川晋. 男性重症腹圧性尿失禁に対する人工尿道括約筋の

長期使用成績. 泌外 2021 ; 34(10) : 1178-82.

- 40) 古田 昭, 鈴木康之, 五十嵐太郎, 小池祐介, 颯川 晋. 男性の夜間多尿による夜間頻尿に対する低用量テスモプレシンの効果と血清ナトリウム値の検討. 泌外 2021 ; 34(11) : 1260-5.
- 41) 木村高弘. 【進化する去勢抵抗性前立腺がんの診断と治療の最新知見】mCRPCのホルモン療法 Upfront ARAT 治療導入による治療戦略の変化を考察する. 泌外 2021 ; 34(8) : 939-44.
- 42) 山崎泰佐, 木村高弘, 栢野想太郎, 倉内崇至, 伊藤景紀, 安江圭史, 大沼 源, 柳澤孝文, 村上雅哉, 山田裕紀, 颯川 晋. 腎癌脳転移に対する局所療法の有効性に関する検討. 泌紀 2021 ; 67(12) : 521-4.
- 43) 高見澤重彰, 斑目 旬, 小林徳朗, 倉内崇至, 前田重孝, 中條 洋, 松原伸晃, 木村高弘, 颯川 晋. 前立腺神経内分泌癌の1例. 泌紀 2021 ; 67(10) : 465-9.

## II. 総説

- 1) 鈴木康之, 古田 昭, 第三部 : 排泄リハビリテーション 排泄障害の種類と特徴 A. 排尿障害 2. 排尿機能障害 (下部尿路機能障害) と下部尿路症状. 後藤百万, 本間之夫, 前田耕太郎, 味村俊樹編. 排泄リハビリテーション : 理論と臨床. 改訂第2版. 東京 : 中山書店, 2022. p.74-5.
- 2) 古田 昭, 五十嵐太郎, 鈴木康之. 【Female Urology の蘊奥 - 積み重ねられた知恵と技術の活かし方】間質性膀胱炎と膀胱痛症候群 間質性膀胱炎と膀胱痛症候群の治療法の違い. 臨泌 2022 ; 76(3) : 200-4.
- 3) Yanagisawa T, Mori K, Katayama S, Mostafaei H, Quhal F, Laukhtina E, Rajwa P, Motlagh RS, Aydh A, König F, Grossmann NC, Pradere B, Miki J, Kimura T, Egawa S, Shariat SF. Pretreatment clinical and hematologic prognostic factors of metastatic urothelial carcinoma treated with pembrolizumab : a systematic review and meta-analysis. Int J Clin Oncol 2022 ; 27(1) : 59-71.

## III. 症例報告

- 1) 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 2021 ; 74(5) : 331-5.

## IV. 著書

- 1) 鈴木康之. Part 1 : 排泄の基礎 2. 排泄の病態・生理, 症状 1) 排尿機能障害 排尿機能障害の病態・生理. 日本創傷・オストミー・失禁管理学会編. 排泄ケアガイドブック. 新版. 東京 : 照林社, 2021. p.7-13.
- 2) 鈴木康之. Part 1 : 排泄の基礎 2. 排泄の病態・

生理, 症状 1) 排尿機能障害 排尿機能障害の症状 (下部尿路症状 : LUTS). 日本創傷・オストミー・失禁管理学会編. 排泄ケアガイドブック. 新版. 東京 : 照林社, 2021. p.14-7.

- 3) 鈴木康之. Part 2 : 排尿機能障害へのアプローチ 1. アセスメントとそのポイント 3) 排尿機能検査. 日本創傷・オストミー・失禁管理学会編. 排泄ケアガイドブック. 新版. 東京 : 照林社, 2021. p.132-47.

## V. 研究費

- 1) 古田 昭. 膀胱内細菌叢を標的としたハンナ型間質性膀胱炎の尿中診断キットの開発. 科学省研究費助成事業・基盤研究 (C). 2021~2023年度.
- 2) 木村高弘. 日本人前立腺癌における新規融合遺伝子の探索と機能解析. 科学省研究費助成事業・基盤研究 (C). 2021~2023年度.
- 3) 本田真理子. 精巣腫瘍における血中循環腫瘍細胞の検出に関する検討. 科学省科学研究費助成事業・若手研究. 2018~2021年度.
- 4) 田代康次郎. 前立腺癌における Circular PVTI の発現および病理学的相関性の検討. 東京慈恵会医科大学研究奨励費. 2021年度.
- 5) 占部文彦. がん細胞由来エクソソームに着目した骨転移進展メカニズムの解明とバイオマーカー探索. 科学省研究費助成事業・若手研究. 2021~2022年度.
- 6) 占部文彦. シングルセル RNA sequence 解析を用いた間質性膀胱炎の病態解明と新規バイオマーカー. かなえ医薬振興財団第50回研究助成金. 2021年度.
- 7) 占部文彦. シングルセル発現解析によるハンナ型間質性膀胱炎の病態解析. 武田科学振興財団医学系研究助成. 2021年度.
- 8) 占部文彦. 免疫チェックポイント阻害薬におけるエクソソームを利用した新規コンビオ診断薬の開発. 第30回日本泌尿器科学会研究助成金. 2021年度.
- 9) 福岡屋航. 新規 AR シグナル経路制御因子 JMJD1C の前立腺癌における機能解析と臨床応用. 科学省研究費助成事業・若手研究. 2020~2023年度.

## VII. 賞

- 1) Urabe F. AUA 2021 Early Career Investigators Showcase, First Place. American Urological Association. Circulating microRNAs : next-generation urological cancer detection. 2021 Oct.
- 2) 占部文彦. 伊達会賞. 東京慈恵会医科大学. miR-26a regulates extracellular vesicle secretion from prostate cancer cells via targeting SHC4, PFDN4, and CHORDC1. 2021年11月.
- 3) 森啓一郎. 第19回日本臨床腫瘍学会学術集会奨励賞. 日本臨床腫瘍学会. Prognostic role of vascular endo-

thelial growth factor and vascular cell adhesion molecule-1 in bladder carcinoma. 2022年2月.

## VIII. その他

- 1) Egawa S, Urabe F. Clinical application of circulating microRNA in urological malignancies. 19th Association of Academic European Urologists Meeting (AAEU). Marseille, Dec.
- 2) 鈴木康之. (シンポジウム 38: 神経因性膀胱の尿路管理: 合言葉は“尿路合併症防止と QOL 向上”!) 令和における高齢神経因性膀胱患者の排尿管理の展望—脳卒中患者への排尿ケアチーム介入の成果—. 第 109 回日本泌尿器科学会総会. 横浜, 12 月.
- 3) 三木健太. (シンポジウム 1: 低リスク前立腺癌には手術? いや監視療法? 徹底討論: Pros and Cons) 低リスク前立腺がんに対する凍結療法の Pros and Cons. 第 109 回日本泌尿器科学会総会. 横浜, 12 月.
- 4) Furuta A, Kuroda Y, Igarashi T, Kimura T, Suzuki Y, Egawa S, Dezawa M, Yoshimura N. Effects of locally administered human Muse cells on bladder inflammation, overactivity and nociception in a chemically induced interstitial cystitis-like rat model. 51st ICS (International Continence Society) Annual Meeting (ICS 2021 Online). Online, Oct.
- 5) 木村高弘, 福岡屋 航, 占部文彦, 森啓一郎, 柳澤孝文, 田代康次郎, 都筑俊介, 佐々木裕, 三木 淳, 下村達也, 山田裕紀, 三木健太, 颯川 晋. 非転移性去勢抵抗性前立腺癌に対するエンザルタミドおよびアパルタミドの効果および安全性の検討. 第 109 回日本泌尿器科学会総会. 横浜, 12 月.
- 6) 木村高弘. (サテライトセミナー 5: 進行性前立腺癌の薬物治療戦略~化学療法は最終手段なのか? ~) mCRPC 治療における化学療法の安全かつ効果的な使い方. 第 109 回日本泌尿器科学会総会. 横浜, 12 月.
- 7) 木村高弘. (シンポジウム 29: mCRPC 治療の必要性とそのアンメットニーズを考える) nmCRPC 治療の意義. 第 109 回日本泌尿器科学会総会. 横浜, 12 月.
- 8) 三木 淳, 木村章嗣, 大林広輝, 相川浩一, 松川明弘, 鰐坂志乃, 小池侑平, 西江里子, 橋本正毅, 成田ちさと. (シンポジウム 1: 前立腺癌におけるそもそもとまとう) 前立腺癌における骨盤内リンパ節郭清手技の実際, 本当に必要なリンパ節郭清とは? 第 73 回西日本泌尿器科学会総会. 宮崎, 11 月. (ハイブリッド開催)
- 9) Igarashi T, Pascal E P, Saito T, Wang Z, Furuta A, Suzuki Y, Egawa S, Yoshimura N. Effects of oral administration of no selective Trk inhibitor on bladder function and prostatic inflammation in a mouse model of conditional Cdh1 knockout in the prostate epithelial lumen. 51st ICS (International Continence Society) Annual Meeting (ICS 2021 Online). Online, Oct.
- 10) Mori K, Sharma V, Comperat EM, Laukhtina E, Schuetfort VM, Pradere B, Quhal F, Motlagh RS, Mostafaei H, Katayama S, Egawa S, Tilki D, Boorjian SA, Shariat SF. Prognostic impact of different Gleason patterns within grade group 4 prostate cancer in radical prostatectomy specimens. 36th Annual EAU (European Association of Urology) Congress (EAU21). Virtual, July.



## 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 (心と体の元氣プラザに出席中)
准教授	和田 誠司	周産期 (国立成育医療研究センターに出席中)
准教授	田部 宏	婦人科腫瘍学 (国立がん研究センター東病院に出席中)
講師	柳田 聡	婦人科腫瘍学 (東京国際大塚病院に出席中)
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出席中)
講師	竹中 将貴	婦人科腫瘍学
講師	中田 裕信	婦人科腫瘍学 (医療法人社団康心会康心会汐見台病院に出席中)
講師	西井 寛	婦人科腫瘍学 (医療法人社団保健会谷津保健病院に出席中)
講師	高橋 幸男	婦人科腫瘍学 (日本赤十字社深谷赤十字病院に出席中)
講師	山内 茂人	婦人科腫瘍学 (医療法人愛仁会太田総合病院に出席中)
講師	長尾 充	婦人科腫瘍学 (町田市民病院に出席中)
講師	高梨 裕子	婦人科腫瘍学 (茅ヶ崎市立病院に出席中)
講師	茂木 真	婦人科腫瘍学 (厚木市立病院に出席中)
講師	梅原 永能	周産期 (国立成育医療研究センターに出席中)
講師	永田 知映	周産期 (国立成育医療研究センターに出席中)

## 教育・研究概要

## I. 婦人科腫瘍学

## 1. 卵巣明細胞癌の腫瘍内不均一性に着目した真の治療標的遺伝子異常の同定

卵巣明細胞癌は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. 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。再発時の 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. 周産期母子医学

## 1. 血中 soluble PD-L1 (sPD-L1) 等レベルの多寡が妊娠高血圧症候群及び妊娠合併症を予測し得るかを明らかにするための研究

sPD-L1 が妊娠高血圧症候群の予測因子となるかを調べるために前向きコホート研究を実施している。胎盤形成時に母体へ浸潤する extravillous trophoblast (EVT) には PD-L1 が発現しており、母体の免疫細胞の PD-1 と結合することにより免疫寛容を誘導する。妊娠高血圧症候群では EVT の浸潤不足により PD-L1 の発現量が減少すると予想される。PD-L1 は血中に sPD-L1 として存在しており、妊娠高血圧症候群で妊娠早期から sPD-L1 の減少が見られれば、sPD-L1 は新たな疾患予測因子になる。sPD-L1 と早産などの妊娠合併症発症との関連も報告がないため、それらについても解析する。

## 2. 双胎間輸血症候群における胎盤内 ferroptosis がきたす胎児への影響

双胎間輸血症候群に対して胎児治療が行われるようになり生存率は格段に向上した。しかし約 25% の症例で胎児死亡をきたす。胎児死亡の原因が不明であるため、予防や治療が困難である。この胎児死亡の原因を解明するために、我々は ferroptosis に着目した。我々は胎児治療によって血流が改善することで、虚血再灌流障害が起り ferroptosis が誘導され胎児死亡を来していると推測している。これを検討するための胎盤の解析を行なっている。

### 3. ダウン症候群 (Down Syndrome: DS) 胎児の神経機能改善のための出生前治療法の開発を目的としたダウン症候群の胎盤特異的発達の生物学的メカニズムの解明

DSは精神発達不全の最も多い原因であり、55歳までのアルツハイマー病発症率も極めて高いが、DSの認知機能や早期老化を予防・改善する治療法はない。胎盤が脳を含めた胎児臓器の発達と関連しており、胎盤研究はDSの脳発達を改善する手がかりとなる。本研究では、遺伝学的背景の異なる複数のDSモデルマウス胎盤に関して、遺伝子発現プロファイルで共通して調節異常を来す遺伝子・パスウェイに注目した上で、DS胎盤の特異的表現型及びその原因を評価する。そしてマウス実験で得た知見を絨毛細胞分化系評価のためのヒト細胞モデルで再評価する。本研究はDS胎盤の発達及び機能を改善する新規治療法の生物学的標的を示す。

### 4. 産科研究バイオモデルとしての胎盤オルガノイドの構築とそれを用いた妊娠高血圧症候群(HDP)の病態解明

HDPは母児共に重大な合併症を起こしうる妊娠合併症の一つである。その病態は複雑で未だ確立された予防法・治療法がない。HDP病態解明のために必要なバイオモデルが不足している現状を打開するため、iPS細胞から胎盤オルガノイドを作製し、産科研究バイオモデルを構築することを大きな目標としている。この胎盤オルガノイドを用いて、近年注目されている鉄依存性の細胞死であるferroptosisに着目し、妊娠とferroptosisの関連を探ることでHDPの病態解明を行いたい。

### 5. 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。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た。実臨床への応用を目標に、医師主導治験に向けた前方視レジストリ構築を目標とした多施設共同研究を計画し、日本周産期・新生児学会臨床研究Awardを受賞した。研究継続中である。

### 6. 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継続している。

### 7. 低ホスファターゼ症(Hypophosphatasia: HPP)に対する新規遺伝子治療の開発

HPPはAlkaline Phosphatase, Liver (ALPL) 遺伝子変異によりTissue non-specific alkaline phosphatase (TNAP) 活性の低下を生じ、全身骨の低石灰化、四肢短縮、頭蓋骨縫合早期癒合症などを引き起こす先天疾患である。2012年に出生後のTNAP酵素補充による治療法が報告されたが、出生前の投与ができないこと、1週間に3回または6回の皮下投与を行いかつ一生の投与を要するため、患者への侵襲度が高いことが問題となっている。

今回HPPモデルマウスを用い、TNAP分泌の高いEmbryonic Stem (ES) 細胞由来間葉系幹細胞を作製し、同細胞を胎児へ子宮内移植することで自律的な酵素分泌と骨病変の改善を行う。

## Ⅲ. 生殖内分泌学分野

### 1. スマートフォンアプリは不妊治療リテラシーを向上させる

本邦における生殖年齢の人々は、不妊治療に関する情報の理解や意思決定の困難さに関してアンメットニーズを抱えている。我々はランダム化比較試験を実施し、スマートフォンアプリを用いた不妊治療に関する情報提供が、不妊治療リテラシー向上に寄与することを明らかにした。

### 2. ethanolが卵胞発育と卵巣からのホルモン分泌に与える影響の検討

乳がんのような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。

- ・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ethanol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。

- ・ Androstenedione 存在下で、培養液中に分泌される estradiol 濃度計測を行う。
- ・ 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。

### 〔点検・評価・改善〕

産婦人科では婦人科腫瘍学、周産期母子医学、生殖内分泌学分野を主な研究対象としている。婦人科腫瘍学の分野では主に卵巣癌を対象とした分子生物学的解析などが幅広く行われている。周産期母子医学では、胎児診断や胎児治療を中心とした研究をはじめ、周産期遺伝に関する研究、また習慣性流産に関する病態を詳しく解析している。生殖内分泌学の分野では、がん生殖医療における基礎研究や臨床統計学的研究を行っている。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) [Takenaka M](#), [Kamii M](#), [Iida Y](#), [Yanaihara N](#), [Suzuki J](#), [Takahashi K](#), [Yanagida S](#), [Saito M](#), [Takano H](#), [Yamada K](#), [Okamoto A](#). Re-thinking the prognostic significance of positive peritoneal cytology in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2021; 161(1): 135-42.
- 2) [Kasahara Y](#), [Hashimoto T](#), [Yokomizo R](#), [Takeshige Y](#), [Yoshinaga K](#), [Toya M](#), [Igarashi H](#), [Kishi H](#), [Kyono K](#). Evaluation of pregnancy outcomes of vitrified-warmed blastocyst transfer before and after endometrial receptivity analysis in identical patients with recurrent implantation failure. *Fertility & Reproduction* 2021; 3(2): 35-41.
- 3) [Ito N](#), [Tsukamoto K](#), [Taniguchi K](#), [Takahashi K](#), [Okamoto A](#), [Aoki H](#), [Otera-Takahashi Y](#), [Kitagawa M](#), [Ogata-Kawata H](#), [Morita H](#), [Hata K](#), [Nakabayashi K](#). Isolation and characterization of fetal nucleated red blood cells from maternal blood as a target for single cell sequencing-based non-invasive genetic testing. *Reprod Med Biol* 2021; 20(3): 352-60.
- 4) [Yokosu K](#), [Tanabe H](#), [Nomura S](#), [Ozone H](#), [Saito M](#), [Takano H](#), [Okamoto A](#). Total peritoneal peritonectomy in primary debulking surgery for advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol Rep* 2021; 37: 100805.
- 5) [Tanuma-Takahashi A](#), [Inoue M](#), [Kajiwaru K](#), [Takagi R](#), [Yamaguchi A](#), [Samura O](#), [Akutsu H](#), [Sago H](#), [Kiyono T](#), [Okamoto A](#), [Umezawa A](#). Restoration of keratinocytic phenotypes in autonomous trisomy-rescued cells. *Stem Cell Res Ther* 2021; 12(1): 476.
- 6) [Hori A](#), [Ogata-Kawata H](#), [Sasaki A](#), [Takahashi K](#), [Taniguchi K](#), [Migita O](#), [Kawashima A](#), [Okamoto A](#), [Sekizawa A](#), [Sago H](#), [Takada F](#), [Nakabayashi K](#), [Hata K](#). Improved library preparation protocols for amplicon sequencing-based noninvasive fetal genotyping for RHD-positive D antigen-negative alleles. *BMC Res Notes* 2021; 14(1): 380.
- 7) [Hosoya S](#), [Kasahara Y](#), [Komazaki H](#), [Kishi H](#), [Takano H](#), [Okamoto A](#). A rare case of heterotopic pregnancy after a single embryo transfer: a case report and literature review. *J Obstet Gynaecol Res* 2021; 47(10): 3707-11.
- 8) [Noguchi D](#), [Seki T](#), [Kubonoya Y](#), [Komazaki H](#), [Ozone H](#), [Yanaihara N](#), [Takano H](#), [Okamoto A](#). A case of relapsing aseptic meningitis under excellent tumor response to pembrolizumab in microsatellite instability-high recurrent endometrial cancer. *Gynecol Oncol Rep* 2021; 38: 100885.
- 9) [Odajima S](#), [Ueda K](#), [Hosoya S](#), [Tomita K](#), [Kato S](#), [Shoburu Y](#), [Kawabata A](#), [Iida Y](#), [Yanaihara N](#), [Okamoto A](#). Clinical availability of tumour biopsy using diagnostic laparoscopy for advanced ovarian cancer. *In Vivo* 2021; 35(6): 3325-31.
- 10) [Yokomizo R](#), [Nakamura A](#), [Sato M](#), [Nasu R](#), [Hine M](#), [Urayama KY](#), [Kishi H](#), [Sago H](#), [Okamoto A](#), [Umezawa A](#). Smartphone application improves fertility treatment-related literacy in a large-scale virtual randomized controlled trial in Japan. *NPJ Digit Med* 2021; 4(1): 163.
- 11) [Hosoya S](#), [Ueda K](#), [Odajima S](#), [Ogawa K](#), [Komazaki H](#), [Seki T](#), [Takenaka M](#), [Saito M](#), [Tanabe H](#), [Yamada K](#), [Takano H](#), [Iida Y](#), [Yanaihara N](#), [Okamoto A](#). Scoring systems of peritoneal dissemination for the prediction of operative completeness in advanced ovarian cancer. *Anticancer Res* 2022; 42(1): 115-24.
- 12) [Konishi A](#), [Samura O](#), [Muromoto J](#), [Okamoto Y](#), [Takahashi H](#), [Kasai Y](#), [Ichikawa M](#), [Yamada N](#), [Kato N](#), [Sato H](#), [Hamada H](#), [Nakanami N](#), [Machi M](#), [Ichizuka K](#), [Sunami R](#), [Tanaka T](#), [Yonetani N](#), [Kamei Y](#), [Nagamatsu T](#), [Matsumoto M](#), [Tairaku S](#), [Fujiwara A](#),

- Nakamura H, Harada T, Watanabe T, Sasaki S, Kawaguchi S, Minami S, Ogawa M, Miura K, Suzumori N, Kojima J, Kotani T, Sasaki R, Baba T, Toyofuku A, Endo M, Takeshita N, Taketani T, Sase M, Matsubara K, Hayata K, Hamada Y, Egawa M, Kakinuma T, Matsushima S, Kitagawa M, Shiga T, Kurashina R, Hamada H, Takagi H, Kondo A, Miharu N, Yamashita M, Horiya M, Morimoto K, Takahashi K, Okamoto A, Sekizawa A, Sago H. Prevalence of common aneuploidy in twin pregnancies. *J Hum Genet* 2022; 67(5): 261-5. Epub 2022 Jan 1.
- 13) Takahashi K, Sato T, Kamide T, Hoshina T, Kanuka H, Kumazawa K, Tanabe Y, Samura O, Okamoto A. Perinatal management of a pregnant woman with COVID-19: a case report from Japan. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2022; 61(2): 378-81.
- 14) Sato T, Kusuhara A, Kasahara Y, Haino T, Kishi H, Okamoto A. Follicular development during hormone replacement therapy in patients with premature ovarian insufficiency. *Reprod Med Biol* 2021; 20(2): 234-40.
- 15) 津田明奈, 松野香苗, 上田 和, 永江世佳, 秋山由佳, 廣瀬 宗, 中島恵子, 川畑絢子, 鈴木二郎, 關壽之, 森川あすか, 柳田 聡, 岡本愛光. 子宮頸がん術後外科的閉経患者に対するホルモン補充療法の検討. *日女性医学会誌* 2022; 29(2): 251-8.
- 16) 駒崎裕美, 下舞和貴子, 富田圭祐, 平山佳奈, 田中昌哉, 横須幸太, 宇田川治彦, 丸田剛徳, 關壽之, 堀谷まどか, 小曾根浩一, 田部 宏, 高野浩邦. 術前に卵巣・卵管・腹膜癌と診断され診断的腹腔鏡下手術を施行した10症例の後方視的検討. *千葉産婦医会誌* 2021; 15(1): 1-5.
- 17) 泉 明延, 神尾真樹, 川原裕史, 小林裕明. 子宮体癌に対する腫瘍マーカーHE4の有用性の検討. *鹿児島産婦会誌* 2022; 30: 21-6.
- 18) 鈴木瑛太郎, 上田 和, 大西純貴, 加藤さや子, 正古悠一, 堀川真吾, 小田嶋俊, 山内貴志人, 齋藤元章, 岡本愛光. 腹腔鏡手術における第1トロカー挿入法に関する検討. *日産婦内視鏡会誌* 2021; 37(1): 44-8.
- 3) 井上桃子, 和田誠司, 左合治彦. 【胎児モニタリング with Corona】胎児血流ドプラ. *産と婦* 2021; 88(5): 591-5.
- 4) 高橋 健, 高橋由佳, 北川道弘. 【ガイドラインの狭間で－ガイドラインには対応が示されていない症例にどう対応するか?】分娩編 吸引分娩. *周産期医* 2021; 51(6): 917-21.
- 5) 井上桃子, 野中雄一郎, 小林正久, 佐村 修. 【胎児超音波診断を活かす－産科医と新生児科医からの情報提供－】頭頸部疾患 脊髄髄膜瘤. *周産期医* 2021; 51(9): 1257-61.
- 6) 山本瑠伊, 出井太郎, 福島蒼太, 加藤さや子, 堀川真吾, 大久保美紀, 島形晶子, 嘉屋隆介, 森本恵爾, 飯倉絵理, 田知本里恵, 山田恭輔. ARTにより早期に妊娠が成立した低AMHを伴う重症子宮内膜症の1例. *東京産婦会誌* 2021; 70(4): 689-93.

### Ⅲ. 症例報告

- 1) 奥村侑子, 高橋 健, 佐藤真梨子, 永江世佳, 近藤息吹, 小西晶子, 伊藤由紀, 吉田純, 上出泰山, 佐村修, 岡本愛光. 妊娠初期に広範な下肢深部静脈血栓症を発症したMay-Thurner syndromeの1例. *東京産婦会誌* 2021; 70(4): 700-5.
- 2) 正古悠一, 永吉陽子, 齊藤英子, 上田 和, 菊地 亮, 三宅美佐代, 相田真介. 転移性外陰腫瘍を認めた口腔癌の1例. *東京産婦会誌* 2021; 70(4): 662-6.
- 3) 永吉陽子, 齊藤英子, 上田 和, 相田真介, 三宅美佐代. 子宮内膜ポリープ内の漿液性癌と子宮漿膜への乳癌子宮転移を同時に診断し得た1例. *東京産婦会誌* 2021; 70(2): 185-91.
- 4) 正古悠一, 上田 和, 牧島 玲, 小田嶋俊, 永吉陽子, 川畑絢子, 清川貴子, 岡本愛光. 腹腔鏡下子宮体癌根治術時に診断した高分化乳頭状中皮腫の1例. *日産婦内視鏡会誌* 2021; 37(2): 88-92.
- 5) 佐藤ちひろ, 西井 寛, 下舞和貴子, 黒田高史, 酒井直之, 横山哲也, 岡本愛光. 巨大子宮筋腫に対する腹式単純子宮全摘出術後にPRES (Posterior reversible encephalopathy syndrome) を発症した1例. *千葉産婦医会誌* 2022; 15(2): 161-6.

### Ⅳ. 著書

- Ⅱ. 総説
- 1) Iida Y, Okamoto A, Hollis RL, Gourley C, Herrington CS. Clear cell carcinoma of the ovary: a clinical and molecular perspective. *Int J Gynecol Cancer* 2021; 31(4): 605-16.
- 2) Takahashi K, Takenaka M, Okamoto A, Bowtell DDL, Kohno T. Treatment strategies for ARID1A-deficient Ovarian clear cell carcinoma. *Cancers (Basel)* 2021; 13(8): 1769.
- 1) 岸 裕司. 第1部: 総論 9. 不育症の診断と治療. 関沢明彦, 佐村 修, 中岡義晴編著. 生殖医療遺伝カウンセリングマニュアル. 東京: 中外医薬社, 2021. p.48-52.
- 2) 矢内原臨. 第21章: 産婦人科疾患 異常子宮出血と閉経後出血. 福井次矢, 高木 誠, 小室一成総編集. 今日の治療指針: 私はこう治療している. 2022年版. 東京: 医学書院, 2022. p.1350-1.



## V. 研究費

- 1) 田沼有希子. 羊水由来 iPS 細胞を用いた体表欠損の治療法の開発－脊髄髄膜瘤・腹壁破裂への応用－. 科学研究費助成事業・若手事業. 2019～2021 年度.
- 2) 横溝 陵. 子宮内膜の再生医療. 科学研究費助成事業・特別研究員奨励費. 2020～2021 年度.
- 3) 横溝 陵. 月経血を用いた子宮内膜再生による新規不妊治療戦略の確立. テルモ生命科学振興財団研究開発助成. 2020～2022 年度.
- 4) 横溝 陵. 卵巣明細胞癌の遺伝子変異を病理スライドから予測可能な machine learning classifier の開発による precision medicine の探求. 神澤医学研究振興財団研究助成金. 2021 年度.
- 5) 松岡知奈. 産科研究バイオモデルとしての胎盤オルガノイドの構築. 科学研究費助成事業・基盤研究(C). 2022～2024 年度.
- 6) 森川あすか. 卵巣癌および卵巣癌における相同組換え修復異常と細菌叢の関連の解明. 科学研究費助成事業・若手研究. 2021～2024 年度.
- 7) 井上桃子. 羊水由来 iPS 細胞を用いた新しい胎児治療モデルの創成. 科学研究費助成事業・若手研究. 2021～2023 年度.

## VII. 賞

- 1) 横溝 陵. 第 3 回 SMF 論文表彰事業・優秀賞. 杉山記念財団. Endometrial regeneration with endometrial epithelium: homologous orchestration with endometrial stroma as a feeder. 2021 年 11 月.
- 2) 横溝 陵. 第 52 回リバネス研究費池田理化再生医療研究奨励賞 (第 8 回池田理化賞)・本賞. 池田理化/リバネス. 月経血を活用した子宮内膜再生による新規生殖医療の開発を目指した前臨床研究. 2021 年 12 月.

## VIII. その他

- 1) 矢内原臨. (専攻医教育プログラム 4: 婦人科腫瘍) 悪性卵巣腫瘍の疫学・診断・治療 (卵管・腹膜の悪性腫瘍を含む). 第 73 回日本産科婦人科学会学術講演会. 新潟, 4 月. (ハイブリッド開催)
- 2) 小田嶋俊, 上田 和, 細谷聡史, 加藤さや子, 正古悠一, 川畑絢子, 鈴木二郎, 竹中将貴, 飯田泰志, 矢内原臨, 岡本愛光. 進行卵巣癌に対する診断的腹腔鏡手術の後方視的検討. 第 9 回東京低侵襲婦人科手術研究会. Web 開催. 4 月.
- 3) Takahashi K, Miura M, Kusakabe K, Ejima R, Sato M, Nagae S, Kondo I, Konishi A, Ito Y, Kamide T, Samura O, Okamoto A. Perinatal management of a pregnant woman with COVID-19: A case report from Japan. 第 73 回日本産科婦人科学会学術講演会. 新潟, 4 月. (ハイブリッド開催)

- 4) 矢内原臨. (HBOC 卵巣癌診療の動向－新しいステージを見据えて) BRCA 遺伝子病的バリエーションを有する卵巣癌患者に対する診療の現状と展望. 第 1 回 JHBOC (日本遺伝性乳癌卵巣癌総合診療制度機構) 学術集会. オンライン開催. 5 月.
- 5) 上田 和, 小田嶋俊, 正古悠一, 永吉陽子, 川畑絢子, 鈴木二郎, 竹中将貴, 岩本雅美, 清川貴子, 岡本愛光. (ポスター) 子宮体癌におけるセンチネルリンパ節生検の導入. 第 63 回日本婦人科腫瘍学会学術講演会. 大阪, 7 月. (ハイブリッド開催)
- 6) Ueda K, Noguchi D, Shoburu Y, Nagayoshi Y, Okamoto A. (International Symposium: Innovation of Single Port Surgery and Vaginal NOTE) Single incision laparoscopic surgery above the pubis for benign tumors. 21st Asia-Pacific Association for Gynecologic Endoscopy and Minimally Invasive Therapy Annual Congress (APAGE 2021). Web. Sept.
- 7) 佐藤ちひろ, 西井 寛, 正古悠一, 永吉陽子, 上田和, 石川雄一, 相田真介, 岡本愛光. エストロゲン高値を呈した Brenner 腫瘍と粘液性境界悪性腫瘍の混合卵巣腫瘍の 1 例. 千葉県産科婦人科医学会令和 3 年度冬期学術講演会. 千葉, 1 月. (ハイブリッド開催)
- 8) 篠田あかり, 白石絵莉子, 稲川早苗, 佐藤琢磨, 日高三和, 楠原淳子, 岸 裕司, 岡本愛光. 若年男性がん患者の妊孕性温存療法に関する情報提供の現状と精子凍結の有用性について. 第 12 回日本がん・生殖医療学会学術集会. 名古屋, 2 月. (ハイブリッド開催)
- 9) 水之江裕子, 舟木 哲, 北村直也, 長谷川瑛洋, 井上桃子, 伊藤由紀, 高橋 健, 宮美智子, 佐村 修, 岡本愛光. 妊娠満期に気胸を発症し, 胸腔ドレーン挿入後に経膈分娩に至った 1 例. 第 400 回東京産科婦人科学会例会. 東京, 2 月. (ハイブリッド開催)

## 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	渡邊 朗	硝子体, 網膜剥離, 視覚電気生理
教 授	林 孝彰	遺伝性網膜疾患, 黄 斑変性, 色覚, 臨床 遺伝学
准 教 授	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
講 師	久米川浩一	ロービジョン, 緑内 障 <small>(日本鋼管病院に Outreach)</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 Outreach)</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

## 教育・研究概要

## I. 神経眼科部門

エタンプトール (EB) 視神経症は、従来から知られている薬剤性視神経症の代表で、ミトコンドリア視神経症の一種であると考えられている。EB 視神経症の主たる初発症状は視力低下である。視力低下は無痛性、両眼性で緩徐に悪化する。他に色覚異常、周辺視野異常、限界フリッカ値低下、コントラスト感度の異常がみられることもある。EB 内服直後に発症することはなく、通常数ヶ月後に発症してくる。内服2ヶ月以内や3年後の発症もある。投与中止後も数ヶ月は症状が進行し、中止後数ヶ月から半年で回復傾向が出現する。しかし、中止後1年以

降の回復は難しいといわれている。近年、非結核性抗酸菌症に対する EB 投与が増加しており、結核性と異なり、高齢者に多く、EB 投与が数年にも及ぶ長期のことがあり、EB 視神経症の増加が懸念される。日本結核・非結核性抗酸菌症学会、日本神経眼科学会、日本眼科学会は共同で、呼吸器内科医による EB 視神経症に対する対策を考案したので提示した。

## II. 眼腫瘍・病理・形態部門

再発・転移をきたした非常に稀な涙嚢原発悪性黒色腫を報告した。

## III. 緑内障部門

## 1. 緑内障検診の効率、精度向上の試み

緑内障は不可逆的で時に失明に至る重大な眼科疾患であるが、自覚症状に乏しいことから眼科検診による早期発見が重要と考えられる。そこで我々は大規模検診データを活用した緑内障の OCT 多変量予測モデルの開発に着手し、緑内障スコアリングシステムを Topcon 社製 OCT (Maestro) に実装させる段階に至った。今後は予測モデルの更なる精度向上を試みるとともに、任意型検診における普及を目指す。

## 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 などを利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一手法である。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. 外眼筋サテライト細胞と斜視手術後の戻りに関する研究

外眼筋にはサテライト細胞が多く, 増殖能が高い。筋伸展などによる機械的刺激によりサテライト細胞を活性化させる因子を放出し, 筋を再構築するといわれている。我々は, このサテライト細胞の活性化が斜視術後の戻りの一因ではないかと仮説をたてた。縫縮術後の外眼筋の筋節長は術直後に増大し, その後減弱すること, 術後の外眼筋のウエスタンブロットでのタンパク発現解析では Embryonic myosin heavy chain の発現が増加していたことから, サテライト細胞による筋新生が示唆された。サテライト細胞を活性化させる因子を研究することにより, 斜視術後の戻りの抑制に応用可能と考える。

#### 2. 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。

#### 3. 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取めている。白内障・硝子体同時手術においては光学部径が 7 mm の眼内レンズを使用し, 手術中の視認性の向上やガス置換時の眼内レンズの安定性についての検討を行っている。さらに 6 mm 光学部径眼内レンズにおける硝子体術後の前房深度の変化についても検討を行い, 硝子体手術に適した眼内レンズについて検討を行っている。

#### VIII. ぶどう膜部門

各種典型・非典型的なぶどう膜炎症例を検討し, TNF 阻害剤の使用方法及び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) [Terauchi R](#), [Horiguchi H](#), [Ogawa S](#), [Sano K](#), [Ogawa T](#), [Shiba T](#), [Nakano T](#). Age-related visual outcomes in eyes with diffractive multifocal intraocular lenses. *Eye (Lond)* 2021 Nov 20. [Epub ahead of print]
- 2) [Kohno H](#), [Terauchi R](#), [Watanabe S](#), [Ichihara K](#), [Watanabe T](#), [Nishijima E](#), [Watanabe A](#), [Nakano T](#). Effect of lecithin-bound iodine treatment on inherited retinal degeneration in mice. *Transl Vis Sci Technol* 2021; 10(13): 8.
- 3) [Takashina H](#), [Watanabe A](#), [Komatsu K](#), [Nakano T](#). Factors influencing threshold energy in subthreshold photocoagulation for diabetic macular edema. *Clin Ophthalmol* 2021; 15: 1827-30.
- 4) [Masuda Y](#), [Saito Y](#), [Oki 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.
- 5) [Nakamura M](#), [Katagiri S](#), [Hayashi T](#), [Yoshioka M](#), [Nakano T](#). Paracentral acutemiddle maculopathy after endovascular coil embolization. *Retin Cases Brief Rep* 2021; 15(3): 281-5.
- 6) [Iida M](#), [Horiguchi H](#), [Katagiri S](#), [Shirakashi Y](#), [Yamada Y](#), [Gunji H](#), [Nakano T](#). Association of meteorological factors with the frequency of primary rhegmatogenous retinal detachment in Japan. *Sci Rep* 2021; 11(1): 9559.
- 7) [Mizobuchi K](#), [Hayashi T](#), [Oishi N](#), [Kubota D](#), [Kameya S](#), [Higasa K](#), [Futami T](#), [Kondo H](#), [Hosono K](#), [Kurata K](#), [Hotta Y](#), [Yoshitake K](#), [Iwata T](#), [Matsuura T](#), [Nakano T](#). Genotype-phenotype correlations in *RPI*-associated retinal dystrophies: a multi-center cohort study in Japan. *J Clin Med* 2021; 10(11): 2265.
- 8) [Tokuhisa T](#), [Watanabe T](#), [Watanabe A](#), [Nakano T](#). Refractive error induced by intraocular lens tilt after intrascleral intraocular lens fixation. *Int Ophthalmol* 2022; 42(4): 1213-20. Epub 2022 Jan 22.
- 9) [Hayashi T](#), [Katagiri S](#), [Kubota D](#), [Mizobuchi K](#), [Ishiuji Y](#), [Asahina A](#), [Kameya S](#), [Nakano T](#). The first Japanese family of CDH3-related hypotrichosis with juvenile macular dystrophy. *Mol Genet Genomic Med* 2021; 9(6): e1688.
- 10) [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.
- 11) [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.
- 12) [Terauchi R](#), [Kohno H](#), [Watanabe S](#), [Saito S](#), [Watanabe A](#), [Nakano T](#). Minocycline decreases CCR2-positive monocytes in the retina and ameliorates photoreceptor degeneration in a mouse model of retinitis pigmentosa. *PLoS One* 2021; 16(4): e0239108.
- 13) [Kurosawa M](#), [Horiguchi H](#), [Shiba T](#), [Nakano T](#). Inspection of the lens thickness with preoperative bio-



- metric measurements prevents an erroneous interpretation of posterior capsule during FLACS. *Sci Rep* 2021 ; 11(1) : 9702.
- 14) [Takashina H](#), [Watanabe A](#), [Nakano T](#). Influence of perfluorooctane liquids in the formation of sticky silicone oil. *J Ophthalmol* 2022 ; 2022 : 8434102.
  - 15) [Ogawa S](#), [Takemura H](#), [Horiguchi H](#), [Miyazaki A](#), [Matsumoto K](#), [Masuda Y](#), [Yoshikawa K](#), [Nakano T](#). Multi-contrast magnetic resonance imaging of visual white matter pathways in patients with glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2022 ; 63(2) : 29.
  - 16) [Sugita I](#), [Ogawa T](#), [Ichikawa K](#), [Okita T](#), [Negishi K](#), [Nakano T](#), [Tsuneoka H](#). Rotational stability and clinical outcomes of a new one piece toric intraocular lens with anchor-wing haptics. *BMC Ophthalmol* 2022 ; 22(1) : 26.
  - 17) [Hayashi T](#), [Kondo H](#), [Matsushita I](#), [Mizobuchi K](#), [Baba A](#), [Iida K](#), [Kubo H](#), [Nakano T](#). Homozygous single nucleotide duplication of SLC38A8 in autosomal recessive foveal hypoplasia : the first Japanese case report. *Doc Ophthalmol* 2021 ; 143(3) : 323-30.
  - 18) [Kubota M](#), [Tamura N](#), [Hayashi T](#), [Nishijima E](#), [Yanagisawa H](#), [Kojima A](#), [Nakano T](#). Vision improvement after osimertinib treatment in paraneoplastic optic neuropathy associated with lung adenocarcinoma. *Case Rep Ophthalmol Med* 2021 ; 2021 : 2832021.
  - 19) [Georgiou M](#), [Robson AG](#), [Fujinami K](#), [Leo SM](#), [Vincent A](#), [Nasser F](#), [Cabral De Guimaraes TA](#), [Khatib 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.
  - 20) [Katsuta M](#), [Ishiuji Y](#), [Matsuzaki H](#), [Yasuda K](#), [Kharma B](#), [Nobeyama Y](#), [Hayashi T](#), [Tokura Y](#), [Asahina A](#). Transient increase in circulating basophils and eosinophils in dupilumab-associated conjunctivitis in patients with atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol* 2021 ; 101(6) : adv00483.
  - 21) [Georgiou M](#), [Fujinami K](#), [Vincent A](#), [Nasser F](#), [Khatib S](#), [Vargas ME](#), [Thiadens AAHJ](#), [de Carvalho ER](#), [Nguyen XT](#), [De Guimaraes TAC](#), [Robson AG](#), [Mahroo OA](#), [Pontikos N](#), [Arno G](#), [Fujinami-Yokokawa Y](#), [Leo SM](#), [Liu X](#), [Tsunoda K](#), [Hayashi T](#), [Jimenez-Rolando B](#), [Martin-Merida MI](#), [Avila-Fernandez A](#), [Carreño E](#), [Garcia-Sandoval B](#), [Carmen A](#), [Sharon D](#), [Kohl S](#), [Huckfeldt RM](#), [Boon CJF](#), [Banin E](#), [Pennesi ME](#), [Wissinger B](#), [Webster AR](#), [Heon E](#), [Khan AO](#), [Zrenner E](#), [Michaelides M](#). *KCNV2*-associated retinopathy : detailed retinal phenotype and structural endpoints-*KCNV2* study group report 2. *Am J Ophthalmol* 2021 ; 230 : 1-11.
  - 22) [Oishi A](#), [Fujinami K](#), [Mawatari G](#), [Naoi N](#), [Ikeda Y](#), [Ueno S](#), [Kuniyoshi K](#), [Hayashi T](#), [Kondo H](#), [Mizota A](#), [Shinoda K](#), [Kusuhara S](#), [Nakamura M](#), [Iwata T](#), [Tsuji-kawa A](#), [Tsunoda K](#). Genetic and phenotypic landscape of PRPH2-associated retinal dystrophy in Japan. *Genes (Basel)* 2021 ; 12(11) : 1817.
  - 23) [Murakami Y](#), [Koyanagi Y](#), [Fukushima M](#), [Yoshimura M](#), [Fujiwara K](#), [Akiyama M](#), [Momozawa Y](#), [Ueno S](#), [Terasaki H](#), [Oishi A](#), [Miyata M](#), [Ikeda H](#), [Tsuji-kawa A](#), [Mizobuchi K](#), [Hayashi T](#), [Fujinami K](#), [Tsunoda K](#), [Park JY](#), [Han J](#), [Kim M](#), [Lee CS](#), [Kim SJ](#), [Park TK](#), [Joo K](#), [Woo SJ](#), [Ikeda Y](#), [Sonoda KH](#). Genotype and long-term clinical course of Bietti crystalline dystrophy in Korean and Japanese patients. *Ophthalmol Retina* 2021 ; 5(12) : 1269-79.
  - 24) [Gyoten D](#), [Ueno S](#), [Okado S](#), [Chaya T](#), [Yasuda S](#), [Morimoto T](#), [Kondo M](#), [Kimura K](#), [Hayashi T](#), [Leroy BP](#), [Woo SJ](#), [Mukai R](#), [Joo K](#), [Furukawa T](#). Broad locations of antigenic regions for anti-TRPM1 autoantibodies in paraneoplastic retinopathy with retinal ON bipolar cell dysfunction. *Exp Eye Res* 2021 ; 212 : 108770.
  - 25) [Enomoto N](#), [Hayashi T](#), [Matsuura T](#), [Tanaka K](#), [Takeuchi R](#), [Tomita G](#), [Mori R](#). The second Japanese family with Malattia Leventinese/Doyle honeycomb retinal dystrophy. *Doc Ophthalmol* 2022 ; 144(1) : 67-75.
  - 26) [Kokudai Y](#), [Honma M](#), [Masaoka Y](#), [Yoshida M](#), [Sugiyama S](#), [Yoshikawa A](#), [Koiwa N](#), [Kubota S](#), [Iizuka N](#), [Wada S](#), [Kamijo S](#), [Uchida Y](#), [Yano S](#), [Ida M](#), [Ono K](#) and [Izumizaki M](#). Cascade process mediated by left hippocampus and left superior frontal gyrus affects relationship between aging and cognitive dysfunction. *BMC Neurosci* 2021 ; 22(1) : 75.
  - 27) [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.
  - 28) [Masuda Y](#), [Oki K](#), [Watanabe A](#), [Ohkido M](#), [Iwaki H](#), [Shiba T](#), [Nakano T](#). Behavior of generated gas during

- femtosecond laser lens irradiation in porcine cadaver eyes. *Appl Sci (Basel)* 2021; 11(17): 8247.
- 29) Saito Y, Horiguchi H, Mizobuchi K, Katagiri S, Gunji H, Nakano T. Effectiveness of the heads-up surgery system for retinal surgery in a patient with severe photophobia. *Int Med Case Rep J* 2021; 14: 583-9.
- 30) Azuma K, Koumura T, Iwamoto R, Matsuoka M, Terauchi R, Yasuda S, Shiraya T, Watanabe S, Aihara M, Imai H, Ueta T. Mitochondrial glutathione peroxidase 4 is indispensable for photoreceptor development and survival in mice. *J Biol Chem* 202; 298(4): 101824. Epub 2022 Mar 11.
- 31) 林 孝彰, 溝渕 圭, 亀谷修平, 國吉一樹, 日下俊次, 上野真治, 西口康二, 三宅養三, 中野 匡. 日本人 enhanced S-cone syndrome の臨床的および遺伝学的特徴. *日眼会誌* 2022; 126(1): 7-18.
- 32) 中野 匡, 小高文聰, 山東一孔, 石田成弘, 堀 清貴. 緑内障治療薬による有害事象に関する患者意識調査. *医と薬学* 2021; 79(1): 147-55.
- 33) 島田龍一, 窪田匡臣, 渡邊友之, 神野英生, 渡邊 朗, 中野 匡. 涙液油層観察装置 DR1αR (興和) を用いた硝子体手術前後の涙液油層動態変化の評価. *眼科手術* 2021; 34(4): 615-8.
- 34) 加藤昌寛, 中野 匡. 【AI と網膜関連疾患】アプリケーションを活用した緑内障の診療. *Retin Med* 2021; 10(2): 128-32.
- 35) 三島麗美, 神野英生, 中野 匡. 特発性の孤立性脈絡膜陥凹 (focal choroidal excavation) の臨床的検討. *眼科* 2021; 63(6): 571-6.
- 36) 間宮紀子, 黄 丹, 田保和也, 横田 聡, 仲泊 聡, 平見恭彦, 栗本康夫. ヘイズ量と明るさ知覚ダイナミックレンジの関係. *視覚の科学* 2021; 42(3): 48-51.
- 37) 若倉雅登, 曾我部由香, 原 直人, 山上明子, 加茂純子, 福村美帆, 奥 英弘, 仲泊 聡, 三村 治. 高次脳機能の関与が疑われる羞明・眼痛. *神経眼科* 2021; 38(1): 7-13.
- 害 エタンブトール視神経症の診断と検査. *結核* 2021; 96(3): 78-81.
- 5) 敷島敬悟. 内科医がエタンブトール投与に際して行うべき眼科的副作用対策. *日の眼科* 2021; 92(12): 1464-5.
- 6) 林 孝彰. 【覚えておきたい神経眼科疾患】視神経疾患 優性遺伝性視神経萎縮. *眼科* 2021; 63(13): 1287-95.
- 7) 吉田正樹. 眼科医の手引 MRI による斜視の脳内ネットワーク評価法. *日の眼科* 2021; 92(2): 173-4.
- 8) 仲泊 聡. 【病院から地域へつなぐロービジョンケア】ロービジョンの基礎知識. *薬局* 2021; 72(6): 2413-7.
- 9) 仲泊 聡. 【高齢化社会の眼科医療を考える】わかりやすい臨床講座 高齢中途視覚障害者へのロービジョンケア. *日の眼科* 2022; 93(3): 340-4.
- 10) 田 聖花. 【角結膜疾患における小手術 - 基本手技と達人のコツ -】結膜弛緩症. *OCULISTA* 2022; 106: 17-22.
- 11) 増田洋一郎. 【生理機能検査を使いこなす - 最近の考え方 -】VEP. *眼科* 2021; 63(9): 859-65.
- 12) 吉嶺松洋. 【強度近視眼における手術戦略】網膜硝子体手術. *眼科手術* 2021; 34(4): 541-6.

### III. 症例報告

- 1) Mano Y, Mizobuchi K, Watanabe T, Watanabe A, Nakano T. Minimally invasive surgery for intraocular lens removal and intrascleral intraocular lens fixation with trabeculectomy in a patient with dislocated intraocular lens and elevated intraocular pressure. *Case Rep Ophthalmol* 2021; 12(2): 538-42.
- 2) Oki T, Shiotani N, Horiguchi H, Gunji H, Nakano T. A case of an intraorbital wooden chip foreign body diagnosed and removed several months after injury despite repeated imaging study. *Case Rep Ophthalmol* 2022; 13(1): 50-6.
- 3) Kanesaka R, Oki T, Ito Y, Kabata Y, Nakano T. Postoperative outcomes and backgrounds of patients above the age of 90 years who underwent cataract surgery. *Int J Ophthalmol Clin Res* 2022; 9: 133.
- 4) Iida Y, Hayashi T, Tokuhisa T, Mizobuchi K, Omoto S, Nakano T. Polypoidal choroidal vasculopathy in a patient with DMPK-associated myotonic dystrophy. *Documenta Ophthalmologica* 2022; 144(3): 217-26. Epub 2022 Mar 13.
- 5) 林 孝彰, 大島 真. 緑内障治療中に発症した左後頭葉脳梗塞の1例. *眼科* 2021; 63(6): 589-95.
- 6) 永江由季, 國吉一樹, 林 孝彰, 近藤千桜里, 亀谷修平, 岩田 岳, 日下俊次. 斑状の黄斑変性を合併し夜盲をきたした先天網膜分離症の1例. *眼臨紀* 2021;

14(7) : 442-7.

- 7) 林 孝彰, 徳久照朗, 須田真千子. 重篤な片眼性視力障害をきたした特発性肥厚性硬膜炎の2例. 眼科 2021 ; 63(10) : 987-96.
- 8) 徳久照朗, 林 孝彰, 増田直仁, 丹野有道, 中野 匡. ステロイド抵抗性視神経炎に単純血漿交換療法を試みた1例. 眼科 2022 ; 64(2) : 181-8.
- 9) 岸本七生, 林 孝彰, 小川まいこ, 中田達也, 有廣誠二, 中野 匡. PR3-ANCA 陽性潰瘍性大腸炎に合併した汎ぶどう膜炎の1例. 臨眼 2022 ; 76(3) : 340-7.

#### IV. 著書

- 1) 中野 匡. 9. 視野検査 2) 自動視野計(静的視野検査) ①Humphrey 視野計. 根木 昭監修, 飯田知弘, 近藤峰生, 中村 誠, 山田昌和編. 眼科検査ガイド. 第3版. 文光堂, 2022. p.243-52.
- 2) 敷島敬悟. 網膜・視路障害 5-2. 治療方法, 6-2. 典型的症例概要. 重篤副作用疾患別対応マニュアル: 第2集. 改訂新版. 東京: 日本医薬情報センター, 2022. p.286-9.
- 3) 野呂隆彦, 林 孝彰. 1. 小児疾患 8) 視神経低形成と類緑疾患 (1)中隔視神経形成異常(トルモシア症候群). 中村 誠, 大鹿哲朗編. 眼と全身病アトラス: 眼疾患アトラスシリーズ5. 東京: 総合医学社, 2021. p.83-5.
- 4) 林 孝彰. 2. 神経疾患 1) 遺伝性疾患 (2) 常染色体優性視神経萎縮プラス. 中村 誠, 大鹿哲朗編. 眼と全身病アトラス: 眼疾患アトラスシリーズ5. 東京: 総合医学社, 2021. p.99-100.
- 5) 林 孝彰. 25. 遺伝子検査. 根木 昭監修, 飯田知弘, 近藤峰生, 中村 誠, 山田昌和編. 眼科検査ガイド. 第3版. 文光堂, 2022. p.779-84.
- 6) 吉田正樹. 21. 電気整理検査 2) 神経眼科疾患の電気生理検査 ②眼球電図(EOG), 電気眼振図(ENG). 根木 昭監修, 飯田知弘, 近藤峰生, 中村 誠, 山田昌和編. 眼科検査ガイド. 第3版. 文光堂, 2022. p.671-3.
- 7) 仲泊 聡. アノマロスコープ. 子安増生, 丹野義彦, 箱田裕司監修. 有斐閣現代心理学辞典. 東京: 有斐閣, 2021. p.13.
- 8) 仲泊 聡. 暗点. 子安増生, 丹野義彦, 箱田裕司監修. 有斐閣現代心理学辞典. 東京: 有斐閣, 2021. p.19-20.
- 9) 仲泊 聡. 石原色覚検査表. 子安増生, 丹野義彦, 箱田裕司監修. 有斐閣現代心理学辞典. 東京: 有斐閣, 2021. p.27.
- 10) 仲泊 聡. 一色覚. 子安増生, 丹野義彦, 箱田裕司監修. 有斐閣現代心理学辞典. 東京: 有斐閣, 2021. p.30.
- 11) 仲泊 聡. 角膜. 子安増生, 丹野義彦, 箱田裕司監修. 有斐閣現代心理学辞典. 東京: 有斐閣, 2021. p.104.
- 12) 仲泊 聡. 虹彩. 子安増生, 丹野義彦, 箱田裕司監修. 有斐閣現代心理学辞典. 東京: 有斐閣, 2021. p.219.
- 13) 仲泊 聡. 三色覚. 子安増生, 丹野義彦, 箱田裕司監修. 有斐閣現代心理学辞典. 東京: 有斐閣, 2021. p.273-4.
- 14) 仲泊 聡. 色覚異常. 子安増生, 丹野義彦, 箱田裕司監修. 有斐閣現代心理学辞典. 東京: 有斐閣, 2021. p.287-8.
- 15) 仲泊 聡. 色盲. 子安増生, 丹野義彦, 箱田裕司監修. 有斐閣現代心理学辞典. 東京: 有斐閣, 2021. p.290.
- 16) 仲泊 聡. 視野. 子安増生, 丹野義彦, 箱田裕司監修. 有斐閣現代心理学辞典. 東京: 有斐閣, 2021. p.329.
- 17) 仲泊 聡. 弱視. 子安増生, 丹野義彦, 箱田裕司監修. 有斐閣現代心理学辞典. 東京: 有斐閣, 2021. p.338.
- 18) 仲泊 聡. 視野計. 子安増生, 丹野義彦, 箱田裕司監修. 有斐閣現代心理学辞典. 東京: 有斐閣, 2021. p.338.
- 19) 仲泊 聡. 斜視. 子安増生, 丹野義彦, 箱田裕司監修. 有斐閣現代心理学辞典. 東京: 有斐閣, 2021. p.339.
- 20) 仲泊 聡. 瞬目. 子安増生, 丹野義彦, 箱田裕司監修. 有斐閣現代心理学辞典. 東京: 有斐閣, 2021. p.361.
- 21) 仲泊 聡. 硝子体. 子安増生, 丹野義彦, 箱田裕司監修. 有斐閣現代心理学辞典. 東京: 有斐閣, 2021. p.368.
- 22) 仲泊 聡. 水晶体. 子安増生, 丹野義彦, 箱田裕司監修. 有斐閣現代心理学辞典. 東京: 有斐閣, 2021. p.412.
- 23) 仲泊 聡. 中心窩. 子安増生, 丹野義彦, 箱田裕司監修. 有斐閣現代心理学辞典. 東京: 有斐閣, 2021. p.522.
- 24) 仲泊 聡. 二色覚. 子安増生, 丹野義彦, 箱田裕司監修. 有斐閣現代心理学辞典. 東京: 有斐閣, 2021. p.586.
- 25) 仲泊 聡. 眼. 子安増生, 丹野義彦, 箱田裕司監修. 有斐閣現代心理学辞典. 東京: 有斐閣, 2021. p.737.
- 26) 仲泊 聡. 盲点. 子安増生, 丹野義彦, 箱田裕司監修. 有斐閣現代心理学辞典. 東京: 有斐閣, 2021. p.748.
- 27) 仲泊 聡. 乱視. 子安増生, 丹野義彦, 箱田裕司監修. 有斐閣現代心理学辞典. 東京: 有斐閣, 2021. p.778.

- 28) 仲泊 聡, 巻頭トピックス 10. 視覚障害の認定基準の改定. 眼科疾患最新の治療 2022-2024. 村上 晶, 白石 敦, 辻川明孝編. 東京: 南江堂, 2022. p.36-9.
- 29) 増田洋一郎. 22. 超音波・放射線・磁気共鳴画像検査 6) Functional MRI, 拡散テンソル画像. 根木昭監修, 飯田知弘, 近藤峰生, 中村 誠, 山田昌和編. 眼科検査ガイド. 第3版. 文光堂, 2022. p.699-701.
- 30) 馬場昭典, 敷島敬悟. 9. 視野検査 10) 神経眼科疾患の視野検査 ①Goldmann 視野計. 根木 昭監修, 飯田知弘, 近藤峰生, 中村 誠, 山田昌和編. 眼科検査ガイド. 第3版. 文光堂, 2022. p.308-14.
- 31) 馬場昭典. IV. その他の疾患 ④神経眼科疾患 1. 視神経脊髄炎 (抗アクアポリン4抗体陽性視神経炎). 眼科疾患最新の治療 2022-2024. 村上 晶, 白石 敦, 辻川明孝編. 東京: 南江堂, 2022. p.309.

## V. 研究費

- 1) 林 孝彰. 進行性遺伝性網膜疾患の治療に向けた全エクソーム解析と疾患表現型の同定. 科学研究費助成事業・基盤研究 (C). 2021~2023 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. 灌流圧変動を応用した白内障手術術式の検討. 日本アルコン株式会社研究助成. 2021 年度.
- 4) 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. 2018~2021 年度.
- 5) 徳久照朗. 網膜ジストロフィの新規治療に向けた網羅的遺伝子解析研究. バイエル薬品アカデミックサポート. 2021 年度.
- 6) 徳久照朗. Purkinje 像による眼内レンズ傾斜の評価. 日本アルコン株式会社研究助成. 2021 年度.
- 7) 飯田貴絵. 筋原性前駆細胞に対する伸展誘導信号の抑制による「戻り」のない新規斜視治療法の開発. 科学研究費助成事業・基盤研究 (C). 2021~2023 年度.
- 8) 小松功生士. 眼底画像解析 AI アプリケーション (RetCAD) を用いた糖尿病網膜症評価. バイエル薬品アカデミックサポート. 2021 年度.
- Ganglion Cell Layer 厚, Inner Plexiform Layer 厚の検討. 第 32 回日本緑内障学会. 京都, 9 月. (Hybrid 形式)
- 4) Ogawa S, Takemura H, Horiguchi H, Miyazaki A, Matsumoto K, Masuda Y, Yoshikawa K, Nakano T. White matter microstructural properties in glaucoma: multi-contrast magnetic resonance imaging study. 2021 V-VSS (Vision Sciences Society) Annual Meeting. Virtual, May.
- 5) Den S, Kasai K, Higashi Y, Baba A, Gunji H, Uezono S, Nakano T. Amniotic membrane transplantation for recessive dystrophic epidermolysis bullosa. ACS 2020 (the 7th Biennial Scientific Meeting of Asia Cornea Society). Virtual Meeting, Apr.
- 6) 渡邊 朗, 長岡泰司, 渡邊友之, 坂西良仁, 北川順久, 花崎浩継. (インストラクションコース 12: 増殖糖尿病網膜症手術マスターへの一歩) 増殖糖尿病網膜症手術マスターへの一歩. 第 45 回日本眼科手術学会学術総会. Web 開催. 1 月.
- 7) 大木哲太郎, 半沢友理, 加畑好章, 大木孝太郎, 中野 匡. 可変式吸引口を持つ I/A チップの使用経験. 第 45 回日本眼科手術学会学術総会. Web 開催. 1 月.
- 8) 飯田貴絵, 山口真紀, 中原直哉, 山澤徳志子, 竹森重, 秋山暢丈, 久保寛之, 仲泊 聡, 中野 匡. 眼位の安定を左右する安静時外眼筋群の力学作用~斜視手術後を含む検討. 第 125 回日本眼科学会総会. 大阪, 4 月.
- 9) Kishimoto N, Noro T, Kurosawa M, Kubota M, Watanabe T, Itoh Y, Ogawa S, Kodaka F, Shigeta M, Nakano T. (Poster) Association of personality traits with awareness of periorcular side effects of topical prostaglandins analogues. 9th World Glaucoma E-Congress (WGC2021). Virtual, June.
- 10) 齊藤友香, 林 孝彰, 溝渕 圭, 郡司久人, 中野 匡. 黄色斑眼底に類似したパターンジストロフィの 1 例. 第 75 回日本臨床眼科学会. 福岡, 10 月. (ハイブリッド開催)

## VIII. その他

- 1) 林 孝彰, 溝渕 圭, 亀谷修平, 國吉一樹, 日下俊次, 上野真治, 中野 匡. 日本人 enhanced S-cone syndrome の臨床的および遺伝学的特徴. 第 125 回日本眼科学会総会. 大阪, 4 月.
- 2) 吉田正樹. (シンポジウム 3: 視覚関連の脳画像解析) MRI 脳画像による斜視の病態評価. 第 59 回日本神経眼科学会総会. 東京, 12 月. (ハイブリッド開催)
- 3) 西島麗美, 小川俊平, 吉川啓司, 西島義道, 野呂隆彦, 中野 匡. 中心視野障害のない緑内障眼における



## 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	口腔咽頭，睡眠
	<small>(太田睡眠科学センターに outward)</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 outward)</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 outward)</small>	
准教授：	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：	中山 次久	鼻・副鼻腔疾患の病態と手術
	<small>(獨協医科大学病院に outward)</small>	
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 outward)</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ヒト臨床研究で実施している。現在は，AMED・再生医療実用化研究事業の採択課題「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」として，本邦耳鼻咽喉科初の再生医療等製品の保険収載を目指し医師主導治験を開始している。また当院で多数行っている真珠腫手術の検体をもとに遺伝子学的および免疫組織学的な基礎研究を多角的にすすめている。中耳・側頭骨手術は年間およそ300例が行われている。慢性中耳炎，癒着性中耳炎，中耳真珠腫に対する豊富な手術件数と良好な治療成績は国内有数である。それらの手術データは，データベースとして管理し，真珠腫手術症例の病態，術式の検討，疫学調査，術後成績などを詳細に分析し，基礎的研究と有機的に結合できるようにしている。加えて人工聴覚器手術，錐体部真珠腫，錐体部コレステリン肉芽腫，聴神経腫瘍などの側頭頭蓋底病変に対する頭蓋底手術にも積極的に対応している。

神経耳科領域では，前庭誘発筋電位（c-VEMP，o-VEMP）による球形嚢や卵形嚢の耳石器の機能評価を行い，VEMPの有用性につき検討を行っている。特に原因不明の浮動性めまい症例や慢性めまい症例の病態把握，治療方針の決定への本検査の有用性を検討している。また，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例あまりを超え，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。2021 年度の年間手術件数は、悪性腫瘍は約 150 件、良性腫瘍は約 160 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ンゴ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毒素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、phase 1 とされる、鼻、咽頭の軟組織手術、phase 2 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）、コース臨床医学 I のユニット「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、医学生教育に関わっている。

今年度も新型コロナウイルス感染症対策を講じ、当科の学生教育は現地での実習（手術・外来見学や症例検討など）と e-ラーニングを活用した、ハイブリッド型臨床実習の形で実施した。

### 「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 11 課題、若手研究 8 課題、挑戦的研究（萌芽）1 課題、研究活動スタート支援 1 課題、継続、延長を含む）が採択された。また、AMED の再生医療実用化研究事業として、当講座の「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・頭頸部外科学教室との「OJENT」、東北大学耳鼻咽喉科・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。今年度もコロナウイルス感染症

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。

#### 3. 臨床研究および臨床応用

耳鼻科領域の手術に関しては中耳疾患のみでなく側頭骨錐体尖部病変、頭蓋底病変、内耳道病変に対する手術手技の工夫や成績の評価を行った。鼻科領域の手術においても ESS の術式の適応拡大を行い、眼窩底骨折、下垂体手術、鼻・副鼻腔腫瘍や頭蓋底病変なども対象疾患とした。頭頸部腫瘍領域では、血管内治療（Interventional radiology: IVR）の頭頸部癌への応用を行うとともに、化学療法同時併用放射線療法を行い、機能温存を図る工夫も行った。喉頭・音声領域では日帰り手術としての喉頭疾患への手術の確立を目指している。反回神経麻痺に対するアテロコラーゲン注入術の成績も安定している。また、痙攣性発声障害に対するボツリヌス toxin 注射も良好な症状改善が認められている。睡眠時無呼吸においては、精神神経科、呼吸器内科、歯科などと総合的な診断と治療を行うため、専門外来と PSG のための専用ベッド（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) [Hosokawa Y](#), [Miyawaki T](#), [Akutsu T](#), [Omura K](#), [Tsumiyama S](#), [Iimura J](#), [Otori N](#), [Kojima H](#). Effectiveness of modified cutting and suture technique for endonasal caudal septoplasty in correcting nasal obstruction and preventing nasal tip projection loss. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2021; 50(1): 35.
- 2) [Yamamoto-Fukuda T](#), [Akiyama N](#), [Kojima H](#). Super-enhancer acquisition drives FOXC2 expression in middle ear cholesteatoma. *J Assoc Res Otolaryngol* 2021; 22(4): 405-24.

- 3) Udagawa T, Atkinson PJ, Milon B, Abitbol JM, Song Y, Sperber M, Najarro EH, Scheibinger M, Elkon E, Hertzano R, Cheng AG. Lineage-tracing and translatomic analysis of damage-inducible mitotic cochlear progenitors identifies candidate genes regulating regeneration. *PLoS Biol* 2021 ; 19(11) : e3001445.
- 4) Nakayama T, Lee IT, Jiang S, Matter MS, Yan CH, Overdevest JB, Wu CT, Goltsev Y, Shih LC, Liao CK, Zhu B, Bai Y, Lidsky P, Xiao Y, Zarabanda D, Yang A, Easwaran M, Schürch CM, Chu P, Chen H, Stalder AK, McIlwain DR, Borchard NA, Gall PA, Dholakia SS, Le W, Xu L, Tai CJ, Yeh TH, Erickson-Direnzo E, Duran JM, Mertz KD, Hwang PH, Haslbauer JD, Jackson PK, Menter T, Andino R, Canoll PD, DeConde AS, Patel ZM, Tzankov A, Nolan GP, Nayak JV. Determinants of SARS-CoV-2 entry and replication in airway mucosal tissue and susceptibility in smokers. *Cell Rep Med* 2021 ; 2(10) : 100421.
- 5) Li X, Lidsky PV, Xiao Y, Wu CT, Garcia-Knight M, Yang J, Nakayama T, Nayak JV, Jackson PK, Andino R, Shu X. Ethacridine inhibits SARS-CoV-2 by inactivating viral particles. *PLoS Pathog* 2021 ; 17(9) : e1009898.
- 6) Wu CT, Lidsky PV, Xiao Y, Lee IT, Cheng R, Nakayama T, Jiang S, Demeter J, Bevacqua RJ, Chang CA, Whitener RL, Stalder AK, Zhu B, Chen H, Goltsev Y, Tzankov A, Nayak JV, Nolan GP, Matter MS, Andino R, Jackson PK. SARS-CoV-2 infects human pancreatic  $\beta$  cells and elicits  $\beta$  cell impairment. *Cell Metab* 2021 ; 33(8) : 1565-76.
- 7) Ohira S, Komori M, Matsui H, Furuya H, Kajiwara R, Matsuura K, Wada K. Anatomical features around eustachian tube in eosinophilic otitis media with eosinophilic sinusitis. *Laryngoscope* 2021 ; 131(10) : E2689-95.
- 8) Kiyota N, Tahara M, Mizusawa J, Kodaira T, Fujii H, Yamazaki T, Mitani H, Iwae S, Fujimoto Y, Onozawa Y, Hanai N, Ogawa T, Hara H, Monden N, Shimura E, Minami S, Fujii T, Tanaka K, Homma A, Yoshimoto S, Oridate N, Omori K, Ueda T, Okami K, Ota I, Shiga K, Sugawara M, Asakage T, Saito Y, Murono S, Nishimura Y, Nakamura K, Hayashi R, Head and Neck Cancer Study Group of the Japan Clinical Oncology Group (JCOG-HNCSG). Weekly cisplatin plus radiation for postoperative head and neck cancer (JCOG1008) : a multicenter, noninferiority, phase II/III randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2022 ; 40(18) : 1980-90. Epub 2022 Mar 1.
- 9) Motegi M, Yamamoto Y, Akutsu T, Tada T, Kurihara S, Takahashi M, Sampei S, Morino T, Yamamoto K, Sakurai Y, Kojima H. Radiological and audiological prediction for ossicular fixation in chronic otitis media and tympanic membrane perforation. *Otol Neurotol* 2022 ; 43(1) : 80-9.
- 10) Motegi M, Yamamoto Y, Akutsu T, Yamauchi H, Kurihara S, Takahashi M, Morino T, Komori M, Yamamoto K, Sakurai Y, Ojiri H, Kojima H. Imaging analysis for cholesteatoma extension to the perilymphatic space in labyrinth fistulae. *Laryngoscope* 2021 ; 131(4) : E1301-7.
- 11) Aoki S, Omura K, Miyashita K, Otori N, Haruna S, Tanaka Y. A covered lateral and posterior wall flap of the maxillary sinus prevents reocclusion of the postoperative maxillary cyst. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg* 2021 ; 73(4) : 504-9.
- 12) Umibe A, Kitahara T, Aoki S, Suzuki Y, Tochigi K, Miyashita K, Ihara K, Inoue Y, Anazawa U, Akiyoshi R, Nishijima Y, Omura K, Tanaka Y. Clinical diagnosis of central vertigo in patients with dizziness in emergency practice. *Neurologist* 2021 ; 26(3) : 75-9.
- 13) Tochigi K, Omura K, Akiyoshi R, Tanaka Y. Ingredients of jelly products affect aspiration-related pulmonary inflammation ; in an animal study. *Dysphagia* 2021 ; 36(4) : 719-28.
- 14) Tochigi K, Omura K, Miyashita K, Aoki S, Otori N, Tanaka Y. Effects of Hangeshashinto on the nasal physiological function : an in vitro study. *Auris Nasus Larynx* 2021 ; 48(2) : 235-40.
- 15) Omura K, Nomura K, Takeda T, Yanagi N, Kuroyanagi H, Yanagihara T, Tanaka Y, Kojima H, Otori N. How i do it : inferior turbinectomy : modified techniques for submucosal resection. *Allergy Rhinol (Providence)* 2021 ; 9(12) : 21526567211034736.
- 16) Omura K, Nomura K, Mori R, Ishii Y, Aoki S, Takeda T, Tochigi K, Tanaka Y, Otori N, Kojima H. Optimal multiple-layered anterior skull base reconstruction using a 360° suturing technique. *Oper Neurosurg (Hagerstown)* 2022 ; 22(1) : e1-6.
- 17) Omura K, Han B, Nishijima H, Aoki S, Ebihara T, Kondo K, Otori N, Kojima H, Yamasoba T, Kikuta S. Heterogeneous distribution of mature olfactory sensory neurons in human olfactory epithelium. *Int Forum Allergy Rhinol* 2022 ; 12(3) : 266-77.
- 18) Ebihara T, Omura K, Otori N, Aoki S, Tochigi K, Takeda T, Kojima H. Management and surgical approach ingenuity for nasal fibro-osseous lesions at our facility : a case series of 15 patients. *J Cranio-maxillofac Surg* 2021 ; 49(12) : 1119-23.



- 19) Nakashima D, Mori E, Takeda T, Hosokawa Y, Takaishi S, Omura K, Kojima H, Otori N. Preemptive analgesia for endoscopic sinus surgery: a retrospective study. *Rhinology* 2021; 59(4): 398-401.
- 20) Takaishi S, Iimura J, Otori N. Endoscopic endonasal approach for repairing an outwardly herniated blow-out fracture lateral to the infraorbital nerve. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2020; 277(11): 3227-30.
- 21) Takaishi S. Endoscopic endonasal repair of the orbital medial wall fracture utilising nasal septal cartilage as the reconstructive material. *Am J Rhinol Allergy* 2022; 36(5): 695-8. Epub 2022 Mar 8.
- 22) Takahashi M, Yamamoto Y, Kojima H. Transcanal endoscopic approach for pars flaccida cholesteatoma using a 70-degree angled endoscope. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2021; 278(4): 1283-8.
- 23) Wiederkehr I, Kawabata Y, Tsumiyama S, Hosokawa Y, Iimura J, Otori N, Miyawaki T. Caudal septal deviation: a computed tomography-based evaluation method. *Ann Plast Surg* 2022; 89(1): 95-9. Epub 2022 Jan 24.
- 24) Mori E, Sekine R, Tsurumoto Y, Sakurai R, Tei M, Kojima H, Otori N. Maturation of odour identification ability and related factors in children. *Rhinology* 2021; 59(6): 511-6.
- 25) Takekoshi D, Inukai S, Hatano S, Fujimoto S, Kadota T, Takeda T, Omura K, Mori E, Araya J, Kuwano K. Aspiration of cerebrospinal fluid rhinorrhea as a cause of non-resolving pneumonia. *Intern Med* 2022; 61(12): 1877-8. Epub 2021 Nov 13.
- 26) Nakajima T, Fukami S, Motegi M, Kanaya H, Kojima H, Haruna S. Prevalence of middle ear malformation and outcomes of tympanoplasty and/or canalplasty in patients with and without congenital external auditory canal stenosis. *Auris Nasus Larynx* 2022; 49(2): 176-182. Epub 2021 Jun 16.
- 27) Morita M, Okuyama M, Akutsu T, Ohdaira H, Suzuki Y, Urashima M. Vitamin D supplementation regulates postoperative serum levels of PD-L1 in patients with digestive tract cancer and improves survivals in the highest quintile of PD-L1: a post hoc analysis of the AMATERASU randomized controlled trial. *Nutrients* 2021; 13(6): 1987.
- 28) Akutsu T, Kanno K, Okada S, Ohdaira H, Suzuki Y, Urashima M. Effect of vitamin D supplements on relapse of digestive tract cancer with tumor stromal immune response: a secondary analysis of the AMATERASU randomized clinical trial. *Cancers (Basel)* 2021; 13(18): 4708.
- 29) Nishiya Y, Mori E, Akutsu T, Takeshita N, Kesoku H, Shimura E, Otori N. A comparison between sniffing and blowing for olfactory testing before and after laryngectomy. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2022 Mar 29. [Epub ahead of print]
- 30) Motegi M, Yamamoto Y, Akutsu T, Nakajima T, Takahashi M, Sampei S, Yamamoto K, Udagawa T, Sakurai Y, Kojima H. Retrograde mastoidectomy with canal wall reconstruction versus intact canal wall tympanomastoidectomy for cholesteatoma with minimal mastoid extension. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2022 Mar 29. [Epub ahead of print]
- 31) Kasai Y, Morino T, Dobashi I, Mori E, Yamamoto K, Kojima H. Temporary storage of the human nasal tissue and cell sheet for wound repair. *Front Bioeng Biotechnol* 2021; 9: 687946.
- 32) Yamamoto K, Morino T, Kasai Y, Kikuchi S, Komori M, Yamato M, Kojima H. Cell sheet transplantation prevents inflammatory adhesions: a new treatment for adhesive otitis media. *Regen Ther* 2021; 18: 457-63.
- 33) Tada T, Ohnishi H, Yamamoto N, Kuwata F, Hayashi Y, Okuyama H, Morino T, Kasai Y, Kojima H, Omori K. Transplantation of a human induced pluripotent stem cell-derived airway epithelial cell sheet into the middle ear of rats. *Regen Ther* 2022; 19: 77-87.
- 34) 櫻井結華, 岡崎史子, 小島博己. 診療参加型臨床実習における耳鼻咽喉科の役割の検討. *耳鼻展望* 2021; 64(5): 278-85.
- 35) 吉田佳史, 佐藤一道, 小松万純, 今井琴子, 平賀智豊, 伊藤泰隆, 野村武史, 飯村慈朗, 中島庸也, 松浦信幸. 閉塞性睡眠時無呼吸の口腔内装置による治療アウトカムに対する患者の価値観や意向. *睡眠口腔医学* 2021; 7(3): 102-11.
- 36) 福田智美. 中耳真珠腫幹細胞をターゲットとするエピジェネティクス治療薬の有用性. *アレルギーの臨床* 2021; 41(13): 1202-4.
- 37) 望月文博, 伊藤友佑, 笹野恭之, 小森 学, 肥塚 泉. 健常者における vHIT 検査 (Eye See Cam) による垂直半規管刺激方法の違いが検査に及ぼす影響. *Equilibrium Res* 2022; 81(1): 16-21.

## II. 総説

- 1) 山本 裕. 鼓室内病変の見方. *日耳鼻頭頸部外会報* 2021; 24(10): 1422-6.
- 2) 飯村慈朗. 【アレルギー性鼻炎に対する外科的治療の可能性と限界】鼻腔形態異常に対する手術 外鼻鼻中隔を中心に. *Allos Ergon* 2021; 1(2): 185-9.
- 3) 飯村慈朗, 宮脇剛司, 菊地 瞬, 積山真也, 森 恵莉, 中島庸也, 小島博己, 鴻 信義. 【二次出版】

- ANL Secondary Publication 鼻中隔彎曲・軽度前彎に対する新しい手術方法「J septoplasty」. 日耳鼻会報 2021; 124(7): 1037-8.
- 4) 福田智美, 妹尾 誠. News & Hot Paper Digest トピックス がん発生の新たなメカニズムの発見-悪性黒色腫(メラノーマ)をモデルとして. 実験医 2022; 40(3): 418-20.
  - 5) 小森 学. 【みみ・はな・のどの外来診療 update-知っておきたい達人のコツ 26-】鼓膜換気チューブ留置術のノウハウ. ENTONI 2021; 257: 7-12.
  - 6) 小森 学. 【チャートでみる耳鼻咽喉科診療】診断から治療へ 耳科領域 真珠腫性中耳炎. JOHNS 2021; 37(9): 1046-49.
  - 7) 柳 徳浩, 大村和弘. 【耳鼻咽喉科外来処置での局所麻酔】局所麻酔で行う副鼻腔処置と手術 麻酔のポイントと手技. ENTONI 2021; 264: 38-43.
  - 8) 清水雄太, 小島博己. 【必読!!耳鼻咽喉科医が知っておくべき COVID-19 の知識】新型コロナウイルス感染症の重症化因子・重症度分類と個々への対応. JOHNS 2021; 37(7): 673-5.
  - 9) 細川 悠. 【術前画像と術中解剖-カンファレンスで突っ込まれないための知識】鼻副鼻腔領域 鼻中隔彎曲症・外鼻変形に対する手術. 耳鼻・頭頸外科 2021; 93(5): 84-90.
  - 10) 関根瑠美, 森 恵莉. 【チャートでみる耳鼻咽喉科診療】症状から診断へ 鼻科領域 嗅覚異常. JOHNS 2021; 37(9): 967-71.
  - 11) 大村和弘, 野村和弘, 青木 聡, 細川 悠, 田中康広, 鴻 信義, 小島博己. ANL Secondary Publication 鼻腔内反性乳頭腫の切除の際に術中の出血が減り腫瘍基部が明らかになる transeptal access and crossing multiple incisions (TACMI) 法. 日耳鼻頭頸部外会報 2021; 124(12): 1666-7.
  - 12) 福田智美著, 森山 寛監修. 小児の咽喉頭異物・成人の咽喉頭異物. 今日の臨床サポート. 2021年11月2日. <https://clinicalsup.jp/jpoc/ContentPage.aspx?DiseaseID=1811>
  - 13) 佐久間信行, 小林俊樹, 向井泰司. 1枚の写真 喉頭痙攣. 嚥下医学 2021; 10(1): 63-4.
- ### III. 症例報告
- 1) Takeda T, Omura K, Torng H, Ebihara T, Aoki S, Tochigi K, Kojima H, Otori N. Frontal sinus "hump": an anatomical risk factor for anterior skull base injury in the endoscopic modified lothrop approach (outside-in frontal drill-out). Case Rep Otolaryngol 2021; 22: 3402496
  - 2) 阿久津泰伴, 長岡真人, 永井美耶子, 西谷友樹雄, 志村英二. 症例をどうみるか 頸部郭清術後のリンパ
- 漏に対して経皮的胸管塞栓術にて改善した1例. JOHNS 2022; 38(1): 113-6.
- 3) 笹野恭之, 宮本康裕, 稲垣太朗, 小森 学, 谷口雄一郎, 肥塚 泉. 悪性外耳道炎7例の検討. 耳鼻臨床 2021; 114(7): 507-14.
  - 4) 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. 当科における上彎矯正術を施行した鼻中隔彎曲症症例. 頭頸部外科 2021; 30(3): 317-23.
  - 5) 中島大輝, 弦本惟郎, 細川 悠, 宮脇剛司, 飯村慈朗. Le Fort I型骨切り術後に生じた鼻中隔彎曲に対し hemitransfixion approach による鼻中隔手術を施行した1例. 日頭頸部会誌 2021; 37(4): 129-35.
  - 6) 中島大輝, 竹下直宏, 新井佑梨, 由井亮輔, 三浦正寛, 千葉伸太郎, 加藤孝邦, 太田史一. 開口障害を主訴とした咬筋にも発生した限局性筋炎の1例. 耳鼻展望 2021; 64(4): 221-5.
  - 7) 佐久間信行, 由井亮輔, 田中大貴, 尾田文明, 児玉浩希, 大戸弘人, 高橋昌寛, 石垣高志, 長岡真人, 小林俊樹, 小島博己. 喉頭痙攣を契機に球脊髄性筋萎縮症の診断に至った1例. 耳鼻展望 2021; 64(2): 107-12.
  - 8) 北村佳奈, 宇田川友克, 志村英二, 櫻井結華, 高橋恵里沙, 伊藤三郎, 沼田尊功, 小島博己. 比較的少量のシスプラチン累積投与後に発症した耳鳴症状に対して各種聴覚検査による経過観察を行った1例. 耳鼻展望 2021; 64(6): 331-8.
  - 9) 滝澤悠己, 鄭 雅誠, 関根瑠美, 永井萌南美, 森恵莉, 小島博己, 鴻 信義. 嗅覚脱失を契機に診断された嗅窩髄膜腫例. 日鼻科会誌 2021; 60(2): 154-8.
- ### IV. 著書
- 1) 小島博己. 第I編: 耳科学 第4章: 外耳・中耳の主要疾患 J. 耳硬化症. 大森孝一, 野中 学, 小島博己編. 標準耳鼻咽喉科・頭頸部外科学. 第4版. 東京: 医学書院, 2022. p.70-1.
  - 2) 山本 裕. 第I編: 耳科学 第4章: 外耳・中耳の主要疾患 I. 後天性真珠腫. 大森孝一, 野中 学, 小島博己編. 標準耳鼻咽喉科・頭頸部外科学. 第4版. 東京: 医学書院, 2022. p.68-70.
  - 3) 山本 裕. 第I編: 耳科学 第5章: 内耳の腫瘍疾患 O. 聴神経腫瘍. 大森孝一, 野中 学, 小島博己編. 標準耳鼻咽喉科・頭頸部外科学. 第4版. 東京: 医学書院, 2022. p.106-8.
  - 4) 櫻井結華. E. 治療 2. 酵素補充療法 g. 耳鼻咽喉科的症状に関する効果. 衛藤義勝, 大橋十也責任編集. ファブリー病 UpDate. 改訂第2版. 東京: 診断と治療社, 2021. p.229-30.
  - 5) 宇田川友克. C. 臨床症状 9. 耳鼻咽喉科的症状.

衛藤義勝, 大橋十也責任編集. ファブリー病 UpDate. 改訂第2版. 東京: 診断と治療社, 2021. p.104-7.

## 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験. AMED・再生医療実用化研究事業. 2019~2021年度.
- 2) 栗原 渉. 難聴治療のための継続的内耳薬剤投与を可能とする経外耳道間欠的陽圧システム (TIPPs) の開発. AMED・橋渡し研究戦略的推進プログラム. 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. 骨パテと培養細胞の複合によるハイブリッド耳科手術材料の開発. 科学研究費助成事業・基盤研究 (C). 2021~2023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接着後の機能解析. 科学研究費助成事業・若手研究. 2021~2023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. 家兎鼻疾患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) 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・若手研究. 2019~2021年度.
- 11) 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.
- 12) 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.
- 13) 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.
- 14) 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.
- 15) 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.

- 16) 中澤 宝. 早期難聴発症モデルにおける内耳障害の病態メカニズムの解明と予防法の開発. 科学研究費助成事業・基盤研究 (C). 2021~2023年度.
- 17) 鄭 雅誠. 拡散テンソルイメージングを利用した嗅覚中枢の解明. 科学研究費助成事業・基盤研究 (C). 2021~2023年度.
- 18) 光吉亮人. 「スギ花粉米」の IgE 抗体結合能と T 細胞反応性の観点からの安全性・有効性の評価. 科学研究費助成事業・基盤研究 (C). 2021~2024年度.
- 19) 森 恵莉. Elezanumab による嗅粘膜再生と嗅神経軸索再生効果の検証. 科学研究費助成事業・基盤研究 (C). 2021~2025年度.
- 20) 鴻 信義. 細胞治療による鼻副鼻腔粘膜再生医療-ラット粘膜傷害モデルへの細胞シート移植検討. 科学研究費助成事業・基盤研究 (C). 2021~2023年度.
- 21) 山本和央. 癒着性中耳炎モデルにおける細胞シート移植の検討. 科学研究費助成事業・基盤研究 (C). 2021~2023年度.
- 22) 茂木雅臣. 途上国におけるセミデジタル補聴集音器の実証. 科学研究費助成事業・基盤研究 (C). 2021~2025年度.
- 23) 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). 2017~2021年度.
- 24) 武田鉄平. 副鼻腔炎患者における鼻腔内上皮組織の網羅的糖鎖プロファイリング-Lectin Drug Conjugate Therapy に向けて-. サノフィ研究助成. 2021年度.

## Ⅶ. 賞

- 1) 大村和弘. 第28回日本鼻科学会賞 (第60回日本鼻科学会). 日本鼻科学会. 鼻腔腫瘍の局在別の術式選択の一案および新規術式開発への情熱と開発経緯. 2021年9月.
- 2) 鄭 雅誠. 第60回日本鼻科学会若手奨励賞. 日本鼻科学会. 異嗅症患者の嗅覚閾値検査成績傾向と嗅覚検査の限界. 2021年9月.
- 3) 細川 悠. 第60回日本鼻科学会若手奨励賞. 日本鼻科学会. Modified cutting and suture technique による経鼻的鼻中隔前弯矯正術の治療成績. 2021年9月.
- 4) 細川 悠. 2021年度最優秀論文賞. 日本頭蓋顔面外科学会. Open septorhinoplasty (鼻中隔外鼻形成術) が及ぼす鼻閉と QOL への効果. 2022年2月

## Ⅶ. その他

- 1) 小島博己. (シンポジウム 2 : Digital transformation (DX) 時代の耳鼻咽喉科医療) 遠隔医療による教育システムとコミュニケーション. 第 122 回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会. 京都, 5 月. (ハイブリッド方式)
- 2) 石井正則, 今井彩香, 中島隆博, 月舘利治, 加藤雄仁. (口頭) 無難聴性耳鳴の臨床的特徴について. 第 122 回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会. 京都, 5 月. (ハイブリッド方式)
- 3) 櫻井結華, 岡崎史子, 阿久津泰伴, 大村和弘, 小島博己. COVID-19 下での耳鼻咽喉科の遠隔臨床実習の試み. 第 53 回日本医学教育学会大会. 完全オンライン開催. 7 月.
- 4) 飯村慈朗. (教育セミナー 2 : 鼻中隔矯正術・外鼻形成) 鼻閉に対する鼻中隔手術 - 前弯・上弯・外鼻変形を含めて -. 第 83 回耳鼻咽喉科臨床学会総会・学術講演会. 札幌, 6 月. (ハイブリッドスタイル)
- 5) 穂山直太郎, 福田智美. (パネルディスカッション 2 : 絶滅危惧種の中耳研究 - 最新の基礎医学を語る -) 後天性真珠腫発症メカニズムの解析 ~ 中耳陰圧の観点から ~. 第 31 回日本耳科学会総会・学術講演会. 東京, 10 月.
- 6) 宇田川友克. (テーマセッション : 内耳細胞の発生・成熟機構の解明 - 次世代治療への応用 -) 蝸牛 greater epithelial ridge (GER : 大上皮稜) を発生起源とする支持細胞再生. 第 31 回日本耳科学会・学術講演会. 東京, 10 月.
- 7) 菅野万規, 阿久津泰伴, 永井美耶子, 西谷友樹雄, 結束 寿, 長岡真人, 志村英二. (口頭) 当院における再発・転移頭頸部扁平上皮癌に対するニボルマブの治療成績. 第 45 回日本頭頸部癌学会. 東京, 6 月.
- 8) 近藤由以子, 茂木雅臣, 今川記恵, 小島博己. (口頭) 当院の補聴器外来における補聴器装用の現状. 第 66 回日本聴覚医学会総会・学術講演会. 東京, 10 月. (ハイブリッド開催)
- 9) 柳原健一, 千葉伸太郎. (口頭) 問診票と機械学習モデルによる閉塞性睡眠時無呼吸診断の検討. 日本睡眠学会第 46 回定期学術集会. 福岡, 9 月. (ハイブリッド開催)
- 10) 石橋直樹. (口頭) 重症睡眠時無呼吸を合併した後咽頭間隙脂肪肉腫の 1 例. 第 34 回日本口腔・咽頭科学会総会ならびに学術講演会. 大阪, 9 月. (ハイブリッド開催)



麻酔科学講座

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：	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：	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	ペインクリニック，意識と痛みの脳神経画像法研究
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
教 授：	須永 宏	筋弛緩薬
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：	庄司 和広	術後疼痛管理
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：	虻川有香子	小児麻酔，小児気道管理
准 教 授：	齋藤 敬太	集中治療，急性腎傷害
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
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：	大岩 彩乃	ペインクリニック，緩和ケア，ニューロモジュレーション，神経可塑性，運動機能解析
講 師：	福島 東浩	集中治療
講 師：	齋藤慎二郎	集中治療，急性腎傷害，播種性血管内凝固症候群
講 師：	池田 浩平	虚血再還流傷害，ナノデバイスの医薬応用
講 師：	ハシチウオヴィッチ・トマシユ	術後鎮痛管理
講 師：	小池 正嘉	手術室の医療経済分析，術前評価，術後鎮痛管理，医療安全

教育・研究概要

麻酔科学講座の研究は，基礎，臨床麻酔，集中治療，ペインの4部門に分かれる。ここでは，2022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. 心肺蘇生後脳症の鎮静剤による脳保護戦略（上園晶一）：データ解析中
2. 二酸化炭素を用いた脊髄虚血に対する新たな治療戦略（上園晶一）：データ解析中
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）：データ収集中
4. 疼痛管理における遠隔医療の応用（上園晶一）：データ収集中
5. 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に関する実態調査（坪川恒久）：データ取得中
6. 経頭蓋カラードプラー法を用いた新しい脳灌流測定法の開発（坪川恒久）：データ取得中
7. DPC データベースを用いた麻酔後の合併症に関する調査（坪川恒久）：解析中
8. 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）：論文作成中
9. 糖尿病治療薬 SGLT 2 阻害薬に関連した術後ケトアシドーシスに関する多施設共同前向き観察研究（近藤一郎）：データ取得中

10. 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 (桜井康良)：データ取得中
11. 超短時間作用型非脱分極性筋弛緩薬の開発を目指した基礎的検証 (須永 宏)：データ取得中
12. 深い筋弛緩維持のためのロクロニウム持続投与量の検討 (須永 宏)：データ取得中
13. フィブリノゲン濃縮製剤の使用状況調査 (香取信之)：データ取得中
14. 腹腔鏡下頭低位手術による咽頭痛、嗄声の原因と咽頭 pH、口腔内細菌数との関連についての検討 (虻川有香子)：学会発表中
15. 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)：データ取集中
16. 小児の術衣改善による効果 (虻川有香子)：倫理委員会申請
17. 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)：論文投稿中
18. 小児輪状甲状間膜穿刺の安全性向上のための穿刺モデルの開発：超音波エコーによる挿管時の気管の変位についての検討 (虻川有香子)：論文投稿中
19. 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
20. 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
21. 蘇生後記憶障害に対する一酸化窒素を用いた新規治療法の開発 (木田康太郎)：データ取得中
22. クラッシュ症候群の新規治療戦略 (木田康太郎)：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. 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
26. 機能依存的遺伝子導入法を用いた炎症性疼痛モデルマウスにおける functional connectome の研究 (奥田崇雄)：論文投稿準備中
27. 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変化の解明 (布間寛章)：データ取得中
28. コンコルドポジションが循環に対し与える影響の検討 (藤岡頌子)：論文作成中
29. 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)：論文投稿中
30. 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
31. 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
32. 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
33. 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
34. 漏斗胸患者における胸郭形成を目的としたペ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
35. 二分脊椎合併妊娠に対して硬膜外超音波検査を施行した 4 症例 (土井万由子)：論文作成中
36. 脊髄虚血・再灌流における神経保護戦略 (杉本有基)：データ取得中
37. 漏斗胸患者に対する Nuss 手術による、呼吸器症状の改善と呼吸機能検査に関する研究 (宮崎千佳)：論文作成中
38. 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 (藤井智子)：データ取得中
39. 集中治療室でのケアに対する家族の満足度を測定する尺度 FS-ICU 24R-J の妥当性検証：調査研究 (藤井智子)：データ取得準備中
40. 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
41. 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
42. 持続的腎代替療法における抗凝固薬としてのヘパリンナトリウムとメシル酸ナファモスタットの比較：単施設後ろ向き観察研究 (亀田慎也)：論文作成中
43. 重症患者における持続的血液透析療法時のメシル酸ナファモスタットの至適投与量の探索：2 施設共同後ろ向き観察研究 (亀田慎也)：データ取得準備中

44. 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）：論文作成中
45. 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（高木俊成）：データ取得中
46. 重症COVID-19患者を対象とした血栓性合併症に関する研究：単施設後ろ向き観察研究（宮山直樹）：論文発表，終了
47. 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）：データ作成中
48. 慢性疼痛患者における発達障害の関与に関する研究（厚生労働行政推進調査事業：「慢性疼痛診療システムの均てん化と痛みセンター診療データベースの活用による医療向上を目指す研究」の一部として）（倉田二郎）：データ収集終了
49. 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
50. 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
51. 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
52. 新しい感覚定量試験器intercross-220の妥当性の検討（倉田二郎）：論文作成中
53. 肺悪性腫瘍手術および膝関節置換術後の遷延性術後痛前向き調査（八反丸善康）：論文作成中
54. 腹部手術における腹直筋鞘ブロックの施行タイミングが術後鎮痛効果に影響を与えるか（福島東浩）：論文作成中
55. 脊髄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
56. 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
57. 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
58. 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
59. 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

60. 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

#### 「点検・評価・改善」

2021年度は、前年度に引き続き、臨床における6部門（本院麻酔部，集中治療部，ペインクリニック，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) 桜井康良. PIEB (programmed intermittent epidural bolus) による無痛分娩時の血圧変動. 分娩と麻酔 2021; 103: 1-6.
- 2) Kobirumaki-Shimozawa F, Shimozawa T, Oyama K, Baba S, Li J, Nakanishi T, Terui T, Louch WE, Ishiwata S, Fukuda N. Synchrony of sarcomeric movement regulates left ventricular pump function in the in vivo beating mouse heart. J Gen Physiol 2021; 153(11): e202012860.
- 3) Yamada Y, Ishimaru T, Ikeda K, Harashima H. Validation of the mitochondrial delivery of vitamin B1 to enhance ATP production using SH-SY5Y cells, a model neuroblast. J Pharm Sci 2022; 111(2): 432-9.
- 4) Deane AM, Jiang A, Tascone B, Clancy A, Finnis ME, Collie JT, Greaves R, Byrne KM, Fujii T, Douglas JS, Nichol A, Udy AA, Young M, Russo G, Fetterplace K, Maiden MJ, Plummer MP, Yanase F, Bello-mo R, Ali Abdelhamid Y. A multicenter randomized clinical trial of pharmacological vitamin B1 administration to critically ill patients who develop hypophosphatemia during enteral nutrition (The THIAMINE 4 HYPOPHOSPHATEMIA trial). Clin Nutr 2021; 40(8): 5047-52.
- 5) Egi M, Ogura H, Yatabe T, Atagi K, Inoue S, Iba T, Kakihana Y, Kawasaki T, Kushimoto S, Kuroda Y, Kotani J, Shime N, Taniguchi T, Tsuruta R, Doi K, Doi M, Nakada TA, Nakane M, Fujishima S, Hosokawa N, Masuda Y, Matsushima A, Matsuda N, Yamakawa K, Hara Y, Sakuraya M, Ohshimo S, Aoki Y, Inada M, Umemura Y, Kawai Y, Kondo Y, Saito H, Taito

- S. Takeda C, Terayama T, Tohira H, Hashimoto H, Hayashida K, Hifumi T, Hirose T, Fukuda T, Fujii T, Miura S, Yasuda H, Abe T, Andoh K, Iida Y, Ishihara T, Ide K, Ito K, Ito Y, Inata Y, Utsunomiya A, Unoki T, Endo K, Ouchi A, Ozaki M, Ono S, Katsura M, Kawaguchi A, Kawamura Y, Kudo D, Kubo K, Kurahashi K, Sakuramoto H, Shimoyama A, Suzuki T, Sekine S, Sekino M, Takahashi N, Takahashi S, Takahashi H, Tagami T, Tajima G, Tatsumi H, Tani M, Tsuchiya A, Tsutsumi Y, Naito T, Nagae M, Nagasawa I, Nakamura K, Nishimura T, Nunomiya S, Norisue Y, Hashimoto S, Hasegawa D, Hatakeyama J, Hara N, Higashibeppu N, Furushima N, Furusono H, Matsuishi Y, Matsuyama T, Minematsu Y, Miyashita R, Miyatake Y, Moriyasu M, Yamada T, Yamada H, Yamamoto R, Yoshida T, Yoshida Y, Yoshimura J, Yotsumoto R, Yonekura H, Wada T, Watanabe E, Aoki M, Asai H, Abe T, Igarashi Y, Iguchi N, Ishikawa M, Ishimaru G, Isokawa S, Itakura R, Imahase H, Imura H, Irinoda T, Uehara K, Ushio N, Umegaki T, Egawa Y, Enomoto Y, Ota K, Ohchi Y, Ohno T, Ohbe H, Oka K, Okada N, Okada Y, Okano H, Okamoto J, Okuda H, Ogura T, Onodera Y, Oyama Y, Kainuma M, Kako E, Kashiura M, Kato H, Kanaya A, Kaneko T, Kanehata K, Kano KI, Kawano H, Kikutani K, Kikuchi H, Kido T, Kimura S, Koami H, Kobashi D, Saiki I, Sakai M, Sakamoto A, Sato T, Shiga Y, Shimoto M, Shimoyama S, Shoko T, Sugawara Y, Sugita A, Suzuki S, Suzuki Y, Suhara T, Sonota K, Takauji S, Takashima K, Takahashi S, Takahashi Y, Takeshita J, Tanaka Y, Tampo A, Tsunoyama T, Tetsuhara K, Tokunaga K, Tomioka Y, Tomita K, Tominaga N, Toyosaki M, Toyoda Y, Naito H, Nagata I, Nagato T, Nakamura Y, Nakamori Y, Nahara I, Naraba H, Narita C, Nishioka N, Nishimura T, Nishiyama K, Nomura T, Haga T, Hagiwara Y, Hashimoto K, Hatachi T, Hamasaki T, Hayashi T, Hayashi M, Hayamizu A, Haraguchi G, Hirano Y, Fujii R, Fujita M, Fujimura N, Funakoshi H, Horiguchi M, Maki J, Masunaga N, Matsumura Y, Mayumi T, Minami K, Miyazaki Y, Miyamoto K, Murata T, Yanai M, Yano T, Yamada K, Yamada N, Yamamoto T, Yoshihiro S, Tanaka H, Nishida O. The Japanese Clinical Practice Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2020 (J-SSCG 2020). *Acute Med Surg* 2021 ; 8(1) : e659.
- 6) Egi M, Ogura H, Yatabe T, Atagi K, Inoue S, Iba T, Kakihana Y, Kawasaki T, Kushimoto S, Kuroda Y, Kotani J, Shime N, Taniguchi T, Tsuruta R, Doi K, Doi M, Nakada TA, Nakane M, Fujishima S, Hosokawa N, Masuda Y, Matsushima A, Matsuda N, Yamakawa K, Hara Y, Sakuraya M, Ohshimo S, Aoki Y, Inada M, Umemura Y, Kawai Y, Kondo Y, Saito H, Taito S, Takeda C, Terayama T, Tohira H, Hashimoto H, Hayashida K, Hifumi T, Hirose T, Fukuda T, Fujii T, Miura S, Yasuda H, Abe T, Andoh K, Iida Y, Ishihara T, Ide K, Ito K, Ito Y, Inata Y, Utsunomiya A, Unoki T, Endo K, Ouchi A, Ozaki M, Ono S, Katsura M, Kawaguchi A, Kawamura Y, Kudo D, Kubo K, Kurahashi K, Sakuramoto H, Shimoyama A, Suzuki T, Sekine S, Sekino M, Takahashi N, Takahashi S, Takahashi H, Tagami T, Tajima G, Tatsumi H, Tani M, Tsuchiya A, Tsutsumi Y, Naito T, Nagae M, Nagasawa I, Nakamura K, Nishimura T, Nunomiya S, Norisue Y, Hashimoto S, Hasegawa D, Hatakeyama J, Hara N, Higashibeppu N, Furushima N, Furusono H, Matsuishi Y, Matsuyama T, Minematsu Y, Miyashita R, Miyatake Y, Moriyasu M, Yamada T, Yamada H, Yamamoto R, Yoshida T, Yoshida Y, Yoshimura J, Yotsumoto R, Yonekura H, Wada T, Watanabe E, Aoki M, Asai H, Abe T, Igarashi Y, Iguchi N, Ishikawa M, Ishimaru G, Isokawa S, Itakura R, Imahase H, Imura H, Irinoda T, Uehara K, Ushio N, Umegaki T, Egawa Y, Enomoto Y, Ota K, Ohchi Y, Ohno T, Ohbe H, Oka K, Okada N, Okada Y, Okano H, Okamoto J, Okuda H, Ogura T, Onodera Y, Oyama Y, Kainuma M, Kako E, Kashiura M, Kato H, Kanaya A, Kaneko T, Kanehata K, Kano KI, Kawano H, Kikutani K, Kikuchi H, Kido T, Kimura S, Koami H, Kobashi D, Saiki I, Sakai M, Sakamoto A, Sato T, Shiga Y, Shimoto M, Shimoyama S, Shoko T, Sugawara Y, Sugita A, Suzuki S, Suzuki Y, Suhara T, Sonota K, Takauji S, Takashima K, Takahashi S, Takahashi Y, Takeshita J, Tanaka Y, Tampo A, Tsunoyama T, Tetsuhara K, Tokunaga K, Tomioka Y, Tomita K, Tominaga N, Toyosaki M, Toyoda Y, Naito H, Nagata I, Nagato T, Nakamura Y, Nakamori Y, Nahara I, Naraba H, Narita C, Nishioka N, Nishimura T, Nishiyama K, Nomura T, Haga T, Hagiwara Y, Hashimoto K, Hatachi T, Hamasaki T, Hayashi T, Hayashi M, Hayamizu A, Haraguchi G, Hirano Y, Fujii R, Fujita M, Fujimura N, Funakoshi H, Horiguchi M, Maki J, Masunaga N, Matsumura Y, Mayumi T, Minami K, Miyazaki Y, Miyamoto K, Murata T, Yanai M, Yano T, Yamada K, Yamada N, Yamamoto T, Yoshihiro S, Tanaka H, Nishida O. The Japanese Clinical Practice Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2020 (J-SSCG 2020). *J Intensive Care* 2021 ; 9(1) : 53.
- 7) Fujii T, Katayama S, Miyazaki K, Nashiki H, Niitsu



- T, Takei T, Utsunomiya A, Dodek P, Hamric A, Nakayama T. Translation and validation of the Japanese version of the measure of moral distress for health-care professionals. *Health Qual Life Outcomes* 2021 ; 19(1) : 120.
- 8) Fujii T, Salanti G, Belletti A, Bellomo R, Carr A, Furukawa TA, Luethi N, Luo Y, Putzu A, Sartini C, Tsujimoto Y, Udy AA, Yanase F, Young PJ. Effect of adjunctive vitamin C, glucocorticoids, and vitamin B1 on longer-term mortality in adults with sepsis or septic shock : a systematic review and a component network meta-analysis. *Intensive Care Med* 2022 ; 48(1) : 16-24.
- 9) Lefrant JY, Pirracchio R, Benhamou D, Njeim R, Ausset S, Bastide S, Biais M, Bouvet L, Brissaud O, Brull SJ, Capdevila X, Cuvillon P, Dadure C, David JS, Bin D, Fischer MO, Forget P, Fujii T, Godier A, Gopalan DP, Hamada S, Joannes-Boyau O, Kerever S, Kipnis É, Kolodzie K, Landau R, Le Gall A, Le Guen M, Legrand M, Lonnqvist PA, Lorne E, Mercier F, Mongardon N, Nicolas-Robin A, Peters MJ, Quintard H, Rello J, Richebe P, Roberts JA, Rocquilly A, Schneider A, Veyckemans F, Zetlaoui P, Abou Arab O, Blet A, Bounes F, Boisson M, Caillard A, Carillon A, Clavier T, Frasca D, James A, Sigaut S, Rozencwajg S, Bouaziz H. 2021 adaptation of the editorial policy of *Anaesthesia Critical Care and Pain Medicine* (ACCPM). *Anaesth Crit Care Pain Med* 2021 ; 40(5) : 100957.
- 10) Serpa Neto A, Fujii T, Moore J, Young PJ, Peake S, Bailey M, Hodgson C, Higgins AM, See EJ, Secombe P, Russ, V, Campbell L, Young M, Maeda M, Pilcher D, Cooper J, Udy A. Clinical outcomes of Indigenous Australians and New Zealand Māori with metabolic acidosis and acidaemia. *Crit Care Resusc* 2022 ; 24(1) : 14-9.
- 11) Tsujimoto Y, Fujii T, Tsutsumi Y, Kataoka Y, Tajika A, Okada Y, Carrasco-Labra A, Devji T, Wang Y, Guyatt GH, Furukawa TA. Minimal important changes in standard deviation units are highly variable and no universally applicable value can be determined. *J Clin Epidemiol* 2022 ; 145 : 92-100. Epub 2022 Jan 25.
- 12) Tsujimoto Y, Miki S, Shimada H, Tsujimoto H, Yasuda H, Kataoka Y, Fujii T. Non-pharmacological interventions for preventing clotting of extracorporeal circuits during continuous renal replacement therapy. *Cochrane Database Syst Rev* 2021 ; 9(9) : CD013330.
- 13) 宮山直樹, 齋藤敬太, 藤井智子. 血栓性合併症を有した重症 COVID-19 患者の臨床的特徴 (第 1 波～第 3 波・後ろ向き観察研究). *慈恵医大誌* 2021 ; 136(4) : 63-8.
- 14) Hattamaru Y, Mio Y, Hascilowicz T, Utsumi I, Murakami Y, Omi S. Reduction of leakage from insertion site during continuous femoral nerve block with catheter-through-needle versus catheter-over-needle technique for postoperative analgesia after total knee arthroplasty : a randomized controlled trial. *BMC Anesthesiology* 2022 ; 22(1) : 11.
- 15) Utsumi I, Hascilowicz T, Omi S. Recognition and differentiation of dural puncture click sensation : a subjective and objective prospective study of dural puncture forces using fine-gauge spinal needles. *PLoS One* 2021 ; 16(7) : e0247346.
- 16) Kuniyoshi H, Yamamoto Y, Kimura S, Hiroe T, Terui T, Kase Y. Comparison of the analgesic effects continuous epidural anesthesia and continuous rectus sheath block in patients undergoing gynecological cancer surgery : a non inferiority randomized control trial. *J Anesth* 2021 ; 35(5) : 663-70.

## II. 総説

- 1) 木山秀哉. Neo-TIVA 時代へようこそ TIVA 変わる未来と変わらぬ土台. *日臨麻会誌* 2021 ; 41(4) : 346-51.
- 2) 木山秀哉. ロボット麻酔システムがもたらすもの—夢から現実へ— ロボット麻酔とどう付き合うか. *日臨麻会誌* 2021 ; 41(5) : 525-9.
- 3) 木山秀哉. High Flow Nasal Oxygenation (HFNO) と麻酔管理. *麻酔* 2021 ; 70(増刊) : S31-9.
- 4) 坪川恒久. 【レミマゾラム】レミマゾラム投与時の脳波 わかってきたことと知りたいこと. *LiSA* 2021 ; 28(6) : 614-9.
- 5) 坪川恒久. 【今こそ学び直す！生理学・解剖学 あるとき学んだ知識と臨床経験をつないで、納得して動く！】(第 5 章) 血液 凝固／線溶の評価・管理. *レジデントノート* 2021 ; 23(8) : 1237-45.
- 6) 坪川恒久. 【周術期麻酔管理と短期および長期予後】周術期循環管理と術後心血管系有害事象. *麻酔* 2021 ; 70(9) : 928-36.
- 7) 坪川恒久. 【—麻酔科医なら知っておきたい—血栓症・塞栓症】(PART 1) 総論 どこに詰まる？ 何が詰まる？ 本書の紹介をかねて. *LiSA 別冊* 2021 ; 28(別冊'21 秋号) : 3-5.
- 8) 坪川恒久. 【—麻酔科医なら知っておきたい—血栓症・塞栓症】(PART 1) 総論 肺血栓塞栓症を巡る医学史. *LiSA 別冊* 2021 ; 28(別冊'21 秋号) : 26-9.
- 9) 坪川恒久. 【—麻酔科医なら知っておきたい—血栓症・塞栓症】(PART 5) その他の塞栓 気脳症 稀

- だけれど知っておくべき合併症. LiSA 別冊 2021 ; 28(別冊'21 秋号) : 207-12.
- 10) 香取信之. 【今こそ学び直す！生理学・解剖学 あの時学んだ知識と臨床経験をつないで、納得して動く！】(第5章) 血液 総論 血液凝固のしくみ. レジデントノート 2021 ; 23(8) : 1229-36.
  - 11) 香取信之. 【-麻酔科医なら知っておきたい-血栓症・塞栓症】(PART 2) 血栓総論 予防法 抗凝固薬. LiSA 別冊 2021 ; 28(別冊'21 秋号) : 81-90.
  - 12) 香取信之. 【トロンボエラストグラム (ROTEM も含めて) の原理と応用】 ROTEM, ClotPro の測定原理と応用. Thromb Med 2022 ; 12(1) : 5-11.
  - 13) Ogawa K, Asano K, Ikeda J, Fujii T. Non-invasive oxygenation strategies for respiratory failure with COVID-19: a concise narrative review of literature in pre and mid-COVID-19 era. Anaesth Crit Care Pain Med 2021 ; 40(4) : 100897.
  - 14) Yagi K, Fujii T. Management of acute metabolic acidosis in the ICU: sodium bicarbonate and renal replacement therapy. Crit Care 2021 ; 25(1) : 314.
  - 15) 倉田二郎. 巻頭言 学問の自由はあるか. 臨麻 2021 ; 45(6) : 775.
  - 16) 倉田二郎. 【硬膜外さいこう】私の“こだわり”の硬膜外麻酔 麻酔科医の信頼性を高める安全な硬膜外麻酔の作法 細部にこそ魂が宿る. LiSA 2021 ; 28(8) : 824-6.
  - 17) 大岩彩乃, 松崎淳人, 鈴木剛人, 佐藤卓広, 柿沼朋之, 宮崎泰斗, 盛田俊介, 瓜田純久, 石井良和, 篠田一博. COVID-19 対策における気管挿管時の陰圧・高性能フィルタ付き挿管ボックスの開発. 日環境感染症誌 2021 ; 36(6) : 285-91.
  - 18) 内海 功. 脊髄も膜下麻酔の指標, click とは. 臨麻 2022 ; 46(1) : 43-51.
  - 19) 鹿瀬陽一. 【2021 のシェヘラザードたち】(第6夜) 全身麻酔当日の術後心停止, 経験したことありますか? RRS 導入までの道程. Lisa 2021 ; 28(別冊'21 春号) : 31-7.
  - 20) 鹿瀬陽一. J my style シミュレーション Jikei Airway Management for Patient Safety (JAMPS) コース 気道管理トラブルをなくすために. Lisa 2022 ; 29(3) : 292-7.
- ### III. 症例報告
- 1) 高橋和成, 桜井康良, 酒卷大輔, 甫母祐子, 木山秀哉. アーノルド・キアリ奇形 I 型に脊髄空洞症を合併した妊婦の帝王切開術において全身麻酔を行った 1 症例. 麻酔 2021 ; 70(11) : 1213-6.
  - 2) Suzuki K, Katori N, Kimura Y, Terui T, Sunaga H, Kobayashi S, Uezono S. Evaluation of the effect of apixaban using a viscoelastic coagulation assay with Russell's viper venom reagent. JA Clin Rep 2021 ; 7(1) : 42.
  - 3) Uchiyama K, Sunaga H, Katori N, Uezono S. General anesthesia with remimazolam in a patient with clinically suspected malignant hyperthermia. JA Clin Rep 2021 ; 7(1) : 78.
  - 4) 田口 愛, 虻川有香子, 田 聖花. 先天性表皮水疱症の小児に対する眼科手術の麻酔経験. 日臨麻会誌 2021 ; 41(5) : 443-6.
  - 5) 桂田功一, 樋口謙次, 新見昌央, 長谷川意純, 鹿瀬陽一, 中山恭秀, 安保雅博. Open-intensive care unit 入室中の人工呼吸管理患者における離床プロトコル導入の影響. 慈恵医大誌 2021 ; 136(3) : 37-44.
- ### IV. 著書
- 1) 坪川恒久. I. 中枢神経および末梢神経 2. 脳波に関わる解剖. 垣花 学編. スキルアップのための麻酔科臨床解剖: 麻酔科プラクティス 4. 東京: 文光堂, 2021. p.7-13.
  - 2) 藤岡頌子, 坪川恒久. Q50. 入室時に認知症で暴れています. どうしたらいいですか? 川口昌彦, 川股知之編. 高齢者麻酔のポイント 50. 克誠堂出版, 2021, p.192-4.
  - 3) 三尾 寧. I. 中枢神経および末梢神経 5. 体位による末梢神経障害に関わる解剖. 垣花 学編. スキルアップのための麻酔科臨床解剖: 麻酔科プラクティス 4. 東京: 文光堂, 2021. p.26-30.
  - 4) 香取信之. I. 総論 3. 抗血栓療法患者. 加藤里絵編. Challenge 緊急手術の麻酔: 麻酔科プラクティス 6. 東京: 文光堂, 2021. p.18-27.
  - 5) Yagi K, Fujii T. Management of acute metabolic acidosis in the ICU: sodium bicarbonate and renal replacement therapy. Vincent JL, ed. Annual Update in Intensive Care and Emergency Medicine 2021. Cham: Springer, 2021. p.223-31.
  - 6) Tsujimoto Y, Fujii T. How to prolong filter life during continuous renal replacement therapy? Vincent JL, ed. Annual Update in Intensive Care and Emergency Medicine 2022. Cham: Springer, 2022, p.213-21.
  - 7) 大岩彩乃. B. 診断・評価 CQ B-5: サーモグラフィは慢性疼痛の評価に有用か? CQ B-7: 慢性疼痛の診断・評価に関する評価票には何があるか? 厚生労働行政推進調査事業費補助金(慢性の痛み政策研究事業)「慢性疼痛診療システムの均てん化と痛みセンサー診療データベースの活用による医療向上を目指す研究」研究班監修, 慢性疼痛診療ガイドライン作成ワーキンググループ編. 慢性疼痛診療ガイドライン. 東京:

真興交易医書出版部, 2021. p.34-5.

- 8) 大岩彩乃, B. 診断・評価 CQ B-7: 慢性痛の診断・評価に関する評価票には何があるか? 厚生労働行政推進調査事業費補助金(慢性の痛み政策研究事業)「慢性疼痛診療システムの均てん化と痛みセンター診療データベースの活用による医療向上を目指す研究」研究班監修, 慢性疼痛診療ガイドライン作成ワーキンググループ編, 慢性疼痛診療ガイドライン, 東京: 真興交易医書出版部, 2021. p.36
- 9) 八反丸善康, 症例検討 Section 4: ペインクリニック 症例 19. hydrorelease: 運動器痛への新たなアプローチ. 森本康裕編, レベルアップ超音波ガイド下末梢神経ブロック: Lisa コレクション, 東京: メディカル・サイエンス・インターナショナル, 2021. p.193-7.

## V. 研究費

- 1) 上園晶一, 院内遠隔医療システムを利用した術後疼痛管理サービス (eAPS) の構築とその評価. 科学研究費助成事業・基盤研究 (C). 2021~2024 年度.
- 2) 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). 2018~2024 年度.
- 3) 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.
- 4) 藤井智子, 急性腎障害に対する持続血液透析の国際標準量と日本標準量の検証: ランダム化比較試験. 科学研究費助成事業・若手研究. 2021~2024 年度.
- 5) 照井貴子, ラット摘出灌流心臓を用いた心筋収縮動態のナノレベル解析~麻酔薬による影響の検証~. 科学研究費助成事業・基盤研究 (C). 2021~2025 年度.
- 6) 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.
- 7) 池田浩平, 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. 科学研究費助成事業・基盤研究 (C). 2021~2024 年度.
- 8) 中村紗英, 蘇生後記憶障害に対する一酸化窒素を用いた新規治療法の開発. 科学研究費助成事業・基盤研究 (C). 2021~2025 年度.

## VIII. その他

- 1) 高橋真悠子, 甘利真央, 桜井康良, 甫母祐子, 伊藤真理子, 酒巻大輔, 土井万由子, ファブリー病合併妊婦において無痛分娩を行った1例. 日本臨床麻酔学会第41回大会. 札幌, 11月. (ハイブリッド開催) [日臨麻会誌 2021; 41(6): S209]
- 2) 鈴木聡子, 河邊大征, 土井万由子, 酒巻大輔, 甫母祐子, 伊藤真理子, 桜井康良, 腹部大動脈慢性解離合併妊婦に無痛分娩を行い合併症なく経膈分娩を行えた

- 1例. 日本臨床麻酔学会第41回大会. 札幌, 11月. (ハイブリッド開催) [日臨麻会誌 2021; 41(6): S208]
- 3) 酒巻大輔, 桜井康良, 佐村 修, (会長企画シンポジウム2: COVID-19と産科麻酔) 東京慈恵会医科大学附属病院でのCOVID-19陽性妊婦の帝王切開の検討. 第125回日本産科麻酔学会学術集会. 名古屋, 12月. (現地開催+オンデマンド配信)
- 4) 土井万由子, 石黒芳紀, 山川健太郎, 木村齊弘, 弓部大動脈瘤ステントグラフト術で術中心停止をきたした一例. 日本臨床麻酔学会第41回大会. 札幌, 11月. (ハイブリッド開催) [日臨麻会誌 2021; 41(6): S188]
- 5) 宮崎千佳, 山川健太郎, 土井万由子, 田島果林, 漏斗胸患者に対するNuss手術による, 呼吸器症状の改善と呼吸機能検査に関する研究. 日本臨床麻酔学会第41回大会. 札幌, 11月. (ハイブリッド開催) [日臨麻会誌 2021; 41(6): S260]
- 6) 吉田朱里, 田中聡一郎, 鈴木亜沙美, 香取信之, 坪川恒久, (ポスター) TEG6s<sup>®</sup> の測定値からフィブリノゲン, 血小板数を推測できるか. 日本心臓血管麻酔学会第26回学術大会. オンライン開催, 10月. [Cardiovasc Anesth 2021; 25(Suppl.): 196]
- 7) 小川顕太, (Pro-Con ディベート2: CRRT - non-renal indication: Yes) CRRT - non-renal indication: Yes/No. 第49回日本救急医学会総会・学術集会. 東京, 11月.
- 8) 亀田慎也, 池田潤平, 高木俊成, 宮山直樹, 遠藤新大, 藤井智子, 上園晶一, (口頭) 持続的腎代替療法における抗凝固薬としてのヘパリンナトリウムとメシル酸ナファモスタットの比較. 第49回日本集中治療医学会学術集会. WEB開催, 3月.
- 9) 高木俊成, 柘植 愛, 池田潤平, 渡邊 尚, 岩谷理恵子, 平塚明倫, 内野滋彦, 藤井智子, (口頭) 急性呼吸不全に対するネーザルハイフローから挿管への移行を予測するROX indexの妥当性検証. 第49回日本集中治療医学会学術集会. WEB開催, 3月.
- 10) 溝口佳奈, 大岩彩乃, 八反丸善康, 大谷さゆみ, 川村大地, 倉田二郎, 帯状疱疹後神経痛に対し透視下3Dニードルガイダンスを使用し良好に選択的な三叉神経第一枝領域の神経ブロックを行えた一症例. 日本ペインクリニック学会第2回東京・南関東支部学術集会. オンライン開催, 1月.

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
准教授：竹川 徹	運動器のリハビリテーション，痙縮の治療
准教授：上出 杏里	障害者スポーツ，小児発達障害 <small>(国立成育医療研究センターに 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
講師：原 貴敏	脳卒中のリハビリテーション <small>(東京通信病院に outward)</small>

教育・研究概要

I. 反復性経頭蓋磁気刺激 (rTMS) による脳損傷治療に関する研究

1. 上肢運動機能障害に対する rTMS 治療

1) 脳梗塞 (CI) 後と脳内出血 (ICH) 後との治療効果の比較

脳卒中の症状は，CI よりも ICH の方が重篤であり，運動麻痺の回復は，脳卒中の種類により異なるが，ICH と CI という脳卒中の種類による運動麻痺の回復の差異は明らかでない。2 週間の入院による反復性経頭蓋磁気刺激と作業療法を組み合わせた NEURO<sup>®</sup> を受けた，発症後 6 ヶ月以上経過した患者 1,716 人 (CI [n=876] および ICH [n=840]) を対象に，非盲検，対照患者なしの後方視的コホート研究として調査した。脳卒中の病態によって ICH 後と CI 後との 2 群に分け，上肢運動機能を Fugl-Meyer Assessment (FMA) を用いて評価し治療効果を比較した。

その結果，脳卒中の種類は，慢性期において NEURO<sup>®</sup> による上肢運動機能回復の転帰に影響しなかった。また，治療前の上肢運動機能の重症度を 5 段階に分類し解析した結果，すべての群で FMA スコアは改善した。NEURO<sup>®</sup> は脳卒中の種類にかかわらず，慢性期脳卒中患者に推奨できると結論づけられた。

2) NEURO<sup>®</sup> (rTMS+OT) と作業療法 (OT) との治療順序による比較

入院治療を施行した脳卒中後の上肢麻痺患者 37 名を対象に，最初の 2 週間で NEURO<sup>®</sup> を受けた 16 名 (A 群) と，最初の 2 週間で OT のみを受けた 21 名 (B 群) とに分け，入院 2 週間後，A 群と B 群の治療法を逆転させ，さらに 2 週間入院治療を実施した。上肢運動機能は FMA および Wolf Motor Function Test (WMFT) を用いて，治療開始後 2 週および 4 週で評価した。入院 2 週間後，A 群は B 群に比べ，FMA，WMFT とともに有意に大きく改善した。治療再開 4 週間後，A 群は，B 群と比較し，FMA，WMFT とともに有意に大きな改善を示した。脳の可塑性を先に促すことが慢性期脳卒中後の運動麻痺の改善をもたらすことが判明した。

2. 脳卒中後の失語症に対する rTMS：レビュー

脳卒中後失語症 (PSA) の rTMS は，リハビリテーション療法と組み合わせて使用した場合に言語機能の改善を促進することが示唆されているが，多くの課題が残っている。言語機能のカテゴリー別に調査したいいくつかの報告では，ネーミングだけが改善の良いエビデンスを有している。他の言語モダリティ



に対する改善効果は低く、ネーミング以外の言語機能の向上に貢献する手法を確立する必要がある。rTMSのメカニズムに基づくPSAの治療方法は、主には言語相同領域の抑制的刺激である。右半球への低頻度rTMSは、PSAの慢性期に有効性が示されているが、言語機能の回復過程に関しては不明確であり、ニューロイメージングを使用して脳活動を評価することにより、PSAに対するrTMSの機能改善メカニズムの解明と治療効果の増大に寄与することが示唆される。PSAにおける神経画像およびこれに基づいたrTMS治療について調査した研究はほとんどなく、さらなる研究が必要である。rTMSの刺激部位と刺激パラメータは、発症から介入までの期間に依存する可能性があるが、発症後90日から180日までの研究報告はない。複数の標的に対する治療法や最新の神経画像手法などが、新たな治療法の確立に貢献する可能性がある。

## 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) 脳卒中後の上肢痙縮に対するボツリヌス療法

(BoNT-A)と集中的リハビリテーション療法

脳卒中後上肢痙縮に対するBoNT-Aと集中的リハビリテーション療法の効果を、非ランダム化比較試験として治療前の上肢運動機能をFMA-UEにより分類し、改善の違いを分析した。結果：介入群の合計139人の患者を6つの群に分類し、すべての群で治療後に運動機能は有意な改善を示した。治療前FMA-UE 19~31点で肩、肘、前腕、指の随意的運動を有する群では、対照群と比較して有意な改善を認め、治療前FMA-UE 26~47点で、肩、肘、前腕、手関節、指の随意的運動を修する群で、対照群と比較して有意な改善が観察された。脳卒中後上肢痙縮に対するBoNT-Aと集中的なりハビリテーション療法は、痙縮と上肢機能の改善を示し、上肢全体または手関節を除く上肢に随意的運動を有する中等度に障害された患者では、高い治療効果が期待できる。

#### 2) 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) 後天性脳損傷者の自動車運転再開に向けたドライビングシミュレーターによる評価と机上の高次脳機能評価との関係

自動車運転再開支援を行った脳損傷者203人を対象に、ドライビングシミュレーターによる評価結果において運転再開許可となった群と不許可になった群とを比較した結果、高次脳機能評価のWMS-Rが、視覚性再生項目を除いて、運転再開許可群は不許可群よりも有意に良好であった。このことより、脳損傷者の自動車運転再開には様々な高次脳機能が必要であり、安全な運転にはより高いレベルの能力が要求されることが示唆され、ドライビングシミュレーター等による実際の自動車運転の評価は重要であると考えられた。

### 3. 医療政策に関する研究

#### 1) 我が国における脳卒中患者に対するリハビリテーション医療の現状と課題

我が国では急性期、回復期、生活期の脳卒中患者に対して、医療保険制度と介護保険制度によりリハビリテーション医療を提供できるように制度が構築されている。医療保険制度上、急性期脳卒中患者に対する早期かつ集中的なりハビリテーション治療を提供できる。脳卒中発症後に、日常生活動作(ADL)に介助が必要な患者は、医療保険制度で回復期リハビリテーション病棟に転院し、ADLを向上させ円滑に自宅退院することを目標に集中的なりハビリテーション治療が提供される。高齢の脳卒中患者は、退院後に介護保険制度による通所リハビリテーションや訪問リハビリテーションが利用可能である。医療保険サービスと介護保険サービス事業所の円滑な連携の促進を目的の一つとして、政府は2025年までに地域包括ケアシステムを構築し、医療、介護、予防、住宅、生活支援などを総合的に提供することを提唱しており、今後、脳卒中患者の急性期から生

活期に至る総合的なデータベースの構築、医療保険制度と介護保険制度とのシームレスな連携の促進が期待される。また、我が国のリハビリテーション科専門医は2,613名しかおらず、教育と研究の推進、包括的な脳卒中リハビリテーション医療に携わる人材育成のためには、リハビリテーション医学講座が現在未設置である各大学医学部への講座の設置が急務である。

### 〔点検・評価・改善〕

#### 1. rTMSによる脳損傷治療に関する研究

1) 慢性期脳卒中後上肢麻痺に対するNEURO® (rTMS+OT) 治療は、CI後でもICH後でも同等の効果が示された。

2) NEURO®により神経可塑性が惹起されるが、脳の可塑性を先に促すことが慢性期脳卒中後の運動麻痺の改善をもたらすことが判明した。今後、画像生理学的な違いを明らかにしていく必要がある。

#### 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) ボツリヌス毒素療法+集中的リハビリテーション療法は、隠された随意機能を引き出す可能性があり、その治療効果は、中等度障害のうちの一部の患者で大きいことが判明した。

(2) 回復期における体外衝撃波治療とボツリヌス毒素療法などによる痙縮治療を推進していく。

(3) エコーを用いた客観的かつ定量的な痙縮評価方法を模索していく。

(4) わが国では、上下肢痙縮に対してボツリヌス毒素療法が保険収載されて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していく。

##### 2) 脳画像に関する研究

(1) fNIRSを活用したNeuro-imaging Based Rehabilitationの臨床研究を推進していく。

(2) MRI拡散テンソル画像DTIを用いた大脳各領域の配線図を作成するコネクトーム解析を含めた総合的な画像解釈について検討している。

##### 3) ロボットに関する研究

(1) 歩行支援ロボット(Re-Gait, HONDA歩行アシスト)を使用した臨床研究を推進する。

##### 4) 高次脳機能障害に関する研究

(1) 各疾患に合併する可能性のある脳損傷に関し、各診療科と綿密な連携を取りつつ、リハビリテーション療法を行う必要がある。

(2) 脳損傷者の病識の低下は、リハビリテーショ

ン医療を阻害する大きな問題である。今後、さらなる治療手技についての検討、および社会的啓発が求められる。

(3) 障害者を介護する家族の介護負担感に関する研究も重要なテーマである。今後も、家族に視点を移したリハビリテーション治療を推進する。

(4) 患者・家族会との連携を通して、我が国の医療・福祉政策に対して、「障害」を熟知するリハビリテーション科医師による踏み込んだ提言を行うことが必要である。

(5) 我が国において脳損傷後の運転指導指針がはじめて策定された。今後、制度改正に従って修正し、学際的な意見公募が必要である。

(6) 交通社会を支える公安委員会、警察庁、自動車工学、全国自動車教習所協会等とも広く連携した障害者の自動車運転支援をさらに推進する必要がある。

#### 5) 医療制度に関する研究

(1) 回復期リハビリテーション医療では、病棟システムのさらなる発展を推進する。

(2) 生活期リハビリテーションマネジメントでは、地域システムの確立を推進する。

(3) 急性期から生活期にかけて包括的な脳卒中リハビリテーション医療が提供されるとともに、各ステージ間の連携についての研究を推進する。

#### 3. その他の研究

(1) 教育啓発活動の一環として、従来、機能回復が難しいとされている片麻痺に対して我々が推進している治療を含めて、他科医師向けに脳卒中後遺症に対するリハビリテーション治療を解説し、外部発信に努める。

(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。

## 研究業績

### I. 原著論文

1) Tatsuno H, Hamaguchi T, Sasanuma J, Kakita K, Okamoto T, Shimizu M, Nakaya N, Abo M. Does a combination treatment of repetitive transcranial magnetic stimulation and occupational therapy improve upper limb muscle paralysis equally in patients with chronic stroke caused by cerebral hemorrhage and infarction?: a retrospective cohort study. *Medicine (Baltimore)* 2021; 100(24): 26339.

2) Hara T, Niimi M, Yamada N, Shimamoto Y, Masuda G, Hara H, Abo M. Prognosis prediction of the ef-

fect of botulinum toxin therapy and intensive rehabilitation on the upper arm function in post-stroke patients using hierarchical cluster analysis. *Disabil Rehabil* 2021 Sep 21. [Epub ahead of print]

- 3) 武原 格, 本田有正, 牛場直子, 安保雅博. 高次脳機能障害者におけるドライビングシミュレーターを用いた運転評価の有効性の検討. *Jpn J Rehabil Med* 2022 ; 59(1) : 86-91.

## II. 総説

- 1) Hara T, Abo M. New treatment strategy using repetitive transcranial magnetic stimulation for post-stroke aphasia. *Diagnostics (Basel)* 2021 ; 11(10) : 1853.
- 2) Kinoshita S, Abo M, Okamoto T, Miyamura K. Transitional and long-term care system in japan and current challenges for stroke patient rehabilitation. *Front Neurol* 2022 ; 12 : 711470.
- 3) 安保雅博, 木下翔司. 【脳卒中・循環器病対策基本法の下での脳卒中診療】脳卒中・循環器病対策基本法の下でのリハビリテーション医療の今後の展開. *日医師会誌* 2021 ; 150(1) : 75.
- 4) 木下翔司. 令和3年度介護報酬改定について. *回復期リハ* 2021 ; 20(1) : 7-9.
- 5) 高木 聡. 神経筋疾患のリハビリテーション. *Arch Kohno Clin Med Res Inst* 2021 ; 36 : 1-5.
- 6) 渡邊 修. 【脳卒中患者の社会復帰を支える】高次脳機能障害のある方への社会復帰支援. *MED REHABIL* 2021 ; 260 : 39-46.
- 7) 青木重陽. 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 脳外傷に大腿切断を合併した重症例. *J Clin Rehabil* 2021 ; 30(5) : 515-9.
- 8) 武原 格. 【回復期リハビリテーション医療-これまでの20年, これからの20年-】回復期リハビリテーション病棟における高次脳機能障害に対するアプローチ 自動車運転と就労支援について. *Jpn J Rehabil Med* 2021 ; 58(5) : 510-4.
- 9) 安保雅博. 反復性経頭蓋磁気刺激法を併用したリハビリテーション治療. *Jpn J Rehabil Med* 2021 ; 58(6) : 653-60.
- 10) 渡邊 修. 【病識低下に対するリハビリテーションアプローチ】前頭葉損傷に起因する病識低下に対するリハビリテーションアプローチ. *MED REHABIL* 2021 ; 265 : 7-14.
- 11) 武原 格. 脳損傷者の自動車運転再開のリスク管理と支援. *Jpn J Rehabil Med* 2021 ; 58(12) : 1407-12.
- 12) 渡邊 修. 【介護負担感とリハビリテーション医療】高次脳機能障害と介護負担感. *J Clin Rehabil* 2022 ; 31(3) : 209-17.

- 13) 羽田拓也, 安保雅博. 【内科医が知っておきたいリハビリテーション医療の現在-日常診療にリハビリテーション診療の視点を】内科医がよく診る疾患のリハビリテーション診療 脳血管障害. *Med Pract* 2021 ; 38(10) : 1495-9.
- 14) 上出杏里. これからの女性スポーツ医学を考える 障害特性に配慮した女性パラアスリート支援. *日女性医会誌* 2021 ; 28(3) : 448-51.
- 15) 岡本隆嗣. 【回復期リハビリテーション医療-これまでの20年, これからの20年-】回復期リハビリテーション病棟における多職種連携. *Jpn J Rehabil Med* 2021 ; 58(5) : 482-9.
- 16) 渡邊 修. 高次脳機能障害に対するリハビリテーション治療 患者・家族会との連携. *Jpn J Rehabil Med* 2021 ; 58(4) : 418-27.
- 17) 安保雅博. 家族と自分の健やかな暮らしを守る 転ばないためのお手当て. *天然生活* 2021 ; 11月号 : 48-51.
- 18) 安保雅博. 高齢期も元気に働き続けるために40代からの予防を心がけよう. *エルダー* 2021 ; 505 : 1-4.

## III. 症例報告

- 1) Takekawa T, Ikegaya M, Etoh T, Shiio Y, Sugihara H, Haraikawa K, Miyamoto N, Abo M. Botulinum toxin treatment for difficult-to-treat finger pressure ulcers caused by severe hand flexion: case report. *J Wound Care* 2021 ; 30(8) : 653-9.
- 2) 本田有正, 武原 格, 安保雅博. 持続陽圧呼吸療法(CPAP)導入により覚醒および夜間頻尿が改善した脳卒中患者の1例. *Jpn J Rehabil Med* 2021 ; 58(11) : 1298-303.
- 3) 武原 格, 酒井貴哉, 安保雅博. COVID-19肺炎後呼吸機能障害患者に対し, 包括的リハビリテーション治療が有効であった一症例. *J Clin Rehabil* 2022 ; 31(3) : 279-82.
- 4) 柏原一水, 竹川 徹, 濱 碧, 山田尚基, 渡邊 修, 橋本弦太郎, 安保雅博, 新福響太. COVID-19回復期患者のリハビリテーション治療経験. *Jpn J Rehabil Med* 2022 ; 59(3) : 329-36.
- 5) 秋元秀昭, 中川芳美, 齋藤志遥, 西 剣努, 渡邊 修, 安保雅博. 広汎性発達障害(自閉スペクトラム症)のある髄芽腫症例に対するリハビリテーション治療. *Jpn J Rehabil Med* 2022 ; 59(3) : 337-42.

## IV. 著書

- 1) 秋元秀昭. I. リハビリテーション医学・医療と脳血管障害の概要 8. 脳ドック. 日本リハビリテーション医学教育推進機構, 日本リハビリテーション医学会監修, 久保俊一, 安保雅博総編集. 脳血管障害の

- リハビリテーション医学・医療テキスト、東京：医学書院、2021、p.21.
- 2) 渡邊 修、II. 脳の解剖と生理 1. 大脳皮質、日本リハビリテーション医学教育推進機構、日本リハビリテーション医学会監修、久保俊一、安保雅博総編集、脳血管障害のリハビリテーション医学・医療テキスト、東京：医学書院、2021、p.30-4.
  - 3) 渡邊 修、II. 脳の解剖と生理 2. 大脳基底核、日本リハビリテーション医学教育推進機構、日本リハビリテーション医学会監修、久保俊一、安保雅博総編集、脳血管障害のリハビリテーション医学・医療テキスト、東京：医学書院、2021、p.35-7.
  - 4) 渡邊 修、II. 脳の解剖と生理 3. 視床と視床下部、日本リハビリテーション医学教育推進機構、日本リハビリテーション医学会監修、久保俊一、安保雅博総編集、脳血管障害のリハビリテーション医学・医療テキスト、東京：医学書院、2021、p.38-9.
  - 5) 柏原一水、渡邊 修、II. 脳の解剖と生理 4. 脳幹、日本リハビリテーション医学教育推進機構、日本リハビリテーション医学会監修、久保俊一、安保雅博総編集、脳血管障害のリハビリテーション医学・医療テキスト、東京：医学書院、2021、p.40-1.
  - 6) 柏原一水、渡邊 修、II. 脳の解剖と生理 5. 小脳、日本リハビリテーション医学教育推進機構、日本リハビリテーション医学会監修、久保俊一、安保雅博総編集、脳血管障害のリハビリテーション医学・医療テキスト、東京：医学書院、2021、p.42-3.
  - 7) 濱 碧、渡邊 修、II. 脳の解剖と生理 6. 錐体路、日本リハビリテーション医学教育推進機構、日本リハビリテーション医学会監修、久保俊一、安保雅博総編集、脳血管障害のリハビリテーション医学・医療テキスト、東京：医学書院、2021、p.44-5.
  - 8) 濱 碧、渡邊 修、II. 脳の解剖と生理 7. 錐体外路、日本リハビリテーション医学教育推進機構、日本リハビリテーション医学会監修、久保俊一、安保雅博総編集、脳血管障害のリハビリテーション医学・医療テキスト、東京：医学書院、2021、p.46-7.
  - 9) 渡邊 修、II. 脳の解剖と生理 8. 感覚系、日本リハビリテーション医学教育推進機構、日本リハビリテーション医学会監修、久保俊一、安保雅博総編集、脳血管障害のリハビリテーション医学・医療テキスト、東京：医学書院、2021、p.48-50.
  - 10) 秋元秀昭、II. 脳の解剖と生理 9. 脳血管の解剖、日本リハビリテーション医学教育推進機構、日本リハビリテーション医学会監修、久保俊一、安保雅博総編集、脳血管障害のリハビリテーション医学・医療テキスト、東京：医学書院、2021、p.51-3.
  - 11) 秋元秀昭、II. 脳の解剖と生理 10. 脳神経の解剖、日本リハビリテーション医学教育推進機構、日本リハビリテーション医学会監修、久保俊一、安保雅博総編集、脳血管障害のリハビリテーション医学・医療テキスト、東京：医学書院、2021、p.54-5.
  - 12) 秋元秀昭、II. 脳の解剖と生理 11. 脳室と髄液循環、日本リハビリテーション医学教育推進機構、日本リハビリテーション医学会監修、久保俊一、安保雅博総編集、脳血管障害のリハビリテーション医学・医療テキスト、東京：医学書院、2021、p.56.
  - 13) 羽田拓也、安保雅博、III. 脳血管障害の診断－画像検査、血液検査 1. CT、日本リハビリテーション医学教育推進機構、日本リハビリテーション医学会監修、久保俊一、安保雅博総編集、脳血管障害のリハビリテーション医学・医療テキスト、東京：医学書院、2021、p.58-64.
  - 14) 羽田拓也、安保雅博、III. 脳血管障害の診断－画像検査、血液検査 2. MRIとMRA、日本リハビリテーション医学教育推進機構、日本リハビリテーション医学会監修、久保俊一、安保雅博総編集、脳血管障害のリハビリテーション医学・医療テキスト、東京：医学書院、2021、p.65-9.
  - 15) 原 貴敏、III. 脳血管障害の診断－画像検査、血液検査 3. SPECTとPET、日本リハビリテーション医学教育推進機構、日本リハビリテーション医学会監修、久保俊一、安保雅博総編集、脳血管障害のリハビリテーション医学・医療テキスト、東京：医学書院、2021、p.70-1.
  - 16) 原 貴敏、III. 脳血管障害の診断－画像検査、血液検査 5. 脳血管造影検査と心臓・下肢静脈エコー検査、日本リハビリテーション医学教育推進機構、日本リハビリテーション医学会監修、久保俊一、安保雅博総編集、脳血管障害のリハビリテーション医学・医療テキスト、東京：医学書院、2021、p.74-5.
  - 17) 原 貴敏、III. 脳血管障害の診断－画像検査、血液検査 6. 血液生化学検査、日本リハビリテーション医学教育推進機構、日本リハビリテーション医学会監修、久保俊一、安保雅博総編集、脳血管障害のリハビリテーション医学・医療テキスト、東京：医学書院、2021、p.76-8.
  - 18) 渡邊 修、IV. 脳血管障害の治療 3. 脳出血の手術療法、日本リハビリテーション医学教育推進機構、日本リハビリテーション医学会監修、久保俊一、安保雅博総編集、脳血管障害のリハビリテーション医学・医療テキスト、東京：医学書院、2021、p.86-8.
  - 19) 渡邊 修、IV. 脳血管障害の治療 4. くも膜下出血の手術療法、日本リハビリテーション医学教育推進機構、日本リハビリテーション医学会監修、久保俊一、安保雅博総編集、脳血管障害のリハビリテーション医学・医療テキスト、東京：医学書院、2021、p.89-92.
  - 20) 木村郁夫、V. リハビリテーション診断－症状と評



- 評価法 4. 筋緊張の異常. 日本リハビリテーション医学教育推進機構, 日本リハビリテーション医学会監修, 久保俊一, 安保雅博総編集. 脳血管障害のリハビリテーション医学・医療テキスト. 東京: 医学書院, 2021. p.110-11.
- 21) 新見昌央. V. リハビリテーション診断-症状と評価法 5. 意識障害. 日本リハビリテーション医学教育推進機構, 日本リハビリテーション医学会監修, 久保俊一, 安保雅博総編集. 脳血管障害のリハビリテーション医学・医療テキスト. 東京: 医学書院, 2021. p.112-3.
- 22) 新見昌央. V. リハビリテーション診断-症状と評価法 6. 認知機能障害. 日本リハビリテーション医学教育推進機構, 日本リハビリテーション医学会監修, 久保俊一, 安保雅博総編集. 脳血管障害のリハビリテーション医学・医療テキスト. 東京: 医学書院, 2021. p.114-6.
- 23) 小林健太郎. V. リハビリテーション診断-症状と評価法 7. 失語症, 失行症, 失認症など. 日本リハビリテーション医学教育推進機構, 日本リハビリテーション医学会監修, 久保俊一, 安保雅博総編集. 脳血管障害のリハビリテーション医学・医療テキスト. 東京: 医学書院, 2021. p.117-21.
- 24) 小林健太郎. V. リハビリテーション診断-症状と評価法 8. 半側空間無視. 日本リハビリテーション医学教育推進機構, 日本リハビリテーション医学会監修, 久保俊一, 安保雅博総編集. 脳血管障害のリハビリテーション医学・医療テキスト. 東京: 医学書院, 2021. p.122-3.
- 25) 渡邊 修. V. リハビリテーション診断-症状と評価法 9. そのほかの高次脳機能障害(注意障害, 遂行機能障害, 記憶障害, 社会行動障害). 日本リハビリテーション医学教育推進機構, 日本リハビリテーション医学会監修, 久保俊一, 安保雅博総編集. 脳血管障害のリハビリテーション医学・医療テキスト. 東京: 医学書院, 2021. p.124-7.
- 26) 小林健太郎. V. リハビリテーション診断-症状と評価法 10. 摂食嚥下障害. 日本リハビリテーション医学教育推進機構, 日本リハビリテーション医学会監修, 久保俊一, 安保雅博総編集. 脳血管障害のリハビリテーション医学・医療テキスト. 東京: 医学書院, 2021. p.128-30.
- 27) 木下翔司. VI. 急性期におけるリハビリテーション治療 1. 急性期のリハビリテーション治療の考え方とそのエビデンス. 日本リハビリテーション医学教育推進機構, 日本リハビリテーション医学会監修, 久保俊一, 安保雅博総編集. 脳血管障害のリハビリテーション医学・医療テキスト. 東京: 医学書院, 2021. p.148-54.
- 28) 武原 格. VI. 急性期におけるリハビリテーション治療 6. 急性期のリハビリテーション治療-摂食嚥下訓練-. 日本リハビリテーション医学教育推進機構, 日本リハビリテーション医学会監修, 久保俊一, 安保雅博総編集. 脳血管障害のリハビリテーション医学・医療テキスト. 東京: 医学書院, 2021. p.183-9.
- 29) 武原 格. VII. 回復期におけるリハビリテーション治療 1. 回復期のリハビリテーション治療の考え方とそのエビデンス. 日本リハビリテーション医学教育推進機構, 日本リハビリテーション医学会監修, 久保俊一, 安保雅博総編集. 脳血管障害のリハビリテーション医学・医療テキスト. 東京: 医学書院, 2021. p.192-8.
- 30) 宮村紘平, 安保雅博. VII. 回復期におけるリハビリテーション治療 2. 回復期のリハビリテーション治療-運動療法-. 日本リハビリテーション医学教育推進機構, 日本リハビリテーション医学会監修, 久保俊一, 安保雅博総編集. 脳血管障害のリハビリテーション医学・医療テキスト. 東京: 医学書院, 2021. p.199-203.
- 31) 宮村紘平, 安保雅博. VII. 回復期におけるリハビリテーション治療 3. 回復期のリハビリテーション治療-歩行訓練-. 日本リハビリテーション医学教育推進機構, 日本リハビリテーション医学会監修, 久保俊一, 安保雅博総編集. 脳血管障害のリハビリテーション医学・医療テキスト. 東京: 医学書院, 2021. p.204-12.
- 32) 宮村紘平, 安保雅博. VII. 回復期におけるリハビリテーション治療 4. 回復期のリハビリテーション治療-ADL・手段的ADL訓練-. 日本リハビリテーション医学教育推進機構, 日本リハビリテーション医学会監修, 久保俊一, 安保雅博総編集. 脳血管障害のリハビリテーション医学・医療テキスト. 東京: 医学書院, 2021. p.213-20.
- 33) 宮村紘平, 安保雅博. VII. 回復期におけるリハビリテーション治療 5. 回復期のリハビリテーション治療-その他の作業療法-. 日本リハビリテーション医学教育推進機構, 日本リハビリテーション医学会監修, 久保俊一, 安保雅博総編集. 脳血管障害のリハビリテーション医学・医療テキスト. 東京: 医学書院, 2021. p.221-4.
- 34) 武原 格. VII. 回復期におけるリハビリテーション治療 6. 回復期のリハビリテーション治療-失語症・その他の高次脳機能障害の言語聴覚療法-. 日本リハビリテーション医学教育推進機構, 日本リハビリテーション医学会監修, 久保俊一, 安保雅博総編集. 脳血管障害のリハビリテーション医学・医療テキスト. 東京: 医学書院, 2021. p.225-31.
- 35) 武原 格. VII. 回復期におけるリハビリテーション治療 7. 回復期のリハビリテーション治療-認知療法・心理療法-. 日本リハビリテーション医学教育推進機構, 日本リハビリテーション医学会監修, 久保俊一, 安保雅博総編集. 脳血管障害のリハビリテーション

- ン医学・医療テキスト, 東京: 医学書院, 2021. p.232-5.
- 36) 武原 格. VII. 回復期におけるリハビリテーション治療 8. 回復期のリハビリテーション治療-摂食嚥下訓練-, 日本リハビリテーション医学教育推進機構, 日本リハビリテーション医学会監修, 久保俊一, 安保雅博総編集. 脳血管障害のリハビリテーション医学・医療テキスト. 東京: 医学書院, 2021. p.236-43.
- 37) 小林一成. VIII. 生活期のリハビリテーション医療 1. 生活期のリハビリテーション医学の考えかたとそのエビデンス. 脳日本リハビリテーション医学教育推進機構, 日本リハビリテーション医学会監修, 久保俊一, 安保雅博総編集. 脳血管障害のリハビリテーション医学・医療テキスト. 東京: 医学書院, 2021. p.250-2.
- 38) 小林一成. VIII. 生活期のリハビリテーション医療 2. 外来でのリハビリテーション診療. 日本リハビリテーション医学教育推進機構, 日本リハビリテーション医学会監修, 久保俊一, 安保雅博総編集. 脳血管障害のリハビリテーション医学・医療テキスト. 東京: 医学書院, 2021. p.253-5.
- 39) 岡本隆嗣. VIII. 生活期のリハビリテーション医療 3. 訪問リハビリテーション. 日本リハビリテーション医学教育推進機構, 日本リハビリテーション医学会監修, 久保俊一, 安保雅博総編集. 脳血管障害のリハビリテーション医学・医療テキスト. 東京: 医学書院, 2021. p.256-61.
- 40) 岡本隆嗣. VIII. 生活期のリハビリテーション医療 4. 通所リハビリテーション. 脳日本リハビリテーション医学教育推進機構, 日本リハビリテーション医学会監修, 久保俊一, 安保雅博総編集. 脳血管障害のリハビリテーション医学・医療テキスト. 東京: 医学書院, 2021. p.262-8.
- 41) 岡本隆嗣. VIII. 生活期のリハビリテーション医療 5. 自主訓練. 日本リハビリテーション医学教育推進機構, 日本リハビリテーション医学会監修, 久保俊一, 安保雅博総編集. 脳血管障害のリハビリテーション医学・医療テキスト. 東京: 医学書院, 2021. p.269-72.
- 42) 渡邊 修. VIII. 生活期のリハビリテーション医療 6. 就労/就学のためのリハビリテーション医療. 日本リハビリテーション医学教育推進機構, 日本リハビリテーション医学会監修, 久保俊一, 安保雅博総編集. 脳血管障害のリハビリテーション医学・医療テキスト. 東京: 医学書院, 2021. p.273-5.
- 43) 武原 格. VIII. 生活期のリハビリテーション医療 7. 自動車運転再開のための評価と流れ. 日本リハビリテーション医学教育推進機構, 日本リハビリテーション医学会監修, 久保俊一, 安保雅博総編集. 脳血管障害のリハビリテーション医学・医療テキスト. 東京: 医学書院, 2021. p.276-80.
- 44) 高木 聡. IX. 併存疾患と合併症 8. 尿路感染症. 日本リハビリテーション医学教育推進機構, 日本リハビリテーション医学会監修, 久保俊一, 安保雅博総編集. 脳血管障害のリハビリテーション医学・医療テキスト. 東京: 医学書院, 2021. p.309.
- 45) 高木 聡. VIII. 生活期のリハビリテーション医療 9. 排尿障害. 日本リハビリテーション医学教育推進機構, 日本リハビリテーション医学会監修, 久保俊一, 安保雅博総編集. 脳血管障害のリハビリテーション医学・医療テキスト. 東京: 医学書院, 2021. p.310-2.
- 46) 高木 聡. VIII. 生活期のリハビリテーション医療 10. 褥瘡. 日本リハビリテーション医学教育推進機構, 日本リハビリテーション医学会監修, 久保俊一, 安保雅博総編集. 脳血管障害のリハビリテーション医学・医療テキスト. 東京: 医学書院, 2021. p.313-5.
- 47) 高木 聡. VIII. 生活期のリハビリテーション医療 11. 深部静脈血栓症. 日本リハビリテーション医学教育推進機構, 日本リハビリテーション医学会監修, 久保俊一, 安保雅博総編集. 脳血管障害のリハビリテーション医学・医療テキスト. 東京: 医学書院, 2021. p.316-9.
- 48) 船越政範. X. リハビリテーション支援 1. 家屋評価と住宅(家屋)改修. 日本リハビリテーション医学教育推進機構, 日本リハビリテーション医学会監修, 久保俊一, 安保雅博総編集. 脳血管障害のリハビリテーション医学・医療テキスト. 東京: 医学書院, 2021. p.338-44.
- 49) 船越政範. X. リハビリテーション支援 2. 介護保険. 日本リハビリテーション医学教育推進機構, 日本リハビリテーション医学会監修, 久保俊一, 安保雅博総編集. 脳血管障害のリハビリテーション医学・医療テキスト. 東京: 医学書院, 2021. p.345-51.
- 50) 船越政範. X. リハビリテーション支援 3. 身体障害者手帳. 日本リハビリテーション医学教育推進機構, 日本リハビリテーション医学会監修, 久保俊一, 安保雅博総編集. 脳血管障害のリハビリテーション医学・医療テキスト. 東京: 医学書院, 2021. p.352-5.
- 51) 船越政範. X. リハビリテーション支援 4. 経済的支援. 日本リハビリテーション医学教育推進機構, 日本リハビリテーション医学会監修, 久保俊一, 安保雅博総編集. 脳血管障害のリハビリテーション医学・医療テキスト. 東京: 医学書院, 2021. p.356-8.
- 52) 木下翔司. X. リハビリテーション支援 5. 支援施設. 日本リハビリテーション医学教育推進機構, 日本リハビリテーション医学会監修, 久保俊一, 安保雅博総編集. 脳血管障害のリハビリテーション医学・医療テキスト. 東京: 医学書院, 2021. p.359-67.
- 53) 山田尚基. XI. 先端的なりハビリテーション医療 4. 経頭蓋磁気刺激療法(TMS). 日本リハビリテー

- シオン医学教育推進機構, 日本リハビリテーション医学会監修, 久保俊一, 安保雅博総編集, 脳血管障害のリハビリテーション医学・医療テキスト, 東京: 医学書院, 2021. p.377-9.
- 54) 木村郁夫. XI. 先端のなりハビリテーション医療 6. ロボットリハビリテーション. 日本リハビリテーション医学教育推進機構, 日本リハビリテーション医学会監修, 久保俊一, 安保雅博総編集, 脳血管障害のリハビリテーション医学・医療テキスト, 東京: 医学書院, 2021. p.382-3.
- 55) 山田尚基. XI. 先端のなりハビリテーション医療 7. 再生医療. 日本リハビリテーション医学教育推進機構, 日本リハビリテーション医学会監修, 久保俊一, 安保雅博総編集, 脳血管障害のリハビリテーション医学・医療テキスト, 東京: 医学書院, 2021. p.384-5.
- 56) 山田尚基. XI. 先端のなりハビリテーション医療 8. BMI. 日本リハビリテーション医学教育推進機構, 日本リハビリテーション医学会監修, 久保俊一, 安保雅博総編集, 脳血管障害のリハビリテーション医学・医療テキスト, 東京: 医学書院, 2021. p.386-7.
- 57) 上原朋子, 安保雅博. II. 内部障害のリハビリテーション医学・医療 4. 代謝性疾患のリハビリテーション医学・医療 5. 肥満症. 日本リハビリテーション医学教育推進機構, 日本リハビリテーション医学会監修, 久保俊一, 海老原覚総編集, 内部障害のリハビリテーション医学・医療テキスト, 東京: 医学書院, 2022. p.179-82.
- 58) 渡邊 修. II. 内部障害のリハビリテーション医学・医療 7. その他 3. 高次脳機能障害・認知機能障害 (認知症). 内部障害のリハビリテーション医学・医療テキスト, 東京: 医学書院, 2022. p.248-52.
- 59) 中山恭秀編. 理学療法評価学: Crosslink 理学療法学テキスト, 東京: メジカルビュー社, 2022.
- 60) 中山恭秀. 3日間でやる理学療法臨床評価プランニング. 改訂第2版. 東京: 南江堂, 2022.
- 61) 中山恭秀. 第5章: 体幹 12. 立位時に骨盤が後傾して骨盤前傾運動を意識的に行えないケース. 市橋則明編. 理学療法プログラムデザインIV: 運動器[上肢・体幹]・高齢者編. 東京: 文光堂, 2021. p.303-6.
- 62) 中山恭秀. 第6章: 高齢者 6. 座位で棒体操 (体幹伸展・肩関節の屈曲運動) を行う場合に棒が上がらないケース. 市橋則明編. 理学療法プログラムデザインIV: 運動器[上肢・体幹]・高齢者編. 東京: 文光堂, 2021. p.326-8.
- 63) 中山恭秀. 第6章: 高齢者 12. 後方重心の患者に対して前方への推進力を促したいケース. 市橋則明編. 理学療法プログラムデザインIV: 運動器[上肢・体幹]・高齢者編. 東京: 文光堂, 2021. p.354-6.
- 64) 中山恭秀. 第6章: 高齢者 18. 重りを巻いて膝関節伸展運動を行っても筋力増強効果が得られないケース. 市橋則明編. 理学療法プログラムデザインIV: 運動器[上肢・体幹]・高齢者編. 東京: 文光堂, 2021. p.379-81.
- 65) 日本リハビリテーション医学会臨床医のための脳卒中・脳外傷者の自動車運転に関する指導指針策定委員会 (委員長: 渡邊 修) 編. 脳卒中・脳外傷の自動車運転に関する指導指針. 東京: 新興医学出版社, 2021.
- 66) 渡邊 修. 脳卒中後の自動車運転. 日刊自動車新聞編, 日本交通科学学会監修. 交通安全・医理工連携の今: 「世界一」への挑戦. 東京: 日刊自動車新聞社, 2022. p.166-7.
- 67) 渡邊 修. 自動車運転に必須な注意集中力. 日刊自動車新聞編, 日本交通科学学会監修. 交通安全・医理工連携の今: 「世界一」への挑戦. 東京: 日刊自動車新聞社, 2022. p.194-5.

## VIII. その他

- 1) 櫻井義大, 新見昌史, 又吉由紀子, 谷島 和, 奥野憲司, 石橋香里, 藤江郁弥, 渡辺 基, 樋口謙次, 安保雅博. 慢性的な腹腔内圧上昇に伴う横隔膜機能不全に対するリハビリテーション治療. 第76回日本リハビリテーション医学会関東地方会. Web開催, 2月.
- 2) 酒井貴哉, 武原 格, 本田有正, 安保雅博. 橋梗塞後のSAS患者に対し, CPAPを導入し夜間頻尿および心負荷が改善した1例. 第75回日本リハビリテーション医学会関東地方会. Web開催, 9月.
- 3) 知野俊文, 竹川 徹, 山田尚基, 渡邊 修, 橋本弦太郎, 大淵 恵, 安保雅博. 緊張型頭痛に対し標準的治療に体外衝撃波治療を併用し著効した一例. 第3回日本ステイミューションセラピー学会. 伊勢, 10月. (現地開催+Web開催)
- 4) 豊田紫央李, 小林一成, 安保雅博. リハビリテーション科入院併診治療中の死亡退院症例について. 第58回日本リハビリテーション医学会学術集会. 京都, 6月. (ハイブリッド形式) [Jpn J Rehabil Med 2021; 58(特別): 1-15-7-8]
- 5) 片木真子, 小林一成, 安保雅博. 高次脳機能障害を認めた視神経脊髄炎のリハビリテーション治療経験. 第75回日本リハビリテーション医学会関東地方会. Web開催, 9月.
- 6) 濱 碧, 岡道 綾, 吉澤いづみ, 安保雅博. 肺高血圧症による心不全を合併した卵巣がん術後の下肢リンパ浮腫治療の1例. 第3回日本ステイミューションセラピー学会. 伊勢, 10月. (現地開催+Web開催)
- 7) 鈴木 慎, 殷 祥洙, 安保雅博. 回復期リハビリテーション病院に入院した脳卒中患者のPsoas muscle indexの変化量の検討. 第58回日本リハビリテーション

- ン医学会学術集会. 京都, 6月. (ハイブリッド形式)  
[Jpn J Rehabil Med 2021; 58(特別): 1-13-1-5]
- 8) 尾崎尚人, 角田 亘, 新井 健, 久保 仁, 安保雅博. 回復期リハビリテーション病棟における hospitalization-associated cognitive decline. 第58回日本リハビリテーション医学会学術集会. 京都, 6月. (ハイブリッド形式) [Jpn J Rehabil Med 2021; 58(特別): 1-13-7-7]
- 9) 本田有正, 武原 格, 安保雅博. ASLによる脳卒中患者の脳血流変化の検討. 第58回日本リハビリテーション医学会学術集会. 京都, 6月. (ハイブリッド形式) [Jpn J Rehabil Med 2021; 58(特別): 58巻特別号: 2-15-2-8]
- 10) 栗山千秋, 上原朋子, 木村郁夫, 巷野昌子, 安保雅博. 急性期, 回復期, 慢性期に rTMS を施行したステントグラフト術後に発症した失語症の1例. 第5回日本リハビリテーション医学会秋季学術集会. 名古屋, 11月. (ハイブリッド開催)



## 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。2022年には新たにレジデント3名を迎え、教授2名、准教授2名、講師3名、助教14名、レジデント10名と4病院で合計31名の編成となった。

附属病院（本院）は、2020年1月にオープンした新しい救急外来で、8床の感染対策のため全室個室化した初療ブースと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。

葛飾医療センターは、2008年7月に当講座から救急専門医1名を派遣し、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。

第三病院は2017年4月に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。

## 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)

各期間に本院5名、柏病院3名ずつ受入れをしている。

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、翌日からの診療参加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（COVID-19 蔓延に伴い、現在は休止中）。

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 (COVID-19 蔓延に伴い、現在は休止中)

## 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、救急専従医が指導を行っている。

2020年度からはこれらに加え、感染対策に注意した个人防护具の装着や診療についての教育も行っている。

## 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。プログラムの内容を受け、様々な症例・手技を経験し、シミュレーションコースなどのOff-JT (off the job training) に参加し、学会発表する支援をしている。

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, 慈恵 RRS 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。また心停止にしないRRS (Rapid Response System) コースも提供している。

### 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、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、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ベース委員会 (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RRS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)

計測アプリケーションを使用した対面実習を行った。

(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。

(7) その他

1 年生対象のコース医学総論Ⅰのユニット「Early clinical exposureⅡ」がパンデミック影響下で各診療科に行けなくなったため、当講座が中心となりバーチャル患者シミュレーターである Body Interact™ を使用した実習を行った。

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）

医学生と同様に計測アプリケーションを使用した対面実習を行った。

(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による来院患者数減少は続いており、例年より経験症例は少なかったが、一人一人にかけられる時間は増えたため、じっくりと教育することができた。

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、2021 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 ヘルスケ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、2021 年度は ICLS コース以外は開催していない。

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

6 件の学会発表を行い、1 件の論文掲載が得られた。また、救急診療受診患者のデータ解析による論文 2 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 9 件の学会発表を行った。

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、シミュレーションに参加する医療者に関する質的研究論文 1 本が掲載され、ループリックに関する著書の執筆を 1 件行った。

## 研究業績

### I. 原著論文

1) Mitsunaga T, Ohtaki Y, Seki Y, Yoshioka M, Mori H, Suzuka M, Mashiko S, Takeda S, Mashiko K. The evaluation of factors affecting antibody response after administration of the BNT162b2 vaccine: a prospective study in Japan. *PeerJ.* 2021; 9: e12316.

2) Yajima W, Yoshida T, Kondo T, Uzura M. Respiratory failure due to diaphragm paralysis after brachial plexus injury diagnosed by point-of-care ultrasound. *BMJ Case Rep* 2022; 15(2): e246923.

3) 宮道亮輔, 山畑佳篤. 救急科専門医が Japan Maternal Emergency Life-Saving (J-MELS) ベーシックコースにインストラクターとして参加した経験から得たものに関する質的研究. *日臨救急医会誌* 2021; 24(3): 367-71.

## II. 総説

- 1) 奥野憲司. 【頭部外傷診療アップデートーガイドラインを読み解く】外科的治療と神経集中管理・治療外傷急性期精神障害への対処. *Neurol Surg* 2021 ; 49(5) : 994-9.
- 2) 武田 聡, 大瀧佑平, 大塚洋平, 佐藤浩之. 【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】*徐脈*. *医事新報* 2021 ; 5062 : 41-3.

## III. 症例報告

- 1) 大谷 圭, 山本恵麗奈, 卯津羅雅彦, 武田 聡. SGLT 2 阻害薬内服中に発症した正常血糖ケトアシドーシスの1例. *日救急医学会関東誌* 2021 ; 42(4) : 95-9.

## IV. 著書

- 1) 宮道亮輔. 心電図・X線画像・採血：3つの「知りたい」がまとめてわかる！：ナースのための検査データの読み方. 東京：学研メディカル秀潤社, 2021.
- 2) 宮道亮輔. II. 基本研修リスト B. 基本研修領域 2. 診療所における救急医療. *日本プライマリ・ケア連合学会編, 日本プライマリ・ケア連合学会基本研修ハンドブック*. 改訂3版. 東京：南山堂, 2021. p.321-6.
- 3) 宮道亮輔. 第2章：診療所救急 6. 診療所救急<内科>～各種症状→ショック→心停止の流れを断ち切る. *日本プライマリ・ケア連合学 監修. プライマリ・ケアの理論と実践*. 東京：日本医事新報社, 2021. p.12-3.
- 4) 宮道亮輔. インストラクター成長評価シート. *日本母体救命システム普及協議会監修, 山畑佳篤, 橋井康二編著. J-CIMELS 公認講習会ベーシックコースインストラクターマニュアル：産婦人科必修母体急変時の初期対応*. 第2版. 大阪：メディカ出版, 2021. p.278-81.

## VIII. その他

- 1) 武田 聡. (シンポジウム4：ガイドライン2020で心肺蘇生は変わるか)普及・教育のための方策(EIT). 第24回日本臨床救急医学会総会・学術集会. オンライン開催, 6月.
- 2) 藤田正彦, 長谷川意純, 益子俊典, 奥野健司, 卯津羅雅彦, 武田 聡. 安全性が高いと思われていたフェリシアン化カリウムの誤飲にて腐食性胃炎を来した1例. 第24回日本臨床救急医学会総会・学術集会. オンライン開催, 6月.
- 3) 竹村大輝, 麻植一孝, 大瀧佑平, 武田 聡. 尿路感染症にて入院後, 抗菌薬投与によるアレルギー反応に伴う急性冠症候群を来した1例. 第24回日本臨床救急医学会総会・学術集会. オンライン開催, 6月.
- 4) 武藤奈月, 武田 聡, 大瀧佑平, 万代康弘, 宮道亮

- 輔, 麻植一孝. 若年者が二カ月続く発熱を主訴に来院し, 三尖弁の感染性心内膜炎と診断された症例. 第24回日本臨床救急医学会総会・学術集会. オンライン開催, 6月.
- 5) 佐藤浩之, 武田 聡. COVID-19 流行下における効果的な医療 ICT 活用方法. 第24回日本臨床救急医学会総会・学術集会. オンライン開催, 6月.
- 6) 万代康弘, 挾間しのぶ, 宮道亮輔, 佐藤浩之, 大瀧佑平, 武田 聡. (ポスター)「感染症医療人材養成事業」におけるシミュレーション教育の展開. 第138回成医会総会. 東京, 10月.
- 7) 卯津羅雅彦. 新型コロナウイルス流行での医学生の参加型臨床実習の現状. 第49回日本救急医学会総会・学術集会. 東京, 11月.
- 8) 長谷川意純. てんかん重積患者における血中パンプレン値の上昇とその臨床的意義の検討. 第49回日本救急医学会総会・学術集会. 東京, 11月.
- 9) 市川優貴. 側頭骨骨折に伴う遅発性顔面神経麻痺の1例. 第49回日本救急医学会総会・学術集会. 東京, 11月.
- 10) 並木宏也. COVID-19 およびニューモシスチス肺炎(PCP)と識別を要したメトトレキサート(MTX)間質性肺炎の1例. 第49回日本救急医学会総会・学術集会. 東京, 11月.



## 臨床検査医学講座

講座担当教授：	松浦 知和	臨床検査医学，消化器内科
教授：	吉田 博	臨床検査医学，総合内科学，動脈硬化・循環器病学，代謝・栄養学，老年医学，未病医学
教授：	中田 浩二	臨床検査医学，消化器外科（消化管）
教授：	須江 洋成	臨床検査医学，精神医学
教授：	杉本 健一	臨床検査医学，循環器内科学
准教授：	小笠原洋治	臨床検査医学，血液学
准教授：	政木 隆博	臨床検査医学，肝臓病学，ウイルス学
准教授：	永森 収志	生化学，プロテオミクス，トランスポーター
准教授：	越智 小枝	臨床検査医学，医療情報学，災害公衆衛生
講師：	目崎 喜弘	臨床検査医学，細胞生物学，組織学
講師：	河野 緑	臨床検査医学，臨床微生物学，食品衛生学
講師：	秋月 摂子	臨床検査学，臨床化学，遺伝子診療学
講師：	川上 正憲	精神科学，神経生理学
講師：	野尻明由美	臨床検査学，循環器内科学

(臨床医学研究所に出席中)

### 教育・研究概要

#### I. 教育

1. 医学科1年次のスタートアップ研修を行った。(松浦，政木，目崎)
2. 医学科3年次の以下の講義・演習・実習を行った。
  - 1) コース臨床基礎医学：ユニット「細菌・真菌と感染」(腸内細菌科の細菌)(河野)，「感染

- 症総論」(消化器感染症，食中毒)(目崎)，「症候学演習」(河野・目崎)，「感染・免疫チュートリアル」(政木)，「栄養科学」(松浦，吉田)
- 2) コース外国語Ⅲ：ユニット「医学英語専門文献抄読」(政木，目崎，越智，宮坂)
- 3) コース医学総論Ⅲ：ユニット「前臨床実習Ⅲ(高齢者医療体験実習)」(政木)
- 4) コース研究室配属：「ラット肝臓内細胞への傾向標識付与の検討」(指導：目崎)，「避難所で発生する疾患と必要とされる医薬品」(指導：越智)，「避難所で発生する疾患と必要とされる医薬品」(指導：越智)，「気候変動による心血管死亡への影響」(指導：越智)
3. 講座全体において医学科4年次の以下の講義・実習を行った。
  - 1) コース臨床医学Ⅰのユニット「基本的臨床技能実習」の「心電図・血液ガス・呼吸機能検査」，「尿・感染症・脳波検査・心臓超音波」，「採血実習」および「医療面接」，「感染症検査」，「血液検査(採血)」
  - 2) コース臨床医学Ⅱのユニット「臨床検査医学」(リキッドバイオプシー)
4. 医学科4・5年次の以下の講義および実習を行った。
  - 1) 集合教育「臨床検査医学」(松浦，海渡，須江，杉本，小笠原，政木，目崎，野尻)
  - 2) 全科臨床実習「臨床検査医学」：病院実習およびRCPC
  - 3) コース臨床医学Ⅱのユニット「症候から病態へ」(動悸(甲状腺疾患))(野尻)
5. 大学院医学研究科医学系専攻博士課程共通カリキュラムにおいて以下の講義・研究を担当した。
  - 1) 「バイオインフォマティクス研究法各種質量分析装置とその応用」講義(秋月)
  - 2) 「2型糖尿病の腎臓病とLp(a)の関連性」についての指導(吉田)

#### II. 研究

1. ウイルス性肝炎に関する基礎的および創薬研究(松浦，永森，政木)
    - 1) B型ウイルス肝炎創薬についての研究
- 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)の推進のため，正常肝細胞に近い性質を有するヒト肝癌由来細胞株FLC-4にHBV感染受容体であるNTCPを持続発現させ，HBVのin vitro感染増殖

系 (FLC-4<sup>NTCP</sup> 細胞株) を樹立した (政木)。この培養系および三次元培養系を用い、スループットスクリーニングでヒットした化合物である数種類の薬剤につき、抗ウイルス活性および細胞毒性を評価する予定である。

## 2) 肝線維化早期マーカー探索についての研究 (政木)

肝線維化早期 (線維化ステージ 1) の病態形成に関与する血漿カリクレイン (plasma kallikrein: PLK) 依存的 TGF- $\beta$  活性化を評価可能な ELISA 系を確立した (J Histochem Cytochem 2021, 特開 2021-17413)。この測定系を用いて、C 型慢性肝炎患者における PLK 依存的 TGF- $\beta$  活性化と抗 HCV 療法の治療成績との関連性を調べた。また脂肪肝モデルラットを用い、後述のプロテオミクス手法を用いた早期線維化マーカーの探索を行っている (永森)。

## 3) C 型肝炎ウイルス (HCV) 研究 (政木)

In vitro 細胞培養系を用いて HCV の感染複製増殖を負に制御する miRNA (miR-762) を同定した。また、C 型慢性肝炎患者の血清を用いた microarray 解析により、miR-762 発現量が抗 HCV 療法の治療効果と相関することを見出した。(J Gastroenterol Hepatol 2021)

## 2. 全自動化質量分析器を用いたビタミン D 代謝物の測定 (松浦, 政木, 永森, 越智)

島津製作所との共同研究により、全自動化質量分析装置を用いて健康診断受診患者約 5,000 名分の 25(OH) ビタミン D 測定を行った。健康診断データとの突合を行い、基準範囲を同定したところ 90% 以上が従来ビタミン D 欠乏と定義されている 25ng/dL 未満であることが判明した (宮本, 松浦)。さらに、種々の病態におけるカットオフ値についての解析を行っている (越智)。

## 3. 脂質代謝異常に関する研究 (吉田)

1) 動脈硬化性心血管疾患 (ASCVD) のリスク管理において、高 LDL-コレステロール (LDL-C) 血症対応に加えた残余リスクの代表の一つである Lp(a) に関する研究を行った。

2) 高トリグリセライド (TG) 血症は ASCVD の代表的な残余リスクであるが、TG リッチリポ蛋白のなかでも IDL のコレステロールが高値であることが、各 ASCVD リスクスコア (フラミンガム, 吹田) との関連性が強いことが示唆された。

## 4. 感染症検査に関する研究 (河野)

1) 新型コロナウイルス感染症につき、院内で発生した事例において変異株を同定し、変遷について

の調査を行った。

2) カンジダ血症における菌種同定・抗真菌薬剤感受性試験の検査研究を続行した。

## 5. 臨床検査手法に関する研究

1) 今後 IFCC 法への変更が予定されている AST/ALT に関する IFCC 法と JSCC 法との比較検討を行った。(河野)

2) 質量分析器を用い、尿蛋白陽性患者における尿中  $\beta 2$  マクログロブリンオリゴマーの同定・解析を行った。(秋月)

## 6. 消化管外科手術後の栄養・Quality of life (QoL) に関する研究 (中田)

胃がん患者の術後の栄養状態および QoL につき共同疫学研究を継続しており、リスク因子の同定や評価方法を確立した。PGSAS NEXT スタディに関する論文は、胃全摘空腸パOUCH 作製術の新規保険収載へも貢献した。

## 7. 膜輸送体についてのマルチオミクス研究 (永森, Pattama)

未だ生理的機能の詳細が解明されていない膜輸送体につき、タンパク質分子の機能・構造解析から網羅的オミクスを用い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検査手法、治療方法の開発を目指している。

## 8. 血液学・臨床腫瘍学に関する研究 (海渡, 小笠原)

再生不良性貧血、骨髓異形成症候群などの病態解析および検査手法につき、臨床検査技師と共に研究・報告を行った。

## 9. 災害時の臨床検査とリスクコミュニケーションに関する研究 (越智)

新型コロナパンデミックにおける回避行動と感染リスクの相関を調べ、過剰な回避行動がむしろ感染リスクを高めることを示した。

またエキスパートレビューにより資源の乏しい高齢者施設における感染防護についてのガイドラインを作成した。更に大災害時の中央検査部の役割につき、アンケート調査およびシステムレビューを行うと共に、検査についての適切なコミュニケーションにつき、災害横断的な研究を続けている。

## 10. その他

1) ハンナ型間質性膀胱炎の早期診断法 (尿中微量細菌の核酸検出法) の開発 (政木)

2) 新型コロナウイルスの創薬研究に有用なハイスループットスクリーニング系の開発 (政木)

「点検・評価・改善」

1. 教育について

臨床検査医学の知識・技術は臨床医となるために必須であり、基礎医学から臨床医学、臨床実習等の全ての段階で適切な教育を行う必要がある。今年度の当講座では多様な教科を担当し、学生の指導に当たり、またPre およびPost-CC OSCEのユニット責任者および評価者としても教育に貢献できた。また大学院教育においても2021年度は1名が社会人大学院を修了し、博士号を取得している。

改善点としては本学出身者の大学院生および専攻生が乏しく、本学卒業生の卒業教育への貢献が今後の課題である。

2. 研究について

当講座は臨床検査医学の基礎から臨床に至るまでの様々な段階を専門とする研究者がおり（図1）、中央検査部技師の協力も得つつ、今年度は34報の原著論文を報告した。また2021年12月には全自動質量分析装置を用いた測定に関する共同研究につき鳥津製作所と本学との包括契約が締結されたが、当講座は学内研究者と鳥津製作所との橋渡しの役割が期待されている。

一方で今後増加し得る検体および情報の安全かつ確実な保管についてはまだ課題が残り、中央検査部と他部署とが協力しつつ臨床研究を進めるための検査情報・検体の管理体制を構築することが今後の課題である。

研究業績

I. 原著論文

- 1) [Yoshida H](#), Ito K, Manita D, Sato R, Hiraishi C, Matsui S, Hirowatari Y. Clinical significance of intermediate-density lipoprotein cholesterol determination as a predictor for coronary heart disease risk in middle-aged men. *Front Cardiovasc Med* 2021; 8: 756057.
- 2) [Yoshida H](#), Hirowatari Y, Ogura M, Harada-Shiba M. Current concept and residual issues of lipoprotein(a) determination for a cardiovascular risk factor. *Eur J Clin Invest* 2022; 52(1): e13700.
- 3) [Akizuki S](#), Kawano K, [Iwamoto T](#), [Nakada K](#), [Ohnishi A](#). Mass spectrometry of urinary  $\beta$ 2 microglobulin oligomer in patients with proteinuria. *Ther Apher Dial* 2021; 25(2): 197-203.
- 4) [Nakada K](#), Kawashima Y, Kinami S, Fukushima R, Yabusaki H, Seshimo A, Hiki N, Koeda K, Kano M, Uenosono Y, Oshio A, Kodera Y. Comparison of effects of six main gastrectomy procedures on patients' quality of life assessed by Postgastrectomy Syndrome Assessment Scale-45. *World J Gastrointest Surg* 2021; 13(5): 461-75.
- 5) [Nakada K](#), Ikeda M, Takahashi M, Kinami S, Yoshida M, Uenosono Y, Terashima M, Oshio A, Kodera Y. Defecation disorders are crucial sequelae that impairs the quality of life of patients after conventional gastrectomy. *World J Gastrointest Surg* 2021; 13(11): 1484-96.

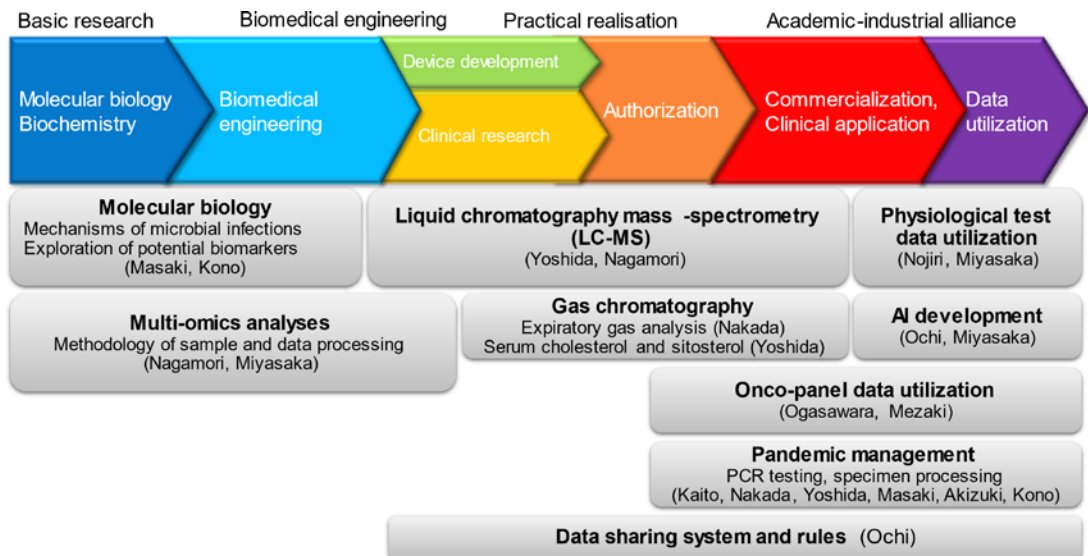


図1 臨床検査医学講座の研究内容の俯瞰

- 6) Ochi S. 'Life communication' after the 2011 Fukushima nuclear disaster: what experts need to learn from residential non-scientific rationality. *J Radiat Res* 2021; 62(Suppl.1): 88-94.
- 7) Ochi S, Mizoguchi F, Nakano K, Tanaka Y. Similarity of response to biologics between elderly-onset rheumatoid arthritis (EORA) and non-EORA elderly patients: from the FIRST registry. *J Rheumatol* 2021; 48(11): 1655-62.
- 8) Ochi S, Mizoguchi F, Nakano K, Tanaka Y. Difficult-to-treat rheumatoid arthritis with respect to responsiveness to biologic/targeted synthetic DMARDs: a retrospective cohort study from the FIRST registry. *Clin Exp Rheumatol* 2022; 40(1): 86-96.
- 9) Ochi S, Murakami M, Hasegawa T, Komagata Y. Prevention and control of COVID-19 in imperfect condition: practical guidelines for Nursing Homes by Japan Environment and Health Safety Organization (JEHSO). *Int J Environ Res Public Health* 2021; 18(19): 10188.
- 10) Furutani Y, Toguchi M, Higuchi S, Yanaka K, Gailhouste L, Qin XY, Masaki T, Ochi S, Matsuura T. Establishment of a rapid detection system for ISG20-dependent SARS-CoV-2 subreplicon RNA degradation induced by interferon- $\alpha$ . *Int J Mol Sci* 2021; 22(21): 11641.
- 11) Endo T, Gemma A, Mitsuyoshi R, Kodama H, Asaka D, Kono M, Mochizuki T, Kojima H, Iwamoto T, Saito S. Discussion on effect of material on UV reflection and its disinfection with focus on Japanese Stucco for interior wall. *Sci Rep* 2021; 11(1): 21840.
- 12) 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.
- 13) 永野裕子, 堀野哲也, 佐藤萌子, 矢ヶ部美也子, 長谷川智子, 河野 緑, 金子知由, 泉澤友宏, 吉田 博. カンジダ血症における菌種同定および抗真菌薬感受性試験の必要性の検討. *日治療会誌* 2022; 70(1): 80-7.
- 14) 泉澤友宏, 金子知由, 永野裕子, 佐藤萌子, 宮本佳子, 菅野みゆき, 蔭山博之, 長谷川英雄, 長谷川智子, 堀野哲也, 吉田 博, 塚田弘樹. *Clostridioides difficile* 感染症における metronidazole の有効性の検証. *日治療会誌* 2022; 70(2): 210-6.
- 15) Tsuji T, Isobe T, Seto Y, Tanaka C, Kojima K, Motoori M, Ikeda M, Nitta T, Oshio A, Nakada K. Effects of creating a jejunal pouch on postoperative quality of life after total gastrectomy: A cross-sectional study. *Ann Gastroenterol Surg* 2021; 6(1): 63-74.
- 16) Matsui S, Hiraishi C, Sato R, Kojima T, Ando K, Fujimoto K, Yoshida H. Associations of homocysteine with B vitamins and zinc in serum levels of patients with type 2 diabetes mellitus: a cross-sectional study. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* 2021; 67(6): 417-23.
- 17) Kunisaki C, Yoshida K, Yoshida M, Matsumoto S, Arigami T, Sugiyama Y, Seto Y, Akiyama Y, Oshio A, Nakada K. Effects of proximal gastrectomy and various clinical factors on postoperative quality of life for upper-third gastric cancer assessed using the Postgastrectomy Syndrome Assessment Scale-45 (PG-SAS-45): A PGSAS NEXT Study. *Ann Surg Oncol* 2022; 29(6): 3899-908. Epub 2022 Jan 5.
- 18) 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: 654-67.
- 19) Hattori S, Kiriya-Tanaka T, Kusubata M, Taga Y, Ebihara T, Kumazawa Y, Imai K, Miura M, Mezaki Y, Tikhonov A, Senoo H. Preservation of collagen in the soft tissues of frozen mammoths. *PLoS One* 2021; 16(10): e0258699.
- 20) Inoue I, Qin XY, Masaki T, Mezaki Y, Matsuura T, Kojima S, Furutani Y. Latency-associated peptide degradation fragments produced in stellate cells and phagocytosed by macrophages in bile duct-ligated mice liver. *J Histochem Cytochem* 2021; 69(11): 723-30.
- 21) Kayamori Y, Nakamura M, Kishi K, Miida T, Nishimura K, Okamura T, Hirayama S, Ohmura H, Yoshida H, Ai M, Tanaka A, Sumino H, Murakami M, Inoue I, Teramoto T, Yokoyama S. Comparison of the Japan Society of Clinical Chemistry reference method and CDC method for HDL and LDL cholesterol measurements using fresh sera. *Prac Lab Med* 2021; 25: e00228.
- 22) Lee SW, Kaji M, Uenosono Y, Kano M, Shimizu H, Noguchi T, Ueda S, Nobuoka T, Oshio A, Nakada K. The evaluation of the postoperative quality of life in patients undergoing radical gastrectomy for esophago-gastric junction cancer using the Postgastrectomy Syndrome Assessment Scale-45: a nationwide multi-institutional study. *Surg Today* 2022; 52(5): 832-43. Epub 2021 Nov 3.



- 23) Alkhaffaf B, Blazeby JM, Metryka A, Glenny AM, Adeyeye A, Costa PM, Del Val ID, Gisbertz SS, Guner A, Law S, Lee HJ, Li Z, Nakada K, Nuñez RMR, Reim D, Reynolds JV, Vorwald P, Zanotti D, Allum W, Chaudry MA, Griffiths E, Williamson PR, Bruce IA, GASTROS International Working Group. Methods for conducting international Delphi surveys to optimise global participation in core outcome set development: a case study in gastric cancer informed by a comprehensive literature review. *Trials* 2021; 22(1): 410.
- 24) Alkhaffaf B, Metryka A, Blazeby JM, Glenny AM, Adeyeye A, Costa PM, Diez Del Val I, Gisbertz SS, Guner A, Law S, Lee HJ, Li Z, Nakada K, Reim D, Vorwald P, Baiocchi GL, Allum W, Chaudry MA, Griffiths EA, Williamson PR, Bruce IA. Core outcome set for surgical trials in gastric cancer (GASTROS study): international patient and healthcare professional consensus. *Br J Surg* 2021 June 24. [Epub ahead of print]
- 25) Ota K, Takeuchi T, Kojima Y, Kawaguchi S, Iwatsubo T, Hakoda A, Nishida S, Sasaki S, Kikutani S, Tawa H, Kanaoka H, Osaka N, Takii M, Nakada K, Higuchi K. Administration of a standard dose of vonoprazan fumarate delays gastric emptying in Japanese healthy adults: a prospective clinical trial. *2021 J Gastroenterol* 2021; 56(8): 722-31.
- 26) Sekizawa Y, Hashimoto S, Denda K, Ochi S, So M. Association between COVID-19 vaccine hesitancy and generalized trust, depression, generalized anxiety, and fear of COVID-19. *BMC Public Health* 2022; 22(1): 126.
- 27) Fujii T, Shimizu T, Katoh M, Nagamori S, Fukuoka J, Koizumi K, Sawaguchi A, Okumura T, Shibuya K, Fujii T, Takeshima T, Sakai H. Survival of detached cancer cells is regulated by movement of intracellular  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -ATPase. *iScience* 2021; 24(5): 102412.
- 28) Nanaura H, Kawamukai H, Fujiwara A, Uehara T, Aiba Y, Nakanishi M, Shiota T, Hibino M, Wiryasermkul P, Kikuchi S, Nagata R, Matsubayashi M, Shinkai Y, Niwa T, Mannen T, Morikawa N, Iguchi N, Kiriyama T, Morishima K, Inoue R, Sugiyama M, Oda T, Kodera N, Toma-Fukai S, Sato M, Taguchi H, Nagamori S, Shoji O, Ishimori K, Matsumura H, Sugie K, Saio T, Yoshizawa T, Mori E. C9orf72-derived arginine-rich poly-dipeptides impede phase modifiers. *Nat Commun* 2021; 12(1): 5301.
- 29) Tanaka T, Okuyama-Dobashi K, Motohashi R, Yokoe H, Takahashi K, Wiryasermkul P, Kasai H, Yamashita A, Maekawa S, Enomoto N, Ryo A, Nagamori S, Tsubuki M, Moriishi K. Inhibitory effect of a novel thiazolidinedione derivative on hepatitis B virus entry. *Antiviral Res* 2021; 194: 105165.
- 30) Lopez-Henandez T, Takenaka K, Mori Y, Kongpracha P, Nagamori S, Hauckel V, Takamori S. Clathrin-independent endocytic retrieval of SV proteins mediated by the clathrin adaptor AP-2 at mammalian central synapses. *eLife* 2022; 11: e71198.
- 31) Kongpracha P, Wiryasermkul P, Isozumi N, Moriyama S, Kanai Y, Nagamori S. Simple but efficacious enrichment of integral membrane proteins and their interactions for in-depth membrane proteomics. *Mol Cell Proteomics* 2022; 21(5): 100206. Epub 2022 Jan 25.
- 32) Hasegawa K, Ikeda S, Yaga M, Watanabe K, Urakawa R, Iehara A, Iwai M, Hashiguchi S, Morimoto S, Fujiki F, Nakajima H, Nakata J, Nishida S, Tsuboi A, Oka Y, Yoshihara S, Manabe M, Ichihara H, Mugitani A, Aoyama Y, Nakao T, Hirose A, Hino M, Ueda S, Masuko T, Takenaka K, Akashi K, Maruno T, Uchiyama S, Takamatsu S, Wada N, Morii E, Nagamori S, Motooka D, Kanai Y, Oji Y, Nakagawa T, Kijima N, Kishima H, Ikeda A, Ogino T, Shintani Y, Kubo T, Mihara E, Yusa K, Sugiyama H, Takagi J, Miyoshi E, Kumanogoh A, Hosen N. Selective targeting of multiple myeloma cells with a monoclonal antibody recognizing the ubiquitous protein CD98 heavy chain. *Sci Transl Med* 2022; 14(632): eaax7706.
- 33) 千葉彩乃, 神田 俊, 石井聡子, 湯本春野, 小林 清, 池田勇一, 海渡 健, 小笠原洋治. プロトロンビン凍結乾燥試薬調整時の個人差と液状試薬コアグピアPT-Liquidの基礎的検討. *医学検査* 2021; 70(4): 697-704.

## II. 総説

- 1) 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. 【外科医が知っておくべき術後 QOL 評価のすべて】 術後 QOL 評価の今までとこれから. *外科* 2021; 83(4): 301-7.
- 2) 中田浩二, 矢野文章, 羽生信義. 【臨床胃癌学-基礎・臨床の最新動向-】 胃癌の治療 外科治療・内視鏡治療 外科治療と QOL 評価. *日臨* 2022; 80(増刊 3 臨床胃癌学): 245-50.
- 3) 吉田 博. 【臨床検査の考え方と進め方】 (第 1 章) 総論 臨床検査における医療安全. *Med Pract* 2021; 38(臨増): 50-3.
- 4) 吉田 博. 【臨床検査を使いこなす】 生化学的検査 生化学検査 脂質・リポタンパク. *日医師会誌* 2021;

- 150(S1) : S123-32.
- 5) 吉田 博. 【内分泌代謝領域での新たな治療薬・治療法】Lp(a) 低下療法. 糖尿病・内分泌代謝科 2021 ; 53(3) : 300-6.
  - 6) 吉田 博. 高血圧・糖尿病の管理に向けて (Ⅲ) 喫煙・脂質異常の関与. ドクターサロン 2021 ; 65(5) : 441-4.
  - 7) 吉田 博. 動脈硬化危険因子の低減に寄与する機能的食品成分とリポ蛋白の質的評価に関する研究 (令和3年度日本栄養・食糧学会学会賞受賞). 日栄・食糧会誌 2022 ; 75(1) : 3-10.
  - 8) 目崎喜弘. レチニルエステルを加水分解する酵素に関する最近の知見. ビタミン 2021 ; 95(12) : 504-8.
  - 9) 政木隆博. 【典型例の臨床検査を学ぶ】肝硬変. 臨床検 2021 ; 65(6) : 619-23.
  - 10) Wiriyasermkul P, 森山理美, Kongpracha P, 永森收志. アミノ酸トランスポーターを標的とした診断と治療のための創薬研究. 薬誌 2021 ; 141(4) : 501-10.
  - 11) 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.
  - 12) 越智小枝. 【COVID-19 パンデミックとリウマチ性疾患】RMD患者におけるSARS-CoV-2mRNAワクチンの有効性と安全性. リウマチ科 2022 ; 67(1) : 39-44.
  - 13) Yoshida H. To be functional, or not to be low in cholesterol, that is the clinical concern when evaluating anti-atherosclerotic actions of high-density lipoproteins. J Atheroscler Thromb 2021 ; 28(7) : 694-5.
  - 14) Yoshida H. Is the Japan Diet instrumental in preventing cardiovascular diseases? J Atheroscler Thromb 2021 ; 28(10) : 1023-4.
  - 15) 水口 齊, 脇野 修, 川合 徹, 菅野義彦, 熊谷裕生, 児玉浩子, 藤島洋介, 松永智仁, 吉田 博. 透析患者におけるセレン欠乏症の臨床的意義. 日透析医学会誌 2021 ; 54(5) : 191-201.
  - 16) 阿部正樹. 【必携! 日当直の緊急検査マニュアル】生化学検査 C 反応性蛋白 (CRP). Med Technol 2021 ; 49(13) : 1384-6.
  - 17) 吉田 博. 【現場で使える検査値の読み方】(PART 2) 高齢者の検査値の読み方 糖脂質代謝の低下で変化する検査値. Expert Nurse 2021 ; 37(14) : 97-103.
  - 18) 阿部正樹. 【よくある質問にパッと答えられる一見開き! 検査相談室】免疫・輸血 非特異反応による腫瘍マーカーの偽陽性が疑われる場合, どのような対応を期待できますか? 臨床検 2021 ; 65(4) : 378-9.
  - 19) 安藤 隆. 【感染症検査の diagnostic stewardship (DS : 診断支援) の実践 - より適切な微生物検査の実現に向けて】感染症検査別 (感染部位別) にみた DS 皮膚・軟部組織感染症. 臨と微生物 2021 ; 48(増刊) : 554-60.
- #### IV. 著書
- 1) 中田浩二. 11. 消化管・腹膜の疾患 11-4. 胃・十二指腸疾患 11-4-14. 胃切除後障害. 矢崎義雄, 小室一成総編集. 内科学 : 第Ⅲ巻. 第12版. 東京 : 朝倉書店, 2022. p.80-4.
  - 2) 吉田 博. 検査解説 12. 糖代謝検査, 13. 脂質代謝検査. 櫻林郁之介監修. 矢富 裕, 廣畑俊成, 山田俊幸, 石黒厚至編. 今日の臨床検査. 2021-2022. 東京 : 南江堂, 2021. p.159-89.
  - 3) 吉田 博. 第1章 : 検査値アプローチ 1. 初期診療の検査オーダーの考え方. 日本臨床検査医学会ガイドライン作成委員会編. 臨床検査のガイドライン : 検査値アプローチ/症候/疾患 : JSLM2021. 東京 : 日本臨床検査医学会, 2021. p.1-5.
  - 4) 吉田 博. 第3章 : 疾患 代謝・栄養 77. 脂質異常症. 日本臨床検査医学会ガイドライン作成委員会編. 臨床検査のガイドライン : 検査値アプローチ/症候/疾患 : JSLM2021. 東京 : 日本臨床検査医学会, 2021. p.390-4.
  - 5) 松浦知和, 目崎喜弘. I. ビタミン・バイオフィクターの基礎 第1章 : 脂溶性ビタミン 1. ビタミン A 1.1.3. 生化学・生理学 (代謝, 生体内分布, 貯蔵). 日本ビタミン学会編. ビタミン・バイオフィクター総合事典. 東京 : 朝倉書店, 2021. p.5-7.
  - 6) 妹尾春樹, 目崎喜弘, 藤原睦憲. 8. マトリックス研究に関する培養法 8.6. 消化器 8.6.2. 肝非実質細胞. 新井克彦, 服部俊治編著. 細胞外マトリックス実験法 : コラーゲンの基礎研究から再生医療への応用まで. 東京 : 丸善出版, 2021. p.409-16.
- #### V. 研究費
- 1) 永森收志. 階層的アプローチによる膜輸送体の隠されている生理的基質の解明. 科学研究費助成事業・基盤研究 (B). 2021~2023年度.
  - 2) 永森收志. ヒト腎近位尿管管-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. 2020~2021年度.
  - 3) Wiriyasermkul 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.
  - 4) Wiriyasermkul P. アミノ酸トランスポーターを標的とした創薬のための構造機能解析. 持田記念医学薬学

振興財団研究助成金。2019～2021年度。

- 5) 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。
- 6) 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。
- 7) 吉田 博。Lp(a)測定標準化。ロシユ・ダイアグノスティックス研究助成・研究支援プログラム。2021年度。
- 8) 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。
- 9) 宮坂政紀。AIによるTAVI術前CT解析技術開発。科学研究費助成事業・研究活動スタート支援。2021～2022年度。
- 10) 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。
- 11) 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。放射線災害・医科学研究拠点共同利用・共同研究。2021年度。
- 12) 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。東北大学災害科学国際研究所共同研究。2021年度。
- 13) 越智小枝。社会の高齢化・近代化を見据えたビタミンDの新たな栄養状態評価指標の確立。三島海運記念財団2021年度(第59回)学術研究奨励金(個人研究奨励金)。2021年度。
- 14) 越智小枝。血液の包括情報を基に非アルコール性脂肪性肝炎を早期診断するマルチオミクス臨床検査手法の確立。公益信託臨床検査医学研究振興基金研究奨励金。2021年度。
- 15) 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。科学研究費助成事業・基盤研究(C)。2021～2023年度。

## VI. 特許

- 1) 井上育代, 小嶋聡一, 白水美香子, 津曲千恵美, 松本武久, 齊藤 隆, 竹森利忠, 松浦知和, 政木隆博, 三浦雅央, 須藤造三。ヒトTGF- $\beta$ のLAP断片に対する抗体及びその利用。JP2021/17413。2021年。
- 2) 古田 昭, 政木隆博。ハンナ型間質性膀胱炎の尿中バイオマーカーと新規治療法。JP2021/185694。2021年。
- 3) 株式会社資生堂, 公立大学法人奈良県立医科大学, 国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所, 三田真史, 鈴木理香子, 永森收志, パッタマ ウィリヤサムクン, ポーンプン コンプラシャ, 森山理美, 木村

友則。D-セリン輸送調節剤及びそのスクリーニング方法。並びにD-セリン輸送体タンパク質のスクリーニング方法。WO/2021/132691。2021年。

## VII. 賞

- 1) 吉田 博。令和3年度日本栄養・食糧学会学会賞。日本栄養・食糧学会。動脈硬化危険因子の低減に寄与する機能性食品成分とリポ蛋白の質の評価に関する研究。2021年6月。
- 2) 越智小枝。2021年優秀論文賞。日本臨床検査医学会。災害におけるpoint-of-care testing(POCT)の役割と課題:系統的文献レビュー。2021年9月。

## VIII. その他

- 1) Sato T, Nojiri A. Subcutaneous or transvenous defibrillator therapy. N Engl J Med 2021; 384(7): 678.
- 2) 宮本博康, 川上大輔, 池田勇一, 小笠原洋治, 政木隆博, 野尻明由美, 越智小枝, 川口憲治, 海渡 健, 松浦知和。全自動LC-MS/MS装置を使用した血清25OHヒドロキシビタミンDの基準範囲と季節変動の検討。第68回日本臨床検査医学会学術集会。富山, 11月。(ハイブリッド開催)
- 3) 小笠原洋治, 宮本博康, 野尻明由美, 政木隆博, 越智小枝, 池田勇一, 松浦知和, 海渡 健。再生不良性貧血に対するエルトロンボバグの鉄関連検査への影響。第68回日本臨床検査医学会学術集会。富山, 11月。(ハイブリッド開催)
- 4) 河野 緑, 永野裕子, 矢ヶ部美也子, 佐藤萌子, 鶴川治美, 齊藤正二, 長谷川智子, 秋月摂子, 政木隆博, 松浦知和, 吉田 博。自施設で利用可能な新型コロナウイルス遺伝子検出キットの最小検出感度(LOD)と特徴について。第68回日本臨床検査医学会学術集会。富山, 11月。(ハイブリッド開催)
- 5) Yoshida H, Tada H, Ito K, Kishimoto Y, the other committees and investigators of ad-hoc project organized in the Japan Atherosclerosis Society. Reference intervals of serum non-cholesterol sterols and differences in serum sitosterol concentrations between healthy individuals and patients with sitosterolemia. The 19th International Symposium on Atherosclerosis (ISA 2021). Kyoto, Oct. (Hybrid Meeting)
- 6) 宮坂政紀。Valve In Valveのエビデンスと技術。ストラクチャークラブ・ジャパンライブデモンストラーション。東京, 11月。
- 7) 目崎喜弘。生体におけるビタミンA貯蔵の調節とその生理的意義。第370回脂溶性ビタミン総合研究委員会。東京, 12月。
- 8) Wiriyasermkul P, Nagamori S. Multi-hierarchical approach unveils unexpected transport proteins for

D-serine, a biomarker for kidney injury. Kanazawa University Sakigake Project 2020 International Web Symposium. Online, Feb.

- 9) 杉村亮太, 加藤庸介, 千葉彩乃, 石井聡子, 吉田美雪, 湯本春野, 小林 清, 池田勇一, 小笠原洋治, 海渡 健. 多項目自動血球分析装置 (XN-9100) における破碎赤血球の IPM 判定値 (Q-Flag) と血小板値の関連について. 第 22 回日本検査血液学会学術集会. 完全ウェブ開催, 9 月. [日検血会誌 2021:22(学術集会):S147]
- 10) 安藤 隆. 初級者のためのグラム染色～スキルアップのポイント～. 2021 年度東京都臨床検査技師会初級研修会 (微生物). Web 開催, 7 月. [東京都臨床検査技師会初級研修会テキスト 2021:18-23]



## 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：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：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：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
准 教 授：玉井 尚人	消化器内視鏡診断・治療（特に下部）
講 師：豊泉 博史	消化器内視鏡診断・治療
講 師：土橋 昭	消化器内視鏡診断・治療

### 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鏡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) 内視鏡の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は上部消化管・大腸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、新しい膀胱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膀胱癌の分子イメージングの研究を行っている。

#### IV. 緩和医療に関する研究

消化管癌や胆管癌による狭窄病変に対しては、バルーンなどによる狭窄解除術を行っている。さらにメタリックステント留置術を施行し良好な成績を得ている。また慢性膵炎や手術不能膵癌患者の疼痛コントロール目的で経胃的に腹腔神経叢ブロックを行い、治療成績を検討している。これらの手技は根治術が望めない患者や癌術後患者のQOL改善に大きく寄与している。医療経済効果の観点からもその有用性を検討している。

#### V. 医工・産学連携による新しい内視鏡診断・治療機器の開発

##### 1. 共焦点内視鏡を用いた生体内消化管神経叢観察法の開発

共焦点内視鏡を応用し、神経叢の生体内組織解剖学的観察法を開発することで、神経叢の形態・機能異常、さらには病気の自然史をも継時的かつ俯瞰的に評価できる多元的病因解析体系の確立を目指している。

##### 2. 慈恵産学医工連携研究のためのエコシステムの構築

産学医工連携医療機器開発研究を行う際に、企業とのマッチングや市場調査、スタートアップ資金の獲得、知財取得、プロトタイプング、事業承認、上市、製造販売などを一括して行うことができる、いわゆるエコシステムの構築を目指している。すでに、大阪商工会議所の支援の下、慈恵産学医工連携研究開発グループである、集学的先進内視鏡機器開発グループを立ち上げ、勉強会やプロトタイプングを重ね、公的研究資金および知財の獲得、さらには新技術の製品化を目指している。

#### 〔点検・評価・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、総合健診・予防医学センターにおける内視鏡検査を統括しており、診療内容の充実と効率化を図っている。本院では検査数の増大に加え、診断、治療ともに診療内容の多様化が進んでいる。そのため、各専門別（上部・下部・胆膵）に責任者を置き、臨床診療で発生する諸問題に対して迅速に対応し、より円滑な内視鏡業務が行える様

体制を整えている。

教育面では、慈恵医大内視鏡科方式として国際的にも評価の高い内視鏡教育システムに、疾病構造の変化や研修者のニーズに即した改良を加えている。まず、各内視鏡領域における研修目標を立て、研修段階ごとに指導医による評価（実技、筆記試験）を行っている。臨床前トレーニングとしては、各種シミュレーターを活用しており、本年度より従来の上・下部消化管モデルに加え、内視鏡操作を要素化・単純化したpart-task modelを我が国で初めて導入し、基本技能の修練に加え、客観的技能評価の指標として使用している。臨床指導は、指導医の監督下で、当部署及び関連施設で一定の検査数を行った後、日本消化器内視鏡学会認定指導医数名（最低5名）による認定実技試験および筆記試験を行っている。この段階的教育プログラムにより、研修医・レジデントの技量を客観的に評価し、内視鏡教育期間中の医療の質の低下を回避できると考えている。

研究面では、日本消化器内視鏡学会をはじめ米国のDigestive Disease Week (DDW) や欧州のUnited European Gastroenterology Week (UEGW) など世界トップレベルの学会においても、演題採択は質・量ともにわが国のトップレベルにある。また、英文原著論文数も増加しつつあり、従来の研究テーマの深化に加え独創的な研究テーマに積極的に取り組み、よりImpact Factorの高い英文誌に論文が掲載されるよう努力している。国内外からの見学者や学外研究者との共同研究も多く、学内においても他の診療部門や基礎医学講座との共同研究を推進している。附属4病院の内視鏡検査件数は、年間40,446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) Kiyotoki S, Nishikawa J, Nagata N, Niikura R, Doyama H, Imagawa A, Hasatani K, Hatta W, Sumiyoshi T, Nebiki H, Nagami Y, Nishida T, Kakushima N, Iguchi M, Yada T, Ochiai Y, Furuhashi H, Yoshio T, Mori H, Yamauchi K, Kitamura K, Fujita T, Mabe K, Mikami T, Goto A, Akashi M, Hamamoto Y, Fujishiro M, Sakaida I. Exploration of the characteristics of chronotypes in upper gastrointestinal tract diseases:

- a multicenter study in Japan. *Chronobiol Int* 2021 ; 38(4) : 534-42.
- 2) [Hara Y](#), [Goda K](#), [Hirooka S](#), [Mitsuishi T](#), [Ikegami M](#), [Sumiyama K](#). Association between endoscopic milk-white mucosa, epithelial intracellular lipid droplets, and histological grade of superficial non-ampullary duodenal epithelial tumors. *Diagnostics (Basel)* 2021 ; 11(5) : 769.
  - 3) [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.
  - 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.
  - 5) [Harada A](#), [Shimajima N](#), [Kobayashi M](#), [Kamba S](#), [Hirobe S](#), [Sumiyama K](#). Visualization of the human enteric nervous system by probe confocal laser endomicroscopy : a first real-time observation of Hirschsprung's disease and allied disorders. *BMC Med Imaging* 2021 ; 21(1) : 118.
  - 6) [Miyashita H](#), [Yamasaki T](#), [Akita Y](#), [Ando Y](#), [Maruyama Y](#), [Nagata Y](#), [Miyazaki R](#), [Noguchi M](#), [Sawada R](#), [Sakurai T](#), [Kato T](#), [Sumiyama K](#), [Suka M](#), [Hamatani S](#), [Saruta M](#). Small neuroendocrine tumors of the whole gastrointestinal tract performed endoscopic or surgical resections also show positive for lymphovascular invasion. *Digestion* 2021 ; 102(6) : 921-8.
  - 7) [Tomita Y](#), [Torisu Y](#), [Chiba M](#), [Kinoshita Y](#), [Akasu T](#), [Shimamoto N](#), [Abe T](#), [Kanazawa K](#), [Takakura K](#), [Tsukinaga S](#), [Nakano M](#), [Toyoizumi H](#), [Kato M](#), [Saruta M](#). Endoscopic ultrasound-guided fine-needle biopsy histology with a 22-gauge Franseen needle and fine-needle aspiration liquid-based cytology with a conventional 25-gauge needle provide comparable diagnostic accuracy in solid pancreatic lesions. *JGH Open* 2021 ; 5(9) : 1092-6.
  - 8) [Kamba S](#), [Tamai N](#), [Saitoh I](#), [Matsui H](#), [Horiuchi H](#), [Kobayashi M](#), [Sakamoto T](#), [Ego M](#), [Fukuda A](#), [Tonouchi A](#), [Shimahara Y](#), [Nishikawa M](#), [Nishino H](#), [Saito Y](#), [Sumiyama K](#). Reducing adenoma miss rate of colonoscopy assisted by artificial intelligence : a multicenter randomized controlled trial. *J Gastroenterol* 2021 ; 56(8) : 746-57.
  - 9) [Dobashi A](#), [Deter LJ](#), [Miller AC](#), [Lavey JC](#), [Rajan E](#). Magnet-assist endoscopic augmentation of the lower esophageal sphincter for treatment of gastroesophageal reflux disease : cadaveric and survival studies in a porcine model (with video). *Surg Endosc* 2021 ; 35(8) : 4478-84.
  - 10) [Ono S](#), [Dobashi A](#), [Furuhashi H](#), [Koizumi A](#), [Matsui H](#), [Hara Y](#), [Sumiyama K](#). Characteristics of superficial esophageal squamous cell carcinomas undetectable with narrow-band imaging endoscopy. *Gastroenterol Rep (Oxf)* 2021 ; 9(5) : 402-7.
  - 11) [Dobashi A](#), [Uno K](#), [Matsui H](#), [Furuhashi H](#), [Futakuchi T](#), [Kamba S](#), [Ono S](#), [Tamai N](#), [Watanabe A](#), [Gostout C J](#), [Sumiyama K](#). International remote collaboration enabled inaugural endoscopic sleeve gastropasty in Japan. *DEN open* 2021 ; 2(1) : e31.
  - 12) [Sugimoto M](#), [Hatta W](#), [Tsuji Y](#), [Yoshio T](#), [Yabuuchi Y](#), [Hoteya S](#), [Doyama H](#), [Nagami Y](#), [Hikichi T](#), [Kobayashi M](#), [Morita Y](#), [Sumiyoshi T](#), [Iguchi M](#), [Tomida H](#), [Inoue T](#), [Mikami T](#), [Hasatani K](#), [Nishikawa J](#), [Matsumura T](#), [Nebiki H](#), [Nakamatsu D](#), [Ohnita K](#), [Suzuki H](#), [Ueyama H](#), [Hayashi Y](#), [Murata M](#), [Yamaguchi S](#), [Michida T](#), [Yada T](#), [Asahina Y](#), [Narasaka T](#), [Kuribayashi S](#), [Kiyotoki S](#), [Mabe K](#), [Fujishiro M](#), [Masamune A](#), [Kawai T](#). Risk factors for bleeding after endoscopic submucosal dissection for gastric cancer in elderly patients older than 80 years in Japan. *Clin Transl Gastroenterol* 2021 ; 12(9) : e00404.
  - 13) [Maruyama Y](#), [Yamasaki T](#), [Miyashita H](#), [Akita Y](#), [Nagata Y](#), [Miyazaki R](#), [Noguchi M](#), [Sawada R](#), [Hidaka A](#), [Sakurai T](#), [Kato T](#), [Sumiyama K](#), [Saruta M](#). Need to inspect the total gastrointestinal tract of patients with malignant lymphomas. *In Vivo* 2021 ; 35(5) : 2785-91.
  - 14) [Shiroma S](#), [Hatta W](#), [Tsuji Y](#), [Yoshio T](#), [Yabuuchi Y](#), [Hoteya S](#), [Tasuji S](#), [Nagami Y](#), [Hikichi T](#), [Kobayashi M](#), [Morita Y](#), [Sumiyoshi T](#), [Iguchi M](#), [Tomida H](#), [Inoue 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](#), [Kuribayashi S](#), [Kiyotoki S](#), [Mabe K](#), [Fujishiro M](#), [Masamune A](#), [Fujisaki J](#). Timing of bleeding and thromboembolism associated with endoscopic submucosal dissection for gastric cancer in Japan. *J Gastroenterol Hepatol* 2021 ; 36(10) : 2769-77.
  - 15) [Goda K](#), [Takeuchi M](#), [Ishihara R](#), [Fujisaki J](#), [Takahashi A](#), [Takaki Y](#), [Hirasawa D](#), [Momma K](#), [Amano Y](#),

- Yagi K, Furuhashi H, Hashimoto S, Kanesaka T, Shimizu T, Ono Y, Yamagata T, Fujiwara J, Azumi T, Watanabe G, Ohkura Y, Nishikawa M, Oyama T. Diagnostic utility of a novel magnifying endoscopic classification system for superficial Barrett's esophagus-related neoplasms: a nationwide multicenter study. *Esophagus* 2021; 18(4): 713-23.
- 16) Inoue M, Shimizu Y, Taniguchi M, Kimura Y, Furuhashi H, Dobashi A, Ikeya T, Goda K, Kato M, Kato M, Sakamoto N, Watanabe A. Evaluation of the risk of metachronous multiple squamous cell carcinoma of the head and neck after transoral surgery based on the genetic polymorphisms of alcohol dehydrogenase 1B and aldehyde dehydrogenase 2. *Carcinogenesis* 2021; 42(10): 1232-8.
- 17) Matsui H, Kamba S, Horiuchi H, Takahashi S, Nishikawa M, Fukuda A, Tonouchi A, Kutsuna N, Shimahara Y, Tamai N, Sumiyama K. Detection accuracy and latency of colorectal lesions with computer-aided detection system based on low-bias evaluation. *Diagnostics (Basel)* 2021; 11(10): 1922.
- 18) Dobashi A, Ono S, Furuhashi H, Futakuchi T, Tamai N, Yamauchi T, Suka M, Sumiyama K. Texture and color enhancement imaging increases color changes and improves visibility for squamous cell carcinoma suspicious lesions in the pharynx and esophagus. *Diagnostics (Basel)* 2021; 11(11): 1971.
- 19) Saito Y, Oka S, Tamai N, Kudo T, Kuniyoshi N, Shirakura T, Omae Y, Hamahata Y, Arai T, Tanaka S, Uedo N, Shimizu S, Fukuzawa M, Uraoka T, Ichinose S, Ogata H, Kobayashi K, Saito S, Tajiri H. Efficacy and safety of oral sulfate solution for bowel preparation in Japanese patients undergoing colonoscopy: noninferiority-based, randomized, controlled study. *Dig Endosc* 2021; 33(7): 1131-8.
- 20) Chiba M, Kato M, Kinoshita Y, Shimamoto N, Tomita Y, Abe T, Kanazawa K, Tsukinaga S, Nakano M, Torisu Y, Toyoizumi H, Sumiyama K. The milestone for preventing post-ERCP pancreatitis using novel simplified predictive scoring system: a propensity score analysis. *Surg Endosc* 2021; 35(12): 6696-707.
- 21) Furuhashi H, Dobashi A, Tamai N, Shimamoto N, Kobayashi M, Ono S, Hara Y, Matsui H, Kamba S, Horiuchi H, Koizumi A, Ohya TR, Kato M, Ikeda K, Arakawa H, Sumiyama K. Blood group O is a risk factor for delayed post-polypectomy bleeding. *Surg Endosc* 2021; 35(12): 6882-91.
- 22) Kawamura A, Takakura K, Torisu Y, Kinoshita Y, Tomita Y, Nakano M, Yamauchi T, Suka M, Sumiyama K, Koido S, Saruta M. Impact of qualitative endoscopic ultrasonography on fatty pancreas at a referral medical center. *JGH Open* 2021; 6(1): 44-9.
- 23) Matsui H, Tamai N, Futakuchi T, Kamba S, Dobashi A, Sumiyama K. Multi-loop traction device facilitates gastric endoscopic submucosal dissection: ex vivo pilot study and an inaugural clinical experience. *BMC Gastroenterology* 2022; 22(1): 10.
- 24) Tamai N, Horiuchi H, Matsui H, Furuhashi H, Kamba S, Dobashi A, Sumiyama K. Visibility evaluation of colorectal lesion using texture and color enhancement imaging with video. *DEN Open* 2022; 2(1): e90.
- 25) Furuhashi H, Takayasu L, Isshi K, Hara Y, Ono S, Kato M, Sumiyama K, Suda W. Effect of storage temperature and flash-freezing on salivary microbiota profiles based on 16S rRNA-targeted sequencing. *Eur J Oral Sci* 2022; 130(2): e12852. Epub 2022 Jan 20.
- 26) Kakushima N, Fujishiro M, Chan SM, Cortas GA, Ribeiro MD, Gonzalez R, Kodashima S, Lee SY, Linghu E, Mabe K, Pan W, Blanco AP, Pioche M, Rollan A, Sumiyama K, Tanimoto M, World Endoscopy Organization Stomach and Duodenal Diseases Committee. Proposal of minimum elements for screening and diagnosis of gastric cancer by an international Delphi consensus. *DEN Open* 2022; 2(1): e97. Epub 2022 Feb 24.
- 27) 荒井吉則, 小川まい子, 遠藤大輔, 菅原一朗, 田中達也, 安藤理孝, 有廣誠二, 穂刈厚史, 加藤正之, 猿田雅之. カプセル内視鏡により腸閉塞をきたした NSAIDs 起因性急性小腸潰瘍の 1 例. *Gastroenterol Endosc* 2021; 63(4): 415-22.
- 28) 杉村 峻, 堀内英華, 玉井尚人, 炭山和毅. 直腸粘膜脱症候群と直腸腫瘍の鑑別に難渋した平坦病変の 1 例. *Prog Dig Endosc* 2021; 99(1): 125-7.

## II. 総説

- 1) 松井寛昌, 二口俊樹, 樺 俊介, 炭山和毅. 【小児外科医が学ぶ人工知能 (AI)・情報伝達技術 (ICT)】内視鏡診断. *小児外科* 2021; 53(4): 395-8.
- 2) 土橋 昭, 炭山和毅. 【消化管診断・治療手技のすべて 2021】食道 治療 内視鏡的縫縮 機械吻合による GERD の治療. *胃と腸* 2021; 56(5): 590.
- 3) 猪又寛子, 玉井尚人, 堀内英華, 樺 俊介, 加藤正之, 炭山和毅. 【大腸Ⅱc-症例アトラス】症例アトラス ひだのひきつれがきっかけで発見された微小Ⅱc病変/同一患者に二つのⅡc病変を認めた 1 例. *Intestine* 2021; 25(2): 190-4.



- 4) 土橋 昭, 的場圭一郎, 炭山和毅. 【話題】肥満治療に対する内視鏡的胃スリーブ状形成術. 糖尿病・内分泌代謝科 2021; 53(3): 336-41.
- 5) 堀内英華, 玉井尚人, 炭山和毅. 【大腸内視鏡スキルアップ-挿入から診断まで】間違いのない Characterization (質的診断～深達度診断) を目指して 早期癌の深達度診断を極める. 消内視鏡 2021; 33(10): 1608-14.
- 6) 土橋 昭, 炭山和毅. 【消化管内視鏡治療-基本から高難度まで】粘膜下層・筋層・全層切除, 筋層切開内視鏡的全層切除術 (EFTR). 消内視鏡 2021; 33(増刊): 243-7.
- 7) 炭山和毅. 巻頭言. 診断と治療 2022; 110(Suppl.)
- 8) 荒川廣志, 月永真太郎, 炭山和毅. 【明日の診療に役立つ 消化器内視鏡これ1冊】大腸 大腸出血の診断と止血術. 診断と治療 2022; 110(Suppl.): 210-6.
- 9) 土橋 昭, 炭山和毅. 【明日の診療に役立つ 消化器内視鏡これ1冊】上部消化管 胃・十二指腸 止血術 (非静脈瘤). 診断と治療 2022; 110(Suppl.): 123-7.
- 10) 鳥本奈々, 炭山和毅. 【明日の診療に役立つ 消化器内視鏡これ1冊】上部消化管 胃・十二指腸 内視鏡的異物除去術. 診断と治療 2022; 110(Suppl.): 155-9.

### III. 症例報告

- 1) Yasuhara Y, Shimamoto N, Tsukinaga S, Kato M, Sumiyama K. Tardiveperitonitis after the endoscopic ultrasound-guided hepaticogastrostomy: a case report. DEN Open 2022; 2(1): e77.

### IV. 著書

- 1) Kobayashi M, Sumiyama K. Endoscopy: application of MCA modeling to abnormal nerve plexus in the GI tract. In: Hashizume M, ed. Multidisciplinary Computational Anatomy: Toward Integration of Artificial Intelligence with MCA-based Medicine. Singapore: Springer Singapore, 2021. p.343-7.
- 2) 炭山和毅. 第2章: 上部消化管 問題27: Peutz-Jegher 症候群. 日本消化器内視鏡学会専門医学術試験問題: 回答と解説. 第5版. 日本消化器内視鏡学会監修, 日本消化器内視鏡学会専門医試験委員会責任編集. 東京: 医学書院, 2021. p.78-9.
- 3) 炭山和毅. 第2章: 上部消化管 問題34: 好酸球性食道炎. 日本消化器内視鏡学会専門医学術試験問題: 回答と解説. 第5版. 日本消化器内視鏡学会監修, 日本消化器内視鏡学会専門医試験委員会責任編集. 東京: 医学書院, 2021. p.92-3.
- 4) 炭山和毅. 第2章: 上部消化管 問題26: 小腸 GIST. 日本消化器内視鏡学会専門医学術試験問題:

回答と解説. 第5版. 日本消化器内視鏡学会監修, 日本消化器内視鏡学会専門医試験委員会責任編集. 東京: 医学書院, 2021. p.76-7.

- 5) 古橋広人, 炭山和毅, 小田木勲執筆協力. III. 小腸・大腸 各論 腫瘍性病変 Topics: 最新の内視鏡. 専門医のための消化器病学. 第3版. 下瀬川徹, 渡辺守監修. 木下芳一, 金子周一, 樫田博史, 村上和成, 安藤 朗, 糸井隆夫編. 東京: 医学書院, 2021. p.274-7.

### 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) 炭山和毅. バイオフィームを介した胆管ステント閉塞メカニズムの解明. 科学研究費助成事業・基盤研究(C). 2021~2023年度.
- 3) 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.

### VIII. その他

- 1) Kamba S, Tamai N, Horiuchi H, Matsui H, Kobayashi M, Ego M, Sakamoto T, Fukuda A, Tonouchi A, Shimahara Y, Nishino H, Nishikawa M, Saito Y, Sumiyama K. (Chat) A multicentre randomized controlled trial to verify the reducibility of adenoma miss rate of colonoscopy assisted with artificial intelligence based software. Digestive Disease Week (DDW) 2021. Virtual, May.
- 2) Furuhashi H, M Inoue, Shimizu Y, Taniguchi M, Kimura Y, Dobashi A, Ikeya T, Goda K, Kato M, Kato M, Sakamoto N, Watanabe A. (ePoster) Risk assessment of metachronous cancer based on AD-H1B and ALDH2 in patients after endoscopic resection for superficial head and neck cancer. Digestive Disease Week (DDW) 2021. Virtual, May.
- 3) Sumiyama K. (WEB Symposium) Advances and perspectives of the management of EGC in the future. XX SBAD (Semana Brasileira do Aparelho Digestivo) - Brazilian Digestive Disease Week. Online, Nov.
- 4) 千葉允文, 加藤正之, 炭山和毅. (ワークショップ 15: ERCP 後膀胱炎を減らすための工夫) ERCP 後膀胱炎予防のための迅速簡便な予測スコアリングシステムの開発. 第101回日本消化器内視鏡学会総会. 広島, 5月. (ハイブリッド開催)
- 5) 玉井尚人, 堀内英華, 炭山和毅. (JGES Core Session 2: Advanced Diagnostic Endoscopy: 大腸腫瘍 IEE の課題と将来展望) 新画像処理技術 (TXI) の大

- 腸病変視認性向上に対する有用性評価. 第101回日本消化器内視鏡学会総会. 広島, 5月. (ハイブリッド開催)
- 6) Matsui H, Kamba S, Sumiyama K. (シンポジウム 8 : International Symposium : Innovations in GI endoscopy) Development of a novel multi-loop traction device (MLTD) and a variable length accordion type overtube for ESD. 第101回日本消化器内視鏡学会総会. 広島, 5月. (ハイブリッド開催)
- 7) Kamba S, Tamai N, Sumiyama K. (シンポジウム 7 : International Symposium : Progress of AI technologies in the field of gastroenterology) A multicentre randomized controlled trial to verify the reducibility of adenoma miss rate of colonoscopy by computer-aided detection. 第101回日本消化器内視鏡学会総会. 広島, 5月. (ハイブリッド開催)
- 8) Dobashi A, Sumiyama K. (International Session (Symposium) 4: New challenges for minimally invasive endoscopic treatment) Endoscopic sleeve gastroplasty for Japanese obese patients. 第19回日本消化器外科学会大会・第63回日本消化器病学会大会・第102回日本消化器内視鏡学会総会 (JDDW 2021 KOBE (第29回日本消化器病関連学会週間)). 神戸, 11月. (ハイブリッド形式)
- 9) Sumiyama K, Dobashi A, Uno K. (International Session (Panel Discussion) 2: Endoscopic and laparoscopic treatments for obesity and diabetes) The global trends of endoscopic bariatric treatments and the experience of the first clinical case of endoscopic sleeve gastroplasty in Japan. 第19回日本消化器外科学会大会・第63回日本消化器病学会大会・第102回日本消化器内視鏡学会総会 (JDDW 2021 KOBE (第29回日本消化器病関連学会週間)). 神戸, 11月. (ハイブリッド形式)
- 10) Dobashi A, Kamba S, Sumiyama K. (Video Workshop 4: Invention of ESD) Gastric ESD with newly developed traction devices. 第94回日本胃癌学会総会. 横浜, 3月. (ハイブリッド形式)

## 臨床薬理学講座

教授：志賀 剛 臨床薬理学，循環器内科学  
 教授：橋口 正行 臨床薬理学，医療技術評価学  
 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(血液・腫瘍内科)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であって、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や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く。

本年度は、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多施設共同無作為化比較試験を開始し、順調に症例が登録されている。また、抗がん薬の心毒性に関する研究では附属4病院での観察研究および日米欧の副作用データベースから臨床薬理学的検討を行っている。一方、東京女子医科大学循環器内科との共同研究として行っている心不全患者の登録観察研究データを用いた心不全治療と予後に関する検討も継続している。

## II. 研究課題

## 1. 抗がん薬の心毒性に関する研究

近年、抗がん薬に伴う心毒性が、化学療法の中断やがん治療の選択肢を減らす原因となり、治療の支障となっている。しかし、日本人における抗がん薬に伴う心毒性の詳細（頻度、薬剤別の心毒性の種類とその頻度、用量との関係、対処方法、その後の治療選択に与える影響など）は不明である。日本人における実態とその臨床背景を明らかにすることは、

今後、抗がん薬治療を受ける患者の心毒性リスク評価や治療標的を絞り、新たな治療戦略について研究を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され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。一方、日本の有害事象自発報告データベース（JADER）を用いて心毒性に関連する抗がん薬の頻度や背景についても検討を行っている。

## 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投与設計を提案した。

## 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比較試験を行っている。

## 4. 免疫疾患治療薬の臨床薬理学的研究

## 1) 関節リウマチ (RA) とメトトレキサート (MTX)

RAの薬物治療において、MTXはアンカードラッグとして位置づけられている。またMTXは他の抗リウマチ薬に比し、効果発現が比較的早く臨床的有用性が高い薬剤であるが、治療効果の個人差が大きく、レスポnderやノンレスポnderの存在が知られている。このため、治療継続に難渋する患者もいる。MTXの作用機序には不明な部分も多いが、治療反応の個人差をもたらす原因として、MTXの代謝経路や受容体に関する遺伝子変異を含む多くの因子が複雑に関与していると考えられている。現在、我々は福岡徳洲会病院人工関節・リウマチ外科センター、就実大学薬学部との共同研究にて、RA患者の関節組織等でのMTXの体内挙動ならびに個人間変動を明らかにし、MTXのプレジジョンメディス

ンの確立を目指している。

## 2) 全身性エリテマトーデスとヒドロキシクロキシン (HCQ)

HCQ は半世紀以上前から海外の多くの国で全身性エリテマトーデス (SLE)、皮膚エリテマトーデス (CLE)、関節リウマチに対して使用されており、特に SLE 患者では生命予後を改善することが明らかとなったため、全ての SLE 患者で使用が推奨されるようになった。しかし、SLE 患者では約半数でループス腎炎を合併するため腎機能障害を有する患者が多く、腎機能障害時の HCQ 用量調整法は不明である。また、HCQ 長期使用時の稀な重篤な副作用として網膜症がある。近年、眼科検査機器の進歩によりヒドロキシクロキシン網膜症を早期診断できるようになった。これまで HCQ 網膜症リスクとして、一日の用量、投与期間、累積使用量、腎機能、年齢が指摘されていたが、最近、最大リスクとして HCQ 濃度の可能性が指摘されている。

従来、HCQ は理想体重あるいは実体重から算出した用量が網膜症のリスクとして重要視されてきたが、最近、それらの用量が血中濃度と相関が乏しいこと、血中濃度が網膜症の最大のリスクであることが報告された。また血栓症や腎症に対する有効性に関しても血中濃度が重要であることが報告された。理想体重あるいは実体重から算出した用量でなく血中濃度測定による HCQ 投与へのパラダイムシフトが網膜症の予防になる可能性があるが、血中濃度測定は世界的にも一部の研究施設で液体クロマトグラフィー質量分析 (LC-MS) や高速液体クロマトグラフィー (HPLC) などを用いて測定されているのみで実臨床では普及していないのが現状である。現在、我々はこれらの SLE 患者における HCQ のプレジジョンメディスンの確立を東京都立多摩総合医療センターリウマチ膠原病科、就実大学薬学部と共同研究を行っている。近い将来、HCQ のプレジジョンメディスンを普及させるためには、同時に臨床で簡便に利用できる HCQ 血中濃度測定法の開発も急務であると考えている。

### 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ため、日本の医師は欧米の医師と比べると薬物動態学が疎いのが特徴である。薬害の歴史をきちんと検証していないがために薬の安全性に対する意識が低

く、製薬メーカーからも安全性に関する情報提供は不十分であるのは日本の実情である。これは医療事故の 10%、ヒヤリ・ハット事例の 25% を占める薬剤関連が減らないことも関係している。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、高齢者
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

コース研究室配属では、薬剤性 QT 延長症候群に関係する薬について JADER を用いたデータベース研究を行っていただき、薬物による有害事象について学んでもらった。

また、志賀は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 月に本講座が開設され、本年で 3 年目となった。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、2021 年 11 月から慶應義塾大学薬学部から橋口教授が着任した。橋口教授は薬物血中濃度測定から薬物動態学解析、さらに医薬品情報解析学 (Drug informatics) を専門としており、薬物血中濃度測定法の開発および各種薬物と副作用に関するデータベース研究に着手されている。一方、志賀が行ってきたコホート研究のデータを用いて、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を行っている。心房細動患者に対する直接型経口抗凝固薬の有効性・安全性に関する研究として、標準用量使用時と不適切な低用量使用時における臨床転帰の違いについてメタ解析を行い、公表



した。また直接型経口抗凝固薬のアドヒアランス向上に向けて薬剤師による教育プログラム介入の多施設共同無作為化試験（研究代表医師：志賀）の結果について公表を進めている。

橋口教授は国内の医療機関、就実大学薬学部と共同研究を行い、RA患者のMTXプレシジョンメディスンの確立ならびにHCQのプレシジョンメディスンの確立を目指している。人工関節置換術を実施したRA症例のMTXデータ、ならびにSLEの腎機能障害ならびに網膜毒性を有するHCQの患者検体を蓄積し、随時測定ならびに遺伝子解析を行った。また免疫疾患治療薬の新規薬物放出デバイスを用いた製剤開発も就実大学薬学部、城西国際大学看護学部と共同開発を行っており、製剤評価に関する基礎データを蓄積中である。

研究体制としては、専任に限界があるため、訪問研究員として統計解析、薬物測定、動態解析、費用対効果、遺伝子解析の専門家に参画いただき、臨床薬理学研究を進めることにした。さらに各研究テーマについて、背景となる基礎研究や臨床研究からのサブ解析、データベース研究を進め、研究資金の獲得を行う。

## 2. 教育

我が国の医学教育コアカリキュラムに占める薬物治療学教育の割合は欧米に比べて非常に低い。その点、本学ではコース臨床医学Ⅱで7コマの講義を行っている。医師として必ず知っておかなければいけない薬害の歴史と現在の薬機法や指針の骨子、また臨床で必要となる添付文書を読んで理解するスキルを短期間で学べるよう工夫している。また、研究室配属では、医薬品医療機器総合機構のデータベースを通して、医薬品の有害事象について学んでもらうよう指導している。今後は新カリキュラムのなかで、上記項目をどう組み入れるか、また症例ベースに薬物治療学を学べる工夫を考えていきたい。

一方、医薬品の有効性、安全性、経済性（費用対効果）に関するトピックスについて、幅広く臨床薬理学を学ぶための機会を設け、産官学によるセミナーを開始した。これらを介した社会貢献・人材育成を行い、臨床薬理学の普及・発展に尽力したい。また、希望者には大学院生としての受け入れを積極的に行う。

## 研究業績

### I. 原著論文

1) Kido K, Ghaffar YA, Lee JC, Bianco C, Shimizu M, Shiga T, Hashiguchi M. Meta-analysis comparing di-

rect oral anticoagulants versus vitamin K antagonists in patients with left ventricular thrombus. *PLoS One* 2021; 16(6): e0252549.

2) Shiga T, Kimura T, Fukushima N, Yoshiyama Y, Iwade K, Mori F, Ajiro Y, Haruta S, Yamada Y, Sawada E, Hagiwara N, SMAAP-AF investigators. Electronic monitoring of adherence to once-daily and twice-daily direct oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation: baseline data from the SMAAP-AF trial. *J Arrhythm* 2021; 37(3): 616-25.

3) Ozawa H, Ueno S, Ohno-Tanaka A, Sakai T, Hashiguchi M, Shimizu M, Fujinami K, Ahn SJ, Kondo M, Browning DJ, Shinoda K, Yokogawa N. Ocular findings in Japanese patients with hydroxychloroquine retinopathy developing within 3 years of treatment. *Jpn J Ophthalmol* 2021; 65(4): 472-81.

4) Ito G, Kawakami K, Aoyama T, Yokokawa T, Nakamura M, Ozaka M, Sasahira N, Hashiguchi M, Kizaki H, Hama T, Hori S. Risk factors for severe neutropenia in pancreatic cancer patients treated with gemcitabine/nab-paclitaxel combination therapy. *PLoS One* 2021; 16(7): e0254726.

5) Minami Y, Kikuchi N, Shiga T, Suzuki A, Shoda M, Hagiwara N. Incidence and predictors of early and late sudden cardiac death in hospitalized Japanese patients with new-onset systolic heart failure. *J Arrhythm* 2021; 37(5): 1148-55.

6) Yoshida A, Suzuki A, Shiga T, Tanino S, Saito C, Arai K, Suzuki T, Ashihara K, Hagiwara N. Left atrial volume index to predict long-term recovery of the left ventricular ejection fraction in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *International Journal of the Cardiovascular Academy* 2021; 7(3): 92-9.

7) Gotou M, Suzuki A, Shiga T, Wakabayashi R, Nakazawa M, Kikuchi N, Hagiwara N; Adverse drug reactions in Japanese patients with end-stage heart failure receiving continuous morphine infusion: a single-center retrospective cohort study. *Drugs Real World Outcomes* 2022; 9(1): 1-8.

8) Hirai T, Kasai H, Naganuma M, Hagiwara N, Shiga T. Population pharmacokinetic analysis and dosage recommendations for digoxin in Japanese patients with atrial fibrillation and heart failure using real-world data. *BMC Pharmacol Toxicol* 2022; 23(1): 14.

9) Kido K, Shimizu M, Shiga T, Hashiguchi M. Meta-analysis comparing inappropriately low dose versus standard dose of direct oral anticoagulants in patients

with atrial fibrillation. J Am Pharm Assoc (2003) 2022; 62(2): 487-95. e2.

- 10) Shimizu M, Mizutani E, Shiga T, Hashiguchi M. Comparison of clinical equivalence of infliximab and its biosimilar combinations with methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. 臨薬理 2022; 53(2): 15-24.

## II. 総説

- 1) 志賀 剛. 【不整脈 1 - 上室性不整脈】抗不整脈薬総論 不整脈を知り、抗不整脈薬を知る. Hospitalist 2021; 9(3): 625-37.
- 2) 志賀 剛. 【不整脈の診療-診断・治療の最新動向-】治療 静注用 $\beta$ 遮断薬による不整脈治療. 日臨 2022; 80(1): 86-91.
- 3) 菊池規子, 志賀 剛, 鈴木 敦, 萩原誠久. 【右心不全の話題】不整脈原性右室心筋症における心房性頻脈性不整脈の影響. 循環器内科 2022; 91(2): 182-6.
- 4) 菊池規子, 志賀 剛. 【「心不全パンデミック」を迎え撃つ!】心不全に対する治療 心不全に対する薬物療法. 臨検 2022; 66(3): 270-4.

## III. 症例報告

- 1) Shiga T, Kamio T, Uto K, Arai K. Use of digoxin for trastuzumab-related cardiotoxicity to facilitate breast surgery in a patient with metastatic breast cancer. 臨薬理 2021; 52(4): 101-5.

## 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 2022. 東京: 医学書院, 2021. p.555-9.
- 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 2022. 東京: 医学書院, 2021. p.651-73.
- 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 2022. 東京: 医学書院, 2021. p.681-5.
- 4) 橋口正行. 第3章: 症状からみた OTC 医薬品の選び方 関節の痛み (外用鎮痛消炎薬). 浜田康次監修, 吉岡ゆうこ監修・著. 現場で役立つ! OTC 医薬品の特徴と選び方. 東京: ナツメ社, 2021. p.182-207.
- 5) 高橋尚彦, 池田隆徳, 木村正臣, 志賀 剛, 清水 渉, 中尾功二郎, 萩原誠久, 本荘晴朗, 鈴木 敦, 篠原徹二. 心室頻拍. 重篤副作用疾患別対応マニュアル: 第3集. 改訂新版. 東京: 日本医薬情報センター,

2022. p.257-79.

## VIII. その他

- 1) 志賀 剛編. 同種・同効薬の使い分け 疾患×基本薬のエビデンスを整理する. 薬事 2021; 63(7).
- 2) Nogami A, Kurita T, Abe H, Ando K, Ishikawa T, Imai K, Usui A, Okishige K, Kusano K, Kumagai K, Goya M, Kobayashi Y, Shimizu A, Shimizu W, Shoda M, Sumitomo N, Seo Y, Takahashi A, Tada H, Naito S, Nakazato Y, Nishimura T, Nitta T, Niwano S, Hagiwara N, Murakawa Y, Yamane T, Aiba T, Inoue K, Iwasaki Y, Inden Y, Uno K, Ogano M, Kimura M, Sakamoto SI, Sasaki S, Satomi K, Shiga T, Suzuki T, Sekiguchi Y, Soejima K, Takagi M, Chinushi M, Nishi N, Noda T, Hachiya H, Mitsuno M, Mitsuhashi T, Miyauchi Y, Miyazaki A, Morimoto T, Yamasaki H, Aizawa Y, Ohe T, Kimura T, Tanemoto K, Tsutsui H, Mitamura H; JCS/JHRS Joint Working Group. JCS/JHRS 2019 Guideline on Non-Pharmacotherapy of Cardiac Arrhythmias. Circ J 2021; 85(7): 1104-244.
- 3) Kitaoka H, Tsutsui H, Kubo T, Ide T, Chikamori T, Fukuda K, Fujino N, Higo T, Isobe M, Kamiya C, Kato S, Kihara Y, Kinugawa K, Kinugawa S, Kogaki S, Komuro I, Hagiwara N, Ono M, Maekawa Y, Makita S, Matsui Y, Matsushima S, Sakata Y, Sawa Y, Shimizu W, Teraoka K, Tsuchihashi-Makaya M, Ishibashi-Ueda H, Watanabe M, Yoshimura M, Fukusima A, Hida S, Hikoso S, Imamura T, Ishida H, Kawai M, Kitagawa T, Kohno T, Kurisu S, Nagata Y, Nakamura M, Morita H, Takano H, Shiga T, Takei Y, Yuasa S, Yamamoto T, Watanabe T, Akasaka T, Doi Y, Kimura T, Kitakaze M, Kosuge M, Takayama M, Tomoike H; Japanese Circulation Society Joint Working Group. JCS/JHFS 2018 Guideline on the Diagnosis and Treatment of Cardiomyopathies. Circ J 2021; 85(9): 1590-689.
- 4) Nogami A, Kurita T, Kusano K, Goya M, Shoda M, Tada H, Naito S, Yamane T, Kimura M, Shiga T, Soejima K, Noda T, Yamasaki H, Aizawa Y, Ohe T, Kimura T, Kohsaka S, Mitamura H; Japanese Circulation Society/the Japanese Heart Rhythm Society Joint Working Group. JCS/JHRS 2021 Guideline Focused Update on Non-Pharmacotherapy of Cardiac Arrhythmias. Circ J 2022; 86(2): 337-63.
- 5) 志賀 剛. (教育講座 1: 12 誘導心電図の見方と極意) 検査室で見逃したくない 12 誘導心電図. 第 67 回 日本不整脈心電学会学術大会. Web 開催, 7 月.
- 6) 志賀 剛, 橋口正行. (ポスター) 高齢者心房細動患者に対する直接経口凝固薬とビタミン K 拮抗薬

の比較：メタ解析. 第138回成医学会. 東京, 10月.

- 7) 志賀 剛. (シンポジウム15：第5回臨床薬理学集中講座フォローアップ・セミナー) 臨床研究のリサーチクエスチョンと実行性. 第42回日本臨床薬理学会学術総会. 仙台, 12月. (ハイブリッド開催)
- 8) 志賀 剛. (シンポジウム3：超高齢者におけるデバイス選択「超高齢社会におけるデバイス治療－デバイス選択, ICD交換, そして緩和ケアについて－」) 植込みデバイス患者の緩和ケア. 第14回植込みデバイス関連冬季大会. WEB開催, 2月.
- 9) 志賀 剛. (教育セッションI-2：不整脈診療のポイントと最新の話) 心房細動の包括的管理－ABC pathway－. 第86回日本循環器学会学術集会. 完全Web開催, 3月.
- 10) 志賀 剛. (一般シンポジウム14：地域と連携した薬学研究の取り組みと実践) 臨床試験の成果を地域医療に活用する：直接型経口抗凝固薬のアドヒアランス向上へ. 日本薬学会第142年会 (名古屋). オンライン開催, 3月.

## 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：山口 敏行	感染症一般, 感染制御, HIV 感染症, 耐性菌感染症, 感染性廃棄物, 呼吸器内科
准教授：堀野 哲也	HIV 感染症, 細菌感染症, 抗菌薬適正使用
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 (COVID-19) 感染症に関する研究

##### 1. COVID-19 罹患と mRNA ワクチン接種後の細胞性免疫の評価

COVID-19 とワクチン接種後の細胞性免疫についての情報は、未だ不足している。COVID-19 の罹患、またはワクチンの接種により、SARS-CoV-2 に対する細胞性免疫が構築された場合は、たとえ抗体価 (液性免疫) が低下しても、感染と重症化のリスクを低減できる可能性がある。そこで我々は COVID-19 の罹患、または SARS-CoV-2 mRNA ワクチン (以下ワクチン) の接種が、細胞性免疫に与える影響を明らかにするため、本研究を計画した。本研究では、COVID-19 罹患後にワクチンを 1 回または 2 回接種した被験者 10 名、COVID-19 の罹患歴がなく 2 回のワクチンを接種した被験者 20 名を対象に研究を実施した。参加者の血液を用いて、オックスフォード・イムノテックが開発した研究用試薬キット「T-SPOT<sup>®</sup> Discovery SARS-CoV-2」を用いて細胞性免疫を、アボット社の開発した「SARS-CoV-2 IgG II Quant 抗体検査用試薬」を用いて液性免疫を評価し、比較した。各参加者の背景と、細胞性免疫・液性免疫の測定結果を紐付け、罹患後やワクチン接種後の細胞性免疫の状態を比較した。2021 年度に検体の採取と評価を実施し、現

在は結果を解析中である。

##### 2. COVID-19 における重症化予測バイオマーカーの探索

COVID-19 の病態は、無症候性感染から重篤な状態まで多様であるが、重症化を予測するバイオマーカーは不足している。細胞外小胞 (EV) および細胞外 RNA (exRNA) は多くの疾患に関与することが判明しており、COVID-19 の重症化予測因子として使用できる可能性がある。この仮説を検証するために、呼吸器内科と東京医科大学分子細胞治療研究部門との共同研究で以下の知見を得た。抗ウイルス薬や中和抗体療法が開発される以前の期間に、当科に入院した軽症 COVID-19 患者 31 人を対象に (経過中 9 人が重症化した)、重症化に関与するバイオマーカーを探索した。対象者の重症化以前に採取された血清を用いて、EV のタンパク質と exRNA のプロファイルを解析し、これらのプロファイルと COVID-19 の重症度との相関を調べた。その結果、COVID-19 の重症化を早期に予測するバイオマーカーとして、3 つの異なるマーカー群を同定した。最も優れた予測マーカーである血清 COPB 2 タンパク質量は、重症 COVID-19 を発症した患者および健常対照者よりも軽症例で有意に高値であった (AUC 1.00 (95% CI: 1.00-1.00))。更なる検証のため、COVID-19 患者 40 人と健常対照者 39 人を対象に検討したところ、血清 COPB 2 タンパク質量は 3 群間で同様の傾向を示し、優れた予測値を示した (AUC 0.85 (95% CI: 0.73-0.97))。これらの知見から、血清 COPB 2 の測定は COVID-19 患者の層別化および、治療戦略における、臨床判断に役立つマーカーとして利用可能であることを示された。

#### II. カンジダ血症患者から分離された菌種と薬剤感受性検査結果と予後因子の検討

カンジダ血症は依然として死亡率が高く、真菌性眼内炎を合併することもあるため、注意すべき血流感染症の一つである。また菌種同定検査・抗真菌薬剤感受性試験は、適切な抗真菌薬を選択するために必要な情報である。本研究では、2015 年 4 月～2018 年 3 月に柏病院でカンジダ血症と診断された 20 歳以上の症例を対象として、患者背景、菌種、抗真菌薬感受性を調査した。対象となった症例は 24 例で、男性 10 例 (41.7%)、年齢の中央値は 73 歳 (21～94 歳) で、真菌性眼内炎は *Candida albicans* 血症を発症した 1 例で認められ、カンジダ血症発症後 30 日以内に死亡した症例は 7 例 (29.2%) であった。



カンジダ血症の侵入門戸は、カテーテル関連血流感染症が24例中17例(70.8%)と最も多く、死亡した7例のうち5例(71.4%)では*C. albicans*が分離された。また、死亡した7例のうち、48時間以内に有効な抗真菌薬が投与されていなかった症例は5例であった。BDTMクロムアガーカンジダ寒天培地と質量分析による同定結果を比較した結果、BDTMクロムアガーカンジダ寒天培地で*Candida* sp.と判定された3株と*Candida glabrata*と判定された1株は、質量分析によりそれぞれ*Candida parapsilosis*, *Candida lusitanae*と同定された。また、抗真菌薬感受性試験を施行した*C. albicans* 8株中1株はアゾール系薬に、*C. glabrata* 3株中1株はミカファンギンに耐性を示した。以上の結果から、カンジダ血症において有効な抗真菌薬を選択するためには、菌種同定および抗真菌薬感受性試験による薬剤感受性の確認が重要であると考えられた。

### Ⅲ. 日本人における豚鞭虫卵(TSO)内服療法の安全性評価試験

TSO内服療法は、アレルギー疾患や自己免疫性炎症性疾患の病勢をコントロールするために開発された治療法であり、人為的に寄生虫に感染し、原病の症状の軽減を図る方法である。欧米では主に炎症性腸疾患の患者を対象とした臨床研究があり、一部の研究では治療の有効性が報告されている。しかしこれまでの臨床研究は、主に欧米人を対象としているため、アジア人におけるTSO内服療法の情報は不足している。TSO内服療法が、日本人に及ぼす影響を調査するため、熱帯医学講座と慶應義塾大学薬学部生化学講座との共同研究で、安全性評価を目的とした二重盲検ランダム化比較試験を実施した。また同時にTSOの内服が腸内細菌に及ぼす影響について明らかにするため、TSO内服前後の腸内細菌叢の比較解析を実施した。本研究には12人の健康な被験者が参加し、1人当たりTSOまたはプラセボを1回内服した後に、約2ヶ月間にわたり健康観察(血液検査、検便含む)を行なった。内服するTSOの用量は1,000個、2,500個、7,500個と設定し、低用量群の試験から開始した。各群には参加者4人が含まれ、3人が虫卵を、1人がプラセボをランダムに内服した。研究の結果、TSO内服群、プラセボ群ともに重篤な有害事象の発生はなく、2ヶ月間の健康観察期間中に、豚鞭虫が感染した疑いのある症例、つまりTSOの排出を認めた参加者はいなかった。ただし、TSOを内服した3名に消化器症状(腹痛、下痢、体重減少など)を認めた。またそのうち

の2人はTSO内服後に好酸球増多を認め、豚鞭虫の一時的な感染に伴う症状である考えられた。腸内細菌叢の解析では、TSO内服群において一定の傾向は見られなかった。しかし、TSO製剤を内服した数人の被験者では、TSO内服後に*Akkermansia* 属の増加が見られた。*Akkermansia* 属は腸管粘膜に含まれるムチンを利用して増殖することが知られており、豚鞭虫の感染に伴う、腸管粘膜のムチン分泌亢進が影響したと考えられた。

### 「点検・評価・改善」

#### 1. 新型コロナウイルス感染症に関する研究

1) COVID-19罹患後、またはSARS-CoV-2 mRNAワクチン接種後の免疫状態を、ELISA法による抗体量の測定と、ELISpotによるイムノアッセイにより評価した。現在、両検査の結果が得られ、その結果を解析中である。これまでの解析結果から、既感染者のワクチン接種も、未感染者のワクチン接種も、同等にSARS-CoV-2の抗体価が上昇すること、ELISpotによるイムノアッセイではスパイク蛋白に対する細胞性免疫が同程度に賦活化することが判明した。またワクチン接種後の有害事象と、細胞性免疫の獲得および抗体価の上昇には関連がないことが明らかになった。本研究は症例数が少ないものの、日本人の健常者におけるCOVID-19やワクチンに関連する、細胞性免疫を評価した報告になる予定である。

2) 本研究は、COVID-19の治療方法が確立する前のCOVID-19患者の血液検体を用いて、重症化予測のマーカーを探索した臨床研究である。東京慈恵会医科大学に入院したCOVID-19患者(軽症例)を対象とし、その中で重症化した症例と、軽症のまま退院した症例を比較することで、血清COP2はCOVID-19患者の重症化予測のバイオマーカーになりうる可能性を示した。当初COVID-19の重症化因子は年齢や基礎疾患などの患者背景に由来するものに限られており、血液検査における重症化予測マーカーの候補が不足していた。こうした背景の中、社会では、重症患者が適切な医療を受けることができない、いわゆるオーバーフローの状況に陥るリスクが現実的なものになっていた。重症化予測マーカー測定は、そのような危機的な状況で、適切な入院管理を行うために必要な検査であり、本研究の結果がもたらした影響は小さくないと考えられた。

2. カンジダ血症に対する抗真菌薬は、菌種によって推奨薬剤が異なり、多くの施設では分離され

た菌種を参考に抗真菌薬を選択している。しかし、質量分析法などの検査が導入されていない施設では、依然としてカンジダ属のままで治療を開始せざるを得ないことが多い。また近年、カンジダ属における抗真菌薬の薬剤感受性の変化が報告されているが、薬剤感受性試験を実施せずに、抗真菌薬の投与を継続することのリスクについて検証された報告は限られている。今回の研究では、カンジダ属の菌種同定および薬剤感受性試験による感受性の確認が重要であることが示され、今後の臨床現場に有用な研究であると考えられる。また本研究結果から、カンジダ血症における臨床分離株の菌種同定と薬剤感受性検査を促し、適切な抗真菌薬の選択に反映したい。

3. 炎症性腸疾患などの自己免疫性炎症性疾患の患者は、日本を含む先進国で増加傾向にあり、その治療には全身の免疫状態に影響を及ぼすステロイドや抗体製剤が使用される。TSO内服療法は、自己免疫炎症性疾患の病勢を抑制する可能性があり、海外の複数の臨床研究で、その有用性が報告されている。本研究は日本人におけるTSO内服療法の安全性を評価した点で、さらに同療法が腸内細菌叢に及ぼす影響について解析した点で、新規性の高い研究であると言える。そして結果として、日本人におけるTSO内服療法の安全性に加え、腸内細菌叢への影響は一定ではないこと、しかしながら一部の有症状者では *Akkermansia* 属の増加傾向が見られた、という新たな知見が得られた。また一部の有症状者では、重篤ではないものの、QOLの低下を伴う副作用が見られており、同療法を行う場合は、医療機関による定期的なフォローが必要であると考えられた。また、一部の報告では同療法の有効性について否定的な結果も出ており、今後の患者を対象とした研究活動の展開には、情報の十分な吟味と綿密な計画が必要である。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Hosaka Y, Horino T, Hoshina T, Sawaki K, Sakamoto Y, Miyajima M, Lee G, Nakaharai K, Nakazawa Y, Ogawa K, Amano K, Murakami H, Mitsumura H, Saito K, Iguchi Y, Yoshida M. Predictive factors for the diagnosis of coronavirus disease 2019. *Jikeikai Med J* 2021; 68(1): 1-7.
- 2) Hoshina T, Sakurai T, Ichimura H, Ishiwata K, En S, Yamada T, Kwangyole L, Shimizu A, Hase K, Kanuka H. Safety and tolerability of medicinal parasite ova (*Trichuris suis*) in healthy Japanese volunteers: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Parasitol Int* 2021; 2021: 102441.
- 3) Fujita Y, Hoshina T, Matsuzaki J, Yoshioka Y, Kadota T, Hosaka Y, Fujimoto S, Kawamoto H, Watanabe N, Sawaki K, Sakamoto Y, Miyajima M, Lee K, Nakaharai K, Horino T, Nakagawa R, Araya J, Miyamoto M, Yoshida M, Kuwano K, Ochiya T. Early prediction of COVID-19 severity using extracellular vesicle COPB2. *J Extracell Vesicles* 2021; 10(8): e12092.
- 4) 永野裕子, 堀野哲也, 佐藤萌子, 矢ヶ部美也子, 長谷川智子, 河野 緑, 金子知由, 泉澤 宏, 吉田 博. カンジダ血症における菌種同定および抗真菌薬感受性試験の必要性の検討. *日治療会誌* 2022; 70(1): 80-7.
- 5) 泉澤友宏, 金子知由, 永野裕子, 佐藤萌子, 宮本佳子, 菅野みゆき, 蔭山博之, 長谷川英雄, 長谷川智子, 堀野哲也, 吉田 博, 塚田弘樹. *Clostridioides difficile* 感染症における metronidazole の有効性の検証. *日治療会誌* 2022; 70(2): 210-6.

### II. 総説

- 1) 塚田弘樹. 【肺炎をめぐるトピックス：基礎から臨床まで】院内肺炎／医療・介護関連肺炎のマネジメント. *呼吸器内科* 2021; 39(6): 471-5.
- 2) 保科斉生, 吉田正樹. 【感染症とステロイド 感染リスクと感染症への効果を理解して使いこなす】感染症に対するステロイド治療の考え方と使い方 新型コロナウイルス感染症 (COVID-19). *薬局* 2021; 72(5): 2327-32.
- 3) 吉田正樹. 【新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) - 2020年の現状】COVID-19の院内感染防止対策. *日医師会誌* 2021; 150(2): 278-82.

### III. 症例報告

- 1) 保科斉生, 長安英治, 石渡賢治, 堀野哲也. 腹鳴を主訴に受診した糞線虫症の1例. *Clini Parasitol* 2021; 32(1): 59-62.

### IV. 著書

- 1) 堀野哲也. 7. 感染症 7-3. 細菌感染症 7-3-2. Gram陽性桿菌による感染症 5) リステリア感染症. 矢崎義雄, 小室一成総編集. *内科学：第I巻*. 第12版. 東京：朝倉書店, 2022. p.325.
- 2) 堀野哲也. 12. 感染症 多剤耐性アシネトバクター (MDRA) 感染症. 猿田亨男, 北村惣一郎監修. 1252 専門家による私の治療. 2021-2022年度版. 東京：日本医事新報社, 2021. p.851-2.
- 3) 塚田弘樹. 第5章：呼吸器疾患 膿胸. 福井次矢, 高木 誠, 小室一成総編集. *今日の治療指針：私はこう治療している*. 2022年版. 東京：医学書院, 2022.

p.342-3.

- 4) 塚田弘樹. 7. 感染症 7-3. 細菌感染症 7-3-2. Gram陽性桿菌による感染症 6) 放線菌症・ノカルジア症. 矢崎義雄, 小室一成総編集. 内科学: 第I巻. 第12版. 東京: 朝倉書店, 2022. p.326.

## V. 研究費

- 1) 保科斉生. ジビエおよび家畜動物におけるトキソプラズマ感染の頻度と新規検査方法の開発. 伊藤記念財団令和3年度研究助成事業. 2021年度.

## VIII. その他

- 1) 保科斉生. (みえる! 皮膚の感染症, 皮膚に出る感染) 性感染症と皮疹. 第357回ICD講習会. 奈良, 4月.
- 2) 堀野哲也. (シンポジウム15: スポーツイベントに関するシンポジウム) ラグビーと感染症. 第95回日本感染症学会学術講演会・第69回日本化学療法学会総会合同学会. 横浜, 5月. (ハイブリッド開催)
- 3) 堀野哲也. (Meet the Expert 13) 血流感染症の診療における注意点. 第95回日本感染症学会学術講演会・第69回日本化学療法学会総会合同学会. 横浜, 5月. (ハイブリッド開催)
- 4) 塚田弘樹. (教育講演24) 画像から肺炎・細気管支炎の起因微生物を推定できるか. 第95回日本感染症学会学術講演会・第69回日本化学療法学会総会合同学会. 横浜, 5月. (ハイブリッド開催)
- 5) 吉田正樹. (教育講演46) 病院感染対策の変遷-新型コロナウイルス感染症により変わったこと-. 第95回日本感染症学会学術講演会・第69回日本化学療法学会総会合同学会. 横浜, 5月. (ハイブリッド開催)
- 6) 堀野哲也. (医療機関における新型コロナウイルス感染症の感染対策) 内視鏡, 超音波検査等実施の際の注意点. 第360回ICD講習会. 横浜, 5月. (ハイブリッド形式)
- 7) 堀野哲也. (シンポジウム13: スポーツイベントにおける感染制御) ラグビーの大会開催における感染制御. 第36回日本環境感染学会総会・学術集会. 名古屋, 9月.
- 8) 中澤 靖. (会長企画: Expertが斬る6) ICT主導の危機管理のポイント. 第36回日本環境感染学会総会・学術集会. 名古屋, 9月.
- 9) 吉田正樹. (理事長講演) 日本環境感染学会の歩みと将来展望. 第36回日本環境感染学会総会・学術集会. 名古屋, 9月.
- 10) 保科斉生. (シンポジウム3: 忘れてはならない寄生虫症) 日本国内のトキソプラズマ感染症. 第70回日本感染症学会東日本地方会学術集会・第68回日本化学療法学東日本支部総会合同学会. 東京, 10月. (ハイブリッド形式)

## 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. 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、寝たきりになる原因では1位である。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されている。しかし、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が脳梗塞転帰改善に有用であるかを検証した。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）とした。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否かを検証した。

#### II. 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、非侵襲的な口腔顔面領域の刺激により、位相性で反復する激しい顔面痛が引き起こされる疾患である。しかし、その発症メカニズムは十分に明らかではない。本研究において、三叉神経根圧迫により発症する実際の三叉神経痛に近似した動物モデルを確立した。さらに、持続的な口腔顔面痛におけるTNF $\alpha$ と三叉神経節（trigeminal ganglion: TG）内のP2X<sub>3</sub>受容体の働きを検証した。

三叉神経根の圧迫（Trigeminal nerve root compression: TNC）は、片側性かつ持続的な口腔顔面領域の機械的アロディニアを引き起こし、これはカ

ルバマゼピンで軽減された。同部に蓄積されたマクロファージはアメーバ状の形態的变化を示し、TG内のTNF $\alpha$ の発現は神経圧迫後に著しく上昇した。また、P2X<sub>3</sub>受容体数とTNFR2陽性となった口腔顔面皮膚を支配するTGニューロン数は、神経圧迫後に有意に増加した。すなわち、TNF $\alpha$ は神経圧迫後、TG内に発生したマクロファージによって活性化された。また、TG内のTNFR2拮抗作用は、P2X<sub>3</sub>反応性TGニューロンの上昇を有意に抑制した。さらに、口髭部へのP2X<sub>3</sub>受容体拮抗薬の皮下投与は、神経圧迫で引き起こされた機械的アロディニアを有意に抑制した。このことから、TG内の活性化マクロファージから放出されたTNF $\alpha$ のシグナルは、口腔顔面領域を支配するTGニューロン内のP2X<sub>3</sub>発現の上方制御を誘導し、結果、三叉神経根圧迫によって口腔顔面領域の機械的アロディニアが引き起こされることが示唆された。

### 「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「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。いずれの講義においても、口腔の解剖や機能から病態学までの要点を限定的なコマ数の講義を通して理解できるよう、講義内容に配慮を加えた。さらに、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、講義内容を構成した。

#### 2. 研究

##### 1) 脳梗塞転帰改善を目的とした歯周病管理の検証

口腔と全身疾患の関連性が明らかとなり、口腔機能管理により全身の様々な疾病に対する医科的治療の予後が改善することが示されて久しい。2018年診療報酬改定により脳卒中が周術期口腔機能管理の対象となった。しかし、脳卒中に対する口腔機能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えず、また、口腔機能管理の脳梗塞転帰改善に対する有効性に関する先行臨床研究はない。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。



2) 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た。三叉神経根圧迫による機械的アロディニアは、三叉神経節内の活性化マクロファージから放出されたTNF $\alpha$ シグナルが三叉神経節ニューロン内のP2X<sub>3</sub>発現の上方制御を誘導した結果として引き起こされることが示唆された。実際の臨床で遭遇する三叉神経痛に類似した三叉神経根圧迫モデルのさらなる病態解明により、三叉神経痛の発症メカニズムの一端を解明することが期待される。

3) 今後の展望

当科における臨床は、口腔外科的治療と周術期口腔機能管理を主軸とする有病者歯科治療を両輪とする。本邦屈指の規模を有する医学附属病院の歯科として、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。今後、周術期口腔機能管理の対象診療科との共同研究をさらに推進し、当科主導での臨床研究を実施することが望まれる。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。顎骨嚢胞や良性腫瘍の病体解析、口腔粘膜疾患の診断ツール開発などの新規課題に対する研究を実践する必要がある。これらの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

I. 原著論文

- 1) Koizumi M, Asano S, Furukawa A, Hayahi Y, Hitomi S, Shibuta I, Hayashi K, Kato F, Iwata K, Shinoda M. P2X<sub>3</sub> receptor upregulation in trigeminal ganglion neurons through TNF $\alpha$  production in macrophages contributes to trigeminal neuropathic pain in rats. J Headache Pain 2021; 22(1): 31.

IV. 著書

- 1) 林 勝彦. 第三編：口腔・咽頭化学 第14章：口腔・咽頭・唾液腺の主要疾患 N. 歯科関連疾患. 大森孝一, 野中 学, 小島博己編. 標準耳鼻咽喉科・頭頸部外科. 第4版. 東京：医学書院, 2022. p.262.

VIII. その他

- 1) 林 勝彦. (30周年記念シンポジウム：有病者歯科

医療における「今までの30年、これからの30年」) 医学部歯科におけるこれからの有病者歯科医療. 第30回日本有病者歯科医療学会学術大会. 東京, 7月. (ハイブリッド開催)

- 2) 城代英俊, 鈴木一慶, 望月 航, 田中桜丸, 中村陽介, 佐々木岳, 入江 功, 水永丈嗣, 林 勝彦, 小笠原健文. (口頭) 死亡に至った超高齢者の壊死性筋膜炎の1例. 第30回日本有病者歯科医療学会学術大会. 東京, 7月. (ハイブリッド開催)
- 3) 田中桜丸, 鈴木一慶, 望月 航, 中村陽介, 佐々木岳, 城代英俊, 入江 功, 水永丈嗣, 林 勝彦, 小笠原健文. (口頭) 歯性感染症に起因したと考え得る膿胸の1例. 第30回日本有病者歯科医療学会学術大会. 東京, 7月. (ハイブリッド開催)
- 4) 松浦 葵, 高倉育子, 渡邊豪士, 土屋絵美, 齋藤翔子, 小池桃子, 林 勝彦. (口頭) アナグレリド内服加療中の本態性血小板血症患者に対して拔牙を行った1例. 第30回日本有病者歯科医療学会学術大会. 東京, 7月. (ハイブリッド開催)
- 5) 粕谷知央, 西芽望里, 高山岳志, 林 勝彦, 立澤彩乃, 鈴木 茂. (口頭) 後天性第Ⅻ因子欠乏症患者に対する補充療法下の拔牙経験. 第30回日本有病者歯科医療学会学術大会. 東京, 7月. (ハイブリッド開催)
- 6) 草野日花里, 粕谷知央, 小池桃子, 土屋絵美, 齋藤翔子, 亀田弘子, 伊介昭弘, 小泉桃子. (ポスター) 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128回成医会第三支部例会. 狛江, 7月.
- 7) 松浦望未, 杉山雄紀, 高山岳志, 渡邊豪士, 小池桃子, 林 勝彦. (口頭) 搔把により骨新生を認めたOsteoporotic Bone Marrow Defectの1例. 第66回日本口腔外科学会総会・学術大会. 千葉, 11月. (ハイブリッド方式)
- 8) 寺本慎也, 高山岳志, 林 勝彦, 杉山雄紀, 小川瑛太郎, 鈴木 茂. (口頭) SAPHO症候群の診断契機となったびまん性硬化性下顎骨髄炎の1例. 第66回日本口腔外科学会総会・学術大会. 千葉, 11月. (ハイブリッド方式)
- 9) 林 勝彦. (ランチョンセミナー7：コラーゲン製品を用いた外科症例の検討) 歯科口腔外科領域におけるコラーゲン製医療材料の応用. 第66回日本口腔外科学会総会・学術大会. 千葉, 11月. (ハイブリッド方式)
- 10) 高倉育子, 鯨岡聡子, 安原理佳, 美島健二. 唾液腺腫瘍における腫瘍性筋上皮マーカーの検討. 第68回昭和大学学士会総会. 東京, 12月.

## 輸血・細胞治療部

臨床専任教授：	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」(外科と輸血)：4年生(オンデマンド)
3. コース臨床医学Ⅰのユニット「基本的臨床技能実習」(輸血(1), (2))：4年生((1)血液センター見学はオンデマンド, (2)実技演習は200分/班×10回)
4. 初期研修(輸血療法の基本)：研修医(7時間/班×6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2021年度も前年に引き続き新型コロナウイルス感染症の問題から、研修医の輸血教育、及び4年生の実技演習を除き、オンラインでの指導となった。

#### II. 研究、報告

1. 初期臨床研修医の輸血関連知識レベルの分析  
初期研修を行うにあたり、輸血に関する基本的知識・手技の習得は重要である。有意義な輸血研修するには、輸血に関しどの程度の知識があるのか、どの領域が特に指導を要するのかなどを事前に把握することが重要であり、当院では、約30年前からプレテストを行ってきた。今回、2014~2018年のまとめを行ったところ、同意取得や輸血療法委員会の必要性、製剤の感染リスクなど、一般的な項目については正答率が高かったが、各血液製剤の保管条件や有効期間、或いは輸血実施基準(内科、外科)など、実際的なところの知識は低いことが確認できた。今回の結果を初期研修医のみならず、学生の輸血講義・実習にも反映させていきたい(佐藤准教授)。

#### 2. eラーニングシステムを用いた輸血専任技師の力量評価

ISO15189の施設要件を満たすこと、及び輸血専任技師の教育を適切にかつ継続的に行うことを目的に、現時点での力量評価をeラーニングを用いて行った。即ち、輸血に関する様々な質問を3段階のレベル別に計45問作成し、実施した。参加者の多くは中レベルであったが、問題によっては経験年数で正答率が異なり、また輸血関連業務の運用に対する認識の相違や修正すべき点が明らかになるなど、潜在的に欠落している知識の把握ができた。今回の結果をインシデント防止や業務の標準化に反映させ、輸血部門のより良い運営に繋げたい(影山技師)。

#### 3. 業務時間外での自己血、及び同種血の使用状況と適切な管理

貯血した自己血は概ね業務時間内に手術室で使用される。しかし、業務時間外に手術室内外で使用されることもあることから、自己血の安全で適切な使用をトータル的に推進するにはこれらの状況把握が重要である。2018~2020年に貯血された自己血は576バッグで、その90%は業務時間内に使用された。診療科別には心臓外科(92%)、産婦人科(91%)、整形外科(89%)であった。但し、手術室での使用は、心臓外科(89%)、産婦人科(80%)に対し、整形外科(31%)であった。因みに同種血を併用したケースでは、各診療科とも概ね70%は業務時間内に使用されていた。当院では自己血在庫のアラート表示機能が輸血管理システムにはあるが、臨床サイドの電子端末にはない。今回の結果から人員が少ない業務時間外での自己血の在庫管理には十分な注意が必要であることが再認識された(早川技師)。

#### 4. その他

在宅輸血、特に小児に関しては報告が少なく、加藤教授によって都内の現状調査が行われ、有害事象に対する備えと対応の重要性、製剤の適切な搬送と保管への支援の必要性が示された。

データや情報の提供は、小児の赤血球輸血に対する同種免疫(弘前大学・玉井教授, Transfus Med Rev 2021)、血液疾患患者への輸血基準の病院間較差(群馬大学・横濱准教授, Int J Hematol 2020)の各研究に対し行われた。

学内においては、FCXM T Cell 偽陽性 ABO 血液型不適合腎移植症例に対し、ドナーの Lewis 血液型の検査が行われた(腎臓・高血圧内科・山本助教)。

### 「点検・評価・改善」

2021年も新型コロナウイルス感染症の影響で、輸血医学教育は研修医、及び4年生の実技演習のみ対面で行われた。前年に東京都赤十字血液センターの協力で作成したオンデマンド学習用教材は好評で、実技演習の理解を深めるのに役立った。研究に関しても同様の理由で、輸血教育や自己血の保管管理に関し、後方視的なデータの解析にとどまった。

2022年の輸血教育のスタイルは2021年と同様になりそうであるが、研究については、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)を進めるとともに、臨床支援として輸血・細胞治療部が関わっているCAR-T細胞療法や樹状細胞療法について、特に適切で効率的な細胞採取の視点での検討が必要である。また外科手術中に使用されている院内調製自己フィブリン糊やクリオプレシピテートなどについても、作成の意義と有効性のみならず、cost-effectivenessの観点からの評価も行っていきたい。

### 研究業績

#### II. 総説

- 1) Sato T, Tsuno NH, Goto N, Hagino T, Tasaki T. Incidence and severity of adverse effects related to platelet transfusion: a narrative review of the literature and the recent hemovigilance data of Japan. *Ann Blood* 2021; 6: 24.
- 2) Hagino T, Sato T, Tsuno NH, Tasaki T. Incidence and management of non-immune platelet transfusion refractoriness: a narrative review. *Ann Blood* 2021; 6: 28.

#### III. 症例報告

- 1) Hayashi A, Yamamoto I, Kawabe M, Kobayashi A, Ito M, Hotta K, Shinohara N, Tasaki T, Yokoo T, Iwami D. Serial cases of false-positive flow-cytometry T cell crossmatch associated with anti-blood type antibodies in patients undergoing ABO-Incompatible kidney transplantation. *Front Immunol* 2022; 13: 862652.

#### 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バ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, Terada R, Ikeda T. Effect of restrictive or

liberal blood transfusion on major cardiovascular events in patients with acute myocardial infarction and anemia. *JAMA* 2021; 325(24): 2505-6.

- 2) Sato T, Nojiri A. Subcutaneous or transvenous defibrillator therapy. *New Engl J Med* 2021; 384(7): 678.
- 3) 佐藤智彦, 加藤陽子, 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. 初期臨床研修医の輸血関連知識レベルの分析. 第69回日本輸血細胞治療学会総会. 東京, 6月. (ハイブリッド形式) [日輸血細胞治療会誌 2021; 67(2): 322]
- 4) 影山有美子, 佐藤智彦, 山下香奈子, 石井謙一郎, 堀 淑恵, 石橋美由紀, 岡田亜由美, 早川修司, 古川悠太, 古屋真由, 徳田健太郎, 堀口新悟, 田崎哲典. e-learningシステムを用いた輸血専任技師の力量評価の試み. 第69回日本輸血細胞治療学会総会. 東京, 6月. (ハイブリッド形式) [日輸血細胞治療会誌 2021; 67(2): 322]
- 5) 早川修司, 佐藤智彦, 石井謙一郎, 山下香奈子, 堀口新悟, 田崎哲典. 当院における業務時間内外での自己血・同種血使用状況調査. 第15回東京都医学検査WEB学会. WEB, 2021年3~4月. [第15回東京都医学検査WEB学会プログラム集 2021; 89]
- 6) 加藤陽子, 森 尚子, 秋山政晴, 田崎哲典. (ポスター) 東京都内における小児への在宅輸血の現状と課題. 第63回日本小児血液・がん学会学術集会. WEB開催, 11月. [日小児血がん会誌 2021; 58(4): 311]
- 7) 久野秀明, 山本 泉, 小林賛光, 小川恭平, 川邊万佑子, 占部文彦, 小池祐介, 三木 淳, 山田裕紀, 木村高広, 福井 亮, 丸山之雄, 丹野有道, 大城戸一郎, 岩見大基, 田崎哲典, 山本裕康, 横尾 隆. 赤血球抗体によりFCXM TCell偽陽性を呈したABO不適合移植の一例. 第54回日本臨床腎移植学会. 完全WEB開催, 2021年2月. [日臨腎移植会抄集 2021; 54回: 144]

## 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. ラット骨格筋における伸張性収縮 (eccentric contraction: ECC) の分子痕跡探索

収縮する骨格筋が外力に負けて伸張される ECC では、引き伸ばされた収縮クロスブリッジが大きな力を発生し、高強度収縮で筋損傷、低強度で筋強化の効果を持つとされてリハビリテーションやスポーツ医学領域で注目されている。低強度 ECC では、伸張された疎らな収縮クロスブリッジが筋節内の筋フィラメントを強く不均等に歪ませると考えられることから筋節内に筋強化効果の作用点があると考え、この作用点を X 線回折法で探索した。血流供給を保ったラット足底筋に 100, 75, 50Hz の経神経電気刺激で高・中・低強度 ECC を起こした。その前後の筋収縮能を最大等尺性強縮張力で経時評価し、1 時間後に筋を摘出して筋節内に残る ECC の痕跡を X 線回折で探索した。ECC の筋強化効果発現は FoxO, MAPK, mTOR 系タンパクのリン酸化レベルで評価した。高・中・低強度 ECC は、等尺性最大強縮張力の 1.34, 1.12, 0.79 倍の最大張力を発生した。高強度 ECC では筋フィラメントの分子配列が乱れて筋収縮能が低下したが、筋フィラメントの格子配列は維持され、筋節内弾性タンパク質のコネクチン/タイチンに損傷はなかった。中・低強度 ECC は ECC 特異的な筋強化を筋損傷なしに発現する強度領域にあり、中強度 ECC は細い筋フィラメントのトロポニン子午反射と太いフィラメントのミオシン子午反射強度を僅かだが有意に弱めた。低強度 ECC を 3 倍繰り返してもこの 2 つの反射強度に著変はなく、瞬時最大張力がこの部位に作用して、主に筋形成・分化と同化の促進によって筋強化効果を発現することが示唆された。筋損傷なしに筋力を強化する ECC の特異的作用点候補を筋節内の細いフィラメントと太いフィラメントそれぞれに見出した。この部位への作用を通して、主に筋形成・分化と同化の促進で ECC 特異的な筋強化効果が発現されることが示唆された。

#### II. 骨格筋萎縮過程におけるポリアミン代謝変動

ポリアミンは細胞増殖やリボソームでのタンパク質合成を促進することが知られているが、骨格筋量の調節にどのように関わっているのかは明らかにされていない。そこで、尾部懸垂による非荷重が引き起こす筋萎縮過程において、ポリアミン代謝酵素の発現変化を調べた。ヒラメ筋の湿重量は非荷重 1, 3 週後に 19%, 48% 低下した。ポリアミン代謝の 2 つの律速酵素は萎縮過程において異なる変動を示した。まず、オルニチンからプトレシンを合成するオルニチン脱炭酸酵素は 1 週後には変化はみられなかったが、3 週後に約 2 倍に増加した。一方、プトレシンからスベルミジンやスベルミン合成のために必要な脱炭酸化 S-アデノシルメチオニンを提供する S-アデノシルメチオニン脱炭酸酵素は 1 週後から著減した。スベルミジン合成酵素は 1, 3 週で変化はみられなかったが、スベルミン合成酵素は非荷重期間の延長に伴い増加した。スベルミンを酸化分解し、スベルミジンへ戻すスベルミン酸化酵素は 1, 3 週ともに低下した。これらの代謝酵素の発現変化から骨格筋内のスベルミジン含有量が減少する方向性の変化であると考えられた。翻訳開始因子の eIF 4E, eIF 5A は 1 週目から低下傾向にあり、3 週目ではさらに低下した。尾部懸垂による長期非荷重では筋量低下に加えて筋変性も顕著にみられるため、8 週間の非荷重による萎縮筋で同様の検討を行った。8 週間の非荷重ではヒラメ筋湿重量は 56% の低下を認め、さらに筋原線維タンパク質濃度の低下に加えて筋横断面の病理学的観察においても筋変性を示す所見が観察された。3 週までの変化と比較してみると、S-アデノシルメチオニン脱炭酸酵素とスベルミン酸化酵素のさらなる低下はみられなかったが、オルニチン脱炭酸酵素とスベルミン合成酵素のさらなる増加と 3 週までは変化のなかったスベルミジン合成酵素が著増した。そして、eIF 5A の発現量低下は維持され、eIF 4E の発現量は 3 週後からさらなる低下を認めた。以上のことから、筋萎縮過程早期からポリアミン代謝は障害され、タンパク質の翻訳機能低下によって筋萎縮に関与している可能性が示唆された。長期非荷重によるスベルミジン合成酵素の発現量増加が筋変性といかなる関係にあるのかは今後の検討課題である。



## 「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、慈恵看護専門学校「生体の調節機能」を担当し、昨年度以上に教育に貢献した。

### 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萎縮とポリアミン代謝、2) ECCによる至適トレーニング条件の模索、を検討した。1)の研究内容は投稿準備中、2)の研究内容は国際誌への掲載が完了した。研究に対するさらなる研鑽を積み重ね、より質の高い論文発表を目指していきたい。

### 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。今後も継続していく。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Hirano K, Yamauchi H, Nakahara N, Kinoshita K, Yamaguchi M, Takemori S. X-ray diffraction analysis to explore molecular traces of eccentric contraction on rat skeletal muscle parallelly evaluated with signal protein phosphorylation levels. *Int J Mol Sci* 2021; 22(23) : 12644.

### VIII. その他

- 1) 玉川奈津子, 山口真紀, 山内秀樹, 大城戸真喜子, 竹森 重. ポリアミン投与が運動負荷を与えたラットの脛骨にもたらす効果. 第76回日本体力医学会大会. オンライン開催, 9月. [*J Phys Fit Sports Med* 2021; 10(6) : 316]

## 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  
 講師：谷端 淳 筋生理学, 筋病態学

### 教育・研究概要

#### I. 教育概要

2021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), コース基礎医科学Ⅰのユニット「細胞から個体へ実習」(組織学総論), コース基礎医科学Ⅱのユニット「泌尿器系」, 「機能系実習(生理学系)」, 「形態系実習(組織)」, 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. サルコリピンが筋萎縮に及ぼす影響

尾部懸垂や坐骨神経除去により筋萎縮を誘導すると筋細胞内の $Ca^{2+}$ 動態を負に制御するサルコリピンの発現が増加する。この細胞内 $Ca^{2+}$ 動態と筋萎縮との関係を明らかにするため、サルコリピンKOマウスの坐骨神経を切除し、筋萎縮を誘導した際の遺伝子発現の変化を坐骨神経切除した野生型マウスと比較・検討した。その結果、サルコリピンKOマウスにおける筋萎縮の程度が若干ではあるが軽減されていた。現在、細胞内 $Ca^{2+}$ 動態がミトコンドリアや酸化ストレス応答にどのように影響しているのかを分子生物学的に検討している。また、薬理的、栄養学的に筋萎縮を抑制することを目指し、ビタミンDの筋萎縮抑制効果に関する研究も開始したところである。

##### 2. 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。私達は宇宙航空研究開発機構(JAXA)と共同研究契約を締結して、国際宇宙ステーション(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。

##### 3. 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。

そこで、変異型トロポニンBを正常型トロポニンB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基盤研究を行っている。具体的には野生型心筋トロポニンT過剰発現マウスとDCMモデルマウスを交配させ、出産されたマウスについて、野生型心筋トロポニンT過剰発現の有無で生存率やDCMの心機能をはじめとする表現型が改善するか否かを検証している。その結果、心機能の顕著な改善は認められないものの、その寿命は有意に延長していた。現在はこの原因の解明として、テレメトリー心電図を用いた解析を行っているところである。

##### 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。私達は旭川医科大学移植医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

2021年度は2020年度と同様の講義科目に加え、コース基礎医科学Ⅰのユニット「細胞から個体へ実習」(組織学総論)、コース基礎医科学Ⅱのユニット「形態系実習(組織)」を新たに受け持った。さらに

コース研究室配属の学生2名の指導を行った。また、医学研究コースに所属する学生2名の指導を行い、いずれの学生も年度内に学会発表を行った。教育活動は十分に目的を達することが出来た。

## 2. 研究

上述した研究テーマは、各教員が自ら発案し、研究を推進した成果であり、順調に推進できた。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も引き続き、継続し、新たに溪仁会病院との共同研究も開始出来た。その成果として、2021年度は原著英文論文4編を発表することが出来た。研究は順調に進んでいるが、より高いレベルの雑誌への発表をする必要がある。

## 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として学会運営に協力した。また暮地本は日本宇宙航空環境医学会評議員の他、新たに編集委員、企画委員、宇宙基地医学研究会世話人、宇宙航空環境医学若手の会世話人に就任した。また、南沢が第67回日本宇宙航空環境医学会大会を主催した。

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、薬学部生の計2名を受け入れ、宇宙医学実習を行った。委託費は今年度で終了するため、引き続き同じレベルの活動を継続するための方策を考える必要がある。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Tomiyasu J, Bochimoto H, Kondoh D, Sato Y, Matsumoto N, Sasaki K, Haneda S, Matsui M. Seasonal ultrastructural changes in apocrine gland cells in back skin of male brown bears (*Ursus arctos*). *Micros Res Tech* 2021; 84(1): 56-61.
- 2) Kitayama C, Tomiyasu J, Bochimoto H, Kondo S, Tokuda K, Ogawa R, Okubo S, Kondoh D. Histological findings of sperm storage in green turtle (*Chelonia mydas*) oviduct. *Sci Rep* 2021; 11(1): 19416.
- 3) Okada R, Fujita SI, Suzuki R, Hayashi T, Tsubouchi H, Kato C, Sadaki S, Kanai M, Fuseya S, Inoue Y, Jeon H, Hamada M, Kuno A, Ishii A, Tamaoka A, Tanihata J, Ito N, Shiba D, Shirakawa M, Muratani M, Kudo T, Takahashi S. Transcriptome analysis of

gravitational effects on mouse skeletal muscles under microgravity and artificial 1g onboard environment. *Sci Rep* 2021; 11(1): 9168.

### II. 総説

- 1) 暮地本宙己. 【宇宙生命科学の進歩と医学応用への展望】宇宙環境に関連した各研究対象と最新の知見 感染防御のための宇宙生命科学 次世代の有人宇宙飛行に向けて. 医のあゆみ 2021; 279(6): 583-8.

### III. 症例報告

- 1) Nishioka N, Iba Y, Bochimoto H, Tsukagoshi J, Masuda T, Yanase Y, Maruyama R, Hatta E, Kurimoto Y, Yamada A. Ultrastructural features of the aortic wall in a patient with kommerell diverticulum. *Ann Vasc Surg* 2021; 74: 525. e1-6.

### 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) 暮地本宙己. 微小重力環境下の肝臓におけるストレス応答の機能形態解析. 2020年度「きぼう」利用マウスサンプルシェアテーマ. 2020~2021年度.
- 3) 谷端 淳. 筋小胞体へのCa<sup>2+</sup>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.

### VIII. その他

- 1) 暮地本宙己, Mohd Zin Nur Khatijah, 近藤大輔, 南沢 享. (口頭) 宇宙の微小重力環境がマウス胃組織に与える影響の形態学的解析. 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.
- 2) 谷端 淳, 藤井輝之, 馬場俊輔, 藤本義隆, 森本幸生, 南沢 享. (口頭) トロポニンTにアミノ酸変異(ΔK210)を有するノックインマウスは新生児拡張型心筋症の良いモデル動物である. 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.
- 3) 暮地本宙己, Mohd Zin Nur Khatijah, 小原弘道, 松野直徒. (口頭) 摘出前ECMOを実施したブタ心停止ドナー肝の機械灌流保存による形態学的変化. 第47回日本臓器保存生物医学学会学術集会. 東京, 11月. (ハイブリッド開催)
- 4) 暮地本宙己. (口頭) 宇宙食の知見を活かした産業職場の健康管理・栄養指導. 第67回日本宇宙航空環境医学会大会. 東京, 11月. (ハイブリッド開催)
- 5) 大嶋理香, 宮本汐里, 黒松俊吾, 谷端 淳, 暮地本

宙己, 南沢 享, 寺田昌弘. 第 67 回日本宇宙航空環  
境医学会大会. 東京, 11 月. (ハイブリッド開催)



## 神経病理学研究室

教授：下田 将之 病理  
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. 慈恵医大連続剖検例における心臓交感神経系の $\alpha$ -synucleinopathy

【緒言】 $\alpha$ -synucleinopathy はレビー小体病理 (LBP), すなわち Lewy neurites (LNs) 及び Lewy bodies (LBs) を共通とする疾患群である。LBP は末梢神経系 (PNS) から中枢神経系 (CNS) に広く分布することが知られている。心臓交感神経系における LBP の出現と、 $\alpha$ -synucleinopathy における MIBG cardiac scintigraphy の有用性が確立され、また、心臓に分布する交感神経節後線維の変性が頸胸部神経節の神経細胞脱落に先行する例が存在する。しかし、これまでの研究の多くはパーキンソン病 (PD), びまん性レビー小体病 (DLB), PD with dementia, pure autonomic failure (PAF) を対象としたものが多く、非有症状者の心血管系における LBP の発現頻度を示したものは少ない。LBD の初期発生を考える上で、先行研究間における LBP の出現頻度の乖離、本来閉鎖環境である心血管系への LBP の出現に影響を与える因子に関して理解を深めることが重要である。今回、連続剖検例を対象とした心臓におけるレビー小体病理の頻度、また、発生の背景にある要因に関して検討した。

【対象と方法】2011年1月から2020年12月の間に病理学講座で50歳以上の連続剖検症例263例から組織サンプルを得た。心臓は、冠状動脈3枝の灌流域全てを選出した。ホルマリン固定パラフィン包埋標本において、Proteinase K (PK) 処理後  $\alpha$ -synuclein (PKRaS), リン酸化  $\alpha$ -synuclein (PaS), aggregated  $\alpha$ -synuclein (AaS), Alzheimer precur-

sor protein A4 (APP), tyrosine hydroxylase (TH), pan-neuronal neurofilament, cocktail (NFTs) の免疫染色を行い、年齢、性別、BMI、糖尿病、血液透析、悪性腫瘍の有無 (治療法、原発巣、組織型)、炎症の有無、心血管系疾患及び心血管系手術の有無、そしてパーキンソンニズムの有無、死後経過時間、ホルマリン固定時間、心重量、選出した心ブロックの属する灌流域、左心室壁緻密層の厚さ、粥状硬化症の程度、悪性腫瘍の組織型、腫瘍死の有無との関連を統計解析した。

【結果と考察】263例において、死亡時の年齢は平均  $72.8 \pm 11.3$  (50-117) 歳で、男性193人、女性70人。189例 (71.9%) に悪性腫瘍の既往があり、悪性腫瘍が死因だった症例は102例 (38.8%)。177例 (67.3%) に炎症を伴っていた。炎症の主体臓器は、肺が119例 (45.3%) と最も多く、多臓器に炎症を認めた症例も36例 (13.7%) 認めた。細菌感染の合併は93例 (35.4%)。113例 (43.0%) では炎症により臓器不全が引き起こされていた。PKRaS は冠状動脈分枝周囲の神経線維束内に、腫大した神経軸索のクラスターとして認められ、多くが心外膜あるいは中膜外側に分布していた。PKRaS は53例 (20.2%) の症例で認められた。PKRaS 陽性群は平均  $77.4 \pm 11.5$  (50-97) 歳、陰性群は平均  $71.6 \pm 10.4$  (50-117) 歳であり、両群の間には有意差あり。両群を75歳で分割したところ、75歳以上の群のほうがPKRaS 陽性の症例が多かった。性別のみによる差はなかったが、男女及び75歳で分割したところ、群間に差が認められ、75歳未満の男性でPKRaS 陽性例が少なかった。死戦期に何らかの炎症があった症例177例中PKRaS 陽性例は42例 (23.7%) 含まれており、炎症がある場合にPKRaS 陽性例が多かった。細菌感染が示された症例群ではPKRaS 出現頻度が高く、臓器障害を及ぼす重症感染症を有する群、びまん性肺胞傷害が組織学的に認められる群、血液培養検査あるいは組織学的に菌血症が示された群ではPKRaS 出現頻度が高かった。年齢が75歳以上であることや臓器障害を引き起こす重度の炎症が存在することはPKRaS 陽性構造物が出現するリスクと関係していた。 $\alpha$ -synucleinopathy の発現に炎症の関与が示唆された。

#### 「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、チューターとして学生が症候を理解できるよう指導した。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。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、神経系の病理診断業務を行い、臨床の要求に応じている。経験のない希少な疾患であっても、形態学のみならず、分子生物学的方法あるいは生化学的方法を駆使し正確な診断を行っており、診断能力に関しては評価されて良い。

研究に関しては、人体病理を中心に研究活動を行っている。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  $\alpha$ -synucleinopathy の有無を連続剖検例で検索し、炎症が  $\alpha$ -synucleinopathy の病態に関与していることを明らかにした。今後の  $\alpha$ -synucleinopathy の病態生理の解明につながる発見である。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Sato S, Noda S, Torii S, Amo T, Ikeda A, Funayama M, Yamaguchi J, Fukuda T, Kondo H, Tada N, Arakawa S, Watanabe M, Uchiyama Y, Shimizu S, Hattori N. Homeostatic p62 levels and inclusion body formation in CHCHD2 knockout mice. *Hum Mol Genet* 2021; 30(6): 443-53.

### III. 症例報告

- 1) Maeda M, Fukuda T, Miyake M, Takahashi H, Ikegami M. Extracranial metastatic solitary fibrous tumor/hemangiopericytoma expressing granulocyte-colony stimulating factor and granulocyte-colony stimulating factor receptor. *Neuropathology* 2021; 41(4): 288-92.

## スポーツ医学研究室

教授：斎藤 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  
 講師：林 大輝 膝関節外科，スポーツ傷害

### 教育・研究概要

#### I. 投球障害肩の発症に関与する肩関節外転位における可動域制限の病態

投球時痛を有する有症状群 68 名と無症状群 104 名の男性野球選手（8～22 歳）を対象とした。肩関節 90 度外転位外旋可動域（2ndER）と内旋可動域（2ndIR），また，超音波装置を用いて後捻角の左右差を測定し，2ndIR の左右差から後捻角の左右差を引いた値を肩後方軟部組織のタイトネス（PST）とした。さらに，有症状群 41 名に対しては，超音波エラストグラフィを用いて肩後方筋群の弾性度を測定し，PST との関連性を検討した。その結果，後捻角の左右差は有症状群と無症状群で有意差はなく，年齢とともに増大，高校生ではほぼ一定となった（12°）。PST は，無症状群ではほとんどみられず，年代間でも有意差はなかった。一方，有症状群では，小学生では，無症状群と同様に PST はみられなかったが，中学生で出現し，高校生・大学生では，無症状群，さらに有症状群の小・中学生よりも有意に大きくなっていった。有症状群における投球側の PST と肩関節後方筋群の弾性度との相関は認めなかった。以上のことから，症状にかかわらず，野球選手の上腕骨頭後捻角の左右差はすでに小学生で出現し，高校生になると約 12 度まで増大し，その後はほぼ一定となることが判明した。また，PST は有症状群においてのみ中学生以降で発生し，高校生になると明瞭化することがわかった。高校生以降の肩障害の発症には PST が関与するが，PST の原因として肩後方筋群の弾性度は関与していないことが示唆された。

#### II. 膝前十字靭帯（ACL）再建術後患者における Reaction Single Leg Hop 能力と Silent Period との関連性

ACL 再建術後スポーツ復帰時における神経・筋協調性の評価法として，独自に考案した Reaction Single Leg Hop 法（Re-SLH）の有用性を Silent Period（SP）を用いて検討した。12 例（男 7 例，女 5 例）（平均年齢 21.2 歳，平均復帰期間 9.3 ヶ月）を対象とした。検討項目は，Re-SLH 成功率と

Switching Silent Period（SSP）および Premotion Silent Period（PMSP）との相関，Re-SLH 成功率の患健側比（LSI）と SSP，PMSP の LSI との相関とした。その結果，Re-SLH 成功率と SSP は高い負の相関（ $r = -0.72$ ）であり，PMSP とは中等度の負の相関（ $r = -0.62$ ）であった。また，Re-SLH 成功率の LSI と SSP の LSI は高い負の相関（ $r = -0.86$ ），PMSP の LSI とは弱い負の相関（ $r = -0.34$ ）を認めた。以上のことから，我々が考案した Re-SLH の成功率は SSP と高い相関を認め，簡便な神経・筋協調性の評価法としての有用性が示唆された。

### 「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，とくに神経・筋協調性に関する研究は系統的に継続している。上記 I の投球障害肩の発症に関与する肩関節外転位における可動域制限の病態については英文論文として発表した。改善点としては，上記のような系統的な研究課題を増やすことである。

### 研究業績

#### I. 原著論文

- 1) [Funasaki H](#), [Yoshida M](#), [Kato S](#), [Kato M](#), [Tanaka K](#), [Tokashiki T](#). Signal intensity on MRI after conservative treatment of patients with full-thickness rotator cuff tears: Correlation with shoulder pain. J Orthop Sci 2022 Jan 8. Epub ahead of print.
- 2) [Tanaka K](#), [Funasaki H](#), [Murayama Y](#), [Nagai A](#), [Kawai K](#), [Saito M](#), [Suzukawa M](#), [Aoyama M](#), [Tanaka H](#), [Aoki H](#). Age-related differences in glenohumeral internal rotation deficit, humeral retrotorsion angle, and posterior shoulder tightness in baseball players. J Shoulder Elbow Surg 2022; 31(6): 1184-92. Epub 2022 Jan 6.
- 3) [Yamaguchi J](#), [Yasuda K](#), [Kondo E](#), [Kaibara T](#), [Ueda D](#), [Yabuuchi K](#), [Onodera J](#), [Iwasaki N](#), [Saito M](#), [Yagi T](#). Extrusion of the medial meniscus is a potential predisposing factor for post-arthroscopy osteonecrosis of the knee. BMC Musculoskelet Disord. 2021; 522(1): 852.
- 4) [窪田大輔](#), [舟崎裕記](#), [林 大輝](#), [敦賀 礼](#), [村山雄輔](#), [丸毛啓史](#). 成長期のスポーツ選手にみられた上前腸骨棘部痛の検討. 日整外スポーツ医会誌 2021; 41(2): 109-13.

5) 相羽 宏, 舟崎裕記, 川井謙太郎, 林 大輝, 村山雄輔, 大西咲子, 膝前十字靭帯再建術後のスポーツ復帰後における神経・筋協調性と自覚的不安感の回復過程. 日臨スポーツ医会誌 2021; 29(2): 191-7.

## II. 総説

- 1) 舟崎裕記. 成長期スポーツ傷害に対する治療戦略. 日整会誌 2021; 95(5): 428-40.
- 2) 舟崎裕記, 木村 正, 永井聡子. 【知っておきたい足関節周囲骨折の新展開】スポーツ選手における距骨外側突起骨折に対する鏡視下手術. 臨整外 2021; 57(1): 59-65.

## III. 症例報告

- 1) 村山雄輔, 舟崎裕記, 林 大輝, 窪田大輔, 永井聡子. 脛骨粗面と膝蓋骨下極の裂離骨折を同時に受傷した成長期サッカー選手の1例. 日整外スポーツ医会誌 2021; 41(1): 66-71.
- 2) 垣地智大, 舟崎裕記, 窪田大輔, 敦賀 礼, 村山雄輔, 丸毛啓史, 徳田道史. イベントレコーダーが運動誘発性不整脈の診断に有用であったプロサッカー選手の1例. 日臨スポーツ医会誌 2021; 29(3): 439-43.

## VIII. その他

- 1) 吉田 衛, 舟崎裕記, 斎藤 充. 腱付着部症のPRP治療における疼痛抑制と組織修復の至適血小板濃度. 第94回日本整形外科学会学術総会. 東京, 5月. (ハイブリッド開催)
- 2) 戸野塚久紘, 杉山 肇, 舟崎裕記, 吉田 衛, 加藤壮紀, 加藤基樹, 田中康太, 斎藤 充. 肩関節手術の術野における細菌検出率の経時的変化. 第94回日本整形外科学会学術総会. 東京, 5月. (ハイブリッド開催)
- 3) 吉田 衛, 舟崎裕記, 斎藤 充. 急性腱板筋単独損傷のプロ野球選手2例. JOSKAS/JOSSM meeting 2021 (第13回日本関節鏡・膝・スポーツ整形外科学会・第47回日本整形外科スポーツ医学会学術集会). Web開催, 6月.
- 4) 田中康太, 舟崎裕記, 村山雄輔, 永井聡子, 川井謙太郎, 斎藤 充, 鈴木仁人, 青山真希子, 田中大夢, 青木治人. 投球障害肩の発症に関与する肩関節外転位における可動域制限の病態. JOSKAS/JOSSM meeting 2021 (第13回日本関節鏡・膝・スポーツ整形外科学会・第47回日本整形外科スポーツ医学会学術集会). Web開催, 6月.
- 5) 油井直子, 舟崎裕記, 林 大輝. (シンポジウム3: 変わらない女性靴 変わる女性靴) フィギュアスケートにおける靴の特徴と下肢の医学的課題について. 第35回日本靴医学会学術集会. 完全Web開催, 9月.

6) 舟崎裕記. (特別講演) 運動負荷試験と運動処方の基本. 日本整形外科学会第48回スポーツ医学研修会. Web開催, 9月.

7) 加藤壮紀, 舟崎裕記, 田中康太, 吉田 衛, 戸野塚久紘, 斎藤 充. (シンポジウム7: 腱板広範囲断裂に対する治療戦略1) 当院での腱板広範囲断裂に対する治療. 第70回東日本整形災害外科学会. 盛岡, 9月. (ハイブリッド開催)

8) 戸野塚久紘, 舟崎裕記, 吉田 衛, 加藤壮紀, 加藤基樹, 田中康太, 斎藤 充. (口頭) 対麻痺症例における腱板断裂および肩関節障害の有病率. 第48回日本肩関節学会. 名古屋, 10月.

9) 田中康太, 舟崎裕記, 村山雄輔, 永井聡子, 川井謙太郎, 斎藤 充, 鈴木仁人, 青山真希子, 田中大夢, 青木治人. (口頭) 投球障害肩の発症に関与するGIRDの病態と年齢的特性. 第48回日本肩関節学会. 名古屋, 10月.

10) 相羽 宏, 舟崎裕記, 川井謙太郎, 林 大輝, 窪田大輔. (ポスター) 膝前十字靭帯再建術後患者におけるReaction Single Leg Hop能力とSilent Periodとの関連性. 第32回日本臨床スポーツ医学会. 完全オンライン開催, 11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。

現在、スギ花粉症治療の予防および治療のために開発された2つのスギ花粉米を如何にして世に供給するか検討している。

## 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。

抗原提示細胞はマウス脾細胞を用いるためマウスを飼育する必要がある。そこでアニマルフリーリサーチを目指して、マウス脾細胞の代わりに PPD 特異的 T 細胞株や T 細胞ハイブリドーマを刺激できる不死化した樹状細胞株を探索している。

### 「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いまだ不明である。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) [Endo T](#), [Asaka D](#), [Nakayama T](#), [Saito S](#), [Kodama H](#), [Mitsuyoshi R](#), [Sugimoto N](#), [Omae S](#), [Takagi H](#), [Wakasa Y](#), [Ozawa K](#), [Takano M](#), [Takaiwa F](#), [Kojima H](#), [Saito S](#). Long-term oral administration of transgenic rice containing cedar pollen T-cell epitopes potentially improves medication- and allergy-related quality of life scores. *Allergy Asthma Proc* 2021 ; 42(4) : 293-300.

### V. 研究費

- 1) [齋藤三郎](#). 低分子抗原 (P-phenylenediamine 等)

による接触性皮膚炎の炎症機構の解明と制御。寄付講座寄付金および共同研究経費。2020～2021 年度。

## 産学連携講座

### 疼痛制御研究講座

教授：上園 保仁 分子神経薬理学，支持緩和医療学，疼痛学  
准教授：宮野加奈子 分子神経薬理学，支持緩和医療学，疼痛学  
講師：野中 美希 循環薬理学，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日に産学連携講座のひとつとして開設され、活動を開始し2年が過ぎた。加えて、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」を発足させ、同研究室において中枢神経を介する痛みのメカニズム解析研究を行っている。教授の前研究組織である国立がん研究センター研究所より継続しているがん患者の生活の質（Quality of Life: QOL）を向上させる支持・緩和療法に資するトランスレーショナルリサーチを当講座において産学連携のもと進めている。当講座は、薬剤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、ならびに対応する薬剤のないアンメットメディカルニーズへの対応として、難治性口内炎における食感・味覚を変えない新規鎮痛薬や、慢性神経因性疼痛に対する新規鎮痛薬のシーズ開発等を企業とともに進めている。

本年度は宮野加奈子准教授を2021年10月より迎え、また野中美希助教は2021年4月より講師に昇進し、より充実した研究布陣で研究を進めている。

##### II. 教育

学内教育においては、コース基礎医科学Ⅱのユニット「機能系実習（生理学系）」において野中美希講師が学生指導を行った。

また学外教育では、順天堂大学大学院医学研究科3名、岡山大学大学院医歯薬学総合研究科1名および東京大学大学院医学系研究科1名の大学院生の研究指導を進めた。

##### 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

各製薬企業とともに新規鎮痛薬創製のための共同研究を行っている。

###### 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。非臨床研究を終了し、現在は臨床開発ステージに進んでいる。

###### 2) オピオイド鎮痛薬の作用を増強する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ために、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を鎮痛薬として臨床開発に向けた基礎研究を行い、結果をまとめた。論文は2021年5月に採択され、現在新規開発を念頭に共同研究を進めている。

###### 3) 神経障害性疼痛治療薬ミロガバ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おり、2022年度も継続して行う。

###### 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研究を行い、作用機序に基づく漢方薬の臨床処方拡大をめざしている。

###### 2) がん悪液質の諸症状（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その応用

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開発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で、がん患者の心機能障害を予防、治療可能な薬剤のトランスレーショナルリサーチを行っている。

特に、心毒性改善化合物としてデスアシルグレリンを見出しその特異的受容体を同定した。現在、同受容体アゴニストをシーズとする創薬開発を開始している。

- AMED・創薬基盤推進研究事業「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ンド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」(2021～2023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)

漢方医学でいう、漢方薬が効く「証」の可視化を基礎および臨床試験にて明らかにし、可視化された「証」を臨床応用し、実装するための研究を行っている。

- 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で、オピオイド $\mu$ および $\delta$ 受容体で構成される副作用を起こしにくい $\mu/\delta$ 二量体化受容体特異的なアゴニストの開発を行い、複数の候補化合物を同定した。

- 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「せん妄ハイリスクがん患者の術後せん妄予防におけるラメルテオンの有効性と安全性に関する多施設共同二重盲検化プラセボ対照ランダム化比較試験」(2021～2023年度)のなかで、せん妄発症を予防する薬剤としてのラメルテオンの効能を先進医療研究として二重盲検試験を進めている。

## 「点検・評価・改善」

1. 教育

今年度は、コース基礎医学Ⅱのユニット「機能系実習(生理学系)」において野中美希講師が学生指導を行った。

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。

- ・鳥取大学医学部薬理学講義(2021年4月12日)
- ・慶應義塾大学薬学部アドバンストファーマシー講義(2021年6月23日)
- ・千葉大学大学院薬学研究院薬剤師卒後教育研修講座(2021年6月12日)
- ・日本対がん協会「Japan Cancer Survivors Day 2021」Web講演(2021年6月7日)
- ・産業医科大学医学部薬理学講義(2021年10月29日)
- ・宮崎県薬剤師会生涯学習研修会(2022年2月

20日)

- ・関東がん専門医療人材育成プラン 2022 特別講演(2022年3月24日)

## 2. 研究

産学連携講座のひとつとして開設された疼痛制御研究講座は、2021年度は6つの企業と共同研究を行い、また8つのアカデミア機関との共同研究を行った。研究業績としては、国際雑誌に14報採択された。

今後は継続してい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計画的に研究を進めていく。

具体的には、以下のとおりである。

- ・新規口内炎鎮痛薬開発の加速化を進め、第Ⅱ相臨床試験を開始する。
- ・せん妄研究においては、せん妄発症に関するバイオマーカーの臨床での実装化をはかる。加えて、新たに獲得したAMED・革新的がん医療実用化研究事業研究「せん妄ハイリスクがん患者の術後せん妄予防におけるラメルテオンの有効性と安全性に関する多施設共同二重盲検化プラセボ対照ランダム化比較試験」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継続する。
- ・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ていく。特に新たに採択された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ンド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、検証を行う。

共同研究企業との契約変更により当講座の研究期間が1年間延長された(2020～2025年度)。企業と進めている新規口内炎鎮痛薬の臨床研究開発を鋭意進めていき、2028年度をめどに上市をめざす。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Horishita R, Ogata Y, Fukui R, Yamazaki R, Moriwaki K, Ueno S, Yanagihara N, Uezono Y, Yokoyama Y, Minami K, Horishita T. Local anesthetics inhibit



- transient receptor potential vanilloid subtype 3 channel function in *Xenopus* Oocytes. *Anesth Analg* 2021 ; 132(6) : 1756-67.
- 2) Kuroda Y, Nonaka M, Kamikubo Y, Ogawa H, Murayama T, Kurebayashi N, Sakairi H, Miyano K, Komatsu A, Dodo T, Nakano-Ito K, Yamaguchi K, Sakurai T, Iseki M, Hayashida M, Uezono Y. Inhibition of endothelin A receptor by a novel, selective receptor antagonist enhances morphine-induced analgesia : possible functional interaction of dimerized endothelin A and  $\mu$ -opioid receptors. *Biomed Pharmacother* 2021 ; 141 : 111800.
- 3) Yatsuoka W, Ueno T, Miyano K, Enomoto A, Ota S, Sugimoto M, Uezono Y. Time-course of salivary metabolomics to predict oral mucositis during radiation therapy for head and neck cancer. *J Clin Med* 2021 ; 10(12) : 2631.
- 4) Kokubun H, Takigawa C, Chihara S, Hara S, Uezono Y. The effect of oral methadone on the QTc interval and pain in Japanese patients with cancer pain. *日緩和医療薬誌* 2021 ; 14(3) : 99-104.
- 5) Karaki F, Oki T, Sakao Y, Sato N, Hirayama S, Miyano K, Uezono Y, Fujii H. Identification of a putative  $\beta$ -arrestin superagonist of the growth hormone secretagogue receptor (GHSR). *ChemMedChem* 2021 ; 16(22) : 3463-76.
- 6) Miyano K, Yoshida Y, Hirayama S, Takahashi H, Ono H, Meguro Y, Manabe S, Komatsu A, Nonaka M, Mizuguchi T, Fujii H, Higami Y, Narita M, Uezono Y. Oxytocin is a positive allosteric modulator of  $\kappa$ -opioid receptors but not  $\delta$ -opioid receptors in the G-protein signaling pathway. *Cells* 2021 ; 10(10) : 2651.
- 7) Karasawa Y, Miyano K, Fujii H, Mizuguchi T, Kuroda Y, Nonaka M, Komatsu A, Ohshima K, Yamaguchi M, Yamaguchi K, Iseki M, Uezono Y, Hayashida M. In vitro analyses of spinach-derived opioid peptides, rubiscolins : receptor selectivity and intracellular activities through G protein- and  $\beta$ -arrestin-mediated pathways. *Molecules* 2021 ; 26(19) : 6079.
- 8) Miyano K, Hasegawa S, Asai N, Uzu M, Yatsuoka W, Ueno T, Nonaka M, Fujii H, Uezono Y. The Japanese herbal medicine Hangehashinto induces oral keratinocyte migration by mediating the expression of CXCL12 through the activation of extracellular signal-regulated kinase. *Front Pharmacol* 2022 ; 12 : 695039.
- 9) Ueno T, Yatsuhoka W, Ishiki H, Miyano K, Uezono Y. Effects of an oral mucosa protective formulation on chemotherapy- and/or radiotherapy-induced oral mucositis : a prospective study. *BMC Cancer* 2022 ; 22(1) : 90.
- 10) Miyano K, Ikehata M, Ohshima K, Yoshida Y, Nose Y, Yoshihara S, Oki K, Shiraishi S, Uzu M, Nonaka M, Higami Y, Narita M, Uezono Y. Intravenous administration of human mesenchymal stem cells derived from adipose tissue and umbilical cord improves neuropathic pain via suppression of neuronal damage and anti-inflammatory actions in rats. *PLoS One* 2022 ; 17(2) : e0262892.
- 11) Fujimaki J, Sayama N, Shiotani S, Suzuki T, Nonaka M, Uezono Y, Oyabu M, Kamei Y, Nukaya H, Wakabayashi K, Morita A, Sato T, Miura S. The steroidal alkaloid tomatidine and tomatidine-rich tomato leaf extract suppress the human gastric cancer-derived 85As2 cells in vitro and in vivo via modulation of interferon-stimulated genes. *Nutrients* 2022 ; 14(5) : 1023.
- 12) Mizobuchi Y, Miyano K, Manabe S, Uezono E, Komatsu A, Kuroda Y, Nonaka M, Matsuoka Y, Sato T, Uezono Y, Morimatsu H. Ketamine improves desensitization of  $\mu$ -opioid receptor induced by repeated treatment with fentanyl but not morphine. *Biomolecules* 2022 ; 12(3) : 426.

## II. 総説

- 1) Nonaka M, Hosoda H, Uezono Y. Cancer treatment-related cardiovascular disease : current status and future research priorities. *Biochem Pharmacol* 2021 ; 190 : 114599.
- 2) 上園保仁, 進藤英雄, 宮野加奈子. 分子から迫る神経薬理学 血小板活性化因子 (PAF) の生合成と PAF 受容体. *Clin Neurosci* 2021 ; 39(7) : 803-5.
- 3) 上園保仁, 進藤英雄, 宮野加奈子. 分子から迫る神経薬理学 血小板活性化因子 (PAF) の細胞内シグナルおよびその生理作用. *Clin Neurosci* 2021 ; 39(8) : 926-8.
- 4) 黒田 唯, 野中美希, 山口敬介, 井関雅子, 上園保仁. エンドセリンA受容体による疼痛制御 エンドセリンA受容体拮抗薬によるオピオイドの鎮痛増強効果の解析. *日ペインクリニック会誌* 2021 ; 28(8) : 167-74.
- 5) 上園保仁, 進藤英雄, 宮野加奈子. 分子から迫る神経薬理学 血小板活性化因子 (PAF) のシグナル伝達に関わる分子をターゲットとする創薬開発. *Clin Neurosci* 2021 ; 39(9) : 1061-3.
- 6) 黒田 唯, 野中美希, 山口敬介, 井関雅子, 上園保仁. エンドセリンA受容体を介するペインシグナルの治療戦略 新規鎮痛補助薬としてのエンドセリンA受容

体拮抗薬. PAIN RES 2021 ; 36(3) : 139-46.

- 7) Ohsawa M, Uezono Y, Inui A. Editorial: aging-related symptoms, kampo medicine, and treatment. Front Nutr 2021 ; 8: 749320.

## V. 研究費

- 1) 上園保仁. 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療に資する半夏瀉心湯のメタボローム解析によるレスポンド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. AMED・創薬基盤推進研究事業. 2021~2023年度.
- 2) 上園保仁. 副作用の起きにくいオピオイド受容体シグナルのみを活性化できる化合物の創薬開発. 科学研究費助成事業・基盤研究 (C). 2021~2023年度.
- 3) 宮野加奈子. 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. 科学研究費助成事業・基盤研究 (C). 2020~2022年度.
- 4) 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) 上園保仁. (シンポジウム1: 次世代型がん治療を見据えた包括的がん支持療法・緩和医療科学の展開) 支持療法・緩和医療科学分野での創薬進展: どこを工夫すれば目に見えて進むのか? 第14回日本緩和医療学会年会. WEB開催. 5月.
- 2) 黒田 唯, 小松 茜, 野中美希, 宮野加奈子, 林田 眞和, 上園保仁. 新規エンドセリンA受容体拮抗薬によるオピオイドの鎮痛増強作用のメカニズムの解析: エンドセリンA受容体と $\mu$ -オピオイド受容体の二量体化による機能的相互作用の可能性. 日本麻酔科学会第68回学術集会. WEB開催. 6月.
- 3) 小松 茜, 黒田 唯, 中山大輔, 宮野加奈子, 林田 眞和, 上園保仁. 経皮吸収可能なオピオイド製剤開発に向けた新規鎮痛化合物の薬理学的特性評価. 日本麻酔科学会第68回学術集会. WEB開催. 6月.
- 4) 上園瑛子, 溝渕有助, 宮野加奈子, 村田寛明, 山口政広, 唐澤祐輔, 山口敬介, 井関雅子, 上園保仁. レミフェンタニルおよびフェンタニルによるオピオイド受容体脱感作様式の解析: 受容体安定発現細胞を用いて. 日本ペインクリニック学会第55回学術集会. 富山, 7月. (ハイブリッド開催)
- 5) 溝渕有助, 上園瑛子, 宮野加奈子, 黒田 唯, 佐藤 哲文, 真鍋 星, 森松博史, 上園保仁. ケタミンはオピオイド反復投与による $\mu$ オピオイド受容体脱感作を回復させる. 日本ペインクリニック学会第55回学術集会. 富山, 7月. (ハイブリッド開催)
- 6) 上園保仁. (特別講演1) 西洋医学が対応しにくい

症状を改善することでがん患者の生活の質の向上に貢献する漢方薬. 第38回和漢医薬学会学術大会. Web開催. 9月.

- 7) 上園保仁. (特別講演) がん患者の抗がん治療の副作用を軽減する漢方薬-集学的支持療法に貢献する漢方薬-. 日本生薬学会第67回年会. オンライン開催. 9月.
- 8) 上園保仁, 野中美希, 宮野加奈子. (教育講演3) 難治性疼痛に対する基礎研究からのアプローチ~新規鎮痛薬(創薬), ドラッグリポジショニング(漢方薬), 再生医療(間葉系幹細胞)を用いた対応~. 第30回日本形成外科学会基礎学術集会. 東京, 10月.
- 9) 上園保仁, 野中美希, 宮野加奈子. (シンポジウム: 健康長寿社会に向けた和漢薬研究の新展開) 健康寿命を延伸させる「グレリンシグナルエンハンサー」としての漢方薬六君子湯の作用とその機序解明. 第94回日本生化学会大会. Web開催. 11月.
- 10) 野中美希, 上野 晋, 柿木 亮, 岸田昭世, 呉林なごみ, 村山 尚, 宮野加奈子, 寺脇 潔, 櫻井 隆, 上園保仁. (ポスター) がん悪液質性心機能障害に対する自発運動による治療効果の検討: cardio-oncologyの観点からのアプローチ. 第95回日本薬理学会年会. 福岡, 3月. (ハイブリッド開催)

## 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

本年度は遺伝子改変を行っていない野生型ブタの胎仔腎臓と生後間もない新生仔腎臓を、臨床でも使用される免疫抑制剤のみを投与したサルに移植した。胎仔腎臓は、2つの腎臓と尿管膀胱を含む複合腎臓(クロアカ：膀胱付き腎原基)を顕微鏡下で採取して、サルの腹部大動脈と尿管に近い後腹膜下にポケットを作り血管吻合を行わずにそのまま静置で移植した。一方、新生仔腎臓はサルの左側腎臓を摘出後、同所に血管や尿管ごと吻合し移植する方法を独自に開発し実施した(Takamura T, et al. Acta Cir Bras 2021)。まず現在米国食品医薬品局(FDA)で臨床使用が承認されている免疫抑制剤を使用し、一匹のサルに2つの腎臓組織、すなわち、ブタ胎仔クロアカグラフトの静置移植と新生仔腎臓の血管吻合移植を行った。結果、ブタの新生仔腎臓は約2週間後に拒絶反応による組織傷害が強く見られ、移植腎臓を摘出することでサルの死亡を食い止めた。一方、同時に移植されていた胎仔腎臓は、同一のサル体内で2ヶ月以上も大きな拒絶反応を起こすことなく糸球体や尿細管などが発育した。胎仔クロアカグラフトの免疫反応の弱さを再度検証するために臨床使用される免疫抑制剤を長期間使用しながらその生着を経

時的に観察したが、移植されたブタの胎仔腎臓は徐々に発育を続けた。病理像ではレシピエントであるサルの血管が入り込んでおり、さらにレシピエントの組織と一部キメラ化することも確認され、胎仔腎臓移植の免疫拒絶の低減が実証された。

## 「点検・評価・改善」

本研究結果は、ブタ胎仔の腎臓原器移植は霊長類での拒絶反応が現在臨床使用される免疫抑制剤でコントロールできることを示したものである。これまで異種移植は、移植されるドナーブタの多重遺伝子改変が進められてきているが、従来の異種移植とは異なる方法によるサルでの前臨床試験を成功させた意義は大きいと考えられる。研究グループは、同時期にマウス・ラット間の小動物間の実験ではあるが、レシピエント(ラット)と同じ動物種の腎臓の構成成分(キメリズム)を高めたラットとマウスによるキメラ腎臓オルガノイド移植は、マウス単独の腎臓オルガノイドによる異種移植と比較しCD3陽性炎症細胞の浸潤とそれに伴う糸球体廃絶も軽度であり、キメラが異種の免疫拒絶反応を著明に低減できることを実験的に証明した(Saito Y, et al. Front Immunol 2022)。さらに、柔らかいブタ胎仔腎臓原器を腹腔鏡で安全に移植できるデバイス開発(Sasaki H, et al. Transplant Direct 2021)や、移植し発育した膀胱とホストの尿管をつなぐハイブリッドステント(Matsui K, et al. Transplant Direct 2022)の開発に成功しており、ヒト臨床で行うための準備を進めることができた。

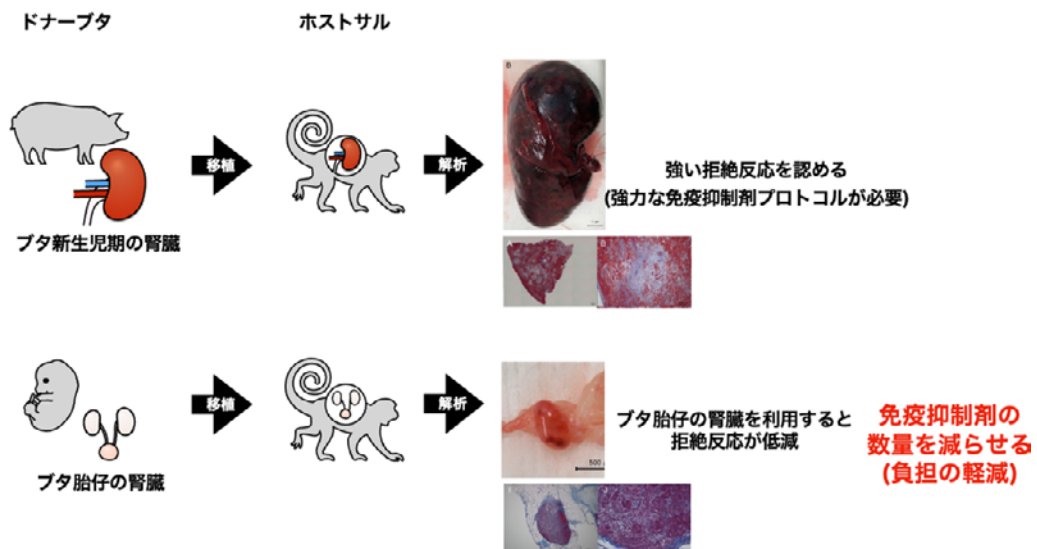


図1 ブタ胎仔腎臓の移植は拒絶反応を低く抑える

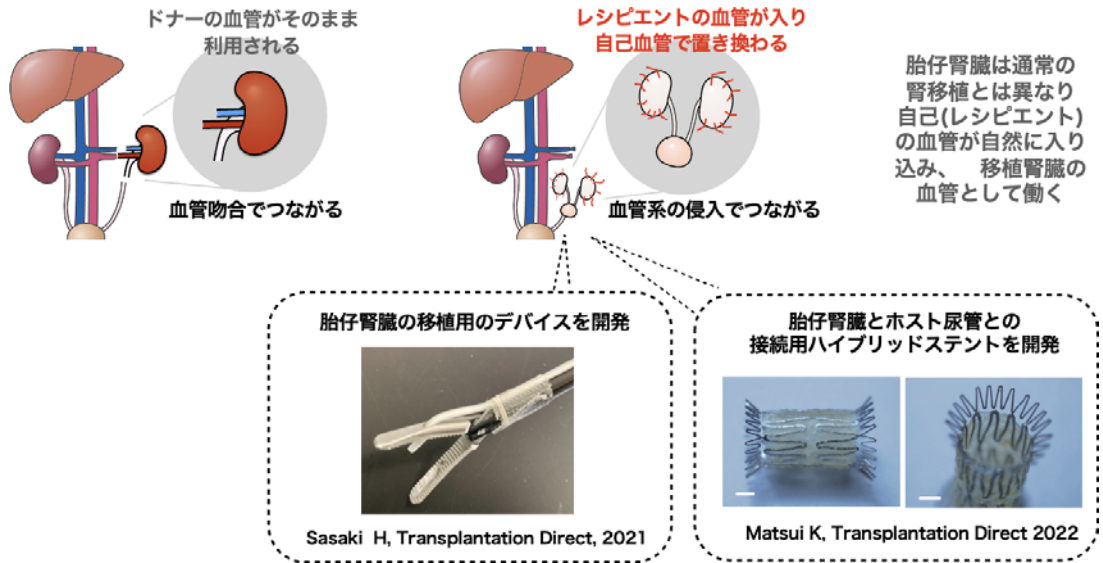


図2 1) 胎仔腎臓の拒絶反応が弱い理由：自己(レシピエント)の血管を取り込む



図3 2) 胎仔腎臓の拒絶反応が弱い理由：キメリズムの増強を促す

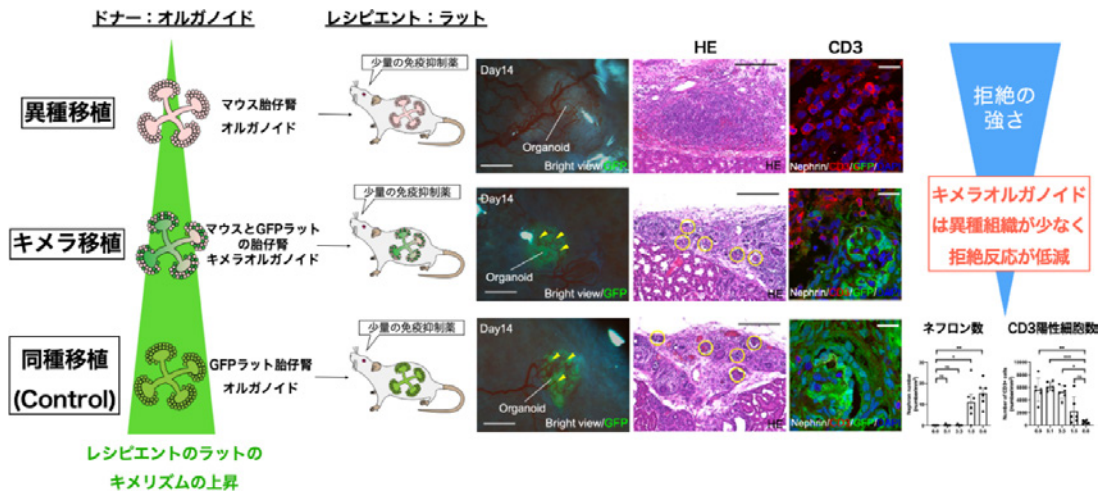


図4 同一種のカミリズムが向上するとキメラ臓器の拒絶反応は低減される



今回、遺伝子改変をしていない通常のブタの胎仔腎臓をサルに「異種移植」できることを示したが、依然として多くの免疫抑制剤の投与が必要だった。研究グループ独自に進める完全型再生医療と異種移植との利点を兼ね備えたキメラ臓器による「胎生臓器補完法」は、ブタ胎仔腎臓が患者の体内で育ちながら患者本人の腎前駆細胞がブタ胎仔腎臓の組織を置き換えることで免疫抑制剤を必要としなくなることを目指している。患者本人の腎前駆細胞を利用するための課題は、患者由来のiPS細胞から迅速に腎前駆細胞を作る技術であり、ブタ胎仔腎臓の後者組織を置き換えるための課題は、薬剤によるブタ組織が消失する遺伝子改変ブタの作製である。研究グループはいずれの課題にもすでに共同研究を遂行中である。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Kawana H, Asoda S, Kobayashi E. Remote oral imaging diagnosis using an ultrahigh-definition video microscope in the COVID-19 era. *Oral Surg* 2021 Jun 6. [Epub ahead of print]
- 2) 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.
- 3) Kobayashi E. Effects of 5-aminolevulinic acid on production of antibodies against classical swine fever live vaccine. *Functional Foods in Health and Disease* 2021 ; 11(11) : 548-58.
- 4) Kobayashi E. Testing of human equivalent dose of health food 5-aminolevulinic acid using the experimental pig. *Biomed Pharmacother* 2021 ; 139 : 111629.
- 5) Matsumoto N, Matsui K, Saitou Y, Takamura T, Yamanaka S, Yokoo T, Kobayashi E. Techniques of fragile renal organoids transplantation in mice. *Acta Cir Bras* 2021 ; 36(11) : e361102.
- 6) Sasaki H, Iwai S, Yokoo T, Kobayashi E. Transplantation of vulnerable renal organoids by use of a novel laparoscopic device in pigs. *Transplant Direct* 2021 ; 7(11) : e777.
- 7) Shichinohe T, Kobayashi E. Cadaver surgical training in Japan: its past, present, and ideal future perspectives. *Surg Today* 2022 ; 52(2) : 354-8.
- 8) Takamura T, Sasaki H, Hirayama H, Kiyoshi A, Inoue M, Matsui K, Matsumoto N, Saito Y, Fujimoto T, Tajiri S, Yamanaka S, Matsumoto K, Miyawaki T, Yokoo T, Kobayashi E. Techniques of orthotopic renal transplantation. II. size-matched porcine grafts in monkey recipients. *Acta Cir Bras* 2021 ; 36(5) : e360503.

### VIII. その他

- 1) 小林英司. (シンポジウム 2 : 腸管神経再生 ; 基礎研究から臨床応用まで) 短腸症候群への革命的再生治療法の開発. 第 58 回日本小児外科学会学術集会. 横浜, 4 月. (ハイブリッド形式)
- 2) 小林英司. (基調講演) ヒト細胞・組織を受け入れるブタの開発とバイオセーフティ. 第 6 回バイオセーフティ学会シンポジウム. つくば, 6 月.
- 3) 虎井真司, 吉本周平, 笠松寛央, 石川 潤, 大原正行, 木村貴弘, 灘原壮一, 小林英司. 常温機械灌流システムによるドナー肝臓の体外機能評価システムの構築. 第 39 回日本肝移植学会学術集会. 完全 WEB 開催, 6 月.
- 4) 吉本周平, 虎井真司, 笠松寛央, 大原正行, 石川 潤, 木村貴弘, 灘原壮一, 小林英司. (ワークショップ 5 : Machine Perfusion の可能性と展望) ポンプレス送液と臓器環境圧の制御手法を用いたより新しい肝臓 Machine Perfusion の開発. 第 39 回日本肝移植学会学術集会. 完全 WEB 開催, 6 月.
- 5) 小林英司. (教育講演 6) 小腸再生研究における雲外蒼天. 第 76 回日本消化器外科学会総会. 京都, 7 月. (ハイブリッド開催)
- 6) 小林英司. (スポンサーセミナー 2 : 小腸移植と次世代の短腸症候群治療) 小腸移植に代わる次世代の移植再生治療法の開発. 第 57 回日本移植学会総会. 東京, 9 月.
- 7) 小林英司. (特別講演) 小児短腸症候群に対する残存大腸を利用した小腸再生手術. 第 50 回日本小児外科代謝研究会. 東京, 10 月.
- 8) 小林英司. (シンポジウム 3 : 消化器再生 : 教育講演) オルガノイド医学が開く新しい小腸再生医療の外科的手法の展開. 第 37 回日本小児外科学会秋季シンポジウム. 東京, 10 月.
- 9) 小林英司. (シンポジウム 22) 臓器移植と再生医療のクロストーク. 第 21 回日本再生医療学会総会. 完全 WEB 開催, 3 月.
- 10) 小林英司. (特別講演 3) オルガノイド医学 - 原点から細胞工学との癒合, そして治療への展開 -. 第 21 回日本再生医療学会総会. 完全 WEB 開催, 3 月.

## 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、本学の産学連携講座として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細胞外小胞顆粒であり、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。特に、昨今のエクソソーム創薬における研究開発は世界中で激化しつつある。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シングルセル解析などを用いて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、臓器線維症を含む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。医薬品を用いた毒性試験、薬効試験などを実施し、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シン”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おり、近日中にデータをまとめる予定でいる。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。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。呼吸器疾患やがんを軸として様々な疾患における線維化、老化および炎症・免疫病態を中心とした基礎研究をおこなっている。これまでに、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 解析をすすめる、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おり、今後論文発表を予定している。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ある。また、2021 年度より複数の学内連携が実現でき、様々な診療科との基礎共同研究を行っている。今後は、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新しい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、本年度も引き続き、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継続的な獲得に至った。中心的に取り組んでいるエクソソームは、着実に進展が得られている。一方で、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・橋渡し研究プログラムに

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。また学内における若手医師及び学生なども積極的に受け入れ、将来的にトランスレーショナルリサーチに関わる人材育成の推進に努める。

### 研究業績

#### I. 原著論文

- 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- $\beta$ -WNT crosstalk. *J Extracell Vesicles* 2021; 10(10): e12124.
- 2) Khateb A, Deshpande A, Feng Y, Finlay D, Lee JS, Lazar I, Fabre B, Li Y, Fujita Y, Zhang T, Yin J, Pass I, Livneh I, Jeremias I, Burian C, Mason JR, Almog R, Horesh N, Ofran Y, Brown K, Vuori K, Jackson M, Ruppin E, Deshpande AJ, Ronai ZA. The ubiquitin ligase RNF5 determines acute myeloid leukemia growth and susceptibility to histone deacetylase inhibitors. *Nat Commun* 2021; 12(1): 5397.

#### II. 総説

- 1) Kadota T, Fujita Y, Araya J, Ochiya T, Kuwano K. Extracellular vesicle-mediated cellular crosstalk in lung repair, remodelling and regeneration. *Eur Respir Rev* 2022; 31(163): 210106.
- 2) Hosaka Y, Araya J, Fujita Y, Kuwano K. Role of chaperone-mediated autophagy in the pathophysiology including pulmonary disorders. *Inflamm Regen* 2021; 41(1): 29.

#### V. 研究費

- 1) 藤田 雄. エクソソーム医薬品の品質・安全性評価に関するレギュラトリーサイエンス研究. AMED・医薬品等規制調和・評価研究事業. 2021~2023 年度.
- 2) 藤田 雄. 特発性肺線維症に対するエクソソーム医薬品開発および実用化. AMED・橋渡し研究プログラム. 2021 年度.
- 3) 藤田 雄. COPD における新規 2 型肺胞上皮細胞サブグループを介した病態解明. 科学研究費助成事業・基盤研究 (B). 2021~2023 年度.

## Ⅶ. 賞

- 1) 藤田 雄. 日本呼吸器学会研究奨励賞. Small RNA およびエクソソームを用いた難治性呼吸器疾患における病態解明と治療法開発. 2021年4月.
- 2) 藤田 雄. 日本医師会医学研究奨励賞. 特発性肺線維症に対するエクソソーム治療法開発. 2021年11月.

## Ⅷ. その他

- 1) 藤田 雄. (シンポジウム 19: エクソソーム工学による再生医療の可能性) 特発性肺線維症に対するエクソソーム治療用製剤の開発. 第21回日本再生医療学会総会. 完全WEB開催, 3月.
- 2) Fujita Y, Ochiya T. Human bronchial epithelial cell-derived extracellular vesicle therapy for pulmonary fibrosis via inhibition of TGF- $\beta$ -WNT crosstalk. EV-Club. Online, Dec.
- 3) 藤田 雄. 肺疾患における細胞外小胞治療用製剤の開発. 「幹細胞のための培養法・培養工学に関するコンソーシアム」第5回シンポジウム. オンライン開催, 11月.
- 4) 藤田 雄. (パネルディスカッション: 慈恵医大における産学連携・大学発ベンチャー) エクソソームの医療応用と産学連携. 第138回成医会総会. 東京, 10月.
- 5) 藤田 雄. Small RNA およびエクソソームを用いた難治性呼吸器疾患における病態解明と治療法開発. 第61回日本呼吸器学会学術講演会. 東京, 4月. (ハイブリッド開催)



## 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

医学科1年生を対象とする必修科目として、コース生命基礎科学を構成する次の3科目を開講した。

1. ユニット「自然科学入門演習・生物分野」(前期12コマ, 平塚担当)
2. ユニット「細胞の生物学」(年間25コマ, 高田担当)
3. ユニット「生命基礎科学実習・生物系」(前期52時間, 高田・平塚担当)

科目1は入試時に生物学を選択しなかった92名, 科目2と3は112名全員が履修した。新型コロナウイルス感染症の予防対策のため、1の演習と2の講義はeラーニングシステム Moodle 上のオンデマンド授業の形式を採用し、定期的に授業動画やPDF資料などの教材を作成し、配信した。学生の受講状況は教材へのアクセス履歴で確認し、期限内の課題提出をもって出席とした。定期試験は座席間隔を十分に確保した講堂と教室で、1の演習は前期9月、2の講義は前期9月と後期1月に実施した。3の生物実習は化学実習と同時にを行うため、1年生を2分割したグループ(約55名)を月曜日と木曜日に振り分け、各グループを生物実習室(116室)に受け入れて行ってきた。しかし、学生間の距離が近く、感染リスクが懸念されたため、密度を半減させることとなり、グループをさらに2分割したサブグループを生物実習室と物理実習室(206室)に分散させた。そのため、専任教員の高田と平塚も各実習室に分かれ、分担した実習項目を前期の前半と後半の月・木の週2回、のべ4回繰り返すこととなった。この他、窓の開放、アクリル板の設置、マスクと眼鏡の着用などの対策で感染抑制に努めた。実習の教育補助業務は、生物学研究室の非常勤助手4名、加藤太一氏、野田一平氏、松本 岳氏、野栗大晴氏が担当した。また、上記の教員だけでは不足する個別の指導や質問対応には、小黑明広講師(分子生物学講座)、鈴

木英明准教授(教育センター)、石橋由朗教授(教育センター)、木村直史客員教授にご協力いただいた。

医学科の選択科目では、コース総合教育のユニット「教養ゼミ」の科目として、『生命科学研究への招待』(後期13コマ, 高田担当)を開講した。日程上、一部の項目を小黑明広講師(分子生物学講座)に担当していただいた。受講生は1年生4名である。

看護学科1年生対象の教養教育科目では、講義系必修科目である「自然科学総論・生物学」(前期10コマ, 高田・平塚担当)と実習系選択科目である「生物学実験」(後期30時間, 高田・平塚担当)を開講した。前者の受講生は60名全員、後者は28名である。また、実習の現場での指導と質疑対応では深井喜代子教授(基礎看護学)にご協力いただいた。

##### II. 研究

1. 動物細胞におけるポリユビキチン鎖量の変動と基準値(高田)

真核生物の細胞内タンパク質は、遺伝子発現による合成とプロテアソーム系やオートファジー系による分解により、その量・質が適正に保たれる。これがタンパク質の恒常性(プロテオスタシス)である。近年、老化に伴う両タンパク分解系の機能低下と加齢性疾患の関連が指摘されているため、本研究では両分解系の分解シグナルであるポリユビキチン鎖に注目し、プロテオスタシスの状態を反映した老化マーカーとしての意義を加藤尚志教授(早稲田大学)グループと共に検討している。ポリユビキチン鎖を認識するFK2抗体を固相化1次抗体と酵素標識2次抗体に用いたFK2-FK2 ELISAの鎖型特異性を詳細に検討したところ、この測定系は3種類のポリユビキチン鎖各型(K48鎖型, K64鎖型, M1鎖型)をほぼ同等に認識し、全鎖総量の測定に適することを再確認した。続いて、各鎖型に特異的な測定系を構築するため、酵素標識抗体を市販の抗K48鎖抗体および抗K63鎖抗体に変更したサンドイッチELISAの構築を試みた。その結果、前者(FK2-抗K48鎖ELISA)は、K48鎖(~100ng/ml)との交差反応性を示さなかった。また、後者(FK2-抗K63鎖ELISA)はK63鎖(20ng/ml~)を検出したものの、その検出感度はFK2-FK2 ELISAよりも20倍以上低く、検討した市販抗体は不適格と判明した。次に、約20PDL(細胞集団倍加数)のヒト

正常二倍体線維芽細胞 TIG-1 を 8~16PDL の間隔で回収しながら、クライシス (72PDL~) まで継代培養し、1% Triton X-100 可溶性の易溶性画分とその不溶成分を 2% SDS で抽出した難溶性画分に含まれるポリユビキチン鎖を定量した。その結果、非老化細胞群 (24~56PDL) と老化細胞群 (64~72PDL) の各画分間のポリユビキチン鎖量には有意差を認めなかったため、プロテオスタシスに対する複製老化の影響は限定的と考えている。

## 2. 花粉の走査電子顕微鏡観察におけるナノスーツ法の応用 (平塚)

イネの花粉を、1) 前処理を行わない無処理法、2) 通常の前処理後、金属蒸着を省略した無蒸着法、3) NanoSuit<sup>®</sup> 処理を行ったナノスーツ法を用いて FE-SEM で観察し、比較・検討を行った。無処理法では乾燥した花粉の陥没した構造、無蒸着法では膨潤した球状の花粉形態と表面の微細な小刺を伴う島状構造が低真空条件でチャージアップなしに観察された。ナノスーツ法では、NanoSuit<sup>®</sup>・タイプ I による処理は花粉を極度に収縮させ、花粉の SEM 観察には適さないことが明らかとなった。一方、タイプ III による処理では膨潤した花粉を高真空条件でチャージアップなしに観察することが可能であった。SEM 観察のための通常の前処理に比べ操作が単純で時間短縮できることに加え、無処理の状態に近い試料の微細構造を高真空下で観察可能であることから、ナノスーツ法は花粉の SEM 観察の前処理方法として有効であった。

## 「点検・評価・改善」

### 1. 教育

オンデマンド授業の点検・評価のため、コース生命基礎科学のユニット「細胞の生物学」の全授業 (前期 1~13 回, 後期 14~25 回) の出席率 (課題提出率) を調査した (図 1)。その結果、前期、後期。前後期通算の平均出席率は、順に 94%, 80%, 87% と判明した。また、その推移から、年度当初はほぼ全員が出席していたものの、その後漸減し、後期後半の 12 月以降の授業 (22~25 回) は平均 66% に至った。ただし、2019 年度までの対面授業においても出席率は徐々に低下し、後期の平均出席率が 50~60% まで落ち込むことが常だった。そのため、オンデマンド化 (または、部活休止などの要因) によって、全体的な出席率が 20% 以上改善されたと評価することもできる。次に、各学生の出席率と成績 (前期および後期の本試験の得点の平均値) の関係を分析したところ、両者間に正の相関を認めた ( $r=0.44$ ,

$p<0.0001$ , 図 2)。また、すべての授業に出席した学生 (36 名) の平均値 81 点は、出席率 65% 未満の学生 (12 名) の平均値 58 点よりも有意に高かった ( $p<0.0001$ )。これらは受講の意義を裏付ける結果と解釈できる。次年度の「細胞の生物学」のコマ数は、2 割削減されて 20 コマとなるため、年末年始の配信を避けて出席率の安定化を図りたい。オンデマンド授業 (「細胞の生物学」, 「自然科学入門演習・生物分野」) に対する学生の意見は、概ね肯定的であったが、再試験の難しさや課題と成績の関係が不明確などの指摘も受けた。事前説明と質問対応で解決したい。

「生命基礎科学実習・生物系」では、感染対策のため実習室あたりの学生数を半減した。その結果、空間的な余裕から、落ち着いて取り組む学生が増えるなど、想定外の教育効果が発揮された。しかし、教員・スタッフが 2ヶ所に分断され、準備・運用が煩雑になるため、一時的な措置と考えている。この経験から、新校舎の実習室の設計では、学生あたりの床面積を現在の 1.5 倍以上にすることを提案したい。

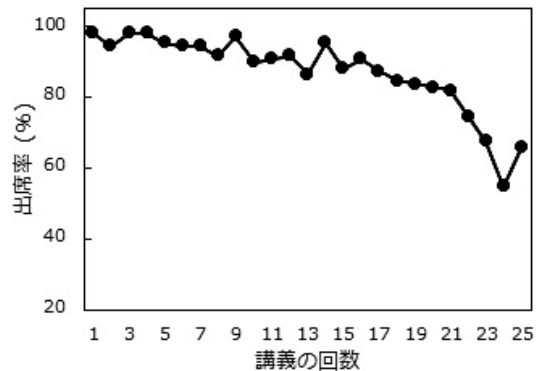


図 1 出席率の推移

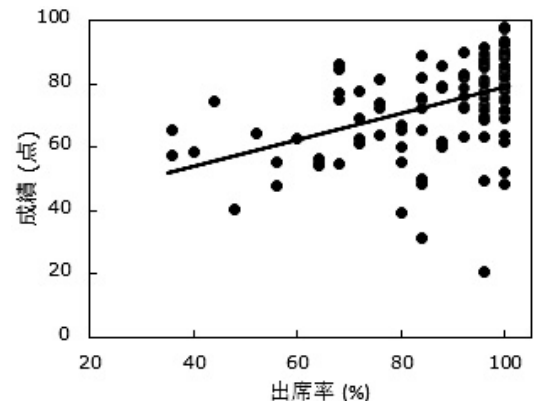


図 2 出席率と成績の関係

対面の少人数教育として実施した「教養ゼミ」『生命科学への招待』は、受講生の反響が予想以上にあり、研究志向の学生の気持ちに伝えられたと考えている。一方、夏季集中の「教養ゼミ」『海産生物の臨海実習』は、新潟大学・安東宏徳教授（臨海実験所所長）と協議の上、先方のコロナ対策の方針に従って中止した。次年度の再開を目指したい。

## 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）

コロナ対応に伴う教育や入試などの責務急増のため、2020年度の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」研究は停滞を余儀なくされた。状況改善のため、2021年度は加藤尚志教授（早稲田大学）の研究室から小針佑介卒研究生を研究実習生として迎え、喫緊の課題である細胞老化とポリユビキチン鎖量の関係などについて興味ある結果を得たが、研究進捗の遅れは依然として深刻である。当該研究の代表者（高田）は次年度で定年となるため、環境改善に向けて一層の努力と工夫が必要である。

### 2) 花粉の走査電子顕微鏡観察におけるナノスーツ法の応用（平塚）

ナノスーツ法は花粉のSEM観察の前処理方法として有効であることが示されたが、ナノスーツ溶液の残留が原因と考えられる花粉同士の密着や不均一な被膜形成などの課題が残った。今後、ナノスーツ溶液と花粉の懸濁条件や観察時の加速電圧の条件などを検討することでさらにより観察条件の確立を目指す。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Hiratsuka R, Terasaka O. Dynamics of cell membrane and cell wall development during generative cell engulfment by the pollen tube cell in *Liriope muscari*. *Cytologia* 2021; 86(3): 225-33.
- 2) 平塚理恵, 盛一伸子. 花粉の走査電子顕微鏡観察におけるナノスーツ法の応用. *日花粉会誌* 2022; 67(2): 51-5.

### 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.

## VII. その他

- 1) 小針佑介, 平河多恵, 加藤尚志, 高田耕司. 動物細胞におけるポリユビキチン鎖量の変動と基準値. 日本動物学会関東支部第74回大会. オンライン, 3月.
- 2) 高田耕司. 感染と消毒の生物学. サイエンスカフェ Chofu 第22回. オンライン, 3月.
- 3) 平塚理恵, 鈴木智子, 上田健治. 栄養細胞質内に大型顆粒が出現するイネ突然変異体花粉の微細形態. 日本花粉学会第62回大会. 東京, 9月. [日本花粉学会大会講演要旨集 2021; 62回: 39]
- 4) 高木駿弥, 村上若奈, 平塚理恵, 櫻井健二, 渡辺明夫, 赤木宏守, 上田健治. (ポスター) イネの花粉形成に重要な MYB 転写因子遺伝子の解析. 日本植物学会第85回大会. オンライン, 9月.

## 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

1. 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。

2. 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実例を紹介している。特に、近年の医療現場における急速なAIの導入を鑑み、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などを紹介している。

3. 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、測定の方法が理解できるよう、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、AIを用いたデータ処理の原理との関連を含めた内容への改定を進めている。

#### II. 研究

##### 1. 点状散乱体の配置の最適化による脳刺激超音波レンズの設計

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

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。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。

##### 2. 誘電率が調和的時間変化する1次元フォトニック結晶における動的カシミア効果

昨年度、誘電体板を等間隔に平行に並べた1次元フォトニック結晶において、板の誘電率を調和的に時間振動させた場合の光学特性を解析した。他方、平行に対置した鏡を高速で振動させると真空から光子が発生することが理論的に示唆されている(カシミア効果という)。実験で用いられた系は昨年度扱った系と類似しており、本研究では昨年度扱った系で入射光(電磁波)がない場合に、電磁波が放射されるか、すなわち、カシミア効果の増強が起こるかを調べている。

##### 3. コロイド状ポリスチレン球を内包するベシクルの分裂に関する熱力学的理論

およそ、10年前、実験的観察により、ベシクルに内包されるコロイド粒子間の斥力がベシクルの分裂を誘発する要因であることが示された。近年、このような変形は数値シミュレーションによって詳細に調べられているが、ベシクルの分割までは実現されておらず、その物理的メカニズムは明らかになっていない。本研究では、ポリスチレン球間の反発を含む自由エネルギーを用いて、分裂則を熱力学的に調べている。

##### 4. 鳥の構造色のモデリング

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

臨界緩和の計算の効率をマルチグリッド法によって改善するアルゴリズムの開発を目標とし、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ている。

### 「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、昨年同様、コロナ禍ではあるが通常通り、10テーマの実験を、3部屋に分散して行うこととした。10テーマの内、コンパクトな実験器具で通常の机の上でも実施できる7つのテーマのうち5テーマを2つの演習室で実施した。また、昨年、レポートのやり取り、採点が円滑に行えたため、本年度も予習レポート、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、未提出の管理が行いやすく、一昨年度より極めて少なくなっていた前年度よりもさらに少なくなった。実験テーマ7のコンピューター・シミュレーションは、実習時間を短縮する目的で、Wolfram cloudを用いて、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、実行した。しかし、できる学生に頼り、学生が集まり密になる状態が頻繁に見受けられた。次年度には、基本的に登校せず、自宅で実行するように変更する。

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ている。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ている。内容が多く、動画の時間が長い回の講義は、動画の時間を短くするため、講義としての動画とさらに学習したい学生向けのアドバンスな内容の動画に分けた。非物理選択者クラス向けの講義は前期はPDFファイルと音声による講義であったが、後期からは動画配信による講義とした。

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ているが、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、論文などを用いて解説した動画を作成した。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内容を盛り込んだ。

#### 2. 研究

##### 1) 点状散乱体の配置の最適化による脳刺激超音波レンズの設計

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、点状散乱体を格子状に配列したフネル型波動レンズを提案した。頭蓋骨内の焦点で音場が極大となり、焦点近傍以外の点では0となるように散乱体の配置を最適化することで、焦点が頭蓋内のどこにあろうとも、平面超音波が入射方向に垂直方向には回折限界まで、進行方向にその5倍程度に集束できる音響レンズが実現可能であることを示した。

##### 2) コロイド状ポリスチレン球を内包するベシクルの分裂に関する熱力学的理論

斥力相互作用するポリスチレン球を内包するベシクルの分裂の可能性および分裂する娘ベシクルの数を熱力学的に検討した。ベシクルは、斥力が遠くに到達するほどより容易に分裂し、最も近い隣接物の相互作用だけでは決して分裂しないことが見出された。得られた結果は、糸賀らによるコンピュータシミュレーションの結果と一致している。ベシクルが分裂するには浸透圧に閾値値が存在し、浸透圧が閾値よりも大きければ、ベシクルは浸透圧の値によって決定される数のベシクルに分裂する。娘ベシクルの数の過剰面積への依存性は表面積と体積の両方の保存則によって得られるものと非常によく一致すること、ベシクルの曲げ剛性の効果を調べ、曲げ剛性はベシクルの分裂数を減らし、浸透圧に対する表面張力の比が小さいほど効果が顕著になることを示した。

##### 3) 鳥の構造色のモデリング

マメルリハインコの羽根をハーバルオイルに浸すとほぼ透明になる。これはハーバルオイルと羽根を作るケラチンの屈折率がほぼ同じためである。見る角度を変えると空気中と同様の輝きのある青色を呈する。これは羽枝の内部構造による光の散乱による構造色である。他方、真っ白な文鳥の羽根の場合、透明になるだけで構造色を呈することはない。これから、マメルリハインコも文鳥どちらの羽にもほぼ色素はないことが分かり、文鳥の羽枝繊維には内部構造はないと推定される。文鳥の羽根はハーバルオイルに浸すとほぼ透明になることから、羽表面での光散乱により白く見えていると考えられる。これま

で、鳥の構造色のモデルは羽枝繊維の内部構造もしくは羽根の層状構造による散乱であるとしてモデル化されてきたが、羽枝繊維の集合体としての羽根の表面での影響が非常に大きいと考えられ、新たな計算モデルが必要であることを見出した。

4) 誘電率が調和的時間変化する1次元フォトニック結晶における動的カシミア効果

誘電体板を等間隔に平行に並べた1次元フォトニック結晶において、板の誘電率を調和的に時間振動させた場合の動的カシミア効果の増強について理論解析する予定であったが、2021年6月に信州大学理学部物理学科の武田三男特任教授より、不可能と考えられていた1970年にモアーが提唱した金属板の間隔を高速で振動させると真空中から光子対が現れるという本来的な意味での「動的カシミア効果」を検証する実験方法を思いついたとの連絡があった。その検証実験は、パルスレーザー光照射により半絶縁性半導体中に出現させた導体領域が励起光とともに高速移動することに着目したもので、その導体領域を移動金属鏡とみなし、直接的に動的カシミア効果を実証する世界初の実験の提案であった。この実験系のセットアップの精度、鏡の移動の速度など、観測するために必要な条件を理論的に導出した。

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ために、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) 植田 毅, 経頭蓋点状散乱体配列レンズの頭蓋内音場最適化. 計算数理工学論文集 2021; 21: 63-70.

### 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71回 (第47回), 2021. <https://www.jemca.or.jp/e-learning/>

### V. 研究費

- 1) 植田 毅, アダプティブ・フォノニック・メタ構造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), 2018~2022年度.

- 2) 植田 毅, 誘電率が調和的時間変化する1次元フォトニック結晶における動的カシミア効果. 東京慈恵会医科大学国領校研究助成費, 2021年度.

### VIII. その他

- 1) 植田 毅, 点状散乱体レンズの配列最適化における初期状態依存性. 日本機械学会第34回計算力学講演会 (CMD2021), オンライン, 9月. [計算力学講演会講演論文集 2021: 34: 059]

## 化学研究室

教授：岡野 孝 有機化学

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、昨年度に引き続き、コース生命基礎科学の講義ユニット「生体分子の化学」をオンデマンド遠隔授業で行った。教育センターから推奨されている、Microsoft 社製 PowerPoint を用いた動画制作では、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、引き続き、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に教材の開発と改良を行った。

#### II. 燐光性白金錯体の新しい発光制御法

高輝度で多彩な発光色を有する固体燐光性分子の開発が望まれている。当グループでは、結晶状態で強く燐光発光する新しい骨格を有する trans-ビス(サリチルアルジミナト)白金(II)錯体の開発に成功している。本研究では、この独自の白金錯体をモチーフに用い、電子求引性置換基を用いることで新しい発光色制御法の開発を行った。新規に、電子求引性のアルコキシカルボニル基を有する 4 種類の渡環型ビスサリチルアルジミナト白金錯体の合成を行った。単結晶を用いた X 線構造解析により、錯体の立体構造および結晶中での集積構造を明らかにした。本錯体は、常温の結晶状態で、赤色から緑色まで燐光を示した。それぞれの錯体の発光波長は、電子求引性置換基の置換位置によって変化することが明らかとなった。電子求引性置換基が 4 位あるいは 5 位に有する場合に、無置換体と比べて最も大きな長波長シフト、あるいは短波長シフトすることが明らかとなった。

### 「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、オリジナルの教科書を作成して用いている。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。改良を行った 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。新しく生じた Google Chrome のバグを含めた、いくつかの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、感染対策指針を作成し、感染に十分に注意しながら、実験室の定員を半分に減らすことで、登校実験を部分的に再開した。局所排気装置の設置された非常に換気能力の高い部屋で、網戸から外気を取り入れる環境にて、実験室定員の半分の学生がオンサイトでの実験を行い、残り半分の学生がオンデマンド型の遠隔授業で実験を行うという、ハイブリッド型の授業形態を採用した。オンサイトの授業では、各学生の実験台にあらかじめ、実験用の器具や試薬をセットし、可能なものは、なるべく実験台で実験が完結するような配慮を行った。オンデマンド型の遠隔の授業では実験動画を配信し、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、実際の実験室での実験と同じ一連の流れを経験することで化学実験教育を行った。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。次年度に向けて、安全教育の充実をはかる。

#### 2. 研究

有機金属分子における新しい発光制御法の開発を行った。独自のサリチルアルジミナト白金錯体をプラットフォームを用いることで、同一の電子求引性置換基の置換位置の違いによる新しい発光波長制御法を見出すことができた。引き続き、本発光制御のメカニズムの解明のための研究を行う。

### 研究業績

#### I. 原著論文

- 1) [Komiya N, Ikeshita M, Tosaki K, Sato A, Itami N, Naota T. Catalytic enantioselective rotation of water-mill-shaped dinuclear Pd complexes. Eur J Inorg Chem 2021; 2021\(20\): 1929-40.](#)
- 2) [Komiya N, Murahashi S-I. Transition metal-cata-](#)

lyzed C-H oxidation of saturated hydrocarbons with molecular oxygen. Chem Rec 2021 ; 21 (8) : 1928-40.

#### 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.



## 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。

## 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

### 教育・研究概要

#### I. 教育

コース総合教育のユニット「日本語表現法」の授業（医学科・看護学科共修）では、「論理的文章およびレポートの書き方」, 「医療者のためのプレゼンテーション」, 「医療人としてのコミュニケーション」をテーマにした授業を行った。

#### II. 従業員の幸福感に関する研究

Seligman (2011) が提唱した「PERMA モデル」の5つの構成要素－ポジティブ感情 (P), エンゲージメント (E), ポジティブな関係 (R), 意味・意義 (M), 達成 (A)－の相互関係について検討した。

### 「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が見られた。

#### 2. 成人従業員の幸福感に関する研究

ハンガリー、日本、中国、オーストラリアの648人の成人従業員を対象に質問紙調査を行い、階層的回帰分析と媒介分析を実施した。その結果、1) 従業員のポジティブ感情が高いと仕事の達成度が向上する、2) 1)において、自分の仕事に意味・意義を感じることで、職場の人とポジティブな関係を結ぶことが媒介効果として機能している、ことが示された。

### 研究業績

#### I. 原著論文

- 1) Goh PS, Goh YW, Jeevanandam L, Nyolczas Z, Kun A, Watanabe Y, Noro I, Wang R, Jiang J. Be happy to be successful: a mediational model of PERMA variables. *Asia Pacific Journal of Human Resources* 2022; 60(3): 632-57. Epub 2021 Feb 12.

## 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の理論を構築中である。

#### II. 離散型 Conley 指数理論に基づく孤立不変集合の力学的構造の研究 (横井)

1. Lusternik-Schnirelmann-圏 (LS-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。離散型 Conley 指数理論を用いた LS-圏の再構築を行うため、これまで、複数の孤立不変集合間の相関を示す LS-圏の性質、Conley 指数理論を基礎とした空間についての shape-圏の基本的性質、孤立普遍集合の近傍の力学系を表現する関係性を得ている。次のステップとして、写像に関する shape-圏の基本的性質、Sanjurjo による圏との相関性、細分可能写像における shape-圏保存性について示し、より広いクラスにおける理論構築を進めることができた。

2. Conley 指数理論は、filtration-対の境界部分における強い変形のために、境界部分の周りにおける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を再検討することで、新たな指数理論の構築を進めている。

#### III. 多変数保型形式の整数論への応用 (長谷川)

多変数保型形式を用いて、数論的諸問題を解決することを目的とし、保型形式のフーリエ展開における各項の性質を考察した。

### 〔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務め、数学学界への貢献を行った。

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. 多変数保型形式のフーリエ展開に現れる関数と、L 関数や類数等の数論的対象との関係性を明らかにする。

### 研究業績

#### V. 研究費

1) 横井勝弥. 離散型 Conley 指数理論に基づく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. 2021 年度.

#### VIII. その他

1) Yokoi K. (Managing Editor) Questions and Answers in General Topology 2021; 39(1).

2) Yokoi K. (Managing Editor) Questions and Answers in General Topology 2021; 39(2).

3) 長谷川泰子. A Kronecker's limit formula for symmetric Eisenstein series. 「第 14 回数論女性の集まり」報告集 2021; 46-51.

4) 長谷川泰子. A Kronecker's limit formula for symmetric Eisenstein series. 第 14 回数論女性の集まり. 東京, 6 月.



## 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、英語の音を聞き分けてそれに対応する綴り字と発音を関連づける技能、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 Part 2 形式のリスニング Q&A クイズにして取り組んだ。加えて読解による英語インプットの機会を継続的に確保するために、全てのクラスで TOEFL リーディングクイズと、TOEFL 語彙を援用した英作文など、アウトプットの練習も行った。その上で健康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、慈恵医大の教員が作成し、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の半期演習ユニット「医学実用英語Ⅰ」においては、他の医学科目、病理学、薬理学、臨床医学などの授業で学んでいる内容に沿ったシラバスを組んだ。特に、臨床医学の授業では、医師と患者の間診に重点を置いた。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、慈恵医大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。高校英語に於いては「聞く」、「読む」、「話す（やり取り：interaction）」、「話す（発表：production）」、「書く」ことの4技能5領域を総合的に扱う教科として「英語コミュニケーション」が設定された。これに従い、英語を用いて「何が出来ようになるか」という視点から国際基準（CEFR）を参考に目標を明確にして、英語を習得させる教科書、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、Ⅱ、Ⅲ）の著者として、英語学習理論に基づき題材の分析、テーマの選択、演習の作成に加わり、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った。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」は必修科目として、全学生が必要とされる医学知識と技能に沿った内容の教材をeラーニング上で作成した。学生からのフィードバックは、回を重ねるにつれて高評価となった。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）

2020年のライブとオンデマンド指導を組み合わせたeラーニングコースの作り方に関する研究は、「Making a virtue of necessity: adapting to an online learning environment.」という演題で、発表要旨が第24回日本医学英語教育学会学術集会抄録集に2021年7月に掲載された。今回の研究は、2021年10月にもJournal of Medical English Educationに同名の記事として掲載された。

### 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）

文部科学省検定済教科書高等学校外国語科用「英語コミュニケーションⅠ」の教科書と教員用指導書の執筆に加わった。2022年3月1日に発行された。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Hauk A. Making a virtue of necessity: adapting to an online learning environment. Journal of Medical English Education 2021; 20(3): 80-3.

### IV. 著書

- 1) 望月正道, 相澤一美, 笹部宣雅, 林 幸伸, 藤井哲郎, 三浦幸子, 亙理陽一. Heartening English Communication I. 東京: 桐原書店, 2022.
- 2) 望月正道, 相澤一美, 笹部宣雅, 林 幸伸, 藤井哲郎, 三浦幸子, 亙理陽一. Heartening English Communication I: Teacher's Book. 東京: 桐原書店, 2022.

### VIII. その他

- 1) Hauk A. Making a virtue of necessity: adapting to an online learning environment. The 24th JASMEE (Japan Society for Medical English Education) Academic Meeting. Online, July. [Journal of Medical English Education 2021; 20(2): 38]

## 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。

今年度前学期で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。後学期では週2回ある授業うち1回を隔週で登校授業にし、グループワークの時間を増やし、教師と学生、学生同志のコミュニケーションを密にすることで、言語への理解を深めた。

#### 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来た人たちの第二、第三世代まで含むこととなり、現在のドイツの社会事情に深く関わる問題であるからだ。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。現在、2019年に発表された長編小説『黒い九月』を読解し、理性や条理では説明できない人間の弱さについて考察している。

#### 「点検・評価・改善」

初修外国語ドイツ語については、昨年からは継続して遠隔授業を行い、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对峙していた証といえる。後学期からは対面授業も行い、ここではグループワーク中心の授業を行なった。試行錯誤しながら

グループワークの課題を作成したが、さらなる工夫が必要であることを実感した。さらにグループワークを評価するルーブリックも作成し、課題と合わせて運用した。評価ルーブリックと手抜きやサボリという実態との相関性が見られたとの印象を持つ。また、遠隔授業および対面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と協力のお陰であったこともここに記したい。

### 研究業績

#### IV. 著書

- 1) 鈴木克己. シェルコ・ファタハ『黒い九月』解説. 中東現代文学研究会編, 岡 真理責任編集, 中東現代文学選 2021. 京都: コームラ, 2022. p.119-20.

#### VIII. その他

- 1) 鈴木克己抄訳. シェルコ・ファタハ『黒い九月』. 中東現代文学研究会編, 岡 真理責任編集, 中東現代文学選 2021. 京都: コームラ, 2022. p.95-118.

# 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。登校での演習と、遠隔授業を併用し効果的に教授している。

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、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、医師は講義、薬剤師、検査技師等の医療専門職者については各部署に作成していただいた学習動画の閲覧と、学内発表で学びを共有した。2年次の「生活過程援助実習」は新型コロナウイルス感染症が拡大する中、感染予防に注意し臨地実習を行った。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、第35回日本看護歴史学会学術集会で発表した。

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概念分析、安楽を促す音刺激や足浴の検討を行っている。床上排泄ケアの概念分析は、国内の学会で発表し、学内報告会で報告した。また、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に関する研究を完了させ、報告会で発表した。

3. 看護学生の国際的視野の育成にむけて、看護系大学における国際看護に関連した科目の現状と課題についての研究を行っている。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、オープンアクセスの国際学会誌に掲載された。さらに、看護学科の国際看護学教育の現状に関する調査を完了させ、報告会で発表した。

4. 「慈恵」概念の特徴をRodgersの概念分析法で明らかにする研究を完了させ、報告会で発表した。

## 「点検・評価・改善」

### 1. 教育

1) 授業では、概ね登校での技術演習を行っているが、一部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。また、授業のまとめとして看護技術の意義について、グループワークと全体発表を行い、看護技術について深く考え、多くの学びを得られたという評価を得た。今後も、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、感染予防に留意し1日実習を行った。一部実習期間が短縮されたが、実習指導者や病棟看護師と連携を図り学生をフォローすることで、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) 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.
- 2) Okura M, Fukai K. Effects of the talking voice on annoyance and cardiovascular reactivity in young females. *Kawasaki J Med Welf* 2021; 27(1): 29-38.

## II. 総説

- 1) Yatsu H, Saeki A. Current trends in global nursing: a scoping review. *Nurs Open* 2021; 9(3): 1575-88. Epub 2021 May 22.

## IV. 著書

- 1) Meleis AI 著, 中木高夫, 北 素子, 谷津裕子監訳. セオレティカル・ナーシング:看護理論の開発と進歩. 原著第6版. 東京:看護の科学社, 2021.
- 2) 羽入千悦子. 第7章:専門職としての看護と教育. 田中幸子編著. 看護学概論:看護追及へのアプローチ:NURSING TEXTBOOK SERIES. 第5版. 東京:医歯薬出版, 2022. p.126-45.
- 3) 羽入千悦子. 第3編:薬物をめぐる医療安全. 勝川史憲, 木村直史編著. 看護学入門2:栄養 薬理. 第7版. 東京:メヂカルフレンド社, 2021. p.321-32.
- 4) 田中幸子. Introduction:看護を学ぶにあたって. 田中幸子編著. 看護学概論:看護追及へのアプローチ:NURSING TEXTBOOK SERIES. 第5版. 東京:医歯薬出版, 2022. p.1.
- 5) 田中幸子. 第2章:看護の歴史. 田中幸子編著. 看護学概論:看護追及へのアプローチ:NURSING TEXTBOOK SERIES. 第5版. 東京:医歯薬出版, 2022. p.32-44.
- 6) 田中幸子. 第4章:拡大する看護活動の場 6) 災害看護の歴史. 田中幸子編著. 看護学概論:看護追及へのアプローチ:NURSING TEXTBOOK SERIES. 第5版. 東京:医歯薬出版, 2022. p.84-7.
- 7) 田中幸子. 第5章:看護と法律. 田中幸子編著. 看護学概論:看護追及へのアプローチ:NURSING TEXTBOOK SERIES. 第5版. 東京:医歯薬出版, 2022. p.94-113.
- 8) 深井喜代子. 序章:看護技術とは. 深井喜代子編. 新体系看護学全書:基礎看護学②:基礎看護技術Ⅰ. 第6版. 東京:メヂカルフレンド社, 2021. p.1-12.
- 9) 深井喜代子. 第2編:看護の共通基本技術 第1章:ヘルスアセスメント. 深井喜代子編. 新体系看護学全書:基礎看護学②:基礎看護技術Ⅰ. 第6版. 東京:メヂカルフレンド社, 2021. p.91-162.
- 10) 深井喜代子編:新体系看護学全書:基礎看護学③:基

- 礎看護技術Ⅱ. 第5版. 東京:メヂカルフレンド社, 2022.
- 11) 佐竹澄子. 第2編:薬物療法と看護 第1章:安全な与薬に必要な知識. 勝川史憲, 木村直史編著. 看護学入門2:栄養 薬理. 第7版. 東京:メヂカルフレンド社, 2021. p.246-53.
  - 12) 佐竹澄子. 第2編:薬物療法と看護 第2章:脳神経疾患 IV:看護のポイント. 勝川史憲, 木村直史編著. 看護学入門2:栄養 薬理. 第7版. 東京:メヂカルフレンド社, 2021. p.258-60.
  - 13) 佐竹澄子. 第2編:薬物療法と看護 付章:事例でみる有害作用への対応. 勝川史憲, 木村直史編著. 看護学入門2:栄養 薬理. 第7版. 東京:メヂカルフレンド社, 2021. p.314-8.
  - 14) 高塚綾子. 第2編:薬物療法と看護 第4章:膠原病・感染症 IV:看護のポイント. 勝川史憲, 木村直史編著. 看護学入門2:栄養 薬理. 第7版. 東京:メヂカルフレンド社, 2021. p.270-2.
  - 15) 高塚綾子. 第2編:薬物療法と看護 第6章:血液・造血器疾患 IV:看護のポイント. 勝川史憲, 木村直史編著. 看護学入門2:栄養 薬理. 第7版. 東京:メヂカルフレンド社, 2021. p.280-2.
  - 16) 高塚綾子. 第2編:薬物療法と看護 第10章:女性生殖器疾患 IV:看護のポイント. 勝川史憲, 木村直史編著. 看護学入門2:栄養 薬理. 第7版. 東京:メヂカルフレンド社, 2021. p.306-7.

## V. 研究費

- 1) 田中幸子. 看護の歴史の継承を促進するオーラルヒストリーのアーカイブ構築に関する基礎的研究. 科学研究費助成事業・基盤研究 (C). 2017~2021年度.
- 2) 深井喜代子. 触・圧刺激がもたらす鎮痛効果の探究ー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.
- 3) 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.

## VIII. その他

- 1) 田中幸子, 小野 桂, 川上裕子, 川原由佳里. 医療史におけるオーラル・ヒストリー研究に関する倫理的配慮の動向~看護歴史研究との比較から~. 第35回日本看護歴史学会学術集会. Web開催, 8月. [第35回日本看護歴史学会学術集会講演集 2021: 74-5]
- 2) 岸本香代, 肥後すみ子, 後藤あゆみ, 深井喜代子. (口頭)高齢者の暮らしで遭遇する不慮の事故の実態調査. 第47回日本看護研究学会学術集会. 8月, オンライン.
- 3) 青木紀子, 深井喜代子. (ポスター)国内における「床上排泄ケア」の概念分析. 第19回日本看護技術学会学術集会. 名古屋, 10月. (ハイブリッド開催)

## 成人看護学

教授：佐藤 正美	がん看護学
教授：中村 美鈴	クリティカルケア看護学, 救急看護学, 周手術期看護学
教授：永野みどり	看護サービスマネジメント, ストーマケア, 創傷(褥瘡)ケア
准教授：望月 留加	がん看護学
准教授：福田美和子	クリティカルケア看護学
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、成人期の発達課題と健康課題、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。その学びを看護行為として実践してみる学内演習の成人看護方法論、受け持ち患者への看護実践を行う臨地実習での教育を実践した。今年度は「成人看護方法論」の一部の技術演習のみ登校により行ったが、その他はLMS (Learning Management System) を活用したオンデマンド型の講義と、Zoomを用いた双方型オンライン授業が中心となった。臨地実習では一定期間は実習時間が制限されたこともあったが、ほとんどの実習で感染予防対策をとり臨地で実習を行うことができた。また、前年度にCOVID-19感染拡大のために、やむを得ず遠隔実習となった際に作成した遠隔実習教材は、実習の継続ができなくなった学生に対して学習を継続させるツールとして有効に活用できた。オンデマンド型授業やオンライン授業、またグループワークなど、前年度の取り組みを踏まえて改良しながら教育活動を続けた1年であった。

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ったり、予定を大幅に遅れたりなどあったが、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。成人看護学領域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」は前期の演習科目であり、対面授業を十分にできない中、様々な工夫が必要であった。前年度に作成した教材を活用し、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。また、双方型オンライン授業として動画教材を活用しながら、ブレイクアウトルームを用いてグループワークを進め、学生同士の意見交換を促進させる工夫をした。時間割上、登校できる限られた時間を有効に活用し、登校で技術演習を行った。学生は熱心に取り組み、実際の演習は一部しかできなかったが、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。個人ワークを基盤としてグループワークで学習を深める科目である。昨年同様に糖尿病による腎不全から血液透析が必要となったケースを用いた。よりリアリティのある患者像をイメージすることで、学生の対象理解は深まり看護計画を立案することを促進できると考え、模擬患者が演じるいくつかの場面を撮影し教材として活用した。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。登校による対面授業が増えてきた後期の授業であったため、可能な場合は登校として対面でのグループワークを行った。オンラインや対面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ことを繰り返したワークであった。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った。再度、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。しかし、動画教材を使用したことで、昨年度困難だった学習目標は到達できるよう改善できた。

臨地実習ではCOVID-19の影響を受けたが、ワクチン接種後に定期間をあけて、前期4年次生の臨地での「成人看護学実習Ⅱ」がスタートした。初めは数日学内実習でその後は臨地での半日実習であったが、徐々に半日実習から1日実習に戻っていった。学生により臨地での実習期間が異なる状況となったが、臨地での体験が少ない学生のために、前年度に作成した臨床看護師を含む他の医療職者による動画教材を活用して学びを保証した。

後期3年次生の「成人看護学実習Ⅰ-1」はすべて1日の臨地実習を行うことができた。ほぼ、従来

の実習をおこなうことができた。学生は、臨地で様々なことを感じ考え体験する実習の醍醐味を実感しながら、真摯に実習に向かっていった。しかし COVID-19 感染拡大の中、遠隔授業が多く友人との交流が少ないことは、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、そして人間関係の構築に影響した学生もいた。

後期3年次生の「成人看護学実習Ⅰ-2」も臨地での実習を行うことができた。しかし祝日が入る日程であったため、4施設で実習した学生を一堂に会することができず、各施設でのまとめで終わる実習であった。慈恵の4附属病院は病院が担う役割や機能が異なるため、各施設での学びを共有する場がなかったことは残念であった。

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実習のねらいを伝えるとともに、実習終了後は振り返りをして連携を深めた。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。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) 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、2020年度に引き続き研究を一時保留とした。今年度は、サポートプログラムにおいて使用する教材開発の期間とし、リフレクションを促進するファシリテートの要素抽出を洗練させ、プログラム実施の準備を行った。

#### 2) 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、開発したクリティカルケア看護における看護実践に対する困難の尺度をもとに、アセスメント指標作成の研究を継続中である。研究を進める中で、クリティカルケア領域の

看護実践へ COVID-19 がもたらした影響についても検討していく必要があると考え、今後データ収集を予定している。

### 3) 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。2021年度8月に特許出願した。

### 2. 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による支援モデルを作成することに取り組んだ。薬局薬剤師は看護師との連携を望んでいたが、病院の看護師との接点はなく連絡先もわからず連携・協同へ向けた現状と課題について整理した。

#### 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、影響要因の分析結果をふまえ、アセスメントツールの原案を作成した。

#### 3) 直腸がん肛門温存術後患者の排便障害へのケアに関する研究

直腸がん肛門温存術後患者への排便障害へのケアに関する研究は十分な蓄積がないため広く文献検索を行い、スコーピングレビューに取り組んでいる。臨床の看護師ならびに専門医を研究メンバーに加え、研究会議を重ねてきた。現在、排便障害による生活への影響を詳細にとらえる調査を計画中である。この低位前方切除術後症候群 (Low Anterior Resection Syndrome: LARS) といわれる術後排便障害について当該患者ならびに医療者へ広く伝える情報提供のサイト「直腸がん術後の排便障害 With LARS」を立ち上げた。

### 4. その他に関する研究

#### 1) 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の協力を



得て、収集した診療記録から持ち込み褥瘡を持つ患者データに基づき、(1)入院中に死亡する患者の特徴、(2)高齢者施設から転院している患者の特徴、(3)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および対策、(4)褥瘡保有して複数回入院する患者の特徴。について、について学会発表ならびに論文作成をした。

2)ヘルスリテラシーに着目した脊髄損傷者の褥瘡再発予防のための教育プログラムの開発

ヘルスリテラシーの向上により、褥瘡の再発を予防できるかを検討するため、まず全国の脊髄損傷者を対象にヘルスリテラシーの実態を調査・分析することを目的にフィールド調査を実施した。

### 〔点検・評価・改善〕

2021年度は、学生との対面授業そして臨地実習が段階的に可能となるが遠隔での授業も同時に行い、前年度の方法を振り返りながら新しい形の教育活動を行う1年であった。昨年度、遠隔授業や遠隔実習のために作成した教材があったため、それを活用しさらに工夫して今年度は進めることができた。全員で担当する「成人看護方法論」、「看護過程Ⅱ」については、前年度の学生からの意見を参考に検討を重ねて進めてきた。しかし、毎年度学生の学習経験は異なる。動画教材や独自に作成した教材など、様々な工夫により、遠隔授業や遠隔によるグループワーク、そして登校によるグループワークも一定の効果が得られていた。学生同士が互いに刺激を受け、能動的な姿勢で学びを深めていたと評価できる。しかし大勢の教員で関わることから、同じことを伝えていても表現が少し異なることで初学者には混乱を招くことは、継続して取り組む課題である。

実習教育においては、ようやく臨地での実習ができるように戻った。改めて臨地ではないと学べないこと学びやすいこと、また臨地でなくても学べることを再確認することができた。しかし、このことは個々の教員が感じて考えていることに留まっている。今後、それら感じ考えていることを共有し、学内講義や演習、そして実習の方法について、ハイブリッド型も含め、学習効果を高める方法について今一度振り返り検討するチャンスであると考え。

成人看護学での臨地実習は慈恵の4附属病院で行っている。4つの附属病院との連携や調整は比較的スムーズであった。しかし施設や病棟によっては、実習学生のレディネスや実習目標の理解が十分伝わっていない実習場所もあった。実習前に行う実習打ち合わせ、そして実習中のコミュニケーション、

また実習終了後の振り返りが重要であることを再確認した。今後も実習施設そして実習病棟との打ち合わせを丁寧に行い、実習中は実習指導者との良好なコミュニケーションをとりながら実習環境を整えることを継続する。

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。COVID-19感染拡大の影響から、予定通り研究計画を遂行することができなかった研究も多かった。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) Ogata Y, Sato K, Kodama Y, Morioka N, Taketomi K, Yonekura Y, Katsuyama K, Tanaka S, Nagano M, Ito YM, Kanda K, rest of the WENS-J project team. Work environment for hospital nurses in Japan: the relationships between nurses' perceptions of their work environment and nursing outcomes. *Nurs Open* 2021; 8(5): 2470-87.
- 2) Yamamoto-Kon A, Fukahori H, Ogata Y, Nagano M. Validity and reliability of Japanese version of the pressure ulcer knowledge assessment tool. *J Tissue Viability* 2021; 30(4): 566-70.
- 3) 佐藤正美. 低位前方切除術後早期の排便障害を軽減する看護介入プログラムの効果. *千葉看会誌* 2021; 27(1): 13-21.
- 4) コリー紀代, 小水内俊介, 金井 理, 井上創造, 近野 敦, 中村美鈴, 二宮伸治. 仮想生体反応の呈示・実施者の属性による気管吸引中の視線計測結果と作業負担感への影響. *人工呼吸* 2021; 38(2): 162-8.
- 5) 山勢善江, 山勢博彰, 明石恵子, 浅香えみ子, 木澤晃代, 劔持 功, 佐々木吉子, 佐藤憲明, 芝田里花, 菅原美樹, 中村美鈴, 箱崎恵理, 増山純二, 三上剛人, 藤原正恵, 森田孝子. 新型コロナウイルス感染症(COVID-19)に対する救急看護の実態と課題 日本救急看護学会による実態調査. *日救急看会誌* 2021; 23: 37-47.
- 6) 石原千晶, 石田和子, 細川舞, 京田亜由美, 望月留加, 藤本佳子, 神田清子: 末梢神経障害を伴うがん患者に対するチーム医療における多職種認識と行動. *Kitakanto Med J* 2021; 71(3): 177-86.
- 7) 室岡陽子, 武田利明. 間欠的空気注入式ミニシートの脊髄損傷者での使用経験. *褥瘡会誌* 2021; 23(4): 333-41.



## IV. 著書

- 1) 佐藤正美. 第三部：排泄リハビリテーション 排泄障害の治療・ケア C. 排便障害の治療・ケア 2. 排便ケアの方法 用指排便など. 後藤百万, 本間之夫, 前田耕太郎, 味村俊樹編. 排泄リハビリテーション：理論と臨床. 改訂第2版. 東京：中山書店, 2022. p.435-8.
- 2) 佐藤正美. 第1部：健康危機状況 2. 健康危機状況における看護方法の検討 3. 生活行動の変更への支援. 吉田澄恵, 鈴木純恵, 安酸史子編. 健康危機状況／セルフケアの再獲得：ナーシング・グラフィカ 成人看護学2. 第2版. 大阪：メディカ出版, 2022. p.98-109.
- 3) 中村美鈴訳. 第6部：わたしたちの理論的な未来. Meleis AI 著, 中木高夫, 北 素子, 谷津裕子監訳. セオレティカル・ナーシング：看護理論の開発と進歩. 原著第6版. 東京：看護の科学社, 2021. p.495-534.
- 4) 中村美鈴. 第1部：健康危機状況 3. 健康危機状況にある患者の看護 1. 病棟入院患者. 吉田澄恵, 鈴木純恵, 安酸史子編. 健康危機状況／セルフケアの再獲得：ナーシング・グラフィカ 成人看護学2. 第2版. 大阪：メディカ出版, 2022. p.134-43.
- 5) 中村美鈴. 第1編：看護概論 第5章：術後の患者・家族の看護 I. 患者・家族の看護. 寫田理佳, 明石恵子編著. 周術期看護：新体系看護学全書 経過別成人看護学2. 第2版. 東京：メヂカルフレンド社, 2021. p.142-51.
- 6) 中村美鈴. 第1編：看護概論 第7章：内視鏡下手術を受ける患者の看護. 寫田理佳, 明石恵子編著. 周術期看護：新体系看護学全書 経過別成人看護学2. 第2版. 東京：メヂカルフレンド社, 2021. p.223-30.
- 7) 永野みどり. 第5部：くらしを支える看護をさらに深める 第9章：医療的ケアが必要な人のくらしを支える技術 6. ストーマケア. 渡辺裕子監修, 中村順子, 本田彰子, 炭谷靖子, 山田雅子, 永田智子編. 家族看護を基盤とした地域・在宅看護論. 第5版. 東京：日本看護協会出版会, 2021. p.434-46.

## V. 研究費

- 1) 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. 科学研究費助成事業・基盤研究 (C). 2018～2021年度.
- 2) 佐藤正美. 対処困難な肛門温存術後の排便障害を抱える患者への看護ケアガイドラインの開発. 科学研究費助成事業・基盤研究 (B). 2021～2025年度.
- 3) 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的取組み. 科学研究費助成事業・挑戦的研究 (萌芽). 2018～2022年度.
- 4) 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.

- 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.
- 7) 中村美鈴. 中山間医療過疎地におけるルーラルナースの学習ニーズ. 日本ルーラルナーシング学会特別事業. 2019～2021年度.
- 8) 永野みどり. Characteristics of patients with pressure injuries found upon hospitalization who died during admission. 日本私立看護系大学協議会 2020年度国際学会発表助成. 2021年度.

## VI. 特許

- 1) 中村美鈴. 務台理恵子, 佐田尚宏, 古島幸江, 佐々木彩加. ドレナージセット, ドレーンバッグシステムおよび排液色. 指標特願 JN4333J. 2021年8月.

## VII. 賞

- 1) 上澤弘美, 中村美鈴. 令和3年度(2021年度)優秀論文賞. 日本クリティカルケア看護学会. 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. 2021年6月.

## VIII. その他

- 1) Colley N, Takizawa H, Komizunai S, Kanai S, Mani H, Konno A, Asaka T, Inoue S, Nakamura M, Ninomiya S. Motion analysis of tracheal suctioning on a manikin with simulated vital reactions. 11th ICN NP/APN (International Council of Nurses Nurse Practitioner/Advanced Practice Nurse) Network Conference. Virtual, Aug-Sept.
- 2) Sakaki Y, Nakamura N. (Oral) End-of-life care in the intensive care unit: a concept analysis. 16th World Federation of Critical Care Nurses (WFCCN) World Congress. Dubai, June. (Hybrid)
- 3) Sakaki K, Nakamura M. (Oral) Synergy of the relationship between nurse and patient: a concept analysis. 16th World Federation of Critical Care Nurses (WFCCN) World Congress. Dubai, June. (Hybrid)
- 4) Nagano M, Kobayashi M, Egawa A, Aiso M, Ninomiya T, Sakamoto M, Maruyama H, Sato M, Kubo Y, Nakamura M, Ito T. (Oral) Characteristics of patients with pressure injury on hospitalization found by hierarchical clustering and measures to be

- taken. The 9th Asia Pacific Enterostomal Therapy Nurse Association. Virtual, July.
- 5) 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. WUWHS 2022 (World Union of Wound Healing Society Hybrid-Congress). Abu Dhabi, Mar. (Hybrid)
  - 6) 湊見香織, 室岡陽子, 中村美鈴. (口頭) 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. 第17回日本クリティカルケア看護学会学術集会. WEB開催, 7月.
  - 7) 佐藤正美, 深井喜代子, 荒木しのぶ, 今泉郷子, 江川安紀子, 岡田みどり, 兼光洋子, 小林良子, 谷山 牧, 平松貴子, 廣川恵子, 福田美和子, 藤澤雄太, 松原康美, 三宅映子, 宮脇美保子, 牟田理恵子, 山本伊都子, 柳 朝子, 佐藤由美子, 原田雅義. (シンポジウム5: 看護ケア開発・標準化委員会企画 学会主導型看護ケアガイドライン策定の取組2021) 下部消化管術後患者の長期的排便障害のケアガイドライン構築のためのアセスメントガイドライン. 第41回日本看護科学学会学術集会. WEB開催, 12月.
  - 8) 酒井武志, 中村美鈴, 福田美和子. 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-急性・重症患者専門看護師に焦点を当てて. 第41回日本看護科学学会学術集会. WEB開催, 12月.
  - 9) 星野瑞穂, 福田美和子. 救急初療における心肺蘇生処置場面で看護師が抱くジレンマと看護実践-高齢者とその家族を取り巻く状況への対応に焦点を当てて. 第41回日本看護科学学会学術集会. WEB開催, 12月.
  - 10) 本田多美枝, 福田美和子, 高堂香菜子. 実践-省察-共同思考を中核とした支援プログラムに参加した看護管理者の省察的実践自己評価の変化. 第41回日本看護科学学会学術集会. WEB開催, 12月.

## 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  
 講師：藤原 聡子 老年看護学

### 教育・研究概要

#### I. 学部教育

老年看護学の学部教育は、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。COVID-19感染拡大状況下でも、全ての講義を対面型の授業で行った。

##### 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、高齢者疑似体験演習、大学周辺の地域に在住する高齢者との交流演習を感染予防策を講じながら対面で実施できた。2021年12月の福祉機器の見学は、感染予防につとめながら施設に訪問することができた。以上から、感染予防策を講じながら健康な高齢者の理解のための講義・演習・見学を対面で行うことができた。

##### 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。

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）を用いた演習は2年目であるが、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し、感じたことをグループ討議によって考えを共有し、更に深めることができた。

##### 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感染拡大下において、摂食嚥下リハビリテーション看護は遠隔で演習を行ったが、他の2つは感染予防策を行い対面での演習ができた。

##### 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人々の学習成果物に対して、個別にフィ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のある高齢患者1名を受け持ち、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。2021年10月から2022年2月までの実習で、臨地実習を前提に、学生の健康状態に応じて遠隔実習を併用して行った。

###### 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、および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ならびに実習施設の職員に Zoom 形式によるカンファレンスを実施した。

### 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。感染予防策を講じながら、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、医学科学生 2 名と、看護学科学生 2 名で実習を行った。医学科学生とも毎日、積極的に質問や意見を共有し、互いの役割や協働することの重要性を理解できた。

## II. 研究

1. 科学研究費助成事業による「コロナ禍後の認知症者と家族への継続的支援を担う潜在看護職の活用システムの創生」を開始した。研究計画書の一部修正、研究用ホームページの作成などを行った。

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向けて検討を行った。

3. 科学研究費助成事業による「地域のソーシャル・キャピタルの醸成と認知症予防に向けた地域づくりに関する研究」について、倫理委員会に申請し承認を得た。

### 「点検・評価・改善」

#### 1. 看護学教育に関して

今年度は、COVID-19 感染拡大の影響下でありながらも、感染予防策を講じてできる限り登校での対面授業を行うことができた。しなしながら、学生が感染した場合や、家族が濃厚接触となった場合には登校ができないため、学生の健康状態に応じて一

部遠隔授業や演習・実習を併用しながらの対応となった。このような対面の講義・演習・実習と遠隔での方法を併用するハイブリット型の教授方法は、教員人数に欠員のある領域にとっては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、目標に達成はできたと考える。次年度は、ハイブリット型の教授方法を生かしつつ、遠隔でも可能な講義と、対面での方法が必要な授業・演習・実習を併用することから、さらに内容を深め、演習方法の工夫をしていく必要がある。

#### 2. 研究について

領域内では、科学研究費助成事業による研究 4 件が、COVID-19 感染拡大の中で計画をしたが、なかなか予定どおりに研究を遂行することができなかつたことが見えた。今後も、感染は続くことが予想されることから、それぞれの研究責任者は、研究を遅延なく遂行するための工夫や努力を行う必要がある。

## 研究業績

### II. 総説

- 1) 梶井文子. 【非がん疾患のエンドオブライフ・ケア－ガイドラインを踏まえて－】認知症、老衰の人に対するエンドオブライフ・ケア. *Geriatr Med* 2021 ; 59(6) : 579-83.
- 2) 梶井文子. 【人生最期の食を支援する】エンド・オブ・ライフケアにおける栄養ケア・マネジメントと食支援. *日栄養士会誌* 2021 ; 64(10) : 525-5
- 3) 梶井文子. 【実践！在宅摂食嚥下リハビリテーション診療】在宅において食べ続けることの意義とは？ *MED REHABIL* 2021 ; 267 : 1-6.
- 4) 梶井文子. 【患者と家族が安心して暮らすためにウィズコロナ時代の認知症ケアを考える】新型コロナウイルス感染症による認知症ケアへの影響. *Nurs BUSINESS* 2021 ; 15(11) : 992-5.
- 5) Fujihara S, Miyaguni Y, Tsuji T, Kondo K. Community-level social participation and functional disability among older adults: a JAGES multilevel longitudinal study. *Arch Gerontol Geriatr* 2022 ; 100 : 104632. Epub 2022 Jan 24.

### IV. 著書

- 1) 梶井文子. 重要臨床課題 5 : EOL にある認知症・脳血管障害または老衰の人の意思決定に関する事項. 非がん疾患のエンドオブライフ・ケア (EOLC) に関するガイドライン作成研究班著, 日経メディカル編. 非がん疾患のエンド・オブ・ライフケア (EOLC) に関するガイドライン. 東京: 日経 BP, 2021. p.41-52.



- 2) 梶井文子. 重要臨床課題9：アドバンス・ケア・プランニング (ACP). 非がん疾患のエンドオブライフ・ケア (EOLC) に関するガイドライン作成研究班著, 日経メディカル編. 非がん疾患のエンド・オブ・ライフケア (EOLC) に関するガイドライン. 東京：日経BP, 2021. p.71-9.
- 3) 梶井文子. 第1章：高齢者の理解 B. 加齢による身体的側面の変化, C. 加齢による心理・社会的側面の変化, D. 高齢者と発達課題. 六角僚子著者代表. 新看護学13：老年看護. 第7版. 東京：医学書院, 2022. p.8-17.
- 4) 梶井文子. 第5章：高齢者の病態・疾患と看護. 六角僚子著者代表. 新看護学13：老年看護. 第7版. 東京：医学書院, 2022. p.111-39, 53-64.
- 5) 梶井文子. 第2章：口から食べる楽しみの支援の充実 9. 看取りのための栄養ケア・マネジメント. 杉山みち子編著. 栄養ケア・マネジメントの実装. 東京：日本ヘルスケアテクノ, 2022. p.60-1.

## V. 研究費

- 1) 梶井文子. コロナ禍後の認知症者と家族への継続的支援を担う潜在看護職の地域活用システムの創生. 科学研究費助成事業・基盤研究 (C). 2021～2023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.
- 4) 藤原聡子. 地域のソーシャル・キャピタルの醸成と認知症予防に向けた地域づくりに関する研究. 科学研究費助成事業・基盤研究 (C). 2021～2024年度.

## VIII. その他

- 1) 梶井文子. (専門職委員会企画) 本人の望む EOLC の実現のための専門的な知識と援助の実際. 日本エンドオブライフケア学会第4回学術集会. Web開催, 9月.
- 2) 野口泰司, 藤原聡子, 鄭 丞媛, 井手一茂, 斎藤 民, 近藤克則, 尾島俊之. (口頭) 高齢者・認知症にやさしいまち指標と健康・幸福の関連：JAGES 横断研究. 第32回日本疫学会学術総会. オンライン, 1月.
- 3) 藤原聡子, 宮國康弘, 近藤克則. 地域における社会参加割合と要介護認定との関連－日本老年学的評価研究による縦断研究－. 日本老年看護学会第26回学術集会. Web開催, 6月.

## 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「精神看護学概論」、「精神看護方法論Ⅰ」、「精神看護方法論Ⅱ」、「精神看護学実習」、「総合実習」が専門科目として設定されている。

「精神看護学概論」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、惨事ストレス、メンタルヘルスの保持とその方法等、精神保健を中心とした講義を行うとともに、授業後半では精神医療の歴史と人権擁護とともに関連法規について学修した。講義に加え防衛機制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災害看護についてもビデオで紹介した。2021年度は、COVID-19の影響によりeラーニングシステム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セルフケア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りえ方、支援の在り方についてクリティカルな視点で考察する能力を育てることをめざした。eラーニングシステムの活用を試み、学生が主体的に学習できるような仕掛けづくりに心がけ、授業外学習を活かしながら具体的な看護の展開方法について学修した。

「精神看護方法論Ⅱ」については、2021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、1～4クールについては精神科単科病院2病院において臨地実習を行った。6クール目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、学生が立案した看護計画のロールプレイ演習を実施した。これにより、通常の臨地実習を補完すべく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），2021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。2021年度は、2020年度の調査を基にプログラムのコンテンツ開発と研究フィールドの検討を行った。

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），2021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。2021年度は、「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としインタビュー調査を行った。本研究では、7人の被験者にインタビュー調査を実施し、3つの良いことを毎日実践した経験を明らかに

にした。調査の結果、被験者のネガティブな感情体験が減少し、情報処理のプロセスが活性化され、ポジティブな感情体験に基づいた自己理解が深まる有効性が示された。以上の結果より、毎日の3つの良いことは、人々のウェルビーイングの向上に寄与する可能性が示唆された。

3. 医療保護入院となった患者が入院時に望むこと：今後の医療体制についての再考(石川純子)

### 「点検・評価・改善」

#### 1. 教育

COVID-19の影響により、2021年度の教育は2020年度に引き続き、遠隔授業を余儀なくされた。eラーニングシステム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、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、臨地実習については半日という実習時間の短縮や遠隔実習となったため、患者との情緒的交流や発展の機会が得づらくなった一方で、時間的な制約の中で時間を有効に使いながら濃厚な実習の展開ができた。臨床側の協力も得られカンファレンスを、Zoomを用いて実施することができ、臨地での時間の制限はあったものの、アンケート結果から学生にとっては満足度の高い実習となった。完全遠隔になった実習では、事例のDVDを活用し、自身で立案した計画を学内のロールプレイ演習により看護介入の学習を深めることができた。

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。

### 研究業績

#### I. 原著論文

- 1) Yamashita M, Ito M. Experiences of people keeping a three good things daily. Journal of Practical and Professional Nursing 2021 ; 5(1) : 027.

#### 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, 小谷野康子, 金子真理子. 壮年期における新型コロナウイルス感染症の影響とセルフコンパッション, 心の健康の関連について. 第41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 2021 ; 41回 : 140]
- 2) 緑川 綾, 小谷野康子. リワークダイケア利用者へのマインドフルネスに基づくリカバリー支援プログラムの効果-実施可能性研究-. 第41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 2021 ; 41回 : 140]
- 3) 石川純子, 横溝 愛, 塩月玲奈, 西山晃好. 医療保護入院となった患者が入院時に望むこと-今後の医療体制についての再考. 第29回日本精神科救急学会学術総会. WEB開催, 9月. [日精救急会抄集 2021 ; 29回 : 154]

## 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

#### I. 教育

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、高度医療を受ける子どもと家族の看護、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。

#### II. 研究

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。

1. 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）の開発と検証—プログラム受講後の子どもの権利擁護実践状況—

本研究は、開発した、子どもに携わる看護師の権利擁護実践を高める為に「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）」（以下、プログラム）受講後の子どもの権利擁護実践状況を追跡調査結果の報告である。受講した看護師5名を対象に、プログラム受講直前・3ヶ月後・6ヶ月後に、尺度測定とインタビューを行った。尺度分析は、Friedmanの検定と単純集計、インタビュー内容は記述的内容分析を行った。結果、Friedmanの検定では、受講直前・3ヶ月後・6ヶ月後に有意差は見られなかった。「子どもの権利擁護実践能力尺度」1)全く当てはまらない、2)当てはまらない、3)どちらともいえない、4)当てはまる、5)非常に当てはまる)の5段階の単純集計(平均値)では、「子どもへの説明と意思を確認する力」の項目は、直前(3.5)、3ヶ月後(3.6)、6ヶ月後(3.9)と上昇した。一方『子

どもの権利を擁護していない医療スタッフとの調整する力』の項目は、直前(3.6)、3ヶ月後(3.7)、6ヶ月後(3.4)と3ヶ月で上昇したものの6か月後は低下した。『子どもと家族を理解し支援する力』の項目は、直前(4.3)、3ヶ月後(3.6)、6ヶ月後(3.5)と低下した。インタビューでは、受講直後は【子どものことを考え診療・看護をしたい】、【他職種で子どもの権利擁護について考える機会を大切にしたい】であった。3ヶ月・6ヶ月後は【子どもに合わせて説明し意思を確認している】、【子ども・家族と話す機会を持っている】、【カンファレンスを提案している】一方で、【医師保育士と子どもについて話す時間と場がない】、【子ども主体に考えないスタッフに何も言えない】、【子どもと家族に関わることを業務とみなされない】というジレンマを強めていた。看護師は、プログラム受講後、学んだことを基に、子どもの権利擁護を実践していた。しかし、一人で行えることは実施できても、子どもの支援についてカンファレンスを持つことや家族支援は、スタッフ間の同じ認識や協力が必要であり、尺度を低下させる結果につながっていたと考えられる。他職種と共に学べるプログラムを全国に広めていく必要性が示唆された。

2. 「子どもに携わる看護師の子どもの権利擁護実践尺度（改訂版）の開発」（信頼性・妥当性の検証）

本研究は、本研究は、「子どもに携わる看護師の子どもの権利擁護実践能力尺度」の改訂を目的とし、先行尺度に修正・追加した全39の質問項目について、全国から無作為抽出した小児専門病院・大学病院・小児病棟を有する総合病院・小児専門クリニックから子どもに携わる看護師経験3年以上の看護師1,000名を対象に協力を求め、818名に無記名自記式質問紙調査票で調査を実施した。337人(41%)から回答があり、最終的に有効回答294人(36%)を分析の対象とした。項目分析、因子分析の結果、【家族への支援】、【子どもへの支援】、【子どもへの説明と意思の確認】、【医療スタッフとの調整】の4因子24項目が抽出された。Cronbach's  $\alpha$  係数は .91, .88, .87, .83 であり、尺度全体 .946、累積寄与率 59.36 であった。基準関連妥当性は、大出の既存尺度と4因子との相関がみられ、内容妥当性が示された。全国調査を経て、妥当性と信頼性を確保し、実用性のある尺度を作成することができた。投稿準備中である。



### 3. 小児がん経験者の入院前から復学後における地元の友達との繋がり：友達との繋がりを維持する要因

小児がん経験者の入院前から復学後の成長発達過程における地元の友達との繋がりを維持する要因を明らかにすることを目的に、13名を対象に質的記述的研究を行い、24サブカテゴリー、9カテゴリーが生成された。入院中、経験者は「前籍校の担任を介したクラスメイトとの交流」があり、「一時退院や外泊中の前籍校への登校」の機会により繋がりが維持されていた。復学後は「欠席に対するクラスメイトの理解」や、「クラスメイトによる復学時のお祝い」により帰属感を感じていた。入院中に「仲の良い友達との交流」が続いたことや、復学後に「入院前からの親しい友達を介した交流」が生じたことなど、仲の良い友達を支えに新たな友達関係を形成していた。「自己の本質を見てくれた親友の存在」があり、普通に接してくれる「病気を知る友達との変わらない関係性」が関係性を発展させる要因であると示唆された。

### 4. 小児がん経験者の入院中から復学後における学習上の困難の実態

本研究は、小児がん経験者の復学後の身体・心理社会的晩期合併症に関連する困難の実態、および学校生活上の配慮事項と支援方法を明らかにすることを目的とした。小児がんの入院治療後に復学を経験した小児がん経験者を対象に、アンケート調査を実施した。分析対象は16名で、診断病名は血液腫瘍と固形腫瘍が各8名(50.0%)で、全例が化学療法を受けていた。復学時の学年は、小学校高学年が7名(43.8%)、中学校が5名(31.3%)、高校が4名(25.0%)であった。復学後、13名(81.3%)が学習の遅れを感じ、教科では全体的が7名(43.8%)、社会、国語、英語の順であった。また、学習の難しさを感じた小児がん経験者は10名(62.5%)おり、時期は、7名(43.8%)が復学後1年未満、3名(18.8%)が復学後1～2年の時期であった。内容は、「成績の低下」、「集中力・体力の低下」、「覚えることの難しさ」、「教員の声が聞こえない」、「黒板の文字が読みづらい」等で、困難な状況を相談した相手は6名(37.5%)が親、教員に相談した小児がん経験者は1名(6.3%)であった。誰にも相談ができなかった小児がん経験者が5名(33.3%)おり、6名(37.5%)は学習上の困難が解決していなかった。教科学習に関する困難が復学後2年までに生じる傾向に対し、体育に関する困難は長期間持続する傾向が示された。本研究では、タイムリーに本人から教員へ相談でき

ないことが、解決が図られない要因であることが示唆された。

### 5. 小児がん経験者とその家族における復学の経験

本研究の目的は、小児がん経験者の復学に際し、どのような対象にどのような情報を提供するのか、またその対象にその内容を提供した理由を、小児がん経験者の保護者の視点から明らかにすることである。小児がんの入院治療後に復学を経験した小児がん経験者を対象に、アンケート調査を実施した。保護者16名のデータを分析した。小児がん経験者の保護者は平均52歳、母親が13名であった。小児がん経験者について、急性リンパ性白血病の診断が最も多く(6名)、診断時年齢が平均13歳、治療終了後平均6年が経過し、復学時の学校は中学校が最も多かった(10名)。学習の遅れについて、全体的な科目で学習の遅れがあったと回答した保護者が最も多く(9名)、続いて社会(3名)、国語(2名)、算数・数学(2名)、理科(2名)であり、学習の遅れがなかったと回答した保護者は1名であった。学習の遅れがあった保護者のうち、教員のみに伝えた者が12名、教員と同級生に伝えた者が1名、教員とその他(家庭教師・フリースクール等)に伝えた者が2名であった。授業や体育での困難や配慮について、保護者は教員以外の者に情報提供を行わない傾向を示し、教員との関係性が情報提供を行う上での基盤となっていた。今後、教員・同級生等の様々な対象に対する保護者の情報提供を円滑に行えるツールの必要性が示唆された。

### 「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。VRなどICTを活用した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, 足立カヨ子, 斉藤淑子, 高橋陽子, 谷川弘治. 小児がん経験者の入院前から復学後における地元の友達との繋がり 友達との繋がりを維持する要因. 育療 2021 ; 68 : 1-9.

### IV. 著書

- 1) 前田尚子, 鈴木茂伸, 永吉美智枝, 藤 浩. III. 疾患別ガイド 16. 網膜芽細胞腫. JCCG 長期フォローアップ委員会長期フォローアップガイドライン作成ワーキンググループ編, 前田尚子責任編集. 小児がん治療後の長期フォローアップガイド. 東京: クリニコ出版, 2021. p.236-43.
- 2) 永吉美智枝, 上別府圭子. IV. 心理社会的ガイド 6. 小児がん経験者の心理. JCCG 長期フォローアップ委員会長期フォローアップガイドライン作成ワーキンググループ編, 前田尚子責任編集. 小児がん治療後の長期フォローアップガイド. 東京: クリニコ出版, 2021. p.292-8.
- 3) 永吉美智枝. Part 2 第2章: 医療との連携・協働の意義と実際. 全国病弱教育研究会編. 病気の子どもの教育入門. 改訂増補版. 京都: クリエイツかもがわ, 2021. p.171-9.

### 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能力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). 2018~2021 年度.
- 2) 高橋 衣. 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 (中級編) の開発. 科学研究費助成事業・基盤研究 (C). 2021~2023 年度.
- 3) 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). 2017~2021 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. (ポスター) 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) の開発と検証ープログラム受講後の子どもの権利擁護実践状況ー. 第 68 回日本小児保健協会学術集会. WEB 開催. 6 月. [小児保健研 80(講演集): 190]
- 2) 永吉美智枝, 早川 晶, 前田美穂, 副島堯史, 吉備智史. (口頭) 小児がん経験者の入院中から復学後における学習上の困難の実態. 日本育療学会第 25 回学術集会. オンライン開催. 10 月. [日本育療学会第 25 回学術集会抄録集 2021 : 2]

- 3) 副島堯史, 吉備智史, 永吉美智枝, 前田美穂, 早川晶. (口頭) 小児がん経験者とその家族における復学の経験ー保護者による学校への情報提供の観点からー. 日本育療学会第 25 回学術集会. オンライン開催. 10 月. [日本育療学会第 25 回学術集会抄録集 2021 : 3]

## 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2020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・演習，登校によるグループワークで教授した。「周産期看護方法論Ⅱ」は，産褥期における対象の身体的・心理的・社会的変化と生活への適応および新生児期の生理的特徴について学び，母子を中心とした家族への援助を学ぶことを科目のねらいとし，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。科目は登校・eラーニングによるオンデマンド講義，個人ワーク，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の影響を受けながらも感染対策を講じ，通常の実習を行ったが，実習施設内で感染者が出たことにより途中eラーニングによるオンライン実習を行ったグループもあった。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3つである。

#### 1. 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。

#### 2. 国際・学際横断的連携による虐待に移行させない子育て支援モデルの構築

本研究は国際・学際横断的連携により，しつけと虐待の線引きの困難さ，複雑さ及び文化間，社会間での差異を念頭におきつつ，3つの研究で構成される。2021年度は日本と英国での倫理審査の申請および許可，日本と英国でのインタビュー調査を行った。現在はインタビュー調査を進めつつ，得られたデータを分析している最中である。

#### 3. 2000年以降の日本看護科学会誌原著論文における質的研究の計量書誌学的検討

医中誌Webに掲載された2000年以降の日本看護科学会誌の93件の質的研究掲載論文を計量書誌学的に俯瞰した。

### 「点検・評価・改善」

COVID-19 感染対策を講じながら、授業内容に応じて登校・e-ラーニングを組み合わせて授業を実施したが、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。感染拡大や実習施設の状況により、オンライン講義やオンライン実習へスムーズに切り替えることができ、学修効果に大きな影響はなかった。しかし、「周産期看護方法論Ⅰ」では登校による演習ができなかったため、実習前に行う技術演習を強化し、自信をもって臨地実習に臨めるよう学生を支援する必要があると考える。今後も感染状況を見極めながら、効果的な教育となる授業形態を選択し、授業・演習を行っていく。研究については、国内外に向けた公表に取組むことが課題である。

業・基盤研究 (C)、2021～2024 年度。

### Ⅷ. その他

- 1) 細坂泰子. 2000 年以降の日本看護科学会誌原著論文における質的研究の計量書誌学的検討. 第 41 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 2021 ; 41 回 : 150]

### 研究業績

#### I. 原著論文

- 1) 濱田真由美. 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. 日看研会誌 2022 ; 44(5) : 749-61.
- 2) 細坂泰子, 茅島江子. 幼児を養育する母親および父親のしつけセルフトラージ尺度の開発のための検討. 母性衛生 2021 ; 62(2) : 381-9.

#### Ⅳ. 著書

- 1) 濱田真由美. 第 3 部：産褥期の看護 第 3 章：産褥期の気づく力を高めるアセスメント. 茅島江子, 村井文江, 細坂泰子編. 母性看護：看護判断のための気づきとアセスメント. 東京：中央法規出版, 2022. p.203-40.
- 2) 濱田真由美. 第 3 部：産褥期の看護 第 5 章：産褥期の異常を早期発見するためのアセスメント. 茅島江子, 村井文江, 細坂泰子編. 母性看護：看護判断のための気づきとアセスメント. 東京：中央法規出版, 2022. p.253-73.
- 3) 茅島江子, 村井文江, 細坂泰子編. 母性看護：看護判断のための気づきとアセスメント. 東京：中央法規出版, 2022.

#### V. 研究費

- 1) 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. 科学研究費助成事業・若手研究. 2018～2021 年度.
- 2) 濱田真由美. 日本における父親役割獲得に関する質的研究の統合. 東京慈恵会医科大学看護学科研究費. 2021 年度.
- 3) 細坂泰子. 国際・学際横断的連携による虐待に移行させない子育て支援モデルの構築. 科学研究費助成事



## 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  
 講師：白谷 佳恵 地域看護学

### 教育・研究概要

#### I. 教育

##### 1. 講義・演習

2012年度入学生から保健師教育が選択制となったことにより、地域看護学では主として1、2年次までの全学生を対象とした科目、3年次から保健師教育課程履修者を対象とした選択科目を加えたカリキュラムを展開している。地域における看護職の活動の場が拡大する中、1、2年次では地域の人々の健康を支援する制度や看護活動について幅広く学習している。また、3年次の公衆衛生看護活動論及び公衆衛生看護管理論においては近隣自治会の協力を得て、地域のキーパーソンへのインタビューや高齢者宅への家庭訪問、地区診断等を演習に組み込むことで効果的な実習につなげる準備教育としている。

##### 2. 実習

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、2021年度は外来実習は臨地で、外部施設実習においても実習施設との調整の下、臨地（一部遠隔）で実習を実施した。

4年次に実施している公衆衛生看護学実習においては、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、2021年度は、通常どおりの実習を展開した。実習関係者と事前の打ち合わせや実習終了後の振り返りを丁寧に行うことにより実習地との連携を強化して実習指導にあたっている。

#### II. 研究

以下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旨とし、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実施し、支援モデルを構築した。この結果から明らかになった課題を踏まえ、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構築を目的に研究を推進している。

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。2021年度は対象地区の住民に対し、前年度に実施した健康や生活、災害への備え、住民同士の助け合い意識に関する調査結果をフィードバックした。

3. 結核及びCOPD等肺病予防をめざした地域における卒煙プログラム開発を研究目標に、2021年度は、PRECEDE-PROCEED Model (Green, 2005) を活用した習慣的喫煙者における卒煙にむけたグループプログラムの開発に関する文献検討、喫煙の習慣化に至る経験及び卒煙に向けたニーズの明確化のための習慣的喫煙者及び卒煙者への半構造化面接による質的記述的研究を進め、各々学会発表した。

#### 「点検・評価・改善」

教育に関しては、COVID-19の感染拡大による影響を受けながらも、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については関係者の協力の下で実践的な教育を行い、実習指導者からも一定の評価を得た。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良好な評価を得ている。

各研究については、調査データを整理して学会や論文等でその成果を発表するとともに調査対象者へのフィードバックを行った。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) 清水由美子, 熊谷たまき, 杉澤秀博, 篠田俊雄, 宍戸寛治, 馬上和久, 透析施設の災害対策の推進要因

先進事例の分析. 保健医療科 2021 ; 70(5) : 569-78.

## 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). 2017~2021 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) 白谷佳恵. COPD 及び結核等肺病予防をめざした地域卒煙グループプログラムの開発及び検証. 科学研究費助成事業・若手研究. 2019~2022 年度.
- 4) 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.

## VI. 賞

- 1) 細木千穂, 白谷佳恵, 田高悦子, 伊藤絵梨子, 有本 梓. 2020 年度日本地域看護学会奨励論文賞. 日本地域看護学会. 中山間農村地域のひとり暮らし男性高齢者と地域との関係性における経験の意味. 2021 年 8 月.

## VII. その他

- 1) 嶋澤順子, 上野まり, 大澤真奈美, 清水由美子. 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内容. 日本地域看護学会第 24 回学術集会. Web 開催. 8 月.
- 2) 嶋津多恵子, 白谷佳恵. 保健活動の現場を変える EBPH エビデンスの探し方と活用の仕方 (第 4 回) 活用事例 妊婦の喫煙防止対策 両親学級で, たばこの害についての講話は効果的? 保健師ジャーナル 2021 ; 77(4) : 342-5.
- 3) 白谷佳恵, 有本 梓. 習慣的喫煙者の卒煙にむけたグループプログラムの開発 - PRECEDE-PROCEED Model を活用した文献検討 -. 日本地域看護学会第 24 回学術集会. Web 開催. 8 月.

## 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。研究活動については2021年度、各教員の関心テーマに沿った研究を進めた。

#### I. 急性期病院における認知症高齢者ケースの退院支援プロセス構築の研究

近年、認知症を有する高齢者が他の疾患の治療を目的として急性期病院に入院する機会が増えているが、その退院支援は困難ケースに挙げられる。認知症特有の困難性に対応した退院支援モデルを開発するため、急性期病院の退院支援部門の看護師が関わる認知症高齢者の退院支援プロセスを明らかにすることを目的として、複数ケーススタディ法を用いた研究に取り組んでいる。

#### II. 在宅で幼児期の医療的ケア児を育てる母親の Mastery

在宅で生活する医療的ケア児は増加しており、医療的ケア児を育てる母親は医療的ケア児、家族員や自身のことに応じて生活を調整しており、日常生活の中で様々な困難を経験している。そのため、在宅で幼児期の医療的ケア児を育てる母親が困難な状況を乗り越え、新たな力をつけながら在宅で医療的ケア児を家族の生活の中で子育てを行っていくことが望まれる。本研究では Mastery の概念を用いて、在宅で医療的ケア児を育てる母親が経験する困難な状況、母親の Mastery、これらに影響する要因について在宅で幼児期の医療的ケア児を育てる母親に対する調査を行い、明らかにする研究に取り組んでいる。

#### III. 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」

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

#### II. 総説

- 1) 児玉久仁子. エンド・オブ・ライフを支える家族ケア (第13回) (最終回) 家族ケアのニーズ把握と支援のポイント 日常のケアに家族支援を取り入れる熟練看護師の視点から. エンドオブライフケア 2021; 5(2): 79-84.
- 2) 児玉久仁子. 日常の医療の中いかに家族療法を取り入れていくか 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 病院における家族看護の実践 家族支援専門看護師の立場から. 家族療研 2021; 38(2): 178-9.

#### IV. 著書

- 1) Meleis AI 著, 中木高夫, 北 素子, 谷津裕子監訳. セオレティカル・ナーシング: 看護理論の開発と進歩. 原著第6版. 東京: 看護の科学社, 2021.
- 2) 北 素子. 第V章: 事例で学ぶ家族看護過程の実際 9. 認知症高齢者を介護する家族の看護: 家族内ニーズの競合調整と生活リズムの安定化を促す. 山崎あけみ, 原 礼子編. 家族看護学: 臨床場面と事例から考える. 改訂第3版. 東京: 南江堂, 2022. p.226-38.
- 3) 北 素子. 第6章: 統合的中範囲理論 ニード論理論編. 黒田裕子監修. 看護診断のためのよくわかる中範囲理論. 第3版. 東京: 学研メディカル秀潤社, 2021. p.476-87.
- 4) 児玉久仁子. 看護実践マネジメント 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. 第4版. 東京: メヂカルフレンド社, 2021. p.84-7.
- 5) 児玉久仁子. 看護実践マネジメント 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. 第4版. 東京:メヂカルフレンド社, 2021. p.93-4.

#### Ⅷ. その他

- 1) 見玉久仁子. (看護セッション) 終末期ケアの専門家から学ぶ 家族にとっての離床の意味～患者との身体的触れ合いは言葉を超える～. 日本離床学会第11回全国研修会・学術大会. インターネットオンライン開催. 6月. [早期離床 2021:7:9]
- 2) 見玉久仁子. (基調講演) 患者が家族に自分のがんを伝えること・伝えないことを支える. 第10回日本がん相談研究会. WEB開催. 3月.
- 3) 見玉久仁子. CancerX 家族:患者と家族 自分の心を大切にする. CancerX World Cancer Week 2022. オンライン, 2月.



## 健康科学疾病治療学

教授：内田 満 疾病・治療学，形成外科学  
教授：大橋 十也 疾病・治療学，小児科学

### 教育・研究概要

#### I. 教育

疾病・治療学は臨床医学の全てを包括するきわめて広い領域にわたる学問であり，その教育は看護学の実践のために必須である。附属病院で診療部門を担当する内科系・外科系の講座だけでなく，母子医療センターを担当する産科学，小児科学などの講座，中央診療部門を担当する麻酔科学，放射線医学，臨床検査医学などの講座の教員も授業を担当する。

疾病・治療学は3つの分野に分かれる。「疾病・治療学Ⅰ」は主として内科系の診療科が担当するが，感染制御科，画像診断部，中央検査部などの医師も協力する。「疾病・治療学Ⅱ」の講義は1年生の後期に行われた。「疾病・治療学Ⅲ」は主として外科系の診療科が担当するが，救急部，放射線治療部，麻酔部，リハビリテーション科などの医師も協力する。「疾病・治療学Ⅳ」は小児科，産科，精神神経科が担当するが，さらに高齢者に特有の疾患を扱う呼吸器内科，脳神経内科，循環器内科，血管外科，整形外科などの医師が講義を行った。「疾病・治療学Ⅱ・Ⅲ」の講義は2年生の前期に行われた。

DP8「国際的視野の獲得」を涵養する科目は「国際医療論」，「国際看護実践Ⅰ・Ⅱ」，総合実習・国外実習コースなどがあり，これらは国際交流委員会およびDP8モニタリングチームのメンバーが分担して行っているが，統括は健康科学領域が行った。2021年度は2020年度に続いて，COVID-19のために実際に学生を海外に派遣することはできなかった。その代替として作成された国内プログラムは2020年度のものからさらに充実した内容となり，学生からの評価も高かった。

#### II. 研究

1. 看護学科特別研究費による研究として，「看護学科における国際看護教育の評価と展望」が2020年度に引き続いて行われ，国際交流委員会およびDP8モニタリングチームとして協力した。研究は2022年3月末で当初の研究計画通り完了した。看護学科教育研究報告会（2022年3月18日）で発表した。

2. 看護学科学生研究として「日本人ファブリー病における意識調査」を行い，日本人ファブリー病患者のCOVID-19並びにワクチンへの不安度，在宅医療への希望などの実態を明らかにし，日本ライソゾーム病研究会で発表した。

#### 「点検・評価・改善」

教育に関して，疾病・治療学の講義は「疾病・治療学Ⅰ・Ⅱ・Ⅲ」の合計45回の講義が，ほぼ毎回異なる医師により行われた。講義担当者には看護師が知識として必要とする内容を教示するように，毎年事前をお願いしているが，担当者によっては内容が難解すぎる場合があった。また教授すべき内容が甚大であり，学生参加型で講義を行うことは容易でなかった。毎年学生による授業評価を参考にして，講義担当者へのフィードバックにより改善を試みている。2021年度は2020年度に続いて講義はほとんど全て遠隔（eラーニング上のオンデマンド形式）で行われた。2020年度の学生による授業評価の内容から，2021年度では各講義資料のeラーニング掲載時期を延長し，また課題の内容の変更を行った。

#### 研究業績

##### I. 原著論文

- 1) Takada N, Sugano H, Shirai Y, Saito N, Hamura R, Tani ai T, Uwagawa T, Yanaga K, Ikegami T, Ohashi T, Eto K. Nafamostat mesilate, a nuclear factor kappa B inhibitor, enhances the antitumor action of radiotherapy on gallbladder cancer cells. *PLoS One* 2021; 16(9): e0257019.
- 2) Tani ai T, Shirai Y, Shimada Y, Hamura R, Yanaga-ki M, Takada N, Horiuchi T, Haruki K, Furukawa K, Uwagawa T, Tsuboi K, Okamoto Y, Shimada S, Tanaka S, Ohashi T, Ikegami T. Inhibition of acid ceramidase elicits mitochondrial dysfunction and oxidative stress in pancreatic cancer cells. *Cancer Sci* 2021; 112(11): 4570-9.
- 3) Hamura R, Shirai Y, Shimada Y, Saito N, Tani ai T, Horiuchi T, Takada N, Kanegae Y, Ikegami T, Ohashi T, Yanaga K. Suppression of lysosomal acid alpha-glucosidase impacts the modulation of transcription factor EB translocation in pancreatic cancer. *Cancer Sci* 2021; 112(6): 2335-48.

##### II. 総説

- 1) 大橋十也. 【腎疾患治療薬 update】(第2章)慢性腎臓病・透析合併症 脂質代謝異常 (Fabry病) 酵素補充療法 (アガルシダーゼ $\alpha$ および $\beta$ ). 腎と透析

2021 : 91 (増刊) : 425-9.

- 2) 大橋十也. 【今知っておきたいゲノム医療と遺伝子治療-基礎から臨床まで】 遺伝子導入法. 小児内科  
2022 : 54 (2) : 269-37.

# 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を支援・推進する業務を担当している。図書館、図書館国領分館、標本館、写真室、史料室、メディカルライティングオフィス（旧「医学英語研究室」）、国際交流センターから構成される。

## 図書館

### 1. 年間統計

#### 1) 蔵書冊数

総計：261,412 冊

図書：109,465 冊（和 74,494 冊，洋 34,971 冊）

雑誌：151,947 冊（和 64,661 冊，洋 87,286 冊）

#### 2) 受入雑誌数

585 種（和 516 種，洋 69 種）

#### 3) 電子ジャーナル提供数

9,877 種（和 1,600 種，洋 8,277 種）

#### 4) 所蔵視聴覚資料数

ビデオ・DVD：923 セット

#### 5) 館外貸出冊数

4,685 冊

#### 6) 他学との文献相互貸借数

貸出 882 件，借受 1,167 件

### 2. 概要

#### 1) 図書・雑誌，視聴覚資料，データベースの購入・利用契約

本学の教育、研究のために必要とされる図書・雑誌，視聴覚資料，データベースを，新刊情報，各種書評，本学基本洋図書・コア雑誌一覧（図書館委員会作成），学内からの推薦に基づいて，図書館委員会にて選定し，購入・利用契約をした。雑誌とデータベースの 2022 年契約は，現状の利用内容の継続を基本方針とし，雑誌については，プリント版から電子ジャーナルへの全面的な切り替え等により，継続契約に伴う値上りに対処した。

利用可能な資料を確認できるようにするために，

図書館のウェブサイト上に，所蔵資料の検索メニュー，講義用参考書・診療ガイドライン等の特定資料の検索メニュー，図書，雑誌（購読誌・オープンアクセス誌），関連資料の一括検索のメニュー，雑誌タイトルへのリンク一覧を掲載している。

#### 2) 図書館，図書館資料の利用の支援

新型コロナウイルス感染症拡大への対策として，前年度から開館時間を短縮していたが，感染状況と利用者からの要望を考慮して，2021 年 10 月から，通常開館時間とした。

医学科・看護学科の情報検索演習は e-ラーニングにより実施，学内向けデータベース講習会は中止したが，利用に関する個別の問合せには密を避けて対応した。

#### 3) 雑誌・年報の編集・発行

『Jikeikai Medical Journal』第 67 巻 1-4 号（2020）～第 68 巻 3 号（2021），『東京慈恵会医科大学雑誌』第 135 巻 1-6 号（2020）～第 136 巻 5 号（2021）を編集・発行した。年報類は発行内容が変更となり，『Research Activities』は，数年に 1 回の発行とし，図表を交え本学の研究活動を簡潔に紹介する形式に変更（発行は 2022 年度の予定），『東京慈恵会医科大学教育・研究年報 2020 年（第 40 号）』は，研究業績の項目種類と掲載件数を増やしたほか，プリント版を中止して PDF 版のみの発行に変更，2022 年 1 月に発行した。

#### 4) 学術リポジトリへの運用

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。2021 年度の学術リポジトリへの新規登録件数は 203 件（登録データ合計 6,173 件），閲覧は 71,345 件であった。なお，本学教員学術論文の登録はなかった。

#### 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（志賀 剛教授（臨床薬理学講座），吉村道博教授（内科学講座），岡崎真雄教

授(学術情報センター医学英語研究室), アラン・M. ハウク教授(国領校英語研究室))。本講習会は, 大学院の「医学研究概論」の授業を兼ねているため, 学事課により, e-ラーニングにて開催された。

6) 剽窃・盗用チェックシステム Turnitin Feedback Studio の利用

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。

### 「点検・評価・改善」

各業務を通して, 図書, 雑誌等の学術資料の収集, 適切な学術情報への案内, 学習の場の提供, 学内で発行された研究成果の発信に努めた。

図書購入に関して, 図書館委員会の見解として, 利用頻度が低い図書, 電子版での提供が適切と思われる図書があるため, 購入図書選定基準の見直しが必要であるとの指摘があり, 検討してゆく。

利用案内に関しては, 非来館利用への対応として, e-ラーニングやウェブに掲載する資料の作成, 館内ビデオ案内の編集の経験を少しずつ積んできたので, 更なる充実を図る。

図書館内のレイアウトに関しては, 閲覧机やビデオ・DVD 視聴ブースについて, 暫定的な配置を中止して, 密を避ける固定的な配置に変更してゆく。

## 図書館国領分館

分館長 三崎 和志

図書館国領分館は, 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・研修医を主な利用対象者とする。

### 1. 年間統計

#### 1) 蔵書冊数

総計: 92,719 冊

図書: 78,021 冊 (和 67,593 冊, 洋 10,428 冊)

雑誌: 14,698 冊 (和 10,656 冊, 洋 4,042 冊)

#### 2) 受入雑誌数

190 種 (和 153 種, 洋 37 種)

#### 3) 館外貸出冊数

2,447 冊 (視聴覚資料含む)

### 2. 概要

図書・雑誌, 視聴覚資料は, 国領分館運営委員会の確認のもとで, 選定, 購入を進めた。学生の自習のために 2020 年度に新規に購入した日本語電子書

籍約 140 点の利用を継続し, 更に 60 点を追加購入した。また, 遠隔授業用教材として 2020 年度に導入した化学書データベース(日本化学会編)と医学・看護学映像教材の契約も継続し, 非来館利用の充実にも努めた。

来館利用に関して, 新型コロナウイルス感染症拡大への対策として前年度から開館時間を短縮していたが, 2021 年 10 月から通常開館時間とした。

教育支援として, 看護学科の情報検索演習と第三看護専門学校のガイダンスを担当したほか, 図書館資料, データベース利用に関する学生からの問合せには随時対応した。

### 「点検・評価・改善」

新型コロナウイルス感染症拡大への対策の一環として, 電子書籍, 遠隔授業用教材の導入等, 非来館学習環境の整備を進めた。非来館用の資料は, 国領分館運営委員会, 担当教員との協議により選定しており, 授業に関連した内容となっている。電子書籍が学習に効果があるとの感想が聞かれる一方, 電子書籍を利用していない学生もいるため, 電子書籍のアクセス方法や使用方法の周知と利用促進を図りたい。

教育支援として, 図書館資料のほか, ワードやエクセルの利用サポートの要望も出されているため, 感染対応を考慮しながら取り組む予定である。

## 標本館

### 1. 年間統計

#### 1) 所蔵点数

マクロ標本: 1,343 点

顕微鏡標本: 2,549 点

#### 2) 見学者数

56 名 (学内 26 名, 学外 30 名)

### 2. 概要

標本館の活動については, 標本館委員会(委員長: 橋本尚詞教授)にて報告・審議がなされた。

#### 1) 展示標本に関すること

標本館における学習環境の充実を図るため, 汚損標本の補修, 液浸標本ケース及び保存液の交換, 標本解説の作成を進めた。標本解説には, 標本館委員, 関連教員の指示に従って, 病変部を観察する際の注意点を記載し, 標本をケースに入れる際の向きにも配慮した。



## 2) 総合展示に関すること

2022年1月25日～2月12日に、5名の退任教授からの展示発表を、e-ラーニング上にて行った。発表者は立花利公教授（総合医科学研究センター・基盤研究施設）、橋本尚詞教授（解剖学講座）、和田高士教授（大学直属）、岩本武夫教授（総合医科学研究センター・基盤研究施設）、芦田ルリ教授（学術情報センター・国際交流センター）であり、閲覧者数は平均142名であった。

従来、「総合展示」という行事名の下、ポスター展示で開催していたが、2021年度は「総合展示：退任教授によるオンライン特別発表」に名称を変更し、行事内容を明確にした。

### 「点検・評価・改善」

今年度も新型コロナウイルス感染症の流行を受け、開館時間や閲覧者数に制限を設けたため、見学者数は56名に止まった。

標本の整備、解説作成により、標本館の利用環境が改善されているので、学生の自習での活用を促進したい。

標本館を利用した学習が減少している現状を鑑み、今後の標本館の在り方について、標本館委員会、関連委員会にて議論していく必要がある。

## 写真室

### 1. 年間統計

撮影・スライド作成：144件（2,103枚）  
ビデオ編集機の利用：114件（838時間）  
カラープリント作成（ポスター作成含む）：93件（1,442枚）

### 2. 概要

学生・教職員のプレゼンテーション資料や論文原稿の作成支援として、静止画・動画の撮影、画像データのデジタル編集、カラープリント作成、ビデオ編集を担当した。

新型コロナウイルス感染症拡大に伴う学会中止が少しずつ緩和されていることが影響して、カラープリント作成件数は前年度（57件）と比較して増加している。一方、各種研究会、セミナーのリモート開催の増加に伴い、ビデオメッセージ、YouTube配信動画、e-ラーニング教材の作成のための撮影が増加した。e-ラーニング教材では、ナレーションの内容が画像と一致して理解しやすい撮影となる方法の習得に努めた。

### 「点検・評価・改善」

プレゼンテーション資料作成の撮影からプリント、編集までの過程を、写真室で一貫して処理することにより、情報漏洩の防止、コスト削減、時間短縮、焼き増しや画像修正への柔軟な対応を可能とした。写真室の業務を学内に周知するために、広報の促進のほか、「写真室」という名称が現業務内容を示す表現であるかの確認も課題である。

## 史料室

### 1. 年間統計

見学・資料閲覧：1件（学内0件、学外1件）  
資料提供・貸出：39件（学内25件、学外14件）  
調査：24件（学内15件、学外9件）

### 2. 概要

本学の歴史に関する資料の収集、各種問合せへの回答を担当した。

展示ケース内のカビ発生（2019年9月）への対応として、2021年7～10月に展示ケース内にカビ対策空調システムの設置工事、2021年11～12月に展示室内のカビ菌浮遊調査、清掃を実施した後、2021年12月下旬に学祖遺品18点を展示ケースに入れ直した。今後は、展示ケース内の湿度計測、カビ菌浮遊検査を定期的に行い、カビの再付着を防ぐ。

新型コロナウイルス感染症拡大への対応もあり、展示ケース工事期間を含む2021年7月～2022年1月は、史料室を閉室して、見学・資料閲覧は原則として中止した。

### 「点検・評価・改善」

閉室期間も、資料提供や各種調査の依頼があったことは、本学の歴史に関する情報が、内外の教育、研究活動において常に求められていることを示している。

本学の史料を、将来的に、デジタルデータで保管し、ネットワークにて公開していく構想も出されているため、史料室デジタルアーカイブ構築のために必要となる事項を確認する。

## メディカルライティングオフィス (旧「医学英語研究室」)

教授：岡崎 真雄

### 1. 概要

学内における論文作成支援体制を強化することを目的として、医学英語研究室がメディカルライティングオフィスに改組された(2021年9月30日付)。

論文作成の相談のほか、英語によるプレゼンテーション法の指導、学内発行英文誌である『Jikeikai Medical Journal』と『Research Activities』の英文校閲を、Medical Editingを専門とする米国人教員により担当した。

#### 「点検・評価・改善」

「メディカルライティングオフィス」への改組により、大学として論文作成支援に対処していることが、内外からより認識されるようになった。

## 国際交流センター

センター長 芦田 ルリ

### 1. 海外からの選択実習生の受入れ

2021年度は、新型コロナウイルス感染症拡大の影響により海外医科大学からの選択実習生の受入れはなく、毎週月曜日の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。

### 2. 海外選択実習生

応募者を面接して審議した結果、以下の通り教授会議にて2021~2022年度実習生として推薦した。

- 1) King's College London GKT School of Medical Education : 2名
- 2) University of Leeds : 1名
- 3) Ludwig-Maximilians-Universität München : 2名
- 4) National Taiwan University : 4名
- 5) University of California, Los Angeles : 3名
- 6) Stanford University : 2名
- 7) National University of Singapore : 3名
- 8) The University of Queensland : 2名
- 9) Mayo Clinic College of Medicine and Science : 2名

10) Medical University of Vienna : 3名

11) Seoul National University : 1名

12) The University of Hong Kong : 1名

また、2022~2023年度 University of Hawaii 海外選択実習生として医学科4年生の志願者1名を選考した。

ただし、新型コロナウイルス感染症拡大の影響により2021年度中の海外臨床実習は実施されなかった。

### 3. 医学科学生の英語医療面接実習の実施

医学科学生を対象にした外国人模擬患者による英語医療面接実習を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  
2021年9月25日(5年生17名参加)  
※講義・練習:2021年9月11日  
2021年10月23日(5年生16名参加)
- 2) 海外臨床実習へ向けての英語医療面接と臨床推論実習 - 第2回セッション  
2021年11月27日(5年生16名参加)  
※講義・練習:2021年11月6日  
2021年12月11日(5年生11名参加)

### 4. 看護学科学生の英語医療面接実習の実施

「国際看護実践I」受講者を中心に外国人模擬患者との英語実習を行った。(2022年3月1日(2年生7名参加))

### 5. Mayo Clinic オンライン講義の開催

Mayo Clinic の Dr. James. S. Newman と Dr. John G. Park によるオンライン講義「Pneumonia: From Diagnosis to Management」を2021年8月18日に開催した(参加者26名)。

### 6. 「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12月15日にオンライン形式でIELTS セミナー(参加者28名)と、TOEFL iBT テストスキルアップセミナー(参加者21名)を、それぞれ開催した。

### 7. 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・後期 計4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。今回より対象にオンライン発表の参加費も含めることに変更した。

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)

前年度までに選考され、留学中の2名の支給手続きを行ったほか、2022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。

### 「点検・評価・改善」

#### 1. 海外選択実習生

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および海外への派遣はなかった。受入・派遣の再開に向け協定校との連絡を密にするとともに、受入再開に備えた感染対策等の環境整備を進める。

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

海外で選択実習に選考された学生には、英語医療面接実習の実施のほか、Mayo ClinicのDr. James S. NewmanとDr. John G. Parkによるオンライン講義をオンライン形式で行っていただいた。受入・派遣の再開に向け、より効果的なセミナー等を検討、実施していく。

#### 3. 奨学金、助成金の支給

新型コロナウイルス感染症拡大でオンラインでの

発表が増えたため、国際交流センター運営委員会での決定によりオンライン発表についても参加費のみ支給対象と変更された。国際交流の再開に向け、より効果的な支給を検討、実施していく。

学術情報センター

### I. 原著論文

- 1) 亀岡淳一, 芦田ルリ, 柿坂庸介, 野中 泉, 中村 豊, 大野 勲. Writingと医療面接に力点を置いた東北医科薬科大学の医学英語教育 対面授業と遠隔授業の違いを含めて. J Med Eng Educ 2021; 20(3): 69-79.
- 2) Ashida R, Otaki J. Survey of Japanese medical schools on involvement of English-speaking simulated patients to improve students' patient communication skills. Teach Learn Med 2022; 34(1): 13-20.

### V. 研究費

- 1) 芦田ルリ. 人類学的視野の涵養を目指した外国人患者の事例にもとづくFD・教育手法の開発. 科学研究費助成事業・基盤研究(C). 2020~2022年度.

### VIII. その他

- 1) 林美穂子, 芦田ルリ. コロナ禍の医学英語におけるHybrid授業形態導入の有用性と更なる可能性 学生へのアンケート調査を基に. 第53回日本医学教育学会大会. 完全オンライン開催. 7月. [医教育 2021; 52(Suppl.): 146]
- 2) 亀岡淳一, 芦田ルリ, 中村 豊, 大野 勲. 医学英語教育における4領域別の対面授業と遠隔授業の違い. 第24回日本医学英語教育学会学術集会. Web開催. 7月. [J Med Eng Educ 2021; 20(2): 36]

# 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

2022年3月末現在登録者は160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1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2022年1月号に挟み込み発行した。

- ・乳腺・甲状腺疾患の診断と治療 田部井功(乳腺・内分泌外科)
- ・救急室で亡くなった症例を通して内分泌疾患を考える 山城健二(糖尿病・代謝・内分泌内科)
- ・睡眠薬との上手な付き合い方 山寺 亘(精神神経科)
- ・三叉神経痛 渡邊健太郎(脳神経外科)
- ・バイオフィルムの基礎研究と応用展開 杉本真也(細菌学講座)
- ・消化器内視鏡領域におけるAI技術の活用 樺俊介(内視鏡部)

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。2022年4月で315号となっている。



# 教育センター

センター長 中村 真理子

教授：中村真理子 医学教育学  
 教授：石橋 由朗 医学教育学  
 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月に教育センターと名称を改め、その中に医学教育研究室、看護教育研究室、卒業教育支援室、教育開発室が置かれて教育センターとして本格的な活動が開始された。現在、教育センター内には、医師キャリアサポート部門（部門長：中村真理子）、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：中村真理子）、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）の6部門が配置されて活動している。福島 統が2007年4月から教育センター長を務めてきたが、定年に伴い、2021年4月からは中村真理子が教育センター長に就任した。

### 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」、「地域子育て支援体験実習」のユニット責任者、石橋教授は「基本的臨床技能実習」、「医師国家試験ガイダンス」のユニット責任者、草刈教授は「症候学演習」、「臨床医学演習」のユニット責任者、岡崎准教授は「在宅ケア実習」、「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、中村教授、石橋教授、草刈教授、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。

今年度は文部科学省GP事業「ウィズコロナ時代の新たな医療に対応できる医療人材養成事業」のメニュー1とメニュー2に採択され、オンライン診療に向けてのDXを活用した新たなプログラム開発、3Dプリンタをも利用した新たなシミュレーション教育の開発の2事業を、教育センター教員を中心に推進していくこととなった。

学内委員会活動として、中村教授、石橋教授、草刈教授、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の委員長、草刈教授は基礎医科学Ⅱ総合試験委員会、症候病態演習委員会の委員長を務めた。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。そのほか、中村教授と草刈教授は大学内部質保証推進委員会に参画し、医学科使命策定委員会では教育センター教員の多くが委員を務めた。

看護キャリアサポート部門では学内のSD活動を精力的に推進していることに加え、令和2年度文部科学省「感染症医療人材養成事業」の継いで、卒前卒後の医学生・看護学生及び医療従事者を対象としたシミュレーション教育の設計に参加した。高橋部門長は、昭和大学看護キャリア開発・研究センター、山形県看護協会、華学園栄養専門学校で講義を担当した。挟間主事は、日本救急看護認定看護師会、CRESCIUSリサーチセンター主催のセミナーにおいて発表、参画をした。また挟間主事は、看護学科、大学院看護学専攻博士前期課程、慈恵看護専門学校において講義を担当したほか、葛飾医療センターおよび柏病院と地域訪問看護ステーション等との連携や学習のためのMoodle活用支援にも携わった。

### II. 教育IR

教育IR部門は、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

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、シミュレーション教育施設の事業計画と予算執行を司り、必要な備品整備、教育環境整備を行い、適切な運営が行われるように努めた。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、イントラ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 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、石橋教授は試験問題作成 FD、クリニカルクラークシップ指導医養成 FD、4 年次 OSCE 評価者トレーニング、診療参加型臨床実習後客観的臨床能力試験 (Post-CC OSCE) 評価者トレーニングに参加した。岡崎准教授はクリニカルクラークシップ指導医養成 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を務め、技術認定試験 (Step 1: 5 回, Step 2: 4 回) を実施した。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

奈良副部門長と挟間主事は学内含む地域看護師を対象に「認定看護管理者教育課程ファーストレベル」を対面で実施した。挟間主事は、附属 4 病院看護師を対象に「エデュケーションナース研修」、「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」の開催支援を行った。また、急変対応シミュレーシ

ン教育の勉強会の開催、4 病院で実施可能な BLS のモデルコースの作成も行った。

### Ⅶ. 学外活動・社会的貢献

日本医学教育評価機構 (JACME) では、中村教授は企画・運営部会部会員として機構の運営に関わるとともに、財務委員会委員長をはじめ、評価委員会、研修委員会、調査・解析委員会、評価基準 Ver3.0 検討 WG の委員を務めたほか、兵庫医科大学の主査、北海道大学の評価員を務めた。

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北里大学、杏林大学、神戸大学に派遣された。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浜松医科大学、横浜市立大学、東京大学に派遣された。岡崎准教授は 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 の視察委員として埼玉医科大学、東邦大学、順天堂大学、慶應義塾大学へ派遣された。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。

中村教授は、岐阜大学医学部客員教授 (国立大学法人東海国立大学機構非常勤講師)、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、日本医学教育学会医学教育モデル・コア・カリキュラム調査研究チームを務めた。石橋教授は卒後臨床研修評価機構のサーベイヤーとして川崎協同病院の訪問調査に派遣された。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、医学哲学・倫理学教育 WG 委員を務めた。高橋部門長は、日本看護協会専門看護師制度委員会委員、公益財団法人佐々木研究所評議員、公益社団法人日本医療機能評価機構調査員を務めた。挟間主事は、東京 2020 オリンピック・パラリンピック観客用メディカルスタッフ、CATO 臨床実習前 OSCE 動画作成支援を行った。

### Ⅷ. 学外での FD・SD 活動

・国立大学法人東海国立大学機構

- ・防衛医科大学
- ・日本リハビリテーション専門学校

### 〔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) 卒業後生涯学習支援、3) 看護キャリアサポート業務、4) シミュレーション教育施設運営管理、5) e-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。2022 年度受審予定の医学教育分野別評価、2023 年度受審予定の機関別認証評価に向けて、内部質保証をより一層推進する必要がある、その活動に教育センターは主導的な立場で参加することとなる。

COVID-19 の拡大によって ICT 整備が急速に進みつつある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る、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。COVID-19 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が、新たな教育プログラムの構築に向けて、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、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、日本看護協会など様々な場面で教育センター教員が

活躍している。そうした活動の中で他大学の教員との交流も盛んに行われている。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

### I. 原著論文

- 1) 西城卓也, 岡崎史子, 大戸敬之, 舩越 拓, 三好智子, 吉田 暁, 芳野 純, 廣内大輔. 【医学・医療者教育学を学ぶ我が国のプログラム】医療者教育学を学ぶプログラムをデザインする. 医教育 2021 ; 52(6) : 497-502.
- 2) 櫻井結華, 岡崎史子, 小島博己. 診療参加型臨床実習における耳鼻咽喉科の役割の検討. 耳鼻展望 2021 ; 64(5) : 278-85.
- 3) 三好智子, 大戸敬之, 岡崎史子, 舩越 拓, 吉田 暁, 芳野 純, 今福輪太郎, 川上ちひろ, 早川佳穂, 西城卓也. 効果的なフィードバックの伝達および省察・行動変容を促すコーチングをブレンドした面談モデル : R2C2 モデルの紹介と日本語版. 医教育 2022 ; 53(1) : 77-82.

### II. 総説

- 1) 鈴木英明. 食に関する子どもの窒息事故 嚥下の発達と誤嚥・窒息. 小児保健研 2021 ; 80(3) : 344-7.

### V. 研究費

- 1) 中村真理子. ウィズコロナ時代の新たな医療に対応できる医療人材養成事業・メニュー 1 : 遠隔授業等に関する教育設備の導入. 文部科学省. 2021 年度.
- 2) 石橋由朗. ウィズコロナ時代の新たな医療に対応できる医療人材養成事業・メニュー 2A : 実習等に資するシミュレータ等の DX 設備整備. 文部科学省. 2021 年度.

### VIII. その他

- 1) 中村真理子. Step 6 : 認証評価. 医療者教育学スターキット (MEDC). 2021 年 12 月 2 日. <https://lms.medc.gifu-u.ac.jp/enrol/index.php?id=35>
- 2) 恒川幸司, 中村真理子, 岡田聡志, 浅田義和, 菟田孝行, 椎橋実智男. (プレカンファレンス企画 ワークショップ 3) 第 3 回医療系 IR 友の会ミーティング〜次なる一歩へ向かって. 第 53 回日本医学教育学会. 完全オンライン開催. 7 月.
- 3) 小貫友暉, 中村真理子. (ポスター) 性差別などに気づくことで生じる不満への対処法の男女間差異 - 混合研究法により女性医師差別の根本要因を探索する -. 第 138 回成医会総会. 東京, 10 月.

- 4) 中村真理子. (WS-5: 第1回医療系IR友の会実践会～卒後データの取得の実践と課題) 継続的な卒業生アンケートの実施と課題. 第81回医学教育セミナーとワークショップ. オンライン, 1月.
- 5) 竹尾 真, 草刈洋一郎, 暮地本宙己, ヌールカティージャモフドジーン, 南沢 享. (ポスター) 一過性の心筋長過伸展はPKA活性化を介して弛緩速度を増大させる. 第138回成医会総会. 東京, 10月.
- 6) 竹尾 真, 草刈洋一郎, 西岡成知, Mohd Zin Nur Khatijah, 暮地本宙己, 南沢 享. (ポスター) 5分間の過伸展後も心筋の発生張力は保持され, 弛緩時間は短縮する. 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.
- 7) Mohd Zin Nur Khatijah, 暮地本宙己, 西岡成知, Xiong Ping Yu, 馬場俊輔, 井上天宏, 草刈洋一郎, 南沢 享. (口頭) ラット肺動脈絞扼モデルの右室心筋におけるミトコンドリアの微細構造変化. 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) 岡崎史子, 石橋由朗. 効果的な臨床研修医のフィードバック, コーチング-R2C2を用いて-. 第53回日本医学教育学会. 完全オンライン開催, 7月.
- 9) 櫻井結華, 岡崎史子, 阿久津泰伴, 大村和弘, 小島博己. COVID-19下での耳鼻咽喉科の遠隔臨床実習の試み. 第53回日本医学教育学会. 完全オンライン開催, 7月.
- 10) 岡崎史子. SDGsを見据えた医療者教育. 第5回東京慈恵会医科大学臨床倫理セミナー. オンライン, 3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：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

モニタリング3課題，その他3課題であった。結果として，採択された公的研究費申請（AMED）は3課題，採択された論文は7報（うち1報は掲載誌の優秀論文賞を受賞）であった。

## 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，実施支援部門，教育部門，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，2021年4月から2022年3月までの相談は81課題（新規の支援申込みは57課題）であった。2014年度以降の年度別支援課題数推移を図1に示す。

## I. 研究支援

新規支援申込みの相談内容の内訳は，研究計画の立案27課題，プロトコル作成及び統計解析方法16課題，解析方法の相談28課題，公的研究費申請書作成相談7課題，モニタリング3課題，その他6課題であった。支援継続課題については，研究計画の立案6課題，プロトコル作成・変更及び統計解析方法9課題，解析方法の相談12課題，解析実施5課題，論文作成10課題，論文査読対応3課題，

## II. 共同研究実績

当センターの性質上，様々な臨床研究に参加している。内視鏡医学講座とはAMED研究費申請段階から共同で関わり，多施設共同の無作為化比較試験（RCT）である内視鏡診断支援AIプログラムの精度検証試験の試験実施計画書を作成した。データマネジメントは大阪大学に委託した。当センターで，解析プログラムを作成し，RCTに組み込まれた全被験者のデータ固定が終了後，計画した全部の解析を実施した。投稿論文は2021年に採択された。その他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，内視鏡医学講座と前述の研究の後続となる共同研究（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），遺伝子治療研究部との共同研究などを行っている。

## III. 教育・研修

当センターは，学内の臨床研究に関するリテラシーを向上させるために2014年より薬物治療学研究部と協力して「臨床試験セミナー」を開催していたが，2019年4月以降は当センターが「臨床試験セミナー」を開催している。しかし，昨年度から新型コロナウイルス感染症の拡大によりセミナーを開催できていない。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，大学院講義は講義内容を録画し，e-ラーニング



図1 臨床研究支援センター設置後の支援課題数

形式での受講とした。受講希望の教職員には同じ内容をeラーニングで公開した。受講希望者は68名(うち職員12名)であった。

#### IV. 事務局業務

2021年に指針の適用範囲を拡大し「人を対象とする生命科学・医学研究に関する倫理指針」と改正された。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が設置されたことを受け、当センター内に新たに臨床研究審査委員会事務局が設置され、更に、臨床研究法に則って研究を実施するための支援の一貫として研究計画書、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て当センターのホームページに掲載している。なお、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、病院長からの指示を受け当センター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。

大学の倫理委員会は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、同時に倫理委員会事務局は学事課から当センター内に設置された。なお、2020年度から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が、倫理委員会事務局、認定臨床研究審査委員会事務局等は当センターに設置されていることから、事務局の運営自体はこれまで通りとなっている。事務局の専門性を高めるために当初は事務局機能の一部を数年間外部委託したが、現在では外部委託は終了し本学職員のみで運営されている。また、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。

#### V. 治験センターとの連携業務

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が臨床研究のCRC業務に関与し易い体制が構築された。

#### VI. 体制整備

##### 1. モニタリング

当センターの支援内容を充実していく体制整備として、まず、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を進め、2021年度からパイロット的に数件の臨床研究のモニタリング業務の実施を開始している。

##### 2. データマネジメント (DM)

DM業務をセンター内で支援できるように、メビックス社と業務教育支援契約を結び、DMに関するスタッフの教育・研修に着手した。

##### 3. 疾患レジストリー

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。

#### 「点検・評価・改善」

1. 2021年度の臨床研究支援相談は81課題あり、本学の臨床研究のレベル向上に寄与した。引き続きモニタリングやDMなど支援内容を充実していく必要がある。

2. 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6月30日から施行されたことから、特に、2020年度から体制構築に着手したモニタリング業務の実践、また、データの信頼性確保に関する基盤整備が急務であった。過年度2020年度からのモニタリング支援(3課題)は、モニタリング計画書の作成指導等が中心であったが、本年度からのモニタリング支援は、それに加えてモニタリング実施支援(3課題)も行うことができた。DM業務に関しては、体制整備の一環として本年度メビックス社と契約し、スタッフの教育・研修に着手した。支援内容の範囲は拡張されつつあるが、まだ充分とは言えない。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。

3. 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、2021年度は、昨年と同様の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68名であり（昨年度は28名）、受講者数はかなり増加した。2021年12月にAlluserメールで第1回目の受講者募集を行い41名（うち職員11名）の応募があった。第2回目の募集を2022年3月に行ったことにより、更に27名の応募があった。昨年度のAlluserメールによる募集は、2020年12月に1度のみであったので、期間を少しあけて2度目の募集を行ったことは有効であったと考えられる。「臨床試験セミナー」は今年度の開催はできなかったが、オンライン形式で、次年度から再開可能と考えられる。

4. 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る。2021年度途中からUniversity Research Administrator (URA)の講座訪問説明会に同行し、当センターの機能等について説明する機会を得た。当センターについて講座主任教授の認知度は向上したと思われる。URAと共同して働きかけを行う事は、有効な研究支援につながると考えられた。今後も、更に積極的な働きかけが必要と思われる。

5. 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。

6. 臨床研究の支援組織は大学組織としての「臨床研究支援センター」と附属病院組織としての「治験センター」の両者が存在する。将来的には両センターを1つの組織として設けることが望ましい。当面、両センターの運営は一体化して行っている。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Kamba S, Tamai N, Saitoh I, Matsui H, Horiuchi H, Kobayashi M, Sakamoto T, Ego M, Fukuda A, Tonouchi A, Shimahara Y, Nishikawa M, Nishino H, Saito Y, Sumiyama K. Reducing adenoma miss rate of colonoscopy assisted by artificial intelligence: a multi-center randomized controlled trial. *J Gastroenterol* 2021; 56(8): 746-57.
- 2) Nagasaki E, Kudo R, Tamura M, Hayashi K,

Uwagawa T, Kijima Y, Nogi H, Takeyama H, Suzuki M, Nishikawa M, Yano S, Kobayashi T. Long-term outcomes of oligometastatic breast cancer patients treated with curative intent: an updated report. *Breast Cancer* 2021; 28(5): 1051-61.

- 3) Goda K, Takeuchi M, Ishihara R, Fujisaki J, Takahashi A, Takaki Y, Hirasawa D, Momma K, Amano Y, Yagi K, Furuhashi H, Hashimoto S, Kanesaka T, Shimizu T, Ono Y, Yamagata T, Fujiwara J, Azumi T, Watanabe G, Ohkura Y, Nishikawa M, Oyama T. Diagnostic utility of a novel magnifying endoscopic classification system for superficial Barrett's esophagus-related neoplasms: a nationwide multicenter study. *Esophagus* 2021; 18(4): 713-23.
- 4) Matsui H, Kamba S, Horiuchi H, Takahashi S, Nishikawa M, Fukuda A, Tonouchi A, Kutsuna N, Shimahara Y, Tamai N, Sumiyama K. Detection accuracy and latency of colorectal lesions with computer-aided detection system based on low-bias evaluation. *Diagnostics (Basel)* 2021; 11(10): 1922.
- 5) Arai H, Seki Y, Okawa S, Shimizu E, Takahashi S, Ishikawa S, Korte KJ, Schmidt NB. False safety behavior elimination therapy for social anxiety disorder in Japanese: a pilot, single-arm uncontrolled study. *Jpn Psychol Res* 2021 May 24. [Epub ahead of print]

### VIII. その他

- 1) Nishikawa M, Koike K, Hirano K, Kawamura T. New application of competing risks model in IgA nephropathy to explore the severity-dependent urinary remission. *ISCB 2021 (The 42nd Annual Conference of the International Society for Clinical Biostatistics)*. Online, July.
- 2) 永崎栄次郎, 田村美宝, 林 和美, 宇和川匡, 木嶋良和, 野木裕子, 武山 浩, 西川正子, 矢野真吾. (ポスター) 治癒を目指した治療を行った少数転移乳癌の長期予後. 第138回成医会総会. 東京, 10月.

# 総合医科学研究センター

センター長 岡野ジェイムス洋尚

## 遺伝子治療研究部

教授：小林 博司 先天代謝異常，遺伝子治療  
講師：嶋田 洋太 先天代謝異常，遺伝子治療  
講師：樋口 孝 先天代謝異常，遺伝子治療

### 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数グループで各研究テーマに沿って指導した。

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がAMED・難治性疾患実用化研究事業ステップ0最終年度が2020年に終了した。レンチウイルスベクターを用いた遺伝子導入によりマウスでの有意な効果が確認され、特許も申請。2021年後半よりAMED・再生実用化研究事業に採択され、非臨床試験への準備が開始されている。各自の研究はMPSⅡ, GM1ガングリオシドーシス, ムコリピドーシス, クラッペ病, 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. 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

MPSⅡはライソゾーム酵素 iduronate-2-sulfatase (IDS) の欠損により全身にグリコサミノグリカンが蓄積し発症する疾患である。MPSⅡのHSCを標的とした遺伝子治療法の実用化研究では、タカラバイオ株式会社に外注しMPSⅡの欠損酵素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。

#### 1. MPSⅡマウスの行動解析(樋口 孝)

MPSⅡへのex vivo 遺伝子治療の有効性を評価した。IDS 遺伝子搭載LVをマウス造血幹細胞に感染させ別のMPSⅡマウスに骨髄移植した。遺伝子治

療したマウスの脳機能を評価する目的で、「恐怖条件付け記憶実験」を行った。恐怖条件付けトレーニング24時間後に文脈記憶の評価を行うと、未治療MPSⅡマウスは記憶レベルが低下していることがわかった。一方遺伝子治療MPSⅡマウスは正常B6マウスと同レベルの記憶を有していた。トレーニング48時間後に警告音記憶の評価を行うと、未治療MPSⅡマウスは記憶レベルが低下していたが、遺伝子治療MPSⅡマウスは正常B6マウスと同程度の記憶レベルを示した。以上のことからMPSⅡマウスへのex vivo 遺伝子治療はMPSⅡマウスの記憶力の維持に有効であると考えられる。

#### 2. 臍帯血臨床試験(樋口 孝)

臍帯血単核球画分を入手して細胞調整器に投入しCD34<sup>+</sup>造血幹細胞を得た。ついでCD34<sup>+</sup>細胞にIDS 遺伝子搭載LVを感染させて、LVの感染ゲノムコピー数、IDS酵素活性などを調べた。今後LV感染濃度と培養時間の検討を行う予定である。

### II. ムコリピドーシスⅡ型(I cell病)ならびにMPSⅡに対する新規遺伝子治療法の開発(嶋田洋太)

I cell病は、N-アセチルグルコサミン-1-リン酸転移酵素(GNPTAB)遺伝子の欠損により生じる常染色体劣性遺伝病である。現在のところ、I cell病に対する根治療法は存在せず、有効な治療法の開発が望まれている。当研究部では、今年度よりI cell病に対する造血幹細胞遺伝子治療法開発を目標に、GNPTAB搭載レンチウイルスベクターの開発に着手した。また、患者と同様の変異を有するモデルマウスの飼育を開始し、繁殖・遺伝子診断系の構築を行った。MPSⅡに対しては、トランスフェリンに対する抗体を融合させることで中枢神経移行性を付与したIDSをアデノ随伴ウイルス(adeno-associated virus: AAV)ベクターに搭載し、新たなin vivo 遺伝子治療法の開発に取り組んだ。モデルマウスの肝臓に前述AAVベクターを用いて改変型IDSを発現させ、中枢神経への治療効果の検証を進めている。



### III. クラッペ病の遺伝子治療 (樋口 孝)

クラッペ病はライソゾーム酵素 GALC の欠損により糖脂質ガラクトシルスフィンゴシン (サイコシン) が蓄積し、主に中枢神経系の症状を呈する疾患。遺伝子治療法開発準備としてオスのクラッペ病モデルマウス (ヘテロ接合体) を入手し、メスマウスと交配してクラッペ病マウス (ホモ接合体) を作出した。ホモ接合体のクラッペ病マウスは生後まもなくから低成長で、寿命は生後1ヶ月程度であった。

### IV. GM1 ガングリオシドーシスの遺伝子治療

ライソゾーム病の1つである GM1 ガングリオシドーシスは、 $\beta$  ガラクトシダーゼ ( $\beta$ gal) を発現する遺伝子の変異により、基質が神経細胞、骨細胞に蓄積し中枢神経症状、骨症状を呈する。現在有効な治療法はなく、乳児型では発症から数年で死亡する。

#### 1. ヒト型受容体介在性トランスサイトosisを利用した AAV による遺伝子治療法の開発 (松島小貴)

我々は脳血管内皮細胞に発現しているトランスフェリン受容体 (TfR) に対する抗体と  $\beta$ gal を融合し、中枢神経障害への遺伝子治療薬の開発を見据えた研究を行っている。遺伝子導入方法としては AAV ベクターを用い、GM1 ガングリオシドーシスの疾患モデルマウスにおける治療効果の検討を行う。TfR 融合  $\beta$ gal を発現する AAV を導入したマウスの脳において、 $\beta$ gal のみを導入した群と比べ基質の蓄積が減少し、導入量によっては正常マウスと同程度まで減少し、劇的な治療効果が認められた。しかし、AAV を高力価でマウスに導入すると、高発現した TfR 融合酵素により HGB が低下し、脾臓が肥大する貧血様症状が確認された。そのため、今後は HGB を経時的に測定することで治療効果が期待されかつ副作用の出ない投与量を設定し、脳、末梢組織における蓄積物質の変化、および行動学的解析を行うことで治療の評価を行っていく。

#### 2. レンチウイルスを用いた ex vivo 遺伝子治療 (角皆季樹)

造血幹細胞を標的とした遺伝子治療法の開発を目指して、昨年度に MND プロモーターで  $\beta$ gal を過剰発現するレンチウイルスベクターを構築し、GM1 モデルマウスにおける治療を開始した。本年度は治療効果評価のため各臓器での  $\beta$ gal の活性、GM1 ガングリオシドの蓄積量、中枢神経における炎症性変化や行動実験を実施した。治療群では血液および肝臓、脾臓および骨髄において  $\beta$ gal 活性の顕著な上昇を認め、また脳において未治療群と比較

し  $\beta$ gal 活性の上昇を認めた。GM1 ガングリオシドの蓄積は脳及び小脳において有意な低下を認めた。病理学的に脳及び小脳において炎症性変化の改善が見られ、ロータロッドを用いた行動実験では、運動機能の改善も認められた。この結果は専門誌に投稿した。

### V. ファブリー病の AI を用いたデータベース構築 (小林博司)

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、3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。

### VI. 膵がん等悪性腫瘍に対する遺伝子治療 (柳垣 充)

細胞内小器官の1つであるライソゾームは、すべての真核細胞に存在するオルガネラの1つで、脂質二重膜でできた袋として栄養飢餓の際などに誘導される。ライソゾームは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。我々は、膵臓癌におけるライソゾーム酵素の機能不全が抗癌剤耐性やミトコンドリア機能に及ぼす影響を明らかにし、膵臓癌治療における新たな治療戦略を検討することを目指した。膵臓癌の細胞株を用い、特定のライソゾーム酵素 (酸性  $\alpha$  グルコシダーゼ、酸性セラミダーゼ、酸性  $\beta$  グルコシダーゼ) 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、細胞内の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。その原因として、ミトコンドリアの選択的オートファジーであるマイトファジーが低下していることを確認した。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の抗腫瘍効果への上乗せ効果を認めた。

## Ⅶ. 行政学的研究

厚労省難治性疾患等政策研究事業「ライソゾーム病、ペルオキシソーム病（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。

### 「点検・評価・改善」

#### 1. 点検・評価

1) 今年も引き続きライソゾーム病のMPSⅡ、GM1 ガングリオシドーシス、ファブリー病の研究を行った。また新たにクラッペ病、ムコリピドーシスⅡ型の研究を開始した。MPSⅡのHSCを標的とした遺伝子治療についてはAMED・難治性疾患実用化研究事業ステップ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・難治性疾患実用化研究事業ステップ1に申請したが採択されなかった。そこで臨床へのロードマップの整備と、非臨床試験前のPMDA 戦略相談を受けて再度準備した。

2) GM1 ガングリオシドーシスの治療法開発はAAVおよびレンチウイルスベクターを用いて行われ、マウスにおいて脳を含む各臓器でβGAL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。

3) クラッペ病、ムコリピドーシスⅡ型の研究は開始したばかりで、ベクター構築、モデルマウスの整備が行われた。両者とも、特に後者は世界でも治療法の研究が進んでいない疾患であり、研究開発は非常に重要と考えられる。

4) 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、CAGE解析・AI学習も予定通り終了し、候補となった心疾患予後予測に有用な遺伝子の統計学的有意性を検討出来ているが、

弱点はやはり症例数の少なさにある。

5) 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、基礎研究以外に厚労省難治性疾患等政策研究事業「ライソゾーム病、ペルオキシソーム病（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やや緩和されつつある。

#### 2. 改善

1) MPSⅡのHSCを標的とした遺伝子治療については、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、薬事コンサルタントとの連携強化などを図り、2021年度AMED・再生医療実用化研究事業（3年間）に採択され、非臨床試験への準備が開始された。

2) GM1 ガングリオシドーシスに対するレンチウイルスベクターを用いた遺伝子治療研究は論文化され、英文誌 Molecular Therapy. Methods & Clinical Development にアクセプトされた。

3) クラッペ病、ムコリピドーシスⅡ型の研究は準備段階から計画を一歩進めていく。

4) ファブリー病のAI研究は引き続き解析を継続し、企業資金の要請などにより調査規模の拡大を図っている。

5) 厚労省難治性疾患等政策研究事業「ライソゾーム病、ペルオキシソーム病（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)への参画は続行、2022年度が3年間のまとめになる。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Koto Y, Sakai N, Lee Y, Kakee N, Matsuda J, Tsuboi K, Shimozaawa N, Okuyama T, Nakamura K, Narita A, Kobayashi H, Uehara R, Nakamura Y, Kato K, Eto Y. Prevalence of patients with lysosomal storage disorders and peroxisomal disorders: a nationwide survey in Japan. *Mol Genet Metab* 2021; 133(3): 277-88.
- 2) 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.

- 3) Taniai T, Shirai Y, Shimada Y, Hamura R, Yanagaki M, Takada N, Horiuchi T, Haruki K, Furukawa K, Uwagawa T, Tsuboi K, Okamoto Y, Shimada S, Tanaka S, Ohashi T, Ikegami T. Inhibition of acid ceramidase elicits mitochondrial dysfunction and oxidative stress in pancreatic cancer cells. *Cancer Sci* 2021 ; 112(11) : 4570-9.
- 4) Hamura R, Shirai Y, Shimada Y, Saito N, Taniai T, Horiuchi T, Takada N, Kanegae Y, Ikegami T, Ohashi T, Yanaga K. Suppression of lysosomal acid alpha-glucosidase impacts the modulation of transcription factor EB translocation in pancreatic cancer. *Cancer Sci* 2021 ; 112(6) : 2335-48.
- 5) Takada N, Sugano H, Shirai Y, Saito N, Hamura R, Taniai T, Uwagawa T, Yanaga K, Ikegami T, Ohashi T, Eto K. Nafamostat mesilate, a nuclear factor kappa B inhibitor, enhances the antitumor action of radiotherapy on gallbladder cancer cells. *PLoS One* 2021 ; 16 : e0257019.
- 6) Yamasaki M, Matsuda N, Matoba K, Kondo S, Kanegae Y, Saito I, Nomoto A. Actophenone 4-nitrophenylhydrazone inhibits Hepatitis B virus replication by modulation of capsid assembly. *Virus Res* 2021 ; 306 : 198565.
- 7) Nagamoto S, Agawa M, Tsuchitani E, Akimoto K, Matsushima-Kondo S, Kanegae Y. Short term but highly efficient Cas9 expression mediated by excisional system using adenovirus vector and Cre. *Sci Rep* 2021 ; 11(1) : 24369.
- 8) Schoser B, Roberts M, Byrne BJ, Sitaraman S, Jiang H, Laforêt P, Toscano A, Castelli J, Diaz-Manera J, Goldman M, van der Ploeg AT, Bratkovic D, Kuchipudi S, Mozaffar T, Kishnani PS ; PROPEL Study Group. Safety and efficacy of cipaglucosidase alfa plus miglustat versus alglucosidase alfa plus placebo in late-onset Pompe disease (PROPEL) : an international, randomised, double-blind, parallel-group, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2021 ; 20(12) : 1027-37.

## II. 総説

- 1) 小林博司. 【小児遺伝子疾患事典】代謝疾患 IDUA (関連疾患 : ムコ多糖症 I 型, Hurler 症候群, Scheie 症候群). *小児診療* 2021 ; 84(11) : 1537-9.
- 2) 小林博司. 【治療可能な先天代謝異常症を診断しよう！】治療のトピックス 遺伝子治療の展望. *小児診療* 2021 ; 84(12) : 1833-9.
- 3) Rintz E, Higuchi T, Kobayashi H, Galileo DS, We-

grzyn G, Tomatsu S. Promoter considerations in the design of lentiviral vectors for use in treating lysosomal storage diseases. *Mol Ther Methods Clin Dev* 2021 ; 24 : 71-87.

## IV. 著書

- 1) 小林博司. C. 臨床症状 5. 消化器症状. 衛藤義勝, 大橋十也責任編集. *ファブリー病 UpDate*. 改訂第 2 版. 東京 : 診断と治療社, 2021. p.87-90.
- 2) 小林博司. E. 治療 2. 酵素補充療法 a. 概要と現状. 衛藤義勝, 大橋十也責任編集. *ファブリー病 UpDate*. 改訂第 2 版. 東京 : 診断と治療社, 2021. p.204-9.
- 3) 小林博司. E. 治療 2. 酵素補充療法 i. 酵素補充療法の副作用とその治療. 衛藤義勝, 大橋十也責任編集. *ファブリー病 UpDate*. 改訂第 2 版. 東京 : 診断と治療社, 2021. p.233-9.

## V. 研究費

- 1) 小林博司. ムコ多糖症 II 型に対する造血幹細胞を標的とした遺伝子治療の実用化に向けた研究開発. AMED・再生医療実用化研究事業. 2021~2023 年度.
- 2) 小林博司. ムコ多糖症 II 型に対する遺伝子治療の臨床実装に向けた研究開発. 東京慈恵会医科大学戦略的重点配分研究費. 2021 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.
- 4) 樋口 孝. BBB 通過型 GALC 発現 AAV ベクターはクラッペ病マウスの寿命延長効果を持つか. 科学研究費助成事業・基盤研究 (C). 2021~2025 年度.
- 5) 松島小貴. ヒト型受容体介在性トランスサイトosis を利用したライソゾーム病遺伝子治療法の開発. 科学研究費助成事業・基盤研究 (C). 2021~2023 年度.

## VII. 賞

- 1) 谷谷智彦. 第 32 回日本消化器癌発生学会総会 / 第 10 回国際消化器癌発生学会議優秀演題賞. 日本消化器癌発生学会. 膵臓癌に対するセラミド代謝制御による抗腫瘍効果の分子生物学的機序の解明. 2021 年 11 月.

## VIII. その他

- 1) 小林博司. (教育講演) 先天代謝異常症 診療の進歩. 日本小児科学会第 674 回東京都地方講話会. オンライン, 7 月.
- 2) 小林博司. 遺伝子治療の状況. 第 24 回日本ムコ多糖症研究会. 大阪・オンライン, 8 月.
- 3) 小林博司, 中田典生, 飯塚佐代子, 西川正子. 人工知能を用いた Fabry 病の心合併症予後予測因子の検出.

- 第62回日本先天代謝異常学会学術集会. 名古屋, 11月.  
(ハイブリッド開催)
- 4) Shimada Y. Gene therapy targeting hematopoietic stem cells for mucopolysaccharidosis typeII. 第16回国際LSD Webカンファレンス. Web, 3月.
  - 5) 嶋田洋太, 石井夏実, 樋口 孝, 大橋十也, 小林博司. 免疫不全型ムコ多糖症II型モデルマウスを用いたヒト造血幹細胞遺伝子治療の有効性評価. 第62回日本先天代謝異常学会学術集会. 名古屋, 11月. (ハイブリッド開催)
  - 6) Shimada Y. (Symposium 1: Genetic Disorders) Hematopoietic stem cell gene therapy for mucopolysaccharidosis typeII. 第27回日本遺伝子細胞治療学会学術集会. 東京, 9月. (ハイブリッド開催)
  - 7) 角皆季樹, 大橋十也, 嶋田洋太, 樋口 孝, 松島小貴, 木村文香, 渡部文子, 加藤総夫, 小林博司, 大石公彦. 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の検討. 第62回日本先天代謝異常学会学術集会. 名古屋, 11月. (ハイブリッド開催)
  - 8) 谷合智彦, 白井祥睦, 嶋田洋太, 羽村凌雅, 柳垣 充, 古川賢英, 春木孝一郎, 河合裕成, 恩田真二, 坂本太郎, 後町武志, 宇和川匡, 島田 周, 田中真二, 池上徹. (ポスター) 膵臓癌に対するセラミド代謝制御による抗腫瘍効果の分子生物学的機序の解明. 第32回日本消化器癌発生学会総会. WEB開催, 11月.
  - 9) Yanagaki M, Shirai Y, Hamura R, Taniai T, Shimada Y, Horiuchi T, Takada N, Saito N, Ohashi T, Ikegami T. (Scientific Session) Inhibition of sphingolipid metabolism induces mitophagy and lysosomal dysfunction in pancreatic cancer. 第33回日本肝胆膵外科学会学術集会. 完全WEB開催, 6月.
  - 10) 柳垣 充, 白井祥睦, 齊藤庸博, 羽村凌雅, 谷合智彦, 丹治芳明, 春木孝一郎, 恩田真二, 後町武志, 池上 徹. (シンポジウム2: バイオマーカーの進化と深化) NF- $\kappa$ B 阻害剤投与で変動する miRNA は膵癌肝転移のバイオマーカーとなりうる. 第54回制癌剤適応研究会. オンライン & 誌上開催, 2月.



## 悪性腫瘍治療研究部

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」, 「症候学演習」, コース研究室配属

#### II. 研究概要

1. 固形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 (共同研究：東京理科大学薬学部・株式会社東芝)

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。今年度は膵癌をよりmimicした膵癌細胞株と膵癌患者由来癌細胞関連線維芽細胞(CAF)の混合スフェロイドの作製に成功している。膵癌の線維化の病態に貢献していると思われるCAFを混合した膵癌スフェロイドはより膵癌の治療抵抗性を再現していると考えられ、この混合膵癌スフェロイドの系を用いて、DDSとしてがん指向性リポソームに着目し、複数の薬剤を搭載した多機能リポソームの開発を進めている。今後この新たな治療モダリティDDSである多機能リポソームの抗腫瘍効果をCAF混合膵癌スフェロイドを用いて評価していく予定である。

2) 食道癌 (共同研究：消化管外科・株式会社NPT)

複数のがんではネオアンチゲンペプチドを用いた個別化樹状細胞(dendritic cells, DC)ワクチン療法の有効性が示されている。我々は、予後不良で新規治療の開発が急務である食道癌に着目し、進行・再発食道癌患者に対する同治療の開発に向けた基盤研

究を実施している。食道癌患者の癌細胞及び正常細胞のネオアンチゲン解析(全エキソームシーケンス解析及びRNAシーケンス解析)を行い、患者固有のネオアンチゲンペプチドを選定、合成する。そして、同一患者由来の単球からネオアンチゲンペプチドパルスDCワクチンを製造し、ネオアンチゲン特異的T細胞の反応とその抗腫瘍効果をin vitroで評価する(Elispotアッセイ)。ネオアンチゲンは、個々の癌における変異アミノ酸を含むエピトープで免疫原性が高く、免疫治療のよい標的であることが知られている。また、ペプチドパルスDCは、エピトープペプチド単体に比較し優れた免疫反応を誘導し、抗腫瘍効果をもたらすことがマウスモデルにより明らかになっている。本研究では、食道癌症例において、このネオアンチゲンをを用いたDCワクチンに反応するネオアンチゲン特異的T細胞を同定し、ネオアンチゲンをを用いたDCワクチン療法開発のためのヒトでの概念実証POCの取得を目指す。2021年の倫理審査委員会で承認され、現在3例を登録し、解析を進めている。

2. リンパ管再生の基盤研究 (村橋睦了)

1) 二次性リンパ浮腫治療の開発 (共同研究：東京理科大学, 亀田総合病院, 株式会社ロート製薬)

乳癌、婦人科癌根治術に伴う所属リンパ節郭清に続発する二次性リンパ浮腫は、リンパ液のうっ滞により皮膚硬化、関節拘縮をきたし、国内で10万人、世界で2億人の患者が予測されている。リンパ管静脈吻合術は有効であるが、多くの場合、保存的治療の継続が必要であるため、我々はリンパ管網内蔵三次元組織による二次性リンパ浮腫の根治治療の開発研究を進めてきた。2021年度はAMED・橋渡し研究事業シーズAに採択され、マウスレベルで間葉系幹細胞とリンパ管内皮細胞から成るリンパ管網内蔵三次元組織の開発に成功した。我々が開発を進める方法では、従前の方法で用いられていた線維芽細胞から間葉系幹細胞への置換に成功したことにより、細胞移植効率の向上が期待される。さらに、三次元組織作製に細胞外基質ナノコーティングを必要としないプレート遠心法を開発したことにより、ヒトへの移植用に向けてより免疫原性の低減を可能にした。

3. 新規免疫治療の開発につながる基盤研究 (伊藤正紀)

1) 腫瘍細胞免疫モジュレーター探索 (伊藤正紀, 共同研究：大阪大学医学研究科・藤本文博特任准教授, がん研究会がん研究所蛋白創製研究部・芝 清隆部長)

がんは免疫チェックポイントを介して腫瘍免疫の本体である細胞傷害性 T 細胞 (CTL) を疲弊させ、腫瘍免疫から逃避する。免疫チェックポイント阻害剤 (ICI) はこの疲弊を阻害して患者が本来有している腫瘍免疫能力を回復させ、これまで治療困難であったメラノーマや肺がん、大腸がん等に劇的な治療効果を発揮した。治療効果が上がっている腫瘍は遺伝子変異量が多く、CTL に非自己として認識される新生抗原 (ネオアンチゲン) を多く有しているという特徴を持っている。我々はがん細胞の免疫原性 (MHC class I (MHC-I) 上に抗原提示されるエピトープの量や種類) をモジュレートする事で ICI の治療をさらに多くのがんに適応させられると考え、腫瘍細胞の免疫モジュレーター探索を行った。細胞の免疫原性は、おもに MHC-I 発現量、がん抗原の発現量、そして MHC-I に提示される長さ (8-10 アミノ酸) のエピトープペプチドまでに蛋白質を分解、生成するプロテアソームにより影響を受ける事が知られている。中皮腫においても化学療法後の治療として ICI (オプジーボ) が承認されているが、中皮腫は未だ予後不良な難治性がんである。中皮腫由来 ACC-MESO-4 (MESO-4) 細胞は MHC-I とがん抗原 Wilms Tumor 1 (WT1) を強く発現しており、MHC-I と抗原が免疫原性に与える影響を排除して、細胞の免疫原性を評価することができる。そこで、HLA-A\*24 拘束性 WT1 エピトープ (WT1<sub>235</sub>, CMTWNQMNL) を特異的に認識する T 細胞レセプター (TCR) を持ち、TCR 刺激依存性に緑色蛍光蛋白質 (GFP) を発現するレポーター T 細胞を用いて MESO-4 の免疫原性に影響を与える物質の探索を行った。その結果、免疫プロテアソーム (IP) の  $\beta 5i$  選択的阻害剤 (ONX 0914) に WT1<sub>235</sub> 特異的免疫原性増強作用があることがわかった。プロテアソームは、酵素活性を持つ 20S コア領域の  $\beta$  subunit の構成により、その酵素活性が規定されている。全ての細胞が恒常的に発現している標準型プロテアソーム (SP) は 20S コアに  $\beta 1c$ ,  $\beta 2c$ ,  $\beta 5c$  subunits を含むが、IP は SP とは異なる酵素活性を持つ  $\beta 1i$ ,  $\beta 2i$ ,  $\beta 5i$  subunits を含み、主に樹状細胞などの免疫細胞やインターフェロン  $\gamma$  刺激を受けた細胞などで発現している。MESO-4 細胞は SP と共に IP を恒常的に発現している事がウエスタンブロット解析の結果分かった。

## 2. 悪性神経膠腫の遺伝子解析 (鎌田裕子, 共同研究: 脳神経外科)

脳神経外科では、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の臨床研究を行って

いる。この治療法は、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ものである。これまで、この治療法の予後と関連する遺伝子を探索するために、この治療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と全トランスクリプトーム解析を行ってきた。これらの結果から、複数の遺伝子変異を同時に持つ患者群で予後不良となることがわかった。

## 「点検・評価・改善」

### 1. 固形癌に対する新規免疫治療開発を目指した橋渡し研究 (村橋陸了)

1) 多機能リボソームの試みは過去にないため独自性があり、また免疫治療の効果増大にも応用できるため創造性がある研究である。上記の研究成果の一部は、2021年5月、第18回日本免疫治療学会学術集会 (膀胱癌に対する線維化抑制ペプチドと T 細胞輸注療法併用免疫療法の開発) で報告され、学会優秀演題賞 (江川賞) を受賞した。また、2022年度科学研究費助成事業・基盤研究 (C) にも採択されている。今後の課題は、最終的な免疫細胞エフェクターおよび DDS に搭載する核酸や抗体等最適な抗腫瘍活性をもたらす薬剤を効率よく選択することである。

2) 食道癌では、これまでネオ抗原ワクチンに対する免疫反応が確認されているが、治療前のネオ抗原特異的 T 細胞の存在が証明されたことはない。患者食道癌組織からネオ抗原を予想し、「予想されたネオ抗原特異的リンパ球が存在」の証明により、ネオ抗原ペプチドを用いた DC ワクチンのヒトでの POC 取得が可能となり、ネオ抗原ペプチドを用いた DC ワクチン開発の基盤データとなる。DC ワクチンはペプチドワクチンと比べて、ネオ抗原ペプチドに対する特異的 IFN $\gamma$  陽性 T 細胞の誘導及び抗腫瘍効果の誘導において優れていることがマウスを用いた研究で明らかにされた。本邦においては、ヒト POC の取得をスキップし、保険外診療で実施されている現状がある。そのような症例では同治療後にネオ抗原に対する免疫反応が確認されているが、治療前のネオ抗原特異的 T 細胞の存在が証明されたことはない。本研究は事前にネオ抗原特異的 T 細胞の確認により治療に対する有効性予測評価系の確立にもつながる。異なるがん種にも汎化できる可能性は、本研究の創造性を示すものでもあり、2022年度科学研究費助成事業・基盤研究 (C) にも採択されている。

## 2. リンパ管再生の基盤研究 (村橋睦了)

1) 我々は、マウスおよびヒト細胞レベルで間葉系幹細胞とリンパ管内皮細胞から成るリンパ管網内臓三次元組織の作製にすでに成功している。これまで国内外に同様の報告はなく、2022年7月に特許出願を完了している。唯一の介入治療として有効であるLVAは、既存のリンパ管を使用するため、リンパ浮腫進行例ではリンパ管機能に限界があり、吻合部の長期開存が期待できない。そのため、LVAのみでは多くの症例では術後に弾性着衣を外せないが、リンパ管網内臓三次元組織の移植により弾性着衣不要となる症例が期待され、QOLにおいては多大な上乗せ効果が期待できる。間葉系幹細胞輸注のみの治療は、リンパ管形成に至らず、有効性に関するエビデンスが明らかではない状況であるため、これまでのリンパ浮腫治療の選択肢の中では卓越した治療効果を期待できる。2021~2022年度AMED・橋渡し研究戦略的推進プログラムシーズンA(代表者)にも採択されている。

## 3. 新規免疫治療の開発につながる基盤研究 (伊藤正紀・鎌田裕子)

1) プロテアソームのプロファイルが、その切断特異性によりMHC-I上に呈示されるエピトープの種類(エピトープレパトア)を規定していると考え、MESO-4細胞内においてはIP $\beta$ 5i subunitがHLA-A\*24に結合する適切なWT1<sub>235</sub>エピトープの生成を抑制している事が示唆される。これらの結果はMHC-Iに提示される抗原エピトープをIP選択的阻害剤を用いて制御し細胞の免疫原性をモジュレート出来る事を示している。WT1エピトープの抗原提示量を増強するIP選択的阻害剤と、WT1特異的TCR導入T細胞療法やICI療法を併用する事により、WT1がん抗原を高発現する中皮腫の新たな治療法の開発に繋がる事が期待される。今後さらに質量解析法を用いてIP選択的阻害剤の作用メカニズムの研究を進めて行く予定である。

2) 樹状細胞・腫瘍細胞融合ワクチンの製造法の効率化等を目的に、新たに生体組織処理装置を考案した(特許出願済み、出願日2021年9月15日、特願2021-150597)。今後、実用化を目指す。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) 村橋睦了, 大山康博, 大西秀哉, 高崎 凌, 草森浩輔, 西川元也. 膵癌に対する線維化抑制ペプチドとT細胞輸注療法併用免疫療法の開発. JRAI Report 2021; 9: 13-8.

### IV. 著書

- 1) 村橋睦了, 谷憲三朗. 第5章: 感染症・免疫疾患分野の橋渡し研究(TR)の進め方 6節: TR研究の進め方での具体的留意点~樹状細胞ワクチン療法. 技術情報協会企画編. 創薬研究者・アカデミア研究者が知っておくべき最新の免疫学とその応用技術. 東京: 技術情報協会, 2021. p.438-50.

### V. 研究費

- 1) 村橋睦了. リンパ管内蔵組織を用いた二次性リンパ浮腫治療の開発. AMED・橋渡し研究戦略的推進プログラム・シーズンA 慶應義塾大学拠点代表. 2021年度.

### VII. 賞

- 1) 村橋睦了. 第18回日本免疫治療学会学術集会優秀演題賞(江川賞). 日本免疫治療学会. 膵癌に対する線維化抑制ペプチドとT細胞輸注療法併用免疫療法の開発. 2021年5月.

### VIII. その他

- 1) 村橋睦了, 大山康博, 大西秀哉, 高崎 凌, 草森浩輔, 西川元也. 膵癌に対する線維化抑制ペプチドとT細胞輸注療法併用免疫療法の開発. 第18回日本免疫治療学会学術集会. オンライン開催, 5月.
- 2) 高崎 凌, 草森浩輔, 村橋睦了, 西川元也. 高精度な抗がん剤スクリーニングを目的とした間質構造を有する膵癌細胞スフェロイドの開発. 第37回DDS学会学術集会. 千葉, 6月. (オンライン併用)
- 3) 高崎 凌, 草森浩輔, 村橋睦了, 西川元也. (口頭) 膵癌に対する抗がん剤の高精度なスクリーニングを目的とした三次元培養による人工ミニ膵癌組織の開発. 第65回日本薬学会関東支部大会. オンライン開催, 9月.
- 4) 村橋睦了, 赤崎安晴, 今井快多, 香西昌平, 武井 淳, 山本洋平, 田中俊英, 鎌田裕子, 村山雄一. 遠隔自動細胞観察装置を利用した細胞加工施設CPF内での培養細胞モニタリングシステム. 第21回日本再生医療学会総会. オンライン開催, 3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。

東邦大学医療センター大橋病院耳鼻咽喉科 (吉川衛教授) と慢性副鼻腔炎の共同研究を行っている。大学院生を受け入れ、慢性副鼻腔炎の患者 456 例についての疫学調査を行った。再発を含む詳細な臨床情報の収集に加え、12 種類の吸入アレルゲンについての感作状況についても検討した。喘息が再発に重要な因子であること、また再発や感作における年齢、男女差の影響についての知見が得られ、現在、英文雑誌に投稿準備中である。また、倫理委員会の承認のもと、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慢性副鼻腔炎についての GWAS を行うため、サンプル収集を開始している。

皮膚科学講座、大阪大学大学院医学系研究科遺伝統計学との共同研究として次世代ゲノミクス研究による乾癬の疾患病態解明・個別化医療・創薬を行っている。研究基盤の構築として、2021 年度より北海道内科リウマチ科病院、および札幌乾癬研究所／豊水総合メディカルクリニックからのサンプル収集を開始した。

東京医科歯科大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、次世代シーケンシングによる網羅的遺伝子発現解析 (RNA-Seq) や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、学会発表、論文発表を行った。

2020 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。2021 年度も引き続きサンプル収集を行っている。

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。2021 年度は日本・欧米の研究助成機関の成果のインパクト解析を行い、Allergy に発表した。日本の成果論文は量や「研究の厚み」がある一方で、欧米の成果は質や国際共著率がより高いこと、日本からはアレルギーの臨床研究や、精密医療、微生物叢などの外的因子と宿主因子との相互関係、さらに幼少児に関連した研究成果が多く生み出されていること、日本の研究成果は公共・メディア等へ届いているもののオープンアクセスの割合が低い一方で、欧米の研究成果は幅広い層に届いていることが明らかとなった。我が国のみならず国際的に免疫アレルギー研究分野の強み・弱み・可能性を明らかにした研究成果は海外でも注目を浴び、Allergy (Adachi T, et al. Allergy 2022; 77(5): 1602-6)、および科学誌 Science を発刊する AAAS (American Association for Advancement of Science) の Eurek Alert! にも取り上げられた。また 2021 年度はレセプト情報・特定健診等情報データベース (NDB) を用いてアドレナリン自己注射製剤の処方実態調査の結果をまとめ、Allergology International に発表した。これらによりアレルギー疾患に対する医療の均てん化・医療政策の評価に資する解析基盤が構築された。また、アレルギー性鼻炎の治療法の一つであるアレルゲン免疫療法に関する調査を行った。その結果 2014~2019 年度にスギ抗原に対するアレルゲン免疫療法のみを開始した総人数は、188,976 人であった。年代別、年度毎に開始した人数も明らかとなった。免疫アレルギー疾患の罹患状況、診療状況の現状把握、および経年的変化の把握は、今後の研究戦略および政策研究の方針を策定するための資料として活用されることが期待される。

#### 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、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」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。内容としてはヒトゲノム解析の歴史や次世代シーケンサーを活用した遺伝情報の医学への応用について、iPSの作製に必要な転写因子の発見やTregで重要な転写因子Foxp3の同定についての論文当を精読した。

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、細胞培養、qPCR、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（講義及びデータベース利用についての実習）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（ポリジェニックリスクスコア、Pheweb.jp等）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、論文セミナー、論文執筆指導を行っており、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、耳鼻咽喉科学講座、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～についての英語原著論文を、AllergyおよびAllergol-

ogy 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、3年生のコース臨床基礎医学のユニット「ゲノム医学」、および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」やコース研究室配属での抄読会は、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、他者にわかりやすく伝え、理解してもらうためのプレゼンテーションの演習となっている。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。授業以外でも、複数の大学院生から、ゲノム情報の活用等についての相談を受けており、対応している。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Sato S, Kainuma K, Noda T, Ebisawa M, Futamura M, Imamura T, Miyagawa A, Nakajima S, Ogawa Y, Inomata T, Kan-O K, Kurashima Y, Masaki K, Myojin T, Nishioka Y, Sakashita M, Tamari M, Morita H, Adachi T. Evaluation of adrenaline auto-injector prescription profiles: a population-based, retrospective cohort study within the National Insurance Claims Database of Japan. *Allergol Int* 2022; 71(3): 354-61. Epub 2022 Mar 21.
- 2) Adachi T, Ogawa Y, Fukushi T, Ito K, Koizumi A, Shirabe M, Toriya M, Hirako J, Inomata T, Masaki K, Sasano R, Sato S, Kainuma K, Futamura M, Kan-O K, Kurashima Y, Nakajima S, Sakashita M, Morita H, Iwamoto A, Nishima S, Tamari M, Iizuka H. Research impact analysis of international funding agencies in the realm of allergy and immunology. *Allergy* 2022; 77(5): 1602-6. Epub 2022 Feb 16.
- 3) Yoshida S, Hatasa M, Ohsugi Y, Tsuchiya Y, Liu A, Niimi H, Morita K, Shimohira T, Sasaki N, Maekawa S, Shiba T, Hirota T, Okano T, Hirose A, Ibi R, Noritake K, Tomiga Y, Nitta H, Suzuki T, Takahashi H, Miyasaka N, Iwata T, Katagiri S. *Porphyromonas gingivalis* administration induces gestational obesity, al-

ters gene expression in the liver and brown adipose tissue in pregnant mice, and causes underweight in fetuses. *Front Cell Infect Microbiol* 2022; 11: 745117.

- 4) 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 is associated with distinct phenotypes of adult asthma. *Allergol Int* 2021; 70(4): 495-7.
- 5) Yatagai Y, Oshima H, Sakamoto T, Shigemasa R, Kitazawa H, Hyodo K, Masuko H, Iijima H, Naito T, Saito T, Hirota T, Tamari M, Hizawa N. Expression quantitative trait loci for ETV4 and MEOX1 are associated with adult asthma in Japanese populations. *Sci Rep* 2021; 11(1): 18791.

## V. 研究費

- 1) 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, 廣田朝光. (若手シンポジウム 2 : ゲノム研究最前線) 気管支喘息と好酸球性気道疾患のゲノム解析の現況. 第 61 回日本呼吸器学会学術講演会. 東京, 4 月. (ハイブリッド開催)
- 2) Tamari M. Genetics of allergic diseases. JSA-DGAKI Joint Meeting 2021. Kamakura, Oct. (Hybrid)
- 3) 玉利真由美. (特別講演 2) アレルギー疾患のゲノム解析. 第 85 回日本皮膚科学会東京支部学術大会. 東京, 11 月. (ハイブリッド開催)
- 4) 廣田朝光. (遺伝子から見た免疫・アレルギー) アレルギー疾患のゲノム解析の基礎と現況. 第 8 回総合アレルギー講習会. 横浜, 3 月.

## 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. 脳循環と病態解明に向けた高分子 MRI 造影剤を用いた MRI 評価

医用エンジニアリング研究部は、新たな MRI 造影剤として高分子 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体内と動態を示すことにより、固型がんと急性期脳梗塞の動物実験モデルにおいて、部位とその病態選択的な MR 造影を可能とする。本研究部は、この性質を利用することで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応用の可能性があると考えた。脳体液循環は、血液と脳脊髄液の2つの循環から成ると、従来から考えられてきた。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が、2012年より、第3の脳循環として Glymphatic system (GLS) が提唱された。GLS は脳実質と直に接する間質液を経るので、脳神経細胞への物質移行（運搬、排泄）経路として重要であり、アルツハイマー病 (AD) におけるアミロイドβタンパク質が GLS 経路で脳実質組織から排泄されることが分かっている。すなわち、アミロイドβのような病原が脳循環内でどのように移行しているのかを知ることは GLS の運搬・排泄機能の解明を通し、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。

1980年代から臨床で多用されてきた低分子 MRI 造影剤において、そのうちの鎖状構造を有する低分子 Gd キレートが、脳の歯状核と淡蒼球に蓄積する問題が示された。Gd の脳蓄積はキレートから解離した Gd<sup>3+</sup> イオンが原因と考えられるが、この Gd<sup>3+</sup> イオンが GLS 経路で起こることが臨床で示されている。低分子 MRI 造影剤は、血液から脳脊髄液を経て GLS と移動する。一方で、一般に、タンパク質などの高分子化合物は血液から脳脊髄液には移行しないと考えられている。しかしながら、AD などの少なくない種類の慢性脳神経疾患において、血液

脳関門で高分子の透過性が充進していることが知られており、同様に、タンパク質などの高分子化合物が血液から脳脊髄液に移行し、それらが脳組織に蓄積していくことが起こっているとすれば、高分子 MRI 造影剤を用いて描出することが非常に重要な意味をもつと考えられる。本研究部では、高分子の分子量を変えた MRI 造影剤、および高分子が会合し、見かけ上、非常に大きな分子量となる高分子ミセル型 MRI 造影剤を作製し、各種マウス (C57BL/6 マウスや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<sup>NL-G-FKI</sup>) を用いて実験評価に用いた。また、手法として静脈内投与による血液経路により脳脊髄液への移行と脳組織での蓄積の有無、または脳脊髄液への直接投与による脳脊髄液循環について、9.4T の高磁場動物用 MRI 装置を用いて測定した。その結果、特定条件のマウスにおいて、血液から脳脊髄液への移行が低分子から高分子に至るまで顕著に起こることを見出している。

#### II. 合成高分子を起点とする免疫応答特性に基づく生体応答の解明

タンパク質製剤やドラッグデリバリーシステム (DDS) における薬物キャリアを考える際に、その多くは、水溶性の生体親和性高分子を付加させることで生体分子との相互作用を低減し、その動態を望ましいものに制御し、免疫原性を低減させている。生体親和性高分子としてポリエチレングリコール (PEG) を選択することが、アカデミア、企業においてゴールドスタンダードになっている。PEG は多くのタンパク質製剤に用いられ、現在までに10以上の製剤が認可され、近年では COVID-19 ワクチンキャリアにも用いられていることはよく知られている。PEG は生体親和性に優れ、無毒であることから、医薬品に限らず、PEG 類似体を含めれば化粧品、食品に用いられてきている。こういった PEG が多く使用されている状況の中で、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。一部のタンパク質製剤において、PEG 化による PEG 免疫原性の問題は治療効果に顕著に影響を及ぼしている。本研究部では PEG に対する抗 PEG 抗体産生に焦点をおき、PEG と抗 PEG 抗体の関係は高分子 PEG がハプテン様の挙動をし、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 鎖は抗 PEG 受容体に対して特異性を示すが、抗体産生応答を刺激するためには不十分であり、ハプテン同様の抗原性の性質を

示すのみである。PEG 鎖を用いて、その抗原性から免疫原性の変遷を示すことは、一般的な概念として、分子間相互作用とそれに対する免疫応答の理解につながる重要な要素となると考えられる。

PEG 鎖と抗 PEG 抗体との間に示される抗原性の関係を解明するために、各種 PEG 鎖とモノクローナル抗 PEG IgM 抗体との結合解析を ELISA、およびバイオレイヤー干渉 (BLI) 法を用いて評価した。どちらの評価法においても PEG 鎖と抗 PEG IgM 抗体との結合親和性は非常に低いことが示され、BLI 法において、速度論的にも速く、解離のしやすい状況であることが明らかとなった。この性質は PEG 鎖のハプテン性を示す結果である。一方、昨年度、疎水的会合性を有する PEG 鎖、または正電荷を有する PEG 鎖を用いた場合には、その結合親和性が格段に向上することを報告している。この結果は、PEG 鎖を介して結合親和性が高まり、免疫原性を有したことを示しており、実際に動物実験からも検証されている。この高分子 PEG 鎖に対する非常に低い親和性は、PEG 鎖のもつ構造的制限が低く、平面性の高い領域に相互作用を起しやすいのではないかと考えられる。さらなる検討の結果、非常に興味深いことに PEG 鎖が示す特異性とは汎用的な作用であることが明らかとなった。すなわち、PEG 鎖は、おそらく多くのタンパク質と低い親和性で相互作用をしているということである。このことを考慮すると、より重要なことは、PEG 鎖が示す汎用的な特異性に対して、そこから引き起こされる結合親和性の向上をいかに制御するかであることが重要であることが明らかとなっており、これを解明するための新たな分子を作製している。

#### 「点検・評価・改善」

2021 年度は前年度と比べて、人員、および機器設備が整い始め、研究が遂行し始めたといえる。一方、外部発表 (学会発表、及び発表論文) 数が増えず、次年度以降に発表が持ち越されることとなった。人員については、2021 年 10 月より、博士研究員 1 名を採用し、研究に要する人員が増えた。本研究部の研究遂行、および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。今年度は教育の一環として、コース研究室配属として医学部 3 年生 1 名を受け入れ、工学的知見に基づいた研究に対する姿勢を体験して頂いた。次年度以降も継続して、学生を受け入れ体制を整えていきたい。

#### 1. 脳循環と病態解明に向けた高分子 MRI 造影剤を用いた MRI 評価

##### 1) 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<sup>NL-G-FKI</sup> の継代を確立した。このモデルを用いて、高分子 MRI 造影剤の静脈内投与における脳組織分布を MRI 観察したが、正常マウスと比較して、顕著な変化は認められなかった。このノックインした AD モデルでは、アミロイド  $\beta$  の蓄積は生後 3ヶ月くらいから始まるとされているが、高分子の脳組織への移行は MRI では観察されず、両者の差は 1 つには至適造影剤濃度の問題がある。すなわち、脳組織への移行があったとしても、MRI 観察に認められる至適濃度に達しておらず差がなかったことが考えられる。これについては組織病理評価などが必要と考えられる。

##### 2) 血液から脳脊髄液への移行挙動

高分子 MRI 造影剤の分子量を変えることで、分子の大きさに依存した脳脊髄液への移行を観察することを目的に、マウスの静脈内投与により、各種高分子 MRI 造影剤を投与し、脳脊髄液への移行挙動を MRI にて観察した。従来の「高分子化合物は血液から脳脊髄液に移行しない」に対して、分子量 1 万と 3 万の造影剤では脳脊髄液移行が起り、分子量 10 万の造影剤では起きていないことが確認されていた。また、高分子 MRI 造影剤の移行は、AD モデルマウスと正常マウスの 5~8 週齢において、両者ともに観察されており、生理学的、解剖学的な機構によると考えられる。加えて、老齢、および若齢の正常マウスに対して、高分子 MRI 造影剤の脳脊髄液への移行を観察したところ、若齢の正常マウスに対して顕著にその移行が認められた。このような物質移行については血液脳関門と同様、その形成時期と加齢に伴う構築された構造の破綻によるものと考えられ、詳細な検討の必要がある。

#### 2. 合成高分子を起点とする免疫応答特性に基づく生体応答の解明

PEG のタンパク質製剤へ付加する PEG 化法は簡便、かつ製剤の有効性を向上させる有用な手法であり、タンパク質製剤の研究開発、及び臨床試験が進められている。PEG は COVID-19 の mRNA ワクチンキャリアにも使用されていることから、その免疫的な特性についてアカデミア、及び企業から高い関心が寄せられている。そのため、PEG に関連して示される免疫応答とは何かについて明らかにすることが強く求められている。本研究部は PEG に対する免疫原性の特性について世界に先駆けて明らか



にしてきており、その研究を進める中で、2021年度に新たなPEG化法に関する特許を出願した。上述したようにPEGと抗PEG抗体との親和性について、両者は特異的な関係を示しながら、その親和性が非常に低く、ハプテン様挙動を示す。即ち、PEGの高分子でありながら、ハプテンから免疫原となる特性に着目し、2021年度より、特異的な関係と親和性に関して国内各研究機関との共同研究によって明らかにし、研究を推進していく予定である。

## 研究業績

### II. 総説

- 1) 白石貢一. 分子プローブ開発の視点から見出されるポリエチレングリコール (PEG) における免疫応答. JSMI Report 2021 : 14(2) : 10-6.
- 2) 白石貢一. 【物質共生の観点から DDS を考える】生体親和性高分子 PEG の弱い相互作用と、それを起点とする生体応答の解明. Drug Delivery Syst 2022 : 37(2) : 122-30.

### IV. 著書

- 1) 横山昌幸. 第5章: DDS化に使用される生体材料 1節: 医薬品 DDS への活用のための高分子ミセルの利点と課題. 医薬品における DDS 技術開発と製剤への応用. 東京: 情報機構, 2021. p.251-70.

### 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. 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.
- 3) 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.

## 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。本研究は株式会社富士フィルムメディカルとの共同研究を開始しており、製品化に向けて研究が進行中である。

## II. 超音波デジタル画像のナショナルデータベースを用いた肝腫瘍超音波画像の多クラス分類におけるアンサンブル学習の研究

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) において収集した超音波肝腫瘍 B モード画像の多クラス分類におけるアンサンブル学習の有用性を検討する。対象および方法: 超音波デジタル画像ナショナルデータベース (2019-2121, AMED) で収集した肝腫瘍超音波 B モード静止画像 26,440 枚を収集した。クラスは原発性肝癌 7,840 枚 (HCC7118, 胆管癌 661, 混合型肝癌 61), 転移性肝癌 9,735 枚, 良性肝腫瘍 6,320 枚 (血管腫 5872, FNH223, 腺腫 225), 肝嚢胞 2,560 枚を使用し、テスト用画像として、各クラス 250 枚の計 1000 枚をランダムに抽出し、のこりを DL トレーニング用画像 25,440 枚として 4 クラス画像分類を行った。Tensorflow + Keras を使用して ImageNet で学習済みである複数の学習モデルを使い、全結合層のみを取り替え、もしくは畳み込み層の一部と全結合層を取り替えてファインチューニングを行ったモデルを用いてそれぞれトレーニングを行った。元となる

学習モデルは 16 種類を使用した。2021 年度末現在、超音波肝腫瘍 B モード画像の多クラス分類においてはアンサンブル学習が有用性を検討する研究が進行中である。

## III. 人工知能を用いた単純 X 線写真での仙骨骨折検出の研究

骨盤部単純 X 線写真 (XR) 上で仙骨骨折を正確に検出できる AI を開発し、その精度を整形外科専門医のものと比較することを目的とした。本研究は、整形外科稲垣直哉先生との共同研究で、本研究部では AI アルゴリズムの作成とその評価を分担している。対象は骨盤骨折が疑われる患者で、XR と CT スキャンが撮影されているものである。X 線写真は CT の結果をもとに仙骨骨折の状態に応じてラベル付けされた。データセットはトレーニングセット (2,038 画像) とテストセット (200 画像) に分けられた。トレーニングセットを用いて 8 つの畳み込みニューラルネットワーク (CNN) モデルを学習させた。学習後のモデルは識別能力を評価するために用いられた。また、同じテストセットを用いて、経験豊富な整形外科医 4 名による検出能力も測定した。整形外科医による骨折の評価結果を、曲線下面積の値が上位 3 つの CNN の結果と比較した。その結果 8 つの学習済みモデルにおいて、曲線下面積が最も高かったのは、Inception V3 (0.989), Xception (0.987), Inception ResNetV2 (0.984) であった。また、これら 3 つの CNN では、整形外科医よりも検出率が有意に高かった。結論: 整形外科医と比較して、AI は仙骨骨折をよりよく検出できる可能性がある。AI を用いることで、仙骨骨折をよりよく検出することができ、整形外科における確率的タスクの処理と伝達を強化できる可能性がある。本研究は、2021 年度末現在、論文執筆中である。

## IV. 画像診断における AI 活用推進のための教育・啓蒙活動

日本医学放射線学会, 日本脈管学会, 日本医用画像工学会などにおいて、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。

V. 超音波とマイクロバブル (MB) 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 MB の併用が組換え組織型プラスミノーゲンアクチベーター (rt-PA) の血栓溶解を促

進め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 が血栓部位に到達しにくいことに由来すると考えられる。我々は超音波と MB 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、MB のサイズに関する光学的測定法にも研究を進めている。

## VI. 超音波による血管再開塞予防法の研究

脳血管塞栓症発症後の超急性期の rt-PA 静注による血管再開通治療後には、血管の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、血管の再開塞も致命的な難題である。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、インビトロの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及びその特徴を示してきた。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実現するため、EPR (増強されたがん間質への透過及び保持) 効果を利用して、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られていない。我々は、がんの血流及び血管網が特殊で、PCD の相変化で生じた MB を長く保持する作用 (EVR 効果) があるという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。R 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、業績に記載した総説論文や研究発表を行った。

## 研究業績

### II. 総説

- 1) 中田典生. 超音波医学における人工知能活用の現状と展望. 検と技 2121; 49(8): 856-8.

### IV. 著書

- 1) 中田典生. 進化する、医師のキャリアと働き方—時代が求める医師の姿とは (1) これからどうなる!? デジタル時代の医師と医療: 技術の進歩で医師の在り方は変わるのか—そもそも AI とは何か? 課題と医師の立ち位置は. 週刊朝日 MOOK: 医者と医学部がわかる 2022. 東京: 朝日新聞出版, 2022, p.22-3.

### 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). 2020~2022 年度.

### VIII. その他

- 1) 中田典生. (シンポジウム: 乳腺 2: AI 診断は乳房超音波診断の運用をどう変えるか) ディープラーニングでは乳房超音波画像をどのように診断・判定しているのか? 日本超音波医学会第 94 回学術集会. 神戸, 5 月. (ハイブリッド開催)
- 2) 中田典生. (大会企画セッション 2: 画像と ICU 分野の AI 導入とその基盤構築) 個人情報のない画像を用いた画像診断 AI 開発について. 第 25 回日本医療情報学会春季学術大会. 米子, 6 月. (ハイブリッド開催)
- 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. 完全オンライン開催. 6 月.
- 4) 田中敦喜, 中田典生. (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 3 回日本メディカル AI 学会学術集会. 完全オンライン開催. 6 月.
- 5) 中田典生. (シンポジウム 4: CAD・AI の活用と放射線科医) コロナ禍における AI 研究: 特に arXiv, GitHub, オープンデータによるオープンサイエンス活用について. 第 57 回日本医学放射線学会秋季大会. WEB 開催. 9 月.
- 6) 中田典生. (シンポジウム 5: AI が切り拓く近未来の脈管学) 心臓脈管系における人工知能医学総論. 第 62 回日本脈管学会総会. 札幌, 10 月. (ハイブリッド形式)
- 7) 中田典生. (第 11 回 JAMIT チュートリアル講演会) コロナ禍における AI 研究—特に arXiv, GitHub, オー

ブンデータとオープンサイエンス活用総論. 第40回  
日本医用画像工学会大会 (JAMIT 2021). 横浜, 10月.  
(ハイブリッド開催)

- 8) 中田典生. (講演2) 連合学習を利用した多施設共同研究による医用 AI システムの開発. 岐阜大学人工知能研究推進センター2021年度第3回講演会. オンライン, 11月.



## 神経科学研究部

教授：加藤 総夫 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」の神経生理学(4コマ), 痛みの神経生理学(1コマ), advanced(2コマ), (以上, 加藤)および, 末梢神経系(1コマ), 脳幹の機能(1コマ)(高橋由香里助教)を担当した。医学科5年生のコース臨床医学Ⅱのユニット「症候から病態へ」の腹痛の基礎からの視点を担当した(加藤)。コース研究室配属の学生の研究指導, および, 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(2021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」(2021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Ⅳ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, 高橋由香里助教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5名(伊藤真理子, 松下嵩之, 矢島愛美, 奥田崇雄, 坂田早苗)の論文作成を進め, このうち, 伊藤真理子(臨床医学研究所 渡部文子教授(元神経科学研究部准教授)との共同研究), 松下嵩之(リウマチ・膠原病内科との共同研究), 矢島愛美の主著者論文を国際学術誌に公表した。

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2021年10月27日にオンライン開催し, 本学大学院生ほか多数が参加した。第468回医学研究の基礎を語り合う集い(シリーズ・神経機能研究の最前線 No. 65): 演者「ゲノム編集によるオキシトシン受容体発現細胞の可視化・操作ツールの開発」国立精神・神経医療研究センター神経研究所疾病研究第6部 井上(上野)由紀子先生。

### 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) 基盤研究(B)「炎症-疼痛連関における腕傍核-扁桃体中心核系の役割の解明」(2021~2024)(代表:加藤)。2) 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)。3) 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)。4) 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:ポストドクトラル・フェロー:徳永亮太)。5) 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))。6) AMED・慢性の痛み解明研究事業「侵害可塑性慢性疼痛の脳内成立機構解明とその予防戦略の神経基盤探索」(代表:加藤)。7) 武田科学振興財団医学系研究助成「線維筋痛症の発症における扁桃体中心核神経ペプチド系の意義の解明」(高橋)(2021)。

#### 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)。3)「GM1 ガングリオシドーシスの遺伝子治療に関する研究」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

筑波大学麻酔科学 山本純偉講師との共同研究として「中枢作用型鎮痛薬の扁桃体シナプス伝達に及ぼす作用」の研究を進め, 成果を論文公表した。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 堀田晴美研究部長・渡辺信博研究員と「侵害受容情報に対する脳血流応答の画像化研究」の共同研究を進め成果を学会発表した。国立研究開発法人産業技術総合研究所 釣木澤朋和研究員(本学非常勤講師)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。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 徹医師と関節炎症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（本学非常勤講師）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。山梨大学大学院総合研究部・医学域・山梨 GLIA センター 繁富英治准教授（本学非常勤講師）と脳内プリン受容体に関する共同研究を進めた。

#### 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 Revière 校 Mathieu Piché 教授と、腰部炎症による異所性痛覚過敏の中核機構に関する共同研究を進め、成果を論文公表した。

### IV. 学術推進活動

#### 1. 学会発表・講演

国際学会・研究会等 7 回（うち招聘講演 3、指定シンポジスト 4）および国内学会・研究会等 16（うち招聘講演・教育講演 5、シンポジスト 4、一般演題 7）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 8 件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

第 74 回日本自律神経学会総会の大会長を務めた（2021 年 10 月 23 日～24 日）。准会長を内科学講座（脳神経内科）井口保之教授および鹿児島大学 桑木共之教授にお務めいただき、「脳臓器連関のトランスレーショナル・ニューロサイエンス」をテーマとしてオンライン開催した。本学の神経関係の研究を進める基礎系部局の合同勉強会 NeuroClub の活動を主催・推進した。毎週水曜日 9:00～10:00 にオンライン開催（Zoom）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 5 編（英語）、総説 1 編を発表した。子供向けの医学の本『なぜからはじまる体の科学「感じる・考える編」』（保育社）を執筆し発刊した（2021 年 12 月）。

#### 〔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（高橋由香里、杉村弥恵）、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（徳永亮太）、非常勤講師 1 名（釣木澤朋和）、本学大学院生 4 名、単位取得大学院生 5 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 4 名、臨時雇用研究技術者 1 名、訪問研究員 6 名である。

大学院生単位取得者のうち 3 名は論文を発表し学位申請の要件が整った。今年度も多くの競争的研究費（科研費、AMED、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 名全員および社会人大学院生 1 名が、全員、科研費を代表研究者として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。

今年度も、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 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、日本痛み財団痛み専門医療者認定委員を務めた。日本痛み関連学会連合用語委員長、日本脳科学関連学会連合選挙管理委員長を務めた。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としての教室費で、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 1 課題、AMED 1 課題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由香里助教および杉村弥恵助教の名前をここに特筆する。

本学の高水準の研究活動を維持するため、総合医科学研究センターの研究部門の教員のミッションの評価方法と人的配分のあり方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。このような臨床医学講座や大学院と連携した、医学研究推進の中核的部局となっている総合医科学研究センター研究部門の位置づけの大きな改善が望まれる。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Tokunaga R, Takahashi Y, Touj S, Hotta H, Leblond H, Kato F, Piché M. Attenuation of widespread hypersensitivity to noxious mechanical stimuli by inhibition of GABAergic neurons of the right amygdala in a rat model of chronic back pain. *Eur J Pain* 2021; 26(4): 911-28. Epub 2022 Feb 16.
- 2) Yamamoto S, Takahashi Y, Kato F. Input-dependent synaptic suppression by pregabalin in the central amygdala in male mice with inflammatory pain. *Neurobiol Pain* 2021; 10: 100078.
- 3) Matsushita T, Otani K, Oto Y, Takahashi Y, Kurosaka D, Kato F. Sustained microglial activation in the area postrema of collagen-induced arthritis mice. *Arthr Res Ther* 2021; 23(1): 273.
- 4) Ito M, Nagase M, Tohyama S, Mikami K, Kato F, Watabe AM. The parabrachial-to-amygdala pathway provides aversive information to induce avoidance behavior in mice. *Molecular Brain* 2021; 14(1): 9.
- 5) Kurihara S, Fujioka F, Hirabayashi M, Yoshida T, Hosoya M, Nagase M, Kato F, Ogawa K, Okano H, Kojima H, Okano HJ. Otic organoids containing spiral ganglion neuron-like cells derived from human-induced pluripotent stem cells as a model of drug-induced neuropathy. *Stem Cells Transl Med* 2022; 11(3): 282-96.

### II. 総説

- 1) 加藤総夫. 【日本痛み関連学会連合の発足を記念して】痛覚変調性疼痛 (nociplastic pain) 痛みの第3の機構分類. *ペインクリニック* 2022; 43(1): 35-42.

### IV. 著書

- 1) 加藤総夫. なぜからはじまる体の科学:「感じる・考える」編. 大阪:保育社, 2021.

### V. 研究費

- 1) 加藤総夫. 炎症-疼痛連関における腕傍核-扁桃体中心核系の役割の解明. 科学研究費助成事業・基盤研究(B). 2021~2023年度.
- 2) 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.
- 3) 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.
- 4) 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.
- 5) 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.
- 6) 加藤総夫. 侵害可塑性慢性疼痛の脳内成立機構解明とその予防戦略の神経基盤探索. AMED・慢性の痛み解明研究事業. 2021~2023年度.
- 7) 高橋由香里. 線維筋痛症の発症における扁桃体中心核神経ペプチド系の意義の解明. 武田科学振興財団医学系研究助成. 2021年度.

### VII. 賞

- 1) 矢島愛美. 第26回日本口腔顔面痛学会学術大会優秀ポスター賞(基礎系). 日本口腔顔面痛学会. 口腔顔面炎症によるラット広汎性痛覚過敏に及ぼすgabapentinoidsの作用. 2021年11月.

### VIII. その他

- 1) 杉村弥恵, 高橋由香里, 加藤総夫. (シンポジウム12: 痛み研究に関する電気生理学的実験手技) 電気生理学的実験手技を用いた腕傍核-扁桃体シナプス伝達の可塑的变化機構の解明. 第43回日本疼痛学会. WEB開催. 12月.
- 2) 高橋由香里, 矢島愛美, 杉本真理子, 宮沢祐太, 内山瑛和子, 奥田崇雄, 杉村弥恵, 加藤総夫. (シンポジウム8: How plastic is pain?-nociplastic painの概念を支える基礎・臨床エビデンス) 広汎性痛覚過敏を生み出す扁桃体可塑的变化. 第43回日本疼痛学会.

WEB 開催, 12月.

- 3) 浮地里佳子, 高橋由香里, 杉村弥恵, 的場圭一郎, 西村理明, 加藤総夫. 社会的階層-血糖制御連関を司る生物学的機構の解明. 第74回日本自律神経学会総会. 東京 WEB 開催. 10~11月.
- 4) 守屋正道, 渡辺信博, 堀田晴美, 高橋由香里, 加藤総夫. ラット角膜の機械的侵害刺激に対する脳血流応答の時空間特性. 第74回日本自律神経学会総会. WEB 開催. 10~11月.
- 5) 相原健人, 杉村弥恵, 高橋由香里, 大森亜樹, 加藤総夫. 全身性炎症が温度嗜好性に及ぼす影響の評価. 第74回日本自律神経学会総会. WEB 開催. 10~11月.
- 6) 浮地里佳子, 高橋由香里, 杉村弥恵, 的場圭一郎, 西村理明, 加藤総夫. 社会的階層-血糖制御連関は食餌依存的である. 第64回日本糖尿病学会年次学術集会. 完全 WEB 開催. 5月.
- 7) 矢島愛美, 高橋由香里, 杉村弥恵, 杉本真理子, 河原 博, 加藤総夫. 中枢性広汎性痛覚過敏に及ぼす異なる作用機序の鎮痛薬の影響. 日本麻酔科学会第68回学術集会. 神戸, 6月. (ハイブリッド開催)
- 8) 矢島愛美. Pregabalin は侵害受容および神経障害をともなわない中枢性感作モデルの痛覚過敏を改善する. 第51回日本慢性疼痛学会. WEB 開催. 2月.
- 9) 矢島愛美. 口腔顔面炎症によるラット広汎性痛覚過敏に及ぼす gabapentinoids の作用. 第26回口腔顔面痛学会学術大会. 静岡, 11月. (ハイブリッド形式)
- 10) Kato F. Active role of the central amygdala in widespread sensitization. The 24th Annual Congress of the Korean Society of Brain and Neural Sciences (KSBNS). Seoul, May.



## 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。

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(AMTERASU2 study)

消化器癌(食道、胃、大腸、肝臓、膵臓)、肺癌、乳癌、頭頸部癌患者(1,240人を予定)、特にp53陽性癌患者を対象に術後ビタミンDサプリメント2000IU連日投与がプラセボ投与と比較してサブリ開始1年以降の遅発性再発・死亡を抑制するか否かを多施設共同二重盲検ランダム化プラセボ比較臨床試験で証明する。

#### III. 教育活動

##### 1. グローバルヘルス&リーダーシップ

- 1) コース総合教育のユニット「教養ゼミ」(1年生)

#### 「点検・評価・改善」

2021年度は分子疫学研究部が発足して13年目の年であった。Lancet Diabetes & Endocrinologyに

ビタミンDサブリに関する研究を誌上発表した。2022年度の目標は以下である。

1. 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のIPD-MetanalysisでビタミンDサブリ投与が癌死亡を減らしているかを国際共同研究で検証する。
2. ABC2 studyを継続する。
3. AMTERASU2 studyを推進する。

### 研究業績

#### I. 原著論文

- 1) [Morira M](#), [Okuyama M](#), [Akutsu T](#), [Ohdaira H](#), [Suzuki Y](#), [Urashima M](#). Vitamin D supplementation regulates postoperative serum levels of PD-L1 in patients with digestive tract cancer and improves survivals in the highest quintile of PD-L1: a post hoc analysis of the AMATERASU randomized controlled trial. *Nutrients* 2021; 13(6): 1987.
- 2) [Sakano T](#), [Urashima M](#), [Takao H](#), [Takeshita K](#), [Kobashi H](#), [Fujiwata T](#). Differential kinetics of cycle threshold values during admission by symptoms among patients with mild COVID-19: a prospective cohort study. *Int J Environ Res Public Health* 2021; 18(15): 8181.
- 3) [Saito Y](#), [Urashima M](#), [Takahashi Y](#), [Ogawa A](#), [Kiyotani C](#), [Yuza Y](#), [Koh K](#), [Watanabe K](#), [Kosaka Y](#), [Goto H](#), [Kikuta A](#), [Okada K](#), [Koga Y](#), [Fujimura J](#), [Inoue M](#), [Sato A](#), [Atsuta Y](#), [Matsumoto K](#). Effect of high-dose chemotherapy plus stem cell rescue on the survival of patients with neuroblastoma modified by MYCN gene gain/amplification and remission status: a nationwide registration study in Japan. *Bone Marrow Transplant* 2021; 56(9): 2173-82.
- 4) [Akutsu T](#), [Kanno K](#), [Okada S](#), [Ohdaira H](#), [Suzuki Y](#), [Urashima M](#). Effect of vitamin D supplements on relapse of digestive tract cancer with tumor stromal immune response: a secondary analysis of the AMATERASU randomized clinical trial. *Cancers (Basel)* 2021; 13(18): 4708.
- 5) [Kawabe M](#), [Nakashima A](#), [Yamamoto I](#), [Ohkido I](#), [Yokoo T](#), [Urashima M](#). Higher soluble ACE2 levels and increased risk of infection-related hospitalization in patients on maintenance hemodialysis. *Front Med (Lausanne)* 2022; 9: 791284.

#### V. 研究費

- 1) 浦島充佳. p53陽性癌患者生存に対するビタミンDの効果:二重盲検ランダム化プラセボ比較試験. 科学研究費助成事業・基盤研究(B). 2020~2024年度.

## 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  
医学，地域医療プライマリ  
ケア医学

### 教育・研究概要

臨床疫学研究部は、日常臨床で生ずるさまざまな疑問を疫学的手法にて解決する臨床疫学を軸として、研究、教育を行っている。

#### I. 研究

研究分野は、従来の疾病中心型の臨床研究のトピックにとらわれず、医療コミュニケーション、医療の質評価、行動科学、質的研究等が含まれている。さらに医療の最前線であるにもかかわらずエビデンスが不足しているプライマリ・ケア、家庭医療学分野でのエビデンス生成を目指している。プライマリ・ケアリサーチネットワークの構築は学外医療人との共同研究や研究支援によって達成されつつある。

#### II. 教育

卒前教育では妥当で効率的な医療を行える医師を養成する一環として Evidence-based Medicine 方法論教育を行っている。卒業教育は大学院教育として臨床研究の方法論および生物統計学手法の実践を中心とした教育活動を行っている。また採択された文部科学省・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 に掲載された。

2. 患者複雑性に関する研究

近年では、全人的医療の重要性が叫ばれており、患者の抱える問題の生物心理社会的要因が複雑に絡み合う「患者複雑性」を評価し、治療やケアに役立てようという動きがみられるようになった。そこで本研究では、プライマリ・ケア現場において、PCAM（患者複雑性を評価するツール）で測定した患者複雑性と各種評価項目（医療費・通院アドヒアランス・マルチモビディティ・ポリファーマシー）との関連を明らかにすることを目的とする。また、患者複雑性を評価するためのツールは主に欧米で開発されており、医療制度や社会環境が異なるわが国の患者複雑性を正確に捉えるには限界があるため、日本の固有の文脈や背景を踏まえたツールを開発することも本研究の目的とする。

3. LGBT に関する研究

LGBT の人々は生物・心理・社会的側面でさまざまなリスクに曝されていると言われている。また医師等の医療従事者や医学生では、LGBT についての教育によって知識や態度が向上すると報告されている。そこで本研究では、日本全国の医学部および医科大学において LGBT に関する教育に費やしている時間や教育内容の現状を明らかにするため、質問紙調査を行った。この結果を、カナダ・米国の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。

#### 4. プライマリ・ケア機能と医療の質指標との関連に関する研究：NUCS (National Usual source of Care Survey)

国際的に、疾病構造の変化や医療の地域への移行、医療費による財政圧迫などの背景から、従来のヘルスケアシステムからプライマリ・ケアに重点を置いたシステムへの移行が推進している。我が国でも地域包括ケアシステムの文脈から、プライマリ・ケアの機能強化が図られているが、諸外国と比較し、プライマリ・ケア機能と医療の質指標との関連に関するエビデンスは非常に乏しい。本研究は、代表性の高い日本の一般住民サンプルを対象に、前向きコホート研究を実施し、プライマリ・ケア医の有無およびプライマリ・ケア機能と様々なプロセス・アウトカム指標（包括的な予防医療の質指標、患者報告アウトカム、救急外来受診、総入院など）との関連を検証することを目的とする。

#### 5. COVID-19 パンデミック後の受療行動に関する研究

COVID-19 パンデミックによって、住民の受療行動に大きな変化が生じた事が予想されるが、その変化の全体像は不明である。本研究は、全国調査によって、パンデミック後における住民の受療行動の変化、およびそれに影響を及ぼす医学的要因や社会的要因を明らかにす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」2021年10月23日～2022年1月15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（ $\chi^2$ 検定とFisher検定）、オッズ比とリスク比
  - ⑤ノンパラメトリック検定（Wilcoxon符号順位検定とWilcoxon順位和検定）、分散分析
  - ⑥回帰分析と相関係数

##### ⑦重回帰分析とロジスティック回帰分析

##### ⑧生命表分析

#### (2) 大学院共通カリキュラム「疫学・臨床研究」

##### ①疫学・臨床研究コースイントロダクション

##### ②研究デザイン総論

##### ③研究結果をいかに解釈するか

##### ④疾病頻度と関連の測定

##### ⑤記述研究

##### ⑥ケースコントロール研究

##### ⑦コホート研究

##### ⑧介入研究

##### ⑨Rの基本的な使い方 演習：1) 記述統計、2) 検定

##### ⑩演習：1) 相関、2) 回帰分析

##### ⑪演習：1) 一般化線形モデル、2) 生存時間解析

##### ⑫演習：1) 傾向スコア分析

##### ⑬演習：1) マルチレベル分析

#### (3) プライマリケアのための臨床研究者育成プログラム

##### ①e-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) 2021年4月25日 2019年度生第4回ワークショップ（プロトコル中間発表会）

##### b) 2021年5月29～30日 2021年度生第1回ワークショップ（イントロダクション）

##### c) 2021年6月26～27日 2020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）

##### d) 2021年7月24～25日 2021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）

##### e) 2021年9月26日 2019年度生第5回ワークショップ（プロトコル発表会）

##### f) 2021年10月16～17日 2021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）

##### g) 2021年11月14日 2020年度生第4回ワークショップ（プロトコル中間発表会）

教育について、順調に行われた。特に改善事項はない。

## 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、学内倫理委員会等の承認を得て、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、第一報論文がFamily Practiceに掲載された。

患者複雑性に関する研究については、「プライマリ・ケア領域における患者複雑性と医療費の関連：横断研究」は、学内倫理委員会等の承認を得て研究を実施し、当該研究に関する論文を投稿中である。「プライマリ・ケア現場における患者複雑性と各種評価項目との関連に関する後ろ向きコホート研究」については、学内倫理委員会等の承認を得て、近日中にデータ収集を開始する予定である。「日本の固有の文脈や背景を踏まえた『患者複雑性』評価ツールの開発」については、患者複雑性の構成概念を明らかにすることを目的としたスコوپングレビューの研究プロトコルを作成し、文献レビューを進めている。

「LGBTに関する研究」については論文を作成し投稿した。

「プライマリ・ケア機能と医療の質指標との関連に関する研究：NUCS」は、2021年にベースライン調査を実施し、その解析によるプライマリ・ケア機能と予防医療の質指標との関連についての論文を投稿し、採択、掲載された。2022年には追跡調査を予定している。

「COVID-19パンデミック後の受療行動に関する研究」では、パンデミックによる住民の受療行動の変化、および受療行動と医学的・社会的要因との関連についての論文を投稿し、採択、掲載された。

## 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) 患者複雑性に関する研究
- 3) LGBTに関する研究
- 4) プライマリ・ケア機能と医療の質指標との関連に関する研究：NUCS
- 5) COVID-19パンデミック後の受療行動に関する研究

各研究課題について順調に行われた。特に改善事項はない。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) [Aoki T](#), [Taguchi K](#), [Hama E](#). Development and psychometric properties of the Japanese Consumer Assessment of Healthcare Providers and Systems Clinician & Group Survey (CG-CAHPS). PLoS One 2021; 16(4) : e0250843.
- 2) [Sugiyama Y](#), [Yoshimoto H](#), [Iwabuchi K](#), [Matsushima M](#). A regionally specific drinking custom 'Otōri' and its association with alcohol consumption/alcohol use disorders: a cross-sectional study. BMJ Open 2021; 11(5) : e041738.
- 3) [Ichikawa H](#), [Sugiyama Y](#), [Mutai R](#), [Yamada T](#), [Wakabayashi H](#), [Nakano Y](#), [Yoshida S](#), [Hayashi T](#), [Murayama S](#), [Matsushima M](#). Self-interruption of Helicobacter pylori eradication therapy and its associated risk factors. Jikeikai Med J 2021; 68(2) : 33-43.
- 4) [Kaneko M](#), [Watanabe T](#), [Fujinuma Y](#), [Yokobayashi K](#), [Matsushima M](#). Overall mortality in older people receiving physician-led home visits: a multicentre prospective study in Japan. Fam Pract 2021; 38(4) : 395-402.
- 5) [Sato T](#), [Sakai K](#), [Nakada R](#), [Shiraishi T](#), [Tanabe M](#), [Komatsu T](#), [Sakuta K](#), [Terasawa Y](#), [Umehara T](#), [Omoto S](#), [Mitsumura H](#), [Murakami H](#), [Matsushima M](#), [Iguchi Y](#). Employment status prior to ischemic stroke and weekly variation of stroke onset. J Stroke Cerebrovasc Dis 2021; 30(8) : 105873.
- 6) [Murakami M](#), [Aoki T](#), [Sugiyama Y](#), [Takeuchi M](#), [Yui T](#), [Koyama M](#), [Ichikawa Y](#), [Yanagisawa K](#), [Furu-hata S](#), [Ikezo M](#), [Ota T](#), [Matsushima M](#). Association between the transtheoretical model approach and sustained intradialytic pedaling exercise: a retrospective cohort study. Medicine (Baltimore) 2021; 100(42) : e27406.
- 7) [Nakano Y](#), [Kagawa Y](#), [Shimoyama Y](#), [Yamagami T](#), [Nomura K](#), [Wakabayashi H](#), [Sugiyama Y](#), [Kobayashi T](#). Outcome of appendicular or scapular osteosarcoma treated by limb amputation in cats: 67 cases (1997-2018). J Am Vet Med Assoc 2021; 260(S1) : S24-S28.
- 8) [Aoki T](#), [Fujinuma Y](#), [Matsushima M](#). Associations of primary care structures with polypharmacy and patient-reported indicators in patients with complex multimorbidity: a multicentre cross-sectional study in Japan. BMJ Open 2022; 12(1) : e054348.
- 9) [Tomita S](#), [Aoki T](#), [Ohde S](#), [Takahashi O](#), [Kimura T](#), [Matsushima M](#). Association between health literacy and multimorbidity: a nationwide, cross-sectional



study of a Japanese population. *BMJ Open* 2022; 12(1): e052731.

- 10) Aoki T, Matsushima M. The ecology of medical care during the COVID-19 pandemic in Japan: a nationwide survey. *J Gen Intern Med* 2022; 37(5): 1211-7. Epub 2022 Feb 7.
- 11) Aoki T, Fujinuma Y, Matsushima M. Usual source of primary care and preventive care measures in the COVID-19 pandemic: a nationwide cross-sectional study in Japan. *BMJ Open* 2022; 12(3): e057418.
- 12) Horiguchi R, Mutai R, Gomi M, Sugiyama Y, Iwata H, Satake S, Sato Y, Iwabuchi K, Hayashi D, Nakano T, Matsushima M. Development of the Adapted Physician Centrality Scale: a cross-sectional study in Japan. *Jikeikai Med J* 2021; 68(4): 91-100.

## II. 総説

- 1) 青木拓也. 地域医療を実践する内科医とは 具体的な地域医療活動 地域医療とコスト問題. *日内会誌* 2021; 110(11): 2402-6.

## IV. 著書

- 1) 青木拓也. I章: ポートフォリオをつくる前にポートフォリオの書き方. 草場鉄周監修, 中村琢弥, 宮地純一郎編. 新・家庭医療専門医ポートフォリオ実例集. 改訂2版. 東京: 南山堂, 2021. p.4-6.
- 2) 青木拓也. 第25回: Patient Experience (PX) に関する研究-国際的に注目を集める患者視点の医療の質指標. 日本プライマリ・ケア連合学会監修. プライマリ・ケアの理論と実践. 東京: 日本医事新報社, 2021. p.50-1.
- 3) 青木拓也. 第29回: 多疾患併存状態(マルチモビディティ)に関する研究-プライマリ・ケアにおける最重要研究課題の1つ. 日本プライマリ・ケア連合学会監修. プライマリ・ケアの理論と実践. 東京: 日本医事新報社, 2021. p.58-9.
- 4) 青木拓也. II. 基本研修リスト B. 基本研修領域 13. 研究に関する能力開発. 日本プライマリ・ケア連合学会編. 日本プライマリ・ケア連合学会基本研修ハンドブック. 改訂3版. 東京: 南山堂, 2021. p.394-9.
- 5) 青木拓也. 研究の具体例と解説①: 初学者が始めやすい研究 2. サーベイ研究の解説 満足を科学する. 片岡裕貴, 青木拓也編. 実例から学ぶ! 臨床研究は「できない」が「できる!」に変わる本. 東京: 羊土社, 2021. p.133-40.

## 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.

- 2) 杉山佳史. マルチモビディティの有病率やそのパターン及び健康の社会的決定要因との関連. 科学研究費助成事業・研究活動スタート支援. 2020～2021年度.
- 3) 青木拓也. 多疾患併存状態(マルチモビディティ)の診療におけるプライマリ・ケアの役割. ファイザーヘルスリサーチ振興財団研究助成. 2021～2022年度.

## VIII. その他

- 1) 青木拓也, 宮地純一郎, 孫 大輔, 井口真紀子. (シンポジウム7) 総合診療において重視すべき学問と研究テーマ. 第12回日本プライマリ・ケア連合学会学術大会. 完全WEB開催, 5月.
- 2) 青木拓也. (特別講演1) 患者視点の医療の質指標: PXとは何か. 第15回QOL-PRO研究会webセミナー. WEB形式, 7月.
- 3) 青木拓也. セミナー⑥: あなたの研究に最適な「測定尺度」の選び方. Primary Care Research Connect 第3回年次集会. オンライン開催, 12月.
- 4) 本田優希, 中村美詠子, 青木拓也, 尾島俊之. (口頭) 日本の高齢者の Multimorbidity パターンと主観的健康感との関連: 国民生活基礎調査を用いた横断研究. 第32回日本疫学会学術総会. オンライン, 1月. [*J Epidemiol* 2022; 32(Suppl. 1): 145]

## 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：太田 裕貴 再生医学，血管外科学

## 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、iPS 細胞由来オルガノイド、タイムラプス細胞イメージング技術、小型霊長類マウモセット疾患モデル、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. ALS の原因遺伝子 TDP-43 の機能解析

RNA 結合タンパク質 TDP-43 は、ALS の原因遺伝子の一つであり、9 割以上の ALS 患者の運動ニューロン細胞質への沈着、異常リン酸化等の特徴的病理所見を認めることが知られている。TDP-43 は生体恒常性維持のために発現量を厳密に自己調節することが知られており、TDP-43 発現量の適正值からの逸脱は運動ニューロン恒常性に悪影響を及ぼすと考えられている。TDP-43 の自己発現量調節は自身の RNA 安定性制御を介して行われることが既に明らかとなっている。しかし、TDP-43 は標的のプロモーター領域に結合し転写調節を行う DNA 結合タンパク質としての側面も持つことから、自己の転写活性を調節する可能性が考えられたが TDP-43 の転写調節機構についての詳細は不明であった。そこで、TDP-43 をコードする TARDBP 遺伝子の転写開始点上流配列をクローニングし、ルシフェラーゼアッセイによりプロモーター領域を同定した。野生型 TDP-43 は自身のプロモーター活性を抑制することがわかり、自己発現量制御の一助を担うことが示唆された。さらに、TARDBP intron 1 にも異所性にプロモーター活性があることを見出した。ALS との関連が知られている変異型 TDP-43 は転写開始点上流のプロモーター活性には影響せず、intron 1 プロモーターの活性化を引き起こすことがわかり、自己転写調節の攪乱を引き起こす可能性が示された (Hasegawa-Ogawa M, et al. Sci Rep 2021)。

## II. 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の構築

小型霊長類マウモセットはハンドリングもし易く繁殖力も高いため、トランスレショナルリサーチの実験動物として注目を集めているが、ラットとほぼ同体格であることから血管内操作を伴うカテーテル手技は技術的に不可能であると言われていた。しかし、我々は数々の技術的な重要ピットフォールを克服することにより、デジタルサブトラクション血管造影装置 (DSA) を用いた超低侵襲かつ成功率 100% が可能な尾動脈血管穿刺方法を確立し、“Ohta Method” として報告した。本研究はマウモセットの血管造影に焦点を当てた研究であるが、実験動物として汎用されているラットにも全く同じ手技で施行できることから、尾動脈からアプローチするこの技術を用いて経動脈的に全身の血管にアプローチできる新たなドラッグデリバリーシステムを構築できるだろう (Ohta H, et al. PLoS One 2021)。

現在、脳梗塞モデルとして汎用される齧歯類モデルは手術侵襲が大きく、梗塞範囲が安定しないことが課題であるが、我々は脳神経内科と共同で DSA を用いた経皮的尾動脈穿刺 “Ohta Method” によりラット脳梗塞モデルの作出に成功した。具体的にはラットの尾動脈から DSA 下に左中大脳動脈 (MCA) までカテーテルを誘導し、塞栓物質 (X 線不透過粒子) を投与することにより作製した。ラット脳血管造影は全例 100% 成功し、左 MCA 選択的塞栓成功率は 80% であった。脳梗塞範囲もばらつきが少なく、平均 8 分で作出可能であった。低侵襲かつ短時間に再現性の高いラット MCA 塞栓モデルを安定的に作出できる本手法により、脳梗塞研究の加速が期待される (Komatsu T, et al. Sci Rep 2021)。

## III. ヒト iPS 細胞由来内耳オルガノイドを用いた薬剤性難聴モデルおよび薬効評価系の構築

中枢神経系ニューロンと同様、内耳の有毛細胞や蝸牛神経節細胞には再生能力がないため音響外傷や遺伝性疾患、耳毒性のある薬剤などにより障害されると永久的な感音難聴となる。そのため感音難聴の治療は非常に困難であり、現在のところ根本的な治療はない。そこで耳鼻咽喉科学講座、神経科学研究部、慶應義塾大学耳鼻咽喉・頭頸部外科との共同研究により、これまでで最も効率良くヒト iPS 細胞から内耳オルガノイド (人工臓器) を分化誘導する新規培養手法を開発した。内耳オルガノイドには有毛細胞様細胞に加え蝸牛神経節細胞様細胞が存在し、それらの細胞は生体内の蝸牛神経節細胞と非常に良

く似たタンパク質発現パターン・電気生理学的特性・細胞形態を有していることが分かった。

固形悪性腫瘍の治療に広く用いられるシスプラチンは、副作用として約60%に難聴を引き起こすことが知られているが、その障害メカニズムはいまだに解明されていない。そこで、生細胞イメージングにより内耳オルガノイドの蝸牛神経節細胞様細胞に対するシスプラチンの作用を解析したところ、ミトコンドリアにおける活性酸素種の産生量増加、神経突起の断片化、アポトーシスの誘導が観察された。さらにシスプラチンによる神経細胞障害作用がCDK2阻害剤の投与によって緩和されることが判明した。本研究の成果は薬剤性難聴の治療法の開発につながることを期待される (Kurihara S, et al. *Stem Cells Transl Med* 2022)。耳鼻咽喉科学大学院生の栗原 渉助教は本研究成果により日本再生医療学会奨励賞を受賞した。

#### IV. 高磁場 MRI を用いた画像解析法の開発と研究支援

##### 1. 麻酔下と覚醒下での静的および動的な機能的神経ネットワークの違い

これまで軽麻酔状態と覚醒状態を異なる動物群で比較した研究が多く、さらに異なる日に MRI 撮像した報告がほとんどであるが、本研究では同一動物を用いた覚醒-麻酔 fMRI プロトコルを構築し、一度の MRI 撮像下において覚醒から麻酔状態への機能ネットワークの変化を明らかにすることに成功した。マウス頭部に頭部固定用アクリルヘッドバーを取り付け、マウス覚醒下においても動きの影響が極めて少ない MRI 撮像を可能にし、覚醒 fMRI が完了後、麻酔を導入した。その結果、機能的神経接続の動的な変化は、lateral cortical network, hypothalamic network, auditory-visual cortical network にまたがる正負の結合から lateral cortical network に優位な結合へと変化することが示された。静的機能的神経接続 (全体としての変化を捉えたもの) では、半球間結合と皮質下ネットワークが減少していることがわかった。視床核、大脳辺縁系、視床下部を含む皮質下の機能的接続の減少が軽麻酔状態のマーカーとなり得ることが示された (Tsurugizawa T, Yoshimaru D. *Neuroimage* 2021)。

##### 2. 監察医務院・法医学講座共同研究

Diffusion tensor tractography (DTT) は MRI を利用した画像技術であるが、脊髄長路の神経繊維を描出することができるため、軸索損傷の評価に利用することが可能である。これまで齧歯類やマーモ

セットの脊髄損傷モデルを用いて脊髄白質の評価を行ったことはあるが、ヒトの死後固定脊髄を解析した例はない。そこで潜在的脊髄損傷の症例評価など DTT の法医学的有用性を示すことを目的に、2018 年までに法医学講座解剖室において解剖を実施した症例について 9.4T 高磁場 MRI を用いた画像解析を開始した。

#### 「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 9 名 (血管外科、神経内科、腎臓・高血圧内科、耳鼻咽喉科・頭頸部外科、小児科、東京都立大からの再派遣)、研究補助員 1 名である。2021 年度には太田裕貴助教が講師に昇格した。また、MRI 画像技術開発の専門家である畑 純一講師が東京都立大学准教授に就任し、後任として理化学研究所脳神経科学研究センターから吉丸大輔助教を迎え、機能的 MRI 解析技術の向上を図った。博士課程大学院生 1 名が学術振興会特別研究員 (DC2) を獲得した。現在、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、法医学講座、分子生物学講座をはじめとする学内講座のみならず、慶應義塾大 (医学部、理工学部)、星薬科大学、東京工業大学、京都大学霊長類研究所、琉球大学、東京都立大学、東海大学、放射線医学総合研究所、産業技術総合研究所、実験動物中央研究所、理化学研究所、脳神経疾患研究所、Rockefeller 大学、Johns Hopkins 大学、Monash 大等の研究機関および企業と積極的に幅広い共同研究を行っており、専門分野を越えた多角的研究を展開している。特に、次世代の医学研究を担う研究者の育成に力を入れており、臨床の現場で発見した問題の解決策を基礎研究において模索するため、大学院生及び若手研究者・医師とともに長期的かつ挑戦的な課題に取り組んできた。本年度は基礎・臨床共同研究における重要な成果を発表することができたうえ、開発されたモデルを利用し、臨床応用を視野に入れた再生医療研究への今後の展開が期待できる (1, 2)。これまでは疾患モデル細胞・動物の開発、病態解明を目指した基礎研究に力点を置いてきたが、今後は開発に成功した複数の有望なシーズの発展を支援していくとともに、企業とタイアップし社会実装を目指していく。このように発展性のある課題が育ちつつあるが、臨床への応用を見据え、研究を下支えする研究費の獲得が重要であり、来年度からの課題である。

##### 1. 疾患モデル動物を利用した治療戦略

外科学講座 (血管外科) と共同研究で、大動脈瘤

に対する新規治療戦略を開発することを目的に、ヒトと大動脈の大きさが似ているブタを用いて胸部大動脈瘤モデルを作成した。血管外科から再派遣された大学院生が研究を主導し、原著論文として発表した (Fukushima S, et al. *Exp Anim* 2021)。大動脈瘤に対するステントグラフトを用いた血管内治療は低侵襲である一方、術後の瘤拡大が課題となっている。そこでブタ大動脈瘤モデルを利用し、血管内治療時に経カテーテル的に Fiber 形状の間葉系幹細胞集合体を瘤内に移植することにより瘤壁での組織修復・再生を示唆する組織像が観察された。本研究により大動脈瘤に対する既存の治療に間葉系幹細胞投与を上乗せすることで、瘤壁で組織新生が生じる可能性を見出した。今後、新たな再生医療戦略の創出が期待できる。

## 2. 疾患 iPS 細胞モデルを利用した治療戦略

疾患 iPS 細胞研究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。耳鼻咽喉科学講座と共同で開発した内耳オルガノイドを利用した創薬プラットフォームは非常に有望な研究基盤であり、既存薬を中心に薬剤性難聴の治療薬スクリーニングを実施することが可能である (Kurihara S, et al. *Stem Cells Transl Med* 2022)。また、脳神経疾患研究所との共同研究で異染性白質ジストロフィー (MLD) 患者由来 iPS 細胞を樹立し、神経細胞に分化誘導して解析を行った。現在、MLD に対する治療法はないが、本モデル細胞は遺伝子治療、酵素補充療法などの効果判定への利用が期待される。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) [Fukushima S](#), [Ohki T](#), [Ohta H](#), [Koizumi M](#), [Minowa Y](#), [Ogatsu S](#), [Takahashi T](#), [Okano HJ](#). A reproducible swine model of a surgically created saccular thoracic aortic aneurysm. *Exp Anim* 2021; 70(2): 257-63.
- 2) [Hasegawa-Ogawa M](#), [Okano HJ](#). Characterization of the upstream and intron promoters of the gene encoding TAR DNA-binding protein. *Sci Rep* 2021; 11(1): 8720.
- 3) [Ohta H](#), [Komatsu T](#), [Muta K](#), [Koizumi M](#), [Iguchi Y](#), [Okano HJ](#). Marmoset angiography just by percutaneous puncture of the caudal ventral artery. *PLoS One* 2021; 16(4): e0250576.
- 4) [Komatsu T](#), [Ohta H](#), [Motegi H](#), [Hata J](#), [Terawaki K](#), [Koizumi M](#), [Muta K](#), [Okano HJ](#), [Iguchi Y](#). A novel model of ischemia in rats with middle cerebral artery occlusion using a microcatheter and zirconia ball under fluoroscopy. *Sci Rep* 2021; 11(1): 12806.
- 5) [Takatsu Y](#), [Nakamura M](#), [Shiozaki T](#), [Narukami S](#), [Yoshimaru D](#), [Miyati T](#), [Kobayashi S](#). Assessment of the cut-off value of quantitative liver-portal vein contrast ratio in the hepatobiliary phase of liver MRI. *Clin Radiol* 2021; 76(7): 551. e17-24.
- 6) [Tsurugizawa T](#), [Yoshimaru D](#). Impact of anesthesia on static and dynamic functional connectivity in mice. *Neuroimage* 2021; 241: 118413.
- 7) [Simon C](#), [Soga T](#), [Okano HJ](#), [Parhar I](#).  $\alpha$ -synuclein-mediated neurodegeneration in Dementia with Lewy bodies: the pathobiology of a paradox. *Cell Biosci* 2021; 11(1): 196.
- 8) [Shibukawa S](#), [Niwa T](#), [Miyati T](#), [Ogino T](#), [Yoshimaru D](#), [Kuroda K](#). Temperature measurement of intracranial cerebrospinal fluid using second-order motion compensation diffusion tensor imaging. *Phys Med Biol* 2021; 66(24): 24NT01.
- 9) [Sugawara K](#), [Miyati T](#), [Ueda R](#), [Yoshimaru D](#), [Nakamura M](#), [Komatsu S](#), [Hagiwara K](#), [Saigusa K](#). Quantitative analysis of mobile proteins in normal brain tissue by amide proton transfer imaging: age dependence and sex differences. *J Comput Assist Tomogr* 2021; 45(2): 277-84.
- 10) [Kurihara S](#), [Fujioka M](#), [Hirabayashi M](#), [Yoshida T](#), [Hosoya M](#), [Nagase M](#), [Kato F](#), [Ogawa K](#), [Okano H](#), [Kojima H](#), [Okano HJ](#). Otic organoids containing spiral ganglion neurons-like cells derived from human induced pluripotent stem cells as a model of drug-induced neuropathy. *Stem Cells Transl Med* 2022; 11(3): 282-96.

### VI. 特許

- 1) 学校法人慶應義塾, 学校法人慈恵大学. [岡野ジェイムス](#) 洋尚, [吉田知彦](#), [栗原 涉](#), [藤岡正人](#), [小島博己](#). 音響外傷難聴モデル動物の作製方法及びそれにより作製される音響外傷モデル動物. 6999896. 2021 年.
- 2) 学校法人慶應義塾, 学校法人慈恵大学. [岡野ジェイムス](#) 洋尚, [吉田知彦](#), [栗原 涉](#), [藤岡正人](#), [小島博己](#). 音響外傷難聴モデル動物の作製用の音響暴露装置. 7044294. 2022 年.
- 3) Keio University, The Jikei University School of Medicine. [Fujioka M](#), [Kurihara S](#), [Yoshida T](#), [Kojima H](#), [Okano HJ](#). Method for producing acoustic trauma deafness model animal, and acoustic trauma deafness model animal produced by the same. U.S. Patent Application No.16/197, 742. 2021.



## 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

先端医療情報技術研究部は，その前身である寄付講座発足の2015年4月より，ICT（Information and Communication Technology：情報通信技術）を医療に用いることを目的に，技術開発の基礎研究から臨床応用まで幅広く取り扱ってきた。

これまで日本で初めて保険適用となったスマートフォン向けアプリ「Join」などの研究開発に関わっている。また，情報通信と接続するウェアラブルデバイスなどの開発も手掛ける。健康管理から，救急現場，病院間ネットワーク，慢性期医療としてのリハビリテーションと介護までの幅広い分野で，ICTを活用し医療の平等化や医療の質の向上を目指す研究を行っていく。

### 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。また災害時等の緊急連絡体制見直しとして電話運用から「Join」による情報共有運用の立ち上げに向けて災害時連絡網検証グループの立ち上げを行った。

1. 救急外来監視カメラのストリーミング配信の検証
2. 救急外来におけるトリアージアプリ（Join Triage）の検証
3. 災害時連絡網情報連携グループ検証

### II. 社会保障費の最適化に関する研究

1. 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，成果報告の論文化を実施（ハース研究事業）
2. 東京オリンピック・パラリンピック競技大会の選手団および大会関係者の帰国時SARS-

CoV-2 PCR検査陽性率とそれに寄与するリスク因子の探索的研究の実施（オリパラ研究事業）

3. 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
4. 医師の勤怠管理アプリJikeiHereの検証
5. 看護部における業務量調査
6. アクセシビリティセミナーの開催支援

### 「点検・評価・改善」

2021年度はCOVID-19関連としてハース研究事業とオリパラ研究事業を実施。いずれも研究結果を元に論文化を行った。また，2022年3月にはリハビリテーション科主催のアクセシビリティセミナーにおいて運用サポートや登壇を行い，ゲストとしてデジタル庁・経産省・総務省・厚生労働省を招聘し，ICTを活用したアクセシビリティについて慈恵の取り組みや今後の方針を広くアピールする事が出来た。オミクロン株流行下においても，研究や医療ICTについて大学に寄与した。

### 研究業績

#### I. 原著論文

- 1) [Sakano T](#), [Urashima M](#), [Takao H](#), [Takeshita K](#), [Kobashi H](#), [Fujiwara T](#), Differential kinetics of cycle threshold values during admission by symptoms among patients with mild COVID-19: a prospective cohort study. *Int J Environ Res Public Health* 2021; 18(15): 8181.
- 2) [Fujimura S](#), [Tanaka K](#), [Takao H](#), [Okudaira T](#), [Koseki H](#), [Hasebe A](#), [Suzuki T](#), [Uchiyama Y](#), [Ishibashi T](#), [Otani K](#), [Karagiozov K](#), [Fukudome K](#), [Hayakawa M](#), [Yamamoto M](#), [Murayama Y](#), Computational fluid dynamic analysis of the initiation of cerebral aneurysms. *J Neurosurg* 2021 Dec 21. [Epub ahead of print]
- 3) [Ishii T](#), [Fujimura S](#), [Takao H](#), [Uchiyama Y](#), [Okudaira T](#), [Ishibashi T](#), [Otani K](#), [Karagiozov K](#), [Fukudome K](#), [Yamamoto M](#), [Murayama Y](#), Hemodynamic and morphological factors related to coil compaction in basilar artery tip aneurysms. *World Neurosurg* 2021; 155: e95-110.
- 4) [Takao H](#), [Watanabe D](#), [Tani S](#), [Ohashi H](#), [Ishibashi T](#), [Takeshita K](#), [Murakami S](#), [Nishimoto T](#), [Yuge K](#), [Karagiozov K](#), [Abe T](#), [Murayama Y](#), Use of a simulation model to investigate the mechanisms of sports-related head injuries. *Neurol Med Chir (Tokyo)*

- 2022; 62(1) : 13-8.
- 5) Zuurbier CCM, Mensing LA, Wermer MJH, Juvela S, Lindgren AE, Koivisto T, Jääskeläinen JE, Yamazaki T, Molenberg R, van Dijk JMC, Uyttenboogaart M, Aalbers M, Morita A, Tominari S, Arai H, Nozaki K, Murayama Y, Ishibashi T, Takao H, Rinkel GJE, Greving JP, Ruigrok YM. Difference in rupture risk between familial and sporadic intracranial aneurysms : an individual patient data meta-analysis. *Neurology* 2021 ; 97(22) : e2195-203.
  - 6) Uchiyama Y, Fujimura S, Takao H, Suzuki T, Hayakawa M, Ishibashi T, Karagiozov K, Fukudome K, Murayama Y, Yamamoto M. Hemodynamic investigation of the effectiveness of a two overlapping flow diverter configuration for cerebral aneurysm treatment. *Bioengineering (Basel)* 2021 ; 8(10) : 143.
  - 7) Uchiyama Y, Fujimura S, Takao H, Ono H, Katayama K, Suzuki T, Ishibashi T, Otani K, Karagiozov K, Fukudome K, Murayama Y, Yamamoto M. Extraction of patient-specific boundary conditions from 4D-DSA and influence on CFD simulations for cerebral aneurysms. *Comput Methods Biomech Biomed Engin* 2022 ; 25(11) : 1222-34. Epub 2022 Feb 23.
  - 8) Fujimura S, Brehm A, Takao H, Uchiyama Y, Karagiozov K, Fukudome K, Yamamoto M, Murayama Y, Psychogios MN. Hemodynamic characteristics and clinical outcome for intracranial aneurysms treated with the derivo embolization device, a novel second-generation flow diverter. *World Neurosurg* 2022 ; 159 : e252-9.
  - 9) Fukui A, Takeshita K, Nakashima A, Maruyama Y, Yokoo T. Chronic kidney disease patients visiting various hospital departments : an analysis in a hospital in central Tokyo, Japan. *J Pers Med* 2022 ; 12(1) : 39.
  - 10) Aisu N, Miyake M, Takeshita K, Akiyama M, Kawasaki R, Kashiwagi K, Sakamoto T, Oshika T, Tsujikawa A. Regulatory-approved deep learning/machine learning-based medical devices in Japan as of 2020 : a systematic review. *PLOS Digit Health* 2022 Jan 18. doi:10.1371/journal.pdig.0000001

## V. 研究費

- 1) 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.

## 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：齋藤 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：秋山 暢丈	免疫学
講師：池田 恵一	分子細胞生物学, 内分泌学

### 教育・研究概要

#### I. 骨芽細胞の Diamond-like-Carbon (DLC) コーティングシリコンプレート上での挙動

DLCは金属表面などのカーボン膜による加工技術であるが耐久性や生体適合性などから医療材料素材としての開発が進んでいる。我々は東京電機大学と開発した亜鉛を含有するDLCコーティングが骨折部の補強材として骨芽細胞の増殖や骨基質の生成を促進することを明らかにしてきた。本年度は実際にどのように骨芽細胞がDLC上に挙動するのかを観察した。得られたデータについてオープンアクセスデータジャーナルとデータベースに公開した。

#### II. 医用ハーブの香りの解析

施設ではこれまで匂い解析センサーを用いて食品や微生物の代謝物などのパターン化をおこなってきたが本年度は医用ハーブの香りの解析を行った。香りを絶対値化することによりハーブの香りをワインのアロマなど他の香りと類似度として計算し比較呈示できることを示した。

#### III. 新規電子顕微鏡試料作製法（急速凍結・凍結置換固定法の改良）の検討

昨年から進めている急速凍結・凍結置換固定法の改良であるが、今年度はホルムアルデヒドで固定した腎臓尿細管について、通常法（二重固定法）と凍結置換固定法の画像を比較した。4%ホルムアルデヒドで固定したマウスの腎臓尿細管を液体窒素で冷却したイソペンタンに浸漬することによって急速凍結した後、 $-80^{\circ}\text{C}$ に冷却した2%  $\text{OsO}_4 \cdot \text{acetone}$ に浸漬してそのまま2~3日間静置した後、 $-20^{\circ}\text{C}$ ,  $4^{\circ}\text{C}$ , さらに室温に戻し、エポキシ樹脂に包

埋した。約60nmの超薄切片を作製後、電子染色を行い電顕観察した。その結果通常法と比較して今回の方法で得られた画像は微細形態がよく保存されており、特にミトコンドリアの形態は全く異なった画像が得られた。

#### 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ぬことがわかった。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. 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である「短期間細胞特異的発現アデノウイルスベクター」がCas9を高度に短期間発現していることを明らかにするとともに、B型肝炎ウイルスゲノムを切断するための有用性の高いgRNAを新規に同定し、効率、安全性ともに高いHBVゲノム完全排除システムの構築に成功した。

#### VI. 新規抗微生物戦略の開発と細菌のストレス生存戦略

##### 1. 新規抗微生物戦略の開発

消化器・肝臓内科の光永真人講師とともに、新規抗菌戦略「標的自在な標的特異的抗菌療法」の開発を行っている。具体的には、標的病原体に対する抗体と光可塑性プローブからなる光免疫複合体を用いて様々な微生物病原体のエピトープへの作用を可能にする標的抗菌戦略である。光免疫抗菌戦略(PIAS)と名付けた本法は、標的種または薬剤耐性状態に関係なく、結合したエピトープを破壊することで標的病原体の排除を可能にする。今回、細菌性病原体黄色ブドウ球菌や真菌性病原体カンジダ菌に加え、ウ

ウイルス病原体 SARS-CoV-2 に対しても選択的に作用することが確認された（横浜市立大学医学部との共同研究）。また動物感染実験においてその効果と安全性が確認された。本研究は、様々な微生物に対する標的除去を可能にする新規抗菌戦略 'PIAS' を示し、将来の抗感染療法を開発するための新しい洞察を提供するものと考えられる。

## 2. 細菌遺伝子発現を制御するプロファージの解析

これまでの検討により、宿主となる大腸菌のシグマ因子の発現を制御することで宿主の病原性を含む表現型に影響を与える因子をゲノムに組み込まれたプロファージから見出すことに成功した。現在その作用機序の解明を行っているところであり、また関連する研究分野において学術誌を通して情報を発信している。

## Ⅶ. CTL を誘導するワクチンの開発

OVA 蛋白質を抗原として対応する CTL の誘導を指標としてカチオンベースのリポゾームの開発を進めている。C57/BL6 マウスにおいて作成されたリポゾームは蛋白質と混合して摂取する事により CTL を誘導できたが、ブースト効果を伴うメモリー T 細胞を誘導しなかった。その為、自殺遺伝子療法的手法を用いて目的とするエピトープを認識するメモリー型 CTL を誘導し、このマウスに対してリポゾームにより更なる免疫増強が行われるかのどうかの評価を行っている。

## Ⅷ. 膵 β 細胞を使ったニコチンの作用に対するウロコルチンの作用の検討

本年度も膵 β 細胞株を使用してニコチンの作用に対するウロコルチン類の作用の検討を行った。本年度はウロコルチンファミリーペプチドのニコチンの酸化作用に対する抗酸化作用をはじめ、ニコチンの細胞毒性に対するウロコルチン類の作用を検討し、ウロコルチン類がニコチンの膵 β 細胞株への細胞毒性に対して拮抗的に作用することを明らかにした。

### 〔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 3 年目の年度となった。本年度の登録者は 185 人（うち医師・研究者 147 人）、受託件数は微細形態学研究関連 322 件、塩基配列解析 3,416 件、セルソーター 57 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、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た。B 型肝炎ウイルス・C 型肝炎ウイルスについての研究では、特に基礎における病態解明と臨床における治療および治療戦略の構築を橋渡しする translational research あるいは reverse translational research を念頭に置いて基礎・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た。そして研究成果は学会・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た。さらに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、次世代を担う有望な若手・中堅が全国規模で育っていった。

#### 3. 教育

本年度、教育に関して学部および大学院共に積極的に参加した。学部では 2 年生のコース基礎医科学 I のユニット「細胞から個体へ・実習」、[「分子から生命へ・実習」、コース基礎医科学 II の講義（ユニット「感覚器系」、[「内分泌系」、[「泌尿器系」] およびユニット「形態系実習（組織）」、3 年生のコース臨床基礎医科学のユニット「免疫と生体防御」、[「ウイルスと感染」、[「細菌・真菌と感染」] の講義や「免疫学実習」、[「細菌学実習」、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」] のモジュレーター、テュートリアルやコース研究室配属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) [Tsuchitani E](#), [Nomura M](#), [Ota M](#), [Osada E](#), [Akiyama N](#), [Kanegae Y](#), [Iwamoto T](#), [Yamaoka R](#), [Manome Y](#). Recording the fragrance of 15 types of medicinal herbs and comparing them by similarity using the electronic nose FF-2A. *Chemosensors* 2022 ; 10(1) : 20.
- 2) [Manome Y](#), [Tachibana T](#), [Hiratsuka M](#), [Sato K](#), [Ohgoe Y](#), [Hirakuri K](#). Osteoblastic MC3T3-E1 cells on diamond-like carbon-coated silicon plates : field emission scanning electron microscopy data. *Data Brief* 2021 ; 38 : 107385.
- 3) [Koyama M](#), [Osada E](#), [Takemura Y](#), [Saito H](#), [Kikuchi E](#), [Nomura M](#), [Sugimitsu K](#), [Akiyama N](#), [Kuwata G](#), [Ikeda K](#), [Tachibana T](#), [Manome Y](#). Gelatin sponge as an anchorage of three-dimensional culture of colorectal cancer cells. *Anticancer Res* 2021 ; 41(9) : 4259-69.
- 4) [Saito K](#), [Hiratuka M](#), [Manome Y](#), [Fujioka K](#), [Ohgoe Y](#), [Honda H](#), [Hirakuri K](#). Effects of zinc-containing diamond-like carbon coated splints on the healing of fractures in mice : a pilot study. *Diam Relat Mater* 2021 ; 119 : 108574.
- 5) [Sugimitsu K](#), [Manome Y](#). The contrasting perceptions and the cause regarding patenting technologies between academic medical researchers and pharmaceutical companies based in Japan. *J Multidiscip Healthc* 2021 ; 14 : 1795-805.
- 6) [Arai I](#), [Tsuji M](#), [Takeda H](#), [Akiyama N](#), [Saito S](#). Capsaicin suppresses interleukin-31-induced itching partially involved in inhibiting the expression of dorsal root ganglion interleukin-31 receptor A in male mice. *Neurobiol Pain* 2022 ; 11 : 100088.
- 7) [Koyama M](#), [Osada E](#), [Akiyama N](#), [Eto K](#), [Manome Y](#). Effect of thymidine phosphorylase gene demethylation on sensitivity to 5-fluorouracil in colorectal cancer cells. *Anticancer Res* 2022 ; 42(2) : 837-44.
- 8) [Endo T](#), [Gemma A](#), [Mitsuyoshi R](#), [Kodama H](#), [Asaka D](#), [Kono M](#), [Mochizuki T](#), [Kojima H](#), [Iwamoto T](#), [Saito S](#). Discussion on effect of material on UV reflection and its disinfection with focus on Japanese Stucco for interior wall. *Sci Rep* 2021 ; 11(1) : 21840.
- 9) [Kawata K](#), [Atsukawa M](#), [Ohta K](#), [Chida T](#), [Noritake H](#), [Arai T](#), [Iwakiri K](#), [Yasuda S](#), [Toyoda H](#), [Okubo T](#), [Hiraoka A](#), [Watanabe T](#), [Uojima H](#), [Nozaki A](#), [Tani J](#), [Morishita A](#), [Kageyama F](#), [Sasada Y](#), [Nagasawa M](#), [Matsushita M](#), [Oyaizu T](#), [Mikami S](#), [Ikegami T](#), [Abe H](#), [Matsuura K](#), [Tanaka Y](#), [Tsubota A](#). Mac-2-binding protein glycan isomer predicts all malignancies after sustained virological response in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2022 Mar 28. [Epub ahead of print]
- 10) [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](#), [Asano T](#), [Ogawa C](#), [Abe H](#), [Kato K](#), [Hotta N](#), [Shima T](#), [Matsuura K](#), [Mikami S](#), [Tachi Y](#), [Fujioka S](#), [Okubo H](#), [Shimada N](#), [Tani J](#), [Morishita A](#), [Hidaka I](#), [Moriya A](#), [Tsuji K](#), [Akahane T](#), [Okubo T](#), [Arai T](#), [Kitamura M](#), [Morita K](#), [Kawata K](#), [Tanaka Y](#), [Kumada T](#), [Iwakiri K](#), [KTK49 Liver Study Group](#). Time-course changes in liver functional reserve after successful sofosbuvir/velpatasvir treatment in patients with decompensated cirrhosis. *Hepatology* 2022 ; 52(3) : 235-46.
- 11) [Saeki C](#), [Saito M](#), [Kanai T](#), [Nakano M](#), [Oikawa T](#), [Torisu Y](#), [Saruta M](#), [Tsubota A](#). Clinical usefulness of FRAX score for predicting sarcopenia in patients with chronic liver disease. *J Clin Med* 2021 ; 10(18) : 4080.
- 12) [Saeki C](#), [Tsubota A](#). Influencing factors and molecular pathogenesis of sarcopenia and osteosarcopenia in chronic liver disease. *Life (Basel)*. 2021 ; 11(9) : 899.
- 13) [Atsukawa M](#), [Tsubota A](#), [Kondo C](#), [Uchida-Kobayashi S](#), [Takaguchi K](#), [Tsutsui A](#), [Nozaki A](#), [Chuma M](#), [Hidaka I](#), [Ishikawa T](#), [Iwasa M](#), [Tamai Y](#), [Tobari M](#), [Matsuura K](#), [Nagura Y](#), [Abe H](#), [Kato K](#), [Suzuki K](#), [Okubo T](#), [Arai T](#), [Itokawa N](#), [Toyoda H](#), [Enomoto M](#), [Tamori A](#), [Tanaka Y](#), [Kawada N](#), [Takei Y](#), [Iwakiri K](#). A novel noninvasive formula for predicting cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *PLoS One* 2021 ; 16(9) : e0257166.
- 14) [Saeki C](#), [Kanai T](#), [Nakano M](#), [Oikawa T](#), [Torisu Y](#), [Saruta M](#), [Tsubota A](#). Clinical characteristics of sarcopenia in patients with alcoholic liver cirrhosis. *JGH Open* 2021 ; 5(7) : 763-9.
- 15) [Arai T](#), [Atsukawa M](#), [Tsubota A](#), [Kato K](#), [Abe H](#), [Ono H](#), [Kawano T](#), [Yoshida Y](#), [Tanabe T](#), [Okubo T](#), [Hayama K](#), [Nakagawa-Iwashita A](#), [Itokawa N](#), [Kondo C](#), [Kaneko K](#), [Emoto N](#), [Nagao M](#), [Inagaki K](#), [Fukuda I](#), [Sugihara H](#), [Iwakiri K](#). Liver fibrosis is associated with carotid atherosclerosis in patients with liver biopsy-proven nonalcoholic fatty liver disease. *Sci Rep* 2021 ; 11(1) : 15938.
- 16) [Saeki C](#), [Saito M](#), [Kanai T](#), [Nakano M](#), [Oikawa T](#), [Torisu Y](#), [Saruta M](#), [Tsubota A](#). Plasma pentosidine

- levels are associated with prevalent fractures in patients with chronic liver disease. *PLoS One* 2021; 16(4) : e0249728.
- 17) Okubo T, Atsukawa M, Tsubota A, Ono H, Kawano T, Yoshida Y, Arai T, Hayama K, Itokawa N, Kondo C, Kaneko K, Iwakiri K. Effect of vitamin D supplementation on skeletal muscle volume and strength in patients with decompensated liver cirrhosis undergoing branched chain amino acids supplementation: A prospective, randomized, controlled pilot trial. *Nutrients* 2021; 13(6) : 1874.
- 18) Arai T, Atsukawa M, Tsubota A, Mikami S, Ono H, Kawano T, Yoshida Y, Tanabe T, Okubo T, Hayama K, Nakagawa-Iwashita A, Itokawa N, Kondo C, Kaneko K, Emoto N, Nagao M, Inagaki K, Fukuda I, Sugihara H, Iwakiri K. Effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor in patients with non-alcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes mellitus: a propensity score-matched analysis of real-world data. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2021; 12: 2042018 8211000243.
- 19) Yamasaki M, Matsuda N, Matoba K, Kondo S, Kanegae Y, Saito I, Nomoto A. Acetophenone 4-nitrophenylhydrazone inhibits Hepatitis B virus replication by modulating capsid assembly. *Virus Res* 2021; 306 : 198565.
- 20) Nagamoto S, Agawa M, Tsuchitani E, Akimoto K, Matsushima SK, Kanegae Y. Short term but highly efficient Cas9 expression mediated by excisional system using adenovirus vector and Cre. *Sci Rep* 2021; 11: 24369.
- 21) Imaizumi Y, Yoshida S, Kanegae Y, Eto K, Yoshida K. Enforced dual-specificity tyrosine-regulated kinase 2 expression by adenovirus-mediated gene transfer inhibits tumor growth and metastasis of colorectal cancer. *Cancer Sci* 2021; 113(3) : 960-70.
- 22) Hamura R, Shirai Y, Shimada Y, Saito N, Taniai T, Horiuchi T, Takeda N, Kanegae Y, Ikegami T, Ohashi T, Yanaga K. Suppression of lysosomal acid alpha-glucosidase impacts the modulation of transcription factor EB translocation in pancreatic cancer. *Cancer Sci* 2021; 112(6) : 2335-48.
- 23) Tsunoi M, Iyoda S, Iwase T. Collateral effects of deletion of nlpD on rpoS and rpoS-dependent genes. *J Clin Invest* 2021; 131(18) : e152693.
- 若手学生研究発表会) 酵素抗体法への臨床応用を目指した表面加工シリコン基板の抗体結合量の検討. 日本材料学会: 第7回材料 WEEK. 京都, 10月. (ハイブリッド開催) (優秀講演発表賞受賞)
- 2) 小山能徹, 長田恵梨香, 秋山暢丈, 馬目佳信. (ボスター) 遺伝子 promoter 領域の脱メチル化による thymidine phosphorylase 発現レベルの変動が大腸癌のフッ化ピリミジン系薬剤感受性に与える影響. 第138回成医学会総会. 東京, 10月.
- 3) 立花利公, 五十嵐(武内)寛子, 馬目佳信, 沼部幸博. ニコチン刺激がヒト慢性閉塞性肺疾患 (COPD) 肺線維芽細胞に与える変化. 日本顕微鏡学会第77回学術講演会. つくば, 6月. (ハイブリッド形式)

## VIII. その他

- 1) MYAT ENDRA SWE, 岩本武夫, 野村真弓, 長田恵梨香, 馬目佳信, 佐藤慶介. (材料シンポジウム:

## 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変化に関するプロテオーム解析の結果を基に、発現量に変化がみとめられた原虫タンパク質について、ゲノムデータベース等を用いて、予想される生物機能等に関する情報を収集した。原虫の細胞分化において重要な役割を果たすと考えられる生物現象のうち、細胞増殖や細胞接着等に関係すると予想されタンパク質を中心に、解析を進めている。

#### II. コモンマーモセット (*Callithrix jacchus*) の術後悪心嘔吐に関する研究

*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-HT<sub>3</sub>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、この疾病に対する予防・治療法の確立が強く望まれている。マラリア原虫は大半のアミノ酸生合成経路を欠損しており、アミノ酸源の一部を宿主血漿中の遊離アミノ酸に依存している。我々はこの点に着目し、宿主血漿中遊離アミノ酸の網羅的な組成 (血漿アミノグラム) をメインパラメータとする寄生虫-宿主間の相互作用解析を中心に、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。熱帯熱マラリア原虫の培養モデルにおける研究から、イソロイシン欠乏環境中のマラリア原虫は、自身の代謝動態を低下させて栄養不足を乗り切ることが報告されている。我々は齧歯類モデルにおけるこれまでの解析から、イソロイシン欠損食の給餌により、マラリア原虫の増殖性が有意に低下することを明らかにしている。また、マラリア原虫は、グルコース欠乏状態の宿主において、血中グルコース量を感知しメロゾイト (娘細胞) の数を調節することが報告されている。我々はこの点に着目し、培養モデルにおいて、アミノ酸とマラリア原虫の分裂数について解析したところ、イソロイシン欠乏環境においてもマラリア原虫のメロゾイト数が減少することを見出した。これらは、マラリア原虫が、イソロイシン飢餓を乗り切るもう一つのシステムを有する可能性を示す。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拠している。2021年度の実験動物研究施設利用登録者は、臨床系28講座、基礎系15講座・研究室、総合医科学研究センター12部門等からあわせて1,008名（2022年3月31日時点）であり、前年度と比べて約70名増加した。この傾向は数年来続いている。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。今年度は、嘉穂洋陸施設長の指示のもと、櫻井達也講師が中心となって、高性能な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た。また、ユーザー対応の充実に努めており、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適切な麻酔薬の提供等を行った。さらに、新規施設利用者を対象とした施設利用説明会（2009年度から開催）を、COVID-19感染対策のためにe-ラーニング形式にして配信した。次年度以降も、ユーザー目線に立った改善を積み重ね、施設利便性とユーザー満足度の更なる向上に努める。

### 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、数年来、医学生がコース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、施設教員が持てる専門知識・能力を発揮することで医学科カリキュラムに積極的に参加し、貢献していただくことが望まれている。そこで、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週間にわたり研究指導を行ったほか、コース外国語Ⅲのユニット「医学英語専門文献抄読Ⅰ」でも2名の医学部生（3年生）を担当し、科学論文の読み方、

特に構成や特有の英語表現等について解説した。また、医学部生（3年生）を対象としたコース臨床基礎医学のユニット「寄生虫と感染」の講義およびユニット「寄生虫学実習」の一部を担当した。さらに、櫻井講師が、今年度から新たに医学部生1名（4年生）をコース医学総論のユニット「医学研究」の受講生として受け入れ、より専門的な研究指導を行った。来年度以降も、大学院・学部教育への貢献度をさらに高められるように努める。

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本学動物実験委員会の運営に参画し、動物実験委員長の下に、本学動物実験規程に基づいて行われる動物実験教育訓練および動物実験計画書審査の講師・審査員を担当した。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。来年度以降も、3Rsの理念がさらに遵守・実践されるように、教育・運営の充実に努める。

### 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。来年度以降も、独自の研究活動や共同研究を通じて研究成果を挙げられるように努める。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Ohta H, Komatsu T, Muta K, Koizumi M, Iguchi Y, Okano HJ. Marmoset angiography just by percutaneous puncture of the caudal ventral artery. *PLoS One* 2021; 16(4): e0250576.
- 2) Komatsu T, Ohta H, Motegi H, Hata J, Terawaki K, Koizumi M, Muta K, Okano HJ, Iguchi Y. A novel model of ischemia in rats with middle cerebral artery occlusion using a microcatheter and zirconia ball under fluoroscopy. *Sci. Rep* 2021; 11(1): 12806.
- 3) Natsuhara D, Saito R, Aonuma H, Sakurai T, Okamoto S, Nagai M, Kanuka H, Shibata T. A method of sequential liquid dispensing for the multiplexed genetic diagnosis of viral infections in a microfluidic device. *Lab Chip* 2021; 21(24): 4779-90.

### II. 総説

- 1) 小泉 誠. DDSの「ちょっとした」技術・知識（第14回）マウス・ラットの麻酔法 マウス・ラットの実践麻酔法. *Drug Delivery Syst* 2022; 37(2): 174-8.



**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) 福島宗一郎, 岩井良輔, 小泉 誠, 長谷川実奈美, 岡野ジェイムス洋尚, 大木隆生. (口頭) 大動脈瘤に対する幹細胞 Fiber を用いた血管内治療: 瘤壁での組織修復・再生を目指す試み. 第62回日本脈管学会総会. 札幌, 10月. (ハイブリッド形式)

## アイソトープ実験研究施設

准教授：箕輪はるか 放射化学  
 講師：青木 勝彦 がんの生化学

### 教育・研究概要

#### I. がんの生化学的研究

##### 1. がん細胞の脆弱性に関する研究

がん細胞のストレス耐性獲得は、臨床においては治療抵抗性として現れ、治療の障壁となっている。したがって、ストレス耐性を獲得したがん細胞の脆弱性を明らかにすることは、潜在的な治療標的の探索につながり、がんの克服にとって重要な課題である。

本研究では、アドリマイシン耐性の卵巣がん細胞株 A2780ADR を治療抵抗性細胞のモデルとし、独自の脆弱性スクリーニングを行っている。ゲノム編集による網羅的な遺伝子破壊を行った後、細胞集団内から生存必須遺伝子が破壊されたものを排除し、残された集団に対して低濃度のアドリマイシンを暴露した。この軽度のストレスによって細胞死が誘導された細胞（死細胞）を回収し、それらのゲノム DNA に挿入されているゲノム編集ベクター由来のガイド RNA 配列情報を次世代シーケンサーで解読した。解析の結果、CCDC66 遺伝子が脆弱性遺伝子の候補として抽出された。RNA 干渉法を用いて CCDC66 遺伝子の発現を抑制すると、A2780ADR に対して特異的に細胞死を誘導することが明らかとなった。したがって、CCDC66 は A2780ADR の脆弱性に関連する遺伝子である可能性が高い。CCDC66 は微小管結合タンパク質として知られているが、その機能の詳細は不明である。今後は CCDC66 の機能と、その機能不全による細胞死との関連について研究を進めていく予定である。

##### 2. 血中マイクロ RNA (miRNA) 測定によるがんの超早期発見

21~24 塩基からなる miRNA は、近年特定の遺伝子発現を抑制することが知られており、種々の生体調節に関わっている。現在、約 2,500 種の miRNA が同定されており、がん化においてはがん遺伝子を抑制している miRNA の減少、がん抑制遺伝子を抑制する miRNA の増加がわかってきた。また、細胞内で増加した miRNA はエクソソーム封入体として細胞外に放出され血中に移行するので、RNase により分解されずに測定が可能となる。ここでは、がん抑制遺伝子を標的とした miRNA 増加と特定のが

ん種誘発の関連を検討し、血中濃度を測定することで特定のがんの超早期発見、つまり前がん状態での発見が可能であることを検討している。現在、いくつかの miRNA とがん種との相関が認められており、がんの診断に向けて検討を進めている。

#### II. 水溶性プロドラッグ型クルクミン (CMG) およびクルクミンの薬理薬効作用に関する研究

##### 1. 抗腫瘍剤としての CMG

天然化合物であるクルクミンは、生体内のさまざまな因子を制御することで抗腫瘍効果を示すことが知られている。我々が開発している CMG は、生体内の  $\beta$  グルクロニダーゼによりクルクミンに変換され活性体となるプロドラッグ型クルクミン製剤である。本研究では、CMG の多発性骨髄腫に対する有効性を検討した。CMG は、ボルテゾミブ耐性多発性骨髄腫担癌マウスにおいて、有意な抗腫瘍効果を示した。次に、クルクミンのターゲットとして報告されている NF- $\kappa$ B、プロテアソーム、活性酸素種に対する作用を *in vitro* で検証した。クルクミンは、NF- $\kappa$ B 活性を有意に阻害したが、プロテアソーム活性に対しては緩やかな阻害効果であった。一方、クルクミンは活性酸素を誘導し、活性酸素除去剤である N-アセチル-L-システインによりクルクミンの殺細胞効果が一部阻害された。以上の結果から、CMG は  $\beta$  グルクロニダーゼを介して活性本体であるクルクミンに変換され、複数の標的を介して多発性骨髄腫に抗腫瘍効果を発揮することが示された。

##### 2. 抗サイトカインストーム剤としての CMG

感染症による肺炎の重症化はサイトカインストームが主な原因であるが、安全で有効な治療薬はまだ存在していない。CMG は自身には活性はないが、炎症部位で活性化されている  $\beta$ -glucuronidase によって活性体のクルクミンに変換されることから、炎症部位特異的な薬効を示すと考えられる、安全性の高い薬剤であることが以前の研究より分かっている。リポポリサッカライド (LPS) による炎症惹起前のマウスへの CMG の投与は、肺のサイトカイン遺伝子 (TNF $\alpha$ , IL6, MCP1) の発現亢進を抑制し、血漿中の TNF $\alpha$ , および IL6 の増加を抑制することができた。さらに興味深いことに、LPS 投与後既にサイトカインストームが亢進している状態のマウスに CMG を投与しても、TNF $\alpha$ , MCP1 遺伝子の発現亢進を抑制し、血漿中の TNF $\alpha$  の増加を抑制することができた。以上の結果から、CMG はサイトカインストームの発症を抑え、進行を抑えることのできる効果を持つと期待できる。

### Ⅲ. 放射線耐性生物クマムシにおける耐性機構の 説明

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。このクマムシの耐性機構を明らかにするため、ストレッサーとして紫外線・過酸化水素水で処理し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、ストレッサー処理後、低融点アガロースゲルに封入し、Comet Assay Kit ESII (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. 環境放射性物質の調査および測定法の開発

#### 1. 福島第一原子力発電所事故による放射能の 調査

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。福島第一原子力発電所から3km圏内で採取した土壌等の試料から約40個の放射性微粒子を取り出し分析した。 $^{134}\text{Cs}$ 、 $^{137}\text{Cs}$ の定量値より事故時の $^{134}\text{Cs}/^{137}\text{Cs}$ 比を求め、1号機由来であることを特定した。これらの粒子を形状に分類し、形成には急加熱・急冷される条件が必要であることを示した。

#### 2. 放射線測定法の開発

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。ケイ酸バリウムを主成分とする吸着剤(ピュアセラム<sup>®</sup>MAq, 荏原製作所・日本化学工業)を用いた分析方法を $^{85}\text{Sr}$ および $^{90}\text{Sr}$ 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Sr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。2021年度は、10講座・2カリキュラムの合計49名が実験・研究を行った。RI受入件数は12件、使用核種は $^3\text{H}$ 、 $^{14}\text{C}$ 、 $^{35}\text{S}$ 、 $^{51}\text{Cr}$ 、 $^{85}\text{Sr}$ 、 $^{90}\text{Sr}$ 、 $^{125}\text{I}$ であった。RI実験を行いやすい環境を整えるとともに、コールド実験も推進し共同研究施設として保有する設備・機器を広く利用してもらえるよう継続して努めている。特に、動物飼育室・実験室およびCOVID-19関連の研究に使えるP3実験室を整備したことで利用が増えた。例年、本施設に登録する放射線業務従事者数は40名程度で推移していたが、昨年度は56名、今年度は49名となり、利用時間も増加した。本施設では、学外施設を利用する放射線業務従事者の被ばく管理も行っており、2021年度は高エネルギー加速器研究機構において5名が実験を行った。

個人被ばく線量は、2021年度に当施設を利用し被ばく線量を測定した46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RIとして使用許可を受けている核種は $^3\text{H}$ 、 $^{14}\text{C}$ 、 $^{32}\text{P}$ 、 $^{33}\text{P}$ 、 $^{35}\text{S}$ 、 $^{45}\text{Ca}$ 、 $^{51}\text{Cr}$ 、 $^{54}\text{Mn}$ 、 $^{59}\text{Fe}$ 、 $^{60}\text{Co}$ 、 $^{75}\text{Se}$ 、 $^{85}\text{Sr}$ 、 $^{89}\text{Sr}$ 、 $^{90}\text{Sr}$ 、 $^{109}\text{Cd}$ 、 $^{125}\text{I}$ 、 $^{131}\text{I}$ 、 $^{134}\text{Cs}$ 、 $^{137}\text{Cs}$ 、 $^{152}\text{Eu}$ の20核種である。

#### 2. 研究

がんの生化学的研究について継続して研究しており、血中マイクロRNA測定によるがんの診断に向けて検討を進めている。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、プロドラッグ型クルクミン製剤(CMG)が多発性骨髄腫に抗腫瘍効果を発揮することを示した。

「環境中における放射性物質の調査」では、福島第一原子力発電所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。昨年度よりオンラインでも受講できるよう環境を整備し、53名が受講した。また、医学科2年生、3年生の教育

に携わり、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、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、4名が受講した。

## 研究業績

### V. 研究費

- 1) 箕輪はるか. 水中の放射性ストロンチウムの安全、迅速、安価な分析法の開発. 放射線安全規制研究戦略的推進事業（原子力規制庁）. 2021年度.

### VIII. その他

- 1) Minowa H, Ogata Y, Kato Y, Kojima S. (Oral) Rapid and safe method to measure radiostrontium in water samplesI- chemical separation method. LSC2020 (the 24th International Conference on Advances in Liquid Scintillation Spectroscopy). Shenzhen, Oct. (Hybrid)
- 2) Kato Y, Minowa H, Ogata Y, Kojima S. (Oral) Rapid and safe method to measure radiostrontium in water samplesII- improvement of measuring method using plastic scintillator bottle. LSC2020 (the 24th International Conference on Advances in Liquid Scintillation Spectroscopy). Shenzhen, Oct. (Hybrid)
- 3) 箕輪はるか, 吉川英樹. (口頭) 福島第一原子力発電所1号機由来の放射性粒子の形状からの考察. 日本放射化学会第65回討論会(2021). オンライン形式, 9月.
- 4) 原田瑠衣, 石川杏理, 増田秀輔, 宮部竜太郎, 小山由起, 朝倉 正. (ポスター) 新規抗がん剤であるプロテアソーム阻害剤は多剤耐性獲得がん細胞の克服はできない. 第138回成医会総会. 東京, 10月.
- 5) 小島貞男, 緒方良至, 加藤結花, 高宮幸一, 箕輪はるか. (口頭) ケイ酸バリウム ( $\text{BaSi}_2\text{O}_5$ ) を主成分とする Sr 吸着剤への Ba の吸脱着特性. 日本放射化学会第65回討論会(2021). オンライン形式, 9月.
- 6) 緒方良至, 小島貞男, 箕輪はるか, 加藤結花. (口頭) ケイ酸バリウムを主成分とする Sr 吸着剤を用いた  $^{90}\text{Sr}$  の測定-子核種  $^{90}\text{Y}$  のチェレンコフ測定. 日本放射化学会第65回討論会(2021). オンライン形式, 9月.
- 7) 緒方良至, 加藤結花, 箕輪はるか, 小島貞男. (口頭) ケイ酸バリウムを主成分とする Sr 吸着剤の環境水中放射性ストロンチウムのモニタリング. 第3回日本放射線安全学会・日本保健物理学会合同大会. Web開催, 12月.
- 8) 緒方良至, 加藤結花, 箕輪はるか, 小島貞男. (口頭) プラスチックシンチレータボトル法を用いた低エネルギー

ギー  $\beta$  線放出核種および  $\alpha$  線放出核種の測定. 第3回日本放射線安全学会・日本保健物理学会合同大会. Web開催, 12月.

- 9) 小島貞男, 加藤結花, 緒方良至, 箕輪はるか. (口頭) プラスチックシンチレータフィルムを用いた  $\alpha$  線放出核種の  $^{210}\text{Po}$  の測定. 第58回アイソトープ・放射線研究発表会. オンライン開催, 7月.
- 10) 小島貞男, 緒方良至, 箕輪はるか, 加藤結花. (口頭) Sr 特異的吸着剤による魚介類中の  $^{90}\text{Sr}$  の測定. 第23回「環境放射能」研究会. オンライン, 3月.



## 細胞加工施設 (JIKEI-CPF)

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. 製造支援

管理委託しているバイオメディカソリューション社と共同でIT技術を駆使して様々な機能を連動させた統合管理システムを構築し、2021年度は下記の2つのプロジェクトについて製品の効率的な製造を支援してきた。今後は、タブレット端末使用による全工程のペーパーレス化、細胞モニタリングデバイスによるクラウド培養管理システム等の開発研究を行い、細胞培養工程の管理と製造の一層の効率化を図っていく。

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」の製造支援

2020年12月より製造を開始しており、製造支援を継続した。また、多施設共同研究を前提としたシステム構築も支援していく。製造件数は21件、不適合率0%であった。

2. 「キムリア点滴静注」の製造支援

2021年2月に再生医療等製品である「キムリア点滴静注」製造施設認定を取得しており、製造支援を継続した。製造件数は6件、不適合率0%であった。

#### II. 教育・研究・人材育成

1. 教育コンテンツの充実

鎌田裕子品質管理者（兼任）を中心に、管理委託しているバイオメディカソリューション社と共同で、教育訓練に必要な講習をeラーニングシステム「Moodle」を利用して動画配信の体制を整備した。

2. 細胞モニタリングデバイスによるクラウド培養管理システムの開発研究

サイトロニクス社の細胞培養管理システム Digital Culture Roomを導入し、その成果を第21回日本再生医療学会総会において報告した。

3. CPF専任助教の配置

CPF専任助教配置の準備を進めた。

#### 「点検・評価・改善」

1. 2021年度の活動

- 1) 製造支援について

2020年度より開始している2プロジェクトを継続し、27件の製造支援を行った（不適合率0%）。2022年度も同プロジェクトの製造支援を継続していく。

- 2) 教育について

教育訓練に必要な講習をeラーニングシステム「Moodle」を利用して動画閲覧可能となった。CPF教育担当者および受講者の負担軽減に大きく貢献している。

- 3) 研究について

再生医療において培養中の細胞状態を把握し、適切に管理することが重要であるが、CPFへの入室の負担や無塵衣等のコスト、客観性の担保が課題となる。この課題の解決のため、当CPFにおいてサイトロニクス社の細胞培養管理システム Digital Culture Roomを導入した。このシステムはクラウド上に構築されており、培養中の細胞の増殖状況を任意のパソコンから把握できる。このシステムによって、増殖確認のためだけにCPFに入室する必要がなくなり、無塵衣のコスト削減に加え、各研究者は自分のPCから状況が把握できるようになった。今後もこのようなCPFのランニングコスト軽減、無人化を可能にしていく研究を進めていく。

2. 今後の展望

2022年度以降はウイルスベクターを用いた遺伝子治療や腫瘍溶解ウイルスのプロジェクトの製造支援を予定している。それをふまえて、ウイルス製造の経験とアカデミアおよび民間企業でのCPF管理の経験がある百田禎郎助教が2022年度よりCPF専任助教として着任し、品質管理者を担当する予定である。

## 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、昨年度に引き続き形成外科学講座との共同研究である手指関節の動作解析として、手の母指関節について内転、外転の動作をMRIにより四次元計測し、可視化、および解析を行った。また整形外科学講座との共同研究についても外反母趾、および強剛母趾症例について、X線CTデータを用いた三次元解析を継続している。

また以前より実施してきた、ある時点でのヒトの全身構造を詳細な3次元デジタルデータセットとして記録し、これをヒトの診断、解析に用いることを目的とするDigital Body Projectについて、ヒトの全身構造を表示し、解析しやすいビューアシステムの開発を開始した。本システムは通常のモニタよりワイドなアスペクト比を持つモニタを3機用いて並べることで、人の全身構造を多角的に理解し、解析できる表示システムである。本システムを用いた画像の呈示手法や解析手法の開発を行っている。

#### 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、後述の位置認識誘導型ナビゲーションシステム（recognized position-guided navigation system）で得られた術中の手術器具先端の軌跡を術後に本システムにおいて再生可能とし、手術の時間経過による変化を解析できるようにした。また科学研究費助成事業・基盤研究（A）の研究課題である「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」は5年目の最終年度であったが、新型コロナウイルス感染症の影響で次年度に若干繰り越すこととなった。しかしシステムの構成部品や表示ソフトウェアの改良により、表示画像の3次元的位置関係の認識を向上させることができた。

#### 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、開発している位置認識誘導型ナビゲーションシステムを用いたファントムモデル実験で得られた複数の術者のデータにおいて、前述のシミュレーションシステムの機能を用いた解析を行った。結果、術者ごとの手技の傾向や手術経験の差による違いを解析可能であることが分かった。

#### 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、新しい犯罪捜査手法、新しい裁判資料の作成手法の確立を目的とした、事件被害者のX線CTデータの解析を行っている。昨年度に引き続き、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行っている。

#### 「点検・評価・改善」

教育について、今年度も1年生のコース医学総論Iのユニット「医学総論I演習」において、「医用画像工学の基礎と応用」のオンデマンド講義を行った。医用画像の基礎を中心とした内容と本研究所内の施設を紹介する内容の2回であったが、後述するように2022年度後半に研究所施設が大きく変わるため、内容を検討していく必要があると考える。

コース研究室配属では3年生2名を受け入れ、研究テーマ「医用高次元画像の基礎と応用」の実習を行った。研究課題と研究計画は学生自ら決定して、研究所設備のモーションキャプチャシステムを用い、学生自身を被験者として垂直跳びの動作解析を行い、良い結果を残すことができた。コース研究室配属については、2022年度の実施期間が研究所設備、および機材の移設時期と重なってしまうため学生の受け入れを断念せざるを得ないが、その次の年度か

らはこれまでと同様に受け入れる予定である。

大学院教育については整形外科科学講座より再派遣された大学院生1名の研究指導を行った。X線CTデータを用いた強剛母趾の病態に関する解析が進み、4件の学会発表を行うことができた。来年度はこれらの結果をまとめた論文を発表する予定である。

研究では、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」が最終年度であったが、前述のように新型コロナの影響で次年度に若干の繰越しとなった。2022年度中の最終的なシステムの完成を目指してハードウェア、ソフトウェアの改良を行って最終的な成果とする予定である。

学内共同研究については、これまで外科学講座と行ってきた手術ナビゲーションシステムの開発を継続しており、前述の位置認識誘導型ナビゲーションシステムについては、その成果を論文として発表することができた。共同研究者の一人は学位審査を終了しており、来年度には学位を受領する予定である。また整形外科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、その成果を多くの学会で発表することができており、今後も継続していく予定である。

2022年度後半に予定されている研究所設備と機器の学内外への移設により、研究に使用するハードウェアに関する環境は大きく変わるが、学外に移設した設備と機器の利用を効率良く行えるように環境を整備するとともに、研究の進め方を最適化することで、研究の内容、進捗のスピードを下げるのではないよう検討を行っていきたいと考える。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Kanehira M, Okamoto T, Abe K, Yasuda J, Onda S, Futagawa Y, Ikegami T, Suzuki N, Hattori A. Development of recognised position-guided navigation system. *Int J Med Robot* 2021; 17(6) : e2322.

### V. 研究費

- 1) 鈴木直樹. 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. 科学研究費助成事業・基盤研究(A). 2017~2021年度.

### VIII. その他

- 1) 木村 正, 窪田 誠, 木原 匠, 服部麻木, 鈴木直樹, 斎藤 充. CTと3次元画像解析システムを用い

た外反母趾足と健常足の中足骨の捻れの評価-治療に直結する医工連携の形-. 第60回日本生体医工学会大会. オンライン開催, 6月. [生体医工学 2021; 59(Abtract): 297]

- 2) 木原 匠, 木村 正, 窪田 誠, 服部麻木, 鈴木直樹, 斎藤 充. 健常者における3DCTを用いたwindlass mechanismの解析. 第60回日本生体医工学会大会. オンライン開催, 6月. [生体医工学 2021; 59(Abtract): 503]

- 3) 鈴木直樹, 服部麻木, 岡本友好, 坂井滋和, 半田晴久. 4次元情報を活用した複数の視点を持つ手術ナビゲーションシステムの開発. 第60回日本生体医工学会大会. オンライン開催, 6月. [生体医工学 2021; 59(Abtract): 529]

- 4) 木原 匠, 窪田 誠, 服部英和, 木村 正, 磯谷綾子, 永井聡子, 山下 紀, 木佐森和樹, 鈴木直樹, 服部麻木, 斎藤 充. (口頭) 健常者における3D-CTを用いたWindlass mechanismの解析. 第36回日本整形外科学会基礎学術集会. 伊勢, 10月. (ハイブリッド開催)

- 5) 坊 英明, 服部麻木, 鈴木直樹, 西村礼司, 松浦慎太郎, 宮脇剛司. (口頭) 4次元表示装置による患部の構造の空間表示. 第30回日本コンピュータ外科学会大会. つくば, 11月. [日コンピュータ外会誌 2021; 23(4): 305]

- 6) 岡本友好, 二川康郎, 松本倫典, 阿部恭平, 鈴木直樹, 服部麻木, 安田淳吾, 恩田真二, 池上 徹. (口頭) ICG蛍光内視鏡を併用した新たなイメージガイド型ナビゲーションシステムの開発. 第30回日本コンピュータ外科学会大会. つくば, 11月. [日本コンピュータ外会誌 2021; 23(4): 315]

- 7) 鈴木直樹, 服部麻木, 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, 半田晴久. (口頭) ICG情報と標的臓器構造モデルを統合した腹部手術用AR型ナビゲーションシステムの開発. つくば, 11月. [日コンピュータ外会誌 2021; 23(4): 235]

- 8) 鈴木直樹, 服部麻木, 岡本友好, 坂井滋和, 半田晴久. (口頭) 多視点型手術ナビゲーションシステムに搭載する術野変形情報取得のためのリアルタイム計測システムの開発. 第30回日本コンピュータ外科学会大会. つくば, 11月. [日コンピュータ外会誌 2021; 23(4): 234]

- 9) 木原 匠, 木村 正, 窪田 誠, 服部麻木, 鈴木直樹, 斎藤 充. (口頭) 健常者における荷重位3D-CTを用いたWindlass Mechanismの動的解析. 第30回日本コンピュータ外科学会大会. つくば, 11月. [日コンピュータ外会誌 2021; 23(4): 325]

- 10) 木原 匠, 窪田 誠, 服部英和, 木村 正, 磯谷綾

子, 永井聡子, 山下 紀, 木佐森和樹, 鈴木直樹, 服部麻木, 齋藤 充. (口頭) 健常者における荷重位 CT を用いた Windlass mechanism の 3 次元的解析. 第 46 回日本足の外科学会学術集会. 東京, 11 月. (ハイブリッド開催)



## 臨床医学研究所

教授：岡野ジェイムス洋尚	分子神経科学，再生医学
教授：渡部 文子	神経科学，神経生理学
講師：河野 緑 (臨床検査医学講座より出向中)	臨床微生物学
講師：森島美絵子	神経科学，神経生理学

## 教育・研究概要

2021年度は岡野 ジェイムス洋尚 (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昨年度配属された医学科4年生1名がコース終了後も研究活動を継続し，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の指導を続け，その成果を医学科4年生自身が第99回日本生理学会大会で筆頭発表者としてポスター発表した。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樹状細胞ワクチン療法ほか)，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 (肺血管内皮細胞の組織学的解析の支援)，眼科，外科 (タバコ煙抽出物による腹部大動脈瘤モデル動物作製の支援) 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な点が多い。本研究では，このような情動制御の中核として，五感を通じた感覚情報とストレスや飢餓などの内的情報が集約する脳幹から扁桃体の神経回路に着目した。これまでの研究で，腕傍核から扁桃体中心核への直接経路が恐怖記憶の形成に必要であること，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，腕傍核から扁桃体中心核への直接経路が忌避信号として機能することを，麻酔科学講座および神経科学研究部と共同で論文として発表した (Ito M, et al. Mol Brain 2021; 14(1): 94)。光遺伝学的手法に広く用いられるチャンネルロドプシンをはじめとするオプシン類に遺伝子改変を導入し，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て報告した (Hamada S, et al. Commun Biol 2021; 4(1): 461)。さらに，腕傍核の投射先を全脳レベルで網羅的に解析して外側視床下部への投射を見出し，腕傍核から外側視床下部への回路操作を行って情動関連行動制御における役割を解析した。また，医学科4年生1名とともに，扁桃体ニューロンのサブタイプごとの特性と恐怖連合学習の扁桃体回路機構の解明を進めており，その成果を医学科4年生自身が筆頭発表者として第99回日本生理学会大会でポスター発表した。また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。具体的には，各種モデルマウスにおける行動学的解析，および改変型ウイルスを用いた介入等を用いて治療戦略の開発に繋がる予備的知見を得ている。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)，挑戦的研究 (萌芽)，AMED・革新脳，および研究分担者を務めるCREST，ムーンショットなどの支援により行われた。

## II. 進行膵臓に対する免疫療法と抗腫瘍免疫機序

進行膵臓に対し，標準化学療法 (ゲムシタピン + アブラキサン) 併用 WT1 樹状細胞または neoantigen 樹状細胞ワクチンの臨床試験を実施している。

また、肺癌微小環境における免疫担当細胞に関して手術標本を用いて免疫組織化学的に評価した。その結果、肺癌微小環境における活性化腫瘍浸潤リンパ球 (TILs)、PD-1+細胞、制御性T細胞 (Tregs) などの免疫抑制細胞を複合的に評価することで、術後肺癌患者の予後を予測することが可能であった。以上の研究は、小井戸薫雄が研究代表を務める科学研究費助成事業・基盤研究 (C) などの支援により行われた。

### Ⅲ. 動脈硬化疾患リスクとリポ蛋白

HDL のコレステロール濃度などの量的評価ではなく、HDL の抗動脈硬化作用の中心的な機能である Cellular cholesterol efflux (コレステロール引き抜き能) の評価方法として安定同位体を用いた方法 (SI-CEC) を確立し (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。そのなかで、HDL 機能分析の別法である HDL コレステロール取り込み能 (CUC) と比較した結果、CUC 法は SI-CEC 法と比べて比例誤差があり、誤差程度はアポ蛋白 A1 濃度に依存している可能性が示唆され、その成績の一部は第 54 回日本動脈硬化学会総会・学術集会で発表した。また 2 型糖尿病患者においてホモシステインが 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、本年度論文発表を行った (J Nutr Sci Vitaminol 2021; 67(6): 417-23)。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、現在、研究成績の論文の作成中である (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本学倫理委員会の承認のもと、炎症性病態を持つ患者の呼気 VOCs の分析を行った。ガス分析は岩本武夫教授 (基盤研究施設) との共同研究にて GC-MS により行い、量的、質的に健常者とは異なる VOCs の探索を行った。

検出された VOCs の同定は NIST (National Institute of Standards and Technology) によって編集された質量スペクトルデータベースを用い、疾患との関連分析は多変量解析を用いた。本手法はどのような診療場面でも簡単に試料を採取可能であり、巨大なガスクロマトグラフィー機器のある場所に患者さんが移動することなしに分析できる大きなメリットが判明した。これにて 2,000 種以上の揮発性物質が明らかとなったが、その種類と多寡、ならびに各臨床情報を照らし合わせ PCA 主成分分析で 3 次元までデータを圧縮した成分パターンを検討すると、炎症の無い状態と炎症のある治療前の状態とが明確に「判別」されることを見出した。さらにそのうち数個の物質が赤血球沈降速度などの臨床情報と相関関係の強いことが判明した。今後は、このガスの物質としての同定も質量分析との組み合わせにより今後行う予定である。

### Ⅴ. 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

メトホルミンは、2 型糖尿病治療薬の 1 つであり、主に肝臓での糖新生を阻害することにより耐糖能を改善する。そのメカニズムは未だ不明の点が多いが、AMP 活性化キナーゼの活性化による糖新生に関与する遺伝子発現の抑制や AMPK 経路を介さないアデニルシクラーゼやグリセロリン酸シャトル抑制などが関与しているとされている。また、メトホルミンが腸内細菌叢を変化させることにより治療効果を高めているという報告もある。そこで本研究では、2 型糖尿病モデルマウス (C57BL/6JHamSLc-ob/ob) 等を用いて、メトホルミンによる腸内細菌叢の変動をメタ 16S 解析や胆汁酸分析などにより調べている。

### Ⅵ. 新型コロナウイルス検査機器および検査キットの性能比較および変異検出

柏病院において、使用されている核酸増幅検査 TRC 法 (東ソー)、核酸増幅検査 NEAR 法 ID-NOW (Abbott)、および新型コロナウイルス検出キット RT-qPCR 法 (東洋紡) について新型コロナウイルス検出用標準物質 EDX SARS-CoV-2 Standard 合成 RNA (Bio-Rad) を用いて最小検出感度の比較を行った。また、院内クラスター発生時の業務支援として、検査部にて精製を行った新型コロナウイルス RNA について、研究所所有のリアルタイム PCR 装置 Threal Cycler Dice Real Time System III (タカラバイオ) を使用し、VirSNip SARS-

CoV-2 (Roche) による変異解析を行った。

## Ⅶ. 真菌特異的 DHN-メラニンを認識するレクチン受容体 (MelLec) を介した喘息の病態解明

難治性慢性気道疾患である気管支喘息の病態理解および治療法開発のためには、我々の免疫システムが喘息アレルゲンである真菌をどのように認識し、免疫応答制御を行っているのかの理解が必要である。近年発見された新規メラニン感知型C型MelLecは、*Aspergillus fumigatus*などのメラニン産生型真菌が持つ免疫学的に活性な1,8-dihydroxynaphthalene (DHN)-melaninを認識する。我々はMelLecノックアウトマウスを用いた喘息モデルを用いて、MelLecが*A. fumigatus*のDHNメラニン認識を介してTh17応答を誘導し、好中球性気道炎症を惹起し、喘息病態を悪化させ得ることを見出した (Tone K, et al. *Front Immunol* 2021; 12: 675702)。しかしながら、Th17応答誘導メカニズムは明らかとなっておらず、ヒトにおけるMelLecの機能も未解明である。ヒトにおけるMelLecの役割を明らかにするために、ヒト培養細胞と肺組織検体を用いて免疫学的、病理学的検討を行っている。

### 「点検・評価・改善」

渡部らが進めている情動研究では、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。また、遺伝子治療研究部をはじめとする学内共同研究のさらなる推進、および東京大学、山梨大学、大阪大学、東京理科大学、名古屋大学との共同研究など、学内外研究機関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慈恵医大の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) Hamada S, Nagase M, Yoshizawa T, Hagiwara A, Isomura Y, Watabe AM, Ohtsuka T. An engineered channelrhodopsin optimized for axon terminal activation and circuit mapping. *Commun Biol* 2021; 4(1): 461.
- 2) Ito M, Nagase M, Tohyama S, Mikami K, Kato F, Watabe AM. The parabrachial-to-amygdala pathway provides aversive information to induce avoidance behavior in mice. *Mol Brain* 2021; 14(1): 94.
- 3) Endo T, Gemma A, Mitsuyoshi R, Kodama H, Asaka D, Kono M, Mochizuki T, Kojima H, Iwamoto T, Saito S. Discussion on effect of material on UV reflection and its disinfection with focus on Japanese Stucco for interior wall. *Sci Rep* 2021; 11(1): 21840.
- 4) Yoshida H, Hirowatari Y, Ogura M, Harada-Shiba M. Current concept and residual issues of lipoprotein (a) determination for a cardiovascular risk factor. *Eur J Clin Invest* 2022; 52(1): e13700.
- 5) Yoshida H, Ito K, Manita D, Sato R, Hiraishi C, Matsui S, Hirowatari Y. Clinical significance of intermediate-density lipoprotein cholesterol determination as a predictor for coronary heart disease risk in middle-aged men. *Front Cardiovasc Med* 2021; 8: 756057.
- 6) 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.
- 7) Kayamori Y, Nakamura M, Kishi K, Miida T, Nishimura K, Okamura T, Hirayama S, Ohmura H, Yoshida H, Ai M, Tanaka A, Sumino H, Murakami M, Inoue I, Teramoto T, Yokoyama S. Comparison of the Japan Society of Clinical Chemistry reference method and CDC method for HDL and LDL cholesterol measurements using fresh sera. *Pract Lab Med* 2021; 25: e00228.
- 8) Matsui S, Hiraishi C, Sato R, Kojima T, Ando K, Fujimoto K, Yoshida H. Associations of homocysteine with B vitamins and zinc in serum levels of patients with type 2 diabetes mellitus: a cross-sectional study. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* 2021; 67(6): 417-23.
- 9) Kiryu S, Ito Z, Suka M, Bito T, Kan S, Uchiyama K, Saruta M, Hata T, Takano Y, Fujioka S, Misawa T, Yamauchi T, Yanagisawa H, Sato N, Ohkusa T, Sugiyama H, Koido S. Prognostic value of immune factors in the tumor microenvironment of patients with pancreatic ductal adenocarcinoma. *BMC Cancer* 2021; 21(1): 1197.
- 10) Tone K, Stappers MHT, Hatinguais R, Dambuza IM, Salazar F, Wallace C, Yuecel R, Morvay PL, Kuwano K, Willment JA, Brown GD. MelLec exacerbates the pathogenesis of *Aspergillus fumigatus*-induced allergic inflammation in mice. *Front Immunol* 2021; 12: 675702.
- 11) 永野裕子, 堀野哲也, 佐藤萌子, 矢ヶ部美也子, 長

谷川智子, 河野 緑, 金子知由, 泉澤友宏, 吉田 博. カンジダ血症における菌種同定および抗真菌感受性試験の必要性の検討. 日化療会誌 2022; 70(1): 80-7.

- 12) 泉澤友宏, 金子知由, 永野裕子, 佐藤萌子, 宮本佳子, 菅野みゆき, 蔭山博之, 長谷川英雄, 長谷川智子, 堀野哲也, 吉田 博, 塚田弘樹. *Clostridioides difficile* 感染症における metronidazole の有効性の検証. 日化療会誌 2022; 70(2): 210-6.

## II. 総説

- 1) 吉田 博. 【臨床検査の考え方と進め方】(第1章) 総論 臨床検査における医療安全. Med Pract 2021; 38(臨増): 50-3.
- 2) 吉田 博. 【臨床検査をいこす】生化学的検査 生化学検査 脂質・リポタンパク. 日医師会誌 2021; 150(特別1): 123-32.
- 3) 吉田 博. 【内分泌代謝領域での新たな治療薬・治療法】Lp(a) 低下療法. 糖尿病・内分泌代謝科 2021; 53(3): 300-6.
- 4) 吉田 博. 高血圧・糖尿病の管理に向けて(Ⅲ)喫煙・脂質異常の関与. ドクターサロン 2021; 65(6月号): 441-4.
- 5) 吉田 博. 動脈硬化危険因子の低減に寄与する機能的食品成分とリポ蛋白の質的評価に関する研究(令和3年度日本栄養・食糧学会学会賞受賞). 日栄・食糧会誌 2022; 75(1): 3-10.
- 6) 吉田 博. 【現場で使える検査値の読み方】(PART 2) 高齢者の検査値の読み方 糖脂質代謝の低下で変化する検査値. Expert Nurse 2021; 37(14): 97-103.
- 7) Yoshida H. To be functional, or not to be low in cholesterol, that is the clinical concern when evaluating anti-atherosclerotic actions of high-density lipoproteins. J Atheroscler Thromb 2021; 28(7): 694-5.
- 8) Yoshida H. Is the Japan diet instrumental in preventing cardiovascular diseases? J Atheroscler Thromb 2021; 28(10): 1023-4.
- 9) 水口 斉, 脇野 修, 川合 徹, 菅野義彦, 熊谷裕生, 児玉浩子, 藤島洋介, 松永智仁, 吉田 博. 透析患者におけるセレン欠乏症の臨床的意義. 日透析医学会誌 2021; 54(5): 191-201.

## III. 症例報告

- 1) Miyamoto T, Tone K, Inaki S, Saito R, Maeda M, Nagano Y, Akutsu T, Furube A, Gochi M, Motohashi K, Koido S, Takagi M, Kuwano K. Pancreatic tuberculosis in an immunocompetent young female mimicking a malignant tumor: a case report and diagnostic radiological investigation. Clin Imaging 2022; 81: 114-7.

2) Tone K, Hirano Y, Kuwano K. Iliopsoas gravity abscess secondary to a tuberculous empyema. Int J Mycobacteriol 2021; 10(3): 335-7.

- 3) Tone K, Tamura T, Hagiwara S, Kuwano K, Makimura K. Pulmonary coinfection due to *Mycobacterium abscessus subsp. massiliense* and *Cryptococcus neoformans* var. *grubii*. Jpn J Infect Dis 2021; 74(6): 600-3.

## IV. 著書

- 1) 吉田 博. 検査解説 12. 糖代謝検査, 13. 脂質代謝検査. 櫻林郁之介監修, 矢富 裕, 廣畑俊成, 山田俊幸, 石黒厚至編. 今日の臨床検査 2021-2022. 東京: 南江堂, 2021. p.159-89.
- 2) 吉田 博. 第1章: 検査値アプローチ 1. 初期診療の検査オーダーの考え方. 日本臨床検査医学会ガイドライン作成委員会編. 臨床検査のガイドライン: 検査値アプローチ/症候/疾患: JSLM2021. 東京: 日本臨床検査医学会, 2021. p.1-5.
- 3) 吉田 博. 第3章: 疾患 代謝・栄養 77. 脂質異常症. 日本臨床検査医学会ガイドライン作成委員会編. 臨床検査のガイドライン: 検査値アプローチ/症候/疾患: JSLM2021. 東京: 日本臨床検査医学会, 2021. p.390-4.

## V. 研究費

- 1) 渡部文子. 細胞内シグナル伝達系の光操作による革新的シナプス可塑性介入技術の研究開発. AMED・革新的技術による脳機能ネットワークの全容解明プロジェクト. 2019~2023年度.
- 2) 渡部文子. 無意識の記憶を制御する神経メカニズムの解明. 科学研究費助成事業・挑戦的研究(萌芽). 2021~2023年度.
- 3) 渡部文子. 代謝制御を介した食行動と味覚情動の相互作用. 科学研究費助成事業・基盤研究(B). 2019~2021年度.
- 4) 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.
- 5) 森島美絵子. 逃避/攻撃行動のスイッチングに関わる神経回路について. 科学研究費助成事業・基盤研究(C). 2021~2023年度.
- 6) 永瀬将志. 脳幹-中脳-辺縁系回路によるシナプス可塑性と情動行動のドーパミン依存的制御. 科学研究費助成事業・若手研究. 2020~2022年度.
- 7) 永嶋 宇. 脳幹-視床下部ネットワークを介した栄養シグナルによる摂食・代謝の制御基盤の解析. 科学研究費助成事業・若手研究. 2021~2023年度.
- 8) 遠山 卓. 神経ペプチドPACAPによる情動処理機



構の修飾メカニズム. 科学研究費助成事業・研究活動スタート支援. 2020~2021年度.

## VII. 賞

- 1) 吉田 博. 令和3年度日本栄養・食糧学会学会賞. 日本栄養・食糧学会. 動脈硬化危険因子の低減に寄与する機能性食品成分とトリボ蛋白の質的評価に関する研究. 2021年6月.

## VIII. その他

- 1) 渡部文子. (日本-カナダ二国間シンポジウム: Understanding of Synaptic and Neural Circuits through Advanced Optical Technologies) 情動記憶の形成を支える神経回路メカニズム. 第44回日本神経科学大会. 神戸, 7月. (Hybrid開催)
- 2) 永嶋 宇, 永瀬将志, 三上香織, 遠山 卓, 森島美絵子, 渡部文子. (口頭) 腕傍核-視床下部経路による嫌悪学習と摂食行動の制御. 第44回日本神経科学大会. 神戸, 7月.
- 3) 渡部文子. 情動価値の生成と変容を支える神経回路メカニズム. 第20回日本生理学会若手の会サマースタール (ウインタースタール). Web開催, 12月.
- 4) 渡部文子. (公募シンポジウム10: 部分と全体学による脳の理解) 情動価値の獲得と更新を支える動的システムの部分と全体. 第99回日本生理学会大会. 仙台, 3月. (ハイブリッド形式)
- 5) 松村颯大, 森島美絵子, 遠山 卓, 渡部文子. (ポスター) Distinct subtypes of the mouse lateral amygdala neurons in the fear memory formation. 第99回日本生理学会大会. 仙台, 3月. (ハイブリッド形式)
- 6) 河野 緑, 永野裕子, 矢ヶ部美也子, 佐藤萌子, 鶴川治美, 齋藤正二, 長谷川智子, 秋月摂子, 政木隆博, 松浦知和, 吉田 博. 自施設で利用可能な新型コロナウイルス遺伝子検出キットの最小検出感度 (LOD) と特徴について. 第68回日本臨床検査医学会学術集会. 富山, 11月. (ハイブリッド開催) [日臨検医学会誌 2021; 69(補冊): 142]
- 7) 永野裕子, 矢ヶ部美也子, 佐藤萌子, 鶴川治美, 齋藤正二, 長谷川智子, 秋月摂子, 河野 緑, 吉田 博. SARS-CoV2等温核酸増幅検査 TRC の使用実績と残余RNAの臨床検査への活用について. 第68回日本臨床検査医学会学術集会. 富山, 11月. (ハイブリッド開催) [日臨検医学会誌 2021; 69(補冊): 142]
- 8) Yoshida H. (Symposium 19) Lp(a) as a risk factor. The 10th International Congress on Lipid and Atherosclerosis (IcoLA 2021). Seoul, Sept. (Hybrid Meeting)
- 9) Yoshida H. (Symposium 21: Lipoprotein(a) from Biology to Therapy) Harmonization of lipoprotein(a)

measurements. The 19th International Symposium on Atherosclerosis (ISA 2021). Kyoto, Oct. (Hybrid Meeting)

- 10) 松井貞子, 平石千佳, 佐藤 亮, 小島貴衣, 安藤精貴, 藤本 啓, 吉田 博. 2型糖尿病患者における血中ホモシステイン濃度とホモシステイン代謝に関わる栄養因子との関連. 第43回日本臨床栄養学会. Web開催, 10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 神経生理学，神経薬理学，疼痛科学  
 教授：上園 保仁 支持療法疼痛制御学  
 准教授：宮野加奈子 支持療法疼痛制御学  
 講師：野中 美希 支持療法疼痛制御学

#### 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医科学研究拠点の形成」(S1311009)の支援を受けて、痛み脳科学研究を推進する拠点組織として2014年4月に発足した。同事業は2017年度で終了したが、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、共同研究を進めている。

当センターの研究活動の人的・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、発元を痛み脳科学センターとして対外公表している。特に、センター長加藤は、2020年に発足した日本痛み関連学会連合の用語委員会の初代委員長を2021年に拝命し、同委員会では、2017年に国際疼痛学会が提唱した第3の慢性痛の機構「nociceptive pain」に対し、「痛覚変調性疼痛」という訳語を与え、公表した(2021年10月2日、日本痛み関連学会連合キックオフシンポジウムにおいて公表)。社会的にも医療においても広く使われ始めている。新聞(主要紙および地方紙の多く)、ラジオ、インターネットなどでも大きく取り上げられ、当センターからの発信の社会貢献ととらえられる。

2020年4月にセンター内に設置され産学連携講座・疼痛制御研究講座 上園保仁特任教授を迎えた支持療法疼痛制御研究室は、2年間の活動を終えさらに研究を継続しているところである。痛みの苦痛緩和を目指した脳医科学研究をもとに、痛みの発症およびその持続の分子メカニズムを明らかにし、セ

ンターの知識と技術を結集させ、メカニズムに基づく新規鎮痛薬創出を痛みに苦しむ患者さんへ届ける研究を継続している。現在、新規メカニズムに基づいた鎮痛薬の第Ⅱ相臨床研究開発を企業とともにやっている。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。

#### 「点検・評価・改善」

本センターは、国内外でもユニークな「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、極めて大きな社会的注目を浴びている。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る。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。

戦略事業の終了後、センターへの大学からの教室費・補助金配分はなく、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。大学の中での先端的かつ独自の研究推進を支援して社会的に重要な位置を占めるために、人的財務的支援なく、兼任研究者の自己犠牲的なエフォートによってのみ研究体制を維持することが、果たして、将来の研究成果や研究水準の維持につながるか、疑問であり、何らかの改善が必要である。

## 衛生動物学研究センター

教授：嘉糠 洋陸	衛生動物学・寄生虫学
教授：石渡 賢治	寄生虫免疫学
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
講師：佐久間知佐子	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、このボルバキアの RNA ウイルス抑制機構の解明に取り組んでおり、これまでに、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、ボルバキア共生細胞ではこの結合が阻害されていることを明らかにしてきている。本年度は、ボルバキアによる RNA 制御機構をより詳細に調べるために、ヤブカ細胞において、Flock house virus のウイルス複製酵素とウイルス RNA ゲノムを異なるプラスミドから合成してウイルス複製を再現する、Trans-replication システムをボルバキア共生ヤブカ細胞に導入したところ、ウイルス複製が顕著に阻害された。このことから、ボルバキアは RNA ウイルスの複製を阻害していることが明らかとなった。また、ウイルスゲノム RNA への変異導入実験により、ボルバキアの複製阻害の標的となる 156 塩基の領域を特定し、この領域の RNA 二次構造がボルバキアにより変化する可能性を示した。現在、ボルバキアによって誘導される RNA 二次構造の特定と、このウイルス RNA 領域に結合するタンパク質の網羅的な同定を試みている。また、RNA 二次構造の形成は RNA の修飾状態と深く関係していることから、当該 RNA 領域の修飾（エピトランスクリプトミクス）解析も行う予定である。

#### II. ヒトスジシマカの越冬戦略における遺伝的基盤の解明と越冬形質の起源

ヒトスジシマカの越冬卵形成能力は、日本などの温帯地域に棲息する系統だけがもつ形質であり、東南アジアに棲息する熱帯系統は越冬卵を形成できな

い。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。はじめに、我々は日本とマレーシアでそれぞれ採取された系統を入手し、越冬条件下で飼育後に回収した卵の孵化率を調べた。その結果、前者は温帯系統（孵化率は 1% 未満）、後者は熱帯系統（孵化率は 82%）であることが確認された。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、*cryptochrome* 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。先行研究において、ヒトスジシマカの台北系統は越冬卵形成能力をもたず、長崎系統は越冬卵形成能力をもつことから、我々はヒトスジシマカの越冬卵形成能力は八重山諸島からトカラ列島を北上して本州に侵入する過程で獲得されたものと推測した。そこで、越冬卵形成能力の獲得過程を明らかにするため、西表島・沖縄本島・奄美大島でヒトスジシマカのサンプリングを行い、それぞれの越冬卵形成能力を評価した。その結果、これら 3 地点に棲息するヒトスジシマカは越冬卵形成能力をもたない熱帯系統であることが示唆された。今後、さらに北上したトカラ列島近辺でのサンプリング調査を行い、ヒトスジシマカ温帯系統の南限を明らかにする。

#### 「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。加えて、難治性創傷のためのウジ虫治療（マゴットセラピー）の研究もおこなっており、衛生動物学（Medical Entomology）の名にふさわしい研究展開が特徴である。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いる。本年度も、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、相手国研究者らと密な情報交換を推進することで、蚊媒介性感染症の先進的研究を効率的に展開した。改善点は、次にまとめられる。本センターは、節足動物媒介性感染症の予防医学を念頭に置いた「ファースト・イン・フィールド (First in Field)」を標榜している。常に社会実装を想定しつつ、基盤研究シーズを着実に見つけ出し深化する姿勢を身に付けることが望まれる。具体的には、感染症流行地域への渡航および言質研究者等との議論の機会を増やし、アンメットニーズの把握に努めることが求められる。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Zhang X, Zhao C, Cheng C, Zhang G, Yu T, Lawrence K, Li H, Sun J, Yang Z, Ye L, Chu H, Wang Y, Han X, Jia Y, Fan S, Kanuka H, Tanaka T, Jenkins C, Gedye K, Chandra S, Price DC, Liu Q, Choi YK, Zhan X, Zhang Z, Zheng A. Rapid spread of severe fever with thrombocytopenia syndrome virus by parthenogenetic Asian longhorned ticks. *Emerg Infect Dis* 2022; 28(2) : 363-72.
- 2) Inaba K, Ebihara K, Senda M, Yoshino R, Sakuma C, Koiwai K, Takaya D, Watanabe C, Watanabe A, Kawashima Y, Fukuzawa K, Imamura R, Kojima H, Okabe T, Uemura N, Kasai S, Kanuka H, Nishimura T, Watanabe K, Inoue H, Fujikawa Y, Honma T, Hirokawa T, Senda T, Niwa R. Molecular action of larvicidal flavonoids on ecdysteroidogenic glutathione S-transferase Noppera-bo in *Aedes aegypti*. *BMC Biol* 2022; 20(1) : 43.

### V. 研究費

- 1) 大手 学. 昆虫共生細菌から学ぶ、微小環境で病原性ウイルスと戦うための戦略. 積水化学・自然に学ぶものづくり研究助成プログラム (基盤研究テーマ). 2021~2022年度.
- 2) 大手 学. ウイルスに特殊なRNA高次構造を誘導する新規機構の解明. 化学及血清療法研究所・化血研若手研究奨励助成. 2021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. 鹿児島, 4月.

- 2) Ote M, Kanuka H. Host manipulation by symbiotic bacteria *Wolbachia pipientis* in *Drosophila* and *Aedes* mosquito. 第14回日本ショウジョウバエ研究集会. オンライン開催, 9月.
- 3) Kanuka H, Yoshida T, Aonuma H, Hashimoto K, Otsuka S, Ote M, Ichimura H, Matsumoto S, Iwadate K, Miyawaki T. A human tissue-based assay identifies a novel carrion blowfly strain for maggot debridement therapy. 第14回日本ショウジョウバエ研究集会. オンライン開催, 9月.
- 4) 大手 学. (シンポジウム1:ボルバキアの基礎と応用) ヤブカにおける共生細菌ボルバキアによるRNAウイルスの制御. 第72回日本衛生動物学会東日本支部会. リモート開催, 11月.



## 疲労医科学研究センター

### 教育・研究概要

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（2014～2016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)を基に設立された。2017～2018年度には、私立大学研究ブランディング事業の支援対象校に選定され、本研究センターは、その主軸となって「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」を行った。その後も疲労に関する研究の発展を図っている。とくに、「疲労」はさまざまな疾患の危険因子となることから、講座間で連携し、共同研究を推進している。

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。

### I. 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。

### II. 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 $\alpha$ (eIF2 $\alpha$ : eukaryotic Initiation Factor 2 $\alpha$ )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 $\alpha$ 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 $\alpha$  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 $\alpha$  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出してきた。

さらに、今回はこれらの知見から、身体疲労を改善する食品成分をスクリーニングしたところ、身体疲労を改善する食品成分として、Curcumin, Quercetin,  $\gamma$ -oryzanol,  $\beta$ -alanine, Spermine, Spermidine を特定した。

### Ⅲ. 新型コロナウイルス感染症の後遺症として生じるうつ症状と疲労の予防および治療を目指した発生機構解明

近年、新型コロナウイルス感染症の後遺症としてうつ症状や疲労が生じることが問題となっている。この疲労の発症機序と我々が明らかにしたうつ症状の発症機序が関連すると考えた。そのため、新たに、新型コロナウイルス感染症の後遺症として生じるうつ症状と疲労の予防および治療を目指した発生機構解明の研究を開始した。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の研究費を獲得し、一定の研究成果を収めている。さらに、我々は新型コロナウイルス感染症後遺症の治療薬候補を発見し、特許を出願した。今後、これを検証し、臨床応用に繋げることが目標である。今後も新たな研究成果が出ることを期待される。

#### 〔点検・評価・改善〕

新型コロナウイルス感染症の影響が昨年度から引き続きしているなかで、社会的ニーズに応えるべく、新たな研究を開始した。これは一定の成果を収めているが、今後、臨床的に検証することで、社会実装に繋げることが目標としている。

#### 研究業績

ウイルス学講座の項に記載

## 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：中田 浩二	消化器病学（消化吸収）
教授：岡野 孝	有機合成
教授：高田 耕司	生物学
教授：草刈洋一郎	生理学
准教授：永森 收志	生化学，プロテオミクス
准教授：越智 小枝	臨床検査医学

## 教育・研究概要

本センターは、2011年度から2015年度まで文部科学省私立大学戦略的研究基盤形成支援事業「安定同位体医学応用研究基盤拠点（SI医学応用研究基盤拠点）の形成」（研究代表者：松藤千弥）を基に設置された。上記プロジェクトでは、安定同位体（SI）標識化合物を利用した医学応用研究推進を目的として、化合物合成、基礎医学研究、臨床応用研究を系統的に進め、生体の非侵襲的機能評価法を開発・実用化する研究拠点を形成した。SI医学研究において、質量分析計を用いたことから、質量分析計を用いた研究、さらには得られた大規模データ解析を用いた医学研究全般を対象を発展させている。質量分析計を用いた解析手法は、一度の計測で大量の情報を取得できることから、マルチプレックス臨床検査・診断法への応用が期待されている。また、代謝物、タンパク質など異なる階層での質量分析を組み合わせたマルチオミクスによる、新たなバイオマーカーの発見なども期待されている。しかしながら、質量分析計を用いたオミクス解析の中でも、タンパク質分子を標的としたプロテオミクス、特に膜タンパク質の網羅的プロテオーム解析（膜プロテオミクス）は、膜タンパク質が重要な物質輸送や代謝反応に関与するにもかかわらず、その疎水的で存在量が少ないという性質のため、技術的に容易ではない。本センターでは質量分析計（Thermo Q-Exactive）を用いた網羅的に膜タンパク質の存在量を定量する手法を確立し、論文発表を行った。また、その独自の手法を用いて、本学において樹立されたヒト由来肝臓細胞 Functional Liver Cells（FLC）シリーズを、3次元放射状流路バイオリアクター（three-dimensional radial-flow bioreactor：3DRFB）で培養した場合と単層細胞培養した場合の、網羅的比較定量膜プロテオーム解析を実施し、結果を学会で報告した。続いて、バイオリアクターに生体ガス分析用質量分析

計を接続し、細胞の代謝状態を安定同位体を利用することにより経時的に計測する系を開発した。さらに、非アルコール性脂肪肝炎・肝疾患 NASH/NAFLD の非侵襲的診断法開発のため、NAFLD/NASH モデル動物の血液サンプルを用いたマルチオミクス解析を進めた。加えて、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において開発を進めている開発候補化合物による細胞応答について、マルチプロテオミクスを用いて解析を進めた。島津製作所との共同研究による全自動化質量分析器を用いたビタミンD代謝物の測定および種々の病態におけるカットオフ値についての解析研究に関しても、臨床検査医学講座との連携の上、進めている。教育面においても、おもに臨床検査医学講座と連携の上、学部学生への研究紹介などを行った。また、所属員の一部は、積極的に他学での特別講義を実施した。

## 「点検・評価・改善」

本年度は、質量分析計を用いた研究手法を複数確立し、中でも安定同位体を利用した生細胞の代謝を非侵襲的かつ経時的に解析可能な系の開発に成功したことは特筆すべきことである。また、膜プロテオーム解析手法に関しても、プロテオミクス分野で評価の高い専門雑誌に報告した。一方で、コロナ禍のため、患者を対象とした一部試験が実施できず、研究が停滞し、また国内外の研究機関との共同研究実施に影響が出た。新しい手法など手積極的に導入することにより、感染状況にかかわらず研究推進が可能な体制の構築を進める。

## 研究業績

## I. 原著論文

- 1) Fujii T, Shimizu T, Katoh M, Nagamori S, Fukuoka J, Koizumi K, Sawaguchi A, Okumura T, Shibuya K, Fujii T, Takeshima T, Sakai H. Survival of detached cancer cells is regulated by movement of intracellular  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -ATPase. *iScience* 2021; 24(5): 102412.
- 2) Akizuki S, Kawano K, Iwamoto T, Nakada K, Ohnishi A. Mass spectrometry of urinary  $\beta 2$  microglobulin oligomer in patients with proteinuria. *Ther Apher Dial* 2021; 25(2): 197-203.
- 3) Nakada K, Kawashima Y, Kinami S, Fukushima R, Yabusaki H, Seshimo A, Hiki N, Koeda K, Kano M, Uenosono Y, Oshio A, Kodera Y. Comparison of effects of six main gastrectomy procedures on patients' quality of life assessed by Postgastrectomy Syndrome

- Assessment Scale-45. *World J Gastrointest Surg* 2021 ; 13(5) : 461-75.
- 4) Nakada K, Ikeda M, Takahashi M, Kinami S, Yoshida M, Uenosono Y, Terashima M, Oshio A, Kodera Y. Defecation disorders are crucial sequelae that impairs the quality of life of patients after conventional gastrectomy. *World J Gastrointest Surg* 2021 ; 13(11) : 1484-96.
  - 5) Ochi S. 'Life communication' after the 2011 Fukushima nuclear disaster : what experts need to learn from residential non-scientific rationality. *J Radiat Res* 2021 ; 62 (Suppl. 1) : i88-94.
  - 6) Ochi S, Mizoguchi F, Nakano K, Tanaka Y. Similarity of response to biologics between elderly-onset rheumatoid arthritis (EORA) and non-EORA elderly patients : from the FIRST registry. *J Rheumatol* 2021 ; 48(11) : 1655-62.
  - 7) Ochi S, Mizoguchi F, Nakano K, Tanaka Y. Difficult -to-treat rheumatoid arthritis with respect to responsiveness to biologic/targeted synthetic DMARDs : a retrospective cohort study from the FIRST registry. *Clin Exp Rheumatol* 2022 ; 40(1) : 86-96.
  - 8) Ochi S, Murakami M, Hasegawa T, Komagata Y. Prevention and control of COVID-19 in imperfect condition : practical guidelines for nursing homes by Japan Environment and Health Safety Organization (JEHSO). *Int J Environ Res Public Health* 2021 ; 18(19) : 10188.
  - 9) Furutani Y, Toguchi M, Higuchi S, Yanaka K, Gailhouste L, Qin XY, Masaki T, Ochi S, Matsuura T. Establishment of a rapid detection system for ISG20-dependent SARS-CoV-2 subreplicon RNA degradation induced by interferon- $\alpha$ . *Int J Mol Sci* 2021 ; 22(21) : 11641.
  - 10) Endo T, Gemma A, Mitsuyoshi R, Kodama H, Asaka D, Kono M, Mochizuki T, Kojima H, Iwamoto T, Saito S. Discussion on effect of material on UV reflection and its disinfection with focus on Japanese Stucco for interior wall. *Sci Rep* 2021 ; 11(1) : 21840.
  - 11) 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.
  - 12) Tsuji T, Isobe T, Seto Y, Tanaka C, Kojima K, Motoori M, Ikeda M, Nitta T, Oshio A, Nakada K. Effects of creating a jejunal pouch on postoperative quality of life after total gastrectomy : a cross-sectional study. *Ann Gastroenterol Surg* 2021 ; 6(1) : 63-74.
  - 13) Kunisaki C, Yoshida K, Yoshida M, Matsumoto S, Arigami T, Sugiyama Y, Seto Y, Akiyama Y, Oshio A, Nakada K. Effects of proximal gastrectomy and various clinical factors on postoperative quality of life for upper-third gastric cancer assessed using the Postgastrectomy Syndrome Assessment Scale-45 (PGSAS-45) : A PGSAS NEXT Study. *Ann Surg Oncol* 2022 ; 29(6) : 3899-908. Epub 2022 Jan 5.
  - 14) Inoue I, Qin XY, Masaki T, Mezaki Y, Matsuura T, Kojima S, Furutani Y. Latency-associated peptide degradation fragments produced in stellate cells and phagocytosed by macrophages in bile duct-ligated mice liver. *J Histochem Cytochem* 2021 ; 69(11) : 723-30.
  - 15) Lee SW, Kaji M, Uenosono Y, Kano M, Shimizu H, Noguchi T, Ueda S, Nobuoka T, Oshio A, Nakada K. The evaluation of the postoperative quality of life in patients undergoing radical gastrectomy for esophagogastric junction cancer using the Postgastrectomy Syndrome Assessment Scale-45 : a nationwide multi-institutional study. *Surg Today* 2022 ; 52(5) : 832-43. Epub 2021 Nov 3.
  - 16) Alkhaffaf B, Blazeby JM, Metryka A, Glenny AM, Adeyeye A, Costa PM, Del Val ID, Gisbertz SS, Guner A, Law S, Lee HJ, Li Z, Nakada K, Nuñez RMR, Reim D, Reynolds JV, Vorwald P, Zanotti D, Allum W, Chaudry MA, Griffiths E, Williamson PR, Bruce IA, GASTROS International Working Group. Methods for conducting international Delphi surveys to optimise global participation in core outcome set development : a case study in gastric cancer informed by a comprehensive literature review. *Trials* 2021 ; 22(1) : 410.
  - 17) Alkhaffaf B, Metryka A, Blazeby JM, Glenny AM, Adeyeye A, Costa PM, Diez Del Val I, Gisbertz SS, Guner A, Law S, Lee HJ, Li Z, Nakada K, Reim D, Vorwald P, Baiocchi GL, Allum W, Chaudry MA, Griffiths EA, Williamson PR, Bruce IA. Core outcome set for surgical trials in gastric cancer (GASTROS study) : international patient and healthcare professional consensus. *Br J Surg* 2021 Jun 24. [Epub ahead of print]
  - 18) Ota K, Takeuchi T, Kojima Y, Kawaguchi S, Iwatsubo T, Hakoda A, Nishida S, Sasaki S, Kikutani S, Tawa H, Kanaoka H, Osaka N, Takii M, Nakada K, Higuchi K. Administration of a standard dose of vonoprazan fumarate delays gastric emptying in Japa-



- nese healthy adults : a prospective clinical trial. *J Gastroenterol* 2021 ; 56(8) : 722-31.
- 19) Sekizawa Y, Hashimoto S, Denda K, Ochi S, So M. Association between COVID-19 vaccine hesitancy and generalized trust, depression, generalized anxiety, and fear of COVID-19. *BMC Public Health* 2022 ; 22(1) : 126.
- 20) Nanaura H, Kawamukai H, Fujiwara A, Uehara T, Aiba Y, Nakanishi M, Shiota T, Hibino M, Wiryasermkul P, Kikuchi S, Nagata R, Matsubayashi M, Shinkai Y, Niwa T, Mannen T, Morikawa N, Iguchi N, Kiriyama T, Morishima K, Inoue R, Sugiyama M, Oda T, Kodera N, Toma-Fukai S, Sato M, Taguchi H, Nagamori S, Shoji O, Ishimori K, Matsumura H, Sugie K, Saio T, Yoshizawa T, Mori E. C9orf72-derived arginine-rich poly-dipeptides impede phase modifiers. *Nat Commun* 2021 ; 12(1) : 5301.
- 21) Tanaka T, Okuyama-Dobashi K, Motohashi R, Yokoe H, Takahashi K, Wiryasermkul P, Kasai H, Yamashita A, Maekawa S, Enomoto N, Ryo A, Nagamori S, Tsubuki M, Moriishi K. Inhibitory effect of a novel thiazolidinedione derivative on hepatitis B virus entry. *Antiviral Res* 2021 ; 194 : 105165.
- 22) Lopez-Henandez T, Takenaka K, Mori Y, Kongpracha P, Nagamori S, Hauckel V, Takamori S. Clathrin-independent endocytic retrieval of SV proteins mediated by the clathrin adaptor AP-2 at mammalian central synapses. *Elife* 2022 ; 11 : e71198.
- 23) Kongpracha P, Wiryasermkul P, Isozumi N, Moriyama S, Kanai Y, Nagamori S. Simple but efficacious enrichment of integral membrane proteins and their interactions for in-depth membrane proteomics. *Mol Cell Proteomics* 2022 ; 21(5) : 100206. Epub 2022 Jan 25.
- 24) Hasegawa K, Ikeda S, Yaga M, Watanabe K, Urakawa R, Iehara A, Iwai M, Hashiguchi S, Morimoto S, Fujiki F, Nakajima H, Nakata J, Nishida S, Tsuboi A, Oka Y, Yoshihara S, Manabe M, Ichihara H, Mugitani A, Aoyama Y, Nakao T, Hirose A, Hino M, Ueda S, Masuko T, Takenaka K, Akashi K, Maruno T, Uchiyama S, Takamatsu S, Wada N, Morii E, Nagamori S, Motooka D, Kanai Y, Oji Y, Nakagawa T, Kijima N, Kishima H, Ikeda A, Ogino T, Shintani Y, Kubo T, Mihara E, Yusa K, Sugiyama H, Takagi J, Miyoshi E, Kumanogoh A, Hosen N. Selective targeting of multiple myeloma cells with a monoclonal antibody recognizing the ubiquitous protein CD98 heavy chain. *Sci Transl Med* 2022 ; 14(632) : eaax7706.

## II. 総説

- 1) 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. 【外科医が知っておくべき術後 QOL 評価のすべて】術後 QOL 評価の今までとこれから. *外科* 2021 ; 83(4) : 301-7.
- 2) 中田浩二, 矢野文章, 羽生信義. 【臨床胃癌学-基礎・臨床の最新動向-】胃癌の治療 外科治療・内視鏡治療 外科治療と QOL 評価. *日臨* 2022 ; 80(増刊 3 臨床胃癌学) : 245-50.
- 3) Wiryasermkul P, 森山理美, Kongpracha P, 永森收志. アミノ酸トランスポーターを標的とした診断と治療のための創薬研究. *薬誌* 2021 ; 141(4) : 501-10.
- 4) 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.
- 5) 越智小枝. 【COVID-19 パンデミックとリウマチ性疾患】RMD 患者における SARS-CoV-2mRNA ワクチンの有効性と安全性. *リウマチ科* 2022 ; 67(1) : 39-44.

## IV. 著書

- 1) 中田浩二. 11. 消化管・腹膜の疾患 11-4. 胃・十二指腸疾患 11-4-14. 胃切除後障害. 矢崎義雄, 小室一成総編集. 内科学 : 第三巻. 第 12 版. 東京 : 朝倉書店, 2022. p.80-4.
- 2) 松浦知和, 目崎喜弘. I. ビタミン・バイオフィクターの基礎 第 1 章 : 脂溶性ビタミン 1. ビタミン A 1.1.3. 生化学・生理学 (代謝, 生体内分布, 貯蔵). 日本ビタミン学会編. ビタミン・バイオフィクター総合事典. 東京 : 朝倉書店, 2021. p.5-7.

## 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) 永森收志. 階層的アプローチによる膜輸送体の隠されている生理的基質の解明. 科学研究費助成事業・基盤研究 (B). 2021~2023 年度.
- 3) Wiryasermkul P. Molecular mechanism of the pathogenic protein interaction at the C-terminus of amino acid transporter b<sup>0+</sup>AT/SLC7A9 in Japanese-type cystinuria. 科学研究費助成事業・基盤研究 (C). 2019~2021 年度
- 4) 宮坂政紀. AI による TAVI 術前 CT 解析技術開発. 科学研究費助成事業・研究活動スタート支援. 2021~2022 年度.
- 5) 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.

- 6) 越智小枝. 血液の包括情報を基に非アルコール性脂肪性肝炎を早期診断するマルチオミクス臨床検査手法の確立. 公益信託臨床検査医学研究振興基金研究奨励金. 2021 年度.
- 7) 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. 放射線災害・医学研究拠点共同利用・共同研究. 2021 年度.
- 8) 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. 東北大学災害科学国際研究所共同研究. 2021 年度.
- 9) 越智小枝. 社会の高齢化・近代化を見据えたビタミン D の新たな栄養状態評価指標の確立. 三島海運記念財団 2021 年度 (第 59 回) 学術研究奨励金 (個人研究奨励金). 2021 年度.
- 10) 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. 2020~2021 年度
- 11) Wiriyaermkul P. アミノ酸トランスポーターを標的とした創薬のための構造機能解析. 持田記念医学薬学振興財団研究助成金. 2019~2021 年度.

## VI. 特許

- 1) 株式会社資生堂, 公立大学法人奈良県立医科大学, 国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所. 三田真史, 鈴木理香子, 永森收志, バツマ ウィリヤサムクン, ポーンパン コンプラシャ, 森山理美, 木村友則. D-セリン輸送調節剤及びそのスクリーニング方法. 並びに D-セリン輸送体タンパク質のスクリーニング方法. WO/2021/132691. 2021 年.

## VII. 賞

- 1) 越智小枝. 2021 年優秀論文賞. 日本臨床検査医学会. 災害における point-of-care testing (POCT) の役割と課題: 系統的文献レビュー. 2021 年 9 月.

## VIII. その他

- 1) Wiriyaermkul P., Lee Y, Kuhlbrandt W, Nagamori S. Biogenesis and function of rBAT-b<sup>0+</sup>AT: a heterodimeric amino acid transporter. 生理研研究会: 上皮輸送の多様性・調和機構を基盤とする異分野融合研究の創出. WEB 開催, 9 月.
- 2) 宮坂政紀. Valve In Valve のエビデンスと技術. ストラクチャークラブ・ジャパンライブデモンストレーション 2021. 東京, 11 月.
- 3) Wiriyaermkul P., Lee Y, Kongpracha P., Kuhlbrandt W, Nagamori S. (ポスター) Ca<sup>2+</sup> を介した高次構造形成は, ヘテロ二量体アミノ酸トランスポーター b<sup>0+</sup>AT-rBAT の生合成において重要なステップ

である. 第 138 回成医会総会. 東京, 10 月.

- 4) 宮本博康, 川上大輔, 池田勇一, 小笠原洋治, 政木隆博, 野尻明由美, 越智小枝, 川口憲治, 海渡 健, 松浦和知. 全自動 LC-MS/MS 装置を使用した血清 25OH ビタミン D の基準範囲と季節変動の検討. 第 68 回日本臨床検査医学会学術集会. 富山, 11 月. (ハイブリッド開催)
- 5) 永森收志, Kongpracha P., Wiriyaermkul P., 目崎喜弘, 越智小枝, 政木隆博, 相崎英樹, 松浦和知. 膜プロテオミクス基盤技術確立のための三次元培養ヒト肝細胞を用いた網羅的解析. 第 68 回日本臨床検査医学会学術集会. 富山, 11 月. (ハイブリッド開催)
- 6) Wiriyaermkul P., Nagamori S. (シンポジウム: 膜輸送体研究の方法~巨人の肩に立ち, 輸送体の囁きを聴く~) A combinational approach to enlighten hidden substrates of the renowned transporters. 第 94 回日本生化学会大会. Web 開催, 11 月.
- 7) 永森收志. (依頼講演) アミノ酸輸送システムの多階層的解析. 新アミノ酸分析研究会第 11 回学術講演会 -from molecule to organism, from bench to bed. オンライン開催, 11 月.
- 8) Wiriyaermkul P., Nagamori S. Multi-hierarchical approach unveils unexpected transport proteins for D-serine, a biomarker for kidney injury. Kanazawa University Sakigake Project 2020 International Web Symposium. Online, Feb.
- 9) 永森收志, Lee Y, Wiriyaermkul P., Kongpracha P., Kühlbrandt W. ヘテロ二量体アミノ酸トランスポーターの生合成・局在機序の解析. 生理研研究会: 細胞の局所コミュニティ研究会. WEB 開催, 2 月.
- 10) 永森收志. (シンポジウム: 膜輸送超分子複合体研究のフロンティア) アミノ酸輸送体超複合体の高次構造形成機序と輸送機能の解析. 第 95 回日本薬理学会年会. 福岡, 3 月. (ハイブリッド対応)

## バイオフィーム研究センター

教授：金城 雄樹 (細菌学講座)	感染免疫学
教授：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. バイオフィームのイメージング技術の開発

バイオフィーム形成のメカニズムを理解するためには、バイオフィー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ームの構造が変形・破壊されるという問題があった。一方、後者の場合は、バイオフィームの深部まで光が届かず、分厚いバイオフィー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ームの観察法を確立した。また、バイオフィームを瞬時に透明化することで、分厚いバイオフィームであっても隅々まで観察できる instantaneous Clearing of Biofilms (iCBiofilm) 法を開発し、バイオフィーム透明化試薬 (iCBiofilm-H1 および iCBiofilm-H2) を製品化した。

#### II. 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

これまでに我々は、バイオフィーム感染症の主要な起炎菌である黄色ブドウ球菌の菌体外マトリクスには、細胞質の成分や細胞膜の構成成分が含まれ、それらの一部はバイオフィームの構造維持に極めて重要な役割を果たすことを見出した。本研究の目的は、このような生体高分子が有する本来の機能とは異なる別の機能 (ムーンライト機能) を解明することである。まず、黄色ブドウ球菌のバイオフィーム形成における細胞外リン脂質の作用機序を解析した。高分解能走査電子顕微鏡や超解像顕微鏡を用いて、細胞外リン脂質が黄色ブドウ球菌の細胞間を結合させる“接着剤”として機能する様子を捉えることに成功した。また、凝集した黄色ブドウ球菌の細胞表面に見られる微粒子がリン脂質分解酵素によって消失する様子をイメージングすることもできた。さらに、リン脂質分解酵素・DNA 分解酵素・多糖分解酵素を含む酵素カクテルが、様々な種類の黄色ブドウ球菌および表皮ブドウ球菌臨床分離株のバイオフィーム形成を抑制し、かつ、これらの成熟したバイオフィームを破壊できることを見出した。これらの成果に加えて、黄色ブドウ球菌の菌体外マトリクスに含まれる RNA のムーンライト機能に関する論文が npj Biofilms and Microbiomes に受理された。

#### 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

菌体外アミロイド線維 Curli は大腸菌などの腸内細菌科細菌によって産生され、バイオフィームの形

成や宿主への感染において重要な役割を担う。Curli は、CsgA と呼ばれるタンパク質が細胞質で合成され、菌体外に運び出されたあと、菌の表層でアミロイド線維を形成することで作られる。しかし、水に溶けにくい Curli が誤って菌体内に作られることで、細菌自身の生育が抑制されないように調節する仕組みは長らく謎であった。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 を分解することを見出し、その分子機構の一端を明らかにした。現在、これらのプロテアーゼのヒトホモログの機能解析を進めている。

#### IV. 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

本研究の目的は、特定の腸内細菌が産生する機能性アミロイドが腸管などの末梢組織から中枢神経や全身に移行し、宿主のアミロイド前駆体タンパク質の構造変換を触媒することで、神経変性疾患を発症させるという新たな仮説を検証することである。まず、パーキンソン病患者において優位に増加することが報告されている *Catabacter* 属細菌の機能未知タンパク質が、大腸菌の機能性アミロイド Curli の構成タンパク質 CsgA と低いながらも相同性を示すことを見出し、本タンパク質を *Catabacter amyloid-like protein A* (CalA) と命名した。Alpha-Fold 2 を用いて CalA の立体構造を予測したところ、CalA の N 末端は天然変性領域であり、C 末端側に 4 本の  $\beta$  ストランドからなる  $\beta$  シート構造を形成することが示唆された。そこで、CalA の C 末端ペプチド (CalA-C) を化学合成し、アミロイド線維を形成するかを検証した。その結果、チオフラビン T 蛍光の増大が認められ、透過電顕観察により、枝分かれのない線維構造を形成することがわかった。

#### V. バイオフィーム形成阻害剤の作用機序研究

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。スクリーニングにより取得した低分子化合物 JBD1 は、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌を含む複数の黄色ブドウ球菌臨床分離株に対して高いバイオフィーム形成阻害活性を示した。また、

JBD1 は黄色ブドウ球菌の呼吸活性を亢進させ、アミノグリコシドに対する感受性を向上させることが明らかとなった。トランスクリプトームおよびメタボローム解析を行った結果、JBD1 存在下においてアミノ酸の合成や輸送に関連する遺伝子の発現低下と細胞内アミノ酸構成パターンの顕著な変化が観察され、JBD1 が黄色ブドウ球菌の代謝リモデリングを誘導することが示された。上記の表現型に対する JBD1 の効果は、いずれも過剰量のメナキソンの添加によって呼吸活性を抑制することで打ち消されたことから、JBD1 による黄色ブドウ球菌の細胞呼吸の亢進がバイオフィーム形成阻害と代謝リモデリングの引き金になっていることが示唆された。これらの知見は、黄色ブドウ球菌のバイオフィームによる難治性感染症に対する治療薬開発を行う上での手がかりとなる可能性がある。

#### 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。2021 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から提供を受けた閉塞胆管ステントに形成されたバイオフィーム構成菌を分離・培養し、合計 15 菌種 82 株を同定した。また、分離した細菌および真菌のバイオフィーム形成能を評価し、試験管内でバイオフィームを形成する条件を明らかにした。

#### 「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



ルム基礎研究コア（リーダー：金城雄樹）とバイオフィーム感染症研究コア（リーダー：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ーム感染症の制圧に向けた学内横断的な研究を展開している。また、学外の研究機関（東京大学、九州大学、熊本大学、筑波大学、産業技術総合研究所、国立感染症研究所等、大阪大学、慶応義塾大学）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。

2021年度の特筆すべき研究成果としては、バイオフィームの透明化イメージング法の開発と透明化試薬の製品化が上げられる。また、これまでに投稿していた黄色ブドウ球菌のバイオフィーム形成におけるRNAの重要性の発見に関する論文が受理された。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や文科省科研費に採択されるなど、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 ERA-TO、および各種財団助成金の獲得にも繋がっている。主要な構成メンバーは、日本バイオフィーム学会評議員および広報委員（1名は広報副委員長）としての活動を通して、本邦のバイオフィーム研究の活性化に尽力している。以上のように、本センターの活動は国内外から評価され、本邦におけるバイオフィーム研究の重要拠点として責務を果たしている。今後も、学内外の研究機関との共同研究をさらに活性化させ、最新の研究成果を継続的に発表していくとともに、若手研究者の育成にも尽力していくことが期待される。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Chang B, Tamura K, Fujikura H, Watanabe H, Tanabe Y, Kuronuma K, Fujita J, Oshima K, Maruyama T, Abe S, Kasahara K, Nishi J, Kubota T, [Kinjo Y](#), Serizawa Y, Shimbashi R, Fukusumi M, Shimada T, Sunagawa T, Suzuki M, Oishi K, Adult IPD Study Group. Pneumococcal meningitis in adults in 2014–

2018 after introduction of pediatric 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in Japan. *Sci Rep* 2022; 12(1): 3066.

- 2) [Dekio I](#), [Okuda K](#), Nishida M, Hamada-Tsutsumi S, Suzuki T, Kinoshita S, Tamura H, Ohnuma K, Murakami Y, [Kinjo Y](#), [Asahina A](#). Common features and intra-species variation of *Cutibacterium modestum* strains, and emended description of the species. *Microorganisms* 2021; 9(11): 2343.
- 3) Abe M, [Kinjo Y](#), Sadamoto S, Shinozaki M, Nagi M, Shibuya K, Miyazaki Y.  $\alpha$ -galactosylceramide-stimulated invariant natural killer T-cells play a protective role in murine vulvovaginal candidiasis by *Candida albicans*. *PLoS One* 2021; 16(11): e0259306.
- 4) Kanno T, Nakajima T, Kawashima Y, Yokoyama S, Asou HK, Sasamoto S, Hayashizaki K, [Kinjo Y](#), Ohara O, Nakayama T, Endo Y. Acsbg1-dependent mitochondrial fitness is a metabolic checkpoint for tissue T<sub>reg</sub> cell homeostasis. *Cell Rep* 2021; 37(6): 109921.
- 5) Kanno T, Nakajima T, Yokoyama S, Asou HK, Sasamoto S, [Kamii Y](#), [Hayashizaki K](#), Ouchi Y, Onodera T, Takahashi Y, Ikeda K, Hasegawa Y, [Kinjo Y](#), Ohara O, Nakayama T, Endo Y. SCD2-mediated monounsaturated fatty acid metabolism regulates cGAS-STING-dependent type I IFN responses in CD4<sup>+</sup> T cells. *Commun Biol* 2021; 4(1): 820.
- 6) Kunoh T, Yamamoto T, [Sugimoto S](#), Ono E, Nomura N, Utada AS. *Leptothrix cholodnii* response to nutrient limitation. *Front Microbiol* 2021; 12: 691563.

### II. 総説

- 1) Yamaguchi M, [Kinjo Y](#), Nizet V. Editorial: host-pathogen interactions during pneumococcal infection. *Front Cell Infect Microbiol* 2021; 11: 752959.
- 2) [林崎浩史](#), [上井康寛](#), [桑野和善](#), [金城雄樹](#). 【肺炎をめぐるトピックス：基礎から臨床まで】肺炎球菌性肺炎の病態について. *呼吸器内科* 2021; 39(6): 483-8.

### IV. 著書

- 1) [林崎浩史](#), [金城雄樹](#). 4章：免疫の病気 4-3. 呼吸器細菌感染症. 日本食品免疫学会編. 食品免疫学事典. 東京：朝倉書店, 2021. p.156-7.
- 2) [金城雄樹](#). 4章：免疫の病気 4-5. 腸管細菌感染症. 日本食品免疫学会編. 食品免疫学事典. 東京：朝倉書店, 2021. p.160-1.

### V. 研究費

- 1) [金城雄樹](#). 腸管を起点とする播種性感染症の発症機構の解明. 東京慈恵会医科大学医学研究科研究推進費.

2021～2022年度。

- 2) 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。テルモ生命科学振興財団研究助成。2020～2021年度。
- 3) 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。
- 4) 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。2019～2021年度。
- 5) 金城雄樹。バイオフィー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。
- 6) 杉本真也。分子シャペロンおよびプロテアーゼによるアミロイド線維形成タンパク質の品質管理機構の解明。文部科学大臣認定「発生医学の共同研究拠点」熊本大学発生医学研究所・旅費支援。2021年度。
- 7) 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。
- 8) 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。
- 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) 田嶋亜紀子。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)。2018～2021年度。
- 11) 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。
- 12) 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。
- 13) 林崎浩史。長期抗体産生を誘導する機能的NKT細胞の発生機序の解明。科学研究費助成事業・基盤研究(C)。2021～2023年度。
- 14) 林崎浩史。ワクチンで誘導される特異的抗体の「Quality」の解析。東京慈恵会科大学大学間共同プロジェクト研究費。2021～2022年度。

## Ⅶ. 賞

- 1) Hayashizaki K, Akeda Y, Chang B, Kawakami K, Oishi K, Kinjo Y. Best Poster Award. The 3rd Asian Pneumococcal Symposium. Pneumococcal surface protein A and glycolipid vaccine augments generation of long-lived plasma cells that produce antigen-specific IgG. 2021 Dec.

- 2) 馬場有夢, 千葉明生, 小貫友暉, 金城雄樹. 第138回成医会総会成医会学生ポスター発表賞。東京慈恵会医科大学。黄色ブドウ球菌における細胞壁のアセチル化は溶菌を促進する。2021年10月。

## Ⅷ. その他

- 1) 寺澤友梨香, 杉本真也, 山中邦俊, 金城雄樹. (ポスター) 大腸菌のペリプラズムにおける菌体外アミロイド形成タンパク質の分解機構の解明。第44回日本分子生物学会年会。横浜, 12月。(ハイブリッド開催)
- 2) Sugimoto S, Mizunoe Y, Kinjo Y. Maintenance of proteostasis in the periplasm by exclusion of amyloid aggregates via membrane vesicles. EMBO Workshop: Bacterial membrane vesicles: Biogenesis, functions and medical applications. Tsukuba, Nov. (Hybrid)
- 3) 馬場有夢, 千葉明生, 小貫友暉, 金城雄樹. (ポスター) 黄色ブドウ球菌における細胞壁のアセチル化は溶菌を促進する。第138回成医会総会。東京, 10月。
- 4) 金城雄樹. (特別講演) バイオフィーム形成メカニズムの理解と今後の展望。第44回日本骨・関節感染症学会。横浜, 6月。(ハイブリッド開催)
- 5) 杉本真也, 金城雄樹. 先端バイオイメージングでバイオフィームの謎に迫る。第44回日本骨・関節感染症学会。横浜, 6月。(ハイブリッド開催)
- 6) 千葉明生, 馬場有夢, 金城雄樹. (ポスター) 黄色ブドウ球菌特異的分泌タンパク質 Eap と細胞壁アンカータンパク質 SasG のバイオフィーム形成に与える影響。第95回日本感染症学会学術講演会・第69回日本化学療法学会総会合同学会。横浜, 5月。(ハイブリッド開催)

# 地域連携看護学実践研究センター

センター長 佐藤 紀子

教授：佐藤 紀子	基礎看護学
教授：嶋澤 順子	地域看護学
教授：梶井 文子	老年看護学
教授：細坂 泰子	母性看護学
教授：谷津 裕子	基礎看護学
教授：高橋 衣	小児看護学
准教授：山下真裕子	精神看護学
講師：室岡 陽子	成人看護学
講師：山本伊都子	成人看護学
講師：志村 友里	在宅看護学
講師：佐竹 澄子	基礎看護学
講師：清水由美子	地域看護学
講師：藤原 聡子	老年看護学

## 教育・研究概要

地域連携看護学実践研究センター（Jikei Academic Nursing practice for the Community: JANP センター）は、看護学科および看護学専攻をはじめとする看護学教育・研究機関、附属病院、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いる。

この活動を実施するために、「みんなの活動」、「みんなの学び場」、「みんなの保健室」の3部門を置き、各部門長が統括している。さらに「ニーズ・リソース・マッチング」、「広報」の2つのグループを設置し、3つの部門の活動を推進している。

## I. みんなの活動

1. 看護の力で地域住民の健康を支えるという目的を果たすために、個々の教員の強みを適用できる支援内容を把握する必要性があることから、教員の持つ専門的な知識・活動等を提供できる資源について調査を実施しまとめた。

2. ボランティア論受講後のサービス・ラーニングでは、学生がCOVID-19感染予防対策をとりながら社会貢献活動を主体的に実施できるように、担当教員からオリエンテーションを実施できた。近隣地区からのボランティア活動に関するチラシ等は、学事課担当者で連携しながら、タイムリーに学生に

e-ラーニングや掲示によって情報発信を行った。

3. 調布市民活動運営委員として毎月の調布市市民活動運営委員会に参加し、教員や学生が参加できる情報を適宜発信した。2021年8月に狛江市市民活動支援センターを訪問し、今後の看護学科との連携方法やニーズについて情報交換した。

4. 2020年度に実施した葛飾医療センターでの移行期支援をモデルとし、4つの基礎教育機関と4病院から成るプロジェクトチームを組織化し、4病院に就職した363名の新人看護師を対象として、ラウンドを実施し、メンタルサポートや技術支援を実施した。

## II. みんなの学び場

1. 今年度はCOVID-19の拡大防止の観点から対面形式は避け、動画配信と冊子配布、およびホームページへの掲載の形で情報発信することとした。広報班と連携をとり作業を進め、予定通り2021年8～9月中にYouTubeへ動画配信、2021年10月1日に「JANPセンター通信 Vol.2」の発行とホームページ上への掲載を行って市民公開講座を実施した。「JANPセンター通信 Vol.2」は500部印刷し、調布市・狛江市の住民や第三病院の来院者、看護学科生等に配布した他、ホームページを通じて希望者に送付することとした。

2. 昨年度末に作成したアンケートを2021年4月末まで実施し、地域の訪問看護ステーションと第三病院の小児部門の看護師の小児在宅医療に関する現状と学習ニーズを把握した。その結果、小児在宅医療の学習ニーズは高く、学習会への高い参加意欲が示された。また、学習会のネーミングをアンケートで募集し、JANPセンター運営委員会でも検討した結果、「にじいろスマイルの会（小児在宅ケア）」が選ばれた。

第1回にじいろスマイルの会（小児在宅ケア）は、2022年3月12日10:00～11:30にZoomで実施した。

3. 2022年度市民公開講座については、「健診のスズメ！～よりよい暮らしのために健康診断を活用しよう～」をテーマに、2回シリーズで、対面型講

演（COVID-19の拡大状況によってはZoom）により実施することを提案した。コロナ禍で健康診断の受診率が低下している中、本企画を通じて改めて私たちの暮らしに役立つ健康診断について学び、健康診断の必要性を再認識する機会としたい。コアメンバー会議で審議の結果承認され、次年度8～9月頃に実施する方向となった。

### Ⅲ. みんなの保健室

1. 看護学科4年生総合実習行政看護コースにおいて「みんなの保健室」を実施した。

期間：2021年9月28日～10月6日（7日間）

場所：多摩川住宅はむね、ト号棟各集会室

健康相談利用者数：54人と7組

2. 多摩川住宅「空き室プロジェクト」活動と協働して、健康相談を実施した。月1回の定期開催とした。原則、4週目の木曜日午後の開催とした。

期日：2021年11月25日、12月24日、2022年1月27日、2月24日、3月24日

利用者数：延べ7組

### Ⅳ. ニーズ・リソース・マッチンググループ

1. 2021年4月～5月にかけて、看護学科・第三看護専門学校教員を対象に、調査用紙（Googleフォーム）を用いて記名自記式質問紙調査で実施した。回答は25名（看護学科教員：19名、専門学校教員：6名）であった。

2. 1の結果について、ニーズ部門に提供した。また、外部に公にしないことを前提に、看護部長経由で第三病院総合医療推進センターの活動希望として情報を提供した。

### Ⅴ. 広報グループ

1. 「JANPセンター通信 Vol.2」を2021年10月1日に発行した。YouTube動画を用いた市民公開講座を冊子体として作成し、配布及びホームページ上で公開した。中尾労働衛生コンサルタント事務所ワーク&ヘルスの中尾由美先生に「身体と心のストレッチ」、第三病院リハビリテーション科のスタッフによる「身体のストレッチ おうちでピラティス」、精神看護学の小谷野康子教授による「こころのストレッチ」をテーマとした。B5サイズ、中綴じ36頁、両面カラーで500部を作成し、調布・狛江の医師会や附属病院、葛飾医療センター、第三病院、柏病院、調布市・狛江市各市役所等に配布した。

2. 第三病院認知症疾患医療センター主催「慈恵結びの会－認知症の方とご家族向けのカフェー」の

開催についてホームページ上に掲載した。

3. 狛江市・第三病院認知症疾患医療センター主催「夜間のオンライン介護相談会」の開催についてホームページ上に掲載した。

4. JANP みんなのまなび場主催「にじいろスマイルの会」についてホームページに掲載した。

5. JANP みんなの保健室主催「みんなの保健室 @たまルーム」についてホームページに掲載した。

### 「点検・評価・改善」

#### 1. みんなの活動

1) ニーズ・リソース・マッチンググループと連携し、COVID-19感染拡大状況下で、教員のボランティア活動として、新人看護師移行期支援8施設プロジェクトは、予定どおり実施できた。今年度の評価では、新人アンケート・支援者アンケートともに概ね有効とする結果であった。課題としては、教員の負担・病棟側の勤務調整の負担を軽減するためにも、ラウンドの回数等について月2回程度として計画していく必要がある。ニーズ・リソース・マッチンググループとの連携については、教員の持つ専門的な知識・活動等を提供できる資源について調査した内容を、みんなの活動部門にも活かしていく必要がある。新人看護師移行支援以外の教員のボランティア活動が推進できるように、ニーズ・リソース・マッチンググループとの検討が必要と考える。

2) COVID-19感染拡大状況下で、学生の科目内・科目外のボランティア活動を安全に実施できるように支援できた。学生のボランティア論、サービス・ラーニング以外のボランティア活動の推進の方法を検討する。

3) 近隣地域の市民活動支援センターでは、調布市は継続的に情報交換ができており、新規に狛江市市民活動支援センターとの連携方策の検討ができた。

4) ボランティアハブステーションの運用申し合わせ事項や登録用紙、終了報告書の運用の周知ができたが、評価については検討が必要である。ボランティアハブステーションの運用についての評価を行う必要がある。

5) 活動の評価として実施した新人看護師・教員・管理者を対象としたアンケート結果を参考に、次年度の活動について検討する必要性が示唆された。

#### 2. みんなのまなび場部門

COVID-19拡大の影響が続く中で、YouTubeで



の動画配信や冊子配布、Zoomでの実施等、遠隔方式によって可能な範囲で活動を続けられたことは評価できる。特に、市民公開講座では動画配信に加え、冊子体「JANPセンター通信 Vol.2」を刊行・配布し、当センターの活動を広くアピールできたことは評価に値する。また、学習会については、ニーズ調査に基づき「にじいろスマイルの会（小児在宅ケア）」という親しみやすいネーミングができ、地域にアピールできたことは評価できる。2022年度市民公開講座についても、今年度の実施状況を踏まえて秋頃には2022年度の活動計画の方向性を検討し始めたことにより、根拠ある予算申請につながった。全体として、市民公開講座ワーキングと学習会ワーキングに分かれてメール会議を頻回に行い、意思疎通を測りながら効率的に作業を遂行できたことも評価できる。2020年度市民公開講座で1,000部印刷した「JANPセンター通信 Vol.1」の在庫が残ったことを踏まえ、2021年度の「JANPセンター通信 Vol.2」は印刷依頼に先立ちより具体的な配布部数の試算し、500部印刷した。配布した附属病院から更なる冊子送付のリクエストがあるなど好評を得、2021年度末現在の在庫は多くはなく、適切な部数であったと考える。

2022年度市民公開講座が対面式での開催となった場合、地域住民、特に高齢者にも情報を行き渡らせるための広報戦略が必要である。学習会の実施の可否や実施方法については、今年度同様、今後のCOVID-19の動向を踏まえ予測性を持って判断し、企画・実施することが必要となる。

### 3. みんなの保健室部門

本年度は、多摩川住宅内にある空き室を利用した定期開催を開始した。予約制を原則とし、1組約45分で実施した。親の認知機能低下に関すること、配偶者への介護負担に関する相談などであった。親の認知機能低下に関する相談と併せて、子どもの摂食に関する相談を持ち掛けた組もあった。2022年2月・3月は、第三病院認知症相談センターとのタイアップで、相談予約も受け付けた。相談者1組は、その後第三病院の受診につながった。以上より、プライマリレベルでの相談ニーズがあることがわかった。また、相談内容にテーマを設定する方が相談者が集まりやすい傾向があると考えられる。加えて、日程を固定すると利用者希望が限られることも分かった。次年度は、相談テーマを設定する回をつくる、開催日程に変化を持たせる、などの工夫をしながら、継続して開催する必要があると考えられる。

## 4. ニーズ・リソース・マッチンググループ

1) 「教員が持っている専門的な知識と活動について、JANPセンターのフィールドを使って高めていくようにする」については、看護学科教員だけでなく、第三看護専門学校教員も含めて調査を実施することができたことは、連携した研究活動という意味でも意義があった。2021年6月に教員のニーズを部門の活動に反映できるように部門に提供したが、COVID-19禍において、各部門で活かされていないことから、2022年2月にも再度提案した。JANPセンターのフィールドを使って、教員が持っている専門的な知識と活動について、高めていく必要性がある。

2) 「卒業生が持っている専門的な知識と活動およびニーズをキャリア支援委員会と把握して、部門に提供する」については、キャリアサポートステーション（キャリア支援委員会）の設立が遅れたこともあり、今年度は、COVID-19禍において、卒業生のニーズの把握と専門的な活動については、調査できなかった。来年度は進めていく必要性がある。

## 5. 広報

より良い広報のためにホームページの情報更新頻度を上げる、ホームページやJANPセンター通信以外の広報の開拓等を検討していく必要がある。

## 研究業績

### Ⅷ. その他

- 1) 佐藤紀子, 高橋 衣, 福田美和子, 山下真裕子. (交流集会 27) COVID-19 禍における新人看護師移行期支援の実際 - 移行期支援 8 施設プロジェクトの始動 -. 第 41 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 2021 ; 41 回 : 109]

# 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)

衛藤 謙 (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)

(2022年3月31日現在)

## 2. 編集および発行状況

第135巻1-6号, 第136巻1-2号, 3号, 4号, 5号を編集・刊行した。各号発行部数は800部。

## 3. 投稿状況

当該年度の掲載論文は22編。内訳は原著3編,

症例報告6編, 総説1編, CPC1編, 報告1編, 筋生理の集い3編, 退任記念講義1編, 成医会総会一般演題1編, 成医会葛飾支部例会抄録4編, 成医会第三支部例会抄録1編であった。

分野別では, 原著はリハビリテーション医学2編, 集中治療部1編。症例報告はリハビリテーション医学5編, 外科学1編。総説は耳鼻咽喉科学1編(依頼原稿)。CPCは脳神経内科1編。報告は救急医学1編。退任記念講義は整形外科学1編であった。

## 4. 編集委員の交代

松浦知和教授(臨床検査医学講座)が2022年3月31日をもって定年退任され, 編集委員も退任となった。

橋本尚詞教授(解剖学講座)が2022年3月31日をもって定年退任され, 編集委員も退任となった。

福田美和子准教授(看護学科)が2022年3月31日をもって退任され, 編集委員も退任となった。

衛藤 謙教授(外科学講座)を2020年度定年退任された武山 浩教授(外科学講座)の後任として迎えた。

## 5. 医学論文書きかた講習会の開催

標記講習会をJikeikai Medical Journal 編集委員会と共催で開催した。詳細はJikeikai Medical 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)  
 井口 保之 (内科学講座教授)  
 繁田 雅弘 (精神医学講座教授)  
 大塚 崇 (外科学講座教授)  
 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)  
 (2022年3月31日現在)

## 2. 編集および発行状況

67巻1-4号, 68巻1号, 2号, 3号を編集・刊行した。各号発行部数は500部。

## 3. 投稿状況

当該年度の掲載論文は17件, うち原著14編, 症例報告3編。分野別では, 原著は法医学1編, 内科

学1編, 小児科学1編, 放射線医学1編, 外科学7編, 感染制御科1編, 臨床疫学研究部2編であった。症例報告は外科学3編であった。

## 4. 国内・外への送付状況

他大学・研究機関への送付は2022年3月31日現在, 国内124機関, 海外11機関である。

## 5. 編集委員の交代

松浦知和教授(臨床検査医学講座, 副編集委員長)が2022年3月31日をもって定年退任され, 編集委員も退任となった。

橋本尚詞教授(解剖学講座)が2022年3月31日をもって定年退任され, 編集委員も退任となった。

## 6. 医学論文書きかた講習会の開催

本講習会(表1)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。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全体の開催方法が変更されたのに伴い, すべてeラーニング形式での開催となった(配信期間:2021年4月22日~2022年3月31日)。

表1 医学論文書きかた講習会の開催

内容	講師	日時・場所	受講完了者人数
医学論文の書きかた講習会	志賀 剛教授 (臨床薬理学講座)	eラーニングによる開催 2021年4月22日(木)~ 2022年3月31日(木)	65名
医学論文書きかた講習会	吉村道博教授 (内科学講座)		71名
The Structures and Improvements of Medical Article Sections	岡崎真雄教授 (学術情報センター医学英語研究室)		67名
How to write a medical research paper	アラン・M. ハウク教授 (国領校英語研究室)		61名

## 倫理委員会

第1倫理委員会委員長 堀 誠 治

第2倫理委員会委員長 岩 楯 公 晴

本学では研究者が行う医学・看護学研究のうち「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針（2021年6月30日施行）」に基づく研究について、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、主に侵襲を伴う介入研究とヒトゲノム・遺伝子解析研究を審査する第1倫理委員会と、看護研究を含む観察研究を中心に審査する第2倫理委員会に改組された。新しい指針が施行されたのちも、おおむね上記の区分により、2つの委員会で倫理審査を行っている。

（委員会の審査件数）

2021年度に第1倫理委員会および第2倫理委員会で審議した件数は下表の通りである。

	新規申請	変更申請
第1倫理委員会	188件	351件
第2倫理委員会	312件	620件
合計	500件	971件

（教育研修の開催状況）

「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」の理解を促し、研究実施に関する基本的な知識向上や適切な手続きの周知徹底を図るため、研究者対象の倫理委員会講習会をeラーニングにて実施、2,051人が受講した。

その他、国立がん研究センターにより運営されているインターネットを介した教育プログラム「ICR臨床研究入門（略称：ICRweb）」、および、日本医師会治験促進センターが運営する「臨床試験のためのeTraining Center」の受講を推奨し、あわせて788名が受講した。

（報告）

2021年度は、第1倫理委員会、第2倫理委員会を各々11回開催した。新型コロナウイルス感染症拡大防止の観点から、委員会は学内の拠点会場とオンライン（Zoom）のハイブリッド開催で行った。会議資料の配布、閲覧は従前より導入している通信機能付きiPadを活用して効率的かつ円滑に進めることができた。

新指針「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日に発出され、2021年6月30日から施行された。これに伴い、倫理委員会および審査に関連する規程、手順書の改訂を実施した。また、新指針に合わせ倫理審査申請システムの改修作業を進めた。新システムは2022年6月に使用開始予定である。



# 臨床研究審査委員会

臨床研究審査委員会委員長 堀 誠 治

2018年4月より臨床研究法が施行されたことを受け、臨床研究法に基づき実施される臨床研究について、倫理的及び科学的観点から中立的かつ公正に審査するための臨床研究審査委員会（Certified Review Board: CRB）を本学に設置し、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厚生労働大臣の認定を受けている。本委員会は10名の委員により構成されており、うち6名は学外からの委員となっている。2018年11月以降、毎年12回の委員会を開催し、審査意見業務を行っている。

## （委員会の審査件数）

2021年度に臨床研究審査委員会で審議した件数は以下の通りである。

新規申請	変更申請	終了	疾病等報告	定期報告
3件	36件	4件	1件	13件

## （教育研修の開催状況）

研究者に臨床研究法に基づき適正に研究を実施する知識を習得させるため、特定臨床研究を実施する研究者には、国立がん研究センターにより運営されているインターネットを介した教育プログラム「ICR 臨床研究入門（略称：ICRweb）」における「臨床研究法基礎講座」等の受講を必須要件として定めており、特定臨床研究を実施する研究者全員が受講している。

また、2018年4月以降、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や大学院公開講義等を開催してきたが、2021年度はコロナ禍の影響により大学院共通カリキュラム「医の倫理」及び選択科目「臨床試験の方法論」において臨床研究法に関するプログラムをeラーニング（Moodle）に公開するなどの対応を行った。

## （報告）

原則として毎月第1月曜日に臨床研究審査委員会を開催し、2021年度は12回開催したが、コロナ禍の影響により対面による委員会審議が難しくなったことから、全てWeb会議システムを使用しての審議となった。

なお、2022年4月に臨床研究法施行規則等の一部改正が予定されていることから、改正規則への対応に向けて準備を進めている。

# 再生医療等委員会

再生医療等委員会委員長 岡野ジェイムス洋尚

2014年11月より「再生医療等の安全性の確保等に関する法律」が施行されたことを受け、本法律に基づき実施される再生医療等研究について、倫理的及び科学的観点から中立的かつ公正に審査するための再生医療等委員会を本学に設置し、2015年12月に東京慈恵会医科大学認定再生医療等委員会として厚生労働大臣の認定を受けている。本委員会は10名の委員により構成されており、うち6名は学外からの委員となっている。2015年12月以降、毎年概ね6～7回の委員会を開催し、審査意見業務を行っている。

(委員会の審査件数)

2021年度に再生医療等委員会で審議した件数は以下の通りである。

新規申請	変更申請	終了	疾病等報告	定期報告
1件	13件	0件	0件	5件

(教育研修の開催状況)

再生医療等研究については新規申請件数が少ないことから、新規申請が行われる毎に、研究責任者等に「再生医療等の安全性の確保等に関する法律」に基づき適正に研究を実施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、研究責任者等に個別に臨床研究支援センター教員による講義を受講することを求めており、全ての研究において研究責任者等が受講している。

また、2015年以降、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や大学院公開講義等を開催してきたが、2021年度はコロナ禍の影響により大学院共通カリキュラム「医の倫理」において臨床研究に関するプログラムをeラーニング(Moodle)に公開するなどの対応を行った。

(報告)

原則として2ヶ月毎の第1月曜日に再生医療等委員会を開催し、2021年度は6回開催したが、コロナ禍の影響により対面による委員会審議が難しくなったことから、全てWeb会議システムを使用した審議となった。

なお、2022年4月に再生医療等の安全性の確保等に関する法律施行規則等の一部改正が予定されていることから、改正規則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41号(2021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。

第41号(2021年度版)は、デジタル版での第2回目の発刊になります。紙媒体がないことで、もしかすると、かつては医局の片隅においてあった年報をパラパラとみて、「ああ、あの教室はこんな研究を進めているんだ」と偶然に知る機会が少なくなってしまった可能性はあると思っています。これはコロナ禍で現地参加の学会がなくなり、たまたま入った会場で偶然良い発表が聴けた、などという偶然の僥倖の消失に通じるものがあるかも知れません。学術情報センターでも容易にアクセス出来て、多くの人に閲覧してもらえる工夫をしてゆく必要があると

痛感しています。

本年報は本学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できる貴重な冊子体です。本年報は本学の教育・研究の現状を学外に向けて発信するとともに、学内での相互理解と協働の機会になることを目指しています。単に記録としての価値だけでなく、今の教育、研究、診療に活かすよう、是非、全ての大学関係者にご活用頂きたいと思います。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。

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。

2022年10月21日

## 編集委員会

相曽好司郎, 阿部信一, 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  
(2022年度～) (～2021年度)

---

東京慈恵会医科大学 教育・研究年報

第41号 (2021年4月～2022年3月)  
(令和3年4月～令和4年3月)

〔非売品〕

2022年12月1日 発行

発行人 松 藤 千 弥

編集責任者 南 沢 享

印刷所 昭和情報プロセス(株)

---

発行 東京慈恵会医科大学

〒105-8461 東京都港区西新橋3-25-8

電話 (03) 3433-1111 (代表)

---



