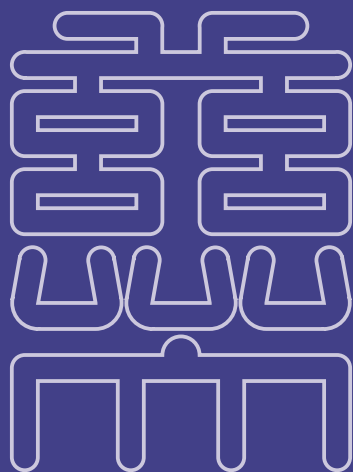


東京慈恵会医科大学

教育・研究年報



2010

東京慈恵会医科大学

教育・研究年報

第 30 号

平成 22 年 4 月～平成 23 年 3 月
(2010 年 4 月～2011 年 3 月)

2 0 1 0

まえがき

学長 栗原 敏

『東京慈恵会医科大学教育・研究年報2010年版（平成22年度版）』を発行いたします。この年報には平成22年度の本学の各講座・研究施設における教育・研究の活動とそれに対する点検・評価が報告されています。

平成22年度は、学祖・高木兼寛により本学の前身である成医会講習所が創設されてから130年目を迎える記念行事を行いました。成医会講習所は、「病气そのものを診るだけでなく病に苦しむ人をよく診る」ことのできる医師を育成するために創設されましたが、高木兼寛は、病に苦しむ人を診（看）る医療の実践には医師だけでなく看護師の協力が必要であると考え、後に、日本で最初の看護婦教育所を開設しました。本年度は、本学の源流に思いを馳せ、本学の理念である「医学・看護学の教育・研究とその実践を通して人類の健康と福祉に貢献すること」をあらためて心に刻む年となりました。

教育面に関して、医学科では、カリキュラムの見直しが継続されており、医療者教育に加えて、医学研究者育成にも積極的に取り組んでいます。看護学科では入学定員増や保健師教育の選択制など、時代の潮流を見据えて教育の基本方針をまとめました。また、文部科学省の大学教育・学生支援推進事業（大学教育推進プログラム）に本学の「学生一人ひとりを育てる学習評価システム」が採択されましたが、この取り組みを通し、学習評価の充実を推進しております。

研究面については、基礎医学、臨床医学の各講座、総合医科学研究センターで進められている伝統的な研究と先端的研究、医療を支える学際的研究の各活動が、本年報に報告されています。私立大学戦略的研究基盤形成支援事業への取組による成果も、高木兼寛以来の臨床研究の流れを発展させるものとして期待されています。研究進行のために大学院博士課程の改善も進めています。また、平成21年度に開設した看護学専攻修士課程は完成年度を迎えました。

本年報には、これら平成22年度における教育・研究活動が報告されております。本年報を参照していただき、講座・研究施設間、教員間の相互理解を深め、教育・研究活動の改善・充実に役立てていただければ幸いです。

最後になりますが、本年報を発行するにあたり、執筆、編集、構成にご尽力いただいた関係各位にお礼申し上げます。

凡 例

- 研究概要については、3,200字以内、研究業績については、I原著論文30編以内、II総説10編以内、III学会発表20編以内、IV著書5冊以内、Vその他5編以内とした。
- 教室スタッフの氏名と専攻研究領域の欄は専任講師以上とした。
- 索引の項で、各講座、各研究施設の略名を以下のとおりとした。

学事報告……………[学 事]	外科学講座（小児外科、血管外科）……………[小 血 外]
カリキュラムの変遷と現状……………[カリキュ]	整形外科学講座……………[整 形]
学術情報センター……………[学 情 セ]	脳神経外科学講座……………[脳 外 科]
生涯学習センター……………[生 涯 セ]	形成外科学講座……………[形 成]
教育センター……………[教 育 セ]	心臓外科学講座……………[心 外]
東京慈恵会医科大学雑誌……………[慈 医 誌]	産婦人科学講座……………[産 婦]
Jikeikai Medical Journal……………[J M J]	泌尿器科学講座……………[泌 尿]
解剖学講座（肉眼・神経）……………[解・肉神]	眼科学講座……………[眼 科]
解剖学講座（組織・発生）……………[解・組発]	耳鼻咽喉科学講座……………[耳 鼻]
分子生理学講座……………[分 生 理]	麻酔科学講座……………[麻 酔]
細胞生理学講座……………[細 生]	リハビリテーション医学講座……………[リ ハ]
生化学講座……………[生 化]	救急医学講座……………[救 急]
分子生物学講座……………[分 生 物]	内視鏡科……………[内 視]
薬理学講座……………[薬 理]	感染制御科……………[感 染]
病理学講座……………[病 理]	歯科……………[歯 科]
ウイルス学講座……………[ウイルス]	輸血部……………[輸 血]
細菌学講座……………[細 菌]	DNA医学研究所……………[D N A]
環境保健医学講座……………[環 保 医]	神経病理学研究室……………[神経病理]
法医学講座……………[法 医]	神経生理学研究室……………[神経生理]
熱帯医学講座……………[熱 医]	高次元医用画像工学研究所……………[高 医 研]
臨床検査医学講座……………[臨 検 医]	臨床医学研究所……………[臨床医研]
内科学講座（消化器・肝臓内科）……………[消 内]	医用エンジニアリング研究室……………[M E]
内科学講座（神経内科）……………[神 内]	薬物治療学研究室……………[薬 治]
内科学講座（腎臓・高血圧内科）……………[腎 内]	分子疫学研究室……………[分 疫]
内科学講座（リウマチ・膠原病内科）……………[リ 内]	臨床疫学研究室……………[臨 疫]
内科学講座（循環器内科）……………[循 内]	実験動物研究施設……………[実 動]
内科学講座（糖尿病・代謝・内分泌内科）……………[糖 内]	アイソトープ実験研究施設……………[R I]
内科学講座（腫瘍・血液内科）……………[腫 血 内]	共用研究施設……………[共 用 研]
内科学講座（呼吸器内科）……………[呼 内]	遺伝病研究講座……………[遺 伝 病]
内科学講座（総合診療部）……………[総 診]	体力医学研究室……………[体 力]
精神医学講座……………[精 神]	宇宙航空医学研究室……………[宇 宙]
小児科学講座……………[小 児]	スポーツ医学研究室……………[ス ポ 医 研]
皮膚科学講座……………[皮 膚]	総合健診・予防医学センター……………[総 予 防 セ]
放射線医学講座……………[放 射]	医学科国領校……………[医 国 領]
外科学講座（消化器外科）……………[消 外]	看護学科……………[看 護 学]
外科学講座（呼吸器外科、乳腺・内分泌外科）……………[呼乳内外]	倫理委員会の年間報告……………[倫 理 委]
	学外共同研究……………[学 外 共 研]

目 次

まえがき	学長 栗原 敏	
凡 例		
学事報告		1
医 学 科	医学科長 羽野 寛	1
看護学科	教学委員長 櫻井 美代子	4
カリキュラムの変遷と現状		5
医学科西新橋校	教学委員長 松藤 千弥	5
国領校	副教学委員長 岡野 孝	9
平成 22 年度カリキュラムの概要		11
看護学科	学科長 藤村 龍子	20
大学院医学研究科博士課程	研究科長 栗原 敏	23
看護学専攻修士課程	専攻長 櫻井 尚子	29
学術情報センター	センター長 兼平 千裕	32
生涯学習センター	センター長 阿部 俊昭	36
教育センター	センター長 福島 統	37
東京慈恵会医科大学雑誌（慈恵医大誌）	編集委員長 安保 雅博	40
Jikeikai Medical Journal (JMJ)	編集委員長 木村 直史	41
講座，研究施設の主要研究業績		42
〈医 学 科〉		
講座（特設診療科を含む）		
基礎医学		42
解剖学講座（肉眼・神経）	教授 河合 良訓	42
解剖学講座（組織・発生）	教授 岡部 正隆	44
分子生理学講座	教授 竹森 重	48
細胞生理学講座	教授 栗原 敏	52
生化学講座	教授 大川 清	56
分子生物学講座	教授 松藤 千弥	58
薬理学講座	教授 初山 俊彦	61
病理学講座	教授 羽野 寛	64
ウイルス学講座	教授 近藤 一博	70
細菌学講座	教授 水之江 義充	73
環境保健医学講座	教授 柳澤 裕之	76
法医学講座	教授 岩楯 公晴	80
熱帯医学講座	教授 渡辺 直熙	82
臨床検査医学講座	教授 栗原 敏	85
臨床医学		91
内科学講座（消化器・肝臓内科）	教授 田尻 久雄	91
内科学講座（神経内科）	教授 持尾 聰一郎	96
内科学講座（腎臓・高血圧内科）	教授 細谷 龍男	100
内科学講座（リウマチ・膠原病内科）	教授 山田 昭夫	105
内科学講座（循環器内科）	教授 吉村 道博	107
内科学講座（糖尿病・代謝・内分泌内科）	教授 宇都宮 一典	113
内科学講座（腫瘍・血液内科）	教授 相羽 恵介	117
内科学講座（呼吸器内科）	教授 桑野 和善	121
内科学講座（総合診療部）	教授 法橋 建	124
精神医学講座	教授 中山 和彦	128
小児科学講座	教授 井田 博幸	131
皮膚科学講座	教授 中川 秀己	136
放射線医学講座	教授 福田 国彦	142
外科学講座（消化器外科）	教授 矢永 勝彦	146
外科学講座（呼吸器外科，乳腺・内分泌外科）	教授 森川 利昭	152

外科学講座（小児外科，血管外科）	教授	大木隆生	155
整形外科科学講座	教授	丸毛啓史	160
脳神経外科学講座	教授	阿部俊昭	165
形成外科学講座	教授	内田満	170
心臓外科学講座	教授	橋本和弘	173
産婦人科学講座	教授	田中忠夫	178
泌尿器科学講座	教授	穎川晋	183
眼科学講座	教授	常岡寛	188
耳鼻咽喉科学講座	教授	森山寛	196
麻酔科学講座	教授	上園晶一	201
リハビリテーション医学講座	教授	安保雅博	206
救急医学講座	教授	小川武希	211
内視鏡科	教授	田尻久雄	214
感染制御科	教授	堀誠治	220
歯科	教授	杉崎正志	225
輸血部	教授	星順隆	229
総合医科学研究センター			232
DNA 医学研究所	所長	山田尚	
遺伝子治療研究部	教授	大橋十也	232
悪性腫瘍治療研究部	准教授	本間定	236
分子遺伝学研究部	教授	山田尚	239
分子免疫学研究部	准教授	斎藤三郎	242
分子細胞生物学研究部	教授	馬目佳信	244
プロジェクト研究部腎臓再生研究室	室長	横尾隆	247
神経科学研究部・神経病理学研究室	講師	福田隆浩	248
神経科学研究部・神経生理学研究室	教授	加藤総夫	251
高次元医用画像工学研究所	教授	鈴木直樹	254
臨床医学研究所	教授	多田紀夫	257
医用エンジニアリング研究室	准教授	横山昌幸	261
薬物治療学研究室	教授	景山茂	265
分子疫学研究室	准教授	浦島充佳	267
臨床疫学研究室	准教授	松島雅人	269
実験動物研究施設	教授	大川清	272
アイソトープ実験研究施設	教授	福田国彦	274
共用研究施設	教授	馬目佳信	276
遺伝病研究講座	教授	衛藤義勝	279
研究室			281
体力医学研究室	教授	安保雅博	281
宇宙航空医学研究室	教授	栗原敏	283
スポーツ医学研究室	教授	丸毛啓史	286
総合健診・予防医学センター	センター長	銭谷幹男	288
医学科国領校			292
〈看護学科〉			298
倫理委員会の年間報告	倫理委員長	本田まりこ	307
学外共同研究			308
あとがき	編集委員長	兼平千裕	309
索引			310

学 事 報 告

医 学 科

医学科長 羽 野 寛

1. 本学の沿革

明治14年5月1日、高木兼寛先生が京橋区鎗屋町11番地に成医会講習所を開設して西欧の医学を教授しました。これが本学のはじまりです。

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、大正10年10月、東京慈恵会医科大学となりました。

昭和26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、昭和27年4月より新制の東京慈恵会医科大学となりました。

昭和31年4月、大学院医学研究科博士課程が設置され、昭和35年4月には医学進学課程が設置され、調布市国領の校舎で進学課程の教育が始まりました。

平成3年7月1日より学校教育法、大学設置基準等の改正が行なわれました。医学部の進学課程と専門課程が廃止されたこと、卒業時に与えられていた学士の称号が学士の学位として位置づけられたことなどが大きな改正点です。

これに伴い、本学においても進学課程、専門課程という名称は廃止され、6年一貫教育となりました。

また、卒業生に贈られていた学士の称号は、学士(医学)の学位として卒業証書・学位記をもって授与されることになりました。

平成8年度にはカリキュラムの改訂が行なわれ、講座の枠にとらわれない統合型カリキュラムが導入されました。新カリキュラムでは、講義に加えて少人数教育が多く取り入れられ、新しいコース・ユニットが新設されました。また、研究室配属など医学研究者としての能力の涵養にも配慮されています。

平成11年度からは客観的臨床能力試験(OSCE)が導入され、より高い臨床能力の養成を目指しています。

平成13年度からは全国共用試験に参加し、4年生OSCE相互評価、CBT(コンピューターベースドテスト)も、全国に先がけて本学で実施しました。

平成22年度から医学研究者と研究マインドを持った医師の育成を目的として、3年次の研究室配属期間を3週間から6週間に延長しました。また、4年次のカリキュラムが過密となり、夏季・冬季休業が短縮されている状況を改善するため、4年次の講義・演習時間を90分から70分に短縮しました。

文部科学省が選定する補助事業として、①平成15年度、「医療者育成のための学習評価システム」、②平成17年度、「多くの職種が参加する医療者教育 Inter-professional Education」、③平成18年度、「卒前教育教材から生涯継続学習教材へ」、④平成19年度、「プライマリケア現場の臨床研究者の育成」と、「地域の教育力を活かす医療者教育」、⑤平成20年度、「東京都内4医療系大学連携によるカリキュラム開発と地域医療者生涯学習コース提供」、⑥さらに平成22年度、「学生一人ひとりを育てる学習評価システム」が採択され合計7件となりました。これらは、本学の教育が我が国の医学教育をリードするものとして高く評価されたものです。

また、文部科学省は、昨今の医師不足が深刻な状況を鑑み、医師確保に係る実効ある取組を前提に定員増を認めることとなり、本学では平成21年度から入学定員を100名から105名に増員しました。さらに平成23年度から地域の医師確保等の観点から、東京都の医師確保に係る奨学金を活用し東京都地域枠として5名増員し110名となりました。

2. 歴代校長ならびに学長は次のとおりです。

初代校長	高木 兼寛	明治14年5月就任
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 平成13年1月就任

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、「李 広烈」以下97名、うち男子60名、女子37名です。明治14年、本学創立以来の卒業生総数は12,865名となりました。

4. 教職員ならびに学生数

平成23年2月1日現在、医学科の教員・研究者数は2,181名で、その内訳は次の通りです。

名誉教授	32名
教授	113名
客員教授	108名
准教授	183名
講師	274名
助教	1,462名
専攻生	9名

一般職員数は3,921名です。

平成23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102名、医学科学生615名です。

5. 教授・准教授任命

平成22年度における教授、准教授の任命は次のとおりです。

講座担当教授

竹森 重	分子生理学	平成22年4月1日付
宇都宮一典	内科学	平成22年4月1日付

教授

小林 進	外科学	平成22年4月1日付
村山 雄一	脳神経外科学	平成22年4月1日付
横田 邦信	大学直属	平成22年5月1日付
岸本 幸一	泌尿器科学	平成22年5月1日付
宮本 幸夫	放射線医学	平成22年8月1日付
酒田 昭彦	病理学	平成23年3月1日付
岡 尚省	内科学	平成23年3月1日付

特任教授
該当者なし
客員教授

成宮 学	国立病院機構西埼玉中央病院	平成22年5月1日付
小野寺昭一	富士市立中央病院院長就任	平成22年7月1日付
奥山 虎之	国立成育医療研究センター	平成23年2月1日付

准教授

須賀 万智	環境保健医学	平成22年4月1日付
内野 滋彦	麻酔科学	平成22年4月1日付
小村 伸朗	外科学	平成22年5月1日付
加地 正伸	内科学	平成22年5月1日付
讃井 将満	麻酔科学	平成22年7月1日付
平本 淳	内科学	平成22年7月1日付
山本 裕康	内科学	平成22年8月1日付
横田 太持	内科学	平成22年8月1日付
福田 紀男	細胞生理学	平成22年10月1日付
石川 智久	内科学	平成22年10月1日付
穂刈 厚史	内科学	平成22年10月1日付
山田 恭輔	産婦人科学	平成23年1月1日付
大浦 訓章	産婦人科学	平成23年1月1日付
高野 浩邦	産婦人科学	平成23年1月1日付
木下 智樹	外科学	平成23年3月1日付

なお、平成22年3月31日付で定年により退職された、馬詰良樹前教授、田嶋尚子前教授には名誉教授の称号を、久保政勝前教授には客員教授の称号を送りました。

6. 慈大賞・同窓会賞・父兄会賞

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66名に授与され、本年度は「李 広烈」に授与されました。

同窓会賞は成績優秀者に授与される賞で「鈴木啓子」に授与されました。また、平成15年度から成績優秀者に対し父兄会賞が設けられ「曾田瑛子」に授与されました。

7. 大学院医学研究科博士課程修了者

平成22年3月～平成23年2月までの大学院修了者は25人で、大学院設置以来現在までの修了者は888人です。

8. 学位受領者

平成22年3月～平成23年2月までの学位受領者は大学院修了者を含め49人で、本学において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6,553人です。

9. 解剖体数

平成22年10月28日、第106回解剖諸霊位供養

法会が増上寺において執り行われました。前回の供養法会から1年間の解剖体数は、病理解剖106体、司法解剖と行政解剖を合わせた法医解剖619体、学生教育の教材としての系統解剖44体、計769体です。現在までの本学取扱い解剖体数は33,581体です。

10. 附属病院

大正11年2月1日、東京病院が本学の附属病院となりました。その後、昭和21年7月に青戸病院が葛飾区青戸に開設され、翌22年4月には東京慈恵会医院が本学の附属病院として貸与されました。昭和27年1月に都下狛江に第三病院が開設され、昭和62年4月には千葉県柏市に柏病院が開設されました。

附属病院の病床数は、本院：1,075床、青戸病院：382床、第三病院：585床、柏病院：624床、合計2,666床です。

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森山 寛教授です。

看護学科

教学委員長 櫻井 美代子

1. 本学科の沿革

明治18年より続く慈恵における看護教育の流れの中、昭和62年10月に「医学部看護学科設置準備室」が設置されました。その後、平成3年12月20日に当時の文部省より医学部看護学科として設置が認可され、平成4年1月24日に開学式が行われました。平成4年4月10日に第1回の入学式が行われて以来、本年度は開設19年目となり、16回目の卒業生を送り出すに至りました。

平成16年度に在宅看護学領域を新設し、平成19年度には健康科学領域を新設しました。また平成21年度には、看護を取り巻く医療や社会環境の変化に十分対応できる看護実践者の育成に向けた教育内容の充実化を図ることを目的にカリキュラム改正を行いました。

2. 歴代学科長

初代学科長	吉武香代子	平成4年1月就任
第二代学科長	斎藤 禮子	平成9年4月就任
第三代学科長	栗原 敏	平成13年4月就任
第四代学科長	藤村 龍子	平成20年4月就任

3. 卒業生

卒業に必要な単位を修得し、卒業証書・学位を授与された者は、「村上 慧」以下42名、うち女子

41名、男子1名です。平成4年の看護学科開設以来の卒業生総数は520名です。

4. 教員並びに学生数

平成23年3月31日現在の教員数は34名で、その内訳は次の通りです。

教授	13名
准教授	4名
講師	8名
助教	9名

平成23年3月31日現在の看護学科学生数は、全学年で166名です。

5. 教授・准教授任命

平成22年度における教授の委嘱は次の通りです。
教授任命

北 素子	在宅看護学	平成22年4月1日付
------	-------	------------

6. 賞状の授与

慈大賞は成績最優秀学生に授与される賞で、平成22年度は「村上 慧」に授与されました。また同窓会賞は成績優秀学生に授与される賞で、「古澤萌美」に授与されました。

カリキュラムの変遷と現状

医学科西新橋校

教学委員長 松藤千弥

1. 教学委員会

医学科教学委員会は国領校選出委員2名と西新橋校選出委員15名の17名で構成し、毎月2回定例で開催した。委員の役割分担は以下のとおりである。

松藤千弥（教学委員長）、福田国彦（副教学委員長、学生保健指導委員長）、岡野孝（副教学委員長）、中川秀己（学生部長、学生担当委員長）、羽野寛（副学生部長、学生担当副委員長）、福山隆夫（副学生部長、学生担当副委員長、1学年担当）、柳澤裕之（カリキュラム委員長）、木村直史（試験委員長）、中山和彦（学生相談室委員長）、川村哲也（臨床実習教育委員長、4年次OSCE委員長）、初山俊彦（2学年担当）、近藤一博（教育施設委員長、3学年担当）、小川武希（臨床医学I総合試験委員長、4学年担当）、尾上尚志（医学総括試験委員長、5学年担当）、宇都宮一典（医学卒業総括試験委員長、6学年担当）、福島統（カリキュラム自己点検・評価委員長）、伊坪真理子（5年次OSCE委員長）

平成22年度から3年間の教学委員会の基本方針として「医学は1科目 基礎から着実に積み上げる医学教育」の標語のもとで、以下の目標を掲げた。

- 1) 1年生の学習の土台の上に2年生、2年生の学習の上に3年生、3年生の学習の上に4年生、そして臨床実習へ、ひとつひとつ着実に学習目標を達成する。
- 2) 覚えるだけでなく、使える知識を身につける。
- 3) 縦のつながりを重視してカリキュラムを改善する。
- 4) 学習者に対する動機づけと、学生生活・保健指導体制を強化する。
- 5) 知識の量だけでなく、医師・医学者に必要な能力を評価する多様な学習評価方法を導入する。
- 6) 卒後教育・生涯教育と連携して“慈恵人”を育てる。
- 7) 教育者と学習者がともに十分理解できるカリキュラムをつくる。

平成22年度は4年次の授業を1コマ90分から70分に短縮したので、効果的な授業のあり方（4年次70分間講義-1年目の検証と今後に向けて-）を主題にカリキュラム特別検討会を開催した。教科書を選定し、学生・教職員に提示した。また、本試験不合格者の保証人へ試験結果を通知した。学生の問題行動の是正や生活面を含めた教育上の指導の観点から各学年のオリエンテーションを見直し、平成23年度新入生オリエンテーションでは宿泊研修を実施することとした。

2. 平成22年度医学科の進級、卒業者

平成22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	109名	進級106名、留年1名、休学1名、退学1名
2年	107名	〃 100名、留年3名、休学2名、退学2名
3年	107名	〃 104名、留年3名
4年	95名	〃 90名、留年4名、退学1名
5年	101名	〃 101名
6年	97名	卒業97名
合計	616名	

3. カリキュラムの改訂と経過

1年次でコース医学総論Iのユニット「病院見学・救急蘇生実習」を発展的に「病院見学実習」と「救急蘇生実習」の2ユニットに分割した。3年次では医学研究者および研究マインドを持った医師育成の強化を図るため「研究室配属」の期間を見直し、これまでの3週間に6週間に延長した。また社会医学の内容は、以前に比べて地域医療やプライマリケアと関連が深くなっており、臨床医学と並行して学ぶことで学習効果が高まる期待から、コース「社会医学I」の「法医学」を除くユニットを4年次のコース「社会医学II」に移した。なお当ユニットは移行措置で1年間休講し平成23年度から再び開講する。4年次は学習すべき内容が増え続け、毎年行われて

きたカリキュラム改訂の結果、カリキュラムが極めて過密となった。一方で知識伝授型講義の効果は小さく、臨床医学に対する動機づけや、自己学習の促進を目的とするメリハリの効いた講義が必要だと考えられ、従来の1コマ90分間を短縮しても十分に内容が伝えられると判断し、1コマの時間を70分間とした。具体的にはコース「臨床医学Ⅰ」、「社会医学Ⅱ」、「外国語Ⅳ」の1コマ時間を90分から70分に短縮し、実習・演習は従来の180分を175分(2.5コマ)とした。またコース「医学総論Ⅳ」にユニット「医学総論Ⅳ演習-医療安全-」を新設した。

4. 教学委員と学生会委員との懇談会

開催日：平成22年7月12日(月)、12月13日(月)
例年同様に年2回開催した。教学委員と学生会委員との間で授業および施設改善等について意見交換があった。

5. Faculty Development

平成22年度は以下のとおり開催した。

第51回 Faculty Development

日時：平成22年5月16日(日)
場所：西新橋校
テーマ：在宅ケア実習指導者FDワークショップ
実行委員(2名)
福島 統, 中村真理子
修了証受領者(12名)

徳江幸代, 椎名美恵子, 山崎奈緒美, 宮近郁子,
田中千賀子, 木村紀子, 家崎芳恵, 加島恵美子,
天木弘子, 廣瀬さき子, 板井洋子, 平野智子

第52回 Faculty Development

日時：平成22年7月3日(土)
場所：西新橋校
テーマ：試験問題作成
実行委員(7名)
木村直史, 栗田 正, 尾上尚志, 鷹橋浩幸, 石橋由朗, 豊島裕子, 西 晴久
修了証受領者(38名)

杉本健一, 須賀万智, 清水昭宏, 竹森 重, 小黒明広, 辰巳徳史, 杉本真也, 前橋恭子, 原田徹, 宮川佳也, 森田昌代, 横尾 隆, 森本 彩, 矢萩裕一, 八木秀憲, 細谷 工, 海老澤高憲, 豊田千純子, 高木正道, 品川俊一郎, 田知本寛, 西川勝則, 神谷紀輝, 藤田哲二, 渡邊一裕, 曾雌 茂, 日下康子, 松浦慎太郎, 佐伯秀久, 林典宏, 種元智洋, 郡司久人, 木山秀哉, 竹川 徹, 田崎哲典, 中村真理子, 加藤智弘, 清野洋一

第53回 Faculty Development

日時：平成22年10月24日(日)
場所：西新橋校
テーマ：家庭医実習指導者FDワークショップ
実行委員(2名)
福島 統, 中村真理子
修了証受領者(5名)
武石昌則, 渡辺幸康, 飯島克巳, 三浦靖彦, 浅井宏友

第54回 Faculty Development

日時：平成22年10月30日(土)
場所：西新橋校
テーマ：クリニカル・クラークシップ指導医養成
実行委員(10名)
川村哲也, 岡崎史子, 秋葉直志, 古谷伸之, 尾上尚志, 小野和哉, 秋山政晴, 石橋由朗, 川瀬正昭, 関 正康
修了証受領者(33名)

穂苜厚史, 森田昌代, 坪井伸夫, 野田健太郎, 森本 彩, 齋藤 健, 荒瀬聡史, 原 弘道, 山田高広, 濱口明彦, 真鍋貴子, 飯島正紀, 太田有史, 小林徹也, 矢部三男, 矢野文章, 長谷川拓男, 渡邊一裕, 木村吉城, 石橋敏寛, 岸 陽子, 坂本吉正, 木村高弘, 吉田正樹, 田中康広, 讚井将満, 金 紀鍾, 櫻井 謙, 折津友隆, 南波広行, 館野 歩, 森田道明, 潮 真也

第55回 Faculty Development

日時：平成22年11月13日(土)
場所：国領校
テーマ：初年次教育に関するワークショップ
実行委員(11名)
岡野 孝, 藤野彰子, 福島 統, 横井勝弥, 野呂幾久子, 小澤隆一, 藤井哲郎, 加園克己, 藤村龍子, 松藤千弥, 柳澤裕之
修了証受領者(23名)

寺坂 治, 木村直史, 福山隆夫, 小原 平, 佐藤幸一, 橋元親夫, 平塚理恵, 白石 博, 竹森重, 櫻井美代子, 濱中喜代, 高島尚美, 嶋澤順子, 吉田令子, 高橋郁子, 青木紀子, 依田 香, 太田昌宏, 萩原伸次郎, 若尾政政, 猪狩弘美, 鈴木克己, 中村達雄

第56回 Faculty Development

日時：平成22年12月11日(土)
場所：西新橋校
テーマ：OSCE 評価者トレーニング
実行委員(16名)
松藤千弥, 柳澤裕之, 川村哲也, 岡崎史子, 伊

坪真理子, 横山啓太郎, 八木秀憲, 河石 真, 栗田 正, 古谷伸之, 石橋由朗, 鴻 信義, 小池和彦, 三木健太, 大谷 圭, 柵山年和
修了証受領者 (44名)

山田高広, 西村理明, 横尾 隆, 大城戸一郎, 細谷 工, 西山晃弘, 松岡美佳, 坂本昌也, 安藤精貴, 森本 彩, 横田太持, 島田 貴, 大櫛哲史, 近澤仁志, 浅香大也, 小山達也, 黄 義浩, 金月 勇, 小島 淳, 神谷紀輝, 天野克之, 小野田泰, 安部 宏, 吉澤穰治, 小林徹也, 持尾聰一郎, 河野 優, 森田昌代, 和田誠司, 矢内原臨, 野嶋公博, 林 淳也, 鈴木秀彦, 羽山哲生, 柴 琢也, 木村高弘, 山田裕紀, 大瀧佑平, 尾上尚志, 谷口由枝, 岩井健一, 井上大輔, 小菅玄晴, 金 紀鍾

6. 医学教育セミナー

平成 22 年度は以下のとおり開催した。

第 49 回医学教育セミナー

日時：平成 22 年 6 月 9 日 (水)

場所：西新橋校

講演：医師国家試験の変遷

三苦 博教授 (東京医科大学, 医学教育学)

第 50 回医学教育セミナー

日時：平成 22 年 10 月 22 日 (金)

場所：西新橋校

講演：臨床実習, 臨床研修, 専門医研修 (ジェネラリスト養成を含む) における大学附属病
院の教育機能

平出 敦教授 (近畿大学, 救急診療部)

第 51 回医学教育セミナー

日時：平成 22 年 11 月 15 日 (月)

場所：西新橋校

講演：セント・ジョージ医科大学の医学教育
-IT を駆使しての医学教育-

Peter McCrorie 教授 (英国, セント・
ジョージ医科大学, 医学教育学)

7. カリキュラム特別検討会

平成 22 年度は以下のとおり開催した。

第 35 回カリキュラム特別検討会

日時：平成 23 年 2 月 16 日 (水)

場所：西新橋校

テーマ：4 年次 70 分間講義 - 1 年目の検証と今
後に向けて -

講演：

- ① 4 年次講義の概要と指定教科書

鷹橋浩幸准教授 (病理学講座)

- ② 70 分講義と指定教科書：学習者の視点から
田村賢太郎君 (学生委員長・医学科 4 年)

- ③ 系統講義から臨床実習へ - 現状と課題 -
宇都宮一典教授 (内科学講座 (糖尿病・代謝・
内分泌))

- ④ 臨床系統講義のあり方について - 欧米の医学
教育カリキュラムの視点から -
福島 統教授 (教育センター)

8. 医師国家試験

試験日 (第 105 回)：平成 23 年 2 月 12 日 (土) ~
14 日 (月)

合格者発表日：平成 23 年 3 月 18 日 (金)

本学は受験者数 106 人, 合格者 103 人, 合格率
97.2% であった。全国平均合格率は 89.3% で本学の
成績は全国 3 位, 私立 2 位であった。また新卒の受
験者は 97 人で合格者 97 人, 合格率 100.0% (全国
平均 92.6%), 既卒の受験者は 9 人で合格者 6 人,
合格率 66.7% (全国平均 60.2%) であった。

9. 退任記念講義・退任記念パーティー

開催日時：平成 23 年 1 月 31 日 (月), 午後 3 時
30 分

開催場所：西新橋校大学 1 号館講堂

講演者および演題：渡邊直熙教授 (熱帯医学講座)
「新たな概念を求めて IgE とともに」

退任記念講義終了後, 渡邊直熙教授および同じく
退任される伊藤文之教授 (小児科学講座), 山田昭
夫教授 (内科学講座 (リウマチ膠原病)), 法橋 建
教授 (内科学講座 (総合診療部)), 星 順隆教授 (輸
血部) の退任記念パーティーが午後 6 時から東京ブ
リンスホテルで開催された。200 名を超える教職員
および同窓, 学生が 5 教授を囲んで盛大であった。

10. その他の報告事項

- 1) 医学科オープン・キャンパス

開催日：平成 22 年 8 月 28 日 (土), 9 月 25 日 (土),
10 月 23 日 (土)

開催場所：西新橋校中央講堂, 大学 1 号館講堂 (最
終日)

当日は栗原敏学長の挨拶, カリキュラムの説明,
学生代表の学校紹介, 受験手続きの説明等があり,
そのあと大学 1 号館内で教育施設の見学会と入試相
談会を開催した。3 日間の開催で受験生, 父兄, 進
学指導担当教員等約 1,300 名の参加があった。

- 2) 学祖の墓参ならびに学長, 教学委員と学生の

懇親会

開催日：平成 22 年 10 月 9 日（土）

学長，教学委員，学生代表が青山墓地に眠る学祖高木兼寛先生の墓参をした。また学祖を偲んで千代田区一ツ橋の如水會館で懇親会を開催した。

3) 「臨床実習開始前の共用試験」

OSCE は平成 23 年 1 月 15 日（土）に西新橋校大学 1 号館 8 階演習室および 7 階実習室で，また CBT は平成 23 年 2 月 5 日（土）に西新橋校 4 階講堂で実施した。受験者数 93 名，欠席者なし。また CBT の再試験は該当者なしであった。

4) 4 大学学生教育交流会

本学と昭和大学，東邦大学，東京医科大学の 4 校で年 2 回開催している。カリキュラム全般および臨床実習，卒業試験，医師国家試験，共用試験等に関する話題を中心に意見交換している。平成 22 年度は 4 校の協力で展開している戦略的大学連携支援事業の最終年度であり当初の目的が予定どおり達成された。平成 22 年度の開催日および当番校は以下であった。

第 24 回開催 平成 22 年 5 月 21 日（金）

昭和大学

第 25 回開催 平成 22 年 11 月 12 日（金）

東京慈恵会医科大学

医学科国領校

副教学委員長 岡野 孝

1. 教学

1) 6年一貫教育に基づいて、国領校教育を1年間とした新カリキュラムが開始され9年目を迎えた。

国領校教員が担当する主なコースは、1年次：コース総合教育、生命基礎科学、外国語Ⅰ、医学総論Ⅰ、医療情報EBMⅠ、2年次：コース外国語Ⅱ、医療情報EBMⅡ、3年次：コース外国語Ⅲ、4年次：コース外国語Ⅳの4学年9コースである。コース総合教育、外国語Ⅰ～Ⅳはスモールグループによる演習科目を中心に、その他のコースは実習、演習、講義を有機的に連携させた科目として実施した。

2) 首都大学東京との教育・研究協定書に従い特別科目等履修生5名(前期4名、後期4名、内前後期重複者3名)を1年次医療総論演習に受け入れ、内4名の単位を認定した。

3) 平成12年度より実施された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・第三病院教員による担当学生との面談(会食、他)が行われた。

4) 学生の健康管理として、1年生108名(1名は4月21日より休学)を対象に、学生健康診断(受診率100%)・ツベルクリン反応検査(新入生105名を対象：受診率100%、陽性98名、陰性7名にはBCGワクチン接種)、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年生全員に抗体検査を実施し、低抗体価者に対してワクチン接種を実施した。また、希望者に対しインフルエンザ(季節性・新型)予防接種を実施した。

5) 副学生部長と1年生学生会委員との懇談会を前期は7月8日、後期は1月18日に開催した。

6) 前期に国領校教員と1年生との会食(昼食会、教員1名に対し、学生5名～6名)を実施した。

7) 退任教員(物理学 佐藤幸一教授)の最終講義が平成23年1月15日(土)国領校講堂において開催された。

2. 入学式およびオリエンテーション

1) 平成22年度入学式は4月8日(木)に挙行され、106名の新入生を迎え1年生109名が在籍し

た。これらの内、106名の学生が進級した。留年者2名(1名は休学)、学則第26条に従い他学受験願いを提出した者は2名であった。(内1名が3月退学)。1年生オリエンテーションを4月9日(金)、10日(土)の両日に実施し、終了後、学生会主催のクラブ紹介が行われた。

2) 平成17年度から新入生を対象に実施している、防災(狛江消防署)・防犯(渉外室横内室長)の講演会を、今年度も開催した。

3) 今年度(平成22年度)より、従来の救急蘇生実習の方法を変更し、救急医学講座・救急部スタッフによる救急蘇生実習を開始した。

3. 教学関係委員会

教学委員会：岡野 孝(副委員長)、福山隆夫(副学生部長)

カリキュラム委員会：岡野 孝・野呂幾久子・横井勝弥

学生担当委員会：福山隆夫(副委員長)

学生相談室委員会：福山隆夫

教育施設委員会：寺坂 治

学生保健指導委員会：竹田 宏(副委員長)

小此木英男・中村 敬・三枝裕和

図書館国領分館運営委員会：横井勝弥・平塚理恵・藤井哲郎・加園克巳

教育研究助成委員会：寺坂 治

国領キャンパス防火防災委員：小澤隆一・橋元親夫・木村直史・野呂幾久子・大河原瞳・大崎泉・深沢博臣・興村慎也

教授会議出席者

小澤隆一(人間科学教室)、寺坂 治(自然科学教室)、小原 平(外国語教室)

4. 教員の異動

新任：尾崎恭一(倫理学)、中村達雄(中国語)、前原由紀、ジェネヴィエヴ・トラン、木村美由紀、野口久美子(英語)、

以上講師(非常勤)(平成22年4月1日付)

吉利 慶、伊藤 節、小泉匡秀、花井美実、末光文也、山添純一、石田卓也(生命基礎科学実習)、

以上助手（非常勤）（平成 22 年 4 月 1 日付）
退任：佐藤幸一（物理学研究室）教授（定年：平成
23 年 3 月 31 日付）

フィリップ・シゲオ・ブラウン，ジェネヴィエ
ヴ・トラン，ジョナサン・R・マック，野口久
美子（英語），

以上講師（非常勤）（平成 23 年 3 月 31 日付）
伊藤 節，花井美実，末光文也，山添純一（生
命基礎科学実習），

以上助手（非常勤）（平成 23 年 3 月 31 日付）

5. Faculty Development

第 55 回 Faculty Development

日時：平成 22 年 11 月 13 日（土）

場所：国領校

テーマ：初年次教育に関するワークショップ

初めての試みとして国領校を中心に非常
勤講師を含めて，看護学科および西新橋
校教員のうち 1 年生の教育に関係してい
る教員を対象に FD 活動を行った。一年
次学生の特殊性について情報交換を行う
とともに，第三病院 今村祐子臨床心理
士による講演を聞き一年次学生の精神面

での問題点について学習した。

修了証受領者（22 名）

寺坂 治，木村直史，福山隆夫，小原 平，佐
藤幸一，橋元親夫，平塚理恵，白石 博，竹森
重，櫻井美代子，濱中喜代，高島尚美，嶋澤順
子，吉田令子，高橋郁子，青木紀子，依田 香，
太田昌宏，萩原伸次郎，若尾政希，猪狩弘美，
鈴木克己

6. その他

1) 行事として，父兄会春季総会（6 月 5 日），
慈恵祭（11 月 5 日～7 日）が国領キャンパスにお
いて開催された。慈恵祭と第三病院ホスピタルフェ
アが共催され多数の来場者があり盛況であった。ま
た，調布市による市民見学会（参加者 8 名）も実施
された。

2) 緊急時対応用に体育館 2 階に AED を設置し
た。

3) 卒業生からの記念品として，本館 1 階講堂に
レクチャー台が設置された。

4) 災害時に備え，備蓄用の飲料水と非常用食料
を購入（3 ヶ年計画で開始）した。

平成 22 年度カリキュラムの概要

1. コース名：医学総論Ⅰ・Ⅱ

2. コース責任者：木村直史

3. コースの教育活動の概要：コース医学総論Ⅰは、演習ユニットとして、医学総論Ⅰ演習（必修2単位）および医療総論Ⅰ演習（必修2単位）、実習ユニットとして、新入生オリエンテーション・Early Clinical ExposureⅠ（ECE-Ⅰ）・Early Clinical ExposureⅡ（ECE-Ⅱ）・救急蘇生実習・病院見学実習（必修計1単位）および前臨床実習Ⅰ（福祉体験実習）（必修1単位）から構成されている。コース医学総論Ⅰでは、医療者としての動機づけと基本的マナー・態度の涵養のために、入学後早期に、新入生オリエンテーション、ECE-Ⅰ、救急蘇生実習、病院見学実習を実施した。医学総論Ⅰ演習では、前期に医師に必要な基本的技能を修得すると同時にプロシヨシヨナリズムを涵養するために、情報検索演習（基本的文献検索法）、医師としてのマナー、衛生教育（手洗い法と消毒薬の使い方）、バイタルサインの診方（脈の診かた、血圧測定、聴診、基本的反射の診かた）、視覚障害・高齢者体験実習、アルコールパッチテストなどの体験的演習を実施した。後期は医学教養を涵養するため、医学史および医用生体工学の講義および見学演習を実施した。医療総論Ⅰ演習では、医療倫理・生命倫理、コミュニケーション、他職種間のチーム医療、医療と社会などをテーマとして、講義および少人数による討論形式によるグループ学習を実施した。医療総論Ⅰ演習は、看護学科および首都大学東京の学生（単位互換）との共修で実施した。最初の学外実習として、基本的人権、コミュニケーション、チームワーキングの重要性について体験的に学ばせるため、地域の通所・授産・更生施設において福祉体験実習（前臨床実習Ⅰ）を実施した。学年末にECE-Ⅱを実施し、コースの総括とした。

コース医学総論Ⅱは、演習ユニットとして医学総論Ⅱ演習（必修2単位）、実習ユニットとして、前臨床実習Ⅱ重度心身障害児療育体験実習（1単位）、地域子育て支援体験実習（1単位）およびプライマリケア・選択学外臨床実習（選択1単位以上）から構成されている。医学総論Ⅱ演習では、医学的専門的知識を得るための情報検索演習および「薬物乱用とその防止」、「ハラスメントとその防止」、「薬害問題」をテーマとした講義を実施した。また、コミュニケーションとチーム医療の基礎となる自己評価能

力を涵養するために、「自己評価の心理学(1)~(4)」を講義・演習形式で実施し、自己の性格傾向と陥りやすい行動パターンに関する認識を深めさせた。前臨床実習Ⅱでは、健康な子どもおよび重度の心身障害を持つ子どもの地域における療育と患者・家族支援の内容を知り、彼らとのコミュニケーションのとり方を体験的に学ばせるため、地域子育て支援体験実習および重度心身障害児療育体験実習を実施した。大学附属病院以外の地域におけるプライマリケア、病診連携・病病連携、救急医療、在宅医療、多職種連携のチーム医療および疾病予防・健康維持推進活動などを体験的に学ばせるために、プライマリケア・選択学外臨床実習を選択ユニットとして設けた。

4. コースの教育活動の点検・評価：医学総論Ⅰ演習の前期学習項目は、入学後、最初に経験する医学的知識および技能であるため、学生の医学を学ぶ動機を維持・強化するのに役立つしており、学生からも高い評価が得られている。しかし、複数の学生グループを数名の教員で担当しており、担当スタッフの不足と養成が検討課題となっている。医学総論Ⅰ演習の後期は、講義形式の授業が多く、学生の集中力の維持と授業形態の工夫が検討課題である。医療総論Ⅰ演習は、看護学科との共修、他大学（首都大学）学生との共修で実施しているため、将来、同じ医療の中で異なる職種に就く学生間で認識や考え方の違いを相互に理解する機会として役立つ。新入生オリエンテーションについては、次年度以降、学生相互および学生と教員間のコミュニケーションをさらに高めるため、宿泊研修の導入を検討している。ECE-Ⅰは医学総論Ⅰの中でも最も高い学生評価が得られている。本来は入学直後の実施を企図していたが、外来等での見学実習が多いため、感染症防御の観点から学生の感染症抗体価の確認後、早くても5月初旬の実施となっているのが現況である。福祉体験実習は、入学後、最初の学外実習であり、外部からの学生評価を受ける機会でもある。各施設からの評価および聞き取り調査の結果を学生にフィードバックしている。中には厳しい評価もあるが、学内での演習・実習ではうかがえない個々の学生の長所や問題点を抽出することが可能であり、学生の精神的成長を促す機会としても重要である。必要に応じて再履修を実施している。

医学総論Ⅱ演習の「自己評価の心理学」は、自己

の性格傾向を客観的に認知する機会として、アンケート調査の結果、学生からの高い評価を得ている。「薬害問題」をテーマとした授業では AIDS を題材とした視覚教材を採り入れており、学生からの好評価を得ている。「薬物乱用とその防止」と「ハラスメントとその防止」は講義形式のため、やや形骸化している点も否めず、今後、授業形態について検討の余地がある。重度心身障害児療育体験実習および地域子育て支援体験実習は、1年次の福祉体験実習を経た後の学外実習として、学生の成長の軌跡を評価する機会として位置づけられる。対象が子どもとその家族であることから、1年次の実習では看過された個々の学生の問題点を抽出し、フィードバックする機会として有用と考えられる。また2年度目の必修化による実施であり、実習先の確保や担当スタッフが少ない点が今後の検討課題となっている。

1. コース名：医学総論Ⅲ・Ⅳ・Ⅴ・Ⅵ

2. コース責任者：福島 統

3. コース教育活動の概要：コース医学総論Ⅲでは、医学総論Ⅲ演習、在宅ケア実習、医学総論Ⅳでは、医学総論Ⅳ演習、病院業務実習、医学総論Ⅴではチーム医療構築ワークショップが必修ユニットとして組まれている。学年を超えてCPCが3年次から6年次に選択必修として、プライマリケア・選択学外臨床実習と産業医実習が自由選択ユニットとして開講している。医学総論演習は1年次から4年次まで継続的に開講され、医学総論Ⅲ演習では、プロフェッショナルリズム、薬害肝炎、地域医療、医学生としてのマナー、ハラスメント、難治性疾患などをテーマにし、医学総論Ⅳ演習では、医療面接、医療安全、接遇など次学年で臨床実習に行くために必要な医療コミュニケーションをメインに取り上げた。5年次のチーム医療構築ワークショップは青戸病院医療事故以来、平成16年度から臨床実習の5年次に必修ユニットとして病院における多職種間コミュニケーションワークショップとして実施している。プライマリケア・学外臨床実習は様々な医療ニーズを学生が体験できるようにするために、学生が希望する臨床現場に1日単位で学修できるユニットである。年々受講者が増えている。また、学生が希望する派遣先も多様になっており、海外での臨床体験を行うものも出てきている。産業医実習も参加者が増加傾向にあり、正規のカリキュラムではカバーしきれない臨床体験を得る場になっている。

4. コースの教育活動の点検・評価：医学総論演習はⅠ～Ⅳと学年を超えて組まれている。また、関

連ユニットとして、1年次の日本語教育、人文・社会科学、3年次の行動科学などがあり、これら関連ユニットとも整合性を取っていく必要がある。医学総論Ⅲ演習では、グループダイナミクスをテーマの一つに取り上げたが、教育内容が行動科学と重複しているとの指摘が学生からあり、今後、医学総論全体として教育内容の調整が求められる。患者接触(patient contact)プログラムは、1年次のALS患者、3年次の薬害肝炎(C型肝炎)患者しか組まれていない。低学年からの患者接触プログラムは拡充すべきものと考えられ、各学年にわたっての患者接触プログラムを企画していく必要がある。医学生のマナーに関する、Fitness to practiceも現在は3年次中心に行っているが、1年次から各学年に継続・反復して学ぶ機会を作っていくことが、学生のマナー向上には欠かせない。次年度以降に改善を図る必要がある。学外実習で実習中止となる学生が近年増えてきている。昨年度までの5年間は在宅ケア実習で再実習は行ったことがなかったが、今年度は再実習学生がいた。1年次、2年次の学外実習でも再実習学生が増える傾向が見えており、前臨床実習の継続性の中での学生指導を再構築する必要がある。

1. コース名：総合教育

2. コース責任者：福山隆夫

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の価値に基づく判断・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」、「日本語教育」、「人文科学」、「社会科学」、「教養ゼミ」の5ユニットによって構成されている。

開講ユニットとその概要：

総合教育 「数学」2単位必修：線形代数、微分積分

「日本語教育」2単位必修

「人文科学」2単位選択必修：哲学、ヨーロッパ文化、倫理学、日本史、西欧史、欧米文学、心理学、比較文化学、教育学
「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、社会福祉学、現代社会論、国際関係論
「教養ゼミ」1単位選択：医療と法・入門、アイデンティティ、位相幾何学入門、生存時間解析、量子力学入門、宇宙航空医学入門、健康・スポーツ演習

4. コースの教育活動の点検・評価：本来教育評価は教育内容に即して行われるべきところ、本コー

スおよびユニットは性格の異なる学問を基礎として構成されていること、またユニット人文科学および社会科学は多くの非常勤講師によって担わざるをえないことから、一律の点検・評価は困難であり、きめの細かい方策が求められる。今後とも、学生の関心、理解度に応じて一般目標に適合した教育効果を上げるべく、教育方法や小人数制など教育システムの改善を図ることが必要である。

1. コース名：外国語Ⅰ

2. コース責任者：藤井哲郎

3. コースの教育活動の概要：コース外国語Ⅰの一般的意義は、将来の医療及び研究活動に必要とされる言語運用能力の向上と、学ぶ力の養成、自分と異なる文化背景を持つ人々を理解し、許容できる態度の育成にある。外国語Ⅰは、「一般英語Ⅰ」と「初修外国語」の2つのユニットにより構成され、それぞれが4単位の必修科目である。「一般英語Ⅰ」は学習者の英語力に応じて習熟度別のクラス編成となり、日本人講師と英語を母語とする講師の両方で演習を行う。英語を通して、他者と効果的に意思疎通を図る技能、そして自立した学習方略を身につけることを目標としている。「初修外国語」はドイツ語、フランス語、中国語のいずれかを選択させた上で週に2クラス、演習を行う。それぞれの言語の基礎構造、語彙、発音の習得はもとより、国際的文化的視野を築かせ、知性を陶冶し、学問世界への道筋を切り開くことも目標にしている。

4. コースの教育活動の点検・評価：「一般英語Ⅰ」では、英語の4技能の全て、まずは読解力、聴解力、発話力、作文力の向上を図った。その上で英語特有のパラグラフ構成の指導に対して、より一層の力を入れた。また4技能の土台となる語彙力をつけるため、TOEFL (Test of English as a Foreign Language) の読解文に準じた「書いて覚える語彙タスク」の頻度を増やし毎週実施した。その結果、受容語彙だけでなく発信語彙の習得も促進した。しかし学生の中には英語そのものに対する学習意欲に欠ける者も散見されるため、これまで以上に、医療及び研究における語学的重要性を認識させる必要がある。「初修外国語」は、それぞれの言語の運用能力に秀でた講師により、日本語とも英語とも異なる言語の演習を通じて、学生の複眼的思考力と人間的倫理的価値観の滋養に寄与した。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、それは大多数を占める非常勤教員の誠意と、教員間の信頼で成り立って

いる。教員が互いを尊重しながら意思疎通を図っている様子は、学生への良き手本となっていると考える。

1. コース名：外国語Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ

2. コース責任者：小原 平

3. コースの教育活動の概要：コース外国語Ⅱ、Ⅲの一般的意義は、将来の医学研究の道具として役立つ語学力と、より深い異文化理解に向けた態度の育成にある。

外国語Ⅱは、「一般英語Ⅱ」のユニットによって構成される3単位の必修科目である。一般英語Ⅰの目標に加えて、医学という専門的な分野における様々な状況で英語を使用する際に基礎となる知識と技能を養うことを目指し、演習場所も、国領校から西新橋校へ移動する。

外国語Ⅲは、「医学実用英語Ⅰ」と「医学英語専門文献抄読Ⅰ」の2つのユニットによって構成される2単位の必修科目である。前者は英語研究室の教員が、後者は医学の基礎系、臨床系の教員が担当し、より専門的な分野で扱う英語の知識、技能の習得を目指す。

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

4. コースの教育活動の点検・評価：医学科コース外国語Ⅱユニット一般英語Ⅱにおいては、英語の4技能(読む、書く、聞く、話す)のバランスのよい向上をめざした。英語による発信能力、特に1年次で十分な指導が行われていないライティング指導に重点を置き、少人数クラスを生かして、プロセスライティングの手法による個別の添削指導を行った。同時に医学的な内容のトピックを教材として取り入れ、学生の興味や意欲がそこなわれないようにした。またこの演習では、英語能力の格段に優れた学生を対象に、特別クラスによる医学英語演習も行った。

医学科コース外国語Ⅲユニット医学英語Ⅰにおいては、医学実用英語Ⅰという科目名のもとに、一般教員による必修選択制の半期の演習を実施した。内容は診療英会話、英語ニュース聞き取りから、将来の留学等の準備のためのTOEFL演習に及ぶ、バラエティに富んだ内容になるように工夫した。平成19年度より、2年の後期から実施するようにして、学生の教員選択の幅を増やしている。またこの演習では英語能力の格段に優れた学生を対象に特別クラスによる医学英語演習も行っている。

同じくユニット医学英語Ⅰにおいて、医学英語専

門文献抄読演習という科目名のもとに、基礎、臨床の専門教員を講師に、半期の少人数制の読書会形式の演習を実施している。各教員あたりの学生数は2～4名で、密度の高い演習が行えるようになってきている。最近では、臨床の教員もスタッフの一員として多く加わるようになり、学生の選択の幅も広がってきている。

最後に外国語Ⅳでは、半期の専門用語習得のためのクラスを実施している。専門用語を英語で説明できるようにする、逆に英語の説明から専門用語を書くことができるようにするというそれまでの到達目標はそのままで、演習で使用するハンドアウトや演習問題の内容を、より学生が理解しやすくなるように改良を加えた。

1. コース名：生命基礎科学
2. コース責任者：岡野 孝

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

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

4. コースの教育活動の点検・評価：現在の高等学校の理科教育は科目選択制であること、入学試験対策から非受験科目の学習を怠って入学してくることから、自然科学3分野の基礎学力は入学時に学生間で大きく異なっている。また、特に化学で見られるように、高等学校指導要領に例示された教育内容が偏っていて、本来、自然科学基礎知識として習得しなければならない内容とかけ離れていることもあり、2年次以降の医学専門教育への準備教育としての本コースの役割は大きい。自然科学入門演習はこ

のような意味で重要なユニットであるが、学生がこのユニットが他の主要ユニットの補講的役割であることを理解していないとコース全体での基礎学力向上につながらず効果が期待できないので、学生に学習意欲向上を促す指導が重要である。生命の物理学は、高校での履修経験が最も大きく影響するユニットであるが、開講当初の時期を高校物理の履修者と未履修者でクラス分けして講義することで教育効果が向上し、学生の授業評価も向上している。講義室の視聴覚設備の改修の結果、視覚的教材をより多く使用して講義できるようになり講義の理解度が増した。

1. コース名：医療情報・EBMⅠ～Ⅳ
2. コース責任者：柳澤裕之
3. コースの教育活動の概要：コースの内容（コース名）は、1年生：医療情報・EBMⅠ、2年生：医療情報・EBMⅡ、3年生：医療情報・EBMⅢ、4年生：医療情報・EBMⅣであり、4学年にわたり連続して実施される。

本コースの目的は、情報教育の基礎を習得した上で、将来、根拠に基づく医療（Evidence-Based Medicine）を実施できるようになるために、基本医学統計学の知識を身につけ、深めることである。

この目的のために、1年生から3年生前半で基本医学統計学の知識とEBMの遂行に必要なコンピュータ・ソフトウェアの使い方を学習した。3年生には、現代社会でいかに効率よく必要な医療情報を得てこれを臨床医学に応用するかを目標に演習を行った。

1年生は2ユニットあり、情報リテラシーユニットは2グループにわけて演習を行い90分×12回×2グループである。また、コンピューター演習アドバンスユニットは90分×12回である。

2年生は、医学統計学Ⅰ演習ユニットとして90分×11回である。

3年生は、医学統計学Ⅱ演習ユニットとして180分×8回である。

4年生は、Evidence-Based Clinical Practice ユニットとして180分×7回の演習である。一般目標（GIO）を、1. EBM（Evidence-Based Medicine）の考え方とプロセスを理解する、2. EBM実践に必要な臨床疫学の基本概念を理解する、3. 将来、科学的な臨床研究が行えるよう、疫学的手法、研究計画立案、解析法を理解する、の3項目とした。その行動目標（SBO）は、3主題に関連するバイアスと交絡、文献の批判的吟味の理解など5項目とした。

4. コース教育活動の点検・評価：1年生でWindowsの基本操作と、Word, Excel, PowerPointの使い方、メールの送受信を全ての学生がマスターした。EBMの実践には統計学の基本的知識が不可欠である。学生は年々インターネット上のスーパーコースを一つ選択して自ら問題解決を試みる演習に馴染んできているが、英文の情報を集めることが不十分であった。学生の英語力や医学英語の実力の向上は必須である。インターネット、プレゼンテーションなどに関する学生の学習態度は、前年度に引き続いて良好であった。

1. コース名：基礎医科学Ⅰ

2. コース責任者：松藤千弥

3. コースの教育活動の概要：第2学年前期に実施され、基礎医学教育の最初を担うコースである。一般目標として「ヒトの生命現象を自然科学の立場で説明できる」を掲げ、自然科学と医学の橋渡しの位置付けとともに、自然法則、分子基盤、機能構造の階層性、生体調節の4つの視点でヒトとその生命現象を統合的に捉える構成となっている。後期の基礎系臓器別コースである基礎医科学Ⅱだけでなく、その後に続く医学全体の理解のための基盤となる。構成ユニットは以下の通りである。自然と生命の理(2単位)、分子から生命へ(2単位)、細胞から個体へ(2単位)、生体調節のしくみ(1単位)、自然と生命の理演習(1単位)、分子から生命へ演習(1単位)、自然と生命の理実習、分子から生命へ実習、細胞から個体へ実習(実習を合わせて4単位)。

4. コースの教育活動の点検・評価：本コースは相互に連携した講義・演習・実習のユニットからなるが、その多くが半年間を通じて週単位で組まれ、授業担当教員も比較的少数である。また、第1学年の各コースと同様、総括的評価には総合試験形式を導入しておらず、論述形式を多用した筆記試験や、口頭試験、レポート評価など、多様な評価が行われている。このようなコースの特徴には、単に学生が知識を覚えるだけでなく、修得した知識をもとにして生命現象を説明する過程を通じて、論理的思考力と表現力を培うと同時に、学生の生命現象への興味を引き出すねらいがある。かなりの学生は本コースの学習目標を達成しているが、一部の学生は、医学教育全体における本コースの位置付けを理解せず総括的評価の合格だけを目的とした学習行動をとったり、自己学習時間の不足により知識の修得だけで精一杯で、生命現象の本質的理解や論理的思考の訓練に至らないようである。学生には学習目標と学習上

の注意を繰り返し伝える努力をするとともに、特に本コースにおいてはもう少し形成的評価に重点を置く必要がある。

1. コース名：基礎医科学Ⅱ

2. コース責任者：河合良訓

3. コースの教育活動概要：コース基礎医科学Ⅱは2年生を対象として、西新橋校において、平成22年9月6日から平成23年1月7日の間に行われた。本コースは以下のユニットから構成されている(括弧内はユニット責任者)。カリキュラムオリエンテーション(河合良訓)、生体と薬物(初山俊彦)、血液・造血系(橋本尚詞)、呼吸器系(木村直史)、消化器系(橋本尚詞)、生殖器系(岡部正隆)、感覚器系(竹森重)、泌尿器系(草刈洋一郎)、神経系(河合良訓)、循環器系(福田紀男)、内分泌系(橋本尚詞)、ヒトの発生(岡部正隆)形態系実習(河合良訓)、機能系実習(初山俊彦)。

このコースでは基礎医学分野の中の解剖学、生理学、薬理学を統合して、臓器あるいは機能別に学習することが教育目標となっている。また、これらの講義と関係がある実習を行い、知識の伝授だけではなく実習を通して、知識がどのようにして得られたかという過程も学んだ。評価は総合試験、実習評価、および口頭試験により行われた。総合試験は形態系実習の認知領域に関係する試験を含む900点満点で採点し、60%以上の得点をもって合格とした。口頭試験は1ステーションに形態系および機能系教員各1名(計2名)を配置し、3ステーションの評価を形態系および機能系の知識を総合的に判定し、300点満点で60%以上の得点をもって合格とした。形態系実習と機能系実習はそれぞれ200点で評価し、各ユニットは40%以上、形態系、機能系実習の合計として60%以上の得点をもって合格とした。

4. コースの教育活動の点検・評価：基礎医科学Ⅱのシラバスを作成して、学生、教員に配布した。このシラバスは年毎に改良が加えられ、学生から好評を得ている。総合試験問題と解答を公開しているので、毎年、得点率が上昇している。多肢選択問題を中心とした総合試験の評価が現状でよいか検討を行っている。平成13年度より出題を開始した複合的な長文問題は、問題解決能力を判定する上で有用であると思われる。今後も継続的に出題する予定である。

1. コース名：臨床基礎医学Ⅰ

2. コース責任者：羽野 寛

3. コースの教育活動の概要：本年度のカリキュラムの内容およびユニット責任者は昨年度と同様で、変更はない。従って本年度の臨床基礎医学Ⅰは16のユニットから構成され、平成22年4月から平成22年7月の間に行われた。ユニットの内容は講義系が13、実習・演習系が3である。講義系として1. 病因病態学総論(10コマ) 2. 炎症学(8コマ) 3. 腫瘍学(13コマ) 4. 代謝障害学(8コマ) 5. ヒトの時間生物学(12コマ) 6. 栄養科学(6コマ) 7. 創傷学(9コマ) 8. 行動科学(21コマ) 9. 中毒学(6コマ) 10. 放射線基礎医学(8コマ) 11. 病態と薬物(10コマ) 12. 和漢薬概論(6コマ) 13. 免疫と生体防御(16コマ)であり、実習・演習系として14. 病理学総論 15. 免疫学実習 16. 症候学演習である。このコースは解剖学、組織学、生理学、生化学などの人体の正常構造と機能を学ぶ基礎医学と患者、疾患を学ぶ臨床医学との間に位置しており、疾患に関連する基礎的事項を学習することを目的としている。このため学ぶべき領域が多岐に亘っているのが特徴でもある。本年度も目的を達成するために、ユニットの一般目標、行動目標が設定されたが、各ユニットとも従来と基本的に同様で、大きな変化はなかった。具体的には病変または疾病の原因、発生機序、組織・臓器の形態的变化および機能的障害、疾病の個体に与える影響、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」、職業や社会生活とのかかわりの深い「中毒学」なども講義された。また治療と関連して薬物治療の基礎、和漢薬の基礎が講義された。

学生に対しては、このコースについては4月のオリエンテーションで概説し、このコースの意義、併せて講義に出ることの重要性をいつもの様に強調した。また今年度も「臨床基礎医学Ⅰ学習ガイド」や「講義要綱」を載せたCD-ROMを配布し、その有効利用を求めた。また講義で習った知識の整理や問題点を掘り下げるために、参考書を熟読することを薦めた。評価は例年と同じで講義系に関しては総合試験、口頭試験が行われ、実習に関してはそれぞれのユニットで行われた。

4. コースの教育活動の点検・評価：本コース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を学ぶという点にある。これは医学、医療に携わっている限り身につけておかなければならない事

であり、これをなくして複雑な病態の理解は望めない。初めて本格的に病気というものを学ぶという事、そこで得たものが将来にわたって考える基盤となることに鑑みると、講義に出て更に自学にて知識を深める事が重要なことは言うまでもない。しかし残念ながら、本年もまた学生の講義への出席率は芳しくない。学生の講義への出席は学則で明瞭に謳われているのである。早く対策を講ずるべきであろう。講義への出席を促す理由は上に述べたような単に知識の習得のみならず、もう一つの大切な局面として人格の涵養という目的も含まれていると思われるからである。この点ではまた教える側にも改善すべきこともあるように思う。また電子機器の凄まじい発達の中で、あくまでも教育という観点で如何に有効利用するかも、ますます重要な問題となってくるのではないと思われる。

1. コース名：臨床基礎医学Ⅱ

2. コース責任者：水之江義充

3. コースの教育活動の概要：コース臨床基礎医学Ⅱは、医学部医学科3年後期に開講しており、本年で7年目(平成16年度より開講)となる。コースの講義ユニットは、細菌・真菌と感染(ユニット責任者：水之江義充)、ウイルスと感染(ユニット責任者：近藤一博教授)、寄生虫と感染(ユニット責任者：渡辺直熙教授)、感染症総論(ユニット責任者：堀 誠治教授)となり、微生物とそれに関する感染症に特化している。したがって、本コースでは、病原微生物のもつ性質・特徴を理解するとともに、それらによる感染症の概略、感染症治療法、感染制御に関しても学ぶことができる。これらを理解し、将来の応用力を身につけることが本コースの目標となっている。

実習は、細菌学実習(ユニット責任者：水之江義充)、ウイルス学実習(ユニット責任者：近藤一博教授)、および寄生虫学実習(ユニット責任者：渡辺直熙教授)である。ここでは、講義で学習した内容を、実習を通して実際に確認できるように配慮した。また、将来、臨床での応用可能な基本的概念・手技の習得も可能とした。

演習ユニットとしては、感染・免疫テュートリアルがあり、講義の進行をにらみ、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、症例を提示した。症例を通して、感染・免疫に関する考えをまとめ、発表する能力を養えるようにした。

このコースにより、臨床医学の講義・実習、さらには、医師として役立つ感染に関する知識・技能を

身につけることができる。

なお、本コースの評価は、臨床基礎医学Ⅱ総合試験・口頭試験により行った。

4. コースの教育活動の点検・評価：感染症をめぐる領域は日々変化しているといっても過言ではなく、また、我々医療従事者の知識・行動が社会と直結している領域である。3年生の時点で社会における感染関連事項の重要性を認識させることは、将来の礎となるものと考えている。

感染関連の知識・技能を集中的に教育することは、おおむね成果を挙げていると考える。昨年度より、演習ユニットである“感染・免疫チュートリアル”は、チューターの養成を行い、充実した演習となるよう努めた。

1. コース名：社会医学Ⅰ（3年生）

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っており、法医学演習、実習を含む。社会医学のうち環境保健医学に関する領域すべてと、法医学の中でも医療事故・突然死・死体検案のユニットは、4年生で学習する。

4. コースの教育活動の点検・評価：本年度より、環境保健医学に関する領域が4年生の社会医学Ⅱに移行したため、社会医学Ⅰはユニット「法医学」のみの小さなコースとなった。法医学に関する学習内容は、社会医学Ⅰ、Ⅱとも昨年度までと同様であり大きな変化はなく、社会医学Ⅰに含まれるのは、死体現象や焼死、溺死、窒息等、統合型カリキュラムの中で他のコース、ユニットに含めるのが難しい法医学独特の項目が多い。学生にとっては、コンパクトにまとまったコースとして学習しやすいのではないと思われる。

1. コース名：社会医学Ⅱ

2. コース責任者：柳澤裕之

3. コースの教育活動概要：オリエンテーションと講義6ユニットよりなる。各ユニット名とコマ数（ ）内は、①オリエンテーション(1)、②社会福祉・社会保障・医療経済(5)、③食品衛生(3)、④産業衛生(8)、⑤医療法規(3)、⑥医療事故・突然死・死体検案(8)である。

4. コースの教育活動点検・評価：各ユニット毎に形式的に出席をとり、講義はシラバスに基づいて行い、プリントを配布して補足した。出席は開講当初は比較的よかったが、以後徐々に減少し、その後

は20～40%位であった。評価は冬休み明けに社会医学Ⅱ総合試験として行い、各ユニットのコマ数に応じて問題を作成し合計で200点満点で評価した。

社会医学の講義および演習内容は多岐にわたり、社会との密接な関係を有機的に結びつける努力を要する学問であるため、学生各自にその自覚を強く要求した。

1. コース名：研究室配属

2. コース責任者：近藤一博

3. コースの教育活動の概要：コース研究室配属は学生に、基礎医学や臨床医学の研究者のもとで終日、研究活動を実施してもらう事により、医学研究の実施方法の基本を習得するとともにその醍醐味を味わってもらうことを目的としている。近年、医学教育において、研究医の育成やメディカルイノベーションの発展が要求されていることや、本学入学者における研究指向の学生の増加していることに対応するため、平成22年度より研究室配属の期間を従来の3週間から6週間に延長した。また、履修方法に関しても、学生が、研究の関連性のある2つの講座・研究室を、またがって実習を行なえる様にする、学生が最後に作成する報告書を論文形式とするなどの変更を行った。

4. コースの教育活動の点検・評価：上記の様な変更を行った結果、学生の特定の講座・研究室への集中や、6週間の実習期間に対応できない講座・研究室があるなど、従来から存在していた問題が顕在化してきた。学生の特定の講座・研究室への集中は、履修期間の延長により、学生が配属先を慎重に吟味したことと、出来るだけ楽な講座・研究室を選んだ学生が多かったことによると考えられる。この件に関しては、平成22年度は6週間延長の初年度であったため、希望が集中した講座研究室に定員増を要請するなどの対策を行い、できるだけ学生の希望順位の高い場所へ配属できる様に配慮した。ただし、これは結果として学生が楽なところに数多く配属されるという結果にもつながり問題を残した。6週間の実習期間に対応できない講座・研究室があることは、臨床講座においては予測されたことであったが、基礎講座においてもこの問題が生じたことは予想外であった。また、本学のさらなる発展のためには研究のさらなる振興が必須なことから、研究室配属に加え、学生の自主的研究室活動（いわゆる学生班）の充実をはかる必要が生じていることも判明して来た。

このため、カリキュラム委員会内に、研究室配属・

学生班ワーキンググループを組織し、この様な問題の解決にあたることとした。

1. コース名：臨床医学Ⅰ

2. コース責任者：田尻久雄

3. コースの教育活動の概要：本コースの対象は医学部4年生であり、本コースの一般目標は“医師として必要な臨床医学の知識を身につけ、臨床医学における臨床技能の基礎を身につける”ことである。講義は、臓器・機能別に編成した「オリエンテーション」、「外科学入門」、「循環器」、「呼吸器」、「消化管」、「肝・胆・膵」、「腎・泌尿器」、「生殖・産婦人科」、「形成再建医学」、「血液・造血器」、「内分泌・代謝・栄養」、「リウマチ・膠原病」、「救急医学」、「神経」、「皮膚」、「眼」、「耳鼻咽喉・口腔」、「運動器」、「精神医学」、「小児医学」、「画像診断学」、「麻酔蘇生医学」、「リハビリテーション医学」、「薬物治療学」、「腫瘍学Ⅱ」、「臨床検査医学」の26ユニット、合計346コマで行われた。

実習・演習は「臨床医学演習（チュートリアル）」、「病理学各論実習」、「診断系・治療系・検査系実習」、「臨床実習入門」が行われた。本コースの総括的評価は、臨床医学総合試験Ⅰおよび共用試験により行われた。共用試験は、平成17年12月より正式実施されているが、平成22年度は、平成23年1月、共用試験医学系OSCEが行われた。OSCE評価者は本学教員、および昭和大学、札幌医科大学、順天堂大学、東京大学、東京医科大学からの外部評価者により行われた。

4. コースの教育活動の点検・評価：現在、本コースは十分に確立され充実してきているが、その担当が未だに一部の教員に偏っている傾向がある。将来に向けて、今後の担い手の更なる育成が重要である。

1. コース名：臨床医学Ⅱ

2. コース責任者：細谷龍男

3. コースの教育活動の概要：本コースの目標は学部1年から4年までに習得した基礎医学の知識、基本的な技能の上に立って、外来あるいは病棟において実際に患者に接することにより、将来、医師として働く基盤を作ることにある。各学生が、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ことが望まれる。患者に不快感を与えないためにも適切な身だしなみや態度が要求される。すなわち「医学から医療への意識改革」が必要となる。この変化への対

応は学生にとっては容易ではなく、実際には臨床実習責任者や主治医からの助言が必要となる。そのため本コースでは、少人数教育を基本とし患者の主治医と連絡を取りやすいように配慮している。

実際には、学生を2～3人毎の34グループに分け、各グループは、本院、分院各診療科で4週あるいは1～2週間の実習を行った。なお、家庭医実習、リハビリテーションセンター見学実習および外来実習も含まれている。実習開始に先だって3月27日、学長より臨床医学総論の講義、各学生に白衣授与が行われた。また、各診療科における実習を効率よく、また適切に進めるために、各診療科の臨床実習責任者による臨床実習の心構えなど臨床実習オリエンテーションを行った。3月29日より学生は各診療科に配属され臨床実習を開始した。

4. コースの教育活動の点検・評価：各科実習の点検・評価について9月4日、5年生と各診療科の臨床実習責任者を集め中間報告会を行った。

以下の検討および説明があった。実習の評価についてであるが、基準は本年度から変更され、①総合試験Ⅱの成績が60%以上、②5年時OSCEの合格、③各ユニットでの80%以上の出席、④ユニット全体での評価が60%以上、⑤全てユニットで40%以上の全ての項目を保つことが進級には必須であることが、確認された。学生からは、実習の評価をフィードバックして欲しいとの要望があった。また、PHSの配布や病棟での学生用PCの設置の要望があった。カリキュラム上の問題でもあるが、内科では学生が実習出来ない診療科が生じてしまうことが提起された。現行の内科実習12週間では8診療科を全てローテーションをすることは不可能である。8診療科全科ローテーションをするためには各診療科での実習期間を短縮するか選択実習期間を短縮するという2つの対応が考えられるが、各診療科での実習期間がこれ以上短縮されることは適切とは思わない。本コースでは主治医と学生が接することも大きな特長と考えているからである。参加型実習の導入を進めるためには、主治医と学生が緊密な関係を築く必要があるため一つの診療科の実習期間は現行でも不足している印象がある。選択実習期間を短縮する希望も多くはなかった。

また、指導医からは学生からの能動的な働きかけも必要で、それにより良いコミュニケーションが確立できるとの意見が出た。自己チェックリストを利用して、学生各人が到達状況を自己診断し、指導医に指導を仰ぐことにより、実習の質の向上が期待できるのではないかとと思われる。また、本コース実習

期間中に形成評価を行うことも必要かもしれない。また、伊坪5年次OSCE委員長より、5年次OSCEは前年度とほぼ同じ形式で平成22年2月18日(金)に行われるとの説明があった。

伊坪臨床実習教育副委員長より、臨床実習ガイドブックの学生による臨床実習教育評価アンケート回答欄にある「回診」や「カルテ記載」など、実習配属先には該当しない場合は、未記入とするようにとの要望があった。

また、川村臨床実習委員長より患者の個人情報に十分留意するようにとの指導があった。

1. コース名：選択実習

2. コース責任者：福田国彦

3. コースの教育活動の概要：学生の自主性を伸長させるとともに、医学教育における多様性を付与するために6年生を対象として、1 phase 3-4週とする「選択実習」を4月-7月間に4 phase (phase 1-3が4週, phase 4のみ3週, 合計15週) 実施するコースとして実施された。また、将来欧米で医学トレーニングを受けることを希望する学生を支援するため、自分の意志で自由に実習科目を選択できる phase 5には2名の選択者があった。

選択の対象となる科目は本学附属4病院の臨床・基礎各科ならびに研究部門であり、定員は原則として1 phaseあたり上限3名と規定している。この他、国内においては厚生労働省の臨床研修指定病院またはこれに準ずる病院、国外においては大学附属病院または大学関連病院としている。学内の科目については5年次12月に選択志望科の申請を受け付け、希望者が定員を上回る場合には抽選により配属を決

定している。学外施設については学生自身が実習希望施設と連絡をとり、当該施設の内諾を受けた者を審査した上で最終許可を与えている。このような申請、審査、許可等の実務は「選択実習運営委員会」が担当しており、特に海外での実習については安全を重視した上で教育、指導を行っている。

この選択臨床実習は5年次の臨床実習よりも参加型実習の側面を強化したもので、クリニカルクラークシップに則り実施している。医行為も本学独自のガイドラインの水準Ⅲまで一部踏み込んで実施している。また科目によっては同時期に病棟に配置される下級生である5年生に助言を与えるようにも指導している。評価は指導教員のコメントを添付した上で知識、技能、態度、レポートについて実施しており、総合評価が4段階評価で最下位の者を不合格としている。海外も含めて学外施設での実習に際しても学内と同様の評価を当該施設に依頼している。

4. コースの教育活動の点検・評価：学生は自ら選択した病院や科において実習を行うため、総じて好評である。しかし一方実習科に受け入れ人数制限があり、必ずしも希望科を選択できないこともある。また、実習科によって指導医の対応が異なるなどの指摘もあった。本年度の国内他施設における実習者は20名(14施設)、海外での実習者は21名(6施設)であった。国内他施設は大学附属病院、国公立病院、各種法人病院と多岐に渡るものの、診療科別にみると内科、外科、救命救急、総合診療科を希望する者が多かった。海外での選択実習は国際性の向上とともに低学年に実施される外国語や医学英語の学習意欲の向上にも益するものと期待しているので、より多くの学生が選択することを希望する。

看護学科

学科長 藤村 龍子

教学委員長 櫻井 美代子

1. 各種委員会の構成

各種委員会の委員は、新任および留任を含めて次の通りである。

教学委員会：委員長 櫻井美代子
委員 濱中 喜代（学生部長）
芳賀佐和子
（大学自己点検・評価看護学科委員長）
高島 尚美
（カリキュラム委員長）
嶋澤 順子
（就職・国家試験対策）

学生委員会：委員長 濱中 喜代
委員 伊藤 文之
（学生保健指導担当）
平尾真智子（1学年担当）
長 佳代（2学年担当）
渡邊 知映（3学年担当）
嶋澤 順子（4学年担当）

図書委員会：委員長 茅島 江子
臨地実習委員会：委員長 伊達久美子
カリキュラム委員会：委員長 高島 尚美
大学自己点検・評価看護学科委員会
：委員長 芳賀佐和子

国際交流委員会：委員長 大石 杉乃
広報委員会：委員長 川野 雅資
公開講座委員会：委員長 川野 雅資
研究委員会：委員長 長 佳代
教室費・実習費（実習室含む）等運用委員会
：委員長 奥山 則子
FD委員会：委員長 藤野 彰子
入試検討委員会：委員長 芳賀佐和子

2. 入学式およびオリエンテーション

平成22年度の入学式は、4月8日（木）に西新橋校に於いて医学科と合同で行われ、新入生42名（うち男子2名）が入学した。その後、国領キャンパスに移動して、新入生と保護者への学校紹介および校舎内見学、さらに学生食堂ベラにて新入生、保

護者、教職員を交えた懇親会が行われた。

オリエンテーションは、前期の授業回数が不足するため期間の短縮化を図り、毎年実施していた新入生歓迎セレモニーや全学年縦割りのグループ討議等は行われなかった。

1年生へのオリエンテーションは、4月9日（金）、12日（月）、13日（火）、16日（金）であり、初日と最終日は医学科生と合同で「防犯・防災について」のオリエンテーションが実施された。また4月24日（土）の午前中は、全学年を対象に日本赤十字看護大学の川島みどり教授をお招きし、「未来の看護チャレンジャーとしてのあなたへー看護師60年からのメッセージ」というテーマで講演会が行われた。

3. 平成21年度の看護学科進級、卒業者

1年生：進級 40名（1名留年、1名退学）
2年生：進級 41名
3年生：進級 43名
4年生：卒業 35名

以上の結果、平成22年度の学生数は、1年生43名、2年生40名、3年生41名、4年生42名（1名退学）の合計166名である。

4. 平成22年度カリキュラムの概要

平成21年に保健師助産師看護師養成所指定規則の改正に伴い現行カリキュラムの見直しを行ったため、1年生と2年生は「21年改正カリキュラム」を、3年生と4年生は15年改正の現行カリキュラムを平行して進めている状況である。

1) 現行カリキュラムの概要（3年・4年）

3年前期は、必修科目の「生命倫理」「看護文献講読Ⅰ」「遺伝学」「メンタルヘルスケアⅡ-2」「リプロヘルスケアⅡ-2」「小児期ヘルスケアⅡ-2」「成人期ヘルスケアⅢ-2」「老年期ヘルスケアⅡ-2」「コミュニティヘルスケアⅡ-2」「コミュニティヘルスケアⅢ」「在宅ケア2」「看護研究」「看護マネージメント」「看護継続ゼミⅢ」の計14単位と、選択科目の「臨床心理学」1単位を履修した。後期は「生

活過程援助演習」1単位を履修し、実習前のコミュニケーション能力、患者指導方法、状況設定の看護実践を学び、10月から地域看護学を除く看護専門領域実習を履修した。1名の学生が体調不良のため留年することになり、次年度の改正カリキュラム履修に向けて現行カリキュラムの単位未修得科目の読み替えについて検討した。

4年前期は、全領域の看護学実習と「看護継続ゼミⅣ」1単位を履修した。後期は必修科目の「総合実習」「看護研究」「看護教育」を履修し、さらに看護専門科学の選択科目を2単位以上履修した。その結果、卒業に必要な129単位を全員修得した。

2) 21年改正カリキュラムの概要(1年・2年)

1年次は、必修科目である「医療基礎科目」4単位、「教養教育科目」から必修科目と選択必修科目の計11単位、「看護専門基礎科目」4単位、「看護専門科目」の20単位を全員が履修した。看護専門科目では、前期に「生活過程援助実習Ⅰ」を1単位、後期に「地域看護学実習Ⅰ」を1単位履修が含まれている。

2年次は、教養教育科目から必修科目である「家族社会学」、「医療英会話」と選択必修科目の「外国語2」の計5単位を履修した。看護専門基礎科目から19単位、看護専門科目から20単位を履修した。看護専門科目では、前期に「生活過程援助実習Ⅱ」を2単位履修が含まれている。

5. 看護への思いを新たにする式

「看護への思いを新たにする式」は、パート1を7月24日(土)に廣居喜代子氏(東京慈恵会医科大学総合母子健康医療センター CNS・平成9年卒)を講師に招き、「私の看護実践と大切にしていること」というテーマで講演会を実施した。その後2年生は、「講演を受けて考える、今の私の“看護への思い”」についてグループワークを行った。パートⅡは9月4日(土)に、一部として学生一人一人が保護者や教員の前で自分の「看護への思い」を表明し、つづく二部では本学関係者、保護者をお招きして式典を催した。式典では、藤村学科長から「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40名が自分たちの思いを「誓いの言葉」として全員で述べた。高橋看護部長と先輩の4年生から励ましの言葉をいただき、3年生の学生会長から「ともし火」が継承された。パートⅠ・パートⅡを通して看護学科2年生40名は、看護への思いを新たにすして翌週から始まる病棟実習に臨んだ。

6. 保護者会・秋季講演会・講師会の開催

1) 保護者会は、9月4日(土)の午後12時～12時50分に国領キャンパス620講義室において実施した。看護学科は、保護者会の開催が初めての試みであるため、「看護への思いを新たにする式」に参加された2年生の保護者を対象とした。学科長から大学の現況報告、教学委員長から2年生の教学関連の説明、学生部長から学生生活の状況ならびに学生保健指導担当から健康自己管理について説明をした。その後、保護者から大学に対する質問や意見等もなく、12時50分に第1回保護者会が終了した。

2) 秋季講演会は、10月23日(土)午前10時～11時30分に620講義室で実施した。今回は、葉害肝炎の患者さんである浅倉美津子さんを迎えて全学生を対象に講演会を開催した。1年生には肝炎についての知識が無いことを考慮し、最初に伊藤文之教授が「C型肝炎について」の講義を行い、続いて「葉害肝炎訴訟の経過について」弁護士の石井麦生氏が説明し、最後に浅倉氏が患者の立場から肝炎の症状や治療に伴う長年の苦労や医療者への要望について話された。

3) 講師会は、平成23年3月4日(金)午後5時～6時30分に看護学科2階大教室で実施した。非常勤講師5名、兼任教員17名、選任教員25名、計47名が参加し、特に「教授方法の工夫や学習環境への要望」のテーマで行ったグループワークでは、活発な意見交換が行われた。

7. Faculty Development

平成20年4月に大学の“教育力”を充実させる目的で学部教育における「FD義務化」が始まったが、本学科では平成15年度からFD委員会が積極的に活動している。

平成22年度のFD開催は以下の通りであり、参加者には修了証が授与された。

第1回FD

日時：平成22年8月2日(月)

テーマ：「方略、評価から目標を考える」

講師：倉本 秋氏(一般社団法人高知医療再生機構理事長)

第2回FD(医学科国領校共催)

日時：平成22年11月13日(土)

テーマ：「これからの本学の初年次教育」

講師：福島 統教授(教育センター長)、今村 祐子氏(第三病院臨床心理士)

第3回FD

日時：平成23年3月7日(月)

テーマ：「アカデミックハラスメント」
講師：御興久美子氏（NPO 法人アカデミック
ハラスメントをなくすネットワーク代表
理事）

8. 保健師・看護師国家試験

第100回看護師国家試験は平成23年2月20日(日)に、第97回保健師国家試験は平成23年2月18日(金)に実施され、その結果が3月25日(金)に発表された。看護学科の受験者数は42名であり、看護師国家試験の合格者は41名、合格率97.6%(全国平均91.8%)、保健師国家試験の合格者は37名、合格率88.1%(全国平均86.3%)であった。

9. その他

1) 「大学教育・学生支援推進事業」への参画
平成22年度大学教育・学生支援推進事業、大学

教育推進プログラムに看護学科も参画し、本年度はコンピュータ試験のトライアルとe-ポートフォリオのシステム化に向けてプロジェクトチームを作り教育センターと連携しながら活動をスタートした。

2) 看護学科大学説明会

(1) オープンキャンパス

本年度のオープンキャンパスは看護学科校舎において3回実施した。それぞれの参加者数は、第1回7月17日(土)240名、第2回8月3日(火)151名、第3回目8月4日(水)138名であった。

(2) 予備校説明会および模擬授業

新宿セミナーのみに参加した。7月10日、7月16日、12月16日の3日間で参加者は104名であった。東京農業大学第一高等学校、田園調布高校、実践女子学園から模擬授業の依頼があり教員が出席した。また高校訪問については、合格者や入学者が多かった高校(8校)に絞って訪問活動を行った。

大 学 院

大学院医学研究科 科長 栗 原 敏

大学院医学研究科博士課程

研究科長 栗 原 敏

医科系大学院は主として医学部卒業生を対象として、より高度の教育機関として機能してきた。一方、学術、特に自然科学分野における近年の目覚ましい進歩、情報量の増大、社会、経済構造の高度化、複雑化、技術革新の加速は必然的に大学の大衆化を招き、結果としてより高度の教育機関として大学院はその重要性を増すとともに、その機能を改善・充実させていかざるを得ない状況にある。本学の大学院医学研究科は、平成19年4月より大学院の目的と理念を改め、臨床医学を中心に基礎医学および社会医学をも含めて優れた研究者養成を主眼とし、自立して研究活動を行うのに必要な高度の研究活動とそれに加えて医学の教育に求められる多様な指導力を養い、その基礎となる豊かな学識を深めることを目的とし、「最適の医療を提供するための臨床医学を支える研究者の育成と将来を担う医師の育成に携わる優れた指導者の養成」を理念とした。

以下、本学大学院の現状について述べる。

1. 平成22年度入学者選抜および入学生

1) 入学試験

第1次募集：

出願期間：平成21年8月24日から9月25日

試験日：平成21年10月3日に小論文および、
外国語（英語）、午後に面接が行われた。

応募者13名・受験者13名

合格者13名・入学者13名

第2次募集：

出願期間：平成21年12月28日から平成22年
1月29日

試験日：平成22年2月6日に小論文および、
外国語（英語）、午後に面接が行われた。

応募者24名・受験者23名

合格者22名・入学者22名

2) 入学生および派遣科

平成22年度の入学者は合計35名となった。

また、大学院生総数（1年～4年）は102名となった。

平成22年度大学院1年生の氏名および派遣科、
選択カリキュラムの再派遣科は表1の通りである。

2. 平成22年度の主な行事・カリキュラム

1) 平成22年度大学院1年生の入学式は、平成22年4月1日（木）に行われ、4月3日から5月31日まで、約2ヵ月にわたって総合医科学研究センターを中心とした共通カリキュラム（実験動物、アイソトープ実験、免疫学的研究法、遺伝子操作研究法、バイオインフォマティクス、形態学的研究法、疫学統計序論）が実施され、この期間に派遣された科のスタッフとよく話し合い、選択カリキュラムを決定する際の参考とした。

また、医学の教育に求められる多様な指導力を養うため平成19年度から従前の総合医科学研究センターを中心とした共通カリキュラムに「医の倫理」、「医学研究法概論」、「医学教育学」を加え、必須科目とし4月から9月にわたって実施した。

2) 選択カリキュラムは、6月1日より、平成23年3月末日まで再派遣科および総合医科学研究センター各研究所の各研究部において実施された。この期間は、基礎医学講座のスタッフの研究を協力

する形で履修したり、小論文を作成するなどして研究に取り組む基本的な姿勢を身に付ける教育期間である。2年次以上の大学院生は、それぞれの研究施設において研究主題のもとに研究を行った。また、平成19年度より選択カリキュラムの授業形態を講義、演習、実習に分け、各々単位認定できるようカリキュラムを改組した。これにより学生は各自の研究課題に応じて在籍する授業細目以外の授業を履修することが可能となり、単位認定できるようになった。

3)平成22年6月4日に、大学院1年生と学長、大学院委員および共通カリキュラム指導教員との特別セミナーを高木会館5階B会議室で行い、懇談会を中央棟8階の会議室1・2で開催した。

4)共通カリキュラム期間中に、学内の講師によるセミナー(特別講義)が次の通り開催された。(表2)

5)第8回大学院生研究発表会が平成22年12月11日の13時からB棟6階セミナーBにて、開催された。大学院生15名の研究発表があり、活発な質疑応答が行われた。

3. 平成22年度におけるその他の主な審議・報告事項

平成22年度に大学院委員会および研究科委員会において、審議あるいは報告したものは、次の通りである。

1)学位論文審査について、平成22年度における審議件数は大学院27件、論文審査25件であった。

2)論文提出資格取得のための外国語試験を平成22年度に2回実施した。第1回(通算45回目)は5月29日に行われ受験者23人、合格者19人(82.6%)であった。第2回(通算46回目)は11月6日に行われ受験者19人、合格者15人(78.9%)であった。

3)平成22年度の学外共同研究費補助について審議した。

4)同窓会振興基金による海外派遣助成は、同窓会のご好意により総額100万円から200万円に増額され、これまで1件の助成額を20万円以内としていたのを20万円以上40万円以下とした。また、同窓会から大学院だけでなく若手教員(講師以上を除く)も推薦するよう要請があり、大学院生7名と教員3名の計10名を推薦した。(表3)

5)平成22年度大学院研究助成金(大学院2・

3年生対象)の応募者について審議し、16人に交付した。(表4)

6)「昭和二八年卒クラス会による大学院優秀論文賞」について、21年度に大学院を修了した者から3名を選出し10万円ずつ授与した。(表5)

7)経常費補助金特別補助の大幅な見直しにより、大学院生に対する大学院研究助成金と大学院教員に対する医学研究科研究推進費の助成制度が廃止された。本学では研究の充実化と活性化を堅持するため平成22年度は従来通りとし、平成23年度から以下のとおりとした。

①大学院研究助成金

・助成額を50万円から30万円とする。

②医学研究科研究推進費

・研究助成期間を見直し「3年間」を「2年間」とする。

・1件あたりの年間助成額を見直し「上限500万円」を「上限300万円」とする。

8)大学院受験希望者並びに各講座に大学院をより正しく理解してもらうことを目的に、大学院ガイド2011を作成して活用した。

9)社会人の大学院博士課程の受け入れは平成20年度二次募集から行い、平成22年度は7名の学生が入学した。また社会人の勤務体制を考慮し、大学院の一部の授業を夜間の時間帯と土曜日に行っている。

また、社会人大学院生のニーズを考慮して共通カリキュラムの選択科目にe-learningシステムを導入した授業「疫学・臨床研究」を追加し、平成23年度より運用を行なう準備を行なった。

10)大学院医学研究科での研究の充実と活性化を図る目的で大学院教員を対象とした研究科独自の研究助成制度「東京慈恵会医科大学医学研究科研究推進費」が平成20年度に創設されている。平成22年度は11件の応募があり、8件採択された。(継続分含む)(表6)

11)大学院教員のためのFDを倫理委員会と大学院委員会が共催し、実施した。

開催日:平成22年6月22日

講師:薄井紀子准教授 腫瘍・血液内科

テーマ:臨床研究に関する倫理指針

12)星薬科大学と大学院を中心とする学術交流に関する覚書を締結した。

表1 平成22年度 大学院生名簿再派遣科一覧

番号	氏名	派遣科	再派遣科	コース
1	小沢 昌慶	法医学		
2	朝倉久美子	法医学		
3	木下 淳	糖尿病・内分泌内科学		
4	土橋 昭	消化器内科学	内視鏡科	
5	永田 拓也	臨床薬理学	臨床疫学研究室	社会人
6	加藤 大介	循環器内科学		
7	春木孝一郎	消化器外科学	遺伝子治療研究部	
8	永瀬 将志	細胞・統合神経科学		
9	弘中 一平	消化器外科学	細菌学	
10	海野 浩寿	小児科学		
11	高坂 直樹	呼吸器内科学		
12	日置 美香	循環器内科学		
13	佐藤 優	麻酔科学・侵襲防御医学	神経生理学研究室	
14	井上 天宏	循環器外科学	循環生理学	
15	川崎 彩子	臨床薬理学	臨床疫学研究室	社会人
16	吉野 拓哉	循環器内科学		
17	嘉山 智大	放射線医学		
18	川上 玲奈	放射線医学		
19	小倉 奈加	皮膚科学		
20	山田 英枝	皮膚科学		
21	横部 旬哉	麻酔科学・侵襲防御医学		社会人
22	隅山 昌洋	腎臓内科学		
23	菊池 莊太	皮膚科学		
24	鈴木 博史	糖尿病内分泌内科学		
25	松本 倫典	消化器外科学		
26	狩野 麻実	放射線医学		
27	安樂 茜	器官・組織発生学		
28	乗添 智広	臨床薬理学	分子疫学研究室	社会人
29	田所 浩	臨床薬理学	分子疫学研究室	社会人
30	野矢 三樹	臨床薬理学	分子疫学研究室	
31	大友 博之	環境保健医学		社会人
32	荻野 展広	放射線医学		
33	秋吉 宏平	分子診断・治療学		社会人
34	平田 幸広	産婦人科		
35	米永 健徳	放射線医学		

表2 平成22年度 共通カリキュラム特別講義

科 目	月 日	時 間	講 師	所 属
特別講義Ⅰ	5月14日(金)	午前10時～	初山 俊彦 教授	薬理学
特別講義Ⅱ	5月14日(金)	午後1時～	馬目 佳信 教授	共用研究施設
特別講義Ⅲ	5月21日(金)	午後1時～	内田 満 教授	形成外科学
特別講義Ⅳ	5月21日(金)	午後3時15分～	多田 紀夫 教授	内科学

場所：附属病院 B棟6階セミナーA

表3 平成22年度 東京慈恵会医科大学同窓会基金による海外派遣助成推薦者一覧

	所属	職名	氏名	国名	派遣先 (研究機関, 学会名)	研究(発表)課題等
1	解剖学講座	大学院4年	根岸 義勝	アメリカ	The 40 th Annual Meeting of the Society for Neuroscience	Geometric and functional architecture of the nucleus tractus solitarius
2	糖尿病・代謝・内分泌内科	大学院3年	的場圭一郎	アメリカ	アメリカ糖尿病学会	糖尿病性腎症の発症・進展機序におけるRho/Rho-kinase系シグナルの意義
3	糖尿病・代謝・内分泌内科	大学院3年	嘉納 麻耶	アメリカ	Cedars-Sinai Medical Center Exchange visitor programで内分泌内科研究室に所属	hTERT (human telomerase reverse transcriptase) 遺伝子導入によるヒトホルモン産生性下垂体腺腫細胞株の樹立
4	循環器内科	大学院3年	伊藤 敬一	韓国	The 3 rd Asia-Pacific Heart Rhythm Society Scientific Session	The reduction of ATP-induced transient pulmonary vein re-connection by using an open-irrigator ablation catheter
5	放射線医学講座	大学院1年	狩野 麻実	アメリカ	北米放射線学会	免疫低下患者における肺結核のCT所見
6	内視鏡科	大学院1年	土橋 昭	スペイン	18 th United European Gastroenterology Week	食道高異型度上皮内腫瘍および表在癌に対する内視鏡診断に関する前向きランダム化比較試験-NBI拡大vsヨード染色-
7	循環器内科	大学院1年	日置 美香	韓国	The 3 rd Asia-Pacific Heart Rhythm Society Scientific Session	①心房細動のカテーテルアブレーションにおける抗血栓療法 ②左房内血栓の評価方法としてのHDCTとTEEの比較
8	循環器内科	助教	松尾征一郎	フランス	Cardiostim 2010	Dormant pulmonary vein conduction induced by adenosine in patients with atrial fibrillation that underwent PV isolation
9	糖尿病・代謝・内分泌内科	助教	金澤 康	アメリカ	第70回アメリカ糖尿病学会	糖尿病性神経障害: Enhanced Rho kinase activity altered E-cadherin distribution in peripheral nerves of streptozotocin-induced diabetic rats
10	腎臓・高血圧内科	助教	坪井 伸夫	アメリカ	米国腎臓学会	Both obesity and low glomerular number in biopsy are independent risk factors in the development of glomerular hypertrophy

表4 平成22年度 大学院研究助成金採択一覧

	派遣科	再派遣科	学年	氏名	研究課題
1	器官・組織発生学		2	野田 真継	脊椎動物上陸における頸部獲得の進化発生学的研究
2	消化器外科学	遺伝子治療研究部	2	藤原 佑樹	膀胱癌腹膜播種に対するメシル酸ナファモスタット併用パクリタキセル腹腔内投与の検討
3	精神医学	分子遺伝学研究部	2	永田 智行	神経変性疾患における神経栄養因子遺伝子多型の臨床的意義
4	呼吸器外科学	器官・組織発生学	2	三本 麗	乳癌の増殖・進展に関わるシグナル分子の発現解析
5	環境保健医学		2	池畑 政輝	糖尿病における遺伝子変異誘導要因の解析
6	臨床薬理学	分子疫学研究室	2	堤 祐介	心臓血管外科手術患者のビタミンD血清濃度およびビタミンD受容体遺伝子多型と重症度との関連性についての前向きコホート研究
7	消化器内科学	器官・組織発生学	2	西條 広起	誘発導腸炎における新生血管の病理組織学的・分子生物学的解析
8	消化器内科学	国立感染症研究所	2	松本 喜弘	3次元高密度培養による、HCV-1bの培養系の確立
9	腎臓高血圧内科学		2	横手 伸也	腎不全・血管石灰化病変に対する移植後腎の影響に関する検討
10	呼吸器外科学	人体病理学・病理形態学	3	稲垣 卓也	小葉中心性肺気腫の morphogenesis
11	循環器内科学		3	山下 省吾	アンジオテンシンⅡにより惹起される不整脈源性心房炎症と分子生物学的機序の解明
12	整形外科		3	加藤 壮紀	再生工学的手法を用いた再生膝前十十字靭帯再建術の試み
13	呼吸器内科学		3	弓野 陽子	慢性閉塞性肺疾患（COPD）の全身病態の解明
14	環境保健医学		3	梶原千絵子	職場のメンタルヘルス
15	人体病理学・病理形態学	分子細胞生物学研究部	3	草村 弘子	スローロリス属の遺伝的解析
16	腎臓高血圧内科学	慶応義塾大学医学部再生医療学教室	4	伊藤 秀之	腎臓におけるプロスタグランジン D2 合成系の尿管間質保護作用

表5 昭和二八年卒クラス会による大学院優秀論文賞

	氏名	所属	入学年度	学位取得日	英・和別	論文名	発表雑誌名	インパクトファクター
1	森本 彩	内科学	17	21.4.8	英	Is pubertal onset a risk factor for blindness and renal replacement therapy in childhood-onset type 1 diabetes in Japan? (思春期発症は、日本における小児期発症1型糖尿病の失明や腎代償療法のリスク因子か?)	Diabetes care	7.89
2	照井貴子	麻酔科学	18	22.3.10	英	Troponin and titin coordinately regulate length-dependent activation in skinned porcine ventricular muscle. (サルコメア再構築による心臓のFrank-Starling機構の分子メカニズムの解明)	Journal of General Physiology	7.44
3	濱 孝憲	耳鼻咽喉科学	18	22.3.24	英	Prognostic significance of epidermal growth factor receptor phosphorylation and mutation in head and neck squamous cell carcinoma. (頭頸部扁平上皮癌における上皮成長因子受容体遺伝子変異とリン酸化の解析)	Oncologist	8.22

表6 平成22年度東京慈恵会医科大学医学研究科研究推進費採択一覧

(新規申請)

	申請者	細目名	研究課題	年次計画	22年度支給額/千円
1	大川 清	生化学・病態医化学	新規開発抗癌剤を内封した抗CD抗体標識高分子ミセルを用いた癌の標的療法	2年	2,500
2	田尻 久雄	消化器内科学	潰瘍性大腸炎の長期経過例における発癌に対する、蛍光色素を用いた内視鏡診断の検討	2年	4,000
3	大橋 十也	遺伝子治療学	臍帯血移植による新生児神経疾患の治療法の開発	2年	2,500
4	岡部 正隆	器官・組織発生学	血中カルシウム濃度決定にかかるエピゲノム解析	3年	3,000

(継続申請)

	申請者	細目名	研究課題	年次計画	22年度支給額/千円
1	松藤 千弥	生化学・分子機能学	ポリアミン過剰摂取に対する安全装置としてのアンチザイムの役割	3/3年	3,000
2	水之江義充	細菌学	黄色ブドウ球菌のバイオフィーム形成機構の解明とその阻害法の開発	3/3年	2,000
3	颯川 晋	泌尿・生殖器科学	尿路上皮癌の浸潤転移機構におけるperiplakinとenvoplakinの機能解析	3/3年	2,600
4	桑野 和善	呼吸器内科学	呼吸器病態学におけるiPS細胞研究の診断治療への応用	2/3年	3,000

大学院医学研究科看護学専攻修士課程

専攻長 櫻井尚子

看護学専攻修士課程設置趣旨における教育研究の目的は、大学院設置基準第3条に基づき、広い視野に立って精深な学識を授け、専攻分野における研究能力又はこれに加えて高度の専門性が求められる職業を担うための卓越した能力を培うことにより、高度に専門化した知識と技術を備えた看護の高度職業専門職を養成することである。

看護の実務経験（キャリア）がある働く看護職者を対象に、良き医療人のひとりとして看護学および看護実践における質の向上に貢献できる人材を育成することを理念として、平成21年4月1日に開講し、平成22年度に完成年度を迎えた。文部科学省へ「設置計画履行状況調査報告書」を提出し、平成23年2月4日付けにて、特段の留意事項は付さないと通知を受けた。

また、開設当初より目標としていた一般社団法人日本看護系大学協議会の専門看護師教育課程に、クリティカルケア看護分野と、がん看護分野が認定を受けた（平成22年12月29日付）。

アドミッションポリシーは、下記の通りである。

- 1) 看護の実務経験が3年以上ある看護職者であり、かつ専攻分野における基礎知識を有している者
- 2) 看護実践から生じた問題意識を大学院で学修・研究する明確な意志がある者
- 3) 入学後も看護実践が継続できる者
- 4) 将来、看護実践の場あるいは教育や研究の場で貢献する意志がある者

育成しようとする人材は、高度看護実践指導者、医療・看護の連携とマネジメント能力の高い看護実践指導者である。

教育課程は、看護実践の知識と技術を大学院教育に活かすことを前提とした教育課程を編成している。

これらのことを推進するために、研究科委員会、大学院委員会、教学委員会、FD委員会、自己点検・評価委員会、入学試験委員会を発足し、活動している。

修業年限は「大学院設置基準」第15条（大学設

置基準第30条の2を準用）を用いて、2年（最長4年）とし、半期ごとに単位認定を行う。共通科目を必修6単位、選択6単位以上とし、専門科目12単位以上、研究6単位、計30単位以上取得することとしている。

学修日程は、1年次前半は共通科目と専門科目を開講し、共通科目に重点をおく。1年次後半より研究主題に相応しい指導者のもとで研究が開始され、共通・専門・研究の科目が概ね等分で行われる。2年次は、共通・専門・研究科目を開講し、専門科目と研究重視で学修が進められている。また、急性重症患者看護学実習は2年次に、がん看護学実習は1-2年次通して、大学院生と実習フィールドとの調整を行い実施している。

1. 平成23年度入学選抜および入学生

入学試験出願期間：平成22年8月10日から9月10日

出願資格認定試験：平成22年9月18日に、口頭試問、課題レポートおよび書類審査

応募者4名・受験者4名・合格者4名

一般入学試験：平成22年9月26日に、専門科目および外国語（英語）、午後面接が行われた。

応募者10名・受験者10名

合格者10名・入学者9名

2. 平成22年度入学生

平成22年度入学者は、12名である。大学院（修士課程）の在籍者数は24名となった。

平成22年度大学院（修士課程）1年生の分野別入学者は下記の通りである。

成人看護学（急性・重症患者看護学） 4名

がん看護学 3名

看護管理学 2名

母子健康看護学 1名

地域連携保健学 2名

3. 平成 22 年度修了生

第 1 回修士論文発表会が平成 23 年 1 月 22 日(土)の 9 時から大学管理棟カンファレンス AB にて開催された。大学院生 11 名の研究発表があり、活発な質疑が行われた。平成 23 年 1 月 29 日までに修士論文提出、2 月 1 日の最終試験を経て、審議の結果、11 名が修士(看護学)を取得した。分野別修了者氏名および研究課題は、表 1 の通りである。

4. 平成 22 年度の主な行事・カリキュラム

1) 平成 22 年度の大学院 1 年生の入学式は、平成 22 年 4 月 1 日(木)に行われた。4 月 3 日(土)に、オリエンテーションを開催し、教学カリキュラム説明、分野別説明会を開催して講義の進め方、必須科目・専門科目の選択・履修届け方法等について説明がなされた。

2) 本課程の平成 22 年度目標の「教育の基本理念の浸透」の方法として、全学的に行われている教育プログラムへの大学院生の参加を推進する方針のもと、「チーム医療構築ワークショップ」へ学外入学者 6 名が 9 月 18 日(土)に参加した。

3) 看護学専攻修士課程 FD を平成 22 年 9 月 21 日(火)に開催した。趣旨としては、本看護学専攻修士課程は、全員が職業をもつ社会人(看護職者)であるという特徴に鑑みて、看護の質向上に貢献できるための、教育能力の向上を図る目的で開催し、看護学科教員を含め教員 28 名の参加を得た。

目的：高度な知識と技術をもつ専門職業人の育

成と看護研究者として看護の質の向上に貢献できる人材を育成する。

目標：質的研究について理解し、その研究指導法を検討する。

講演テーマ：質的研究の分析とスーパービジョン

講師：萱間 真美 教授(聖路加看護大学 精神看護学)

4) 平成 22 年度生の研究計画発表会が平成 23 年 2 月 19 日(土)の 9 時から大学管理棟カンファレンス AB にて開催された。大学院生 12 名の研究発表があり、活発な質疑が行われた。

5. 平成 22 年度におけるその他の主な審議・報告事項

1) 看護学専攻修士課程学生に優れた研究活動を支援することを目的に、「東京慈恵会医科大学(看護学専攻修士課程)研究助成」の平成 22 年度公募をおこない、応募者について審議し、12 名に交付した。(表 2)

2) 受験希望者に、本看護学専攻修士課程を、理解してもらうことを目的に、大学院ガイド 2011 を作成し広報に活用した。

3) 「受験に関するインフォメーション 2011」を従来のパンフレット内容をベースに受験に関する内容をコンパクトにまとめて作成し、学内外の医療機関等に配布し活用した。

表 1 平成 22 年度 東京慈恵会医科大学(看護学専攻修士課程) 修士(看護学) 学位取得者一覧

氏名	専攻分野	研究テーマ
小松 由佳	成人看護学	心臓血管外科術後早期における患者の日常生活行動の再獲得状況と影響因子
佐藤 陸	成人看護学	クリティカルケア領域で働く看護師の心肺蘇生技術の保持とその要因
田實 紘子	成人看護学	心臓外科手術を受けた高齢患者の早期離床に伴う体験
角田真由美	がん看護学	化学療法の効果が期待できなくなっている終末期がん性腹膜炎患者の心配ごと
千田 操	がん看護学	一般病棟における終末期がん患者の生きがいについて
務臺理恵子	がん看護学	在宅療養を決定した終末期がん患者の思い
前田 康代	看護管理学	看護組織におけるフィッシュ哲学導入の成果
若本 恵子	看護管理学	看護実践力を高める臨床経験の積み上げ方
西 佳子	母子健康看護学	初妊婦の健康行動・知識と医療者による保健指導状況との関連－妊娠前半期を中心として－
林田 聖子	母子健康看護学	大学生における清潔志向性と性意識・性行動との関連
片山 典子	地域連携保健学	思春期青年期精神障害者の退院支援における看護師の判断－地域連携の視点から－

表2 平成22年度 東京慈恵会医科大学（看護学専攻修士課程）研究助成採択者一覧

氏名	専攻分野	研究テーマ	採択額
小笠原友子	成人看護学	肝切除直後患者の発熱時の冷罨法の評価に関する研究	50,000
志村 知子	成人看護学	脊髄損傷患者の予後告知に伴う体験の意味	50,000
挾間しのぶ	成人看護学	急変対応シミュレーションの教育効果に関する研究－自己効力感、批判的思考態度に着目して－	50,000
山元 直樹	成人看護学	術中体温変動が開腹手術を受ける患者の周術期に及ぼす影響	50,000
稲村 直子	がん看護学	乳がん手術後における患者の自尊感情に影響する要因の検討	50,000
鶴田好志恵	がん看護学	がん患者・家族の在宅療養移行への支援	50,000
古沢 祐子	がん看護学	ホスピス緩和ケア病棟への移行前後の患者の思いについて	50,000
鹿倉みさ子	看護管理学	看護専門学校生の職業コミットメントに影響を与える体験	50,000
和気江利子	看護管理学	特定機能病院外来システム創新プロセスを通して進化する看護チーム力	50,000
今村久美子	母子健康看護学	産後の性機能とその影響要因	49,000
朝倉真奈美	地域連携保健学	手術目的で入院した初発乳がん患者のつらさと支障	50,000
塩月 玲奈	地域連携保健学	子どもの精神的問題という「危機」に保護者がとった対処	50,000

学術情報センターの年間報告

センター長 兼 平 千 裕

図 書 館

1. 年間実績

1) 蔵書冊数

単行書		雑誌		年度末 総数	年間増減	
和	洋	和	洋		和	洋
冊	冊	冊	冊	冊	冊	冊
63,471	35,391	58,055	95,902	252,819	2,624	-1,546
カレント誌		オンラインジャーナル		提供数		
和	洋	和	洋			
種	種	種	種	種		
789	214	4		6,270		

2) 図書購入費および製本費

単行書 購入費	雑誌購入費	計	製本費	
			金額	冊数
円	円	円	円	冊
14,492,921	25,789,659	40,282,580	3,505,675	1,958

3) 図書館利用状況

館外貸 出冊数	相互利用件数		複写サービス		文献検索 サービス
	貸	借	件数*	枚数	
冊	件	件	件	枚	件
11,215	4,660	4,026	8,923	41,130	79,961

*セルフサービス件数を除く

2. 主な事項

1) 医学部学生演習の担当

医学科1年、2年の「医学総論」の情報検索演習、医学科3年、4年の「医療情報・EBMコース」の情報検索演習、看護学科1年生の図書館利用指導を担当した。

医学科については各学年の演習は次年度への継続性をもたせた内容としている。また、演習の内容についての教員、学生からの評価を受け現状と改善が必要な点をまとめた。

2) 電子メールを利用した最新情報の提供
医学文献情報データベースであるMEDLINEと医学中央雑誌の新規データ案内および全国紙4紙に掲載された医療・教育関連記事の見出しを定期的に電子メールで連絡するサービスを実施している。

3) 電子ジャーナルおよびデータベースの利用の普及への対応

電子ジャーナルの普及に伴い、電子ジャーナルとプリント版の両方が発行されている雑誌は、プリント版を中止して、電子ジャーナルのみの購読への切り替えを進めた。電子ジャーナル、データベースには新機能が追加されるため、利用説明会や講習会を随時開催した。

4) 「リモートアクセスサービス（電子ジャーナル・データベース）」への対応

学外から大学ネットワークに接続するためのシステムを導入し、大学ネットワーク上で提供されている電子ジャーナルやデータベースに派遣病院や自宅からアクセスすることを可能とする「リモートアクセスサービス」を平成21年度に開始した。平成22年度も「リモートアクセスサービス」を継続し、システムのメンテナンスや利用者登録に関する対応を行った。

5) 図書館管理システムの管理

図書・雑誌、視聴覚資料の所蔵情報データの管理、貸出のために図書館システム(リコー社リメディアO)の維持管理を担当した。

6) 他大学との相互利用協力

日本医学図書館協会発行の目録や国立情報学研究所の運用するデータベースに本学の図書・雑誌の所蔵データを公開し、他大学との相互利用環境を整えている。

7) 医学論文の書きかた講習会の開催

Jikeikai Medical Journal 編集委員会と東京慈恵会医科大学雑誌編集委員会の共催で、5月12日(水)大井静雄教授(脳神経外科学講座)「医学英単語の覚えかた・医学英語論文速読のコツ」、5月18日(火)甲斐正嗣先生(本学平成14年卒 ニューヨーク大

学病院胸部心臓外科クリニカルフェロー)「アメリカ臨床研修への道とその実際」, 5月20日(木)岡崎真雄准教授(学術情報センター)「How to Write More Clearly」, 5月25日(火)小原平教授(英語研究室)「優しい英文法: 医学論文作成をめざして」が開かれ, 延べ285名の参加があった(4回とも開催時間は18時~19時30分, 会場は高木2号館南講堂)。

8)「教育・研究年報(2009)」 「英文研究年報(Research Activities 2009)」の編集作業

標記年報の編集作業を担当して, 両年報とも平成23年3月に発行された。「教育・研究年報」に掲載する業績一覧は, 本学の教員評価システムに各教員により登録されたデータを抽出する方法で作成した。

9)学術リポジトリ(本学発行物のインターネット公開)

大学発行物を学術リポジトリに登録し, インターネット公開した。Jikeikai Medical Journalは, 査読終了後の論文を学術情報センターホームページにて早期公開(冊子体発行前公開)している。

10)独立行政法人科学技術振興機構(JST)研究開発支援総合ディレクトリ(ReaD)の機関管理者業務

本学教員のデータ登録に関してJSTとの仲介を担当した。

11)看護専門学校3校の図書整理

看護専門学校3校の図書の分類と整備を担当した(計944冊)(平成22年度)。

12)東京慈恵会医科大学創立130年記念行事への協力

創立130年記念誌編集委員として, 130年史編集に協力した。東京慈恵会医科大学創立130年・東京慈恵会医科大学同窓会設立85周年合同記念式典(10月2日)のためのパネル・冊子・式次第の作成を担当, センターとして式典の記念撮影, テレビ会議を担当した。

図書館国領分館

分館長: 茅島 江子

1. 年間実績

1) 蔵書冊数

単行書		雑誌		年度末 総数	年間増減	
和	洋	和	洋		和	洋
冊	冊	冊	冊	冊	冊	冊
56,749	11,420	8,454	4,418	81,041	-407	-439

カレント誌

和	洋
種	種
322	53

2) 図書購入費および製本費

単行書 購入費	雑誌購入費	計	製本費	
			金額	冊数
円	円	円	円	冊
6,712,860	5,807,140	12,520,000	745,500	375

3) 図書館利用状況

館外貸 出冊数	複写サービス	
	学内	他大学
冊	件	件
8,509	560	65

標 本 館

1. 標本・視聴覚資料・機器

1) 標本陳列数

室名	標本の種類	点数
教育用標本室	液浸標本	291
	鋳型・乾燥標本	242
	バック標本	6
	包埋標本	15
	法医学標本	28
	生薬標本	229
	医動物標本	501
	樋口卵巣腫瘍コレクション	318
標本供覧室	液浸標本	46
	鋳型・乾燥標本	28
	歴代教授剖検例	71
	模型標本	11
	疾患装具モデル	56
	四肢立体モデル	13
モデル標本室	発生学モデル	83
	人体模型モデル	9
	中枢神経モデル	1
合計		1,948

2) 新規標本作製数

アクリルプラスチック液浸標本	10点
修理標本	22点
合計	32点

3) 所蔵資料数

資料	所蔵点数	年間増加点数
ビデオカセットテープ	1,687	-
ビデオディスク (LD)	11	-
ビデオディスク (DVD)	69	14
スライド・テープ	103	-
スライド	498	-
16mm フィルム	37	-
学習ソフトウェア		
CD-ROM版	35	-
フロッピーディスク版	4	-
語学教育用プログラム		
コンパクトディスク (CD)	10	-
カセットテープ	194	-
レントゲンフィルム透かし図	71	-
医学図譜集	8	-

4) 所蔵機器数

機器	所蔵点数
ビデオデッキ	7
液晶・プロジェクター	1
レーザーディスクプレイヤー	1
スライド・プロジェクター (大)	2
〃 (小)	4
〃 (カラメイト)	2
〃 (ビューアー)	4
オーバーヘッド・プロジェクター	1
カセットレコーダー	2
レタリング装置	1
双眼顕微鏡	27
実体顕微鏡	2
ディスカッション顕微鏡 (2人用)	2
〃 (3人用)	1
〃 (5人用)	1
ビデオ顕微鏡	1
スクリーン	3
シャーカステン (大)	3
〃 (小)	3
手術器具 (講座)	7

2. 主な事項

1) 総合展示

1月24日(月)～28日(金)に高木会館ロビー、
1月31日(月)～2月4日(金)に大学1号館ロビー
にて開催した。

テーマ：「リウマチ・膠原病内科11年のあゆみ」

山田昭夫教授(リウマチ・膠原病内科)

「輸血医療について」

星 順隆教授(輸血部)

2) 教育用標本整備

アクリルプラスチック液浸標本(10点)の作製、
標本修理(22点)、標本解説パネル作成を実施した。

3) 視聴覚資料の管理

学内教職員を対象としたアンケート調査の結果に
基づき、標本館委員会にて購入資料を選定した。

4) 学会用備品〔成医会〕

成医会購入の学会用備品の管理、貸出を担当した。

史 料 室

1. 年間実績

1) 利用状況

		利用者数 (人)	合計(人)
展示室 資料閲覧	学内	28	238
	学外	210	
資料貸出	学内	49	69
	学外	20	
資料検索	学内	52	74
	学外	22	

2. 主な事項

1) 創立 130 年記念誌編集のための活動
標記編集に伴い、必要となる資料の収集・提供、編集委員として、事務作業を担当した。

- 2) コンピュータによるスライド作成 1 件, 9 枚
- 3) レントゲンフィルム複製サービス 258 件, 2,104 枚
- 4) ビデオ編集機の利用 52 件, 265 時間
- 5) 35mm スライド画像入力サービス 27 件, 1,514 枚
- 6) 大判プリントサービスの利用 133 件

2. 主な事項

1) 教育・研究のための写真・ビデオ撮影, 画像入出力のサービス

マクロ標本, 顕微鏡標本, 患者病変部の写真撮影や, 授業風景, 臨床実技トレーニングなどのビデオ撮影, 画像入出力サービスとして, スキャナからの画像入力やスライド, カラー写真への画像出力のサービスを実施, 診療情報提供のためのレントゲンフィルム複製も担当した。

8 月にポスター発表のための大判プリントサービスの開始, 3 月にレントゲンフィルムの複製機のリプレースを行った。

2) デジタルビデオ編集技術の向上

学内からの各種問い合わせに対応するために, ビデオ編集技術の向上に努めた。

3) 大学・病院の広報活動の支援

大学, 病院関連の写真の撮影・編集・管理により, 標記広報活動を支援した。

写 真 室

1. 年間実績

1) スライド作成数

	X P 画	摘 出 標 本	患 者 病 変 部	顕 微 鏡 写 真	電 気 泳 動	そ の 他 * ₁	行 事 撮 影	計
件数	1	0	9	1	0	0	31	42
ネガ	0	0	0	0	0	0	0	0
スライド	0	0	0	0	0	0	0	0
ポジ	0	0	0	0	0	0	0	0
カラーズライド	9	0	0	0	0	0	0	9
CG スライド	0	0	0	0	0	0	0	0
デジタルデータ* ₂	0	0	0	0	0	0	0	0
行事撮影 特殊撮影 (Jpeg データ)* ₃	0	0	73	9	0	0	1,747	1,829
撮影のみ	0	0	0	0	0	0	0	0
合計 (枚数)	9	0	73	9	0	0	1,747	1,838

*₁ : シャーレ培地, マイクロタイター検査物, 試験管内検査物, 実験動物, 内視鏡, 医療機器, CRT 画面, プレパラートの合計

*₂*₃ : 行事撮影・特殊撮影をデジタルカメラを用いて行い, 写真室のプリンタで出力したもの

生涯学習センター

センター長 阿部 俊昭

委員長：阿部 俊昭
(センター長・脳神経外科学教授)
委員：東條 克能 (内科学教授)
鳥海弥寿雄 (外科学講師)
大野 昭彦 (同窓会)
高木 敬三 (専務理事)

1. 年間の利用者

1) 平成 23 年 3 月末現在登録者は 232 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 2 名、物故者は 7 名である。年間の利用者は 140 名、延利用者数 6,701 名である。

2) テレフォンサービスの利用は、88 件、月平均は 7.4 件である。なお、発足以来の延べ利用件数は 4,464 件となっている。

2. 活動

1) 平成 22 年 8 月 7 日 (土) 午後 4 時より大学 1 号館講堂において第 31 回夏季セミナーが開催された。

メインテーマは「Common Diseases の新しい治療戦略」であり、法橋建先生 (総合診療部) の司会で行われ、参加者は 76 名であった。なお、各テーマと演者は次のとおりである。

- ① インクレチン関連薬剤による新しい糖尿病治療の幕開け
東條克能 (糖尿病・代謝・内分泌内科)
- ② 慢性腎臓病 (CKD) における降圧療法の新展開～RAA 系阻害薬、そして直接的レニン阻害薬～
宇都宮保典 (腎臓・高血圧内科)
- ③ 女性の尿失禁・性器脱治療の新戦略
鈴木康之 (泌尿器科)
- ④ 関節リウマチの新しい治療戦略
黒坂大太郎 (リウマチ・膠原病内科)
- ⑤ 最近のうつ病とその対策
忽滑谷和孝 (精神神経科)

2) 月例セミナーは平成 22 年 4・5・6・7・9・11 月、平成 23 年 2・3 月の計 8 回、各月の第 2 土曜日の午後 4 時から次のように開催した。

(4 月)
新型インフルエンザパンデミックの 1 年を振り返る
小野寺昭一 (感染制御部)

(5 月)
甲状腺機能亢進症の薬物治療
東條克能 (糖尿病・代謝・内分泌内科)

(6 月)
変形性膝関節症
- 保存・手術療法のトピックス -
丸毛啓史 (整形外科)

(7 月)
スポーツにおける脳震盪
(なぜ防がなくてはいけないか)
谷 論 (脳神経外科)

(9 月)
関節リウマチの早期診断と最新の治療
山田昭夫 (リウマチ・膠原病内科)

(11 月)
アンチエイジング医療と形成外科
内田 満 (形成外科)

(平成 23 年 2 月)
超音波診断の最前線
宮本幸夫 (画像診断部)

(3 月)
胃食道逆流症 (GERD)
柏木秀幸 (外科)
※東北地方太平洋沖地震発生のため、中止とさせていただきます

3) 「生涯学習センターニュース」を発行し、利用会員各位・月例セミナー出席者 (非会員) に発送している。平成 23 年 3 月で 244 号となっている。

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

教育センター

センター長 福島 統

センター長・室長・教授	福島 統	医学教育学（教育開発室）
兼任・室長・教授	木村 直史 (薬理学)	医学教育学（医学教育研究室）
専任・副室長・教授	伊坪真理子 (内科学(消化器・肝臓))	医学教育学（医学教育研究室）
兼任・准教授	川村 哲也 (内科学(腎臓・高血圧))	医学教育学（医学教育研究室）
兼任・准教授	尾上 尚志 (脳神経外科学)	医学教育学（医学教育研究室）
兼任・准教授	古谷 伸之 (内科学(総合診療部))	医学教育学（医学教育研究室）
兼任・講師	石橋 由朗 (外科学)	医学教育学（医学教育研究室）
兼任・准教授	鷹橋 浩幸 (病理学)	医学教育学（医学教育研究室）
兼任・副室長・教授	柏木 秀幸 (外科学)	医学教育学（教育開発室）
専任・准教授	中村真理子	医学教育学（教育開発室）
兼任・准教授	松島 雅人 (内科学(総合診療部))	医学教育学（教育開発室）
専任・講師	柵山 年和 (臨床腫瘍部)	医学教育学（教育開発室）
兼任・教授	大石 杉乃 (看護学科)	看護教育学（教育開発室）
兼任・室長・教授	宇都宮一典 (内科学(糖尿病・代謝・内分泌))	医学教育学（卒後教育支援室）
兼任・室長・准教授	平尾真智子 (看護学科)	看護教育学（看護教育研究室）

教育・研究概要

平成11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、平成14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。平成17年10月に教育センターが設置され、その中に医学教育研究室(木村直史室長)、看護教育研究室(平尾真智子室長)、卒後教育支援室(宇都宮一典室長)、教育開発室(福島 統室長)が置かれ、平成18年4月には教育センター事務室が設置され、教育センターとして本格的な活動が開始された。福島 統が平成19年4月に教育センター長に就任し、平成22年4月に再任された。教育センターは、平成22年4月にC棟7階に移動し、シミュレーション教育施設およびe-Learning 施設の管理運営も行っている。

I. 平成22年度大学教育・学生支援推進事業(大学教育推進プログラム)「学生一人ひとりを育てる学習評価システム」

本年度公募された大学教育推進プログラムに本学の取組が採択された。文部科学省による審査結果は、「当該取り組みは、本事業の趣旨に照らして審査を行った結果、学士力の確保や教育力向上のための取組内容が非常に優れているとともに、達成目標の実現性も高く、成果と今後の展開が期待できると高く評価した。なお、審査結果に基づく詳細は以下のとおりである、[特に優れた点]これまでのGPを継承・発展させていること及びそれらの実績に基づく取り組みとなっていることから、学生の学習評価システムのコンピュータ化、ポートフォリオ作成・管理等は大変優れている。IPEを上手く取り込んだ教育システムを実施しており、それをベースに質的評価を取り入れている点、さらに評価で終わるのではなく評価に従って支援方策を考える点は先進性がある。[改善を要する点]ポートフォリオを上手く活用することによって、学生自身が気づいていない適性を見出す等の展開を図って欲しい。Peer reviewを慎重に活用したいとの配慮は大切だが、ポートフォリオの幅広い活用によって医療現場での協調的な活動を促進する意味でもさらなる展開が望まれる。[その他]学生のポートフォリオの管理には十分な配慮が必要である。」本年度はこの補助金で医学科5年次の総合試験でコンピュータ試験のトライアル

を行った。

II. 平成 20 年度戦略的大学連携支援事業「東京都内 4 医療系大学連携によるカリキュラム開発と地域医療者生涯学習コース提供」

本年度が補助最終年度である。東京慈恵会医科大学、東京医科大学、東邦大学、昭和大学の 4 大学で、e-Learning 教材開発とその共同利用、地域医療教育カリキュラム開発、選択実習などの単位互換科目の運営、大学職員の能力開発 (SD) を行い、成果報告書を発行し全国医療系大学に送付した。本取組の外部評価は、英国セント・ジョージ医科大学の Peter McCrorie 教授により行われ、本学の取組を含め高い評価を得た。

III. 平成 22 年度厚生労働科学研究費補助金（地域医療基盤開発推進研究事業）「医師国家試験の改善に関する研究（研究代表者 倉本 秋）」

医師国家試験が問うべき卒前教育の到達点の研究で、英国の卒業時に行われる客観的臨床能力試験 (OSCE) の調査研究を行い、医学部卒業時でのアウトカムについて研究班として、医師国家試験改善検討部会にデータを報告した。

IV. 平成 22 年度厚生労働科学研究費補助金（癌臨床研究事業）「がん患者の QOL につながる在宅医療推進に向けた、総合的がん専門医療職のがん治療認定医、がん専門薬剤師と協働するナース・プラクティショナーに関する研究（研究代表者 森美智子）」

医師の包括的指示による疾病管理を担う高度専門職としてのナース・プラクティショナーについて米国、台湾のナース・プラクティショナーとわが国の看護師にアンケート調査を行った。この調査をもとに、平成 23 年度はわが国の医師を対象にナース・プラクティショナーに求める能力についてのアンケート調査を行うことになっている。

V. チーム医療構築ワークショップ

青戸病院医療事故の改善策の一つとして始まった医療の安全教育ワークショップは平成 16 年 1 月から 5 年間、55 回開催、5 千人参加で終了し、平成 21 年 4 月からはチーム医療構築ワークショップとして形を変え継続している。今年度も附属病院 3 回、青戸病院 1 回、第三病院 2 回、柏病院 2 回の計 8 回実施した。

VI. 地域医療者のための心音セミナー

本学学生が学外実習を行っている実習施設の看護師を対象に、岡崎史子助教が講師となり、心音セミナーを 3 回開催した。

VII. 学外での医学教育関係講演

1. 早稲田大学臨床法学シンポジウム
2. 医療マネジメント学会広島支部人事考課分科会
3. IMS 医療安全管理者講習会
4. 昭和大学教育ワークショップ
5. 首都大学東京学生交流セミナー
6. 京都第一赤十字看護専門学校
7. 九州作業療法士学校連絡協議会
8. 奈良県立医科大学医学・看護学教育検討会
9. 厚生労働省認定柔道整復専科教員講習会
10. 東京医科大学地域医療教育シンポジウム
11. 小樽掖済会病院
12. ロイヤリング研究会
13. 岩手医科大学 FD 講演会
14. 小倉リハビリテーション学院臨床実習指導者講習会
15. 厚生労働省認定理学療法士・作業療法士養成施設等教員講習会
16. 奈良県立医科大学地域医療協力施設懇談会
17. 文京学院大学 FD
18. 大東文化大学法科大学院エクスターンシップ

「点検・評価」

平成 22 年 4 月に C 棟 7 階にシミュレーション教育施設が移動し、それに伴い施設管理を行う教育センターも移動した。教育センター内に e-Learning 支援部門も強化した。e-Learning の支援を要請する教員も医学科、看護学科ともに増えてきており、IT 学習支援部署としての機能を果たしつつある。シミュレーション教育施設は学内 LAN から使用申請できるシステムで、卒前教育、研修医、看護部、救急蘇生のグループが積極的に利用しているだけでなく、地域医療者を対象としてスキル系の生涯学習にも使用され、今後も利用頻度が増してくると思われる。

平成 22 年度は文部科学省の教育補助金を得て、医学科・看護学科でコンピュータ試験のための環境整備を行ったが、2 月にトライアルを行った 5 年次総合試験では通信及びシステムに不具合が生じ、トライアルを中止せざるを得なかった。受験者である 5 年次学生に多大な迷惑をかけたことを深く反省し

ている。

文部科学省からの教育補助金で行う事業は外部評価を受けることになっている。本学では外部評価者を英国から招き、外国の医学教育者からみても遜色のない医学教育と評価されている。

教育センター教員部門には、医学総論などの学内学生教育業務、学外実習、学内教育での他の教員への専門的支援、新しい教育手法の導入 (team-based learning など)、学外では文部科学省・厚生労働省関係の委員活動、他医学部での外部評価活動、日本医学教育学会委員会活動などの多様な役割がある。平成 22 年度から中村准教授と柵山講師が専任教員となり、学生評価関係とシミュレーション教育施設運営を担当し円滑な活動が行えるようになってきた。今後は、今まで不十分であった医学教育研究の分野の活動を行っていく必要がある。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Kobayashi-Nagata S, Koyama H, Asai A, Noguchi Y, Maeno T, Fukushima O, Yamamoto W, Koizumi S, Shimbo T. Experiences of alcohol-related harassment among medical students. *Med Educ* 2010; 44(12): 1213-23.

II. 総説

- 1) 福島 統. 第 3 部：日本医学教育学会の活動 2：委員会報告 1. 編集委員会, 日本医学教育学会編. 医学教育白書. 2010 年版 ('07~'10). 東京：篠原出版新社, 2010. p.271.
- 2) 坂井健雄, 沢井 直, 滝澤利行, 福島 統, 島田和幸. 我が国の医学教育・医師資格付与制度の歴史の変遷と医学校の発展過程. *医教育* 2010; 41(5): 337-46.

III. 学会発表

- 1) 福島 統. 卒前の医療安全・コミュニケーション教育・多職種連携プロジェクト. 第 5 回医療の質・安全学会学術集会. 千葉, 11 月.
- 2) Fukushima O. Report of WFME task force meet-

ing: the global role of the doctors in health care (19-20 March, 2010: Copenhagen). Association for Medical Education in the Western Pacific Region 2010 Advisory Meeting. Tokyo, Aug.

- 3) 大滝純司, 泉 美貴, 菰田孝行, 福島 統, 高松 研, 高木 康. 卒前の地域医療教育の内容：アンケート調査の結果から. 第 42 回日本医学教育学会大会. 東京, 7 月.
- 4) 古谷伸之, 川村哲也, 福島 統. 1 名の教員による臨床実習直前の 4 日間集中導入授業. 第 42 回日本医学教育学会大会. 東京, 7 月.
- 5) Fukushima O. (International Symposium: The Joint Symposium of the 42nd Annual Congress of the Japan Society for Medical Education (JSME) and the Association for Medical Education in the Western Pacific Region (AMEWPR)) The role of doctors in countries of the Western Pacific region. 第 42 回日本医学教育学会大会. 東京, 7 月.
- 6) 福島 統. 地域の教育力を活かす医学教育－地域と大学の連携－. 日本高等教育学会第 13 回大会. 尼崎, 5 月.
- 7) 木村直史. 医学生の性格傾向と学業成績との関連. 第 42 回日本医学教育学会大会. 東京, 7 月. [*医教育* 2010; 41 (Suppl.): 139]

IV. 著書

- 1) 福島 統. 第 7 章：PBL チュートリアル学習の評価法. 日本薬学会編. 問題解決型学習ガイドブック：薬学教育に適した PBL チュートリアルの進め方. 東京：東京化学同人, 2011. p.89-96.

V. その他

- 1) 福島 統. (書評) 医療者コミュニケーション－実証研究への多面的アプローチ. *医教育* 2010; 41(2): 153.
- 2) 福島 統. (文献紹介) 医療者教育への患者参加. Angela Towle, Lesley Bainbridge, William Godolphin, Arlene Katz, Cathy Kline, Beth Lown. Active patient involvement in the education of health professionals. *Med. Educ.* 2010; 44: 64-74. *医教育* 2010; 41(2): 127.

東京慈恵会医科大学雑誌に関する年間報告

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：大川 清 (生化学講座教授)

細谷 龍男 (内科学講座教授)

委 員：橋本 尚詞 (解剖学講座教授)

松藤 千弥 (分子生物学講座教授)

木村 直史 (薬理学講座教授)

羽野 寛 (病理学講座教授)

水之江義充 (細菌学講座)

鈴木 勇司 (環境保健医学講座准教授)

相羽 恵介 (内科学講座教授)

多田 紀夫 (内科学講座教授)

大木 隆生 (外科学講座教授)

武田 信彬 (内科学講座教授)

丸毛 啓史 (整形外科学講座教授)

芳賀佐和子 (看護学科教授)

(平成 23 年 3 月 31 日現在)

2. 編集および発行状況

第 125 巻 2 号から 126 巻 1 号について編集作業を行った。各号発行部数は 800 部。

3. 投稿状況

当該年度の掲載論文は 25 編、内訳は原著 8 編、成医会総会宿題報告 2 編、症例報告 2 編、資料 4 編、

総説 1 編、支部例会抄録 6 編、第 127 回成医会総会学術講演要旨 1 編、退任記念講義 1 編であった。

分野別では、原著は内科学 4 編、リハビリテーション医学 2 編、ウイルス学、看護学科より各 1 編、症例報告は外科学および整形外科学より各 1 編であった。また総説は看護学科より 1 編であった。資料は松田誠名誉教授より、本学の歴史に関する内容の寄稿が 2 編と調査など 2 編であった。

4. 編集委員長・編集委員の交代

編集委員長が木村直史教授(薬理学講座)から、安保雅博教授(リハビリテーション医学講座)に交代した。水之江義充教授(細菌学講座)、丸毛啓史教授(整形外科学講座)を編集委員として迎えた。

5. 成医会準会員・学生への投稿印刷費補助

平成 22 年 12 月の成医会運営委員会で、成医会準会員(大学職員)と学生の慈恵医大誌への投稿論文の印刷料の半額を、成医会負担とすることが決定された。

6. 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 JMJ 編集委員会の年間報告を参照されたい。

Jikeikai Medical Journal に関する年間報告

編集委員長 木村直史

1. 編集委員

委員長：木村直史（薬理学講座教授）
副委員長：橋本和弘（心臓外科学講座教授）
委員：河合良訓（解剖学講座教授）
竹森重（分子生理学講座教授）
松藤千弥（分子生物学講座教授）
近藤一博（ウイルス学講座教授）
柳澤裕之（環境保健医学講座教授）
吉村道博（内科学講座教授）
井田博幸（小児科学講座教授）
矢永勝彦（外科学講座教授）
阿部俊昭（脳神経外科学講座教授）
上園晶一（麻酔科学講座教授）
(平成23年3月31日現在)

2. 編集および発行状況

第57巻2号、3号、4号を編集・刊行した。各号発行部数は1,000部。また、英文研究年報(Research Activities 2009)も編集・刊行、発行部数は700部であった。

3. 投稿状況

当該年度の掲載論文は14編、うち原著が10編、症例報告2編、短報2編であった。分野別では、原著は外科学、放射線医学、疫学が各2編、症例報告は外科学および整形外科より各1編の投稿であった。

4. 国内・外への送付状況

国内および海外の大学・研究所等の医療機関への送付数は539通であった。

5. 編集委員長・編集委員の交代

編集委員長が松藤千弥教授（分子生物学講座）から、木村直史教授（薬理学講座）に交代した。竹森

重教授（分子生理学講座）を新たに編集委員として迎えた。

6. 地震による発行・納品の遅延

平成23年3月11日に発生した地震のため、仙台にある印刷会社が被害を受け、編集作業の終わっていた58巻1号の発行が4月以降となった。英文研究年報(Research Activities 2009)の納品も一部4月以降となった。

7. 医学論文書きかた講習会の開催

本年度の開催は次の通りである。なお、この講習会は大学院共通カリキュラムの必須科目「医学研究法概論」の授業を兼ねている。

	内容	講師	日時	場所	参加人数
第1回	医学英単語の覚え方・医学英語論文速読のコツ	大井静雄教授 (脳神経外科学講座)	5月12日(水) 18:00-19:30	高木2号館 南講堂	72名
第2回	アメリカ臨床研修への道と実際	甲斐正嗣先生 (本学14年卒 ニューヨーク大学病院心臓外科 クリニカルフェロー)	5月18日(火) 18:00-19:30	高木2号館 南講堂	92名
第3回	How to Write More Clearly	岡崎真雄准教授 (学術情報センター)	5月20日(木) 18:00-19:30	高木2号館 南講堂	53名
第4回	優しい英文法：医学論文作成をめぐして	小原平教授 (英語研究室)	5月25日(火) 18:00-19:30	高木2号館 南講堂	68名

8. 投稿のよびかけの実施

JMJ57巻1-4号と、投稿をよびかける文書を各講座・研究施設に配布した。

講座，研究施設の主要研究業績

〈医学科〉

講座（特設診療科を含む）

基礎医学

解剖学講座 肉眼・神経

教授：河合 良訓 神経解剖学

教育・研究概要

I. 神経系の研究

中枢神経系の正常機能や疾患を理解するためには、個々の機能を実現している神経回路の構成とその作用原理を解明することが重要であるという観点に立って研究を推進している。

延髄孤束核の微小神経ネットワークの基本構成を明らかにするために、パッチクランプ法と細胞内染色法やその他の手法を用いて定量定性的ニューロンタイプ解析を行い機能との関連を解析している。これまでに以下のことを明らかにし、微小神経回路の構築原理と機能ダイナミクス、およびその相関性に関して研究を行っている。

1. 回路形成ニューロンの形態学的化学的特徴の定量定性化

神経突起の分岐や広がり、細胞サイズ、機能分子の発現プロフィールの分析結果から、孤束核を構成する神経細胞は、細胞体のサイズ（細胞体面積 $150\mu\text{m}^2$ を境界に）によって小型と中～大型の少なくとも二つのグループから構成されることがわかった。細胞体のサイズの違いは、軸索側枝の広がりやの違いも反映していた。小型ニューロンの軸索側枝は孤束核内に広く分布し、他の孤束核ニューロンと広範にシナプスを形成することを示唆していた（平均軸索分岐数31.5）。一方、中～大型ニューロンは、軸索側枝の発達が悪く（平均軸索分岐数1.04）、主に孤束核外に投射する投射型グルタミン酸ニューロンであり、その細胞体は内側亜核に局在する。小型ニューロンは、さらにGABA細胞とグルタミン酸細胞に分けられ、前者の軸索は孤束核内のみにとどまる。細胞体の局在は前者が主に交連亜核、内側亜

核に偏在するのに対して、後者は核内に一様に分布し、その軸索には孤束核内に分布するもの以外に核外に投射する主軸索が存在する。

2. 興奮性・抑制性シナプス入力パターンの特徴とネットワーク構成

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

3. 局所回路の生後分化

成獣でみられる分化した局所神経ネットワークは、生後発達の過程で胎生型から成獣型に急速に変化することによって構築されてくることがわかった。すなわち、成獣ラットにおいては、自発性の興奮性（グルタミン酸性）もしくは抑制性（GABA性）シナプス活動のうちどちらか一方の際立った優位性が、ニューロンタイプの違いに応じて観察される。一方、

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

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

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

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

これらgeometricな定量的パラメータと、電気生

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

II. グリア系の研究

神経回路の形成や再編成には、神経細胞だけでなくグリア細胞も積極的に関与する可能性が示唆されている。われわれはその可能性を探るために、神経回路の発達形成や再編成にともなう、グリア細胞、特にアストロ細胞の突起の形態的变化に注目して研究を進めている。回路形成にともなうグリア細胞のさまざまな物質の動態変化とともにシナプス構造との関連について調べている。

III. 実習遺体や出土標本を利用した研究

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

「点検・評価」

1. コース基礎医科学Iのユニット「細胞から個体へ」の講義・実習、コース基礎医科学IIのユニット「神経系」「生殖器系」講義および「形態系実習」、症候学演習の医学科カリキュラムを分担した。また、看護専門学校における「解剖生理学」の講義も担当している。解剖学実習では、実習時間の短縮に伴う実習指針の改定、手順の簡略化を検討し、その成果が得られつつある。

2. 講座の研究活動を活性化するために、実験室・実験機器等の大幅な整備拡張を行ってきており、実験データを蓄積しながら、その定量解析をとおして研究成果として公表している。研究者の育成を視野に入れながら、より質の高い研究を目指してアクティビティーを維持していく必要がある。

反省：Peer-reviewを経た、国際競争力のある原著論文・研究成果を発信し続ける必要がある。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Negishi Y, Kawai Y. Geometric and functional relationships in visceral sensory nucleus. J Physiol Sci 2011; 61 (Suppl. 1) : S278.
- 2) Negishi Y, Kawai Y. Geometric and functional architecture of visceral sensory microcircuitry. Neurosci Res 2010; 68 (Suppl. 1) : e392.
- 3) 根岸義勝, 河合良訓. 孤束核における形態的機能的

III. 学会発表

- 1) 根岸義勝, 河合良訓. 内臓知覚核における幾何学的・機能的関連性. 第88回日本生理学会大会/第116回日本解剖学会総会・全国学術集合同大会. 横浜 (誌上開催), 3月.
- 2) Negishi Y, Kawai Y. Geometric and functional architecture of the nucleus tractus solitarius. 40th Annual Meeting of Society for Neuroscience. San Diego, Nov.
- 3) 根岸義勝, 河合良訓. 内臓知覚微小回路の幾何学的・機能的構成. Neuro2010 (第33回日本神経科学大会・第53回日本神経化学会大会・第20回日本神経回路学会大会合同大会). 神戸, 9月.
- 4) 根岸義勝, 河合良訓. 孤束核における形態的機能的層構成. 第115回日本解剖学会総会・全国学術集會. 盛岡, 3月.

V. その他

- 1) 河合良訓. 全身の骨と筋肉. 学校保健ニュース 中学版 2011 : 1544 : 3-4.
- 2) 河合良訓, 岩田幸一. 第3章 : 流通路としての循環系. 遠山正彌 (大阪大学), 高辻功一 (大阪府立大学), 木山博資 (大阪市立大学) 編. 人体の解剖生理学. 京都 : 金芳堂, 2010. p.79-110.

解剖学講座 組織・発生

教授 : 岡部 正隆	解剖学・発生学
教授 : 橋本 尚詞	形態学・細胞生物学
講師 : 立花 利公	解剖学・微細形態学
講師 : 鈴木 英明	先天異常
講師 : 重谷 安代	神経発生学・進化発生学

教育・研究概要

I. ゼブラフィッシュ体表塩類細胞の獲得に関する進化発生学的研究

glial cells missing 2 (*gcm2*) は転写因子をコードする遺伝子であり, マウスやニワトリなどの羊膜類では副甲状腺に特異的に発現している。一方, 真骨魚類ゼブラフィッシュでは, *gcm2* は副甲状腺の相同器官である鰓の他に体表塩類細胞のサブタイプである H⁺-ATPase rich cells (HRCs) でも発現している。塩類細胞は, 魚類にとって体液の恒常性を保つための重要な器官である。ゼブラフィッシュの塩類細胞における *gcm2* 遺伝子の役割について発生学的, 進化学的に解析した。本研究では以下の結果を得た。①ゼブラフィッシュ *gcm2* が HRCs の発生に必須であり, また HRCs とは異なるサブタイプの塩類細胞である Na⁺-Cl⁻-cotransporter Rich Cells (NCCCs) の過剰な発生を抑制していることを明らかにした。②体表塩類細胞において *gcm2* が発現するのは, ゼブラフィッシュ, メダカ, クサフグなどの高度に進化した条鰭類, すなわち真骨魚類だけであり, 原始的な条鰭類であるポリプテルスやチョウザメと四肢動物であるアフリカツメガエルには体表塩類細胞が存在するものの, *gcm2* 遺伝子は発現していなかった。③ゼブラフィッシュの体表塩類細胞で *gcm2* を発現させるのに必要な塩類細胞のエンハンサー領域同定した。④得られた塩類細胞エンハンサー領域を各種四肢動物の相同な領域で比較したところ, 四肢動物のゲノムには保存配列を見出せなかった。これらの結果は, *gcm2* を体表で発現させる分子発生メカニズムが真骨魚類の進化の過程で独自に獲得された可能性を示唆する。真骨魚類の進化過程で独自に生じた一部の体表塩類細胞に特異的な *gcm2* のエンハンサーが塩類細胞の種類を多様化したと考えられる。進化過程における新たなエンハンサーの獲得は新奇の細胞・器官の出現をもたらすと考えられており, 本研究の研究成果はその一例であるのかもしれない。

II. 鉄代謝異常を伴う先天性運動失調マウスの病理学的及び分子生物学的解析

本年度は、次年度に行うパラメトリック連鎖解析の準備として、ICR系の先天性運動失調ヘテロ確定個体とC57BL/6及びC3H/HeJの近交系個体とを交配させ、第2世代、第3世代で運動失調を発症した家系の各個体よりDNA解析用の試料を採取した。また、第1世代を再度近交系マウスと交配させ、同様に運動失調を発症する家系の試料採取を行った。これらの交配によって得られた運動失調マウスの症状を詳細に観察し、ICR系統で見出された運動失調と同じ症状を示すことを確認した。

運動失調、見かけ正常、野生型の腎臓の厚切り切片を作製し、鉄沈着を調べたところ、野生型は老齢でもほとんど鉄沈着を生じていないのに対し、運動失調と見かけ正常は生後50日を過ぎるころより鉄の沈着が始まり、100日目以降は重度の鉄沈着が起こっていた。鉄沈着の程度は運動失調の方が、また雄よりも雌の方が重度であり、100日目以降は加齢による変化はなかった。鉄沈着部位を電子顕微鏡で観察した結果、腎臓では近位尿細管上皮細胞のライゾーム内に鉄が局在していた。また、運動失調、見かけ正常、野生型の肝臓と腎臓における9種の鉄代謝関連遺伝子の発現について調べたところ、運動失調の肝臓でトランスフェリン受容体cの発現が増加し、腎臓ではSteap3-2の発現が低下していた。

運動失調マウスの脊髄神経、後根、脊髄神経節に見られる空胞について、各種神経マーカーを組織化学的に調べたところ、空胞部位はNF-200に陽性であり、Isolectin B4には陰性であった。また、空胞はユビキチン、CGRPにも陽性を示したが、空胞には全体が陽性に染まるものと陽性の中にさらに陰性の空胞が見られるものがあった。しかし、小脳の空胞はユビキチン以外は陰性であった。これらのことから、空胞を生じているのは筋の固有知覚を支配する感覚神経であり、固有知覚の異常によって運動失調を発症している可能性が示唆された。

III. 組織特異的なエピジェネティック記憶の新規解析法

生体マウスの細胞記憶を細胞種特異的かつ網羅的に解析する目的で、転写活性化遺伝子の転写開始点に局在することが知られているH3.3にコンディショナルにタグをノックインできるマウス樹立を目的とした研究を行った。

H3.3のC末に直接loxP配列(34塩基なのでフレームを合わせるための2塩基を追加)とHAタグを

つなぎ、さらにその下流にNeo耐性遺伝子をはさみloxP配列(上記同様)と3xFlagタグを挿入した。この結果Creリコンビナーゼ存在下ではH3.3-HAからH3.3-3xFlagの発現へとスイッチさせることができるかと期待された。このコンストラクトを用いてCMVプロモータをもつ発現ベクターを構築(CMV:H3.3-HAto3xFlag)し、293細胞を用いてCre発現ベクターとの共発現実験を行った。その結果期待通りHAタグから3xFlagへのスイッチがおこりH3.3-HA、H3.3-3xFlagともにクロマチンへの局在が観察された。

次に、心筋および骨格筋にてタグのスイッチがおこるようにするためCre発現ベクターとして、Cre上流に筋特異的クレアチンキナーゼプロモータ(第1エクソン、第1イントロン、第2エクソンの一部を含む約6.5kb)をBAC組換え法によって挿入した。このCre発現ベクターを筋芽細胞株C2C12にCMV:H3.3-HAto3xFlagと共感染させたところ、HAタグから3xFlagへのスイッチがおこりまた発現量はC2C12の分化誘導とともに増強した。

IV. 神経堤と前ブラコード外胚葉の新規培養法の開発

神経堤細胞と感覚神経ブラコードは脊椎動物特異的構造体として知られている。これらは共に神経胚期の神経板と予定外胚葉との間に存在する胚性外胚葉に由来する。私は神経堤と前ブラコード外胚葉(PPE: Pre-Placodal Ectoderm)に共通する前駆体を作製する新規培養法を確立した。この培養法で作製される前駆体は*Dlx5*遺伝子発現を特徴とし、*Dlx5*は*Slug/SOX2/3*を発現する神経堤と、*keratin19/GATA3*を発現する表皮との境界部の指定因子として報告されている。この培養法は、本来ニワトリのHamburger and Hamiltonステージ6-7の神経板を外科的に切り出し、その外植片の培養液にBMP4を添加することで神経堤を作製するものとして開発された。これにさらにFGF2を加えることによって、形態学的な扁平上皮構造を示し、かつ定量PCR法により神経板境界特異的分子マーカーの*Dlx5*発現の約10倍の増加と、PPE特異的分子マーカーの*Six1*と*Eya2*発現の若干の増加が確認された。神経板外植片に由来する細胞は、また頭部ブラコード特異的分子マーカーの*Pitx2*, *Pax6*, *Msx1/2*, *Pax3*, *Brn3a*の発現がRT-PCRおよびWhole-mount *in situ* hybridization法により確認されている。これらの結果はFGF2をFGF8に変更しても同様の作用は観察されず、かつFGF2とFGF8を

同時に添加しても神経堤細胞の産生に違いは観察されなかった。従ってこの上皮様細胞は神経堤とPPEの前駆体であると考えられた。この神経板培養法は未踏領域であるプラコード特異性の研究に有利に働くと思われる。

V. 横隔膜形成機構の解明とその獲得機構の研究

横隔膜は哺乳類が特異的に獲得した胸腔と腹腔を隔てる肉性の膜組織であり、我々の呼吸を支える大事な組織である。この横隔膜の発生機構はまだ詳しくは理解されておらず、その解明は先天性横隔膜ヘルニアの原因解明に役立つと考えられている。我々は横隔膜の筋細胞に着目し、発生期の筋細胞がどのように横隔膜に侵入して行くのかをマウス胚を用いて詳細な解析を行った。横隔膜に侵入する筋芽細胞は10.5日胚の四肢の上方部分から内側に向かって分布する様子が観察され、さらに12.5日胚では原始横隔膜に侵入する様子が観察された。14.5日胚では発生の教科書に書かれている様に横隔膜全域に筋細胞が分布している事が観察された。また筋分化は横隔膜の後方から始まって行く事が筋細胞マーカーの発現より明らかとなった。これらの結果はこれからの横隔膜研究の根幹となる重要な成果であると考えられる。

「点検・評価」

1. 教育について

解剖学講座(組織・発生)の教員は、医学科のコース「基礎医科学Ⅰ」ユニット「細胞から個体へ」の講義および実習、コース「基礎医科学Ⅱ」の各ユニットの講義とユニット「形態系実習」、コース「臨床基礎医科学Ⅰ」のユニット「症候学演習」およびユニット「研究室配属」を担当した。また看護学科の解剖生理学Ⅰ、慈恵看護専門学校の解剖生理学の講義と見学解剖実習を担当した。担当する講義および実習は、4月から2月までの長期に渡り、この間、講義や実習がない月は8月のみである。その中で教育と研究を高いレベルで両立させるのは簡単ではない。士気を高めるための工夫が今後の課題である。

2. 研究について

解剖学(組織・発生)の教員は、それぞれが独自の研究計画を実施しており、毎週開催される研究報告会にて研究の進捗状況を紹介し、研究内容の客観的な評価を受け、これを参考に研究をさらに進めている。研究費の獲得、研究成果の学会報告、論文発表を通じてその成果を評価するところであるが、今年度は学会での発表、論文発表も全体として少ない。

新たな体制で運営を開始して4年が経過したが、次年度以降、早い段階で、各教員からの研究成果が期待される場所である。再度、教育と研究をいかに効率良く両立させるかが今後の課題といえる。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Murata Y¹⁾, Tamura M¹⁾, Aita Y¹⁾, Fujimura K¹⁾, Murakami Y (Ehime University), Okabe M, Okada N¹⁾, Tanaka M¹⁾ (¹Tokyo Institute of Technology). Allometric growth of the trunk leads to the rostral shift of the pelvic fin in teleost fishes. *Dev Biol* 2010; 347(1): 236-45.
- 2) Kuwahara H¹⁾, Horie T¹⁾, Ishikawa S¹⁾, Tsuda C¹⁾, Kawakami S¹⁾, Noda Y¹⁾, Kaneko T¹⁾, Tahara S¹⁾, Tachibana T, Okabe M, Melki J (Biologie Moleculaire et Cellulaire), Takano R¹⁾, Toda T¹⁾, Morikawa D¹⁾, Nojiri H¹⁾, Kurosawa H (Juntendo University), Shirasawa T¹⁾, Shimizu T¹⁾ (¹Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology). Oxidative stress in skeletal muscle causes severe disturbance of exercise activity without muscle atrophy. *Free Radic Biol Med* 2010; 48(9): 1252-62.

II. 総説

- 1) 岡部正隆. 蛍光顕微鏡画像におけるカラーユニバーサルデザイン. *顕微鏡* 2010; 45(3): 184-9.

III. 学会発表

- 1) 重谷安代, 岡部正隆. 新規アプローチによる三叉神経プラコードの誘導機構に関する分子機構の解明. 第88回日本生理学会大会/第116回日本解剖学会総会・全国学術集合同大会. 横浜(誌上開催), 3月.
- 2) 庄野孝範, 三宅 力, 岡部正隆. 真骨魚の塩類細胞にけるgcm2エンハンサーの獲得による進化. 第88回日本生理学会大会/第116回日本解剖学会総会・全国学術集合同大会. 横浜(誌上開催), 3月.
- 3) 辰巳徳史, 岡部正隆. どのように哺乳類は進化の過程で横隔膜を獲得したのか. 第88回日本生理学会大会/第116回日本解剖学会総会・全国学術集合同大会. 横浜(誌上開催), 3月.
- 4) 野田真継, 小林天美, 三宅 力, 岡部正隆. 古代魚ポリプテルス・セガルスにおける骨格と筋肉の発生. 第88回日本生理学会大会/第116回日本解剖学会総会・全国学術集合同大会. 横浜(誌上開催), 3月.
- 5) 嶋田耕育, 立花利公, 佐々木敬, 岡部正隆. 胎生期臍島構造形成における神経堤由来細胞の挙動および分布. 第88回日本生理学会大会/第116回日本解剖学会

- 総会・全国学術集会合同大会. 横浜 (誌上開催), 3月.
- 6) 小林天美, 野田真継, 三宅 力, 岡部正隆. ポリプテルスの Hox 遺伝子の単離と解析. 第88回日本生理学会大会/第116回日本解剖学会総会・全国学術集会合同大会. 横浜 (誌上開催), 3月.
- 7) Shono T, Miyake T, Okabe M. Evolution of ionocytes, rich in proton pump scattered over the skin in zebrafish. 第33回日本分子生物学会年会. 神戸, 12月.
- 8) 嶋田耕育, 立花利公, 佐々木敬, 岡部正隆. 膝島形成過程における神経堤細胞の挙動および分布の観察. 第33回日本分子生物学会年会. 神戸, 12月.
- 9) Okabe M. Transition from aquatic to terrestrial life and evolution of the vertebrate pharynx. ISAB2010. Fukushima, July.
- 10) Kidokoro H¹⁾, Tamura K (Tohoku Univ), Okabe M, Schoenwolf GC¹⁾, Saijoh Y¹⁾ (¹University of Utah). Different cellular behavior between the left and right heart rudiments controls the asymmetric heart looping (心臓の左右非対称形態形成における細胞挙動). 第43回日本発生生物学会年会. 京都, 6月.
- 11) 小出祐一郎¹⁾, 浦野泰照¹⁾, 花岡健二郎¹⁾, 寺井琢也¹⁾, 日下部守昭¹⁾, 大川 清, 橋本尚詞, 長野哲雄¹⁾ (¹東京大学). ローダミンを母核とした新規近赤外蛍光色素の開発と *in vivo* イメージングへの応用. 第23回バイオメディカル分析科学シンポジウム. 松島, 7月.
- 12) Kusakabe M (Univ of Tokyo), Tachibana T, Tanzawa M¹⁾, Wakana Y¹⁾, Kawabe T¹⁾, Zavaleta-Ahane J¹⁾ (¹Tokyo Col Medico-Pharmaco Tech), Fukuda T, Hashimoto H. Novel ataxia mouse had heavy neuropathological changes in the dorsal root ganglion neurons. 第33回日本神経科学大会. 神戸, 9月.
- 13) Koide Y¹⁾, Urano Y¹⁾, Hanaoka K¹⁾, Terai T¹⁾, Kusakabe M¹⁾, Ohkawa K, Hashimoto H, Nagano T¹⁾ (¹Univ of Tokyo). Development of novel NIR fluorescent dyes based on rhodamine and their application for *in vivo* tumor imaging. World Molecular Imaging Congress 2010. Kyoto, Sep.
- 14) 小出裕一郎¹⁾, 浦野泰照¹⁾, 花岡健二郎¹⁾, 寺井琢也¹⁾, 日下部守昭¹⁾, 大川 清, 橋本尚詞, 長野哲雄¹⁾ (¹東京大学). ローダミンを母核とした新規近赤外蛍光色素の開発と *in vivo* イメージングへの応用. 日本分析化学会第59年会. 仙台, 9月.
- 15) Koide Y¹⁾, Urano Y¹⁾, Hanaoka K¹⁾, Terai T¹⁾, Kusakabe M¹⁾, Ohkawa K, Hashimoto H, Nagano T¹⁾ (¹Univ of Tokyo). Development of novel NIR fluorescent dyes based on rhodamine and their application for *in vivo* tumor imaging. EMBO Conference Series Chemical Biology 2010. Heidelberg, Sep.
- 16) Kusakabe M (Univ of Tokyo), Okawa K, Inoue J (Matrix Cell Res Inst), Hashimoto H. Novel *in vivo* imaging of malignant tumor using an infrared fluorescent-labeled anti-tenascin-C antibody. 第69回日本癌学会学術総会. 大阪, 9月.

分子生理学講座

教授：竹森 重 筋生理学・体力医学

講師：山口 眞紀 筋生理学・体力医学

教育・研究概要

I. 軟骨の生理・病理的状态とMRでみる組織水の状态の相関

水の浮力から離れた陸上動物は、重力に抗して姿勢を維持しながら運動するために筋・骨格系を発達させた。これらの運動器のうち骨格筋と軟骨とに着目したとき、いずれの組織も高度にバックされた構造タンパク中に強く電解質液を束縛した組織構築によって十分な強度と可動性という一見矛盾した要求に応えていることがわかる。水を重要な構成要素とするこの組織構築が、運動器の生理機能と病理状態にもたらす意義をMR画像法とその原理である核磁気共鳴測定を組み合わせて調べている。

今年度は診断用MRI装置(SIEMENS, 1.5T MAGNETOM SYMPHONY)による膝関節のMR画像の解析を進めた。MR画像で緩和が速いプロトンを持つ組織水は、組織に強く束縛されている活動度の低い水であることを骨格筋ですでに明らかにしているが、若年者では単に膝関節の関節軟骨が厚いだけでなく、骨に近い関節軟骨深部から関節腔に接する浅部に向けて組織からの束縛がだんだん弱くなるグラデーションがあることがわかった。このことは関節腔側では関節面に加えられた機械的圧迫で軟骨表面の水が束縛から解放されて軟骨間を潤滑し、骨の側では強く束縛された水が機械的な強度を維持することになり、理にかなっていると考えられる。これに対してすでに関節症様の症状を発現している高齢者では膝軟骨が薄くなっていることも加わり水状態のグラデーションは認めがたかった。このような関節での潤滑機能の回復には残された薄い軟骨組織の中に強いグラデーションを形成させる方策を検索することが有効であると考えられた。

II. 自重による筋組織圧迫がMR信号横緩和経過に及ぼす影響

自重による圧迫は組織の体液循環に影響し褥瘡を招来することもある。MR画像撮像時にも検査台で圧迫される体表面近くの筋では圧迫により組織水の状態が修飾されてMR画像による筋活動評価に影響する可能性がある。そこで実験用核磁気共鳴装置(varian, Gemini2000-300BB)を用いて得られた摘

出骨格筋組織水の特徴的指数成分と組織内分画を基に、自重による筋組織圧迫がMR信号の横緩和経過に及ぼす影響を検討した。撮像には診断用MRI装置(SIEMENS, 1.5T MAGNETOM SYMPHONY)を使用し、健康成人11人について深層筋および体表に近い筋の横緩和経過を90度励起パルス後120msまでの12枚のマルチエコーシーケンスから取得した。目的とする筋に関心領域を設定しピクセルごとに横緩和経過を追跡し、著しく経過の異なるピクセルを除外・平均化した後に、摘出骨格筋組織から得られた特徴的指数成分を前提にして指数分解した。すでに報告しているように筋組織内の水は横緩和時間が0.12秒以上の自由水と横緩和時間が0.07秒以下の中間水に分解されたが、自重による圧迫の影響のないと思われる体幹の深層筋(大腰筋・腸骨筋)と圧迫の影響のあると思われる表層筋(殿筋)とを比較したところ、期待に反して水成分比率に有意な違いは見られなかった。しかし、四肢筋であるヒラメ筋においては、自重による圧迫を受ける背臥位で時間とともに自由水の割合が増加した。この結果は静脈環流を阻害しても顕著な変化をしなかったことより、圧迫の効果は単純な細胞外液の増加とは考えにくく、細胞内水の成分変動や、細胞外のコラーゲンネットワークの構築の変形などが関与していると考えられた。

III. 筋原線維懸濁液の比重測定による水活性評価

筋原線維懸濁液にポリエチレングリコールなどの溶質を加えた後に遠心分離すると、筋原線維内部に高比重のポリエチレングリコールが浸透しない場合はする場合に比べて沈殿の比重が小さくなり、逆に上澄みの比重は、大きくなる。このことを利用して、筋原線維内へのポリエチレングリコールなどの溶質の浸透度合いを見積もり、筋フィラメント格子内の水活性を評価した。

ポリエチレングリコール、エチレングリコール、グリセリン、トレハロースについて測定を行ったところ、グリセリンとトレハロースは筋原線維内部にほぼ同じ濃度で浸透したが、ポリエチレングリコールとエチレングリコールは筋原線維内部では外部に比べて半分以下の濃度であったことが示された。また、両親媒性のDMSO存在下ではポリエチレングリコールとエチレングリコールも筋原線維内部に良く浸透することが示された。DMSOはタンパク質周囲の水構造や溶液中の水構造を変化させて水活性を変化させると考えられるため、筋フィラメント格子内の水はタンパク質により大きな活性の変調を受

ける結果、バルクの水活性とは大きく異なっている可能性が示唆された。

IV. 家族性心筋症を惹き起こすトロポニン変異体の構造解析

家族性心筋症を惹き起こすトロポニン変異体の張力増大メカニズムを知るために、変異トロポニンTを導入した心筋細胞のX線回折像を取得し、トロポニン変異がトロポニンより下流のタンパク相互作用に与える影響を探った。

標本には、界面活性剤にて化学的に膜を取り除いた除膜筋線維に変異/野生型トロポニンT溶液を1時間作用させて変異/野生型トロポニンTを導入したものをを用いた。測定は高エネルギー加速器研究機構内フォトンファクトリー-BL15Aにて行った。

得られた回折像を比較したところ、トロポニン反射の周期と強度に違いは認められず、トロポニンのアクチンフィラメント上での配置には違いがないことがわかった。しかし、ミオシン頭部の動きを反映する赤道反射強度変化は、変異型のほうが野生型より大きく、変異型トロポニンTを組み込んだ筋線維ではより多くのミオシンがアクチンとの相互作用に動員されていることがわかった。これらのことから、変異型トロポニンTを組み込んだ筋線維ではトロポニンTの変異の結果、大きな構造変化がトロポニンミオシンに惹き起され、より多くのミオシンがアクチンと相互作用していることが示された。

V. ATP加水分解にともなうミオシン頭部の構造変化

弛緩骨格筋のX線回折像は主にミオシンフィラメントのつくるらせん構造を反映するミオシン層線からなる。この層線は、収縮相互作用の主体となるミオシン頭部の構造情報を含むため、ATP加水分解に伴うこの層線の強度やピーク位置の変化を調べることは、ミオシンがATPの化学エネルギーをどのように力学エネルギーに変換するか（化学力学変換）を知る手がかりとなる。しかし生筋あるいは細胞膜を除いた除膜筋線維（スキンドファイバー）でこれらを調べようと思うと、ATP加水分解と同時にアクチンとの収縮性相互作用が起こってしまうためにミオシン層線はアクチン構造に攪乱されて弱くなる。したがって、ATP加水分解にともなうミオシンによる化学力学変換の素過程をみるためには、細いフィラメントをゲルズリンなどの酵素で除去した「ミオシンフィラメントのみからなる除膜筋線維」が適している。

細いフィラメントをゲルズリンで除いた除膜筋線維のX線回折像を高エネルギー研究所フォトンファクトリー-BL15Aにて取得したところ、ATPのミオシンへの結合・加水分解によりミオシン層線強度は増強し、ミオシン頭部のゆらぎが小さくなるとともにミオシンロッドと一定の角度をもつ構造に変化した。

また、ATPを結合したミオシンにATP加水分解抑制剤（ブタンジオンモノオキシム：BDM）を加えると、ミオシン層線は更に増強し、ミオシンのゆらぎがより顕著に抑えられた。このことから、収縮反応のエネルギー源となる化学力学変換過程では、ミオシンのもつ熱ゆらぎによるブラウン運動をATPのエネルギーによってミオシンの特定構造に変換することで、アクチンとのすべりの動力源とすること、ATP加水分解抑制剤（BDM）は、ミオシンをこの特定構造にロックしてエネルギーを取り出せないようにする作用があることが示唆された。

「点検・評価」

1. 物理化学的測定に基づいた組織内水性状の評価
直接電気活動を観測することが困難な深部筋の骨格筋の活動評価法には一般にMR画像がよく用いられる。しかし、限られた画像からの解析を行う制約から、得られる情報は一般に乏しく、結果の解釈についても一致した見解が得られていない。そこでこれまでに実験用核磁気共鳴装置を用いて我々が蓄積した骨格筋の精細な組織水プロトン緩和過程を前提にすることで、限られた画像から骨格筋の状態についてのより詳しい情報を引き出す手法の開発を推進した。現段階で、活動していない状態の骨格筋からも、自重による圧迫だけで十分に検出可能な変化が組織水に惹き起こされたことが確認できた。静脈環流阻害の程度をコントロールし、より定量的な評価をすることが来年度の課題である。

MR画像や核磁気共鳴装置で観測する水プロトンの振る舞いはメソスコピックな水状態を反映するが、そのミクロスコピックな基盤は水素結合を介した水分子間のネットワークである。その観測のためのラマン分光測定を以前から進めているが、骨格筋を標本とした場合、測定対象を小さくすればするほど観測に伴う組織損傷が大きくなる点が障害になっていた。その点、軟骨組織は骨格筋と同様に束縛水を利用して機械的強度と可動性を実現している一方で、細胞外成分の占める割合が大きく代謝活性が低く安定であることから、骨格筋よりも扱いやすいという利点がある。これをふまえ、次年度は軟骨を対象と

した変形性関節症のような病態や、深部筋活動の評価法の開発という実用を目指した研究とともに、ミクロスコピックな水状態の解明のためのラマン分光測定も推進し、応用的な研究と基礎的な研究とのバランスを意識しながら研究を進展させていく必要がある。

また、組織内水活性測定の別方面からのアプローチとして、Initium社と共同で、ミオシンタンパク質とその周囲の水の相互作用を含めた粘弾性を評価する新規実験系を立ち上げた。本格的な測定は次年度からとなるが、現在までに、ミオシンタンパク質周囲に高粘度の水層ができてきている可能性が示唆された。

2. X線回折法による筋機能タンパクの構造解析
昨年度から継続して行った変異トロポニン導入筋線維の構造解析については、データの取得がほぼ終わり、筋肥大をトリガするとされる心筋張力増大の直接の原因が、アクチンと相互作用するミオシン数の増大であることが明らかになった。しかしトロポニンの変異がアクチンとミオシンの相互作用を増大する際には、トロポニンが直接結合しているトロポミオシンの構造変化も増強されているはずだと考えられるが、そのことの実験的証拠はまだ得られていない。したがって次年度は、トロポミオシンの構造変化を捕らえる実験に着手したい。また、肥大型心筋症を惹き起こす別のトロポニン変異体K247Rについても同様の実験を開始する予定である。

また、除アクチン処理により、アクチンによる攪乱なしにミオシン自体の構造変化を調べるための実験系が確立でき、ATP加水分解による化学力学変換機構の一端をタンパク分子の構造とそのゆらぎ変化により捕らえることができた。次年度はこの系を核磁気共鳴測定にも用いて、同一条件下で水性状の変化を測定することを計画している。両者の結果を照合することで、水性状とタンパク構造変化の相互関係についてこれまでに提案してきた仮説を実証したい。

研究業績

Ⅲ. 学会発表

- 1) Ohno T. Whether ethylene glycol molecules diffuse into the sarcomere lattice or not. 第88回日本生理学会大会/第116回日本解剖学会総会・全国学術集会合同大会. 横浜(誌上開催), 3月. [J Physiol Sci 2011; 61 (Suppl. 1): S190]
- 2) Ohno T. Whether ethylene glycol diffuse into the sarcomere lattice or not. 第87回日本生理学会大会.

- 盛岡, 5月. [J Physiol Sci 2010; 60 (Suppl. 1): S144]
- 3) Watanabe M (Tokyo Metropolitan Univ), Kimura M, Taguchi M, Takemori S, Ishida Y (Bunkyo-Gakuin Univ), Yumoto M, Yagi N (JASRI/SPRING8). ATP depletion induces disturbance of myofibrillar lattice structure in smooth muscle cells. 第88回日本生理学会大会/第116回日本解剖学会総会・全国学術集会合同大会. 横浜(誌上開催), 3月. [J Physiol Sci 2011; 61 (Suppl. 1): S190]
- 4) Takemori S, Kimura M, Nakahara N. Microscopic evaluation of water states in skeletal muscle. 第88回日本生理学会大会/第116回日本解剖学会総会・全国学術集会合同大会. 横浜(誌上開催), 3月. [J Physiol Sci 2011; 61 (Suppl. 1): S190]
- 5) Kimura M, Kawabe M, Takemori S. Evaluation of water state in skeletal muscle with reference to cartilage. 第88回日本生理学会大会/第116回日本解剖学会総会・全国学術集会合同大会. 横浜(誌上開催), 3月. [J Physiol Sci 2011; 61 (Suppl. 1): S190]
- 6) Yamaguchi M, Takemori S, Kimura M, Ohno T, Nakahara N, Yagi N (JASRI/SPRING8). Structural change of thick filaments in the thin-filament-extracted skinned fibers upon removal of ATP and actin binding. 第88回日本生理学会大会/第116回日本解剖学会総会・全国学術集会合同大会. 横浜(誌上開催), 3月. [J Physiol Sci 2011; 61 (Suppl. 1): S190]
- 7) Nakahara N, Kimura M, Takemori S. Effects of glycogen on sarcomeric water states in skinned skeletal muscle. 第88回日本生理学会大会/第116回日本解剖学会総会・全国学術集会合同大会. 横浜(誌上開催), 3月. [J Physiol Sci 2011; 61 (Suppl. 1): S103]
- 8) Yamaguchi M, Kimura M, Takemori S, Ohno T, Akiyama N, Watanabe M (Tokyo Med Univ), Yumoto M, Yagi N (JASRI/SPRING8). Molecular mechanism of cardiomyopathy caused by troponin mutation: an X-ray diffraction study based on the predictions of molecular dynamics. 第87回日本生理学会大会. 盛岡, 5月. [J Physiol Sci 2010; 60 (Suppl. 1): S144]
- 9) Watanabe M (Tokyo Med Univ), Kimura M, Taguchi M, Takemori S, Ishida Y (Bunkyo Gakuin Univ), Yumoto M, Yagi N (JASRI/SPRING8). Analysis of lattice like arrangement in skinned teania cecum by using X-ray diffraction technique. 第87回日本生理学会大会. 盛岡, 5月. [J Physiol Sci 2010; 60 (Suppl. 1): S87]
- 10) Takemori S, Kimura M, Yamaguchi M. Sarcomere-spacing dependent force development and water states in sarcomere in striated muscle. 第87回日本

生理学会大会. 盛岡, 5月. [J Physiol Sci 2010; 60 (Suppl. 1): S87]

- 11) 渡辺 賢 (首都大, 東京医大), 石田行知 (文京学院大), 木村雅子, 田口美香, 竹森 重, 湯本正寿, 山口真紀, 八木直人 (JASRI/SPring8). X線小角散乱による平滑筋・筋フィラメント格子動態解析の試み (第2報). 第52回日本平滑筋学会総会. 仙台, 7月. [日平滑筋会誌 2010; 14(1): J-31]
- 12) 岩瀬 学¹⁾, 巽 申直¹⁾(¹茨城大), 渡邊由陽 (成城大), 竹森 重. 加速度計を用いた剣道技の動作解析. 日本武道学会第43回大会. 東京, 9月. [武道学研究 2010; 43 (別冊): 47]
- 13) 渡邊由陽 (成城大), 竹森 重, 巽 申直 (茨城大), 作道正夫 (大阪体育大), 岡嶋 恒 (北海道教育大). 剣道高段者の打撃中における身体各部位の時系列解析. 日本武道学会第43回大会. 東京, 9月. [武道学研究 2010; 43 (別冊): 45]
- 14) Yamaguchi M, Kimura M, Takemori S, Ohno T, Akiyama N, Watanabe M (Tokyo Metropolitan Univ), Yumoto M, Yagi N (JASRI/SPring8). Molecular mechanism of hypertrophic cardiomyopathy caused by troponin mutation revealed by Molecular dynamics and X-ray diffraction study. 日本生物物理学会第48回年会. 仙台, 9月. [生物物理 2010; 50 (Suppl. 2): S169]
- 15) Takemori S, Ohno T, Kimura M, Kawabe M, Yamaguchi M. Motility emergent from biomolecular interaction. 日本生物物理学会第48回年会. 仙台, 9月. [生物物理 2010; 50 (Suppl. 2): S5]
- 16) 田中陽子¹⁾, 渡邊由陽¹⁾(¹成城大), 竹森 重. バドミントン技能別のバックハンドレシーブ動作の加速度解析. 第65回日本体力医学会大会. 市川, 9月. [体力科学 2010; 59(6): 917]
- 17) 竹森 重, 吉田志帆, 木村雅子. 摘出骨格筋からの核磁気共鳴信号を前提とした生体内骨格筋のMR画像による評価. 第65回日本体力医学会大会. 市川, 9月. [体力科学 2010; 59(6): 608]
- 18) 木村雅子, 川邊万佑子, 竹森 重. 膝関節軟骨の状態をMR画像から評価する: 摘出関節軟骨と逆ミセル内の水の核磁気共鳴測定を参照した解析. 第65回日本体力医学会大会. 市川, 9月. [体力科学 2010; 59(6): 607]
- 19) 竹森 重. (第2部:サイエンスカフェ「身体を知る・身体から学ぶ」)自らの身体が広大な自然への窓口. 第16回いのちの科学フォーラム/日本学術会議公開シンポジウム「心と身体から教育を考える」. 京都, 5月.
- 20) 木村雅子, 竹森 重. MR画像による膝関節軟骨の評価. 第18回日本運動生理学会大会. 鹿児島, 7月. [Adv Exer Sport Physiol 2010; 16(2): 59]

V. その他

- 1) 竹森 重. 特集筋収縮の謎: 名取のスキンドファイバー, 滑り説, 57年モデル, そして現在. Sportsmed 2010; 22(1): 3-17.

細胞生理学講座

教授	栗原 敏	心筋の興奮収縮連関・体力医学
客員教授	大槻 磐男	トロポニンによる心筋の収縮制御
客員教授	小西 真人	Mg ²⁺ の輸送
准教授	福田 紀男	心筋・骨格筋の収縮制御の分子メカニズム
講師	草刈洋一郎	心筋の興奮収縮連関

教育・研究概要

I. 心筋に関する研究

1. 拡張型心筋症マウス左室筋のスターリング効果

これまで、心臓の基本的な特性である Frank-Starling の心臓の法則の分子メカニズムの解明に努めてきた。Frank-Starling の心臓法則は、摘出心筋レベルにおいて活性張力が筋長とともに増大するという「筋長効果」に置き換えて考えることができる。その分子メカニズムに関しては、巨大弾性タンパク質タイチン（別名：コネクチン）が格子間隔（太いフィラメントと細いフィラメントの間隔）を調節していること、細いフィラメントの“on-off”平衡が格子間隔変化時のクロスブリッジ結合を調節していることを明らかにした。本年度は、これまでの研究成果を更に発展させ、トロポニン T に変異 ($\Delta K210$) を持つノックイン (KI) モデルマウスの心筋を用い、筋長効果がどのように変化しているかを詳細に調べることによって、筋長効果に対するトロポニンの関与を明らかにすることを試みた。KI マウス、ワイルドタイプ (WT)、それぞれのマウスの左心室から直径約 100 μ m の筋標本を切り出し、Triton X-100 によりスキンド処理を行った試料を対象として実験に供した。WT 標本では、サルコメア長 (SL) を 1.9 から 2.2 μ m に変化させると、pCa-張力関係の midpoint (pCa50) が約 0.2pCa ユニットの左方にシフトした (Ca²⁺感受性の上昇)。それに対して KI 標本では、いずれの SL においても Ca²⁺感受性が低く、SL の伸展にともなう pCa₅₀ の移動度が約 0.1pCa ユニットの左方であった。我々が報告している方法にしたがって、トロポニンを同一のもの (ウサギ骨格筋由来) で置換すると、Ca²⁺感受性ならびに筋長効果は、WT 標本、KI 標本において同程度となった。ところで、WT 標本と KI 標本ではプロテインキナーゼ A (PKA) に依存した収縮タンパク質 (トロポニン

I など) のリン酸化レベルが異なっており、それによって筋長効果に差がもたらされた可能性がある。PKA によってリン酸化レベルを規格化して実験を行ったが、筋長効果は KI 標本において有意に小さかった。WT 標本と KI 標本では同じアイソフォームのタイチンが発現しており、静止張力レベルはほぼ等しいことから、KI 標本における筋長効果の減弱は細いフィラメントの“on-off”平衡の変化に由来しているものと考えられる。

2. 幼弱心筋細胞におけるサルコメアの自励振動現象 (SPOC) の顕微鏡解析

細胞膜を除去した心筋スキンドファイバーは、中間活性化条件において自発的振動現象 (SPOC) を示すことを報告してきた。SPOC には 2 つのタイプがある。一つは低濃度 (約 10⁻⁶M) の Ca²⁺ 存在下で生じる Ca-SPOC であり、他の一つは ADP と無機リン酸共存下で生じる ADP-SPOC である。我々は、SPOC 中のサルコメアの振動周期が、各種動物の静止時の心拍数と正の相関を示すことを報告した。本研究では、ラットの幼弱心筋細胞の Z 線に GFP を発現させ、蛍光観察することによって SPOC の振動特性を解析した。イオノマイシン (Ca²⁺イオノフォア) 処理した幼弱心筋細胞に Ca-SPOC 溶液 (pCa6.0; 10mM EGTA) を加えると、周期約 3Hz の自励振動が観察された。なお、Ca²⁺濃度も Fluo-4 によって同時に計測し、その振動がないことを確認した。成熟心筋細胞における観察結果と同様に、SPOC 中のサルコメア振動は、ゆっくりとした shortening 相と素早い relengthening 相から成る鋸歯状波であった。さらに、無傷幼弱心筋細胞に電気刺激を加え、波形解析を試みた。刺激頻度が低い場合 (例えば、1Hz)、収縮にともなうサルコメア長変化は SPOC と逆位相であり、素早い shortening 相とゆっくりとした relengthening 相が観察された。ところが、刺激頻度を生理的なレベルに上げると、relengthening 速度の著しい上昇とともに shortening/relengthening の位相が変化し、波形がイオノマイシン処理細胞における SPOC に類似していた。これらの結果は、生理的な拍動条件下では、心筋細胞にはサルコメアの自励振動特性を介して隣接するサルコメアに収縮・弛緩が有効に伝達されている仕組みが備わっていることを示唆している。

3. 小動物心臓における単一サルコメアのリアルタイムイメージング

心筋の収縮・弛緩の分子メカニズムを解明する目的で、これまで多くの研究が摘出した細胞や組織を用いて行われてきた。しかし、*in vitro* と *in vivo*

では実験条件に多くの差異があるため、*in vivo*における心筋サルコメアの動的挙動は未だに明らかにされていない。我々は、*in vivo*心臓において心筋局所のサルコメアの収縮動態を高い時間・空間分解能でライブイメージングできる技術を開発し、生体内の心筋収縮・弛緩の分子メカニズムを解明することを試みた。蛍光ビーズ (ϕ : 約 $1\mu\text{m}$) を麻酔下で開胸したラットの心臓 (左心室) 表面に結合させ、局所心筋の動きをイメージングした。その結果、血圧・心拍数が正常範囲にある時、局所心筋の軌道が直径 $100\text{--}200\mu\text{m}$ の楕円を描くことが分かった。次に、 α -actinin-GFP 発現組み換えアデノウイルスをラットに投与し、30fps のカメラ速度で単一サルコメアの動きを共焦点顕微鏡を用いて観察した。心臓を摘出し、BDM (2, 3-butanedione monoxime) を加えたタイロード液で灌流すると、静止時のサルコメア長が約 $2.00\mu\text{m}$ であることが見出された。この値は、他のグループが異なる実験系を使って報告している値 [X線回折 (Yagi et al., 2004), 2光子励起顕微鏡 (Bub et al., 2010)] と矛盾しない。また我々は、拍動中のマウス摘出心臓の単一 SL の測定に成功し、収縮、弛緩時に、それぞれ約 1.7 と約 $2.2\mu\text{m}$ であることを見出した。

4. 心筋線維化が興奮収縮連関に及ぼす影響に関する研究

病態心筋では心筋の線維化が心臓の電氣的興奮や収縮に大きな影響を及ぼすことが知られており、心筋の線維化は病態診断のバイオマーカーとしての可能性も示唆されている。しかし、心筋線維化が興奮収縮連関に対してどのような影響を及ぼすのかについては、未だ明らかにされていない。当研究室はこれまで細胞内 Ca^{2+} を中心とした興奮収縮連関について研究してきた。そこで、線維化心筋では興奮収縮連関がどのように変化しているのか、その分子メカニズムの解明を試みた。

これまでの研究で、肥大心筋乳頭筋を用いた組織染色と細胞内 Ca^{2+} 動態について検討したところ、線維化の進展が Ca^{2+} トランジェントのピークを延長させ、収縮張力を減弱することが明らかになった。この結果は、線維化によって有効な張力発生メカニズムが損なわれていることを示唆している。線維化が細胞内 Ca^{2+} を中心とした興奮収縮連関の破綻を招来していることが考えられる。

5. 循環器内科との共同研究

1) ラット心室筋の L 型 Ca^{2+} チャネルの調節機序に関する研究

本年度は、ラット心室筋 L 型 Ca^{2+} チャネルに対

するエンドセリン-1 の効果とそのメカニズムについて検討した。ET_A 受容体を介して効果が発現していること、また細胞内情報伝達系として蛋白キナーゼ C と Ca^{2+} /カルモデュリンキナーゼ II が関与していることを明らかにした。

2) マウス心室筋の筋小胞体からの Ca^{2+} リークに関する研究

マウス心室筋の筋小胞体 Ca^{2+} 放出チャネル (RyR) からの Ca^{2+} リークは交感神経 β 受容体刺激で増大し、その効果には、蛋白キナーゼ A を介する RyR のリン酸化が関与することに加えて、RyR の修飾蛋白質である FKBP12.6 の結合は関与しないことを明らかにした。

3) トロポニン T 遺伝子変異マウス心筋に関する研究

トロポニン T 遺伝子変異を導入した拡張型心筋症モデルマウス (DCM マウス) を用い、レニン-アンジオテンシン (RA) 系の関与について検討した。アンジオテンシントイプ 1 受容体拮抗薬 (ARB) は、予後および心機能改善効果があることを明らかにした。また、ARB の効果には Ca^{2+} 取り込みポンプ調節蛋白 (フォスフォランバン) や RyR のリン酸化は直接関与していないことが明らかとなった。

「点検・評価」

1. 教育

細胞生理学講座が担当している教育は、医学部の医学総論演習、基礎医学Ⅱ、症候学演習、EBMⅠ、機能系実習 (生理学実習)、研究室配属、看護学科の解剖生理学Ⅲの講義、看護専門学校 (慈恵看護専門学校) の解剖生理学講義などである。また、英文論文抄読演習も担当している。

生理学実習は宇宙航空医学研究室の須藤正道准教授、豊島裕子講師と、臨床検査医学講座の鈴木政登教授らの協力を得て行われている。また、大学院生がティーチングアシスタントとして協力している。

看護学専攻修士課程の講義にも協力している。

2. 研究

研究は福田准教授を中心に、筋長効果の分子メカニズム、自励振動現象のメカニズム、拡張型心筋症モデルマウス心筋の特性、骨格筋の萎縮の分子メカニズムなどについて行われている。これらの研究は順調に進み、海外英文誌に論文が発表されつつある。また、草刈講師が米国から帰国し、心筋の病態生理学の研究を小児科と共同で行っている。病態生理学的な研究は、今後、どこに焦点を当てて進めるかが問題となる。トロポニン変異心筋に関する循環器内

科の本郷准教授らとの共同研究は、歩みは遅いが新たな知見を得ており、一層掘り下げて研究する必要がある。臨床との共同研究の推進は教室の目標でもある。毎週、金曜日の午前中に宇宙航空医学研究室、臨床医学講座と一緒に教室を開き、研究の進捗状況を発表することにしており大学院の単位として認定している。

生理学、特に植物機能に関する生理学は臨床医学の基礎であるので、改善・充実に努めている。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Terui T, Shimamoto Y, Yamane M, Kobirumaki F, Ohtsuki I, Ishiwata S, Kurihara S, Fukuda N. Regulatory mechanism of length-dependent activation in skinned porcine ventricular muscle: role of thin filament cooperative activation in the Frank-Starling relation. *J Gen Physiol* 2010; 136(4): 469-82.
 - 2) Song X¹⁾, Kusakari Y, Xiao CY¹⁾, Kinsella SD¹⁾, Rosenberg MA¹⁾, Scherrer-Crosbie M¹⁾, Hara K (Kobe University), Rosenzweig A¹⁾, Matsui T¹⁾ (¹Harvard Medical School). mTOR attenuates the inflammatory response in cardiomyocytes and prevents cardiac dysfunction in pathological hypertrophy. *Am J Physiol* 2010; 299(6): C1256-66.
 - 3) Irving T¹⁾, Wu Y²⁾, Bekyarova T¹⁾, Farman GP¹⁾ (¹Illinois Institute of Technology), Fukuda N, Granzier H²⁾ (²University of Arizona). Thick filament strain and inter-filament spacing in passive muscle: effect of titin-based passive tension. *Biophys J* 2011; 100(6): 1499-508.
- ### II. 総説
- 1) Fukuda N, Terui T, Ishiwata S, Kurihara S. Titin-based regulations of diastolic and systolic functions of mammalian cardiac muscle. *J Mol Cell Cardiol* 2010; 48(5): 876-81.
 - 2) Komukai K, O-Uchi J, Morimoto S, Kawai M, Hongo K, Yoshimura M, Kurihara S. Role of Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase II in the regulation of the cardiac L-type Ca²⁺ current during endothelin-1 stimulation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2010; 298(6): H1902-7.
 - 3) 水野 樹¹⁾, 森田茂穂¹⁾ (¹帝京大学), 大辻幹哉 (東京大学大学院), 花岡一雄 (JR東京総合病院), 栗原 敏. ハーフロジスティック関数適合を用いた心臓および心筋の収縮・弛緩機能の評価. *麻酔* 2010; 59(4): 422-31.

III. 学会発表

- 1) Morimoto S, O-Uchi J, Kusakari Y, Komukai K, Kawai M, Hongo K, Kurihara S. Cardiac remodeling and survival were improved by angiotensin receptor blocker in mouse of dilated cardiomyopathy. 第88回日本生理学会大会. 横浜 (誌上開催), 3月. [*J Physiol Sci* 2011; 61 (Suppl. 1): S204]
- 2) Hongo K, Morimoto S, Kusakari Y, Komukai K, Kawai M, Yoshimura M, Kurihara S. Role of direct renin inhibition on myocardial fibrosis of dilated cardiomyopathy in mice. 第88回日本生理学会大会. 横浜 (誌上開催), 3月. [*J Physiol Sci* 2011; 61 (Suppl. 1): S203]
- 3) Inoue T, Kusakari Y, Hongo K, Morimoto S (Kyushu University), Ohtsuki I, Kurihara S, Fukuda N. Depressed length-dependent activation in skinned left ventricular muscles from a mouse of dilated cardiomyopathy. 第88回日本生理学会大会. 横浜 (誌上開催), 3月. [*J Physiol Sci* 2011; 61 (Suppl. 1): S193]
- 4) O-Uchi J, Kusakari Y, Fujiwara E¹⁾, Morimoto S, Kawai M, Hongo K, Komukai K, Coeli L¹⁾ (¹University of Rochester), Kurihara S. Tyrosine kinase activated by α 1-adrenergic stimulation inhibits cardiac contractility by directly phosphorylating β 1-adrenoceptor. 第88回日本生理学会大会. 横浜 (誌上開催), 3月. [*J Physiol Sci* 2011; 61 (Suppl. 1): S108]
- 5) Terui T, Kobirumaki F, Shimozaawa T (Tokyo University), Ishiwata S (Waseda University), Kurihara S, Fukuda N. Single sarcomere imaging in the living heart. 第88回日本生理学会大会. 横浜 (誌上開催), 3月. [*J Physiol Sci* 2011; 61 (Suppl. 1): S191]
- 6) Shintani S¹⁾, Yamane M¹⁾, Oyama K¹⁾, Kurihara S, Ishiwata S^{1, 2)} (¹Waseda University, ²Waseda Bioscience Research Institute in Singapore), Fukuda N. Microscopic analyses of sarcomeric oscillations during electrical stimulation and SPOC in rat neonatal cardiomyocytes. 第88回日本生理学会大会. 横浜 (誌上開催), 3月. [*J Physiol Sci* 2011; 61 (Suppl. 1): S191]
- 7) Udaka J, Kurihara S, Fukuda N. Enhanced depressant effect of inorganic phosphate or hydrogen ion on active force production in single fibers of soleus muscle after long-term disuse in rats. 第88回日本生理学会大会. 横浜 (誌上開催), 3月. [*J Physiol Sci* 2011; 61 (Suppl. 1): S189]
- 8) 栗原 敏. 体力医学研究の倫理と法. 第65回日本体力医学会大会. 市川, 9月.
- 9) 栗原 敏. 脚気の予防を巡って. 第51回日本人間ドック学会学術大会. 旭川, 8月. [*人間ドック* 2010; 25(2): 160]

- 10) Kobirumaki F, Kobayashi T¹⁾, Shimozawa T¹⁾, Gonda K (Tohoku University), Higuchi H¹⁾(¹University of Tokyo). Real-time imaging of MT dynamics *in vivo* using a MT plus-end binding protein: EB1 as a probe for the position of MT ends. 第 87 回日本生理学会大会. 盛岡, 5 月. [J Physiol Sci 2010; 60 (Suppl. 1) : S207]
- 11) Kusakari Y, Urashima T, Kurihara S. Ca²⁺ handling impairment in pressure-overload right ventricular hypertrophy. 第 87 回日本生理学会大会. 盛岡, 5 月. [J Physiol Sci 2010; 60 (Suppl. 1) : S94]
- 12) Fukuda N, Serizawa T¹⁾, Shintani S, Terui T, Shimozawa T (Tokyo University), Ishiwata S¹⁾(¹Waseda University), Kurihara S. Sarcomere imaging in cardiomyocytes with quantum dots (Qdots) : physiological significance of SPOC in cardiac beat. 第 87 回日本生理学会大会. 盛岡, 5 月. [J Physiol Sci 2010; 60 (Suppl. 1) : S41]
- 13) Hongo K, Morimoto S, O-Uchi J, Kusakari Y, Date T, Komukai K, Kawai M, Ohnuki Y¹⁾, Saeki Y¹⁾(¹Tsurumi University School of Dental Medicine), Urashima T, Motimoto S (Kyushu University), Yoshimura M, Kurihara S. Role of rennin-angiotensin system in heart failure due to decreased Ca²⁺ sensitivity of the myofilament. XXth World Congress of the International Society for Heart Research. Kyoto, May. [J Mol Cell Cardiol 2010; 48(5) : S109]
- 14) Kusakari Y, Urashima T, Kurihara S. Measurement of Ca²⁺ handling in right ventricular hypertrophy induced by pressure-overload. XXth World Congress of the International Society for Heart Research. Kyoto, May. [J Mol Cell Cardiol 2010; 48(5) : S109-10]
- 15) Morimoto S, O-Uchi J, Kawai M, Kusakari Y, Komukai K, Hongo K, Kurihara S. Protein kinase A-dependent phosphorylation of ryanodine receptors is important for the increase in Ca²⁺ leak from sarcoplasmic reticulum in mouse heart. XXth World Congress of the International Society for Heart Research. Kyoto, May. [J Mol Cell Cardiol 2010; 48(5) : S109]
- 16) Tanaka E (Yokohama National University), Kurihara S. Na⁺, Mg²⁺, and adenine nucleotides modulate the Ca²⁺-, caffeine-, and rapid cooling-induced Ca²⁺ release from sarcoplasmic reticulum in skinned ferret cardiac muscles. XXth World Congress of the International Society for Heart Research. Kyoto, May. [J Mol Cell Cardiol 2010; 48(5) : S118]
- 17) Kusakari Y, Urashima T, Kurihara S. Ca²⁺ handling impairment in papillary muscle with interstitial fibrosis. 第 88 回日本生理学会大会. 横浜 (誌上開催), 3 月. [J Physiol Sci 2011; 61 (Suppl. 1) : S200]
- 18) Kusakari Y, Urashima T, Kurihara S. Changes in Ca²⁺ handling and contraction in pressure overload-induced right ventricular hypertrophy. International Academy of Cardiovascular Sciences Japan Section Meeting. Tokyo, July. [Exp Clin Cardiol 2010; 15(2) : 22]

V. その他

- 1) 福田紀男. 心筋収縮系の運動特性: 自励振動現象 (SPOC) と心拍. 日本生物物理学会 (<http://www.biophys.jp/index.php>). 2010.

生 化 学 講 座

教授：大川 清 がんの生化学，病態医化学
准教授：高田 耕司 分子細胞生物学，病態生化学
准教授：朝倉 正 がんの生化学，病態医化学

教育・研究概要

I. がんの生化学

1. 厚生労働科学研究の一環として癌表面転移・浸潤マーカー抗原 CD147 の生物学，治療学的研究がなされた。CD147 (EMMPRIN) は早期転移・浸潤の癌表面マーカー糖蛋白質で本学産婦人科 山田恭輔，生化学 大川 清，病理学現仙台社会保険病院 城 謙輔により樹立されたマウス単クローン抗体 (MAb12C3) 産生 hybridoma 認識抗原であり (Am J Clin Phathol, 1995; 103; 288-94)，CD147 は癌微小環境の構築に寄与する糖タンパク質である。その機能はマトリックスメタロプロテアーゼ (MMP) の活性化や血管新生因子の誘導，モノカルボン酸トランスポーター (MCT) の細胞膜への輸送など多岐に及ぶ機能を示すことを報告している。我々は CD147 を癌標的分子とし，CD147 高親和性物質標識超音波造影剤 (マイクロ・ナノバブル以下バブルと略) を CD147 発現腫瘍に集積させ，臨床で汎用の超音波診断法で高悪性度微小癌を超早期に画像化診断し，同時に抗癌剤等包含標識バブルを微小癌に集積，収束超音波利用で治療する技術の動物実験モデルを作製中である。本研究でのマイクロ・ナノバブルの生体内動態は NEDO 研究で開発した蛍光イメージングでモニターしている。

このプロジェクトと同時に進められた研究から CD147 分子は 2 つのイムノグロブリンドメインを有する 1 回膜貫通型の糖蛋白質で多くの細胞に少量発現するものの，癌細胞表面に特に高発現していることが判明，これを利用した超音波イメージングのみならず癌細胞膜表面高発現 CD147 分子を標的とした癌化学療法の有効性を検討し，CD147 イムノリポソーム封入 GSH-DXR が強い標的抗腫瘍効果を示すことが判明した。今年度は血管内皮への取り込みが低く血液滞留時間を長くすることができる高分子ミセルを利用した。GSH-DXR を内封したミセルは，ヒト類表皮癌細胞 A431，ヒト子宮内膜癌細胞 Ishikawa そしてヒト卵巣癌細胞 A2780 に対して非常に強い抗腫瘍効果を示した。そこでより効率の良い標的療法のために高分子ミセルへの抗 CD147

抗体 (aCD147ab) 標識薬剤の調整中である。また抗癌性物質として注目されている 3-ブロモビルビン酸 (3-BrPA) が嫌氣的代謝の亢進した癌細胞に対してのみ選択的殺細胞効果を発揮する機構の解析から 3-BrPA が CD147-MCT1 モノカルボン酸トランスポーター複合体を介して殺細胞効果を発揮することが判明し，3-BrPA の殺細胞効果は低酸素環境下で増強が観察され，CD147 と MCT1 のタンパク質発現量は上昇していた。一般的に低酸素環境下の癌細胞は抗癌剤に耐性であるが，3-BrPA はそのような癌細胞に対しても有効である可能性がある。MCT1 細胞膜発現への効果から CD147 の分子シャペロンとしての機能をみるため共免疫沈降法を用いて CD147 と相互作用するタンパク質の検索を行った。その結果，既に知られている MMP1, MCT1, MCT4, PDLIM7 の他に，新規なものとして MMP3, 炭酸脱水素酵素 (CA9 と CA12) が同定された。CD147 を介するモノカルボン酸トランスポーター (MCT1, 4) の発現誘導の研究は，上皮性卵巣腫瘍で本邦では欧米に比較し高発頻度で化療抵抗性の卵巣明細胞癌 (CCC) の性格解析を進めた。MCT1, 4 は低酸素癌微小環境で培養した CCC 培養株 HAC2 で高発現し，HIF 下流遺伝子発現として証明された。この低酸素下では他の卵巣癌細胞株に比較し，グリコーゲン蓄積が著しく亢進し，その原因はグリコーゲン合成系の機能亢進によることが生化学的に証明された。化療効果に対するこれらの影響を検討中である。

2. プロテアソーム阻害剤 PS341 (ボルテゾミブ) は抗癌剤としての効果が期待されているがペプチド性プロテアソーム阻害剤の多くはこれら薬剤にたいし耐性細胞を容易に誘導する。我々はプロテアソーム阻害剤の一つのエポキシミシン (EXM) 耐性株 5 株を作成し，MMP 分子群を介する浸潤能などの性格・プロテアソーム活性と耐性獲得の機序，克服について本細胞株の一つ，Ishikawa 株のプロテアソーム阻害剤耐性細胞の侵潤能を中心に生化学的に解析している。EXM 耐性細胞 (Ish/EXM) は，EMT の Key 分子の E-Cadherin (Gene symbol: CDH1) の発現が完全に消失した。CDH1 の転写抑制因子分子群 Snail/2, Twist, ZEB1/2, E12/E47 のうち，Ish/EXM では ZEB1 の高発現が確認され，ZEB1 は感受性親細胞に対しても EXM 処理により速やかに発現亢進し，CDH1 発現を抑制することが判明した。

II. 生体内ユビキチン化蛋白質の生物学的研究

神経変性疾患、脳虚血・再還流や重金属中毒などの細胞ストレス負荷後、あるいは一部の悪性腫瘍病変でのユビキチン化蛋白質蓄積は病態への多彩な修飾が考えられる。そこで、すでに確立した生体内ユビキチン化蛋白質の精製・同定法からヒト近位尿管由来培養細胞 HK-2 に対する半致死性のカドミウム (Cd) 曝露は、難溶性ユビキチン化タンパク質の増加とりわけ転写因子 STAT6 の難溶化 (正常分子の減少) をもたらすことが判明している。そこで Cd 投与量に対応した腎皮質病変を呈する Cd 腎障害モデルマウスを作成し、腎組織中のタンパク質を分析したところ、投与量に対応した難溶性ユビキチン化タンパク質の増加と転写因子 STAT6 の性状変化が見出された。これらは培養細胞での知見を裏付けるものであり、固体レベルにおいても『細胞内タンパク質の構造的損傷』が腎細胞毒性の発現に関与すると考えられる。

III. その他

厚生労働科研・政策創薬総合研究事業ではラジアルフローバイオリアクターを用いた血漿蛋白・ウイルス粒子の産生系の確立を研究した。本プロジェクトのアルブミン、フィブリノーゲンなどの血漿蛋白製剤をヒト細胞で大量に生産する技術の開発は、ウイルス感染の回避、医療費軽減のために急務である。また C 型肝炎や E 型肝炎ウイルスなどのウイルス粒子高産生細胞系はワクチン開発にとって有用性が高い。本研究での我々の分担は、高分化型ヒト肝臓由来細胞株 FLC-4 (米国特許#5,804,441 保有)、FLC7-CS (完全無血清培地馴化株) をラジアルフロー型バイオリアクター (RFB) 等の高密度大量細胞培養装置で培養することにより、ヒトアルブミン (HSA)、フィブリノーゲン (FG) などの血漿蛋白の大量産生法とその精製法を開発することである。従来 HAS、FG は原料が献血者血漿由来のため惹起する未知の感染物質等の混入の危険性がない製剤開発が必要である。今年度は FG 産生に焦点をしぼり、その産生をみると FLC7-CS の従来の平板細胞が 2 $\mu\text{g}/\text{ml}/4\text{days}$ と 3 次元培養条件にもまして最高の産生量を示した。

「点検・評価」

本年度は従来の projects に加え厚生科研政策創薬総合研究事業での 3 次元ラジアルフローバイオリアクターを利用したヒトアルブミン、フィブリノーゲンの安全大量産生法の開発をスタートさせアルブ

ミン、フィブリノーゲンの高産生系の確保ができた。また本年度も昨年度につづき多剤耐性をクリアーできる臨床利用可能な薬剤の性質を確立するための作用機序の検討が重点的に行われ、臨床応用の可能性が充分手応えとして得られた。また、臨床利用が始まったプロテアソーム阻害剤に対する耐性細胞をいち早く樹立し、その細胞性格の解析から治療上の注意を喚起する研究を続けてきた。一方、ユビキチン化蛋白質の解析も新しいコンセプトのもと開始され成果が出てきた。転移の初期マーカー CD147 から始まった癌細胞と微小環境適応性獲得の研究は卵巣明細胞癌の治療抵抗性の解析、組織発生まで遡り研究の広がりをみせた。また今後臨床応用を視野に入れたバイオリアクターを用いた腫瘍モデルによる *in vitro* 研究を基に新しい診断法・補助診断への可能性など従来、創薬の立場からも臨床応用へ導く過程でギャップが大きく問題視されている分野へつなげて行く予定であり、今年度はこの方面の研究が多く、研究者によって進められた。しかし昨年度と比較しほとんど進展のない研究もあり、次年度の一層の努力が必要と思われる。教育面では、主に、2 年生そして 3 年生の一部に係わっている。従来の生化学講義 (分子から生命へ) の 1/3 で少人数演習形式を実施して 5 年程が過ぎ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来たと考えている。生化学・分子生物学両講座の密接な連帯のもと新しい教育手法の試み、実習を含め多くの時間をこれに傾注した。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Iwase T, Uehara Y, Shinji H, Tajima A, Seo H, Takada K, Agata T, Mizunoe Y. *Staphylococcus epidermidis* Esp inhibits *Staphylococcus aureus* biofilm formation and nasal colonization. *Nature* 2010; 465 (7296): 346-9.
- 2) Saito R, Ishii Y, Ito R, Nagatsuma K, Tanaka K, Saito M, Maehashi H, Nomoto H, Ohkawa K, Mano H, Aizawa M, Hano H, Yanaga K, Matsuura T. Transplantation of liver organoids in the omentum and kidney. *Artif Organs* 2011; 35(1): 80-3.
- 3) Suzuki N, Yachiguchi K, Hayakawa K, Omori K, Takada K, Tabata JM, Kitamura K, Endo M, Wada S, Srivastav AK, Chowdhury VS, Oshima Y, Hattori A. Effects of inorganic mercury on osteoclasts and osteoblasts of the goldfish scales *in vitro*. *Journal of the Faculty of Agriculture Kyushu University* 2011;

Ⅲ. 学会発表

- 1) 高田耕司, 福田隆浩, 青木勝彦, 加藤尚志, 大川 清. カドミウムの継続投与によるマウス腎臓のタンパク質の性状変化. 第 83 回日本生化学会大会. 神戸, 12 月.
- 2) 和田あづみ, 金井孝夫, 大川 清, 都築政起. *Phodopus campbelli* 由来近交系に発見された胃癌発症例. 第 108 回関西実験動物研究会. 京都, 12 月.
- 3) 青木勝彦, 飯田泰志, 山田恭輔, 高田耕司, 朝倉 正, 大川 清. 解糖系阻害剤 3-プロモビルビン酸の取り込みにおける MCT1-EMMPRIN 複合体の役割. 第 83 回日本生化学会大会. 神戸, 12 月.
- 4) 日下部守昭, 大川 清, 井上 循, 橋本尚詞. 近赤外蛍光標識抗テネイシン C 抗体を用いた腫瘍の生体イメージング. 第 69 回日本癌学会学術総会. 大阪, 9 月.
- 5) 朝倉 正, 飯田泰志, 青木勝彦, 大川 清. Epoxomicin 耐性細胞における E-cadherin 発現消失はヒストンアセチル化による ZEB1 発現調節を介している. 第 69 回日本癌学会学術総会. 大阪, 9 月.
- 6) 古市達哉, 大川 清, 池川志郎. 糖ヌクレオチド輸送体 SLC35D1 の機能不全は, マウスとヒトにおいて重度の骨格形成異常を引き起こす. 第 127 回成医会総会. 東京, 10 月.
- 7) 和田あづみ, 大川 清, 都築政起. *Phodopus campbelli* の黒色被毛突然変異体における attractin 遺伝子塩基配列. 日本遺伝学会第 82 回大会. 札幌, 9 月.
- 8) 古市達哉, 榊屋啓志, 村上智彦, 鈴木智広, 今泉和則, 大川 清, 若菜茂晴, 池川志郎. ENU ミュータジェネシスによる新規 II 型コラーゲン遺伝子 (Col2a1) 変異マウスの同定. 第 150 回日本獣医学会学術集会. 帯広, 9 月.
- 9) Koide Y, Urano Y, Hanaoka K, Terai T, Ohkawa K, Hashimoto H, Nagano T. Development of novel NIR fluorescent dyes based on rhodamine and their application for *in vivo* tumor imaging. World Molecular Imaging Congress 2010. Kyoto, Sept.
- 10) 小出裕一郎, 浦野泰照, 花岡健二郎, 寺井琢也, 日下部守昭, 大川 清, 橋本尚詞, 長野哲雄. ローダミンを母核とした新規近赤外蛍光色素の開発と *in vivo* イメージングへの応用. 第 23 回バイオメディカル分析科学シンポジウム. 松島, 7 月.
- 11) 江田 誉, 青木勝彦, 吉松俊紀, 吉松俊一, 大川 清, 丸毛啓史. Bortezomib はプロテアソーム活性非依存的に FGF-2 の骨芽細胞分化抑制効果を阻害し骨分化を促す. 第 28 回日本骨代謝学会学術集会. 東京, 7 月.
- 12) 和田あづみ, 大川 清, 都築政起. *Phodopus campbelli* から育成された新規近交系の遺伝学的基礎特性. 第 57 回日本実験動物学会総会. 京都, 5 月.

分子生物学講座

教授: 松藤 千弥 生化学・分子生物学
 講師: 小黒 明広 分子生物学
 講師: 村井 法之 生化学・分子生物学

教育・研究概要

ポリアミン (プトレッシン, スペルミジン, スペルミン) は, あらゆる細胞に含まれる生理活性アミンである。細胞内ポリアミンは主に核酸と結合して存在し, 複製や遺伝子発現に必須の役割を果たすとともに, アポトーシス, オートファジー, イオンチャネルの制御にも関与する。ポリアミンは, アミノ酸を材料とする生合成と細胞外からの取り込みによって供給されるが, その両方がアンチザイム (AZ) と呼ばれるタンパク質によって負に調節される。AZ の発現には翻訳フレームシフトという特異な機構が必要であり, その効率率は細胞内ポリアミン濃度に応じて増大する。すなわち, AZ の翻訳フレームシフトは, 細胞内ポリアミンのフィードバック調節におけるポリアミンセンサーとして機能する。AZ は広く真核生物に保存され, 哺乳動物には AZ1-3 の 3 種類が存在する。さらに AZ にはアンチザイムインヒビター (Azin) という結合タンパク質が存在し, 細胞内ポリアミンを正に調節している。われわれは, これらポリアミン調節タンパク質の機能を解明し, 複雑な調節系の存在意義を明らかにするとともに, それらを利用した研究および診断ツールの開発をめざしている。

I. ポリアミン過剰摂取に対する AZ1 の防御作用

ポリアミンは正常な細胞機能に必須であり, 年齢とともにその細胞内含量が低下することから, 老化を防ぐ健康食品としての応用が試みられている。一方, ポリアミンの過剰状態は生体にとって有害であることが知られている。われわれは, これまでにノックアウトマウスを用いて, AZ1 欠損によるポリアミンの過剰が個体発生や造血系の分化の障害を引き起こすことを明らかにしてきた。今回は, AZ1 がマウス成体においてポリアミン過剰摂取に対する安全装置としての役割を果たしているかを調べる目的で飼育実験を行った。AZ1 欠損マウスおよび野生型マウスに高ポリアミン含有食 (通常食の 25 倍量) を 1 年間摂食させ, 個体, 組織の変化を解析した。その結果, 両群間の体重や寿命などに差はみられなかったが, AZ1 欠損マウスにのみ肝腫瘍の発生を

認めた。このことは、AZ1がポリアミンの過剰摂取に際してがん化を抑える役割を担っている可能性を示唆する。

II. AZ2によるc-Mycの分解機構とその意義

AZは、ポリアミン合成の律速酵素であるオルニチン脱炭酸酵素(ODC)に結合し、プロテアソームによるODCタンパク質の分解を引き起こす。また、AZ1はODC以外の種々のタンパク質に結合し、分解を引き起こすことが報告されている。われわれは、AZ1とAZ2の機能分担を明らかにするため、AZ2に特異的に結合するタンパク質を検索し、昨年度までにAZ2がc-Mycに結合しその分解を促進することを見出した。今年度はその分子機構と生物学的意義について解析を行った。細胞が増殖抑制シグナルを受けるとc-Mycがユビキチン依存的にプロテアソームで分解されることが知られている。その際にはc-Mycの58番目のスレオニン残基と62番目のセリン残基のリン酸化が信号となり、さらにFBW7というユビキチンリガーゼが関与する。そこで、ユビキチン依存的分解に必要なリン酸化部位をアラニンに置換したc-Myc(T58A/S62A)を作製し、AZ2またはFBW7と共発現させ、タンパク質合成阻害剤のシクロヘキシミド存在下で分解速度を測定した。c-Myc(T58A/S62A)はFBW7存在下ではほとんど分解促進を受けなかったが、AZ2存在下では明らかに分解が促進されたことから、この機構がユビキチン非依存的であることが示唆された。また、従来報告されているc-Myc分解のうち、紫外線照射時の分解にはユビキチン非依存的機構が関与している。そこで、紫外線照射時のc-Myc分解におけるAZ2の関与を調べたところ、培養細胞への紫外線照射によって加速したc-Mycの分解が、RNA干渉を用いたAZ2のノックダウンによって抑制された。このことから、AZ2は紫外線照射のような特定のストレスによるc-Mycの分解促進を仲介している可能性が考えられた。

III. フレームシフトを利用した細胞内ポリアミンの蛍光モニタリング

がん細胞ではポリアミンが高値となることが知られている。この性質を利用したがん細胞の検出を目的として、細胞内ポリアミンのセンサーであるAZの発現機構と、蛍光タンパク質による細胞可視化技術を融合する技術開発をめざした。AZ1 mRNAのフレームシフト配列を、シアン蛍光タンパク質(ECFP)と赤色蛍光を発するKeima-Redの遺伝子

の間に連結し、フレームシフトが起こらないときにはECFPのみが、ポリアミン濃度が上昇してフレームシフトが起こるとECFP-Keima-Red融合タンパク質が発現するようにデザインしたプラスミドを構築した。このプラスミドを導入した細胞では、Keima-Red/ECFP蛍光強度比が細胞内ポリアミン濃度の指標となることが期待される。さらに、異なるポリアミン濃度感受性を期待し、フレームシフト配列を1つだけ有するコンストラクトと、タンデムに連結したコンストラクトを用意した。これらのプラスミドを導入した培養細胞に、ブトレッシンまたはODCの阻害剤 α -ジフルオロメチルオルニチンを添加し、Keima-Red/ECFP蛍光強度比の変化を計測した。その結果、プラスミド導入細胞は蛍光顕微鏡下においてECFPとKeima-Red両者に由来する蛍光が観察されたが、ポリアミンの変化に伴うKeima-Red/ECFP蛍光強度比の変化は明らかでなかった。今後フレームシフト配列部分を改良し、モニタリング系を確立する予定である。

IV. アンチザイムインヒビター1の発現解析

アンチザイムインヒビター1(Azin1)は、ODCのホモログであり、AZを阻害することにより、ポリアミンを正に調節する制御タンパク質である。Azin1は増殖刺激やがん化に伴って変動し、ポリアミンにより翻訳調節や分解調節を受けるが、転写調節については不明であった。そこで遺伝子トラップ法により作製したAzin1変異マウスと野生型マウスにおいて、選択的スプライシングによるAzin1転写産物を同定し、それらの発現動態を解析した。Azin1変異マウスのホモ接合体は、組織中のODCの活性ならびにブトレッシンの濃度が低下し、肝臓の形態異常が惹起されて部分的致死となる。しかし、ノーザンブロット解析においてホモ接合体にもAzin1 mRNAが検出され、またマウス胎仔由来繊維芽細胞を用いたウエスタンブロットにおいてもホモ接合体に野生型の20~30%のAzin1タンパク質発現を認めたことより、Azin1の転写産物には遺伝子トラップに用いた挿入配列をスキップするようなタイプが存在する可能性が示唆された。そこでオリゴキャッピング法によりAzin1遺伝子の転写開始点(TSS)を同定するとともに、マウスmRNA TSSデータベースをもとにデザインしたプライマーを用いて、逆転写酵素(RT)-PCRによりAzin1転写産物を調べた。その結果、Azin1変異マウスでは、エクソン1上の通常のTSSから開始した低レベルの全長の転写産物と、エクソン2を欠く高レベルの

転写物が検出された。また、野生型では低頻度でしか使用されないエクソン3を含む転写物の発現が、変異マウスでは著しく増加しており、かつその発現量は組織特異性を示した。以上に加えて、選択的スプライシングによって生じた多種の転写産物が、野生型と変異マウスの両方で見出された。これらの中には、ポリアミンによる翻訳制御、あるいはAZとの結合に必要なドメインを欠損した転写物が含まれていた。以上の結果は、*Azin1* 遺伝子の複雑な発現制御を示している。

V. スペルミン結合アプタマーによるがん診断系の開発

われわれは、ポリアミンに対するRNAアプタマーを利用し、がんのバイオマーカーとして有用なポリアミン検出系の開発をめざしており、昨年度までにスペルミン結合アプタマーを取得しその結合様式を解析した。本年度は、スペルミン結合アプタマーの認識特異性を調べるため、スペルミンとは構造の異なるアミン類との結合をSELEX法により比較解析した。その結果、スペルミン結合アプタマーは、両端に一級アミンを持ち、アミン間の炭素数が3個または4個の直鎖状テトラアミン類に強く結合することが明らかとなった。またスペルミン結合アプタマーを用いたスペルミン親和性カラムや、蛍光物質ラベルしたスペルミン結合アプタマーを作製し、溶液中のポリアミンの定量および可視化を試みた。その結果、 $10\ \mu\text{M}$ ~ $3\ \text{mM}$ の範囲においてスペルミンを半定量的に検出することができ、さらに紫外光下でスペルミンを可視化することができた。

「点検・評価」

1. 教育

主に2年生前期の基礎医科学I「分子から生命へ(講義、演習、実習)」を生化学講座、DNA医学研究所および生化学研究施設と共同で担当した。演習・実習および講義との間の連携をとり、学生の興味を引き出し、思考を促すことに注意を払った。また実習と演習ではディスカッションを活性化し、その機会をなるべく多くするように努めた。実習では昨年度から口頭試験を導入して効果をあげたが、マウスのチロシナーゼ遺伝子変異を題材とした実習が長期となったため、新たな題材の導入を準備している。その他、所属教員は医学総論I演習、基礎医科学II、臨床基礎医学I(栄養科学、行動科学、症候学演習)、医学英語文献抄読、研究室配属、選択実習の各カリキュラムを担当した。また大学院教育に

においても共通カリキュラムの講義を担当した。

2. 研究

これまでの業績が複数の競争的研究費の獲得につながり、それに伴って新たな研究もスタートした。これらの研究を進展させ、タイムリーな業績発表につなげたい。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Murai N, Murakami Y, Matsufuji S. Protocols for studying antizyme expression and function. *Methods Mol Biol* 2011; 720: 237-67.

III. 学会発表

- 1) Matsufuji S. Analyses of antizyme 2-interacting proteins. 2010 International Polyamine Conference: Progress in Medicine and Life Sciences. Gotemba, June.
- 2) Murai N, Murakami Y, Matsufuji S. Antizyme 2 accelerates c-Myc degradation in the cells. 2010 International Polyamine Conference: Progress in Medicine and Life Sciences. Gotemba, June.
- 3) Ohkido M, Matsufuji S. Differentiation of multipotent progenitors into common myeloid progenitors is impaired in the liver of antizyme-1 knockout embryo. 2010 International Polyamine Conference: Progress in Medicine and Life Sciences. Gotemba, June.
- 4) Horiya S, Murai N, Matsufuji S. Enhancement of translational frameshifting by hnRNP A1-like protein. 2010 International Polyamine Conference: Progress in Medicine and Life Sciences. Gotemba, June.
- 5) Oguro A, Matsufuji S. Selection and characterization of RNA aptamers against spermine to develop the new sensing probe of polyamine. 2010 International Polyamine Conference: Progress in Medicine and Life Sciences. Gotemba, June.
- 6) 堀谷 学, 村井法之, 松藤千弥. hnRNP A1様タンパク質特異的なアンチザイム翻訳フレームシフト促進効果の解析. 第12回日本RNA学会年会. 東京, 7月.
- 7) Chang J (UCLA), 村井法之, 松藤千弥. 翻訳フレームシフト機構を利用した細胞内ポリアミンセンサーの開発. 東京慈恵会医科大学学外共同研究「ポリアミンと核酸の共進化」第9回合同シンポジウム. 東京, 9月.
- 8) 小黒明広, 松藤千弥. RNAアプタマーを利用した新規がん診断系の開発. 第127回成医会総会. 東京, 10月.
- 9) Oguro A, Matsufuji S. Isolation and evaluation of

anti-spermine aptamer. The 37th International Symposium on Nucleic Acids Chemistry. Yokohama, Nov.

- 10) Ohkido M, Matsufuji S. Defect of antizyme 1 affects activated hematopoiesis elicited by acute anemia in adult mice. 2nd International Conference on the Role of Polyamines and their Analogs in Cancer and other Diseases. Rome, Dec.
- 11) 小黒明広, 松藤千弥. RNA アプタマーを用いたスベルミン検出系の開発. BMB2010 (第33回日本分子生物学会年会・第83回日本生化学会大会合同大会). 神戸, 12月.
- 12) 村井法之, 村上安子, 松藤千弥. Antizyme 2 accelerates c-Myc degradation in the cells. BMB2010 (第33回日本分子生物学会年会・第83回日本生化学会大会合同大会). 神戸, 12月.
- 13) 小黒明広, 松藤千弥. RNA アプタマーを用いたポリアミン検出系の開発. 日本ポリアミン学会第2回年会. 宇都宮, 1月.
- 14) 大城戸真喜子, 松藤千弥. アンチザイム1ノックアウトマウスにおける骨髓造血細胞の解析. 日本ポリアミン学会第2回年会. 宇都宮, 1月.
- 15) 村上安子, 大城戸真喜子, 滝澤浩子, 村井法之, 松藤千弥. ノックアウトマウスを用いたアンチザイムインヒビター1 (AIn1) の発現解析. 日本ポリアミン学会第2回年会. 宇都宮, 1月.
- 16) 村井法之, 村上安子, 松藤千弥. アンチザイム2は細胞内でc-Mycの分解を促進する. 日本ポリアミン学会第2回年会. 宇都宮, 1月.
- 17) 松藤千弥. 細胞内ポリアミン濃度の変動と維持. 日本ポリアミン学会第2回年会. 宇都宮, 1月.

IV. 著 書

- 1) Ivanov IP (Univ. Col. Cork), Matsufuji S. Part II: Frameshifting - Redirection of linear readout 13. Autoregulatory frameshifting in antizyme gene expression governs polyamine levels from yeast to mammals. In: Atkins JF, Gesteland RF eds. Recoding: Expansion of Decoding Rules Enriches Gene Expression (Nucleic Acids and Molecular Biology: 24). New York: Springer, 2010. p.281-300.

薬 理 学 講 座

- | | |
|------------|-----------------------|
| 教 授: 粕山 俊彦 | 中枢シナプスの生理学および薬理学 |
| 教 授: 木村 直史 | 呼吸・循環調節の生理学・薬理学, 医学教育 |
| 講 師: 大野 裕治 | 内分泌薬理学 |
| 講 師: 西 晴久 | 内分泌薬理学, アレルギー学 |
| 講 師: 石川 太郎 | 中枢神経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 (粕山俊彦)

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, 線条体は運動制御を司る中枢として, パーキンソン病等大脳基底核関連疾患と関連している。これらの中脳部位の興奮性および抑制性シナプス伝達機構および修飾機構につき, ニューロン同定の新たな手法を導入しつつ, 電気生理学的解析および形態学的解析を行ない, 伝達物質遊離制御における特定のドーパミン受容体と特定のカルシウムチャネルの選択的共役, およびその生後発達変化を明らかにした。また, 細胞内リン酸化酵素系の異常によって大脳基底核機能, シナプス伝達の異常が生じることを明らかにした。今後は大脳基底核, 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を解明すべく, 研究を進めている。

大脳基底核シナプスおよび神経回路の再生機構の詳細は不明である。実験的に脳虚血状態を起こしたラットおよびパーキンソン病モデルラットを用いて, 傷害された線条体神経細胞, シナプス再生経過および再生機構を明らかにする目的で, 形態学および電気生理学的解析を行なった。本プロジェクトによる基礎的データが, 脳梗塞等の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. 水生脊椎動物の神経性呼吸調節に関する研究 (木村直史)

完全水棲のピパ科のカエルは比較呼吸生理学的に興味深い特徴を有しており, 他の無尾目両生類と異なり, 口腔呼吸サイクルを発現せず, 口腔内に空気

を吸入する前に肺から呼吸を排出し、哺乳類の横隔膜との相同性が推測されている固有の筋群（第3脊髄神経の枝の支配を受ける）を有する。ピバ科カエルが口腔呼吸サイクルを欠く仕組みを調べるために、*Xenopus laevis* の摘出脳幹脊髄標本から呼吸性運動性活動を導出した。間歇的な肺換気運動に相当するバースト群は、*Xenopus* の第 V, IX, X 脳神経および舌下神経に発現した。一方、口腔呼吸サイクル様の規則的な活動は、第 V および第 X 脳神経に発現したが、舌下神経と第 3 脊髄脳神経には見られなかった。以上の結果から、*Xenopus* は口腔呼吸サイクルを形成する能力を脳幹内に保持しているが、呼吸性運動性出力の一部にこれを欠くと考えられた。

III. 分泌型タンパク質の設計（大野裕治）

マウス IL-31 を HEK 細胞に発現させると、ほぼ 100% が細胞外に分泌された。そこでこの性質を利用し、緑色蛍光タンパク質 (EGFP) と融合タンパク質にしても分泌されることを確認した。さらに IL-31 の分泌シグナルを検討したところ、シグナルペプチドと最初の糖鎖結合部位までの 28 アミノ酸が重要であった。核移行シグナルを持つ p53 や膜タンパク質であるアクアポリンなどのタンパク質もこの 28 個のアミノ酸を N-末に結合させることにより、細胞外に分泌された。

IV. ヒト株化肥満細胞を用いたヒスタミン放出機構に関する研究（西 晴久）

I 型アレルギー機構に作用すると考えられる細胞外プリン、およびその受容体であるプリン受容体の機能を調べるため、ヒト肥満細胞由来株化細胞の LAD2 を入手して細胞培養システムを立ち上げ、以下の処置および実験を行った。

- ・独自の抗体及び抗原を用いた高親和性 I 型 IgE 受容体 (FcεRI) 刺激方法の確立
- ・プリン受容体 mRNA 発現の解析
- ・FcεRI への刺激に対する細胞外プリンの作用の薬理的解析：
 - 脱顆粒 (ヒスタミン・βヘキソサミニダーゼ) 測定
 - 細胞内 Ca イオン濃度測定
- ・shRNA 用プラスミドを設計・構築しての RNA 干渉実験：
 - 細胞内タンパクをノック・ダウンした LAD2 における細胞外プリンの作用解析

V. 小脳苔状線維の高頻度発火について（石川太郎）

顔面領域からの体性感覚信号は橋小脳路および三叉神経小脳路を介して小脳へ送られる。これらの投射線維は苔状線維を形成して小脳皮質の顆粒細胞層に投射している。これまでの研究において、ラットのヒゲおよび口唇部皮膚への体性感覚刺激により、苔状線維に瞬間最大頻度 700Hz を超える非常に高頻度のバースト発火が惹起されることが知られていた。しかし、このような高頻度発火が上述の 2 つの投射経路のどちらにより小脳に到達しているかは分かっていなかった。そこで我々は急性脳スライス標本において顕微鏡観察下に同定された橋核および三叉神経核の投射ニューロンの発火特性を調べる実験を行った。その結果、橋核ニューロンは脱分極刺激に対して、上述のような 700Hz を超える高頻度発火を示さなかった。一方で、三叉神経核においては少なくとも一部の投射細胞が 700Hz 以上の最大瞬間発火頻度を示した。このことにより、非常に高頻度の活動電位発火は橋核ではなく三叉神経核に由来することが示唆された。

VI. 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）

ケトン食療法は高脂肪、低炭水化物食により血中ケトン体を増加させ、擬似絶食状態を引き起こす食事療法であり、近年、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。ケトン食療法は、(1) 血中ケトン体増加を引き起こす。しかし、ケトン体自身は神経活動に直接影響を及ぼさない、(2) 低血糖を引き起こし、その程度はケトン食療法の抗けいれん作用と相関する、(3) 脳内 ATP の増加を引き起こすことが報告されている。ケトン食療法における抗けいれん作用の機序を解明するために、ラット急性海馬スライス標本において、CA3 錐体細胞より全細胞パッチクランプ記録を行った。海馬 CA3 錐体細胞において細胞内 ATP 濃度が十分もしくは高濃度存在する時は、細胞外グルコース濃度低下により pannexin-1 チャネルが開口し ATP が細胞外に放出され、アデノシンに加水分解された後アデノシン A₁ 受容体を活性化し、CA3 錐体細胞に過分極を引き起こすことが示された。この細胞外グルコース濃度低下により引き起こされる海馬 CA3 錐体細胞のオートクリン調節はケトン食療法における抗けいれん作用の機序の一つと考えられた。

Ⅶ. 小脳傍片葉領域における視覚応答について (志 牟田美佐)

我々のこれまでの研究により、小脳の傍片葉領域には視覚系の信号が入力しており、顆粒細胞の約80%が視覚刺激に応答することが知られていたが、この領域におけるプルキンエ細胞の応答は詳しく調べられていなかった。そこで我々は麻酔下ラットのプルキンエ細胞から記録を行った。その結果、視覚刺激によりプルキンエ細胞の「単純スパイク」の発火頻度に変化が起こることが示された。現在、これらのプルキンエ細胞の「複雑スパイク」がどのような視覚刺激により誘発されるかを検討中である。

「点検・評価」

1. 教育

教職員は全員、講義・薬理学実習および症候学演習に参加している。初山は教学委員、基礎医科学Ⅱコースのユニット生体と薬物、機能系実習および臨床基礎医学Ⅰコースのユニット病態と薬物のユニット責任者、基礎医科学Ⅱ総合試験委員をつとめた。木村は教学委員、試験委員会委員長、カリキュラム委員会副委員長、医師国家試験対策実行委員、コース医学総論ⅠおよびⅡのコース責任者等をつとめた。大野は症候学演習運営委員、西は医学卒業総括試験委員、基礎医科学Ⅱ総合試験委員等をそれぞれつとめた。石川は基礎医科学Ⅱ口頭試験委員をつとめ、川村は基礎医科学Ⅱ口頭試験委員および症候学演習運営委員をつとめた。薬理学実習については、長年の積み重ねにより *in vivo*, *in vitro* 共に充実した実習となっているが、実習を担当する教員の育成が今後の課題となっている。

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～Ⅶの各研究が、各々独立した小グループによって行なわれている。

研究に関係した委員会関係では、初山は動物実験委員、木村は東京慈恵会医科大学雑誌編集委員長、JMJ 編集委員をつとめた。大野は遺伝子組換え実験安全対策委員および遺伝子組換え実験安全対策委員会の安全主任者をつとめた。

研究業績

Ⅰ. 原著論文

1) Momiyama T. Developmental increase in D1-like dopamine receptor-mediated inhibition of glutamatergic transmission through P/Q-type channel regulation in the basal forebrain of rats. *Eur J Neurosci* 2010; 32(4): 579-90.

2) Sasaki J¹, Kofuji S¹, Itoh R¹, Momiyama T, Takayama K², Murakami H¹, Chida S¹, Tsuya Y¹, Takasuga S¹, Eguchi S¹, Asanuma K¹, Horie Y¹, Miura K¹, Davies EM³, Mitchell C³ (³Monash Univ.), Yamazaki M², Hirai H² (²Gunma Univ.), Takenawa T (Kobe Univ.), Suzuki A (Kyushu Univ.), Sasaki T¹ (¹Akita Univ.). The PtdIns(3, 4) P(2) phosphatase INPP4A is a suppressor of excitotoxic neuronal death. *Nature* 2010; 465(5): 497-501.

3) Yoshikawa G¹, Momiyama T, Oya S¹, Takai K¹, Tanaka J¹, Higashiyama S (Ehime Univ.), Saito N¹, Kirino T (Res. Inst. Internat. Med. Center of Japan), Kawahara N¹ (¹Univ. of Tokyo). Induction of striatal neurogenesis and generation of region-specific functional mature neurons after ischemia by growth factors. *Laboratory investigation. J Neurosurg* 2010; 113(4): 835-50.

Ⅱ. 総説

1) 初山俊彦. 【シナプスをめぐるシグナリング】 チャネル カルシウムチャネルの多様性 カルシウムチャネルサブユニットの多様な機能. *生体の科学* 2010; 61(5): 414-5.

2) Masino SA¹, Kawamura M, Jr., Ruskin DN¹ (¹Trinity Coll.), Gawryluk J², Chen X², Geiger JD² (²Univ. North Dakota). Purines and the anti-epileptic actions of Ketogenic diets. *Open Neurosci J* 2010; 4: 58-63.

Ⅲ. 学会発表

1) Momiyama T, Sato A¹, Katsuki M¹, Sasaoka T¹ (¹Natl. Inst. Basic Biol.). Motor activity and GABAergic synaptic transmission of dopamine receptor knock-out mice. 7th Forum of European Neuroscience (FENS). Amsterdam, June.

2) 初山俊彦. カーボンナノチューブ電極を用いたドーパミン性ニューロン細胞体からのドーパミン遊離検出. *Neuro 2010* (第33回日本神経科学大会・第53回日本神経科学学会大会・第20回日本神経回路学会大会). 神戸, 9月. [*Neurosci Res* 2010; 68 (Suppl. 1): e116]

3) 川村将仁, Ruskin DN¹, Masino SA¹ (¹Trinity Coll.). 海馬 CA3 錐体細胞における Pannexin-1 チャネルを介した ATP 放出機構. *Neuro 2010* (第33回日本神経科学大会・第53回日本神経科学学会大会・第20回日本神経回路学会大会). 神戸, 9月.

4) 西 晴久. ヒト副腎皮質株化細胞 NCI-H295R のコルチコイド産生における細胞外 Ca²⁺ の重要性. 第123回日本薬理学会関東部会. 下野, 10月. [*日薬理誌*

2011 ; 137(1) : 16P]

- 5) Kawamura M Jr., Ruskin DN¹⁾, Masino SA¹⁾(¹Trinity Coll.). The basic mechanism of a ketogenic diet: A purinergic autocrine regulation of CA3 pyramidal neurons. Neuroscience 2010 (SfN's 40th Annual Meeting). San Diego, Nov.
- 6) 初山俊彦. ラットドーパミン性ニューロン細胞体からのドーパミン遊離と活動電位との同時記録. 第88回日本生理学会大会/第116回日本解剖学会総会・全国学術集合同大会. 横浜(誌上開催), 3月. [J Physiol Sci 2011; 61 (Suppl. 1) : S167]
- 7) 初山俊彦. ラット中脳単一ドーパミン性ニューロン細胞体からのドーパミン遊離検出. 第84回日本薬理学会年会. 横浜(誌上開催), 3月. [J Pharmacol Sci 2011; 115 (Suppl. 1) : 116]
- 8) 西 晴久. ヒト副腎皮質由来 H295R 細胞のコルチコイド産生における細胞内 Ca²⁺ 上昇持続の重要性. 第84回日本薬理学会年会. 横浜(誌上開催), 3月. [J Pharmacol Sci 2011; 115 (Suppl. 1) : 223]
- 9) 川村将仁, Ruskin DN¹⁾, Masino SA¹⁾(¹Trinity Coll.). てんかん療法 ketogenic diet における アデノシン A₁ 受容体の関与. 第84回日本薬理学会年会. 横浜(誌上開催), 3月.

IV. 著 書

- 1) 初山俊彦訳. 第II編: 神経細胞と筋細胞の生理学 7. 神経伝達物質と神経修飾物質. 岡田泰伸監訳. ギャノン生理学. 原書23版. 東京: 丸善, 2011. p.153-75.

病 理 学 講 座

教 授: 羽野 寛	人体病理学: 特に肺・肝の臓器病理学
教 授: 福永 眞治 (病院病理部出向中)	人体病理学: 診断病理, 軟部腫瘍, 産婦人科領域
教 授: 酒田 昭彦 (病院病理部出向中)	人体病理学: 特に肝とリンパ網内系の病理
准教授: 鈴木 正章	人体病理学: 特に泌尿生殖器・乳癌の病理
准教授: 池上 雅博 (病院病理部出向中)	人体病理学: 特に消化管の病理
准教授: 千葉 諭	人体病理学: 特に肝・骨髄・循環・膝・胎生形態学の病理
准教授: 鷹橋 浩幸	人体病理学: 特に泌尿生殖器, 分子病理学, 診断病理学
講 師: 野村 浩一 (病院病理部出向中)	人体病理学: 特に婦人科の病理
講 師: 金網友木子 (病院病理部出向中)	人体病理学: 特に腎組織病理
講 師: 原田 徹 (病院病理部出向中)	人体病理学: 特に肺腫瘍, 臓器基本構築

教育・研究概要

I. 肝臓に関する研究

1. アルコール性脂肪肝と非アルコール性の脂肪肝・脂肪性肝炎を対象に, 初期および後期段階の脂質酸化ストレス状況について検討した。その結果, 初期酸化ストレスは特に脂肪滴周囲で微細顆粒状に, 後期酸化ストレスは肝細胞内と貧食マクロファージ内で微細から粗大顆粒状に発現していた。いずれの病型とも酸化ストレス下にあったが, 脂肪肝から脂肪性肝炎への進展には後期脂質酸化ストレスが関与している可能性が示唆された。

2. 閉塞性黄疸における増生細胆管の起源に関する免疫組織学的研究を続行した。今までにCK7, hepatocyte の免疫染色の結果から, 増生細胆管は肝細胞に由来し, 肝細胞の direct transdifferentiation によると結論した。今回は肝細胞のCK7および肝細胞抗原の共発現に関して, 蛍光2重染色にて再確認した。また, 胆汁 drainage により胆汁鬱帯を軽減した症例では, CK7 発現の肝細胞は著しく減少し, 細胆管の増生は停止し, 増生細胆管は一方で減少, 一方で残存するものは既存の小葉間胆管上

皮に類似してくる。胆汁導出システムの再構築、すなわち自己組織化の動向と考えられたが、立体再構成によるさらなる追究が必要であり、今後の課題である。

3. 非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH) の線維化過程について研究を続行した。初期変化では、小葉中心性に線維化が始まり、次の過程で隣接する小葉間で、同様の線維化が繋がり、既存の末梢門脈域を囲むように線維化が進展していく。その後、さらに線維化の進展した NASH 症例において、組織連続切片を作製し、立体再構成により線維化の進展を追求した。現時点では初期の末梢門脈域を囲む線維化が線維化進展例で顕著となることを確認している。表現を変えれば、門脈域の変化は少なく温存される傾向すなわち小葉構造は保たれたままに、中心静脈を含む線維化が帯状をなして、隣接する同様変化と連続していくという変化である。この stage になり動脈系にも変化が現れ、門脈域に由来する動脈が、線維化域や静脈周囲に顕著に発達していることが、新事実として特筆される。

4. これまでの解析結果から、肝細胞癌の発生と転移過程に関連する候補領域の一つが 8q22-23.2 であることを明らかにした。今回は主に当該候補領域から候補遺伝子の選出を行った。しかし、DLC1, MTUS1 など代表的な既知の遺伝子を含む 10 数個の候補遺伝子を解析したところ、いずれも有意な遺伝子変異が認められなかった。そのため、遺伝子機能に関連する mRNA 発現の定量解析とそのタンパク質の発現変動を検討することが今後の課題となっている。

II. 腎臓に関する研究

1. Oxford 国際分類と日本分類を構成する病理パラメータに関する追試研究：IgA 腎症 Oxford 研究の手法を用いて我が国のコホートにおいて後方視的に追試した。その結果、日本のコホートは、Oxford 交際分類には適応できず、その原因は追跡機関、対象年齢、初期の eGFR と蛋白尿の制限の違いによる。国際組織分類が標準となるためには日本のコホートにも適応できる分類が望まれた。

2. Oxford 国際分類と日本分類の病理診断者での再現性に関する研究：15 施設 90 症例の IgA 腎症を用いて、4 人の観察者が Oxford 基準にそってスコア化し、級内相関係数 (intraclass correlation coefficient: ICC) を用いて多者間の再現性を評価した。組織学的重症度分類 (活動性と慢性) と Oxford 分類についての再現性は良好であった。

3. 嚢胞状腎癌では、腫瘍全体が嚢胞状であるものから、一部が嚢胞状であるものまで、スペクトラムがある。嚢胞状の部が 50% 以上である場合、転移例はなく、予後は極めて良好である。

4. 腎組織の経年変化：腎に著変がない 45 剖検例 (0~96 歳) の正常右腎組織標本で計測を行い、次の結果を得た。① 1 cm² 当り糸球体密度は胎児で 4,000 個を超える例もあったが減少し、20 歳以降 20~10 となる。② 糸球体平均直径は、新生児 60 μm, 乳児 100 μm, 20 歳約 130 μm, 60~70 歳で 160 μm 位と漸増。③ 皮質に占める糸球体面積の割合は新生児・乳幼児で 0.6% に達する例もあるが、10 歳位までに 0.2~0.3% に減少。④ 皮質の 1 mm² 当り尿細管数は新生児期で 2,000 位で以後漸減、10 歳以降 1,000 前後。⑤ 糸球体毛細血管係蹄数は 1 mm 当り生後 60~70 個で、その後 70 個前後に漸増。

III. 消化管に関する研究

内視鏡的食道癌切除術の適応を拡大させ、かつ内視鏡的切除後の無駄な食道切除を削減させる目的で食道表在癌におけるリンパ節転移の危険因子について検索した。外科的に切除された食道表在癌 203 病変を用いて、リンパ節転移群と非転移群とに分け、病理組織学的な各種危険因子について多変量解析を行った。本検索においては、特に脈管侵襲を特殊染色により正確に同定したことが、その特色である。リンパ管については D2-40、静脈については CD31, CD34, EVG 染色を用いた。多変量解析の結果、リンパ節転移と最も関係の深かった因子は、特殊染色を用いて評価した脈管侵襲であり、その陰性的中率は、94.6% であった。

IV. 呼吸器に関する研究

中心性肺気腫の morphogenesis を知るために、Masson 染色、弾性線維染色を施した厚切り標本を用いて観察を行った。気腫形成につながる肺胞壁の破壊像を段階的に捉えることができた。初期段階では、肺胞壁の大小の丸い欠損 (fenestra) で最初は独立して見られるがやがて融合して大きな欠損部位を形成する。やがてこの変化は近傍の同様変化を示す肺胞が一緒になって、領域的に太い弾性線維を含む梁状の構造だけが残ることになる。一方細気管支に付着して肺胞壁にも同様の変化が起こり、細気管支は徐々に肺胞による支えを失うに至る。このように弾性線維や膠原線維 (張腺系) によって支えられた肺の構造はその崩壊にとって相俟って、気流による力学的影響を受け、嚢胞化していくものと考えら

れた。

V. 泌尿生殖器に関する研究

病理学病期がpT1に相当する膀胱癌には微小浸潤から粘膜下層に広範に浸潤するものまで、非常に幅が広い。pT1症例を浸潤程度により、a, b, cに亜分類し、無病・無増悪・疾患特異的生存期間の解析を行った。pT1c（癌巣の50%以上が浸潤癌のもの）の無増悪生存期間はpT1a（顕微鏡的浸潤癌）よりも有意に短かった。このことより、pT1亜分類は膀胱癌の予後推定に有用であろう、との結論に至った。

VI. 代謝・内分泌に関する研究

Fabry病の剖検報告を行った。Gb3抗体を用いて、光顕上の沈着部位と免疫陽性部位との異同について検討し、抗体の有効性について考察をした結果、従来糖脂質の沈着部位とされていた心筋・糸球体上皮・尿細管上皮細胞への有用性は得られたが、内分泌臓器（下垂体・副腎・膵臓）にも陽性所見がみられ、この確定には電顕検索が必要となったが本症例は死後時間が長く、パラフィン戻しの電顕検索は不十分であり、今後の検討課題となった。

VII. 神経に関する研究

肺に転移した中枢神経発症の良性髄膜腫（Grade I）を経験した。過去の良性髄膜腫の転移報告例を参照し、今回の症例と比較検討した。今回の症例は臨床経過、腫瘍形態より肺原発性髄膜腫でなく、転移性髄膜腫であると結論付けた。

VIII. 乳腺に関する研究

良悪境界病変を約191例集め、電算化した。病理医により、良性（過形成）～悪性（非浸潤性乳管癌）まで診断にばらつきがある。アクチン、p63、CD10の免疫染色で検討した。管内の増生部位にまで陽性所見がある（二相性が明瞭である）場合、乳頭腫であり、良性である。ところが、管の周囲のみの陽性所見がある（筋上皮がある）場合、良悪の判定にばらつきが出る。充実性の増生を過形成と考えると良性過形成になり、二相性がない腫瘍性増生と考えると、非浸潤性乳管癌となる。

〔点検・評価〕

スタッフおよび基本的業務：業務は教育、研究、診断業務である。講座は主として教育、病院病理部は主として病理診断業務を担っているが、この基本

的役割分担は本年も変わらない。平成22年4月時点でのスタッフの体制は、病理学講座は、教授1人、准教授1人、講師2人、助教2人、本院病理部は准教授1人、講師2人、助教3人のスタッフでスタートした。分院病理部の陣容は青戸病院病院病理部は准教授1人、第三病院病理部は准教授1人、柏病院病理部は講師1人、助教1人である。途中本院病院病理部の助手一人が退職している。

昨年度からの病理医不足が解決されないままの状況だが、診断業務に関しては青戸、第三病院の病院病理部においては、引き続き外部から臨時に病理医の応援を得て、業務を遂行した。

教育：基本的に昨年度と変わらない。座講については、3年生コース臨床基礎医学I、4年生コース臨床医学を中心に病理学関連科目の講義が行われた。前者では主に病因病態、炎症、代謝、ヒトの時間生物学、腫瘍などのユニットにおいて病理学関連の講義を受け持った。臨床医学Iは臓器別疾患となるが、多くのユニットに参加して、疾患の病理学的側面について講義し、病理に課せられた責務を果たした。なお4年生の講義は本年度より70分に短縮され、それに相応しい教え方が要求された。それに伴う措置として教科書を指定した。演習、実習関係では大きなものとして、3年ユニット病理学総論実習、4年ユニット病理学各論実習がある。総論実習については週1回、4月～7月、各論実習については週1回、5月にスタートし11月に終了した。実習形式に関しては従来の形式を踏襲、本年も学生をグループ分けして指導する方式を採った。3年前から導入したスケッチの評価方法を本年度も実施したが、教員の負担は大きい。その他、3年症候学演習、研究室配属、選択実習にも参加した。選択実習は昨年と同様に3フェーズまで学生を取ることにし、技術者の協力を得て薄切、染色、電顕などの実習も取り入れた。概ね好評であった。CPCについては、研修医を対象とするCPCに3年生から6年生まで参加し、順調に行なわれたが、学生にとっては理解が難しいという意見が多い。対策が必要であろう。

病理診断業務および病理解剖：病院病理部では、1年間約16,500件の手術・生検検体、約17,200件の細胞診が処理され、診断された。各分院においても同様に多くの検体の処理と診断が行われた。協力と努力により大過なく業務を進めてきたことは評価されてよい。病理解剖の数は100体を下回って大分経つが、やはり回復の傾向は見られない。臨床には剖検から学ぶという実証的態度が求められるし、我々も臨床の納得いく剖検報告を、少なくとも3カ

月以内に出せるように努力する必要がある。

研究：病理学講座・病院病理部は、本学の伝統である人体病理を中心に、診断病理、臓器病理学などの研究活動を行なってきた。「本年度も診断業務や教育などの日常業務に時間がとられるという厳しい環境であったが、それぞれ研究上の解決すべき問題を明確にして地道に取り組むより方法がない」と昨年度の点検・評価では書いたが、今年度もこれと大差のない状況である。研究は、自分の体と頭を使って行う一つの創造的行為であるから、一定の時間を確保されなければ成し遂げられないのは言うまでもない。ここしばらく続いている研究の低迷から脱出するには、講座・病院病理部間の出来るだけ思い切ったローテーション体制を実現させるなどの対策が必要であろう。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Yoshimura N, Goda K, Tajiri H, Ikegami M, Nakayoshi T, Kaise M. Endoscopic features of nonampullary duodenal tumors with narrow-band imaging. *Hepatogastroenterology* 2010; 57(99-100): 462-7.
- 2) Fukuda T, Akiyama N, Ikegami M, Takahashi H, Sasaki A (Niigata Univ), Oka H (Saitama Med Univ), Komori T (Kitasato Univ), Tanaka Y¹, Nakazato Y¹(¹Tokyo Metropolitan Inst), Akimoto J (Gunma Univ), Tanaka M², Okada Y²(²Tokyo Med Univ), Saito S. Expression of hydroxyindole-O-methyltransferase enzyme in the human central nervous system and in pineal parenchymal cell tumors. *J Neuropathol Exp Neurol* 2010; 69(5): 498-510.
- 3) Matsumoto N, Umezawa T, Sasaki T (Tokyo Med Univ), Nakajima K, Kanetsuna Y, Sasaki H. Clinical and prognostic value of the presence of irregular giant nuclear cells in pT1 ovarian clear cell carcinoma. *Pathol Oncol Res* 2011; 17(3): 605-11. Epub 2011 Jan 28.
- 4) Kobayashi H, Shimada Y, Ikegami M, Kawai T, Sakurai K, Urashima T, Ijima M, Fujiwara M, Kaneshiro E, Ohashi T, Eto Y, Ishigaki K¹, Osawa M¹(¹Tokyo Women's Med Univ), Kyosen SO (Erros Inatos), Ida H. Prognostic factors for the late onset Pompe disease with enzyme replacement therapy: From our experience of 4 cases including an autopsy case. *Mol Genet Metab* 2010; 100(1): 14-9.
- 5) Yamane T, Uchiyama K, Ishii T, Nakano M, Kanetsuna Y, Okusa T, Tajiri H. Isolated granulomatous gastritis showing discoloration of lesions after *Helicobacter pylori* eradication. *Dig Endosc* 2010; 22(2): 140-3.
- 6) Miki K, Kiba T¹, Sasaki H, Kido M, Aoki M, Takahashi H, Miyakoda K¹, Dokiya T (Saitama Med Univ), Yamanaka H (Kurosawa Hosp), Fukushima M¹(¹Translational Research Informatics Center), Egawa S. Transperineal prostate brachytherapy, using I-125 seed with or without adjuvant androgen deprivation, in patients with intermediate-risk prostate cancer: study protocol for a phase III, multi-center, randomized, controlled trial. *BMC Cancer* 2010; 10: 572.
- 7) Terui K¹, Nakatani Y¹, Kambe M¹, Fukunaga M, Hishiki T¹, Saito T¹, Sato Y¹, Takenouchi A¹, Saito E¹, Ono S¹, Yoshida H¹(¹Chiba Univ). Kaposiform hemangioendothelioma of the choledochus. *J Pediatr Surg* 2010; 45(9): 1887-9.
- 8) Kawachi K¹, Nawata H¹, Yamagata Y¹, Yae-gashi H (Tohoku Univ), Fukunaga M, Moriya T (Kawasaki Med Univ), Furuya T¹, Sugino N¹, Sasaki K¹(¹Yamaguchi Univ). Chromosomal imbalances detected by comparative genomic hybridization provide evidence that HMB-45-negative uterine angio-myolipomas belong to the PEComa family. *Histopathology* 2010; 56(7): 974-7.
- 9) Tervaert TW, Mooyaart AL, Amann K, Cohen AH, Cook HT, Drachenberg CB, Ferrario F, Fogo AB, Haas M, Heer ED, Joh K, Noel LH, Radhakrishnan J, Seshan SV, Bajema JA. Pathologic classification of diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21(4): 556-63.
- 10) Tsuboi N, Ichinose M, Kawamura T, Joh K, Utsunomiya Y, Hosoya T. Rapidly progressive cryoglobulinemic glomerulonephritis. *Clin Exp Nephrol* 2010; 14(5): 492-5.
- 11) Berden AE, Ferrario F, Hagen EC, Jayne DR, Jennette JC, Joh K, Neumann I, Noel L, Pusey CD, Waldherr R, Bruijn JA, Bajema IM. Histopathologic classification of ANCA-associated glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21(10): 1628-36.
- 12) Yoshida K, Kurosaka D, Joh K, Matsushima S, Takahashi E, Hirai K, Noda K, Ukichi T, Furuya K, Yanagimachi M, Kingetsu I, Fukuda K, Yamada A. Fasciitis as a common lesion of dermatomyositis demonstrated early after disease onset by en bloc biopsy combined with magnetic resonance imaging. *Arthritis Rheum* 2010; 62(12): 3751-9.
- 13) Fukunaga M, Suzuki K (St. Luke's Int Hosp), Hiruta N (Toho Univ). Cotyledonoid dissecting leiomyo-

- ma of the uterus : a report of four cases. *APMIS* 2010; 118(4) : 331-3.
- 14) Takeyama H, Takahashi H, Tabei I, Fukuchi O, Nogi H, Kinoshita S, Uchida K, Morikawa T. Malignant neoplasm in the axilla of a male : suspected primary carcinoma of an accessory mammary gland. *Breast Cancer* 2010; 17(2) : 151-4.
 - 15) Wakui S¹⁾, Muto T (Tokyo Lab), Motohashi M¹⁾, Kobayashi Y¹⁾, Suzuki Y¹⁾ (¹Azabu Univ), Takahashi H, Hano H. Testicular spermiation failure in rats exposed prenatally to 3,3',4,4',5-pentachlorobiphenyl. *J Toxicol Sci* 2010; 35(5) : 757-65.
 - 16) 相原弘之, 斎藤彰一, 二上敏樹, 田尻久雄, 池上雅博. 【大腸 SM 癌の取り扱い】 当科における大腸 SM 癌の内視鏡診断・治療方針. *消化器内科* 2011; 52(2) : 168-73.
 - 17) 中尾 裕, 池上雅博, 斎藤彰一, 梅澤 敬. 【病理医から内視鏡医への注文】 上部・下部消化管における検体の処理の仕方 病理医からみて. *消内視鏡* 2010; 22(7) : 1073-9.
 - 18) 加藤久美子, 神尾麻紀子, 野木裕子, 川瀬和美, 鳥海弥寿雄, 武山 浩, 池上雅博, 内田 賢. 肉芽腫性乳腺炎の 3 例 ステロイド治療の検討. *乳癌の臨* 2010; 25(5) : 593-8.
 - 19) 木村 愛, 寺脇博之, 中尾正嗣, 高根紘希, 濱口明彦, 小倉 誠, 金網友木子, 細谷龍男. 腹膜炎・カテーテル感染症 セラチア菌腹膜炎罹患後に出現した腹水のコントロール目的に腹膜透析を再開した 1 例. *腎と透析* 2010; 69 (別冊 腹膜透析 2010) : 366-9.
 - 20) 村瀬樹太郎, 入江健夫, 山尾あゆみ, 萩野展広, 成尾孝一郎, 三枝裕和, 大脇和彦, 波多野篤, 福永真治, 福田国彦. 咀嚼筋間隙に発生した滑膜肉腫の 1 例. *日画像医誌* 2010; 28(1) : 35-43.
 - 21) 梅沢 敬, 土屋幸子, 芦川智美, 福村絢奈, 佐藤 俊, 池上雅博. ホルモン希釈混合装置を用いた衛生工学的対策. *検と技* 2010; 38(7) : 578-80.

II. 総 説

- 1) Fukunaga M, Asanuma K, Irie T. Peculiar chondroblastoma involving multiple tarsal bones. *Skeletal Radiol* 2010; 39(7) : 709-14.
- 2) 池上雅博, 中尾 裕, 斎藤彰一. 【大腸癌の病理診断をみつめる】 PG, NPG 分類からみた大腸癌の発育, 進展. *大腸癌 Frontier* 2011; 4(1) : 54-8.
- 3) 鷹橋浩幸, 山本順啓. 【病理形態学キーワード】 男性生殖器 クリスタロイド. *病理と臨* 2010; 28 (臨増) : 232-3.
- 4) 福永真治. 婦人科病理組織診断 鑑別の要点と診断困難症例への挑戦 胞状奇胎の見方. *日婦腫瘍会誌*

- 2011; 29(1) : 34-8.
- 5) 福永真治. 【病理形態学キーワード】 女性生殖器 中間型栄養膜細胞. *病理と臨* 2010; 28 (臨増) : 268-9.
- 6) 城 謙輔, 黒須 明 (獨協大). 【免疫疾患と腎障害】 Dysproteinemia と腎障害. *腎と透析* 2011; 40(1) : 83-8.
- 7) 福永真治. 【病理形態学キーワード】 骨・軟部 血管内皮腫. *病理と臨* 2010; 28 (臨増) : 366-7.
- 8) 福永真治. 【絨毛と胎盤をめぐる新知見】 絨毛性疾患の病態・病因論 絨毛性疾患の病理診断. *臨婦産* 2011; 65(3) : 225-9.
- 9) 鷹橋浩幸. 泌尿器 針生検にて良性腺管と誤認されやすい前立腺癌. *病理と臨* 2010; 28(10) : 1090-1.
- 10) 池上雅博. 【早期大腸癌 2010】 早期大腸癌の病理 PG, NPG 分類からみた早期大腸癌の発育様式. *胃と腸* 2010; 45(5) : 715-9.

III. 学会発表

- 1) 金網友木子, 中野雅貴, 山口 裕 (山口病理組織研究所). 腎血管障害の病理と腎機能 動脈硬化の病態と腎障害. 第 99 回日本病理学会総会. 東京, 4 月. [日病理会誌 2010; 99(1) : 377]
- 2) 鷹橋浩幸, 山本順啓, 古里征国, 羽野 寛. 前立腺導管-腺房型腺癌の臨床病理学的解析. 第 99 回日本病理学会総会. 東京, 4 月. [日病理会誌 2010; 99(1) : 204]
- 3) 鈴木麻子, 磯西成治, 矢野真吾, 池上雅博, 羽野 寛, 二階堂孝 (佼成病院). 外陰部腫瘍を初発症状とした成人 myeloid sarcoma の一例. 第 99 回日本病理学会総会. 東京, 4 月. [日病理会誌 2010; 99(1) : 364]
- 4) 鹿 智恵, 羽野 寛, 千葉 諭, 藤ヶ崎純子, 小峯多雅, 林 勇介, 竹内行浩, 池上雅博. 原発性肺癌の発生における 8 番染色体短腕領域の染色体変化と各組織型との関連. 第 99 回日本病理学会総会. 東京, 4 月. [日病理会誌 2010; 99(1) : 291]
- 5) Lu T, Hano T. Allelic imbalance at 8p and 13q in lung cancer : difference between small cell lung cancer and non-small cell lung cancer. 69th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association. Osaka, Sept. [日癌会総会記 2010; 69 回 : 350]
- 6) 千葉 諭, 稲垣卓也, 小峯多雅, 鹿 智恵, 遠藤泰彦, 池上雅博, 鈴木正章, 羽野 寛. 解剖例による正常肝の光顕的組織計測 第 2 報. 第 99 回日本病理学会総会. 東京, 4 月. [日病理会誌 2010; 99(1) : 319]
- 7) 鹿 智恵, 鷹橋浩幸, 池上雅博, 羽野 寛. 肝細胞癌 8p21-23.2 マイクロサテライト分析の最新情報. 第 99 回日本病理学会総会. 東京, 4 月. [日病理会誌 2010; 99(1) : 320]

- 8) 福永真治. (ワークショップ4: 婦人科病理組織診断: 鑑別の要点と診断困難症例への挑戦) 胞状奇胎の見方. 第48回日本婦人科腫瘍学会学術講演会. つくば, 7月. [日婦腫瘍会誌 2010; 28(3): 269]
- 9) 福永真治. Histologic diagnosis of hydatidiform mole. 第99回日本病理学会総会. 東京, 4月. [日病理会誌 2010; 99(1): 386]
- 10) Fukunaga M. Hepatoid adenocarcinoma with serous element of the tube. The 4th AMR International Symposium in Anatomic Pathology. Istanbul, June.
- 11) Fukunaga M. Small cell carcinoma of the ovary, hypercalcemic type. The 4th AMR International Symposium in Anatomic Pathology. Istanbul, June.
- 12) Fukunaga M. Perivascular epithelioid cell tumor of the uterus. The 4th AMR International Symposium in Anatomic Pathology. Istanbul, June.
- 13) Fukunaga M. Well-differentiated mesothelioma of the rete testis. The 18th Japan-Thailand Cytology Workshop. Phuket, Jan.
- 14) Fukunaga M. Pitfalls in Pap smear in uterine cervix. AOGIN (Asia-Oceania Research Organization in Genital Infections and Neoplasia) Interim Meeting. Bali, Mar.
- 15) 原田 徹, 池上雅博, 鈴木正章, 福田隆浩, 下村哲也, 鈴木麻子, 小池裕人, 野村浩一, 羽野 寛, 河上牧夫 (聖隷佐倉市民病院). 長期生存したFabry病の一部検例. 第99回日本病理学会総会. 東京, 4月. [日病理会誌 2010; 99(1): 268]
- 16) 鈴木正章, 羽野 寛, 小池裕人, 鈴木麻子, 池上雅博, 金月 勇, 平澤良征, 清野洋一. 悪性腫瘍を合併したGoham病の一例. 第127回成医会総会. 東京, 10月. [慈恵医大誌 2010; 125(6): 215-6]
- 17) 中野雅貴, 金網友木子, 山口 裕 (山口病理組織研究所). Collagen type 3 glomerulopathy の一例. 第99回日本病理学会総会. 東京, 4月. [日病理会誌 2010; 99(1): 347]
- 18) 鷹橋浩幸. 画像診断のために必要な前立腺病理. 第46回日本医学放射線学会秋季臨床大会. 横浜, 9月. [日医放線会秋季臨床抄集 2010; 46回: S467]
- 19) 酒田昭彦, 島田 修, 黒田 徹, 田中知行. 腓体尾部原発の孤立性線維性腫瘍の手術例. 第99回日本病理学会総会. 東京, 4月. [日病理会誌 2010; 99(1): 328]
- 20) Takahashi H, Yamamoto T, Mizukami S, Furusato M, Egawa S, Fujime S (Juntendo Univ), Hano H. Necessity and usefulness of pathological T1 subclassification in the management of bladder urothelial carcinoma. 100th Annual Meeting of the United States and Canadian Academy of Pathology. San Antonio, Feb.

[Mod Pathol 2011; 24 (Suppl. 1): 227A]

IV. 著 書

- 1) 長谷川申(藤田保健衛生大), 池上雅博, 鶴田 修(久留米大). コラム 鋸歯状構造を有する大腸病変の診断. 五十嵐良典(東邦大), 河合 隆(東医大), 北川雄光(慶応大), 田中信治(広島大)編. コンセンサス消化器内視鏡 2010-2011. 東京: 日本メディカルセンター, 2010. p.125-31.
- 2) 金網友木子. 移植腎病変 移植後リンパ増殖疾患. 日本腎臓学会・腎病理診断標準化委員会, 日本腎病理協会編. 腎生検病理アトラス:「腎生検病理診断標準化への指針」病理改訂版. 東京: 東京医学社, 2010. p.269-73.
- 3) 福永真治. VI: 胎盤 73. Placental site trophoblastic tumor (PSTT), 74. Early complete hydatidiform mole (早期の全胞状奇胎). 清水道生(埼玉医大)編. 婦人科病理診断トレーニング: What is your diagnosis? 東京: 医学書院, 2010. p.301-8.
- 4) 城 謙輔. 第II章: 人体各器官の正常構造と疾患 8. 腎・尿路系 B. 症例 糸球体疾患 (症例 219~224). 鈴木利光(福島県立医大), 山川光則(山形大), 吉野 正(岡山大)監修. カラーダイナミック病理学: 365症例からのアプローチ. 東京: 西村書店, 2010. p.632-47.
- 5) 鈴木正章. 第II章: 人体各器官の正常構造と疾患 14. 耳鼻咽喉頭・口腔系 B. 症例 耳疾患, 鼻腔・副鼻腔疾患 (症例 310~314). 鈴木利光(福島県立医大), 山川光徳(山形大), 吉野 正(岡山大)監修. カラーダイナミック病理学: 365症例からのアプローチ. 東京: 西村書店, 2010. p.894-903.

V. その他

- 1) 櫻村弘隆¹⁾, 櫻村好夫¹⁾(¹⁾櫻村胃腸科外科), 池上雅博, 山口裕一郎(静岡がんセンター), 梶本徹也(富士市立中央病院), 八尾隆史(順天堂大). 早期胃癌研究会症例 併存する炎症性ポリープの消長を観察しえた睪炎による大腸狭窄の1例. 胃と腸 2011; 46(3): 327-35.
- 2) 金網友木子, 木村 愛, 中尾正嗣, 小倉 誠, 多田紀夫. 急速な腎機能低下と消化管穿孔を発症したコレステロール塞栓症の1剖検例. 第5回動脈硬化症例検討会. 東京, 7月. [Prog Med 2011; 31(1): 206-13]
- 3) 鹿 智恵. 肝細胞がんの発生・進展に関連する責任遺伝子の同定. 平成21年度科学研究費補助金実績報告書(研究実績報告書). 2010.
- 4) 金網友木子. 移植腎の病理 第11回移植腎の感染症 その他のウイルスと細菌感染. Astellas Medical Net. 2010.

ウイルス学講座

教授: 近藤 一博 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

3年時学生の「ウイルスと感染」の講義を16コマ担当し、ウイルス学の基礎とウイルスと関係する疾患の基礎的な理解のための講義を行なった。実習は、5コマの実習を行なった。講義・実習ともに、ウイルス感染症の病態、診断、治療、予防など、将来、医師としてウイルス感染症に対処できるための基礎を学習することを重視した。さらに、最近の本学入学者の研究者指向に合わせるべく、医学者として、原因不明の疾患の研究、新しい感染症の出現、ウイルスを利用した医療に対応できる基礎力をつけられる様に配慮した。「感染免疫テュートリアル」も担当し、テュートリアル形式を通して学生の感染症学への理解を深めることに努めた。

2. 看護学科講義

ウイルス学の講義を6コマ担当した。

3. 看護学校講義

慈恵看護専門学校においてウイルス学の講義を16コマ担当した。

II. 研究概要

ヘルペスウイルスの研究を通してウイルスの生体に与える影響を明らかにすることで、疾患の成立機構や生命機能を理解することを研究目的としている。また、ウイルスの治療用ツールとしての応用も研究課題としている。具体的には、ヒトヘルペスウイルス(HHV-6)が関係すると考えられる、気分障害などの精神疾患の研究、HHV-6やHHV-7を利用したウイルスベクターの開発、ヘルペスウイルスの再活性化研究を通しての疲労の測定法やメカニズムの研究など、臨床応用を見据えた基礎研究を中心にこなっている。また、来るべきメディカルイノベーションの時代に対応できることも視野に入れ、発明を作り出せる研究体制の構築や知的財産の獲得にも力を入れている。具体的な研究テーマは以下のとおりである。

1. ヒトヘルペスウイルス6(HHV-6)感染と、うつ病との関係に関する研究

HHV-6は、慢性疲労症候群(CFS)との関係が疑われているウイルスである。CFSは強い疲労を

中心に、ウイルス感染症とよく似た症状を呈し、緩解と増悪を繰り返す慢性疾患であり、うつ症状などの精神症状が高頻度に見られる疾患である。原因ウイルスとしては、この様な疾患の経過がヘルペスウイルスの潜伏感染と再活性化と良く似ているため、ヘルペスウイルスとの関連が強く疑われ、なかでも、ヒトヘルペスウイルス6 (HHV-6) は、歴史的にCFSとの関連が最も疑われてきた。我々は、HHV-6の潜伏感染そのものがCFSの病態と深く関わっている可能性を疑い、研究を進めてきた。

潜伏感染と疾患との関係は、通常のウイルス検査では、その証拠を得ることが出来ない。そこで我々は、HHV-6の潜伏感染遺伝子を同定し、潜伏感染そのものと疾患との関係を検討した。我々が見出した潜伏感染遺伝子は複数種類あるが、潜伏感染遺伝子SITH-1はHHV-6の脳内の潜伏感染において特異的に発現し、CFSのうつ症状や、うつ病などの精神疾患との関係が疑われた。

SITH-1をマウスの脳内アストロサイトで発現させたところ、躁うつ病様の行動異常が観察された。また、SITH-1に対する抗体を測定したところ、CFS患者やうつ病患者などのうつ症状を呈する患者において有為に高い抗体価が観察された。これらのことから、脳内における潜伏感染が、潜伏感染遺伝子SITH-1を介して、うつ病やCFSの精神症状の原因となることが示唆された。

2. HHV-6潜伏感染研究による、疲労のメカニズムの研究

疲労は重要な生体アラームの一つであり、身体の健康上の危険を表わしている。疲労の蓄積は様々な疾患の引き金になるだけでなく、過労死を引き起こすこともまれではない。しかし、疲労を我々に知らせる「疲労感」は比較的曖昧な感覚で、報酬や達成感といった要素によって減殺されてしまう他、人によって疲労を感じる度合いには大きな差がある。また、疲労が健康に悪影響を及ぼすことは経験的に知られているが、疲労が健康を障害するメカニズムや、どの程度の疲労が身体に悪影響を及ぼすのかなど不明な点が多々ある。

この様な問題を解決するためには、疲労のメカニズムを解明して、疲労を客観的に定量、評価することが必要である。我々は、この様な状況を解決するために、HHV-6潜伏感染研究を通じた、疲労のメカニズムの研究を行っている。疲れるとヘルペスウイルスの再活性化が生じることが知られており、「疲労」そのものを研究するのに重要なヒントを与えてくれる。

我々は、唾液中に再活性化するHHV-6とHHV-7を利用して、疲労を客観的に測定する方法を開発した。この方法を用いることで、運動疲労、精神疲労、急性疲労、慢性疲労など各種の疲労を完全に客観的に測定することができた。さらに、疲労がHHV-6の再活性化を誘導する際の分子機構を検討することで、疲労因子 (FF) を発見することができた。FFは、疲労負荷によって体内で増加し、FFをマウスに*in vivo*でトランスフェクションすることによって疲労を誘導できた。このことから、FFは疲労という現象を司る分子であることが判明した。

3. HHV-6とHHV-7の組み換えウイルスを用いた遺伝子機能解析と新規遺伝子治療ベクターの開発

我々は、HHV-6およびHHV-7の組み換えウイルス作成法を世界に先駆けて開発し、この技術を用いて、HHV-6やHHV-7の遺伝子機能解析や新しい遺伝子治療用ベクターへの応用のための研究を行っている。HHV-6及びHHV-7は、CD4陽性のT細胞、マクロファージ、樹上細胞に効率良く遺伝子導入ができ、細胞毒性も低い。また、HHV-6の場合は、これらに加えてナチュラルキラー細胞やCD8陽性T細胞への遺伝子導入も可能であることが分かった。これらの性質は、ガンの細胞療法や、AIDSの遺伝子治療において、これらのベクターが非常に有利な性質をもっていることを示している。我々は、さらにHHV-6やHHV-7の特定の遺伝子領域を破壊することにより通常の細胞で増殖不能な非増殖性ウイルスを作成し、安全性をさらに向上させる研究を行っている。また、これらのウイルスベクターを具体的な遺伝子治療法につなげるために、HIV遺伝子や宿主のターゲット分子CD4などに対する治療遺伝子 (干渉RNAなど) を組み込んだ遺伝子作成し、AIDS治療に利用可能であることを示すことができた。

「点検・評価」

1. 教育

ウイルス実習に関しては、学生が自主的に考えて行うことを重視する形をとっている。最近の学生は、実習を要領良くこなし良くこなすが、内容をさらに良く理解することができる様に工夫が必要かもしれない。また、学生の講義に関しては、ウイルスによって生じる疾患の発症病理、臨床ウイルス学的な検査法、ウイルスの利用法などの重要な部分が理解できることを目的とし、多くの学生に十分は知識と考え

方を身につけてもらえる様に工夫している。最近、研究者指向の強い学生も多いので、教科書的な知識がどの様な研究の過程を経て得られたのか、問題意識とともに伝える様に心がけた。

昨年度から多くの部門からテューターの応援を得て行う方式に改変された、感染免疫テュートリアルは、学生から、学習に身が入るなどの肯定的な評価を得ている。しかし、単なる症候に関する演習では、範囲が感染症に限られている分、深みがなくなるため、基礎的な内容も盛り込んだテュートリアルを行う工夫も必要であると考えられる。

2. 研究など

当教室では、ヘルペスウイルスの潜伏感染・再活性化機構と、潜伏感染によって生じる疾患の同定、発症機構の解明、ヘルペスウイルスのベクターへの応用を目的に研究を行なっている。上記の様に、本研究室の研究は、実際に治療に貢献することを第一の目標にしており、知的財産の獲得と実際の製品の開発研究も含めた研究を行っている。知的財産の獲得と研究発表には互いに矛盾する面も多く、その点は研究の障害となる可能性もあるが、多くの研究成果とノウハウの蓄積に成功している。

研究業績

II. 総説

- 1) 近藤一博. 【疲労を科学する】免疫・ウイルスと疲労病態. アンチ・エイジング医 2010; 6(3): 343-7.
- 2) 近藤一博. 【潜伏感染と再活性化】ヒトヘルペスウイルス6, 7 (HHV-6, 7) の潜伏感染, 再活性化と病態. 化療の領域 2010; 26(6): 1211-7.

III. 学会発表

- 1) 嶋田和也, 近藤一博. ヒトヘルペスウイルス6 (HHV-6) の細胞特異性とスプライシング関連因子 SART3 の発現量に関する解析. 第58回日本ウイルス学会学術集会. 徳島, 11月.
- 2) 嶋田和也, 近藤一博. ヒトヘルペスウイルス6 (HHV-6) の増殖感染におけるスプライシング関連因子 SART3 が前初期遺伝子 iel1/ie2 の発現調節に与える影響. 第25回ヘルペスウイルス研究会. 浜松, 5月.
- 3) 清水昭宏, 小林伸行, 近藤一博. 組み換え human herpesvirus 6B (HHV-6B) のヒトゲノム DNA への integration 機構の解析. 第58回日本ウイルス学会学術集会. 徳島, 11月.
- 4) 清水昭宏, 小林伸行, 近藤一博. 組み換え HHV-6B のヒトゲノム DNA への integration の解析. 第25回ヘルペスウイルス研究会. 浜松, 5月.
- 5) 小林伸行, 嶋田和也, 清水昭宏, 近藤一博. 新規ウ

イルス精製法を用いた, ヒトヘルペスウイルス6 (HHV-6) 再活性化機構の検討. 第58回日本ウイルス学会学術集会. 徳島, 11月.

- 6) Kondo K, Kobayashi N. Identification of a novel HHV-6 latent-protein associated with CFS and mood disorders. Neuro2010 (Joint Conference of the 33rd Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society, the 53rd Annual Meeting of the Japanese Society for Neurochemistry, and the 20th Annual Meeting of Japanese Neural Network Society). Kobe, Sept.

IV. 著書

- 1) 近藤一博. ヘルペスウイルスと疲労, うつ症状との関係. 上畑鉄之丞編. 疲労の医学: からだの科学 primary 選書. 東京: 日本評論社, 2010. p.170-80.

細菌学講座

教授：水之江義充 細菌学, 分子生物学
講師：進士ひとみ 細菌学, 細菌感染学

教育・研究概要

I. 黄色ブドウ球菌接着因子 FnBPA, FnBPB の感染における役割

Fibronectin-Binding Protein (FnBP) は黄色ブドウ球菌の重要な接着因子であり、菌はこの因子を介して細胞外マトリクスに結合し組織に接着する他、種々の細胞に侵入する。FnBP には *fnbA*, *fnbB* にコードされた2つのホモログがあるが、各々の感染における役割は明らかになっていない。野生型株 SH1000 を親株として *fnbA*, *fnbB*, *fnbA/fnbB* 変異株を作成し、*in vivo* および *in vitro* 感染における病原性、細胞侵入性の相違等について検討した。マウスの尾静脈内感染において、親株投与群では著しい体重減少が認められ全頭が死亡した。変異株投与群では、ほぼ全頭が生存したが、*fnbB* 変異株では中程度の、*fnbA* 変異株では軽度の体重減少が見られ、親株と比べ、腎臓への菌の接着と接着後の増殖は著しく低下していた。脾臓での IL-6 濃度、NF- κ B 活性は親株と比べ *fnbA*, *fnbA/fnbB* 変異株で著しく減少していたが *fnbB* 変異株では有意な減少は見られなかった。*in vitro* での、上皮細胞、血管内皮細胞、繊維芽細胞への侵入性、炎症性マクロファージによる食菌性はいずれも親株 \geq *fnbB* 変異株 \gg *fnbA* 変異株 \geq *fnbA/fnbB* 変異株の順に高かった。以上より、*in vivo*, *in vitro* いずれにおいても、感染には FnBPA がより重要であることが明らかになったが、感染の重症化においては FnBPA, FnBPB の両者の協調作用が必要であると考えられる。

II. 黄色ブドウ球菌由来のバイオフィルム破壊因子の解析

バイオフィルムは、細菌が作る集合体であり、医療素材上に形成されると細菌が薬剤に抵抗性をもつとともに、感染源となって新たな部位に広がり治療を困難にしている。そのため、バイオフィルムを破壊する物質の探索・開発が求められている。我々は、バイオフィルム感染症を引き起こす黄色ブドウ球菌が、自身のバイオフィルムを破壊する因子を分泌することを見出し、その因子の同定や性質の解析を試みた。黄色ブドウ球菌の培養上清では、表皮ブドウ

球菌や MRSA に対しても有効であった。バイオフィルムの構成成分として多糖、菌体外 DNA、タンパク質が知られているが、様々な構成成分のバイオフィルムを破壊したことから、構成成分非依存の機構で破壊していると考えられた。緑膿菌や大腸菌のバイオフィルムも破壊したことから、バイオフィルム感染症で問題となる複数の菌に対して有効なことが示唆された。菌の培養上清を限外フィルターと透析膜 (MWCO500) で分画したところ、破壊因子は 500Da 以下である可能性が示唆された。現在は、様々なカラムを用いた因子の分離と TOF/MS による解析での因子の同定を検討している。

III. 黄色ブドウ球菌のバイオフィルムマトリックスタンパク質の同定と時空間的動態解析

黄色ブドウ球菌のバイオフィルムは抗菌薬の殺菌作用に高い耐性を示すことで抗菌治療の効果を減少させるため、治療が難渋することが多い。バイオフィルム中で細胞を包み込む細胞外マトリックスは、多糖性ポリマー、菌体外 DNA、タンパク質によって構成されている。特に、バイオフィルムマトリックスタンパク質はワクチン開発の標的分子になると考えられるが、どのようなタンパク質がどのように黄色ブドウ球菌のバイオフィルム形成に関与しているのかは良くわかっていない。そこで本研究では、プロテオーム解析と生化学・細胞生物学手法により黄色ブドウ球菌のバイオフィルムマトリックスを構成するタンパク質を単離・同定し、バイオフィルム形成過程における局在や構造の変化を調べた。まず、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) 臨床分離株の中から、タンパク質性のバイオフィルムを形成する株を選抜した。1M NaCl 処理により、バイオフィルムマトリックスを抽出し、そこに含まれるタンパク質をアミノ酸シーケンス解析、質量分析により同定した。その結果、133 個のタンパク質が同定され、宿主細胞接着因子、バイオフィルム関連タンパク質、細胞壁アンカータンパク質、細胞質タンパク質、機能未知タンパク質が含まれていた。この中で最も存在量の多かったのは、MHC class II analog protein (Map) であったが、その細胞局在に関する知見は皆無であったため、GFP 融合タンパク質 (Map-GFP) を用いてリアルタイムに局在性を調べた。その結果、培養 1 日目に細胞表層に観察された Map-GFP が培養 2 日目には細胞外マトリックス構造を形成することが明らかになった。さらに、精製した Map をバイオフィルム形成能の低い黄色ブドウ球菌の培養液に添加することにより、バイオ

フィルム形成が大幅に促進することを見出した。このことは Map が黄色ブドウ球菌の細胞外においてマトリックス構造を形成することにより、バイオフィーム形成に重要な役割を果たしていることを示している。現在、その他のタンパク質についてもバイオフィーム形成における役割を解析中である。

IV. 表皮ブドウ球菌に関する解析

我々は昨年、Esp を分泌する表皮ブドウ球菌が黄色ブドウ球菌のバイオフィームを破壊し、鼻腔内の黄色ブドウ球菌を排除することを報告した。現在、健康人および臨床から分離された表皮ブドウ球菌についてその性状解析 (Esp 遺伝子の発現等) を行なっている。また表皮ブドウ球菌と黄色ブドウ球菌の保菌率について疫学研究を行なうための準備を行っている。これらの研究は、京都府立医科大学、海外の研究者とともに進める予定である。

V. ATP を分泌する細菌の解析

昨年、我々はヒトには ATP を分泌する細菌が存在することを報告した。生命活動に極めて重要な ATP がどのような機作で分泌されているのか、またその生物学的意義を明らかにするため、分子生物学的、生理・生化学的アプローチを用いて検討している。これまでに、ATP 分泌に必須の栄養成分を同定し、ATP の分泌能が低下した変異体を得ることに成功した。更なる研究を行ない、ATP 分泌機構を明らかにしたい。本研究は日本学術振興会科学研究費補助金の支援を受け、当講座の大学院生を中心に行なわれている。

VI. 低タンパク食適応に対する腸内細菌の役割

我々は、腸内細菌の低タンパク食適応への役割を解明するため、細菌学・ゲノム科学・フィールド研究・疫学・栄養学・人類学の観点から検討を行っている。本年、高度に低タンパク食適応した人々 (パプアニューギニアの人々) の fecal サンプルから、極めて興味深い性質を有する細菌を分離することに成功した。現在更なる解析を行っている。本研究は、日本学術振興会科学研究費補助金、最先端・次世代研究開発支援プログラム (東京大学との共同研究)、文部科学省科学研究費新学術領域研究「ゲノム支援」の支援を受け、行なわれている。

VII. 本学における共同研究

・近年、ATP 分泌細菌が潰瘍性大腸炎に関与している可能性が動物実験で示唆された。そこで、ヒ

トにおけるその関連を消化器内科とともに研究している。

・医療用デバイスに形成されるバイオフィームについて、心臓外科とともに研究している。

「点検・評価」

1. 教育について

教育に関しては、臨床基礎医学Ⅱ (細菌・真菌と感染、感染症総論) の講義を担当した。細菌学実習は、107名を数班に分け、学生に密着して指導を行い、カリキュラムをよく理解させることができた。また、演習として感染・免疫テュートリアルを担当した。

3 年次医学生の実習室所属では 14 名、6 年時選択実習では 1 名を受け入れ多岐にわたる研究指導を行った。学生にとっても好評であった。

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。

2. 研究について

本年度は、従来から取り組んでいる黄色ブドウ球菌の感染機構の解明およびバイオフィーム形成および破壊機構の解明が前進した。また、新たなテーマとして潰瘍性大腸炎発症のメカニズムの解明に取り組んだ。*In vitro* で、黄色ブドウ球菌の定着を阻害する因子を分泌する常在性表皮ブドウ球菌 (阻害性 *S. epidermidis*) の同定および阻害因子の単離・同定に成功した。

黄色ブドウ球菌のファイブロネクチン結合タンパク FnBP には *fnbA*, *fnbB* にコードされた 2 つのホモログが存在し、菌はこの因子を介して細胞外マトリックスに結合し組織に接着する他、上皮細胞・繊維芽細胞・血管内皮細胞など種々の細胞に侵入することが報告されている。我々は、野生型株 SH1000 を親株として *fnbA*, *fnbB*, *fnbA/fnbB* 変異株を作成し、*in vivo* および *in vitro* 感染におけるそれぞれの病原性、細胞侵入性の相違等について検討した。その結果、*in vivo*, *in vitro* いずれにおいても感染には FnBPA がより重要であることが明らかになった。感染の重症化においては FnBPA, FnBPB の両者の協調作用が必要であることが判明した。

腸管内の ATP が Th17 細胞を分化し、大腸炎を起こす事が 2008 年に報告され、おそらく腸内の何らかの細菌が ATP を分泌していると示唆されたが、これまでその単離・同定はなされていなかった。今回、我々はヒトとマウスから ATP を分泌する株を単離した。同定の結果、腸球菌の一種であることが

判明した。

黄色ブドウ球菌が自身のバイオフィルムを破壊する因子を分泌することを見出した。菌の培養上清を用いてこの因子の生化学的特性を調べたところ、バイオフィルムに対して、数分で破壊効果を示すこと、100℃で5分処理しても失活しない耐熱性をもつものであること、500Da以下の水溶性の低分子であることが明らかになった。

バイオフィルム中で細菌を包み込む細胞外マトリックスは、多糖性ポリマー、菌体外DNA、タンパク質によって構成されている。特に、バイオフィルムマトリックスタンパク質はワクチン開発の標的分子になると考えられるが、どのようなタンパク質がどのように黄色ブドウ球菌のバイオフィルム形成に関与しているのかは良くわかっていない。そこで、プロテオーム解析と生化学・細胞生物学手法により黄色ブドウ球菌のバイオフィルムマトリックスを構成するタンパク質を単離・同定し、バイオフィルム形成過程における局在や構造の変化を調べた。その結果、133個のタンパク質が同定され、宿主細胞接着因子、バイオフィルム関連タンパク質、細胞壁アンカータンパク質、細胞質タンパク質、機能未知タンパク質が含まれていた。この中で最も存在量の多かったのは、MHC class II analog protein (Map)であった。精製したMapをバイオフィルム形成能の低い黄色ブドウ球菌の培養液に添加すると、バイオフィルム形成が大幅に促進することを見出した。このことよりMapが黄色ブドウ球菌の細胞外においてマトリックス構造を形成し、バイオフィルム形成に重要な役割を果たしていることを示した。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Abdullah-Al-Mahin¹⁾, Sugimoto S, Higashi C¹⁾, Matsumoto S¹⁾, Sonomoto K¹⁾ (¹Kyushu University). Improvement of multiple-stress tolerance and lactic acid production in *Lactococcus lactis* NZ9000 under conditions of thermal stress by heterologous expression of *Escherichia coli* dnaK. *Appl Environ Microbiol* 2010; 76(13): 4277-85.
- 2) Piao H¹⁾, Minohara M¹⁾, Kawamura N¹⁾, Li W¹⁾, Matsushita T¹⁾, Yamasaki R¹⁾, Mizunoe Y, Kira J¹⁾ (¹Kyushu University). Tissue binding patterns and *in vitro* effects of *Campylobacter jejuni* DNA-binding protein from starved cells. *Neurochem Res* 2011; 36(1): 58-66.
- 3) Kitagawa R¹⁾, Takaya A¹⁾, Ohya M¹⁾, Mizunoe Y, Takade A²⁾, Yoshida SI²⁾ (²Kyushu University), Iso-gai E¹⁾, Yamamoto T¹⁾ (¹Chiba University). Biogenesis of *Salmonella enterica* serovar typhimurium membrane vesicles provoked by induction of PagC. *J Bacteriol* 2010; 192(21): 5645-56.
- 4) Piao H¹⁾, Minohara M¹⁾, Kawamura N¹⁾, Li W¹⁾, Mizunoe Y, Umehara F¹⁾, Goto Y¹⁾, Kusunoki S¹⁾, Matsusita T¹⁾, Ikenaka K¹⁾, Maejima T¹⁾, Nabekura J¹⁾, Yamazaki R¹⁾, Kira J¹⁾ (¹ Kyushu University). Induction of paranodal myelin detachment and sodium channel loss *in vivo* by *Campylobacter jejuni* DNA-binding protein from starved cells (C-Dps) in myelinated nerve fibers. *J Neurol Sci* 2010; 288(1-2): 54-62.
- 5) Iwase T, Shinji H, Tajima A, Sato F, Tamura T, Iwamoto T, Yoneda M (University of Tokyo), Mizunoe Y. Isolation and identification of ATP-secreting bacteria from mice and humans. *J Clin Microbiol* 2010; 48(5): 1949-51.
- 6) Iwase T, Uehara Y¹⁾, Shinji H, Tajima A, Seo H¹⁾ (¹Kochi Medical School), Takada K, Agata T, Mizunoe Y. *Staphylococcus epidermidis* Esp inhibits *Staphylococcus aureus* biofilm formation and nasal colonization. *Nature* 2010; 465(7296): 346-9.
- 7) 佐藤文哉, 岩瀬忠行, 田嶋亜紀子, 進士ひとみ, 水之江義充. 耐性菌, 難治性感染症とバイオフィルム臨床分離ブドウ球菌のバイオフィルム形成について. *BACTERIAL ADHEREN & BIOFILM* 2010; 23: 23-8.

II. 総 説

- 1) 岩瀬忠行, 水之江義充. MEDICAL TOPICS (第37回) 常在菌由来プロテアーゼによる病原性黄色ブドウ球菌のバイオフィルム形成阻害. *LUNG* 2010; 18(4): 400-4.
- 2) 岩瀬忠行, 水之江義充. 病原細菌の定着を阻害する常在細菌の阻害因子の同定とその阻害メカニズムの解明. *実験医* 2010; 28(16): 2635-8.

III. 学会発表

- 1) Sugimoto S, Araki N¹⁾, Mogk A²⁾, Bukau B²⁾ (²Heiderberg University), Ogura T¹⁾ (¹Kumamoto University). Nucleotide-dependent formation of amyloid-like aggregates of *Escherichia coli* cytoplasmic proteins. The 3rd International Symposium on Protein Community. Nara, Sept.
- 2) 水之江義充. 細菌のバイオフィルムについて. 第2回食品バイオテクノロジー研究会. 熊本, 1月.
- 3) Shinji H, Yoshizawa Y, Tajima A, Iwase T, Sugimo-

to S. Hironaka I, Mizunoe Y. Role of FnBPs in infection of S. aureus. The 14th International Symposium on Staphylococci and Staphyrococcal Infections. Bath, Sept.

- 4) 岩瀬忠行, 進士ひとみ, 田嶋亜紀子, 杉本真也, 高田耕司, 縣 俊彦, 水之江義充. 表皮ブドウ球菌による黄色ブドウ球菌の定着阻害. 第127回成医学会総会. 東京, 10月.
- 5) 岩瀬忠行, 上原良雄¹⁾, 進士ひとみ, 田嶋亜紀子, 瀬尾宏美¹⁾(¹高知大学), 高田耕司, 縣 俊彦, 水之江義充. 表皮ブドウ球菌による黄色ブドウ球菌の定着阻害. 第55回日本ブドウ球菌研究会. 東京, 7月.

IV. 著 書

- 1) 杉本真也, 園元謙二 (九州大学). 第2章: 乳酸菌・ビフィズス菌の構造・代謝 7. ストレス応答 温度. 日本乳酸菌学会編. 乳酸菌とビフィズス菌のサイエンス. 京都: 京都大学学術出版会, 2010. p.240-6.
- 2) 杉本真也, 園元謙二 (九州大学). 第2章: 乳酸菌・ビフィズス菌の構造・代謝 7. ストレス応答 塩/浸透圧/乾燥. 日本乳酸菌学会編. 乳酸菌とビフィズス菌のサイエンス. 京都: 京都大学学術出版会, 2010. p.238-40.

環境保健医学講座

- | | |
|------------|---|
| 教授: 柳澤 裕之 | 生体における必須微量元素の役割, 産業および環境化学物質の毒性 (特に中毒性腎症/変異原性/発癌性), 磁場の生体影響, 職場のメンタルヘルス |
| 准教授: 鈴木 勇司 | 環境化学物質の変異原性, 磁場の生体影響 |
| 准教授: 縣 俊彦 | 疫学方法論, 医療情報処理, 地域保健, EBM |
| 准教授: 須賀 万智 | 疫学, 予防医学 |
| 講師: 宮越 雄一 | 電磁場と化学物質の複合曝露による変異原性, 必須微量元素の生態影響 |
| 講師: 小林 浩 | 高気圧障害の予防, 酸化ストレスの生体影響 |

教育・研究概要

I. 実験医学

1. 酸化インジウム錫曝露作業員由来末梢血リンパ球の小核誘発について

酸化インジウム錫曝露作業員から末梢血リンパ球画分を得て, phytohemagglutinin を加えた RPMI1640 培地に播種し, 48 時間培養した。Cytochalasin B を添加し, さらに 48 時間培養した。その結果, 14 名の酸化インジウム錫研磨作業員の末梢血リンパ球に誘発される小核の頻度は, 0.7~1.7% の間にあった。

2. 酸化インジウム錫曝露作業員由来の末梢血リンパ球の染色体異常試験について

酸化インジウム錫曝露作業員から末梢血リンパ球画分を得て, phytohemagglutinin-M (最終濃度 10 $\mu\text{g/ml}$) を加えた RPMI1640 培地に播種し, 48 時間培養した。その結果, 酸化インジウム錫曝露作業員の 12 名の末梢血リンパ球には染色体異常は認められなかった。

3. ラットの末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験法の検討について

mitogen の種類や濃度など, 試験を行う為の培養条件を検討中である。

4. 亜鉛欠乏ラットによる味覚異常と酸化ストレス

亜鉛欠乏により, SOD 活性が低下し, 酸化ストレスによる影響が増加すると考えられている。亜鉛

欠乏ラットに苦味のある塩酸キニーネ水溶液と蒸留水を設置し、各々の飲水量を測定した。味覚異常が出現し塩酸キニーネ水溶液の飲水量が増加した後、ラジカルスカベンジャーの tempol を投与したが、塩酸キニーネ水溶液の飲水量は変化しなかった。これらの結果より、亜鉛欠乏による味覚障害には活性酸素はあまり関与していないことが示唆された。

5. 高血圧がもたらす変異原性の検討

現在、生活習慣病が増加していることは、広く知られている。そして、生活習慣病の中でも高血圧は、過剰な酸化ストレスを亢進させることで、酸化的 DNA 損傷による発癌リスクを増加させることが示唆される。そこで、高血圧ラットを用いて、*in vivo* 小核試験を行った。高血圧ラットは、週齢（28～40 週齢）を追うごとに小核誘発が増加する傾向がみられた。今後は、酸化的 DNA 損傷の指標の 8-OHdG (8-hydroxydeoxyguanosine) を評価する予定である。

6. 亜鉛過剰摂取によるラット骨髄細胞の小核誘発頻度の増加

亜鉛は必須微量元素であり、細胞機能の代謝を維持するために、およそ 300 種の酵素の活性中心として働いている。近年、サプリメント等により容易に亜鉛を摂取することが可能になった。しかし、亜鉛も含め、サプリメント等を多く摂取すれば、より健康増進につながると間違った考えで適正な用量を守らないことが危惧される。そこで、3 種類の亜鉛添加食 (Zn : 0.005%, 0.05%, 0.2%) を等カロリー与えて、亜鉛過剰摂取モデルラットを作製した。今後は、*in vivo* 小核試験と酸化的 DNA 損傷の指標である 8-OHdG (8-hydroxydeoxyguanosine) を評価する予定である。

7. GCMS 分析による 8-ヒドロキシ-デオキシグアノシンの測定

生体に酸化ストレスが加わると、生体成分が酸化損傷を受ける。遺伝子 DNA 中のグアニン塩基は、活性酸素の作用により酸化損傷を受け、8 位の炭素が酸化されることにより、8-ヒドロキシ-デオキシグアノシン (8-OHdG) が生成される。この 8-OHdG は、DNA の酸化損傷を示す最もよい指標と考えられている。そこで、GCMS を用いた 8-OHdG の測定について検討を行った。

8. 糖尿病における遺伝子変異誘導要因の解析

糖尿病による酸化ストレス負荷に起因する発がんリスクに関する基礎的な検討として、STZ 投与により糖尿病を誘導したモデルラットにおける染色体異常を小核試験により検討した。糖尿病誘導から経

時的に 4～14 週間後の個体について小核保持細胞の出現頻度を測定した。その結果、増加の傾向は認められるものの、統計的な有意差は認められなかった。増加の傾向を再確認するため、より高感度な手法による検討の必要性が示唆された。

II. 疫学・EBM・調査・情報処理

1. 疫学方法論・EBM・医療情報処理・地域保健

疾病の発症形式の解明、病因論の追求手法として膨大なケース数で、多変量のデータを用いた疫学方法論の開発を行って来た。一方、医療分野で多用されるノンパラメトリック法の開発、有効活用の研究も検討した。

Evidence-Based Medicine (EBM) の方法論、実践方法を検討している。地域保健分野として東山梨コホートなどのデータから各種疾患リスクファクターの検討をしている。全国レベルでは、特定疾患の疫学調査（発生率、発症要因）、収集医療情報の有効活用、対象に即した医療情報処理教育の方法論も検討した。

2. 予防接種の医療経済評価

厚生労働科学研究「ワクチンの医療経済性の評価」研究班として、「ワクチン接種の費用対効果推計法」を作成し、小児対象の 6 種類のワクチン (Hib, 肺炎球菌, 水痘, おたふくかぜ, B 型肝炎, HPV) と成人対象の 1 種類のワクチン (肺炎球菌) について、統一の方法で、ワクチンの定期接種化の費用対効果を分析して報告した。

3. 更年期障害の有病率調査

聖マリアンナ医科大学産婦人科学教室との共同研究で、川崎市北部在住の 50 歳・60 歳女性に更年期障害の質問紙調査をおこない、各年齢の更年期自覚と更年期症状の有症率を分析して報告した。

4. 腹囲と体重と冠危険因子に関する分析

財団法人東京都予防医学協会との共同研究で、定期健診データを用いて、職域男性における BMI 別の腹囲と冠危険因子集積の関係、年齢別の体重の変化と冠危険因子の変化の関係を分析して報告した。

5. 2 型糖尿病患者における血糖変動と合併症の研究

長期通院歴を有する 2 型糖尿病患者を対象とし、糖尿病網膜症発症に対する血糖変動の影響を検討した。空腹時血糖値 (FPG) の変動は HbA1c や FPG の平均値と独立して、網膜症発症リスクを上昇させた。増殖網膜症発症に対する平均血糖値の影響を検討したところ、発症前 5 年以上の平均 HbA1c、発

症前 10 年以上の平均 FPG が有意に増殖網膜症発症に関係していた。

6. 褥瘡治療における亜鉛含有製剤ポラプレジンクの効果

慢性期褥瘡におけるポラプレジンクの効果をも最長 8 週間の投与を行って検証した。褥瘡の治癒速度は PUSH スコアを用いて評価した。投与群では未投与群と比較して有意に治癒速度が促進し、また同一群内の比較でも投与後は投与前と比較して治癒速度の有意な増加が見られた。これにより、ポラプレジンクは褥瘡治療に有用であることが示唆された。

7. 高気圧障害の実態調査

港湾工事に従事する潜水作業者の労働衛生に焦点を絞り、作業管理と高気圧障害の安全対策についてアンケート調査を実施した。職業ダイバーらの抱えている問題点がいくつか明らかとなり、特に高気圧作業安全衛生規則に定められている救急再圧の対処方法に苦慮していることが知られた。

8. 職場のメンタルヘルス

近年自殺者数が 3 万人を超え、行政や職場の産業スタッフによるメンタルヘルス対策が実施されている。現在様々なメンタルヘルスの調査票が使用されているが、より具体的な項目を示すことでメンタルヘルス不調を早期に発見し改善することが必要である。ある一般企業に勤務する労働者に対して、具体的な項目を示した調査票を使用して職場でのストレス要因を分析・検討した。

〔点検・評価〕

1. 教育について

教育に関しては、社会医学Ⅱ、臨床基礎医学Ⅰ（中毒学、腫瘍学）、臨床基礎医学Ⅱ（感染症）、臨床疫学の講義を担当した。他のユニットと連携することで学生にとって理解しやすくなったと思われる。

2. 研究について

本年度は実験的研究と疫学研究・情報処理の大きく 2 つの枠組みの中で研究活動は行われた。

実験的研究としては、必須微量元素の生体への影響—特に老化促進要因としての亜鉛欠乏症、磁場・インジウム化合物・生活習慣病としての高血圧や糖尿病における発癌リスクアセスメントが行われた。これらは、学会発表や論文として公表され研究成果は上がっているものの、来年度も引き続き検討を要する。

疫学研究・情報処理については、地域コホート研究から各種疾患のリスク評価の検討、EBM 方法論や実践方法の検討、予防接種の医療経済評価、更年

期障害の有病率調査、腹囲と体重と冠危険因子に関する分析、糖尿病患者の疫学的研究、褥瘡に対する亜鉛補充療法の効果、職場のメンタルヘルスに関する研究など幅広い研究が行われ、これらは学会発表や論文として公表されている。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Miyazaki T, Takenaka T, Inoue T, Sato M, Hanyu M, Eiki Y, Nodera M, Yanagisawa H, Ohno Y, Shibasaki S, Suzuki H. Klotho expression is induced by calorie restriction in adult male rats. *Trace Nutrients Research* 2010; 27: 92-6.
- 2) Takao T, Ide T, Yanagisawa H, Kikuchi M, Kawazu S, Matsuyama Y. The effect of fasting plasma glucose variability on the risk of retinopathy in type 2 diabetic patients: retrospective long-term follow-up. *Diabetes Res Clin Pract* 2010; 89(3): 296-302.
- 3) 梶原千絵子, 伊藤克人, 縣 俊彦, 須賀万智, 柳澤裕之. 職場のメンタルヘルス. *慈恵医大誌* 2010; 125(6): 226-7.
- 4) 高橋周矢, 神岡 洋, 柳澤裕之, 鴛田純一, 宮越雄一, 奥山則子, 荒木 均, 加瀬智明. 東京慈恵会医科大学疫学研究会による茨城県常陸太田市に於ける健康調査と生活習慣改善の取り組み (第 3 報). *慈恵医大誌* 2010; 125(6): 225-6.
- 5) 須貝 威, 柳澤裕之. 生体のストレス応答の分子機構の解明に基づいた難治性疾患に対する新しい治療法の開発: 多価フェノール性部分構造を分子内に持ち、抗酸化活性が期待される化合物の合成研究とその化合物の抗酸化作用に基づいた DNA 障害抑制効果の検定に関する研究. 平成 17~21 年度私立大学学術研究高度化推進事業学術フロンティア推進事業 2010; 30-3.

II. 総 説

- 1) Takagi R, Suzuki Y, Seki Y, Ikehata M, Kajihara C, Shimizu H, Yanagisawa H. Indium chloride-induced micronuclei in *in vivo* and *in vitro* experimental systems. *J Occup Health* 2011; 53(2): 102-9.
- 2) 鈴木勇司, 柳澤裕之. 国内外の産業医学に関する文献紹介: 中間周波数磁場の健康影響. *産業医ジャーナル* 2010; 33(3): 65-8.
- 3) 柳澤裕之. 【広範囲 血液・尿化学検査免疫学的検査 [第 7 版] その数値をどう読むか】生化学的検査 金属 亜鉛. *日臨* 2010; 68 (増刊 1 広範囲血液・尿化学検査免疫学的検査(2)): 309-13.
- 4) 柳澤裕之. コラム 2: 老化促進要因としての亜鉛欠乏. *Global Pharmacists* 2010; 6(4): 11.

5) 柳澤裕之. 【実地医家に必要な臨床検査値の正しい読み方】栄養評価 微量元素 生命との関わり. 臨と研 2010 ; 87(2) : 43-6.

III. 学会発表

- 1) 鈴木勇司, 池畑政輝, 柳澤裕之. 磁場の染色体異常誘発亢進メカニズム(3). 日本環境変異原学会第39回大会. つくば, 11月.
- 2) 鈴木勇司, 宮越雄一, 小林 浩, 清水英佑, 柳澤裕之. インジウム化合物の変異原性(その2). 第81回日本衛生学会学術総会. 東京(誌上開催), 3月.
- 3) 鈴木勇司, 池畑政輝, 柳澤裕之. 磁場の染色体異常誘発亢進作用に及ぼすメカニズム(5). 第83回日本産業衛生学会. 福井, 5月.
- 4) 梶原千絵子, 伊藤克人, 縣 俊彦, 須賀万智, 柳澤裕之. 職場のメンタルヘルス. 第127回成医会. 東京, 10月. [第127回成医会総会抄録集 2010 : 48]
- 5) 高橋周矢, 神岡 洋, 柳澤裕之, 錫田純一, 宮越雄一, 奥山則子, 荒木 均, 加瀬智明. 東京慈恵会医科大学疫学研究会による茨城県常陸太田市に於ける健康調査と生活習慣改善の取り組み(第3報). 第127回成医会. 東京, 10月. [第127回成医会総会抄録集 2010 : 47]
- 6) 榮 兼作, 縣 俊彦, 上出良一, 柳澤裕之. 褥瘡治療における亜鉛含有製剤ボラプレジンの効果. 第21回日本微量元素学会. 京都, 7月. [Biomed Res Trace Elements 2010 ; 21(2) : 127]
- 7) 鈴木勇司, 池畑政輝, 柳澤裕之. 磁場の染色体異常誘発亢進作用に及ぼすメカニズム(5). 第83回日本産業衛生学会. 福井, 5月. [産業衛誌 2010 ; 52 (臨増) : 521]
- 8) 望月 徹, 池田知純, 小林 浩, 宮越雄一, 柳澤裕之. 潜水作業における労働災害の実態について. 第83回日本産業衛生学会. 福井, 5月. [産業衛誌 2010 ; 52 (臨増) : 406]
- 9) 小林 浩, 宮越雄一, 池田智純, 柳澤裕之. 新生仔ラットの酸素曝露による酸化的DNA損傷の解析(その2). 第80回日本衛生学会学術総会. 仙台, 5月. [日衛誌 2010 ; 65(2) : 351]
- 10) 鈴木勇司, 池端正輝, 柳澤裕之. 磁場の抗腫瘍効果に及ぼす影響. 第80回日本衛生学会学術総会. 仙台, 5月. [日衛誌 2010 ; 65(2) : 349]
- 11) 柳澤裕之. 微量元素, 特に亜鉛と口腔/消化器疾患. 第83回日本産業衛生学会. 福井, 5月. [産業衛誌 2010 ; 52 (臨増) : 322]
- 12) 小林 浩, 望月 徹, 池田知純, 宮越雄一, 柳澤裕之. 潜水作業の安全に関するアンケート調査(3)-潜水作業における救急再圧の実態-. 第83回日本産業衛生学会. 福井, 5月. [産業衛誌 2010 ; 52 (臨増) :

475]

- 13) 小林 浩. (ワークシヨップ : HBO における資格認定・更新制度と生涯教育) 認定技師の生涯教育. 第45回日本高気圧環境・潜水医学会総会. 岡山, 11月.
- 14) Takao T, Ide T, Yanagisawa H, Kikuchi M, Kawazu S, Matsuyama Y. The effects of fasting plasma glucose variability and time-dependent glycemic control on the long-term risk of retinopathy in type 2 diabetic patients. 8th International Diabetes Federation Western Pacific Region (IDF-WPR) Congress. Busan, Oct.
- 15) 高尾淑子, 井出健彦, 柳澤裕之, 菊池方利, 河津捷二, 松山 裕. 2型糖尿病患者における網膜症発症, 進展への空腹時血糖の変動と年齢の影響 : 長期追跡研究. 第53回日本糖尿病学会年次学術集会. 岡山, 5月.
- 16) Agata T, Yanagisawa H, Niimura M, Inaba Y (Jissen Women's Univ.), Kurosawa M (Juntendo Univ.), Nishikawa H (Shizuoka Pre. Univ.), Nagai M (Saitama Medical Univ.), Ryuu S (Tokyo Women's Medical Univ.), Nakayama J (Fukuoka Univ.), Ohtsuka Y (Tsukuba Univ.). A study of dermatological symptoms of neurofibromatosis type 1 patients in Japan. 19th Congress of the European Academy of Dermatology and Venerology Gotenburug, Oct.
- 17) 宮越雄一, 柳澤裕之. 亜鉛欠乏と酸化ストレス(第2報). 第81回日本衛生学会学術総会. 東京(誌上開催), 3月. [日衛誌 2011 ; 63(2) : 489]
- 18) 宮越雄一, 柳澤裕之. 電磁場の変異原性の検討(第6報) In vivo ラット・アストロサイト染色体異常試験を用いて. 第83回日本産業衛生学会. 福井, 5月. [産業衛誌 2010 ; 52 (臨増) : 522]

IV. 著 書

- 1) 武田光史, 柳澤裕之. 1章 : 臨床医のための基礎栄養学 section 7 : ミネラル 7-1. ナトリウム. 板倉弘重監修. 医科栄養学. 東京 : 建帛社, 2010. p.126-9.
- 2) 宮越雄一, 柳澤裕之. 1章 : 臨床医のための基礎栄養学 section 7 : ミネラル 7-2. カリウム. 板倉弘重監修. 医科栄養学. 東京 : 建帛社, 2010. p.129-33.
- 3) 柳澤裕之. 1章 : 臨床医のための基礎栄養学 section 7 : ミネラル 7-5. 亜鉛. 板倉弘重監修. 医科栄養学. 東京 : 建帛社, 2010. p.139-44.
- 4) 柳澤裕之. B. 臨床医学 24. 寒冷による局所傷害. 彼末一之(早稲田大学)監修. からだと温度の事典. 東京 : 朝倉書店, 2010. p.160-1.
- 5) 柳澤裕之. B. 臨床医学 13. 低体温症 3 - 低体温症の病態と治療 -. 彼末一之(早稲田大学)監修. からだと温度の事典. 東京 : 朝倉書店, 2010. 126-8.

法 医 学 講 座

教 授：岩 橋 公 晴 法 医 病 理 学

講 師：福 井 謙 二 DNA 分 析

講 師：重 田 聡 男 法 医 病 理 学

(東京都監察医務院)

教育・研究概要

I. 法医学病理学

1. 乳幼児のミルク吸引に関する研究

乳幼児突然死例において、ミルク吸引の有無と程度、吸引が生じた時期についての判断が求められる場合がある。そこで、ミルク吸引後の諸臓器の組織所見の経時変化を調べるため、ラットを用いた動物実験を行った。吸引されたミルクは、時間経過とともに肺以外にも腎、脾において免疫組織学的に証明され、ミルク吸引の生活反応となりうることがわかった。

2. 水棲細菌の DNA 検出による溺死診断

法医学的な溺死診断において、生存中に溺水を吸引したことの証明として、肺以外の臓器からのプランクトン検出が重要とされている。しかし、プランクトンほどの大きさのものが肺胞毛細血管から吸収され諸臓器に分布するのには限界があり、必ずしも感度の高い検査とはいえない。そこで、我々はプランクトンの代わりに水棲細菌に特異的な DNA を、PCR 法を用いて検出することによる溺死診断法の開発に着手した。溺死症例の保存血から nested-PCR を用いて高頻度に *Aeromonas sobria* に特異的な DNA が検出された。

3. 中枢神経系におけるユビキチン・プロテアソーム系及びオートファジー・リソソーム系の発現に関する分析

細胞内物質の分解系として機能するユビキチン・プロテアソーム系やオートファジー・リソソーム系が生体に与える影響については様々な医学分野で研究が進められている。そこで本講座剖検例のうち外傷性頭蓋内損傷におけるユビキチン・プロテアソーム系及びオートファジー・リソソーム系の発現について免疫組織化学的に検討した。その結果、外傷性頭蓋内損傷においてユビキチン・プロテアソーム系及びオートファジー・リソソーム系共に受傷後早期から発現し、傷害部位での不要な蛋白の分解過程において役割を果たす細胞が異なることや経時的に変化し得ることが示唆された。

II. DNA 分析

1. DNA 分析による戦没者遺骨の身元特定

厚生労働省の戦没者遺骨返還事業として、旧ソビエトで埋葬された戦没者遺骨の身元特定を 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. Ninhydrin 反応強度を指標とした DNA 分析限界の客観的評価法

脱落上皮細胞が付着した紙面を Ninhydrin で染色し、その陽性部位から DNA 分析を行った。その際の Ninhydrin の発色強度や採取面積とミトコンドリア DNA 多型の検出限界との関係を検討し、分析対象部分を決定する客観的な評価法の確立を試みた。

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）、一酸化炭素、青酸化合物、農薬などの薬物の定性・定量分析を GC、GC/MS および分光光度計などを利用して行った。

2. 硫黄系入浴剤と酸性洗剤の混合により発生した硫化水素に暴露した剖検例について、硫化物濃度および硫化水素の代謝物であるチオ硫酸塩濃度を分析した。分析は、解剖時に採取した血液、尿、脳脊髄液について GC/MS を用いて行った。過去の報告例では血液中硫化物濃度はチオ硫酸塩濃度より低い傾向が認められたが、今回の事例では血液中硫化物濃度が高いものが 16 例中 9 例認められた。さらに、過去の報告例と比較したところ、硫化物濃度は 17 例中 6 例で、偶発的事故死例と同様の値を示し、17 例中 2 例で、服毒死例と似た傾向を示した。

3. 薬物中毒が疑われた剖検例 2 例について、薬物分析を実施したところ、セロトニン作動性抗不安薬であるタンドスピロンクエン酸塩などの薬物が検出された。ガスクロマトグラフ質量分析装置 (GC/MS) を用いたタンドスピロンクエン酸塩の分析方法を検討した。定量分析の結果、比較的高濃度のタンドスピロンクエン酸塩が検出された。

IV. 放射性炭素分析

1. 年齢推定法の確立

エナメル質形成時に取り込まれた放射性炭素量からの生年推定法を検討した。特に、一本の歯牙のエナメル質を咬合面側（切縁側）と歯頸側に分割し、

それぞれの放射性炭素量から年齢の範囲を決定する方法を確立した。

〔点検・評価〕

1. 教育について

社会医学 I, II の講義, 演習, 臨床基礎医学 I (創傷学, 中毒学) の講義を担当し, 3 年生の医学英語専門文献抄読と研究室配属, 6 年生の選択実習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

法医解剖は毎年増加の一途をたどっており, 昨年の解剖体数は約 600 体となった。その他, 厚生労働省の戦没者遺骨返還事業や, 警察庁の法医専門研究科研修 (検視官育成のためのプログラム) 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) Kondo-Nakamura M, Fukui K, Matsu'ura S¹⁾, Kondo M¹⁾(¹Ochanomizu University), Iwadata I. Single tooth tells us the date of birth. Int J Legal Med 2010 Oct 17. [Epub ahead of print]
- 2) Sakai K, Maruyama-Maebashi K, Takatsu A, Fukui K, Nagai T, Aoyagi M, Ochiai E, Iwadata K. Sudden death involving inhalation of 1,1-difluoroethane (HFC-152a) with spraycleaner: Three case reports. Forensic Sci Int 2011; 206(1-3): e58-61.

III. 学会発表

- 1) 近藤美穂子, 福井謙二, 松浦秀治¹⁾, 近藤 恵¹⁾ (¹お茶大), 青柳美輪子, 落合恵理子, 岩楯公晴. エナメル質の放射性炭素測定による法医学的生年推定法の確立. 第 94 次日本法医学会学術全国集会. 東京, 5 月. [日法医誌 2010; 64(1): 64]
- 2) 中川裕士, 前橋恭子, 永井智紀, 酒井健太郎, 松本紗里, 天谷千里, 岩楯公晴. 法医解剖例における CO オキシメーターを用いたヘモグロビン分析. 第 94 次日本法医学会学術全国集会. 東京, 6 月. [日法医誌 2010; 64(1): 76]
- 3) 前橋恭子, 福井謙二, 永井智紀, 酒井健太郎, 落合恵理子, 岩楯公晴. 急性薬物中毒が疑われた剖検例からのセロトニン作動性抗不安薬クエン酸タンドスピロンの検出. 第 35 回日本医用マスペクトル学会年会. 名古屋, 9 月. [JSBMS Letters 2010; 35 (Suppl.): 59]
- 4) 酒井健太郎, 前橋恭子, 高津光洋, 福井謙二, 永井

智紀, 青柳美輪子, 落合恵理子, 星野邦昭, 中川裕士, 岩楯公晴. 埃除去用スプレーの乱用中に死亡した三剖検例. 第 79 回日本法医学会学術関東地方集会. 東京, 10 月.

- 5) 落合恵理子, 福井謙二, 永井智紀, 青柳美輪子, 朝倉久美子, 小沢昌慶, 岩楯公晴. Ninhydrin 反応強度を指標とした DNA 分析限界の客観的評価法 (第三報) - 紙面に付着した脱落上皮細胞試料の DNA 分析 -. 第 47 回日本犯罪学会総会. 東京, 11 月.
- 6) 久山佳代¹⁾, 孫 燕¹⁾, 福井謙二, 落合恵理子, 岩楯公晴, 山本浩嗣¹⁾(¹日大). 放線菌感染を伴う血管腫性エプーリス (膿原性肉芽腫) の一例. 第 99 回日本病理学会総会. 東京, 4 月. [日病理会誌 2010; 99(1): 314]

熱帯医学講座

教授：渡辺 直熙 寄生虫感染と IgE
准教授：石渡 賢治 寄生虫感染と粘膜免疫
准教授：牧岡 朝夫 原虫の分子生物学
講師：熊谷 正広 寄生虫症の臨床

教育・研究概要

I. 寄生虫感染におけるマスト細胞と好塩基球

マスト細胞と好塩基球は IgE 抗体とともにアレルギー反応を起こすことは周知である。われわれはこれらの細胞が寄生虫感染で防御と免疫調節を担うとする仮説のもとに研究を重ねてきた。マラリア原虫感染では、マスト細胞が防御に重要なことを初めて明らかにし、さらにマスト細胞由来の TNF と VEGF が防御発現にかかわることを報告した。この2つのサイトカインの関係は、感染による血中 VEGF 値が TNF 欠損マウスで対照マウスより低いことから、TNF が上位で働くことがわかった。VEGF は heme-oxygenase-1 を介してマラリアの病態に関与することも示唆された。好塩基球についてはマウスでダニの感染防御を中心に検討した。フタトゲチマダニ感染マウスの好塩基球を正常マウスに移入することでこのダニに対する防御を賦与できた。好塩基球による防御では IgE 抗体の関与も示された。また新たな好塩基球欠損マウスを用いた検討も行われた。ジフテリア毒素受容体からのシグナルに連動して好塩基球の分化を制御できるマウスが遺伝子操作によって開発された。このマウスではジフテリア毒素の投与によって随意に好塩基球の欠損が得られる。フタトゲチマダニの一次感染時に好塩基球を欠損としたマウスでは、感染防御と IgE 産生が対照マウスと同等で、好塩基球の影響はなかった。フタトゲチマダニの二次感染時に好塩基球欠損を誘導したマウスの防御能は著しく低下し、好塩基球を介する防御が示された。次に旋毛虫の一次感染時または二次感染時に好塩基球欠損としても IgE 産生に影響はなかった。

II. 腸管寄生虫感染による粘液糖鎖変化の網羅的解析

腸管寄生虫は粘膜を覆う粘液中に存在し、一方宿主免疫応答によって誘導される感染防御因子は粘膜から粘液へと分泌され寄生虫に作用していると考えられる。粘液の主成分であるムチンは高分子の糖タンパク質であり、糖タンパク質の生物学的活性の一

部に糖鎖が関与していることが免疫学を始め様々な分野で報告されてきている。これまで、このムチンの糖鎖部分が宿主免疫応答のうち Type2 サイトカインである IL-13 によってシアル化される事を示してきた。今回、これら宿主免疫応答による粘液糖鎖の変化をレクチンアレイおよび質量分析によって網羅的に解析した。モデル実験系として最も頻繁に用いられているネズミ寄生性の *Nippostrongylus brasiliensis* をマウスへ感染させ、宿主免疫によって排虫が起きている感染後9日目の腸管粘液を回収し、非感染粘液と比較した。レクチンアレイは、45種類の既知のレクチンとの結合性からムチンの糖鎖構造を予測するものであるが、排除時に非感染時の2倍以上の結合性を示したレクチンは12種類、1/2以下を示したのは3種類であった。一方、質量分析では粘液をヒドラジン分解処理して糖鎖精製し、MALDI-TOF-MSおよびGlycoModで解析した。アレイと質量分析の傾向が一致したのは、排虫時のフコースおよびフコースとシアル酸を含む複合糖鎖であった。これらの結果はこれまでの結果と一致し、物理的バリアーとして認識される粘液が免疫系によって質的に変化し、寄生虫感染防御に関与している事を示している。

III. アメーバの嚢子形成と脱嚢の機序

Entamoeba 属の原虫は栄養型から嚢子への変化に伴い嚢子壁を形成する。これは外界での嚢子の生存に必須であるとともに、宿主の小腸内で起こる脱嚢時にはその一部が破壊される必要がある。今回、*Entamoeba invadens* の分化に伴うコフィリン（アクチンの脱重合因子）およびアクチン遺伝子の発現の変化についてリアルタイム RT-PCR で調べた。まず、3種のコフィリン（Cfl-1, 2, 3）を同定した。栄養型では Cfl-2 とアクチンが発現しており、これらは嚢子形成時に減少した。脱嚢時には3種すべてのコフィリンとアクチンが発現した。かつて我々はサイトカラシン D が脱嚢を促進するという予期せぬ現象を見出したが、サイトカラシン D 存在下では Cfl-1 と 3 の発現が著明に増加した。このように Cfl-1 と 3 は脱嚢時にのみ発現し、サイトカラシン D による脱嚢の促進は、Cfl-1 と 3 の発現の亢進と関連していることが明らかとなった。

IV. 超高速シーケンサーを用いた *Entamoeba* のトランスクリプトーム解析

赤痢アメーバ (*E. histolytica*; *Eh*) の mRNA の 5' 非翻訳領域 (5'UTR) は非常に短いということが数

個の遺伝子の解析結果から報告されている。しかしながら、cDNAの5'末端は欠失しやすいため、網羅的な解析は困難であった。oligo-cap法は、5'末端に欠失のない完全長cDNAを得られる方法である。我々は先に、本法によって*Eh*とその近縁種で爬虫類の寄生原虫である*E. invadens* (*Ei*)の完全長cDNAライブラリーを構築し、ゲノム・シーケンス上にマッピングし、データベースFull-Entamoebaとして公開した。次いで、oligo-cap法と超高速シーケンサーを組み合わせた転写開始点(TSS)-シーケンス(seq)により、膨大な数のTSSから始まる35塩基のタグ配列を決定した。そして、両アメーバの5'UTRが平均約10~12塩基であることを明らかにした。今回、さらに両アメーバについてRNA-seqを行って上記データを補強するとともに、これまでにゲノム・シーケンスから予測されていなかった遺伝子(新規遺伝子)をいくつか発見した。また、ゲノム・シーケンスからは予測できなかったエクソン・イントロン構造とalternative splicingを見出した。現在、プロモーター配列について解析中である。TSS-seqとRNA-seqでは、タグ数から遺伝子の発現量も解析できる。*Ei*の栄養型と嚢子における各遺伝子の発現量の比較から、嚢子形成に関連する遺伝子を解析していくことが今後の課題である。

V. 熱帯熱マラリア感染モデルマウスの開発

サラセミアは最も多い単一遺伝子疾患でマラリアに対して抵抗性をもつことが知られている。しかし、サラセミアのマラリア抵抗性の機序は明らかになっていない。しかし、熱帯熱マラリアはヒトあるいはごく一部の霊長類の赤血球にしか感染しないため簡易に動物実験することができず、このことが研究の障害になっている。

我々はこの障害を克服するため、マウス赤血球をもたず、ヒト赤血球のみで生存するマウスを開発している。出生後に赤血球を産生することができず死亡するサラセミアモデルマウスの胎児から造血幹細胞をとりだし、致死的に放射線照射した免疫不全マウスに移植する。その後、ヒト赤血球を輸血あるいはヒト造血幹細胞を移植する。当モデルが開発されれば、簡易に熱帯熱マラリアの研究ができるため、予防・治療の研究が促進されマラリア患者に利益をもたらすと考えられる。

〔点検・評価〕

研究について、文科省科研費3件、大山健康財団

研究助成金1件、学内研究奨励費2件、受託研究1件と各自が研究費を獲得した。研究費は学外の競争資金に採択されるのが望ましい。研究では、課題の設定がなによりも重要である。事象の不思議を解き明かしたい、社会貢献をしたいという単純な動機に始まり、その中から何を選択するかで研究者の資質と力量が試される。課題の選択にあたっては様々な価値観がある。基礎的な知見を求めるものもあれば、すぐに役に立つ実用化に向けたものもある。大切なことは、まず方法も含めて仮説の証明または実用化が可能かを見定め、さらにその研究の科学における意義の高さを判断し、そしてより普遍的で新しい概念を提起することである。時流に流されることなく、自らの力で独創的な研究を推進したい。この過程では広い分野の多くの専門家との真摯な話し合いと学びが欠かせない。

教育について、寄生虫学の卒前教育では、講義は今までと変わらず学生から高い評価を得たが、寄生虫の実物観察と検査法の実習は考慮の余地がある。寄生虫症の国内での疾病構造の変化と海外とくに熱帯地域での現状をふまえ、また最近の学生の質の変化から、従来のコアカリキュラムに準拠した講義と実習は再考の時からかもしれない。

第80回日本寄生虫学会大会と第22回日本臨床寄生虫学会大会が渡辺直熙会長のもとに開催される予定であったが、東日本大震災の影響で7月に延期された。両学会の同時開催は初めての試みである。寄生虫学会大会が80回という節目にあたることもあって、テーマは「寄生虫学の連続性と多様性」とした。学問は過去の成果の上に現在の発展があり、そして寄生虫学は分子から国際協力に至る広い分野から成り立っていることを改めて考える機会とした。また基礎と臨床の相互理解も期待された。

講座担当教授渡辺直熙と准教授牧岡朝夫は今年度をもって定年退任となった。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Kumagai M, Inaba T, Makioka A, Ishiwata K, Onishi K, Watanabe N. An improved glycerin-jelly mounting procedure for permanent preparations of helminth eggs. *J Parasitol* 2010; 96(2): 440-1.
- 2) Wada T, Ishiwata K, Koseki H, Ishikura T, Ugajin T, Ohnuma N, Obata K, Ishikawa R, Yoshikawa S, Mukai K, Kawano Y, Minegishi Y, Yokozeki H, Watanabe N, Karasuyama H. Selective ablation of basophils in mice reveals their nonredundant role in

acquired immunity against ticks. J Clin Invest 2010; 120(8): 2867-75.

- 3) Makioka A, Kumagai M, Hiranuka K (Kyoto Univ.), Kobayashi S¹⁾, Takeuchi T¹⁾(¹Keio Univ.). *Entamoeba invadens*: Identification of ADF/cofilin and their expression analysis in relation to encystation and excystation. Exp Parasitol 2011; 127(1): 195-201.
- 4) 熊谷正広, 片山寿子 (アオハルクリニック). 日本におけるヒトヒフバエ皮膚ハエ幼虫症の診断と治療の問題点. 大原病年報 2010; 50: 31-6.
- 5) 櫻庭理恵¹⁾, 田中謙次 (岸本医科学研究所), 熊谷正広, 木田和幸¹⁾, 稲葉孝志¹⁾(¹弘前大). *Acanthamoeba* spp. の研究 青森県弘前市における *Acanthamoeba* spp. の棲息調査と感染能. 保健科学研究 2011; 1: 147-54.

II. 総説

- 1) 熊谷正広, 西野多聞. 【外来を訪れる寄生虫症 実地医家のための最新の診断と治療のすべて】治療/寄生虫症に用いられる主な薬の使いかた 抗原虫薬 メフロキン, ファンシダール, キニーネ, マラリア予防内服薬として利用される薬剤. Med Pract 2010; 27(9): 1561-4.

III. 学会発表

- 1) 渡辺直熙, 安達禎之, 西城 忍, 岩倉洋一郎, 古田隆久. マスト細胞上の Dectin-1 を介したマラリア原虫の感染防御. 第 79 回日本寄生虫学会大会. 旭川, 5月.
- 2) 牧岡朝夫, 熊谷正広, 渡辺直熙, 平糠和志 (京大), 小林正規¹⁾, 竹内 勤¹⁾(¹慶応大). *Entamoeba* の脱嚢に伴うアクチン重合因子コフィリンの発現解析. 第 79 回日本寄生虫学会大会. 旭川, 5月. [第 79 回日本寄生虫学会大会プログラム・抄録集]
- 3) 熊谷正広, 平糠和志 (京大), 渡辺純一 (東大), 牧岡朝夫. 超高速シーケンサーを用いた *Entamoeba* 遺伝子の転写開始点と発現解析. 第 79 回日本寄生虫学会大会. 旭川, 5月. [第 79 回日本寄生虫学会大会プログラム・抄録集]
- 4) 西野多聞, 古田隆久, 渡辺直熙. マウスマラリア感染におけるヘモグロビン異常の影響. 第 79 回日本寄生虫学会大会. 旭川, 5月.
- 5) 熊谷正広, 片山寿子 (アオハルクリニック). 日本におけるヒトヒフバエ・ハエ幼虫症症例の診断と治療の問題点. 第 28 回北陸病害動物研究会. 富山, 7月. [第 28 回北陸病害動物研究会プログラム・抄録集 (北陸病害動物研究会会報) 2010; 28(1)]
- 6) 渡辺直熙, Nguyen Thi Phuong Lan¹⁾, Vu Thi Que

Huong¹⁾(¹ホーチミン市パスツール研), Tran Thi Thuy (ホーチミン市第 2 小児病院), Vo Dinh Tham (ベトナム・ビンロン郡予防医学センター), Tran Van Dat²⁾, Nguyen Tien Huy²⁾, Tran Thi Ngoc Ha²⁾, 大本安一 (大塚製薬), 菊池三穂子²⁾, 森田公一²⁾, 安波道郎²⁾, 平山謙二²⁾(²長崎大), 古田隆久 (東大). デングウイルス感染におけるマスト細胞の関与. 第 21 回日本生体防御学会学術総会. 仙台, 7月.

- 7) Watanabe N, Furuta T (Univ. Tokyo). Mast cell-derived cytokines in protection to Plasmodium infection. 第 12 回国際寄生虫学会議 (ICOPA). メルボルン, 9月.
- 8) 石渡賢治, 三浦隆介, 渡辺直熙. 消化管寄生線虫感染における腸間膜リンパ節の抗原提示細胞応答. 第 127 回成医学会総会. 東京, 10月. [慈恵医大誌 2010; 125(6): 213]
- 9) 熊谷正広, 片山寿子 (アオハルクリニック). ヒトヒフバエによる本邦のハエ幼虫症. 第 70 回日本寄生虫学会東日本支部大会. 壬生町, 10月. [第 70 回日本寄生虫学会東日本支部大会プログラム・講演要旨]
- 10) 牧岡朝夫, 熊谷正広, 平糠和志 (京大), 小林正規¹⁾, 竹内 勤¹⁾(¹慶大). *Entamoeba* の 4 種キチナーゼ遺伝子の発現は嚢子形成と脱嚢において異なる. 第 43 回日本原生動物学会大会. 水戸, 11月. [原生動物学雑誌 2010; 44 (1): 29-30]
- 11) Makioka A, Kumagai M, Kobayashi S¹⁾, Takeuchi T (Keio Univ.). Expression analysis of *Entamoeba* chitinases in the excystation and encystation. 第 33 回日本分子生物学会年会・第 83 回日本生化学会大会合同大会. 神戸, 12月. [第 33 回日本分子生物学会年会・第 83 回日本生化学会大会合同大会プログラム]
- 12) 平糠和志 (京大), 片山俊明¹⁾, 五斗 進¹⁾, 若栗浩幸¹⁾, 鈴木 穰¹⁾, 菅野純夫¹⁾, 渡辺純一¹⁾(¹東大), 熊谷正広, 牧岡朝夫. 大量並列シーケンシング技術を用いた *Entamoeba invadens* 遺伝子の転写開始点の解析. 第 33 回日本分子生物学会年会・第 83 回日本生化学会大会合同大会. 神戸, 12月. [第 33 回日本分子生物学会年会・第 83 回日本生化学会大会合同大会プログラム]

臨床検査医学講座

教授：栗原 敏 (兼任)	
教授：鈴木 政登	臨床生理学
准教授：大西 明弘	臨床肝臓病学
准教授：保科 定頼 (兼任)	臨床微生物学
准教授：海渡 健	臨床血液学
准教授：須江 洋成 (兼任)	精神神経医学
准教授：杉本 健一	循環器病学
准教授：吉田 博	循環器病学, 脂質代謝学
准教授：松浦 知和	臨床細胞生物学

教育・研究概要

I. 臨床生理学に関する研究

一過性カフェイン投与はブドウ糖取り込みを阻害しインスリン抵抗性を高める。一方、カフェインは交感神経系興奮、脂肪分解亢進によりエネルギー代謝を促進し、内臓脂肪を削減する。慢性的カフェイン投与により脂肪減少を介したインスリン抵抗性改善が予測され、運動とカフェインの併用により相乗的効果が期待される。そこで、糖尿病モデルOLETFラットを用い、25週齢から5週間カフェインを混餌投与(0.25%)し、運動とカフェインを併用した場合と、運動またはカフェイン単独および安静を維持した場合のインスリン抵抗性指標(空腹時血糖、インスリン、HOMA-R、肝および骨格筋中性脂肪、グリコーゲン含量)を測定・比較した。その結果、安静維持に比較し、運動、カフェイン投与単独いづれもインスリン抵抗性が有意に改善し、運動とカフェイン併用による相乗効果が実証された。

II. 臨床微生物学に関する研究

マルチプレックスPCR法を用いて血流感染症の原因菌の特定を培養せずに行うシステムを使って小児の血流感染症の原因菌の検索を行った。

*Clostridium difficile*の既存のPFGE法の改善を行い、疫学的検討を分子疫学的手法(PFGE法、リボタイピング法)および毒素遺伝子型別により行った。調査した株の多くは毒素型A-B+であったが、株の型別成績には多様性が認められた。

いくつかの同定困難な細菌の同定を16SrRNA遺伝子の塩基配列決定により行った。

パラフィン包埋標本より核酸を抽出し、原因微生物(細菌、真菌)の探索を行う方法の改善を行って

いる。感染制御部と連携して臨床分離株(MRSA、GBSなど)についてのゲノム型別を行った。

III. 臨床化学に関する研究

1. 我々が開発したHPLCリポ蛋白定量法を応用して、運動療法の脂質代謝改善のモニターとしてVLDLコレステロール測定の有用性を見出すとともに、アディポネクチンおよびインスリン抵抗性の改善にはVLDL代謝の改善よりも時間を要することが確認され、その成績がJ Atheroscler Thromb(2010;17:1160-6)に原著論文として掲載された。また、同法を改変し、Lp(a)を含めたHPLC法を共同研究にて発展させ、その成績がJ Lipid Res(2010;51:1237-43)へ原著論文として掲載された。また本HPLC法は第56回臨床検査医学会にて学会賞「生命科学賞」を受賞したが、その受賞論文「HPLCリポ蛋白分析法の臨床的有用性」が臨床病理(2010;58:1093-8)に掲載された。新規酸化LDL測定法であるMDA-LDLの臨床的特徴と酸化リポ蛋白の重要性について、第56回日本臨床検査医学会のシンポジウム講演の論文「リポ蛋白・脂質研究の最前線。酸化リポ蛋白研究の最前線」が臨床病理(2010;58:622-30)に掲載された。第41回日本臨床検査自動化学会のシンポジウム講演の論文「微量迅速系の新技術と臨床応用：レムナントリポ蛋白コレステロールとsmall dense LDL」がJJCLA(2010;35:158-63)に掲載された。Clin Chim ActaのEditorから依頼があったReview論文「LDL酸化のメカニズム」についてClin Chim Acta(2010;411:1875-82)に掲載された。アスタキサンチンによるトリグリセリド、HDLおよびアディポネクチン改善作用の成績が、原著論文としてAtherosclerosis(2010;209:520-3)に掲載された。Jikei Heart Studyの性差サブ解析の成績について、バルサルタン治療による心血管イベント予防は性差なく発揮されるが、とりわけ男性および高齢女性によく予防効果が認められることがJ Hypertens(2010;28:1150-7)に原著論文として掲載された。

2. *Helicobacter pylori*感染の一次除菌失敗の主な原因：CAM耐性菌は年々増加しており、今後一次除菌の成功率は更に下がる可能性がある。一方PPIの代謝酵素CYP2C19の遺伝子多型(homo EM, hetero EM, PM)が治療成否の一要因と考えられ、代謝活性は前述の順に低くなる。日本人ではhomo EMとhetero EMを併せ80%、PMが20%とされ、その遺伝子多型の違いにより除菌率に差があると報告がある。今回我々は一次除菌、及び

二次除菌失敗患者での *H. pylori* の薬剤感受性と CYP2C19 の遺伝子多型の組み合わせによる除菌効果への影響に関し検討した。その結果, homo EM 群・hetero EM 群においては PM 群に比べ除菌成功率が低いことがわかった。*H. pylori* 除菌における PPI の働きは胃内 pH を高め抗生物質の安定化を図ること, PPI 自体の抗 *H. pylori* 作用, などがある。Homo EM 群・hetero EM 群では PPI の代謝低下によりこれらの働きが落ち, 除菌失敗の一因になると考えられる。二次除菌失敗者では MNZ 耐性菌が多かった。薬剤感受性を検査し抗生剤を選択することで高い除菌効果が得られた。前述のように日本人においては CYP2C19 の遺伝子多型において homo EM と hetero EM の割合が高く, その一部の人は除菌成功に導けない可能性がある。また耐性菌の存在は大小の差はあれど除菌成功率に影響をおよぼすことは間違いない。今後, より確実に高い除菌成功率を求めるためには薬剤感受性による抗生物質の選択, CYP2C19 の遺伝子多型の違いによる PPI 投与調節が必要であると考えられる。

IV. 臨床血液学・臨床免疫学に関する研究

1. 造血器腫瘍における der (1; 7) (q10; p10) の臨床的意義

不均衡型全腕転座である der (1; 7) (q10; p10) は, 骨髄異形成症候群や急性骨髄性白血病などで観察される染色体異常であるが, 予後に関する報告もまちまちで, 臨床的特徴に関する一定した見解は得られていない。今回本染色体異常を認めた 13 症例を対象に, 特徴の解析を行った。その結果, 6 例が前治療を有しており二次性変化として重要である, 高齢男性に好発するなどの特徴を有し, 特に *de novo* 例は全例男性で年齢中央値が 74 歳であった。検査所見では MCV 高値の貧血を呈しやすいが, 血小板減少を呈する症例は少ない, 二次性症例は *de novo* 症例よりも骨髄の異形成変化が軽微である, 複雑な染色体異常を呈する症例は少ない等が明らかとなった。また, 数ヶ月というこれまでの報告ほど予後不良ではなく, MDS に限ると 9 例中 6 例が 1 年以上生存し, 全体の 3 年生存率は 35.1% であった。今回の検討は症例数が限られており, 今後もさらに症例数を増やしてその臨床的意義を観察していく必要があると思われる。

V. 循環器病学

心房細動に対するカテーテルアブレーション治療の治癒率向上と安全性の確立を目指した臨床研究を

継続している。我々は, この分野における新たな手法として, 大きなサイズのリング状カテーテルを使用して肺静脈を肺静脈前庭部で隔離する方法, ATP 急速静注により再伝導を確認し追加焼灼をする方法などを提唱しているが, 本年度もこの分野では, ATP 静注により出現する再伝導の詳細な特性と ATP 急速静注法を用いたカテーテルアブレーションの成績について論文を報告した。

VI. 臨床細胞生物学

1. ¹³C-glucose 呼気試験による肝臓糖代謝能評価法の開発

ヒトの肝臓インスリン抵抗性を簡便・高感度に評価するための臨床検査法として, 空腹時 ¹³C-glucose 呼気試験法 (fasting glucose breath test: FGBT) を, 開発した。健康人に比較して, 耐糖能異常患者では, ¹³C 排出速度の 6 時間までの動態曲線化面積 (AUC₃₆₀) が, 有意に低下していた。また, gold standard としての HOMA-IR でのインスリン抵抗性, FPG と HbA1c での糖尿病を感度良く診断でき, AUC₃₆₀ でそれぞれの cut off 値を設定できた。FGBT は, 簡易なだけでなく, 感度・特異度の高い肝臓糖代謝を評価する臨床検査法である。(明治大学, 防衛医科大学校, 外科学講座との共同研究)

2. TGF- β 活性化反応を利用した肝障害診断法の開発

潜在型 TGF- β は組織のプロテアーゼでアンカー蛋白から切断, 遊離して, 活性化される。アンカー蛋白切断面を特異的に認識する抗体を用いて, 血液中のアンカー蛋白 (latency associated protein: LAP) 断片量を計測することで TGF- β 活性化反応を定量的に測定する ELISA を開発し, 肝障害患者血漿 900 サンプルを測定した。また, TGF- β 活性化反応の分布を検討するため, 採血と同時に肝生検を行った症例に関して, 生検肝臓標本で, LAP 断片を免疫染色した。慢性 C 型肝炎症例と自己免疫性肝炎症例において, 線維束に LAP-D の染色性を認め, 両者においては TGF- β 活性化反応が肝臓線維化の活動性を示すマーカーとなりうる事が示唆された。(医薬基盤研究所・医療保健分野における基盤研究推進事業) (理化学研究所との共同研究)

3. バイオ人工肝臓を利用したヒト血漿蛋白高産生系の開発

医療用ヒトアルブミンをヒト由来細胞で生産するために, ラジアルフロー型バイオリクターに血漿蛋白高産生細胞 (FLC-4) と FLC-4 に強力なプロモーターとアルブミン遺伝子のハイブリッド遺伝子

を組み込んだ細胞 (FLC-4M#1) を高密度 3 次元培養した。ASF-104 無血清培養液 (味の素) では、FLC-4M#1 は、FLC-4 の約 3 倍のアルブミン産生量を示した。しかし、E-RDF 無血清培養液 (極東) では、FLC-4 のアルブミン産生量は 3 倍増加し、逆に FLC-4M#1 では 1/3 に低下した。FLC-4 の産生タンパクの 40-50% がアルブミンであることから、遺伝子操作でアルブミン産生量のみを増やすことには限界があり、転写後制御の工夫によるアルブミン分泌までの効率をあげる必要がある。(ヒューマンサイエンス財団・政策創業総合研究) (感染症研究所, 早稲田大学, 生化学講座との共同研究)

4. 急性肝不全に伴う致死性脳症の診断と治療法の開発

TRECK (toxin receptor-mediated cell knock-out) 肝炎マウスを導入し、急性肝不全に伴う致死性脳症のマウスモデルを作製した。MRI での観察で、脳全体の浮腫を確認できた。また、血中 TGF- β LAP 濃度の増加と ALT 活性、T. Bil 濃度の上昇に正の相関を認めた。一方、血中 TGF- β LAP 濃度の増加と T. prot 濃度には、負の相関を認めた。肝組織でも、 α -smooth muscle cell actin の染色性と TGF- β LAP の染色性はよく一致しており、線維化活性の増強を認めた。(文部科学省科研費・基盤研究(C)) (奈良先端科学技術大学院大学, 医用エンジニアリング研究室との共同研究)

5. 超音波分子イメージング法の開発

超音波分子イメージング法の開発のため、造影剤としての安定したナノバブルの開発、高次高調波を利用したバブルの高感度検出技術の応用に関して、研究を推進した。既存のマクロバブルの材料であるリン脂質と新規開発の海面活性材との混合で、血清でも安定したバブルの作製が可能となった。(東京理科大学, 放射線科, 生化学講座との共同研究)

Ⅶ. 臨床精神医学に関する研究

本年度は、以前より検討してきた各抗精神病薬におけるヒスタミン H1 受容体への親和性とけいれん閾値との関連をふまえて、てんかんに合併する精神障害に対する治療ガイドラインを作成し最終報告を行った。さらに興味深い症例では環状 20 番染色体を有するてんかん症例と睡眠時てんかん性の無呼吸が疑われた成人てんかん例の報告を行った。さらに、外来精神医療学会においては発作にまつわる外来にての対応困難例と題してパネルディスカッションが行われ、医療機関の構造的違いからそれぞれ専門医による報告がなされた。また、てんかんに合併する

抑うつ の再発予防に関する取り組みをはじめている。

「点検・評価」

1. 教育

教育に関しては、それぞれ以下の教育項目を担当した。

(1) 2 年次対象：機能系実習 (呼吸生理学実習, 鈴木政登) 6 回, (2) 3 年次対象：①症候学演習 (鈴木政登 3 回, 保科定頼 2 回, 河野 緑 1 回), ②医学英語文献抄読 (鈴木政登 前期 13 回), ③講義 (細菌・真菌と感染, 松浦知和, 河野 緑 2 コマ, 栄養科学, 吉田 博, 1 コマ), ④研究室配属 (鈴木政登 2 名, 河野 緑 2 名), (3) 4 年次：①臨床検査医学講義 (5 コマ, 鈴木政登, 大西明弘, 保科定頼, 海渡 健, 須江洋成, 吉田 博, 杉本健一, 松浦知和, 河野 緑, 秋月摂子, 野尻由美, 各半コマづつ講義), ②講義 (海渡 健, 血液・造血器 (2 コマ), 大西明弘, 薬物治療学 (4 コマ), 杉本健一, 循環器 (1 コマ), 吉田 博, 内分泌・代謝・栄養 (1 コマ), 栄養科学 (1 コマ), 須江洋成, 精神医学 (1 コマ)), ③テュートリアル (海渡 健 1 回, 須江洋成 1 回), ④基本的臨床技能実習 (合計 40 回, 講座所属教職員および非常勤講師が分担), (4) 5 年次：臨床実習 (9 : 10~17 : 00 の 2 日間, 年間 20 回, 臨床系教員及び非常勤講師が担当), (5) 6 年次：(1) 選択実習 phase I ~ IV で合計 12 名受け入れ、遺伝子検査に関する実習および臨床検査に関する実習, 講義, 修了試験 (臨床検査領域出題の国試模擬問題) を行った。

2. 研究

(1) 臨床生理学に関する研究：肥満・糖尿病モデルラットを用い、運動、カフェイン投与単独いずれもインスリン抵抗性が有意に改善するが、運動とカフェイン投与を併用することにより、インスリン抵抗性が相乗的に改善することを実証した。(2) 臨床微生物学に関する研究：マルチプレックス PCR 法を用いて血流感染症の原因菌の特定を培養せずに行うシステムを使って小児の血流感染症の原因菌の検索などを中心に行っている。(3) 臨床化学に関する研究：HPLC リポ蛋白質定量法開発による臨床検査へ応用、*Helicobacter pylori* 感染除去に関する研究が行われた。(4) 臨床血液学・臨床免疫学に関する研究：造血器腫瘍における der (1 : 7) (q10 : p10) の臨床的特徴が詳細に調べ、報告された。(5) 循環器病学に関する研究：ATP 急速静注法を用いた心房細動に対するカテーテルアブレーションの成績に

ついて報告された。(6)臨床細胞生物学に関する研究：①¹³C-glucose 呼吸試験による肝臓糖代謝能評価法の開発，②TGF- β 活性化反応を利用した肝障害診断法の開発，③バイオ人工肝臓を利用したヒト血漿蛋白高産生系の開発，④急性肝不全に伴う致死的脳症の診断と治療法の開発，⑤超音波分子イメージング法の開発，など検査法，診断法および治療法の開発に関する研究が活発に行われている。(7)臨床精神医学に関する研究：てんかんに合併する精神障害に対する治療ガイドラインを作成し，報告された。

以上の要約にみられるように，臨床検査医学講座に所属する教員それぞれが専門領域の研究を活発に行っていることは大いに評価される。

3. その他

社会的活動として，それぞれ次のようなことを行った。

(1)鈴木政登：平成22年7月～8月のうち，5日間日本体力医学会学術委員会スポーツ医学研修会を東京慈恵会医科大学西新橋キャンパス（高木会館5階および大学1号館6階実習室）において開催した。

(2)鈴木政登：平成22年7月30日（金）に，平成22年度文科省“ひらめき☆ときめきサイエンス～ようこそ大学の研究室へ～KAKENHI”（科研費研究成果の社会還元・普及事業）を東京慈恵会医科大学1号館において開催した。

(3)杉本健一：平成22年7月24日，25日に主任試験委員として，二級臨床検査士資格認定試験（循環生理学部門）を開催した。

(4)吉田 博：2011年2月5日～6日に日本動脈硬化学会動脈硬化教育フォーラムを浅草ビューホテルで開催した（事務局長を担当）。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Fujise K, Tatsuzawa K, Kono M, Hoshina S, Tsubota A, Niiya M, Namiki Y, Tada N, Tajiri H. A mutation of the start codon in the X region of hepatitis B virus DNA in a patient with non-B, non-C chronic hepatitis. *World J Hepatol.* 2011; 3(2): 56-60.
- 2) Saito R, Ishii Y, Ito R, Nagatsuma K, Tanaka K, Saito M, Maehashi H, Nomoto H, Ohkawa K, Mano H (Josai Univ), Aizawa M (Meiji Univ), Hano H, Yanaga K, Matsuura T. Transplantation of liver organoids in the omentum and kidney. *Artif Organs* 2011; 35(1): 80-3.
- 3) Suzuki M, Ishiyama I. Reference interval of maxi-

mal oxygen uptake (VO₂max) as one of the determinants of health-related physical fitness in Japan. *体力科学* 2010; 59(1): 75-85.

- 4) Hirai N, Horiguchi S, Ohta M, Watanabe M, Shioji I, Ohnishi A. Elevated urinary biopyrin excretion and oxidative bilirubin metabolism during 24-hour ultramarathon running. *臨病理* 2010; 58(4): 313-8.
- 5) Fukuda M, Kawahara Y, Hirota T, Akizuki S, Murakami S, Nakajima H, Ieiri I, Ohnishi A. Genetic polymorphisms of hepatic ABC-transporter in patients with hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Ther* 2010; 1(3): 114-23.
- 6) Matsuo S, Yamane T, Date T, Hioki M, Ito K, Narui R, Tanigawa S, Nakane T, Hama Y, Tokuda M, Yamashita S, Aramaki Y, Inada K, Shibayama K, Miyana S, Yoshida H, Miyazaki H, Abe K, Sugimoto K, Taniguchi I, Yoshimura M. Comparison of the clinical outcome after pulmonary vein isolation based on the appearance of adenosine-induced dormant pulmonary vein conduction. *Am Heart J* 2010; 160(2): 337-45.
- 7) Matsuo S, Yamane T, Date T, Lellouche N, Tokutake K, Hioki M, Ito K, Narui R, Tanigawa S, Nakane T, Tokuda M, Yamashita S, Aramaki Y, Inada K, Shibayama K, Miyana S, Yoshida H, Miyazaki H, Abe K, Sugimoto K, Taniguchi I, Yoshimura M. Dormant pulmonary vein conduction induced by adenosine in patients with atrial fibrillation who underwent catheter ablation. *Am Heart J* 2011; 161(1): 188-96.
- 8) Yoshida H, Shimizu M, Taniguchi I, Yoshimura M, Mochizuki S. Sex differences in effects of valsartan administration on cardiovascular outcomes in hypertensive patients: findings from the Jikei Heart Study. *J Hypertens* 2010; 28(6): 1150-7.
- 9) Yoshida H, Ishikawa T, Suto M, Kurosawa H, Hirowatari Y, Ito K, Yanai H, Tada N, Suzuki M. Effects of supervised aerobic exercise training on serum adiponectin and parameters of lipid and glucose metabolism in subjects with moderate dyslipidemia. *J Atheroscler Thromb* 2010; 17(11): 1160-6.
- 10) Miyamoto Y, Onoue K, Nishioka M, Nakata N, Matsuura T, Asakura T, Ohkawa K, Tsuchiya K¹⁾, Itani K²⁾, Konno T²⁾(²Aloka), Sakai H¹⁾, Abe M¹⁾(¹Tokyo Univ Sci). Experimental study of the stability of sonazoidTM. *Jikeikai Med J* 2010; 57(2): 55-60.
- 11) 伊藤公美恵，友野義晴，吉田 博，保科定頼，多田紀夫. 携帯型小型迅速生化学検査装置「コレステックLDX」の検討 Point of care testing (POCT)としての脂質測定法について. *医と薬学* 2010; 64(5): 741-9.

- 12) 松尾賢典, 栗田 正, 田中淳子, 阿部郁朗, 海渡 健. 糖尿病性末梢神経障害の早期発見における足部神経伝導検査の有用性. 臨生 2010; 38(6): 379-84.
- 13) 菱木光太郎, 岩瀬貴衣, 丹野純子, 小池 優, 吉田博, 海渡 健. 末梢血に異染性顆粒を有する幼若細胞が増加していた AML with myelodysplasia-related changes. 日検血会誌 2011; 12(1): 26-31.
- 14) 伊藤公美恵, 柳内秀勝, 古谷伸之, 佐藤能理子, 多田紀夫, 吉田 博, 友野義晴. Apo C-II 欠損症へのジアシルグリセロール油の治療的応用. Prog Med 2010; 30(5): 1452-61.
- 15) 谷野千鶴子, 中川秀己, 河野 緑, 望月 隆. NSTIII 型が検出された *Trichophyton tonsurans* によるケルスス禿瘡の小児例. 日小児皮会誌 2010; 29(2): 131-4, 3.

II. 総 説

- 1) 吉田 博. 【広義のアポリポ蛋白】プロテオミクス解析により同定された広義のアポリポ蛋白. 臨検 2010; 54(4): 359-67.
- 2) 吉田 博. リポ蛋白・脂質研究の最前線酸化リポ蛋白の最前線. 臨病理 2010; 58(6): 622-30.
- 3) 吉田 博. リポ蛋白 HPLC 定量分析法の臨床的有用性. 臨病理 2010; 58(11): 1093-8.
- 4) 吉田 博. 木杉玲子, 小池 優. 様々な医療現場における臨床検査と医療安全管理 採血室における医療安全管理. 臨病理 2011; 59(3): 293-8.
- 5) 田中 賢, 松浦知和, 中田浩二. ¹³C グルコース呼吸試験を利用した 3 次元還流培養系の活性測定とその応用. Radioisotopes 2010; 59(7): 435-40.
- 6) 地方学術集会・第 57 回日本化学療法学会東日本支部総会合同学会. 東京, 10 月. [第 59 回日本感染症学会東日本地方学術集会・第 57 回日本化学療法学会東日本支部総会合同学会プログラム・抄録集]
- 4) 保科定頼, 南波広行, 和田靖之, 西脇嘉一, 吉田 博, 富永健司, 安藤 隆, 兼本園美, 平田龍三, 杉本健一, 河野緑, 槌谷恵美, 井上 薫, 杉田哲佳, 十川好志, LeeY oung-Jo. *Stenotrophomonas maltophilia* の MCLS 検出について. 第 127 回成医学会総会. 東京, 10 月.
- 5) 安藤 隆, 河野 緑, 兼本園美, 平田龍三, 杉本健一, 保科定頼. 当院で分離された *Clostridium difficile* の分子疫学的解析. 第 22 回日本臨床微生物学会総会. 岡山, 1 月.
- 6) 阿部正樹, 俵木美幸, 阿部郁朗, 松浦知和, 海渡 健. 癌免疫細胞療法実施後に CEA 偽高値を呈した患者血清の検討. 第 57 回日本臨床検査医学会学術集会. 東京, 9 月. [臨病理 2010; 58(補冊): 131]
- 7) 吉田 博. (シンポジウム 3: レムナントリポ蛋白分析 update) 3. レムナントリポ蛋白の有用性に関する HPLC リポ蛋白分析を用いた検証. 第 21 回生物試料分析学会年次学術集会. 松山, 2 月.
- 8) 田中 賢, 桐田暁子¹⁾, 永妻啓介, 原 詳子¹⁾, 齋藤勝也(海上ビル診療所), 鈴木はるか, 高木一郎, 田尻久雄, 松浦知和, 小嶋聡一¹⁾(¹理研). TGF- β 活性化反応を指標とした肝障害の経過観察-急性 B 型肝炎重症型例での検討-. 第 36 回日本急性肝不全研究会. 山形, 5 月.
- 9) 田中 賢, 前橋はるか, 鈴木政登, 齋藤勝也(海上ビル診療所), 石井雄二(社保桜が丘病院), 池脇克則(防衛医大), 松浦知和. ¹³C-glucose 呼吸試験を用いた肝糖代謝を指標とした肝機能評価法の検討. 第 46 回日本肝臓学会総会. 山形, 5 月. [肝臓 2010; 51(Suppl. 1): A191]

III. 学会発表

- 1) Suzuki M, Shindoh D, Kimura M (Keio Univ). Effects of a combined treatment with exercise and anti-hypertensive drugs on pressure responsive, plasma volume and morphological findings of the heart and kidney in spontaneously hypertensive rats. 15th Annual Congress of the European College of Sport Science. Antalya, June.
- 2) 保科定頼, 河野 緑, 槌谷恵美, 井上 薫, 西脇嘉一, 和田靖之, 吉田 博, 富永健司, 安藤 隆, 兼本園美, 平田龍三, 杉本健一, 杉田哲佳¹⁾, 十川好志¹⁾(¹鳥津製作所), Lee Young-Jo (Seegene). 血流感染症採血時の微生物遺伝子同時検出. 第 55 回日本ブドウ球菌研究会. 東京, 7 月.
- 3) 保科定頼, 吉田 博, 河野 緑, 槌谷恵美, 和田靖之, 西脇嘉一, 高木正道, 富永健司, 杉本健一, 安藤隆, 杉田哲佳(鳥津製作所). 呼吸器感染症の起因病原体遺伝子同時検出. 第 59 回日本感染症学会東日本
- 10) 松浦知和, 石井雄二(社保桜が丘病院), 相澤 守(明大). 肝再生医学 臨床応用を目指した研究の新展開 類洞類似構造を再現した肝臓オルガノイドの作製. 第 46 回日本肝臓学会総会. 山形, 5 月. [肝臓 2010; 51(Suppl. 1): A114]
- 11) 松浦知和, 永妻啓介, 羽野 寛. 慢性肝障害におけるビタミン A エステル化酵素 LRAT と細胞内レチノール結合蛋白 CRBP-1 共発現星細胞の観察. 日本ビタミン学会第 62 回大会. 盛岡, 6 月. [ビタミン 2010; 84(4): 185]
- 12) Matsuura T, Nagatsuma K, Hano H. Cellular distribution of lecithin: Retinol acyltransferase (LRAT) and cellular retinol binding protein-1 (CRBP-1) in human livers of chronic viral hepatitis. 2010 FASEB Summer Research Conferences Retinoids. Arizona,

June.

- 13) Saito R, Ishii Y, Nagatsuma K, Tanaka K, Saito M (Kaijo Building Clinic), Maehashi H, Nomoto H, Ohkawa K, Mano H (Josai Univ), Aizawa M (Meiji Univ), Hano H, Yanaga K, Matsuura T. Transplantation of liver organoids in the omentum and kidney. 15th International Symposium on Cells of the Hepatic Sinusoid. Pasadena, Aug.
- 14) Hara M¹⁾, Kirita A¹⁾, Nagatsuma K, Matsuura T, Kojima S¹⁾(¹RIKEN). Detection of LAP degradates: A novel biomarker of TGF- β activation reflecting liver fibrogenesis. 15th International Symposium on Cells of the Hepatic Sinusoid. Pasadena, Aug.

V. その他

- 1) 松浦知和, 田中 賢, 松本喜弘, 前橋はるか, 石川周太郎¹⁾(¹エイブル). バイオ人工肝臓における糖代謝の検討-¹³C-glucose 呼吸試験を用いて. 研究成果報告書 (2008 年度および 2009 年度): 高度先進医療を支援するハイパフォーマンスバイオマテリアルの創製とその医療用デバイスとしての応用: 平成 20 年度および平成 21 年度文部科学省私立大学学術研究高度化推進事業「学術フロンティア」2010; ii) 49-52.
- 2) 松浦知和, 前橋はるか, 相澤 守 (明大). 水酸アパタイトファイバースキャフォールドおよびラジアルフロー型バイオリクターを用いたバイオ人工肝臓の開発. 高度先進医療を支援するハイパフォーマンスバイオマテリアルの創製とその医療用デバイスとしての応用: 平成 18 年度~平成 22 年度文部科学省私立大学学術研究高度化推進事業「学術フロンティア推進事業」研究報告書 2010; 220-30.
- 3) 安生絵利奈¹⁾, 藤見峰彦¹⁾, 深澤由美子¹⁾, 前橋はるか, 松浦知和, 相澤 守¹⁾(¹明大). アパタイトファイバースキャフォールドを用いた再生肝オルガノイドの構築と機能評価. 高度先進医療を支援するハイパフォーマンスバイオマテリアルの創製とその医療用デバイスとしての応用: 平成 18 年度~平成 22 年度文部科学省私立大学学術研究高度化推進事業「学術フロンティア推進事業」研究報告書 2010; 210-3.
- 4) 大西明弘. (宿題報告) 慢性肝炎・肝硬変患者における解毒機能と癌化に関わる遺伝的多型性. 第 127 回成医会総会. 東京, 10 月.

臨床医学

内科学講座

消化器・肝臓内科

教授：田尻 久雄	消化器病学（消化管・膵臓）
教授：伊坪真理子 （兼任）	消化器病学（肝臓）
教授：銭谷 幹男 （兼任）	消化器病学（肝臓）
教授：大草 敏史	消化器病学（消化管）
教授：高木 一郎	消化器病学（胆道・肝臓・膵臓）
教授：相澤 良夫	消化器病学（肝臓）
教授：西野 博一	消化器病学（消化管・膵臓）
准教授：小井戸薫雄	消化器病学（消化管）
准教授：石川 智久	消化器病学（肝臓）
准教授：穂苅 厚史	消化器病学（肝臓）
講師：松岡 美佳	消化器病学（消化管）
講師：小池 和彦	消化器病学（肝臓）
講師：須藤 訓	消化器病学（消化管）
講師：宮川 佳也	消化器病学（消化管）

教育・研究概要

I. 消化管に関する研究

潰瘍性大腸炎患者に対するポラプレジンク注腸の有効性及び安全性について検討した。ポラプレジンク注腸は、中等症から重症の潰瘍性大腸炎の患者において、内視鏡的所見および臨床症状の改善に有用であった。内視鏡的に改善を認めた部位は直腸およびS状結腸であり、ポラプレジンク注腸の届く範囲であった。ポラプレジンク注腸は、潰瘍性大腸炎において粘膜治癒を促進する追加治療として有用であることが示唆された。

多施設共同の二重盲検プラセボ比較試験により、抗菌薬多剤併用ATM療法が潰瘍性大腸炎に対して緩導入に有効であり、ステロイド離脱に有用であることが実証された。

2008年3月から2010年11月までに施行されたシングルバルーン小腸内視鏡222例のなかで、クローン病12例、非特異性多発小腸潰瘍1例に施行した内視鏡的拡張術の有効性及び安全性について検討した。内視鏡的拡張術にて観察中の手術回避率は、13例中10例の76.9%であった。合併症は穿孔1例（7.7%）であった。消化管狭窄病変に対し、安全に内視鏡的拡張術を行うことは、手術を回避し

うる効果をもたらし、患者のQOLを保つ治療法であるとことが示唆された。

食道表在癌のリンパ節転移危険因子について統計解析を行ったところ、特殊染色を用いた脈管侵襲評価が最も強いリンパ節転移危険因子であった。

II. 肝臓に関する研究

自己免疫性肝炎に関する研究：自己免疫性肝炎（AIH）を、肝病理所見の解析により治療抵抗性や再燃予測について、複数回のAIH生検組織にて臨床病理学的に検討を継続している。

またAIHモデルマウスにおける肝内NKT細胞の動態解析を行った。肝における免疫応答においてNKT細胞が、重要な役割を担うことが明らかになっているが、AIHモデルマウスで、NKT細胞とサイトカイン動態を検討し、AIH発症における免疫動態の変動について解析した。

核酸アナログ製剤の使用における慢性B型肝炎の治療反応性の検討：慢性B型肝炎の核酸アナログ製剤使用例における治療反応性が近年、治療上問題となっている。耐性株出現を経時的な遺伝子解析と治療反応性について解析し、新たな併用療法の可能性について検討した。

C型肝炎ウイルス（HCV）のトランスジェニックマウス（TM）を用いた初期免疫応答の解明：HCVトランスジェニックマウスを用いた解析より、HCV蛋白の初期免疫応答にはNK細胞の排除機構と肝細胞傷害を介さないHCV蛋白の消失機構の存在が解明された。更に、HCV蛋白特異的にNK細胞は誘導されており、初期免疫応答にも何らかの抗原認識機構が存在することが考えられた。

慢性C型肝炎に対するPeg-IFN/Ribavirin治療効果：HCVゲノタイプ別に解析し、早期治療反応性、ウイルス変異、脂質代謝が治療効果に関わる因子であることを示した。治療中にHCV陰性化が遅れた症例では、治療期間の延長が有用であることを確認した。

非アルコール性脂肪肝疾患（NAFLD）における栄養評価と治療応用の可能性：非アルコール性脂肪肝疾患（NAFLD）では、肥満や耐糖能障害が重複する症例が多い。NAFLDにおける栄養背景を、食物摂取頻度調査と間接カロリーメーターを用いて評価。栄養学的不均衡と病態との関係を検討し、新たな栄養介入の可能性を模索している。

非B非C型肝炎の疫学的検討：近年その割合が増加し、男性ではアルコール過飲が、女性ではNASH関連が主な病因であることを示した。

睡眠時無呼吸症候群（SAS）と肝代謝不均衡の検討：睡眠時無呼吸症候群（SAS）と代謝不均衡との関連が注目されている。SAS症例の就眠下における低酸素血症による代謝不均衡を呼吸商解析により、肝代謝不均衡を検討した。

肝細胞癌（HCC）の画像診断におけるMRI有効性の検討：MRIの拡散強調画像に加え種々造影剤使用によりMRI撮像特性を利用し、予後を含めた肝細胞癌症例の、臨床的解析を実施した。また過去30年間の肝細胞癌臨床の変遷の中で、初発年齢の高齢化、性差の縮小、治療法の拡充の軌跡を当科症例を交えて解析した。非B非C肝細胞癌の発癌高危険群として、肝機能異常を伴う高齢者、アルコール多飲者、糖尿病合併患者を抽出した。多血性肝細胞癌の診断能の比較検討より、被曝のないEOB-MRIがdynamic CTに置き換わる可能性を示した。

肝幹細胞の分化における分子機構の検討：肝幹細胞の分化における分子機構が、明らかになっている。発生時に増殖と分化に関与するSALL4蛋白に注目し、肝細胞癌培養株における発癌予防の可能性について検討した。

ビタミンAエステル化酵素：ヒトウイルス型肝炎症例及びホッキョクグマ肝臓において、ビタミンAエステル化酵素LRATと結合蛋白CRBP-1が肝臓星細胞に強く発現することが示唆された。閉塞性黄疸の剖検症例における胆管の増生は、肝細胞から胆管上皮細胞への化生であることが示唆された。

空腹時¹³C-glucose呼吸試験（FGBT）による肝臓インスリン抵抗性診断試験の開発：ヒトの肝臓糖代謝を¹³C-glucose呼吸試験で評価するため、健常ボランティアと耐糖能異常者に100mgの¹³C-glucoseを投与し、呼吸中¹³CO₂の動態を検討した。ゴールドスタンダードとして、HOMA-IR2.5以上のインスリン抵抗性、FPG110mg/dlかつHbA1c6.1%以上の糖尿病患者に関して、FGBTで高い感度・特異度で診断が可能であった。FGBTは、肝臓インスリン抵抗性を評価するうえで、簡易かつ感度の良い検査法である。

TGF-β活性化反応を利用した肝障害診断法の開発：TGF-βのアンカー蛋白は組織のプロテアーゼで切断される。その切断面を特異的に認識する抗体を用いて、血液中のアンカー蛋白断片（LAP-D）量を計測することでTGF-β活性化反応を定量的に測定するELISAを開発し、肝障害患者血漿1,000

サンプルを測定した。また、肝生検組織を用いて、LAP-Dの分布を検討した。血中LAP-Dは肝臓での線維化反応の活動性を反映していた。特に、HCV感染、自己免疫性肝炎において、顕著であった。

Ⅲ. 膵臓に関する研究

自己免疫性膵炎の治療効果判定に拡散強調画像の拡散係数値が有効であることをステロイド治療前後の症例を用いて研究した。

ゲムシタピンは膵癌細胞のウィルス腫瘍遺伝子産生蛋白質（WT1）の産生を増加させ、WT1特異的細胞傷害性T細胞に対する感受性を増強させることを明らかにした。

ヒト血漿蛋白分画成分を用いて培養した膵癌細胞と樹状細胞を融合した融合細胞は抗腫瘍免疫を誘導することが可能であった。しかしながら、進行膵癌患者由来の融合細胞にてTGF-β1を高産生の抑制性T細胞の誘導が増加し、誘導された細胞傷害性T細胞からはIFN-γの酸性が低下していた。

〔点検・評価〕

平成22年度は、原著論文計29編、総説24編、著書30冊、その他39編、学会発表は110件と研究業績は着実に伸びており、臨床研究の成果が論文として刊行されている。英文原著論文としては、Am J Gastroenterol, Clin Immunol, J Immunol, Endoscopy, Gastroint Endosc, Int J Oncolなどいずれもimpact factorの高い一流誌に採択されている。国内外の研究施設ならびに学内の基礎医学講座とのtranslational researchが円滑に推移しており、今後ともさらに継続進展させていく予定である。

消化器・肝臓内科の外来・病棟における診療実績数は病院内で常に上位であり、日常診療がきわめて多忙ななか、スタッフ全員が日夜、勤勉かつ真摯に勤めている。大学病院に勤務する医師にとって診療と研究のバランスをとることがきわめて重要な課題であり、モチベーションの向上にも直結する。したがって、若い先生方にも積極的に学会や研究会に出席できるように勤務シフトを工夫している。毎週火曜日に行う症例検討会、総回診のほかに、研究グループごとに研究発表会ならびに画像カンファランスを定期的実施している。大学病院のもっとも重要な使命のひとつは次世代を担う若者の教育であり、当科では常に卒前・卒後教育の充実にとくに力を入れており、学生ならびに研修医からの評価はきわめて高く、毎年10名を越す新入の医局員が仲間に加わり、医局全体がますます活性化している。

研究業績

I. 原著論文

- 1) 小野田泰, 及川恒一, 天野克之, 伏谷 直, 益井芳文, 間森 総, 菰池信彦, 中尾 裕, 小林裕彦, 板部俊一, 木島洋征, 宮川佳也, 中島高登, 田尻久雄. 当院における高齢者の肝細胞癌の治療の現状. 日高齢消会誌 2010; 12(2): 43-8.
- 2) Yamane T, Uchiyama K, Ishi T, Nakano M, Kanetuna Y, Okusa T, Tajiri H. Isolated granulomatous gastritis showing discoloration of lesions after *Helicobacter pylori* eradication. Dig Endosc 2010; 22(2): 140-3.
- 3) Yoshimura N, Goda K, Tajiri H, Ikegami M, Nakayoshi T, Kaise M. Endoscopic features of nonampullary duodenal tumors with narrow-band imaging. Hepatogastroenterology 2010; 57(99-100): 462-7.
- 4) Koido S, Hara E, Homma S, Namiki Y, Komita H, Takahara A, Nagasaki E, Ito M, Sagawa Y, Mitsunaga M, Uchiyama K, Sato K, Arihiro S, Ohkusa T, Gong J, Tajiri H. Dendritic/pancreatic carcinoma fusions for clinical use: comparative functional analysis of healthy- versus patient-derived fusions. Clin Immunol 2010; 135(3): 384-400.
- 5) Imazu H, Uchiyama Y, Matsunaga K, Ikeda K, Kakutani H, Sasaki Y, Sumiyama K, Ang TL, Omar S, Tajiri H. Contrast-enhanced harmonic EUS with novel ultrasonographic contrast (Sonazoid) in the preoperative T-staging for pancreaticobiliary malignancies. Scand J Gastroenterol 2010; 45(6): 732-8.
- 6) Aizawa M, Tsubota A, Fujise K, Sato K, Baba M, Takamatu M, Namiki Y, Ohkusa T, Tajiri H. Overlap/switch to adefovir monotherapy for lamivudine-resistant patients who responded to combination therapy: a pilot controlled study. Intern Med 2010; 49(12): 1067-72.
- 7) Nagasaki E, Takahara A, Koido S, Sagawa Y, Aiba K, Tajiri H, Yagita H, Homma S. Combined treatment with dendritic cells and 5-fluorouracil elicits augmented NK cell-mediated antitumor activity through the tumor necrosis factor-alpha pathway. J Immunother 2010; 33(5): 467-74.
- 8) 穂苺厚史, 長田正久, 銭谷幹男, 田尻久雄. ラット阻血再灌流肝における一酸化窒素合成酵素の役割. 慈恵医大誌 2010; 125(4): 109-14.
- 9) Rey JF, Ogata H, Hosoe N, Ohtuka K, Ogata N, Ikeda K, Aihara H, Pangtay I, Hibi T, Kudo S, Tajiri H. Feasibility of stomach exploration with a guided capsule endoscope. Endoscopy 2010; 42(7): 541-5.
- 10) 河合 隆, 瀬戸泰之, 大草敏史, 五十嵐良典, 久山泰, 田尻久雄, 高橋信一, 熊谷一秀, 坂本長逸, 三木一正, 上西紀夫. 経鼻内視鏡の現状とNSAIDs(低用量アスピリン)の上部消化管傷害の実態. 東京UGI研究会からの報告. 新薬と臨 2010; 59(8): 1329-31.
- 11) Sumiyama K, Tajiri H, Gostout CJ, Kawamura M, Imazu H, Ohya TR, Ikeda K, Goda K, Saito S, Kato T. Chemically assisted submucosal injection facilitates endoscopic submucosal dissection of gastric neoplasms. Endoscopy 2010; 42(8): 627-32.
- 12) Kato M, Kaise M, Yonezawa J, Toyozumi H, Yoshimura N, Yoshida Y, Kawamura M, Tajiri H. Magnifying endoscopy with narrow-band imaging achieves superior accuracy in the differential diagnosis of superficial gastric lesions identified with white-light endoscopy: a prospective study. Gastrointest Endosc 2010; 72(3): 523-9.
- 13) Uchiyama K, Nakamura M, Odahara S, Koido S, Katahira K, Shiraiishi H, Ohkusa T, Fujise K, Tajiri H. N-3 polyunsaturated fatty acid diet therapy for patients with inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis 2010; 16(10): 1696-707.
- 14) Tamai N, Matsuda K, Sumiyama K, Isshi K, Narimiya N, Tajiri H. Prophylactic hemostasis for postpolypectomy mucosal defect using endoclip under infrared imaging endoscopy. Surg Technol Int 2010; 19: 91-6.
- 15) 加藤正之, 貝瀬 満, 郷田憲一, 豊泉博史, 池田圭一, 吉村 昇, 炭山和毅, 米澤 仁, 加藤智弘, 田尻久雄. 難治性良性食道狭窄に対するself expandable plastic stentの使用経験. Gastroenterol Endosc 2010; 52(12): 3323-7.
- 16) Kaise M, Kato M, Tajiri H. High-definition endoscopy and magnifying endoscopy combined with narrow band imaging in gastric cancer. Gastroenterol Clin North Am 2010; 39(4): 771-84.
- 17) 郷田憲一, 吉村 昇, 田尻久雄, 清野洋一, 加藤孝邦, 池上雅博. 表在癌の取り扱い 中・下咽頭表在性病変の通常・NBI拡大内視鏡像 NBI拡大観察の臨床的有用性. 頭頸部癌 2010; 36(4): 388-94.
- 18) Kaneyama H, Kaise M, Arakawa H, Arai Y, Kanazawa K, Tajiri H. Gastroesophageal flap valve status distinguishes clinical phenotypes of large hiatal hernia. World J Gastroenterol 2010; 16(47): 6010-5.
- 19) Ikeda K, Sumiyama K, Tajiri H, Yasuda K, Kitano S. Evaluation of a new multitasking platform for endoscopic full-thickness resection. Gastrointest Endosc 2011; 73: 117-22.
- 20) 荒川廣志, 貝瀬 満, 田尻久雄, 加藤正之, 相原弘之, 炭山和毅, 山崎琢士, 豊泉博史, 郷田憲一, 齋藤

彰一, 今津博雄, 加藤智弘. 当院における低危険手技内視鏡検査の抗血栓療法管理の現状について. *Gastroenterol Endosc* 2011; 53(2): 302-9.

- 21) Sumiyama K, Utsunomiya K, Ohya T, Aihara H, Ikeda K, Imazu H, Tamai N, Nagano H, Ishinoda Y, Tajiri H. A pilot study on ultrasound-assisted liposuction of the greater omentum in porcine models. *Minim Invasive Ther Allied Technol* 2011 Mar 14. [Epub ahead of print]
- 22) Fujise K, Tatsuzawa K, Kono M, Hoshina S, Tsubota A, Niiya M, Namiki Y, Tada N, Tajiri H. A mutation of the start codon in the X region of hepatitis B virus DNA in a patient with non-B, non-C chronic hepatitis. *World J Hepatol* 2011; 3(2): 56-60.
- 23) 有廣誠二, 加藤智弘, 猿田雅之, 松岡美佳, 田尻久雄. 東京慈恵会医科大学付属病院におけるバルーン内視鏡を用いた小腸・大腸狭窄病変に対する拡張術の検討. *慈恵医大誌* 2011; 126(2): 91-7.

II. 総 説

- 1) 今津博雄, 田尻久雄. ERCPのカニューレシヨンのコツ. *Gastroenterol Endosc* 2011; 53(2): 319-27.
- 2) 今津博雄, 池田圭一, 角谷 宏, 炭山和毅, 川村統勇, 加藤智弘, 田尻久雄. 【胆道疾患の診断・治療の進歩】超音波内視鏡下胆道ドレナージ. *臨消内科* 2010; 25(12): 1617-22.
- 3) 田尻久雄. 【これがNOTESだ】NOTES その歴史と日本の現状. *消内視鏡* 2010; 22(10): 1591-5.
- 4) 田尻久雄. 内視鏡医学・医療のイノベーション グローバル時代を勝つために. *Gastroenterol Endosc* 2010; 52(10): 2905-16.
- 5) 加藤智弘, 田尻久雄. 【消化器内視鏡診療の進歩パラダイムシフトへの胎動を覗きみる】新内視鏡画像分類と内視鏡診断の今後の展望. *内科* 2010; 106(4): 583-7.
- 6) 田尻久雄. 消化器内視鏡治療の現状と展望 *Natural orifice transluminal endoscopic surgery: NOTES*. *日内会誌* 2010; 99(9): 2330-5.
- 7) 池田圭一, 炭山和毅, 田尻久雄. 【胆膵疾患診療の最前線 難治疾患のよりよいマネジメントのために】胆膵疾患におけるNOTESの可能性. *内科* 2011; 107(3): 500-3.
- 8) 相原弘之, 斎藤彰一, 二上敏樹, 田尻久雄, 池上雅博. 【大腸SM癌の取り扱い】当科における大腸SM癌の内視鏡診断・治療方針. *消化器内科* 2011; 52(2): 168-73.
- 9) 田尻久雄, 北野正剛, 炭山和毅, 池田圭一, 安田一弘. NOTESが拓く内視鏡治療の将来. *Gastroenterol Endosc* 2010; 52(12): 3259-66.

10) 郷田憲一, 田尻久雄. NBI拡大内視鏡を用いた表在性中・下咽頭腫瘍 (dysplasia・扁平上皮癌) の診断. *医事新報* 2010; 4486: 65-8.

III. 学会発表

- 1) 水野雄介, 鳥巢勇一, 石川智久, 荒井吉則, 有寛誠二, 杉田知典, 千葉允文, 相澤摩周, 小池和彦, 穂苅厚史, 西野博一, 田尻久雄, 羽野 寛. 多彩な病変を呈し肝炎症性偽腫瘍を合併したIgG4関連硬化性疾患の1例. 第38回日本肝臓学会東部会. 東京, 12月.
- 2) 穂苅厚史, 石川智久, 田尻久雄, 平石勝也, 栗原 毅, 松田隆秀, 川原幸一, 丸山征郎, 銭谷幹男. ラット-garactosamine 肝障害モデルにおける青梅加熱濃縮液「ミサトール」肝障害抑制効果の検討. 第38回日本肝臓学会東部会. 東京, 12月.
- 3) 小野田泰, 益井芳文, 佐伯千里, 及川恒一, 木下晃吉, 伏谷 直, 小林 剛, 小林裕彦, 板部俊一, 木島洋征, 國安祐史, 宮川義佳也, 中島尚登, 田尻久雄. 高齢者肝細胞癌に対する冠動脈化学塞栓療法併用ラジオ波焼灼療法の有用性についての検討. 第14回日本肝臓学会大会. 横浜, 10月.
- 4) Oikawa T, Kamiya A, Zeniya M, Nishino H, Tajiri H. Down-regulation of SALL4 inhibits tumor growth in hepatocellular carcinoma cells. The 61st Annual Meeting of American Association for Study of the Liver Diseases. Boston, Sept.
- 5) 有廣誠二, 加藤智弘, 田尻久雄. バルーン小腸内視鏡により発見された小腸腫瘍の当科での検討. 第80回日本消化器内視鏡学会総会. 横浜, 7月.
- 6) Chiba M, Nshino H, Torisu Y, Searashi Y, Tajiri H. Comparative discussion of country-specific diagnostic criteria of autoimmune pancreatitis on our hospital's 14 patients. 第14回国際膵臓学会・第41回日本膵臓学会大会合同会議. 福岡, 7月.
- 7) 中野真範, 佐伯千里, 及川恒一, 高橋宏樹, 本間 定, 田尻久雄, 銭谷幹男. 自己免疫性肝炎モデルにおける肝内NKT細胞の動態解析. 第46回日本肝臓学会総会. 山形, 5月.
- 8) 相沢摩周, 坪田昭人, 大草敏史, 藤瀬清隆, 田尻久雄. ラミブジン, アデフォビル併用療法の長期治療効果と治療反応性の予測因子の検討. 第46回日本肝臓学会総会. 山形, 5月.
- 9) 中尾 裕, 池上雅博, 田尻久雄. 画像強調観察を用いた鋸歯状構造を有する病変の内視鏡所見の特徴像の検討. 第79回日本消化器内視鏡学会総会. 東京, 5月.
- 10) 猿田雅之, 加藤智弘, 田尻久雄. クロウン病の小腸病変に対する小腸内視鏡の役割とその現状. 第79回日本消化器内視鏡学会総会. 東京, 5月.
- 11) 二上敏樹, 池上雅博, 田尻久雄. 大腸SM癌に対す

る内視鏡治療の適応拡大. 第79回日本消化器内視鏡学会総会. 東京, 5月.

- 12) 石田仁也, 石川智久, 銭谷幹男, 岩久 章, 大石睦美, 横須賀淳, 杉田知典, 中川 良, 会田雄太, 相澤摩周, 北原拓也, 鳥巢勇一, 天野克之, 穂苅厚史, 高木一朗, 田尻久雄. 睡眠時無呼吸症候群の重症度と関連する臨床背景の検討. 第96回日本消化器病学会総会. 新潟, 4月.
- 13) 北原拓也, 木村貴純, 久保恭仁, 百瀬邦雄, 石黒晴哉, 二上敏樹, 吉澤 海, 安部 宏, 須藤 訓, 相澤良夫, 田尻久雄. 自己免疫性肝炎の病態と長期予後に関する検討. 第96回日本消化器病学会総会. 新潟, 4月.
- 14) 穂苅厚史, 銭谷幹男, 石川智久, 田尻久雄, 栗原 毅, 松田隆秀, 石井 修, 奥瀬千晃, 松本伸行, 高橋秀明, 川原浩幸一, 丸山征朗. 多施設共同研究による青梅加熱濃縮液ミサトールの肝機能障害に対する有効性及び安全性の検討. 第96回日本消化器病学会総会. 新潟, 4月.
- 15) 小池和彦, 伊坪真理子, 中川 良, 石田仁也, 青木孝彦, 田尻久雄. 肝細胞癌診断におけるGd-EOB-DTPAによる造影MRI診断~その診断能および拡散強調画像の意義. 第96回日本消化器病学会総会. 新潟, 4月.
- 16) 鳥巢勇一, 古池和彦, 伊坪真理子, 中川 良, 石田仁也, 青木孝彦, 田尻久雄. Gd-EOB-DTPAを用いた造影MRIとdynamic CTによる多血性肝細胞癌の診断能の比較. 第96回日本消化器病学会総会. 新潟, 4月.
- 17) 中川 良, 石川智久, 石田仁也, 銭谷幹男, 青木孝彦, 鳥巢勇一, 相澤摩周, 北原拓也, 穂苅厚史, 田尻久雄. 特定健康診査における肝障害とインスリン抵抗指数. 第107回日本内科学会総会・講演会. 東京, 4月.
- 18) 豊島裕子, 加藤智弘, 田尻久雄, 栗原 敏. 消化器内視鏡医の集中とストレスの客観的評価. 第107回日本内科学会総会・講演会. 東京, 4月.
- 19) 三戸部慈実, 池上雅博, 郷田憲一, 田尻久雄. 食道表在癌におけるリンパ節転移危険因子. 特に特殊染色を用いた脈管浸襲程度評価について. 第79回日本消化器内視鏡学会総会. 東京, 5月.
- 20) 有廣誠二, 加藤智弘, 田尻久雄. 小腸内視鏡による治療が必要であった小腸疾患の当院における現状. 第79回日本消化器内視鏡学会総会. 東京, 5月.

IV. 著 書

- 1) 今津博雄, 田尻久雄. 応用編: 消化管癌の画像診断のポイント 4. 十二指腸癌の画像所見と鑑別診断 B. 画像診断のポイント 2) 膵臓癌の浸潤との鑑別

が難しい十二指腸原発癌. 武藤学編. 見逃し, 誤りを防ぐ! 消化管癌画像診断アトラス. 東京: 羊土社, 2010. p.232-4.

- 2) 田尻久雄. I. 内視鏡検査を始める前に 3. 画像強調観察(IEE)の基礎知識. 田尻久雄, 斎藤豊編. 目指せ! 内視鏡診断エキスパート: 早期消化管癌の診断Q&A. 東京: 南江堂, 2011. p.8-11.
- 3) Sumiyama K, Tajiri H. Part 6: Diseases of the Stomach 48. Gastric Adenocarcinoma. Talley NJ, DeVault KR, Fleischer DE eds. Practical Gastroenterology and Hepatology: Esophagus and Stomach. West Sussex: Wiley-Blackwell, 2010. p.374-83.

V. その他

- 1) 石井敬人, 月永真太郎, 岩崎裕良, 小田原俊一, 内山 幹, 湯川豊一, 古谷 徹, 小井戸薫雄, 角谷 宏, 大草敏史, 田尻久雄. 診断に苦慮した再発性十二指腸腸閉塞の1例. Prog Dig Endosc 2010; 77(2): 90-1.
- 2) 木下晃吉, 横田健晴, 千葉允文, 小林 剛, 及川恒一, 佐伯千里, 益井芳文, 小林裕彦, 伏谷 直, 坂部俊一, 木島洋征, 小野田泰, 国安祐史, 宮川佳也, 西野博一, 中島尚登, 田尻久雄. 特発性腸腰筋, 腹直筋血腫を併発した長期血液透析中の特発性門脈圧亢進症患者の1例. 肝臓 2010; 51(11): 645-51.
- 3) 石井敬人, 月永真太郎, 小田原俊一, 内山 幹, 天野克之, 古谷 徹, 小井戸薫雄, 角谷 宏, 大草敏史, 田尻久雄. 抗菌薬多剤併用療法が有効であった難治性ステロイド依存性潰瘍性大腸炎の1例. Prog Dig Endosc 2010; 76(2): 118-9.
- 4) Tajiri H. NBI- Does it really aid routine practice. Asia Pacific Digestive Week 2010. Kuala Lumpur. Sept.
- 5) 田尻久雄. 消化器内視鏡治療の現状と展望. 第107回日本内科学会総会・講演会. 東京, 4月. 東京. 5月.
- 6) 田尻久雄. 医療機器・医薬品研究における産学協同研究のあり方 内視鏡医学・医療のイノベーション- グローバル時代を勝つために-. 第79回日本消化器内視鏡学会総会. 東京. 5月

神 経 内 科

教授：持尾聡一郎	自律神経
教授：岡 尚省	自律神経
准教授：栗田 正	神経生理
講師：松井 和隆 (全日空へ出向)	脳血管障害
講師：鈴木 正彦	神経核医学

教育・研究概要

I. 変性疾患

1. Parkinson 病 (PD) 患者の振戦の治療に関する研究

PD 患者および健常者の手関節部における運動回数を、Actigraph を用いて定量的に測定した。姿勢時および静止時の振戦に対して zonisamide 25mg の投与前と投与 1, 3, 6 ヶ月後で経過を観察した。

2. Alzheimer 病 (AD) の嗅覚障害に関する研究：線香を用いた簡便法による検討

AD では初期症状として嗅覚障害がみられると言われている。AD で改訂版・長谷川簡易知能スケール (HDS-R) や罹病期間との関連性を検討した。健常者 93 名と AD16 名に対し、坐位閉眼状態で線香を鼻先で嗅がせて、何のにおいかを問う。

3. PD 関連疾患の嗅球の形態学的検討

PD 関連疾患患者に嗅覚検査と頭部 MRI, ^{123}I -MIBG 心筋シンチグラフィを実施し、嗅球体積測定が PD 関連疾患の鑑別に有効か検討した。

4. 神経変性疾患の自律神経機能障害の検討

^{123}I -MIBG 心筋シンチグラフィと Valsalva 試験により PD の心血管系自律神経機能障害の研究を行った。また、PD の嗅覚障害について、嗅覚検査法 (OSIT-J) を用いて評価し、他の自律神経機能障害との関連について検討した。さらに、病初期の PD や多系統萎縮症における起立性低血圧について、Head up tilt 検査 (HUT) と血中の各種ホルモン動態の測定により、その相違について検討した。

5. PD における血漿 BNP 値と臨床的諸病態との関連

心房細動、心不全合併例を除いた PD 患者 51 例で血漿 BNP 値を測定し、 ^{123}I -MIBG 心筋シンチグラフィ、年齢、罹病期間、Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS)、起立性低血圧 (OH) の有無、Parkinson Fatigue Scale (PFS-16) による易疲労性の評価を行い、血漿 BNP 値とそれぞれの因子との関連を検討した。

6. 認知症を伴う PD (PDD), レビー小体型認知症 (DLB) における幻視と視覚情報処理機能の関係に関する神経生理学的検討

相貌刺激による視覚性事象関連電位と聴覚性事象関連電位を用いて PDD, DLB の視覚情報処理機能と幻視の関係につき AD 患者を対照として検討した。

7. 神経変性疾患の神経核医学検査による検討 Parkinson 症候群や認知症疾患において、脳 MRI と IMP-SPECT 合成画像の有用性について検討した。

2 種の PET アミロイドプローベ [^{11}C] PIB, [^{11}C] BF227 の AD 脳における集積の特徴を比較検討した。

脳萎縮量定量評価ソフト VSRAD, 脳血流分布の統計解析ソフト eZIS を使い、形態と機能という 2 つの modality に対して認知機能障害の程度を表す同一の指標を求め、両情報を統合的に比較検討した。

8. ビタミン D サプリメントによる PD 臨床症状の検討

近年の研究により、黒質にはビタミン D 活性化酵素とその反応性タンパクが豊富に存在することが確認された。ビタミン D の投与により PD の臨床症状が変化するか否か、2 重盲検ランダム化プラセボ試験を行った。

II. 脳血管障害

1. 脳梗塞における神経超音波を用いた臨床研究
組織プラスミノゲンアクチベーター (rt-PA) 静注療法の適応を満たす発症 3 時間以内の超急性期脳梗塞患者において、経頭蓋超音波で閉塞血管を特定し、rt-PA 投与後 15 分毎に残存血流をモニタリングし再開通の有無を評価し、NIHSS の推移、治療前後の MRA との比較を行った。

III. 末梢神経障害

1. 糖尿病神経障害の早期発見に関する研究
糖尿病性ポリニューロパチーでは末梢神経の最遠位部である足部から障害が始まる。足部に感覚症状のない糖尿病患者において足部の診察と神経伝導検査を実施した。

IV. 筋疾患

1. 全身型重症筋無力症 (MG) 患者の周術期におけるタクロリムス投与時期の検討
近年重症筋無力症 (MG) 患者へのタクロリムスの投与が適応拡大した。MG 全身型かつ胸腺摘出術

を実施する症例でタクロリムス投与時期を検討した。

V. 基礎研究

1. 運動神経細胞の選択的脆弱性に関する分子細胞機構の解明

筋萎縮性側索硬化症 (ALS) は運動ニューロン (MNs) 選択的な疾患とされているが、グリア細胞が疾患の病因として重要な役割を演じるとする報告も増えてきている。アストロサイトは活動維持に多量の ATP を必要とするニューロンに対して、エネルギー源を供給する。ニューロンはグルコースだけでなく、ラクテートも ATP 産生の器質として利用できるが、ラクテートの選択的トランスポーターであるモノカルボン酸トランスポーター (MCT) の運動ニューロンでの役割は未だ解明されていない。若年ラットの脳幹スライスのエネルギー遮断に弱い舌下神経ニューロンで膜電流を記録し、MCT 阻害薬の効果を検証した。

2. Paired immunoglobulin-like receptor B (PirB)

欠損マウスにおける大脳皮質損傷後の中枢神経の可塑的变化と運動機能回復

中枢神経損傷後に運動機能が回復しにくい原因の一つとしてミエリン由来の軸索再生阻害蛋白の存在がある。そのレセプターの一つである PirB の欠損マウスを用いて、大脳損傷後の運動機能回復、軸索の可塑性について評価した。

〔点検・評価〕

PD の運動症状に関しては、Actigraph を用いた研究を行った。振戦を有する PD 患者では発症早期からの zonisamide 投与が治療上有用であることが明らかになった。

一方で PD の非運動症状にも着目した。

PD の頭部 MRI では、他の PD 関連疾患に比し、有意に嗅球体積が減少することが判明した。これは、前年度剖検脳の嗅球で確認したことと合致しており、パーキンソン病関連疾患のスクリーニング検査として嗅覚検査や ¹²³I-MIBG 心筋シンチグラフィのみならず MRI の有用性が示唆された。

これに関連し、AD については線香を用いた簡便な嗅覚検査を行った。AD では約 87.5 % と高頻度に異常が認められ、HDS-R と関連はみられたが、罹病期間とは関係がみられないことが分かった。

PD では起立性低血圧のない未治療の初期から ¹²³I-MIBG 心筋シンチグラフィで異常を示し、また心血管系の自律神経機能障害も認めることを明ら

かにした。神経変性疾患では HUT において起立性低血圧が明確でない病初期においても、ホルモン動態に異常を認めていた。また、PD と多系統萎縮症では、HUT でホルモン動態が異なっていた。生活の質を決定する起立性低血圧の有無を早期より予測することで、予後の把握に寄与するものと考えられた。

PD において血漿 BNP 値は MIBG 心筋シンチグラフィの後期像 H/M 比と有意に負の相関を示した。また血漿 BNP 値が高いほど OH も重度だった。以上より PD において血漿 BNP 値は心臓交感神経障害の病態を反映すると考えられた。

幻視を伴う PDD, DLB 患者では知的機能が同程度の AD 患者に比べ有意に視覚性事象関連電位の潜時が延長している半面、聴覚性事象関連電位潜時はいずれの群も同等であった。このことから、視覚情報処理機能の選択的な障害と幻視には関連があり、この障害は側頭葉における顔の情報処理の最初の段階から始まることが示唆された。

神経変性疾患における頭部 MRI と SPECT の合成画像の有用性が明らかとなった。また two-tail view という新たな解析データ提示法について検討を重ねている。

PD の神経症状に対するビタミン D 二重盲検ランダム化プラセボ比較臨床試験は登録患者数が 130 名を超えて終了し、現在データを解析中である。

AD 患者における $\alpha 7$ ニコチン受容体とアミロイド β 蓄積の関係の検討については、PET によるデータ収集に関して非特異的集積が高度であったため臨床治験は終了となった。

AD, 前側頭葉変性症 (FTD), DLB における画像解析では、AD のみならず FTD や DLB でも後部帯状回で高度の萎縮および血流低下を認めた。

脳梗塞の神経超音波による研究では、6 例中 2 例で治療開始 1 時間以内の早期再開通現象を捉えることができ、いずれも転帰良好であった。再開通しなかった 1 例は症候性頭蓋内出血を伴い予後不良であった。rt-PA により早期に再開通が得られれば、神経学的予後が良好であることが示唆された。

糖尿病神経障害の早期発見に関する研究では、潜在性の神経障害が予想を超えて高率に存在することが判明した。

全身型 MG 患者のタクロリムスについての研究では、術前に投薬する群、術後に投薬する群の 2 群に分けて評価検討中である。

現在までの実験にて、ラットの舌下神経 MNs では、代謝ストレスによりグリシン放出が誘導され、その

結果 NMDA 受容体活性が高まることを証明した。今後、各神経核間、各種代謝ストレス負荷下でのグリシン放出確率、NMDA 活性の比較を行い、また ALS モデルマウスを使用し、病的な状況における運動神経細胞の分子機構を究明していきたい。

PirB 欠損マウスでは野生型に比し大脳損傷後の運動機能回復、および組織学的変化に有意な差はみられなかった。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Oka H, Toyoda C, Yogo M, Mochio S. Olfactory dysfunction and cardiovascular dysautonomia in Parkinson's disease. *J Neurol* 2010; 257(6): 969-76.
- 2) Umehara T, Yaguchi H, Suzuki M, Isozaki E (Tokyo Metropolitan Hospital), Mochio S. Are hypersegmented neurotrophils a characteristic of Boucher-Neuhäuser syndrome? *J Neurol Sci* 2010; 295(1-2): 128-30.
- 3) 鈴木正彦. 神経内科領域 フィルムリーディング 錐体外路系疾患. 脳神経核医学研究会記録集 2010: 23-5.
- 4) 仙石鍊平. 長寿フロントライン 軽度認知障害の、推定背景病理に基づく、最適認知症進展予防法の開発. *AgingHealth* 2010; 19(1): 38-41.
- 5) 鈴木可奈子, 河野 優, 田村洋平, 谷口 洋, 持尾聡一郎. Guillain-Barre 症候群における聴神経障害の神経生理学的特徴. *末梢神経* 2010; 21(1): 91-9.
- 6) 松尾賢典, 栗田 正, 田中淳子, 阿部郁朗, 海渡 健. 糖尿病性末梢神経障害の早期発見における足部神経伝導検査の有用性. *臨神生* 2010; 38(6): 379-84.
- 7) 豊田千純子, 磯部建夫, 余郷麻希子, 岡 尚省, 持尾聡一郎. Immunoglobulin A (IgA) 腎症に対するステロイド長期内服中に発症したクリプトコッカス髄膜炎の 1 例. *神経治療* 2010; 27(2): 203-7.
- 8) 池本 智, 吉岡雅之, 橋本昌也, 村上舞子, 鈴木正彦. 特異なそう痒を呈した neuromyelitis optica の 32 歳男性例. *日内会誌* 2010; 99(7): 1650-2.
- 9) 池本 智, 吉岡雅之, 橋本昌也, 村上舞子, 鈴木正彦. 強いかゆみと嘔気・吃逆を訴え目が見えなくなった 32 歳男性例. *日未病システム会誌* 2010; 16(1): 146-8.
- 10) 林 和美, 福田隆浩, 遠藤和郎, 後藤 淳, 横地正之, 河村 満, 織茂智之, 藤ヶ崎純子, 鈴木正彦. Neurological CPC 肺炎球菌による髄膜脳炎を生じ、脳梁膨大部病変を認めた 46 歳男性例. *Brain Nerve* 2011; 63(3): 271-81.

II. 総 説

- 1) 持尾聡一郎, 仙石鍊平, 河野 優. 【Parkinson 病の新しい問題点】 Parkinson 病の excessive sexual behavior. *神経内科* 2011; 74(1): 41-4.
- 2) 栗田 正. Parkinson 病の脳波 事象関連電位を中心に. *日薬物脳波会誌* 2010; 11(1): 45-52.
- 3) 栗田 正. 視覚誘発事象関連電位の最近の進歩 Parkinson 病を中心に. *臨神生* 2010; 38(3): 148-53.
- 4) 繁田雅弘, 鈴木正彦, 見市義亮, 櫻井 孝, 高屋雅彦, 浦上克哉. 【アルツハイマー型認知症の諸問題を再考する】 アルツハイマー病診療のスキルアップを考える この症例をどう診るか. *老年精医誌* 2011; 22(増刊 I): 7-21.
- 5) 谷口 洋. 嚥下障害と構音障害 病巣部位と経過観察 脳梗塞における病巣部位による嚥下障害の検討. *高次脳機能研* 2010; 30(3): 407-12.
- 6) 三村秀毅. 脳梗塞の診断と治療. *東京内科医会誌* 2010; 26(2): 128-34.
- 7) 池村雅子, 仙石鍊平, 齊藤祐子, 深山正久, 村山繁雄. 【レヴィ小体をめぐって】 末梢神経のレヴィ小体. *Brain Med.* 2010; 22(2): 159-65.
- 8) 仙石鍊平. 【ブレインバンク】 国際的最先端ブレインバンクの現状と日本ブレインネット構築への提言. *Brain Nerve* 2010; 62(10): 1035-42.
- 9) 仙石鍊平. 【味覚と嗅覚】 嗅覚と神経疾患 パーキンソン病の嗅覚障害の病理. *Clin Neurosci* 2010; 28(11): 1294-5.

III. 学会発表

- 1) Kurita A, Suzuki M, Murakami M, Takagi S, Matsui K. Visual information processing functions are selectively impaired in Lewy body disease with dementia, but not in Alzheimer's disease. International Conference on Alzheimer's Disease 2010. Honolulu, July.
- 2) Kurita A, Matsuo Y, Takagi S, Murakami M, Nemoto M, Tajima N. Clinical utility of nerve conduction studies of the foot for the early detection of subclinical polyneuropathy in Japanese diabetic patients. 29th International Congress of Clinical Neurophysiology. Kobe, Oct.
- 3) Mitsumura H, Arai A, Mochio S, Furuhashi H. Evaluation of thrombolysis in brain ischemia (TIBI) classification using unilateral angle-corrected flow velocity of middle cerebral artery. 15th Meeting of the European Society of Neurosonology and Cerebral Hemodynamics. Madrid, May. [*Cerebrovasc Dis* 2011; 29 (Suppl. 1): 44]
- 4) Sengoku R, Kono Y, Mochio S. Ultrastructural ab-

normalities of dermal connective tissue in Japanese patients with spontaneous cervical artery dissection. 17th International Congress of Neuropathology. Salzburg, Oct.

- 5) Shimoyama T, Mitsumura H, Suzuki K, Sengoku R, Kono Y, Yaguchi H, Mochio S. Arterial stiffness is associated with cerebral microbleeds in acute stroke patients. 19th European Stroke Conference. Barcelona, May.
- 6) 持尾聰一郎, 仙石鍊平, 河野 優, 岡 尚省. Alzheimer 病の嗅覚障害に関する検討: 線香を用いた簡便法. 第 51 回日本神経学会総会. 東京, 5 月. [日本神経学会総会プログラム・抄録集 2010; 51 回: 279]
- 7) 鈴木正彦, 橋本昌也, 村上舞子, 吉岡雅之. OSIT-J による PD とパーキンソン症候群の鑑別診断の有用性. 第 4 回パーキンソン病・運動障害疾患コンgres. 京都, 10 月.
- 8) 谷口 洋, 栗田 正. 外枝の障害を強く認めた全身麻酔下手術後の末梢性舌下神経麻痺の 1 例. 第 34 回日本嚥下医学会総会. 東京, 2 月.
- 9) 豊田千純子, 岡 尚省, 余郷麻希子, 持尾聰一郎. パーキンソン病 (PD) の易疲労性と臨床的諸病態. 第 51 回日本神経学会総会. 東京, 5 月.
- 10) 吉岡雅之, 橋本昌也, 中村舞子, 鈴木正彦. 早期の多系統萎縮症患者における自律神経障害の検討. 第 51 回日本神経学会総会. 東京, 5 月.
- 11) 三村秀毅, 荒井あゆみ, 作田健一, 下山 隆, 仙石鍊平, 古幡 博, 持尾聰一郎. tPA 静注療法による早期再開通を TC-CFI と MRA で確認し得た中大脳動脈閉塞の 2 例. 第 13 回日本栓子検出と治療学会 (Embolus 学会). 福岡, 11 月.
- 12) 橋本昌也, 今井那美, 吉岡雅之, 川崎敬一, 村上舞子, 鈴木正彦. 左手のふるえで発症し認知症を合併した 55 歳女性例. 第 4 回パーキンソン・運動障害疾患コンgres. 京都, 10 月.
- 13) 仙石鍊平, 荒井あゆみ, 下山 喬, 三村秀毅, 坊野恵子, 山崎幹大, 作田健一, 梅原 淳, 河野 優, 森田昌代, 持尾聰一郎. 経頭蓋超音波と MRA で確認し得た tPA 投与による中大脳動脈閉塞の早期再開通. 第 127 回成医会総会. 東京, 11 月.
- 14) 仙石鍊平, 松島理士, 河野 優, 森田昌代, 持尾聰一郎. Non-convulsive status epilepticus の経過中に大脳白質病変を伴った痙攣後脳症の 2 例. 第 44 回日本てんかん学会. 岡山, 11 月.
- 15) 仙石鍊平, 谷口 洋, 露無松里, 持尾聰一郎. 食道バルーン法により嚥下障害が改善した封入体筋炎の 2 例. 第 34 回日本嚥下医学会総会. 東京, 2 月.
- 16) 平井利明, 池田雅子, 柴崎隆正, 山村倫啓, 谷口 洋, 栗田 正, 高野浩邦, 佐々木寛, 小林進. 卵巣切除と

免疫療法が有効であった, 抗 NMDA 受容体抗体脳炎の 19 歳女性例. 第 43 回成医会柏支部例会. 柏, 12 月.

- 17) 大本周作, 上野将紀¹⁾, 持尾聰一郎, 高井俊行 (東北大学), 山下俊英¹⁾ (¹大阪大学). Paired immunoglobulin-like receptor B (PirB) ノックアウトマウスにおける外傷性脳損傷後の運動機能回復および神経可塑性. 第 33 回日本神経科学大会. 神戸, 9 月.
- 18) 互 健二, 橋本昌也, 吉岡雅之, 川崎敬一, 村上舞子, 鈴木正彦. 認知症における vbSEE を用いた Voxel-based Morphometry 解析の有用性. 第 22 回日本脳循環代謝学会総会. 大阪, 11 月.
- 19) 松野博優, 下山 隆, 谷口 洋, 仙石鍊平, 三村秀毅, 河野 優, 森田昌代, 持尾聰一郎. Rituximab による治療が有効であった抗 MAG 抗体関連ニューロパチーの 61 歳女性例. 第 21 回日本末梢神経学会学術集会. 仙台, 9 月.
- 20) 近澤仁志, 谷口 洋, 荻 成行, 山崎ももこ, 吉田正弘, 八代利伸, 石井正則. SPECT を用いた前庭神経炎における脳血流の経時的変化の検討. 第 69 回日本めまい平衡医学会総会・学術講演会. 京都, 11 月.

IV. 著 書

- 1) 日本神経学会マニュアル作成委員会 (水澤英洋 (東京医科歯科大学), 宇川義一 (福島県立医科大学), 大越教夫 (筑波技術大学), 中瀬浩史 (大森赤十字病院), 栗田 正, 清水利彦 (慶應義塾大学)). 頭痛. 日本医薬情報センター編. 重篤副作用疾患別対応マニュアル: 第 4 集. 東京: 日本医薬情報センター, 2010. p.151-68.
- 2) 日本神経学会マニュアル作成委員会 (水澤英洋 (東京医科歯科大学), 宇川義一 (福島県立医科大学), 大越教夫 (筑波技術大学), 中瀬浩史 (大森赤十字病院), 栗田 正, 清水利彦 (慶應義塾大学)). 運動失調. 日本医薬情報センター編. 重篤副作用疾患別対応マニュアル: 第 4 集. 東京: 日本医薬情報センター, 2010. p.137-50.

V. その他

- 1) 栗田 正. パーキンソン病, レビー小体病の幻視の中枢メカニズム. 機能回復神経サマーセミナー札幌. 札幌, 8 月.
- 2) 鈴木正彦. 神経変性疾患の鑑別診断-脳核医学の臨床応用-. 葛飾区医師会第 1 回在宅医療研修会. 東京, 6 月.
- 3) 河野 優, 鈴木可奈子, 福宮杏里, 谷口 洋, 持尾聰一郎. 広範な自律神経症状を合併した Guillain-Barré 症候群の 22 歳男性例. 第 63 回日本自律神経学会総会. 横浜, 10 月.
- 4) 橋本昌也. PD のコリン作動性神経障害. 第 1 回

PD レビューカンファレンス、東京、6月。

5) 平井利明, 谷口 洋, 栗田 正, 福田隆浩. 急性の精神症状と痙攣重積を呈し, 診断に苦慮した Niemann-Pick 病の16歳女性剖検例. 第195回日本神経学会関東甲信越地方会. 東京, 11月.

腎臓・高血圧内科

主任教授:	細谷 龍男	尿酸代謝・腎臓病学一般
教授:	栗山 哲 (東京都済生会中央病院)	高血圧
教授:	大野 岩男	尿酸代謝・腎臓病学一般・膠原病
教授:	徳留 悟朗 (東急病院)	高血圧
准教授:	川村 哲也	腎臓病学一般, 特に, 糸球体腎炎の治療
准教授:	宇都宮保典	腎臓病学・高血圧性腎障害
准教授:	山本 裕康 (厚木市立病院)	腎臓病学・腎不全・腎移植
講師:	横山啓太郎	腎臓病学・透析療法・副甲状腺疾患
講師:	小倉 誠	腎臓病学・透析療法
講師:	宮崎 陽一	腎臓病学一般・腎発生学
講師:	花岡 一成	腎臓病学・多発性嚢胞腎
講師:	池田 雅人	腎臓病学・透析療法
講師:	長谷川俊男 (神奈川県沙見台病院)	腎不全・透析療法
講師:	早川 洋	腎臓病学・腎不全・水電解質異常
講師:	石川 匡洋 (川口市立医療センター)	腎臓病一般・高血圧
講師:	横尾 隆	腎臓病学一般・腎再生
講師:	岡田 秀雄 (神奈川県立沙見台病院)	循環器病学・高血圧
講師:	寺脇 博之	腎不全・透析療法

教育・研究概要

I. 腎臓病学に関する研究

1. IgA 腎症の腎予後に対するステロイドパルス療法の効果関連因子の解明

近年, 進行性 IgA 腎症に対し, 早期からステロイドパルス療法を含むステロイド治療が試みられているが, その腎予後との関連性は不明な点も多い。そこで, 当科にて診断され, ステロイドパルス治療を施行された症例 125 例を対象に解析した。その結果, ステロイドパルス療法は IgA 腎症に対し抗蛋白尿効果を示し, 12ヵ月後の尿蛋白が 0.5g/日未満である症例では, 安定した腎機能予後を示すことが示された。さらに, 扁桃摘出術の併用は, 本症における臨床的寛解率を上げる可能性も示された。

2. 慢性腎臓病に対する包括的腎臓リハビリテーション療法の取り組み

近年、慢性腎臓病（CKD）患者に対する持続的な運動療法は患者の日常生活動作（ADL）や生活の質（QOL）を向上させ、生命予後を改善させることが報告され、海外ではCKD患者に対して積極的に運動することが推奨されている。そこで、専門医、看護師、理学療法士からなる包括的専門医療チーム（腎臓リハビリテーション）体制を構築し、運動療法のCKD患者の腎機能への影響および体力回復やQOLの向上に関する効果を検討した。その結果、運動療法は腎機能や尿蛋白への影響は認めない一方、日常役割機能（RE）の有意な改善を示し、患者の日常生活における心理面での改善効果を示すことが明らかになった。

3. メサンギウム細胞の発生調節に対する VEGF の作用

一部の腎疾患においては、VEGF の発現異常がその病態形成に重要な役割を担う事が報告されている。これまでの研究結果から、糸球体上皮細胞（podocyte）から産生される VEGF は糸球体内皮細胞の増殖や維持に重要であることがわかってきた一方、VEGF は内皮細胞だけでなく、周囲の平滑筋細胞にも直接作用し、血管新生を調節する可能性が示唆されている。そこで我々は、Tet-on system を利用した誘導可能な podocyte 特異的 VEGF 過剰発現マウスを作成・解析したところ、内皮細胞の増殖や内皮下腔の開大が認められる一方、メサンギウム細胞においては遊走・増殖不全が生じ、その結果糸球体毛細血管ループの形成不全とボーマン嚢への赤血球の漏出が認められた。更に培養メサンギウム細胞における検討から、活性化 VEGF 受容体は PDGF 受容体と結合することにより、PDGF 受容体のリン酸化をブロックすることが示唆された。以上の結果は VEGF の発現調節の破綻は内皮細胞だけでなくメサンギウム細胞の機能異常も介して糸球体血管係蹄の構造変化に通ずる可能性を強く示唆した。

4. 後腎移植はアデニン腎不全ラットの血管石灰化進行抑制に寄与する

我々のこれまでの研究により後腎は大網移植後に成熟し一部の腎機能を獲得することが示されている。今回腎不全の合併症である血管石灰化に対する影響を検討した。アデニン食 4 週間投与により腎不全・血管石灰化ラットを作成後、コントロール群、移植群に分け、移植群には妊娠 15 日のラット後腎を移植し、2 週間後の血管石灰化を検討した。血管内の Ca、P の含有量及び osteopontin、osteocalcin の発現は移植群で低下しており、後腎移植が血管石灰化

抑制に寄与することが示唆された。

5. 二次性副甲状腺機能亢進症に関する研究

基礎研究では我々は、二次性副甲状腺機能亢進症の患者を対象としたによる関連因子の探索的検討を行った。L 型 Ca^{2+} チャンネルの遺伝子多型を候補遺伝子として見出した（Nephron Clin Pract. 2010）。それを元に L 型 Ca^{2+} チャンネルの機能解析を行っている。Klotho に関する血管管相関について研究を進めている（Nephrol Dial Transplant. 2010）。臨床研究では、二次性副甲状腺機能亢進症患者の glycation と骨質の検討を行っている。剖検透析患者の血管石灰化の研究を行っている（Clin Nephrol. 2010）。Ca 感受受容体のアゴニストを二次性副甲状腺機能亢進症の患者に用いた前向きコフォートに着手している。

6. 腹膜透析に関する研究

血液透析と腹膜透析を併用する療法の臨床的評価を行っている。その結果透析患者の体液バランスのみならず、腹膜機能維持にも有効であることを報告した（Clin Nephrol. 2010）。腹膜の病理組織的研究を手掛けている。

7. 腎移植に関する研究

急性拒絶反応の研究を行い、ABO 不適合移植および夫婦間移植を試みた。また、移植腎病理標本で plasmalemmal vesicle-associated protein-1 (PV-1) の発現が糸球体障害と関連することを明らかにした（Am J Transplant. 2008 ; 8 : 2627-35）。抗体関連型拒絶反応では傍尿管毛細血管（PTC）内皮細胞にリン酸化 c-Jun (p-c-Jun) が強く発現することに注目し、PTC 内皮における c-Jun 活性と移植腎の線維化との関連性を報告した（Clin Nephrol. 2011）。

8. 多発性嚢胞腎に関する研究

多発性嚢胞腎（PKD）ノックアウトマウスの細胞を用い嚢胞形成のメカニズムを検討している。また、多発性嚢胞腎治療薬の国内治験の中心的な役割を演じている。

II. 高血圧・尿酸代謝に関する研究

1. 慢性腎臓病（CKD）患者診療における家庭

血圧測定に関する awareness（意識）調査

家庭血圧測定に対する一般医あるいは腎臓専門医の認識について実態調査に焦点をあてた研究である。2009 年度には集計し 2009 年度の高血圧学会と本年の内科学会で発表した。本研究から家庭血圧の重要性を認識している一般医家の awareness（意識）が明確になった。日本高血圧学会ガイドラインは、

世界で唯一家庭血圧測定の意義を明確にした指針であるが、これを正確に支持するエビデンスはほとんどない。本研究から、今後多くの医家が家庭血圧を使用した診療に移行していくべき方向性が明らかとなりつつある。

2. CKD 患者の血圧変動を ABPM により評価する

CKD において高血圧は最も重要な進展因子であり、改善すべき課題である。CKD を保存期、血液透析、腹膜透析患者の三群に分けて血圧変動を解析する。すでに preliminary study では三群間に明らかな違いが得られている。すなわち、血圧を Y 軸に心拍数を X 軸にして相関を検討すると、保存期、血液透析、腹膜透析の順に傾きが大きくなる。この機序を解明するために、自律神経、動脈硬化病変などの面から解析を行っている。

3. T 型カルシウムチャネル抑制薬の臓器保護効果と Rho-kinase 抑制

腎障害での腎臓で T 型カルシウムチャネル (TCC) の発現が亢進し、TCC 特異的抑制薬 (R(-)-エホニジピン; R) が腎臓の Rho-kinase 活性や腎線維化を抑制することを論文報告した。心腎連関の機序の一部の解明のため、TCC 抑制および Rho-kinase が腎障害時の心血管障害へどのように関与するかを、現在 5/6 腎摘高血圧自然発症ラット (SHR) を用いて分子生物学的、組織学的に検討中である。

4. 新規キサンチンオキシダーゼ阻害剤の効果

痛風を含む高尿酸血症患者を対象に、新規キサンチンオキシダーゼ阻害剤 topiroxostat (FYX-051) の用量反応性と安全性を検討した。topiroxostat は痛風を含む高尿酸血症に対し、有意な用量依存的血清尿酸低下作用および有意な eGFR 改善作用を示し、有効かつ安全に使用できる薬剤と考えられた。

【点検・評価】

腎臓病においては、腎炎治療の反応予測因子、慢性腎臓病患者に対する運動療法、透析および腎移植に関する臨床研究と培養糸球体細胞や実験モデルを用いた基礎的研究を行った。その研究成果は国内・国外の学会発表し、さらに多くの海外学術雑誌に掲載された。また、高血圧および尿酸代謝では慢性腎臓病患者における血圧変動と新規尿酸降下薬に関する臨床研究、さらに高血圧発症モデルラットを用いた基礎研究を行い、その結果は国際学会および学術専門誌に掲載された。今後とも臨床研究と基礎的研究を組み合わせることでその機序を明らかにしていくことが重要であると考えられる。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Gheisari Y, Yokoo T, Matsumoto K, Fukui A, Sugimoto N, Ohashi T, Kawamura T, Hosoya T, Kobayashi E. A thermoreversible polymer mediates controlled release of GDNF to enhance kidney regeneration. *Artif Organs* 2010; 34(8): 642-7.
- 2) Terawaki H, Takada Y¹⁾, Era S¹⁾ (¹Gifu Univ), Funakoshi Y (Funakoshi Clinic), Nakayama K²⁾, Nakayama M²⁾, Ogura M, Ito S²⁾ (²Tohoku Univ), Hosoya T. The redox state of albumin and serious cardiovascular incidence in hemodialysis patients. *Ther Apher Dial* 2010; 14(5): 465-71.
- 3) Terawaki H, Nakao M, Nakayama K¹⁾, Nakayama M¹⁾ (¹Tohoku Univ), Kimura A, Takane K, Mitome J, Hamaguchi A, Ogura M, Yokoyama K, Ito S, Hosoya T. Peritoneal clearance and transport of methylglyoxal. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26(2): 754-5.
- 4) Otani H¹⁾, Kikuya M¹⁾, Hara A¹⁾, Terata S¹⁾, Ohkubo T¹⁾, Kondo T¹⁾, Hirose T¹⁾, Obara T¹⁾, Metoki H¹⁾, Inoue R¹⁾, Asayama K¹⁾, Kanno A¹⁾, Terawaki H, Nakayama M¹⁾, Totsune K¹⁾, Hoshi H¹⁾, Satoh H¹⁾, Izumi S¹⁾, Imai Y¹⁾ (¹Tohoku Univ). Association of kidney dysfunction with silent lacunar infarcts and white matter hyperintensity in the general population: the Ohasama study. *Cerebrovasc Dis* 2010; 30(1): 43-50.
- 5) Terawaki H, Yokoyama K, Yamada Y, Maruyama Y, Iida R, Hanaoka K, Yamamoto H, Obata T, Hosoya T. Low-grade endotoxemia is contributing to chronic inflammation in hemodialysis patients: Examination with the novel LPS detection method (ESP method). *Ther Apher Dial* 2010; 14(5): 477-82.
- 6) Mitome J, Yamamoto H, Maruyama Y, Kobayashi A, Yaginuma T, Matsuo N, Tanno Y, Hayakawa H, Miyazaki Y, Yokoyama K, Utsunomiya Y, Yamaguchi Y, Hosoya T. Successful treatment of recurrent focal segmental glomerulosclerosis combined with calcineurin inhibitor nephrotoxicity four yr after kidney transplantation. *Clin Transplant* 2010; 24 (Suppl. 22): 48-53.
- 7) Okonogi H, Utsunomiya Y, Miyazaki Y, Koike K, Hirano K, Tsuboi N, Suzuki T, Hara Y, Ogura M, Hosoya T, Kawamura T. A predictive clinical grading system for immunoglobulin a nephropathy by combining proteinuria and estimated glomerular filtration rate. *Nephron Clin Pract* 2011; 118(3): c292-300.
- 8) Ohkido I, Yokoyama K, Imura A, Utsunomiya Y, Hosoya T, Nabeshima Y. Persistent alpha-Klotho (a-

- K1) expression in the parathyroid glands of patients with secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25(3) : 1007-8.
- 9) Tsuboi N, Ichinose M, Kawamura T, Joh K, Utsunomiya Y, Hosoya T. Rapidly progressive cryoglobulinemic glomerulonephritis. *Clin Exp Nephrol* 2010; 14(5) : 492-5.
- 10) Utsunomiya Y, Hara Y, Ito H, Okonogi H, Miyazaki Y, Hashimoto Y (University of Toyama), Hosoya T. Effects of probenecid on the pharmacokinetics of mizoribine and co-administration of the two drugs in patients with nephrotic syndrome. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2010; 48(11) : 751-5.
- 11) Matsuo N, Yokoyama K, Maruyama Y, Ueda Y, Yoshida H, Tanno Y, Yamamoto R, Terawaki H, Ikeda M, Hanaoka K, Yamamoto H, Ogura M, Watanabe S, Kimura Y, Hosoya T. Clinical impact of a combined therapy of peritoneal dialysis and hemodialysis. *Clin Nephrol* 2010; 74(3) : 209-16.
- 12) Yoshida H, Yokoyama K, Yaginuma T, Ohkido I, Yamamoto H, Utsunomiya Y, Kawakami M, Hosoya T. Difference in coronary artery intima and media calcification in autopsied patients with chronic kidney diseases. *Clin Nephrol* 2011; 75(1) : 1-7.
- 13) Kanno A¹⁾, Metoki H¹⁾, Kikuya M¹⁾, Terawaki H, Hara A¹⁾, Hashimoto T¹⁾, Asayama K¹⁾, Inoue R¹⁾, Shishido Y¹⁾, Nakayama M¹⁾, Totsune K¹⁾, Ohkubo T¹⁾, Imai Y¹⁾ (Tohoku Univ). Usefulness of assessing masked and white-coat hypertension by ambulatory blood pressure monitoring for determining prevalent risk of chronic kidney disease: the Ohasama study. *Hypertens Res* 2010; 33(11) : 1192-8.
- 14) Kuriyama S, Otsuka Y, Ueda H, Sugano N, Yoshizawa T, Yamada T, Hosoya T. Augmented antihypertensive effect of a fixed combination formula of candesartan and hydrochlorothiazide combined with furosemide in a patient on peritoneal dialysis. *Clin Exp Nephrol* 2011; 15(1) : 175-8.
- 15) Hayashi K¹⁾, Homma K¹⁾, Wakino S¹⁾, Tokuyama H¹⁾, Sugano N, Saruta T¹⁾, Itoh H¹⁾ (Keio Univ). T-type Ca channel blockade as a determinant of kidney protection. *Keio J Med* 2010; 59(3) : 84-95.
- 16) 松尾清一 (名古屋大学), 川村哲也, 安田 隆, 城謙輔, 白井小百合, 宇都宮保典, 遠藤正之, 小此木英男, 柴田孝則, 宮崎陽一, 服部元史, 小池健太郎, 秋岡祐子, 横尾 隆, 平野景太, 松島雅人, 片渕律子, 吉村光弘, 久野 敏, 小倉 誠, 清水 章, 堀越 哲, 橋口明典, 鈴木祐介, 吉川徳茂, 古巣 朗, 富野康日己, 木村健二郎, 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業進行性腎障害に関する調査研究班報告 IgA 腎症分科会. IgA 腎症診療指針 (第3版). 日腎誌 2011; 53(2) : 123-35.
- ## II. 総 説
- 1) Terawaki H, Era S (Gifu Univ), Nakayama M, Hosoya T. Decrease in reduced-form albumin among chronic kidney disease patients: New insights in cardiovascular complications. *Ther Apher Dial* 2011; 15(2) : 156-60. Epub 2011 Jan 25.
- 2) Kuriyama S. The target hemoglobin in non-dialysis CKD: still a matter for debate? *Clin Exp Nephrol* 2010; 14(3) : 298-9.
- 3) 横尾 隆. 【臨床に繋がる再生医療の現状と近未来】自己幹細胞由来腎臓再生法の開発. *医工治療* 2010; 22(3) : 216-20.
- 4) 細谷龍男, 栗山 哲, 安東克之, 東條克能, 安西尚彦. ARB/利尿薬合剤を実地臨床に生かす. *血圧* 2010; 17 (Suppl-2) : 132-7.
- 5) 松尾七重, 丸山之雄, 横山啓太郎. 【CAPDの進歩と限界へのチャレンジ 腹膜透析療法ガイドラインをどう読み, 実際に生かすか】PD/HD併用療法. *腎と透析* 2010; 69(1) : 75-9.
- 6) 大城戸一郎, 横山啓太郎. 注目の新薬 シナカルセト塩酸塩 (レグバラ). *診断と治療* 2010; 98(4) : 685-8.
- 7) 宇都宮保典. 【慢性腎臓病 CKDの新たなパラダイムを求めて】CKDの注目すべき病因と病態 肥満関連腎症. *内科* 2011; 107(2) : 253-7.
- 8) 平野景太, 川村哲也. 【尿たんぱく】たんぱく尿に対する治療戦略. *腎臓* 2010; 32(3) : 207-17.
- 9) 大野岩男, 細谷龍男. 【腎不全を診る】ガドリニウム造影剤によるNSF (腎性全身性線維症). *総合臨* 2010; 59(6) : 1363-5.
- 10) 大野岩男. 【『高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン第2版』の見方と読み方】『高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン第2版』のポイント 合併症と治療 腎障害. *高尿酸血症と痛風* 2011; 19(1) : 43-9.
- ## III. 学会発表
- 1) 横尾 隆. (シンポジウム1: 臨床に繋がる再生医療の現状と近未来) 医学と工学の融合による自己幹細胞由来腎臓再生法の実現化. 日本医工学治療学会第26回学術大会. 東京, 4月.
- 2) Shimizu A, Matsusaka T, Zhong J, Miyazaki Y, Hosoya T, Ichikawa I. ARB Protects podocytes of HIV-1 nephropathy independently of podocyte AT1. American Society of Nephrology 43rd Annual Meeting & Scientific Exposition (ASN Renal Week 2010).

- Denver, Nov.
- 3) Hirano K, Utsunomiya Y, Ikeda M, Ogura M, Kawamura T, Hosoya T. Tonsillectomy in combination with steroid pulses exerts Additive antiproteinuric effect to steroid pulses alone in patients with IgA nephropathy. The 7th International Symposium on Tonsils and Mucosal Barriers of the Upper Airways. Asahikawa, July.
 - 4) Maruyama Y, Yokoyama K, Yamamoto H, Nakayama M (Fukushima Med Univ), Hosoya T. Association between hepcidin and oxidative stress in chronic kidney disease. American Society of Nephrology 43rd Annual Meeting & Scientific Exposition (ASN Renal Week 2010). Denver, Nov.
 - 5) Tsuboi N, Utsunomiya Y, Kawamura T, Hosoya T. Both obesity and low glomerular number in biopsy are independent risk factors for the development of glomerular hypertrophy. American Society of Nephrology 43rd Annual Meeting & Scientific Exposition (ASN Renal Week 2010). Denver, Nov.
 - 6) Kuriyama S, Tokudome G, Ishikawa M, Hayashi H, Soejima M, Tomonari H, Kanai T, Akaba K, Hosoya T, on behalf of the JOINT Study Group. The effect of a single tablet formulation of losartan/hydrochlorothiazide in patients with refractory hypertension: A multicenter prospective trial. The 23rd Scientific Meeting of the International Society of Hypertension. Vancouver, Sept.
 - 7) 宇都宮保典. (特別企画: よくわかるシリーズ) IgA 腎症: 臨床. 第 53 回日本腎臓学会学術総会. 神戸, 6 月.
 - 8) 平野景太, 宇都宮保典, 田中 舞, 小此木英男, 隅山昌洋, 遠藤 聡, 鈴木孝秀, 原 順子, 丸山之雄, 坪井伸夫, 濱口明彦, 横尾 隆, 池田雅人, 宮崎陽一, 小倉 誠, 川村哲也, 細谷龍男. IgA 腎症に対する Pozzi 式ステロイドパルス療法の有効性と適応について. 第 53 回日本腎臓学会学術総会. 神戸, 6 月. [日腎誌 2010; 52(3): 333]
 - 9) 池田雅人, 平野景太, 丸山之雄, 安藤亮一, 稲熊大城, 大坂守明, 宮川浩之, 岡本裕美, 木嶋涼二, 北野和彦, 小岩文彦, 小松康宏, 坂口俊文, 篠田俊雄, 渡辺 尚, 関原宏幸, 西田秀美, 長谷弘記, 山家敏彦, 重松 隆. 透析導入時における代謝性アシドーシスの臨床的解析. 第 55 回日本透析医学会学術集会・総会. 神戸, 6 月. [日透析医学会誌 2010; 43 (Suppl.1): 438]
 - 10) 大城戸一郎, 横山啓太郎, 浦江 淳, 丸山之雄, 関野 宏, 細谷龍男. シナカルセト塩酸塩による骨回転是正は FGF23 動態へ影響を与える. 第 55 回日本透析医学会学術集会・総会. 神戸, 6 月.
 - 11) 倉重真大, 花岡一成, 宇田川崇, 川口良人¹⁾, 小坂直之¹⁾(¹神奈川県立汐見台病院), 長谷川俊男, 荒川秀樹, 石橋敏寛, 村山雄一, 細谷龍男. 多発性嚢胞腎患者の脳 MRI による未破裂動脈瘤のスクリーニング. 第 107 回日本内科学会総会・講演会. 東京, 4 月.
 - 12) 伊藤秀之, 佐野元昭 (慶応大学), 宇都宮保典, 細谷龍男. リポカリン型プロスタグランジン D2 合成酵素 (L-PGDS) の尿細管間質保護作用. 第 53 回日本腎臓学会学術総会. 神戸, 6 月.
 - 13) Terawaki H, Era S (Gifu Univ), Nakayama M (Tohoku Univ), Hosoya T. (International Symposium: 1) The relationship between dialyzable uremic toxins, redox state of albumin and cardiovascular disease. 第 55 回日本透析医学会学術集会・総会. 神戸, 6 月.
 - 14) Yoshizawa T, Kobayashi H (Kobayashi Clinic), Hara Y, Sugano N, Endo S, Suetsugu Y, Takane K, Takahashi Y, Tokudome G, Kuriyama S, Hosoya T. Insulin resistance is a risk factor for the progression of chronic kidney disease. The 23rd Scientific Meeting of the International Society of Hypertension. Vancouver, Sept.
 - 15) Yaginuma T, Ohkido I, Uchiyama T, Yoshida H, Yamamoto H, Yokoyama K, Kawaguchi Y, Hosoya T. Aortic valve calcification in patients with stage 5D chronic kidney disease. American Society of Nephrology 43rd Annual Meeting & Scientific Exposition (ASN Renal Week 2010). Denver, Nov.
 - 16) Sugano N, Hayashi K¹⁾, Wakino S¹⁾(¹Keio Univ), Hara Y, Suetsugu Y, Tokudome G, Kuriyama S, Ito H¹⁾, Hosoya T. Possible role of T-type Ca channels (TCCs) in cardiovascular (CV) events in chronic kidney disease (CKD). The 14th International Symposium on Cardiovascular Endocrinology and Metabolism. Nara, Apr.
 - 17) Matsuo N, Yokoyama K, Maruyama Y, Ueda Y, Iida R, Tanno Y, Hanaoka K, Yamamoto H, Hosoya T. Complementary therapy might be effective to preserve peritoneal function. American Society of Nephrology 43rd Annual Meeting & Scientific Exposition (ASN Renal Week 2010). Denver, Nov.
 - 18) Matsumoto K, Yokoo T, Yokote S, Kawamura T, Hosoya T, Ohashi T, Tsuji O¹⁾, Okano HJ¹⁾, Okano H¹⁾(¹Keio Univ), Kobayashi E (Jichi Med Univ). Use of the E2F1 transgenic suicide-inducible mice permit regeneration of completely human kidneys. American Society of Nephrology 43rd Annual Meeting & Scientific Exposition (ASN Renal Week 2010). Denver, Nov.

- 19) Ohno I. Relationship between hyperuricemia and chronic kidney disease. 14th International Symposium on Purine and Pyrimidine Metabolism in Man (PP11). Tokyo, Feb.
- 20) Yokoo T. (Symposium 08: Acute Kidney Injury: Basic) MSC and their utility for renal failure. The 12th Asian Pacific Congress of Nephrology. Seoul, June.

IV. 著 書

- 1) Yokoo T, Yanagita M. Stem cell therapy against oxidative stress and hypoxia. In: Miyata T, Eckardt KU, Nangaku M, editors. Studies in Renal Disorders. New York: Springer; 2011. p.673-88.
- 2) 菅野直希, 栗山 哲. 【透析患者の合併症マネジメント】末梢動脈疾患. Mebio (27 卷 11 号). 東京: メジカルビュー社, 2010. p.76-83.
- 3) 花岡一成. ADPKD 診療指針 5. 合併症とその対策. 厚生労働省難治性疾患克服研究事業進行性腎障害に関する調査研究班編. 多発性嚢胞腎診療指針ダイジェスト版. 東京: 東京医学社, 2011.
- 4) 大野岩男, 細谷龍男. 各論 5. 薬剤による急性腎不全 D. 抗菌薬. 菱田 明 (浜松医科大学) 編著. 急性腎不全・AKI ハンドブック. 東京: 中外医学社, 2010. p.72-7.
- 5) 宇都宮保典. 8. IgA 腎症について. 木村健二郎 (聖マリアンナ医科大学) 編著. ガイドライン/ガイダンス: CKD: こう診る・こう考える. 東京: 日本医事新報社, 2011. p.41-7.

V. その他

- 1) 飯田里菜子, 小池健太郎, 柳沼樹宏, 鈴木孝秀, 松尾七重, 大城戸一郎, 高橋 創, 花岡一成, 横山啓太郎, 宇都宮保典, 細谷龍男. 急性腎不全を呈し血液透析を施行した HELLP 症候群の一例. 第 21 回腎と妊娠研究会. 大宮, 3 月.
- 2) 大野岩男, 山口雄一郎, 西川 元, 上竹大二郎, 正田美穂, 岡部英明, 五味秀穂, 市田公美, 細谷龍男. 塩酸セベラマーは尿酸吸着により維持透析患者の血清尿酸値を低下させる. 痛風と核酸代謝 2010; 34(1): 52.
- 3) 細谷龍男. CKD と高尿酸血症. Hypertension Leader's Meeting. 東京, 4 月.
- 4) 細谷龍男. 分子の医療, 分母の医学 症例報告の勧め. 東京内科医会誌 2010; 26(2): 146-9.
- 5) 上田仁美, 横山啓太郎, 香川千絵, 丹野有道, 大城戸一郎, 早川 洋, 花岡一成, 山本裕康, 細谷龍男. 低用量ではじめる PD のメリットを考える. CKD ステージ 5 を考える会. 東京, 7 月.

リウマチ・膠原病内科

教授: 山田 昭夫 リウマチ・膠原病内科
 准教授: 黒坂大太郎 リウマチ・膠原病内科
 講師: 金月 勇 リウマチ・膠原病内科

教育・研究概要

リウマチ膠原病内科は新しい診療内科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. 関節リウマチにおける滑膜血管新生に関する研究

近年, 悪性腫瘍の新しい治療戦略として血管新生抑制療法が注目されている。関節リウマチにおいても, その関節炎や関節破壊のメカニズムには関節滑膜の血管新生が大きな役割を担っている。よって血管新生抑制療法は, 関節リウマチにとっても新しい治療戦略となりうる。そこで我々は, 実験動物モデルを用いて, 血管新生抑制物質の投与実験を行い, その有用性や作用機序を詳細に検討している。

さらに, VEGF (血管内皮増殖因子) をはじめとした血管新生に関与する物質の炎症性滑膜における遺伝子発現やタンパク発現の経時的な変化についても, マウス関節炎モデルを用いて解析を進めている。特に骨髄由来の血管新生ペプチドである Bv8 と, 関節炎局所における血管新生との関わりについて解析を行っている。

臨床研究としては, 関節リウマチ患者の関節滑膜の血流を関節エコーで評価し, 疾患活動性や VEGF など血管新生関連因子との相関を調べている。

II. 肺線維症における血管新生の関与

肺線維症は, 様々な原因により発症するが, その一つに膠原病がある。近年肺線維症の発症機序に関する研究が各施設で盛んに行われている。最近になり肺線維化のメカニズムに血管新生が関与していることが明らかになり, 様々な血管新生抑制物質の投与で肺線維化を抑制できたとの報告がされている。現在我々は, プレオマイシン誘発性肺線維症モデルに対して, 強力な血管新生抑制物質であるエンドスタチンを投与し, その有用性を検討している。

III. 皮膚筋炎における病理組織学的解析

皮膚筋炎症例の MRI 像として, 多発性筋炎症例

と異なり筋より筋周囲に異常信号が確認されることが多い。そのため皮膚筋炎症例から、筋のみならず筋膜や皮膚まで一塊とした生検 (en bloc biopsy) を行い多発性筋炎と病理組織学的に比較解析を行っている。

〔点検・評価〕

関節リウマチ患者に対する関節エコーと血清データの相関に関する研究と、筋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。この研究より得られた結果は本年度いずれも海外のリウマチ学分野の中核雑誌に掲載された。また、筋炎のデータに関しては、米国リウマチ学会総会でも発表した。関節リウマチや肺線維症のマウスモデルにおける血管新生に関する研究についても、成果の一部は学会や論文などで発表している。

当内科はまだ歴史が浅く、スタッフも少ないがゆえの困難もあるが、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。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Kurosaka D, Hirai K, Nishioka M, Miyamoto Y, Yoshida K, Noda K, Ukichi T, Yanagimachi M, Furuya K, Takahashi E, Kingetsu I, Fukuda K, Yamada A. Clinical significance of serum levels of vascular endothelial growth factor, angiopoietin-1, and angiopoietin-2 in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2010; 37(6): 1121-8.
- 2) Yoshida K, Kurosaka D, Joh K, Matsushima S, Takahashi E, Hirai K, Noda K, Ukichi T, Furuya K, Yanagimachi M, Kingetsu I, Fukuda K, Yamada A. Fasciitis as a common lesion of dermatomyositis, demonstrated early after disease onset by en bloc biopsy combined with magnetic resonance imaging. *Arthritis Rheum* 2010; 62(12): 3751-9.

II. 総説

- 1) 吉田 健, 黒坂大太郎. 【炎症性筋疾患に関する最近の知見】皮膚筋炎の炎症はどのように進展するか. *リウマチ科* 2011; 45(2): 119-26.
- 2) 古谷和裕. 血管炎症候群 臨床症状を中心に. *東京内科医会誌* 2010; 35(3): 182-7.

III. 学会発表

- 1) Yoshida K, Kurosaka D, Joh K, Takahashi E, Hira K, Noda K, Ukichi T. Fasciitis is a common lesion of

dermatomyositis demonstrable early after disease onset by en bloc biopsy combined with magnetic resonance imaging. *American College of Rheumatology/ Association of Rheumatology Health Professionals Annual Scientific Meeting, Atlanta, Nov.* [Arthritis Rheum 2010; 62 (Suppl. 10): 921]

- 2) 吉田 健, 柳町麻衣美, 高橋英吾, 平井健一郎, 野田健太郎, 古谷和裕, 浮地太郎, 金月 勇, 黒坂大太郎, 山田昭夫. 皮膚筋炎皮膚筋炎の最初の標的は筋膜付近小血管である 筋膜炎の検出と炎症の進展様式の解析. 第54回日本リウマチ学会総会・学術集会/第19回国際リウマチシンポジウム, 神戸, 4月. [日リウマチ会国際リウマチシンボ抄集 2010; 54回・19回: 463]
- 3) 野田健太郎, 斎藤那由多, 吉田 健, 金月 勇, 黒坂大太郎, 山田昭夫. 肺リンパ増殖性疾患を合併した全身性エリテマトーデス・シェーグレン症候群の一例. 第54回日本リウマチ学会総会・学術集会/第19回国際リウマチシンポジウム, 神戸, 4月. [日リウマチ会国際リウマチシンボ抄集 2010; 54回・19回: 609]
- 4) 斎藤那由多, 野田健太郎, 吉田 健, 金月 勇, 黒坂大太郎, 山田昭夫. 心筋MRIが鑑別に有用であった心不全合併顕微鏡的多発血管炎の一例. 第54回日本リウマチ学会総会・学術集会/第19回国際リウマチシンポジウム, 神戸, 4月. [日リウマチ会国際リウマチシンボ抄集 2010; 54回・19回: 604]
- 5) 古谷和裕, 平井健一郎, 黒坂大太郎, 西岡真樹子, 柳町麻衣美, 吉田 健, 金月 勇, 山田昭夫. RAの病因・病態関節リウマチ患者における血管新生関連因子と疾患活動性との相関. 第54回日本リウマチ学会総会・学術集会/第19回国際リウマチシンポジウム, 神戸, 4月. [日リウマチ会国際リウマチシンボ抄集 2010; 54回・19回: 532]
- 6) 野田健太郎, 高橋英吾, 黒坂大太郎, 古谷和裕, 浮地太郎, 吉田 健, 金月 勇, 山田昭夫. マウスコラーゲン関節炎におけるBv8の発現検討. 第31回日本炎症・再生医学会. 東京, 8月. [Inflammation Regenerat 2010; 30(4): 331]
- 7) 野田健太郎, 高橋英吾, 古谷和裕, 浮地太郎, 平井健一郎, 吉田 健, 金月 勇, 黒坂大太郎, 山田昭夫. マウスコラーゲン関節炎におけるBv8の発現検討. 第127会成医会総会. 東京, 10月. [慈恵医大誌 2010; 125(6): 223]

V. その他

- 1) 笠間 毅, 黒坂大太郎, 山田 尚. 【関節リウマチ診療の新展開】実地医家における関節リウマチの現状. 成人病と生活習慣病 2011; 41(1): 7-16.

循環器内科

教授：吉村 道博	循環器学
教授：清水 光行	循環器学
教授：谷口 郁夫	循環器学
准教授：関 晋吾	循環器学
准教授：山根 禎一	循環器学
准教授：本郷 賢一	循環器学
講師：芝田 貴裕	循環器学
講師：青山 尚文	循環器学
講師：妹尾 篤史	循環器学
講師：川井 真	循環器学
講師：小武海公明	循環器学
講師：蓮田 聡雄	循環器学
講師：小川 崇之	循環器学
講師：八木 秀憲	循環器学

教育・研究概要

I. 臨床研究

1. 大規模臨床試験

1) JIKEI HEART Study (Japanese Investigation of Kinetic Evaluation In Hypertensive Event And Remodeling Treatment Study) のサブ解析

Lancetに掲載された (Mochizuki S. et al, Lancet 2007; 369: 1431-1439) 当研究のサブ解析を行なった。患者背景 (性別, 年齢, 虚血性心疾患, 糖尿病, 高脂血症) および LVMI に関して解析した。その結果を, 日本循環器学会, 老年病学会, 日本高血圧学会, ヨーロッパ心臓病学会, アメリカ心臓病学会で発表した。

2) J-RHYTHM II (Japanese Rhythm Management Trial for Atrial Fibrillation II)

高血圧合併心房細動に対するアップストリーム薬物療法の効果に関する多施設共同無作為化比較試験 - カルシウム拮抗薬とアンジオテンシン受容体拮抗薬との比較試験 - であり当施設も本試験に参加した。先日結果が論文化された。

3) その他

慢性心不全における β 遮断薬による治療法確立のための大規模臨床試験である J-CHF, HMG-CoA 還元酵素阻害薬の慢性心不全に対する改善効果を検討する多施設共同試験である PEAL study, 心血管系疾患のリスクを有する高齢者高血圧患者に対する ARB 治療に関して, 併用薬としてのカルシウム拮抗薬と少量利尿薬の比較試験である COLM study,

動脈硬化性疾患の危険因子の性差と予防に関する多施設共同前向きコホート研究である NADESICO study (厚生労働省科学研究費補助金研究) などに積極的に参加している。

2. 虚血性心疾患研究

カテーテル検査, 治療の中で, リスクファクター, 病変形態などの患者データをデータベース化し, 危険因子や予後を比較検討している。心筋虚血の評価は冠動脈造影, 負荷心筋シンチと中等度狭窄に対してはセンサー付き圧ワイヤーによる fractional flow reserve (FFR) の計測により機能的に行い, 冠動脈 CT による解剖学的評価との両面から虚血の程度を診断している。薬物溶出性ステント (DES) による治療では, 選択可能な二種類の DES (Cypher と TAXUS ステント) の長期成績や各々の利点・欠点を検討して適切に選択し, 全国規模の DES の臨床研究 (J-DESsERT, J-LESSON, OPERA) に参加することで, 情報を発信している。その他にも, また冠攣縮は, 特に日本人では虚血性心臓病の成因に重要であり, 臨床的見地から積極的な冠攣縮の誘発試験を施行し, さらに全国規模の臨床研究に参加し新たなエビデンス作成に寄与している。今後は多施設合同の臨床研究だけでなく, 糖尿病内科と合同で ACS 患者の 24 時間血糖測定の実施をして, 傾向を検討していく臨床研究を開始している。

3. 心不全研究

循環器の病態として非常に多い心不全に関して, その病態の指標となる血清 BNP 濃度に関するデータを検討して, 実臨床で役に立つ基準値の検討を行っている。加えて入院前後の心不全の病態を詳細に検討し, 新しい指標となる臨床データに関して検討を行い日本循環器学会総会で発表を行った。

4. 不整脈研究

カテーテルアブレーションによる心房細動の治療を積極的に施行した。本年度の総症例数は約 260 件であった。その内約 6 割の症例が心房細動に対するカテーテルアブレーションであり, 特に 3D マッピングシステム (CARTO および NAVX) を用いた慢性心房細動に対するアブレーションに力を入れている。また臨床研究では ATP 再伝導発現の時間経過に関する論文を Circulation Arrhythmia and Electrophysiology (Yamane T. et al, 2011; *in press*) 誌に発表した。また, 日本循環器学会等にシンポジウムを含め多くの学会発表を行った。

5. 脂質代謝研究

安定同位体を使ったヒトリポ蛋白代謝研究では, 金沢大学との共同研究で世界的に極めて珍しい脂質

異常症患者のトレーサー実験を実施し、また、小腸でのコレステロール吸収阻害薬であるエゼチマイブのリポ蛋白代謝への影響を検討している。海外との共同研究の成果として、ペンシルバニア大学等の共同研究結果を論文発表した。

II. 基礎研究

以下の循環器領域の臨床研究および臨床にフィードバックする基礎研究を幅広い視野で展開している。

1. 不整脈に関する基礎研究

心房細動の発症、進展の機序に関する研究では、原因の一つとして炎症の役割が注目されており、炎症誘発性実験モデルを用いて心房内の炎症性細胞、特にマクロファージの浸潤様式について検討し、心房内血管および内皮細胞におけるケモカインの発現が重要な役割を呈していることを見出した。さらには病態モデルにおける心房内炎症波及について検討を行っている。また、心房内皮における抗凝固活性物質の発現様式に関する検討も進行中である。

2. 循環器内分泌学に関する研究

近年、心血管病における薬物療法及びインターベンション技術の開発はエビデンスの蓄積を元に目覚ましい進歩を遂げている。しかしながら、いかなる最先端薬物療法や血行再建術をもってしても改善しない難治性心不全は未だ存在し、特に糖尿病を含めた糖代謝異常の合併は高い死亡率の大きな原因の一つとなっている。一方で心不全の病態生理学的知見として、インスリン抵抗性とその根幹を成すことが最近指摘されつつある。

心不全が発症すると種々の神経体液性因子が活性化される。Renin-Angiotensin-Aldosterone系(RAAS)もその代表であり、末梢血管抵抗を上昇させ、体液中のNaを貯蓄させる。これは心拍出量低下による重要臓器への血流維持のための代償機転とも捉えられる。一方、心筋細胞は危機的な状態に陥ると、エネルギー供給源を脂肪酸代謝から、より酸素利用率の高い糖代謝に変更することで自らを保護する。Insulin signalはその中心的役割を担っている。こうしたRAASやinsulin signalの活性化はいわば、危機的な状態にある生体の防御反応的機構とも捉えられる。我々はRAASとinsulin signalの懸け橋としてのaldosteroneの存在に注目している。糖代謝におけるアルドステロンの位置づけが最近注目されてきており、我々もアルドステロンが糖代謝に深く影響を与えている可能性を見出した。現在、心筋におけるアルドステロンのエネルギー代謝、特に糖代

謝に与える影響をinsulin signalとの関わりを中心に、生理および病態生理学的に検討を進めている。一方で、心臓組織aldosteroneの合成面に関しても、心筋の糖代謝が深く関わっている可能性があることを見出しつつある。

以上のような概念を念頭に、二人の大学院生(藤崎雅美医師、吉野拓哉医師)を中心に主に培養心筋細胞を用いた*in vitro*実験にて検討を行っている。また、これまで当科の主軸の一つとして数々のdataを産出してきたLangendorff摘出心灌流実験も最新式の装置にリニューアルし、心臓におけるaldosteroneを含めたsteroid hormoneの直接的生理作用をwhole heartにてfunctionを含め、追究している。一部のdataについてはすでに、アメリカ心臓病学会を含めた国内外の各種学会、研究会にて報告している。さらに、本学小児科や糖尿病・内分泌内科、横浜労災病院など学内外を問わず幅広いcollaborationを行い、内分泌臓器としての心臓を包括的に捉えることで、心不全の病態生理の真髄に迫る研究を展開している。

3. 心筋細胞生理に関する研究

心筋興奮収縮連関と病態との関連につき引き続き検討を行っている。細胞生理及び小児科との学内共同研究に加えて、九州大学医学部等との学外共同研究も行っている。心室筋筋小胞体機能調節に関する研究では、交感神経 β 受容体刺激時の筋小胞体Caチャネル(RyR)からのCaリーク調節につき更に検討を加え、論文発表した(Morimoto S. et al. BBRC 2009; 390: 87-92)。引き続き、Ca/カルモデュリンキナーゼII(CaMKII)依存性のRyRリン酸化による調節機序につき検討を行っている。心室筋L型Caチャネル調節系に関する研究では、エンドセリン-1によるCa電流増大効果について、更に詳細な細胞内情報伝達機構について明らかにし、こちらも論文発表した(Komukai K. et al. AJP 2010; *in press*)。交感神経 β 受容体刺激と $\alpha1$ 受容体刺激のクロストークによるL型Ca電流の修飾についても検討中である。家族性拡張型心筋症のモデルマウスを用いた研究では、細胞内Ca動態機構が大きく修飾されており、これが拡張型心筋症の発症に重要な役割を果たしていることが明らかになった。一方で、アンジオテンシンタイプ1受容体拮抗薬であるカンデサルタン投与により、拡張型心筋症マウスの予後が著明に改善することも明らかとなったが、このメカニズムとして、細胞内Ca動態異常は改善しておらず、心筋組織の線維化抑制及び細胞膜電流系異常の改善が重要な役割を果たしていることが示

された。

Ⅲ. 教 育

1. 講義

本年度医学科講義は、臨床医学Ⅰ（医学科4年）ユニット「循環器」、診断系実習（大講義）を担当した。

2. 実習

医学科学生実習では、Early clinical exposure（医学科1年）、循環器テュートリアル（医学科4年）、診断系実習（医学科4年）、臨床実習（医学科5年）、選択臨床実習（医学科6年）を担当した。臨床実習と選択臨床実習では、医局員による小グループを対象とした各種クルズスが毎週行われるが、このほかにも実習期間中には、教授回診、心電図検討主体のチャートカンファレンス、心臓外科と合同の心臓カテーテルカンファレンス、病棟症例検討会、論文抄読会等が開催されカリキュラムの一環として参加させている。

「点検・評価」

各研究班での研究は臨床・基礎共に、確実な結果を踏まえながら日々推進されている。2010年度より稼働した2室の本院の心臓カテーテル室については、すべ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を構築し、さらなるデータ収集の効率化が可能となる予定である。不整脈班では心房細動根治術（肺静脈隔離アブレーション）の症例数が増えるに従い、新たな問題や改良点に関しての研究が盛んに検討されている。心臓CT、MRI、心エコーに関する研究班も、各々のデータを集積しその臨床研究の成果を各学会で報告した。基礎研究においても各班共に独自の実験系で基礎研究を推進しており、日本循環器学会・心臓病学会、心不全学会、アメリカ心臓病学会、ヨーロッパ心臓病学会等で多くの演題を発表しており、随時論文文化を進めている。本年度は、基礎研究、臨床研究にバランスのとれた業績をあげることができたと考えている。また、年々大学院へ進学する医局員が増えておりこれらの指導医の育成も重要な課題となるが、今後ともますます基礎および臨床研究において多くの結果が得られるものと考えている。

研 究 業 績

I. 原著論文

1) Yagi H, Komukai K, Hashimoto K, Kawai M, Ogawa T, Anzawa R, Minai K, Nagoshi T, Ogawa K,

Taniguchi I, Yoshimura M. Difference in risk factors between acute coronary syndrome and stable angina pectoris in the Japanese: Smoking as a crucial risk factor of acute coronary syndrome. *J Cardiol* 2010; 55(3): 345-53.

2) Matsuo S, Yamane T, Hioki M, Narui R, Ito K, Yamashita S, Tokuda M, Yoshida H, Date T, Sugimoto K, Yoshimura M. Acute progression of congestive heart failure during paroxysmal supraventricular tachycardia in a patient without structural heart disease. *J Cardiol Cases* 2010; 1(3): e133-6.

3) Matsuo S, Yamane T, Date T, Yoshimura M. Spontaneously isolated sinus node activation in sick sinus syndrome as revealed by a three-dimensional mapping system. *Heart Rhythm* 2010; 7(6): 856-7.

4) Yoshimura M, Kawai M. Synergistic inhibitory effect of angiotensin II receptor blocker and thiazide diuretic on the tissue renin-angiotensin-aldosterone system. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2010; 11(2): 124-6.

5) Yoshida H, Shimizu M, Ikewaki K, Taniguchi I, Tada N, Yoshimura M, Rosano G, Dahlof B, Mochizuki S; Jikei Heart Study group. Sex differences in effects of valsartan administration on cardiovascular outcomes in hypertensive patients: findings from the Jikei Heart Study. *J Hypertens* 2010; 28(6): 1150-7.

6) Komukai K, O-Uchi J, Morimoto S, Kawai M, Hongo K, Yoshimura M, Kurihara S. Role of Ca^{2+} /calmodulin-dependent protein kinase II in the regulation of the cardiac L-type Ca^{2+} current during endothelin-1 stimulation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2010; 298(6): H1902-7.

7) Matsuo S, Yamane T, Date T, Hioki M, Narui R, Ito K, Yamashita S, Tokuda M, Yoshida H, Yoshimura M. A pause in pulmonary vein activity during atrial fibrillation: What is the mechanism? *Pacing Clin Electrophysiol* 2010; 33(7): 882-4.

8) Matsukage T¹⁾, Masutani M (Hyogo Coll Med), Yoshimachi F (Aomori Pref Ctrl Hosp) Takahashi A (Takahashi Hosp), Katsuki T (Jichi Med Univ), Saito S (Shonan Kamakura Gen Hosp), Terai H (Kanazawa Cardiovasc Hosp), Katahira Y (Tohoku Kouseinenkin Hosp), Uehara Y, Tohara S (Kasukabe Chuo Gen Hosp), Ohba Y (Chihaya Hosp), Shinohara S (Takai Hosp), Asano H (Tosei Gen Hosp), Matsumura T (Kumamoto Rosai Hosp), Hata T (Kyoto Kujo Hosp), Ikari Y¹⁾ (¹Tokai Univ Sch Med); PIKACHU Registry Investigators. A prospective multicenter registry of 0.010-inch guidewire and compatible system for

- chronic total occlusion : The PIKACHU registry. *Catheter Cardiovasc Interv* 2010 ; 75(7) : 1006-12.
- 9) Toko H¹⁾, Takahashi H¹⁾, Kayama Y, Okada S¹⁾, Minamino T¹⁾, Terasaki F²⁾, Kitaura Y²⁾(²Osaka Med Coll), Komuro I^{1, 3)}(¹Chiba Univ Grad Sch Med, ³Osaka Univ Grad Sch Med). ATF6 is important under both pathological and physiological states in the heart. *J Mol Cell Cardiol* 2010; 49(1) : 113-20.
 - 10) Toko H¹⁾, Takahashi H¹⁾, Kayama Y, Oka T^{1, 2)}, Minamino T¹⁾, Okada S¹⁾, Morimoto S³⁾, Zhan DY³⁾, Terasaki F⁴⁾, Anderson ME (Univ Iowa), Inoue M⁵⁾, Yao A⁵⁾, Nagai R⁵⁾(⁵Univ Tokyo Grad Sch Med), Kitaura Y⁴⁾(⁴Osaka Med Coll), Sasaguri T³⁾(³Kyushu Univ Grad Sch Med), Komuro I^{1, 2)}(¹Chiba Univ Grad Sch Med, ²Osaka Univ Grad Sch Med). Ca²⁺/Calmodulin-Dependent Kinase II Causes Heart Failure by Accumulation of p53 in Dilated Cardiomyopathy. *Circulation* 2010 ; 122(9) : 891-9.
 - 11) Seki S, Tsutsui K, Fujii T, Yamazaki K, Anzawa R, Yoshimura M. Association of uric acid with risk factors for chronic kidney disease and metabolic syndrome in patients with essential hypertension. *Clin Exp Hypertens* 2010 ; 32(5) : 270-7.
 - 12) Matsuo S, Yamane T, Date T, Hioki M, Ito K, Narui R, Tanigawa S, Nakane T, Hama Y, Tokuda M, Yamashita S, Aramaki Y, Inada K, Shibayama K, Miyanaga S, Yoshida H, Miyazaki H, Abe K, Sugimoto K, Taniguchi I, Yoshimura M. Comparison of the clinical outcome after pulmonary vein isolation based on the appearance of adenosine-induced dormant pulmonary vein conduction. *Am Heart J* 2010 ; 160(2) : 337-45.
 - 13) Matsuo S, Yamane T, Hioki M, Tanigawa SI, Tokutake KI, Ito K, Narui R, Nakane T, Tokuda M, Yamashita S, Inada K, Date T, Sugimoto KI, Yoshimura M. Identification of a conduction gap of the mitral isthmus by using a novel high-density mapping catheter. *Pacing Clin Electrophysiol* 2010 Oct 28. [Epub ahead of print]
 - 14) Tokuda M, Yamane T, Matsuo S, Ito K, Narui R, Hioki M, Tanigawa SI, Nakane T, Yamashita S, Inada K, Shibayama K, Miyanaga S, Yoshida H, Miyazaki H, Date T, Yokoo T, Yoshimura M. Relationship between renal function and the risk of recurrent atrial fibrillation following catheter ablation. *Heart* 2011 ; 97(2) : 137-42.
 - 15) Matsuo S, Yamane T, Date T, Lellouche N (Henri Mondor Hosp), Tokutake K, Hioki M, Ito K, Narui R, Tanigawa S, Nakane T, Tokuda M, Yamashita S, Aramaki Y, Inada K, Shibayama K, Miyanaga H, Abe K, Sugimoto K, Taniguchi I, Yoshimura M. Dormant pulmonary vein conduction induced by adenosine in patients with atrial fibrillation who underwent catheter ablation. *Am Heart J* 2011 ; 161(1) : 188-96.
 - 16) Ishikawa T¹⁾, Mutoh M¹⁾, Nakano Y¹⁾, Endo A¹⁾, Kubota T, Suzuki T, Nakata K¹⁾(¹Saitama Pref Cardiovasc Resp Ctr), Murakami A, Miyamoto T, Sakamoto H, Okada H, Imai K, Yoshimura M. Retrospective comparison of clinical and angiographic outcomes after primary stenting using sirolimus-eluting and bare-metal stents in nonrandomized consecutive 568 patients with first ST-segment elevated myocardial infarctions. *J Cardiol* 2011 ; 57(1) : 44-52.
 - 17) Morikawa Y¹⁾, Mizuno Y¹⁾, Harada E¹⁾, Kuboyama O¹⁾, Yoshimura M, Yasue H¹⁾(¹Kumamoto Aging Res Inst). Nitrate tolerance as a possible cause of multidrug-resistant coronary artery spasm. *Int Heart J* 2010 ; 51(3) : 211-3.
 - 18) JCS Joint Working Group. Guidelines for diagnosis and treatment of patients with vasospastic angina (coronary spastic angina) (JCS 2008) : digest version. *Circ J* 2010 ; 74(8) : 1745-62.
 - 19) Harada E¹⁾, Yasue H¹⁾, Mizuno Y¹⁾, Morikawa Y¹⁾(¹Kumamoto Aging Res Inst), Nakagawa H²⁾, Semba F (Semba Medi Clin), Yoshimura M, Saito Y²⁾(²Nara Med Sch). Resistant hypertension in an aged woman presenting with clinical features simulating ectopic ACTH syndrome--response to spironolactone-. *Intern Med* 2010 ; 49(20) : 2235-9.
 - 20) Inoue T, Kawai M, Nakane T, Nojiri A, Minai K, Komukai K, Ogawa T, Hongo K, Matsushima M, Yoshimura M. Influence of low-grade inflammation on plasma B-type natriuretic peptide levels. *Intern Med* 2010 ; 49(24) : 2659-68.
 - 21) Aritomi S¹⁾, Wagatsuma H¹⁾, Numata T²⁾, Urie Y²⁾, Nogi Y¹⁾, Mitsui A¹⁾, Konda T¹⁾(¹Ajinomoto Pharm), Mori Y²⁾(²Kyoto Univ), Yoshimura M. Expression of N-type calcium channels in human adrenocortical cells and their contribution to corticosteroid synthesis. *Hypertens Res* 2011 ; 34(2) : 193-201.
 - 22) JCS Joint Working Group. Guidelines for diagnosis and treatment of myocarditis (JCS 2009) : digest version. *Circ J* 2011 ; 75(3) : 734-43.
 - 23) Kubota T¹⁾, Ishikawa T¹⁾, Nakano Y¹⁾, Endoh A¹⁾, Suzuki T¹⁾, Sakamoto H¹⁾, Hasuda T¹⁾, Imai K¹⁾, Yoshimura M, Mutoh M¹⁾(¹Saitama Pref Cardiovasc Resp Ctr). Retrospective comparison of clinical and angiographic outcomes after sirolimus-eluting and bare-metal stents implantation in 312 for consecu-

tive, nonrandomized severely calcified lesions using a rotablator. *Int Heart J* 2011; 52(2): 65-71.

- 24) Kubota T¹⁾, Ishikawa T¹⁾, Miyamoto T¹⁾, Mutoh M¹⁾(¹Saitama Pref Cardiovasc Resp Ctr). Asymptomatic migration of a sirolimus-eluting stent into the aorta. *Intern Med* 2010; 49(18): 2021-2.
- 25) 上原良樹, 蓮田聡雄, 中江佐八郎, 久保田健之, 井上康憲, 松坂 憲, 富永光敏, 弓野邦彦, 日下雅文, 東 吉志, 清水光行. α -グルコシダーゼ阻害薬の臨床効果に関する研究 voglibose から acarbose への切替え試験. *新薬と臨* 2010; 59(7): 1161-5.
- 26) 八木秀憲, 関 晋吾, 清水光行, 吉村道博. 慢性心不全患者におけるトラセミド(ルブラック)の有効性, 安全性の検討 患者アンケートによるQOLの評価も含めて. *診療と新薬* 2011; 48(1): 3-12.
- 27) 福本梨沙, 松坂 憲, 鈴木健一郎, 山田崇之, 弓野邦彦, 富永光敏, 井上康憲, 中江佐八郎, 上原良樹, 蓮田聡雄, 吉村道博, 清水光行. たこつぼ心筋症に心腔内血栓を合併した1例. *心臓* 2011; 43(2): 225-30.
- 28) 松坂 憲, 上原良樹, 富永光敏, 弓野邦彦, 井上康憲, 中江佐八郎, 東 吉志, 蓮田聡雄, 吉村道博, 清水光行. Guenther Tulip Filter の回収に難渋した2症例. *日心血管インターベンション治療会誌* 2011; 3(1): 48-54.

II. 総 説

- 1) Komukai K, Mochizuki S, Yoshimura M. Gender and the renin-angiotensin-aldosterone system. *Fundam Clin Pharmacol* 2010; 24(6): 687-98.
- 2) 南井孝介, 吉村道博. 【急性冠症候群 (ACS)】ACS のEBMに基づく薬物療法 RAAS抑制薬. *日臨* 2010; 68(4): 710-4.
- 3) 吉村道博. 循環器薬の使いかた 心・腎を守る実地診療の重要性と薬剤の選択. *Med Pract* 2010; 27(5): 741.
- 4) 小川崇之, 吉村道博. 【循環器薬の使い方 心・腎を守る実地診療の重要性と薬剤の選択】治療/主な循環器疾患の最新の薬物療法の実例 狭心症の薬物療法 カルシウム拮抗薬 (CCB) の位置づけと使いかた 冠攣縮を中心に. *Med Pract* 2010; 27(5): 817-20.
- 5) 小武海公明, 吉村道博. 【Topics: 血管病に関する最新の話】アルドステロン拮抗薬の効果, 意義. *Vascular Med* 2010; 6(3): 269-71.
- 6) 川井 真, 吉村道博. 【アルドステロンブロッカー】アルドステロンブロッカーの心保護作用研究の最先端. *血圧* 2010; 17(6): 506-11.
- 7) 名越智古, 吉村道博. 【糖尿病とその合併症の新薬の現状と未来】レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系 (Renin-Angiotensin-Aldosterone System;

RAAS) 抑制薬 選択的アルドステロンブロッカー (エプレレノン). *内分泌糖尿病代謝内科* 2010; 31(1): 41-8

- 8) 吉村道博. 冠攣縮性狭心症の病態と治療. *医事新報* 2010; 4506: 44-50.
- 9) 阿部裕一, 吉村道博. 【循環器薬の使い方-コツと落とし穴】病態に応じた循環器薬の使い方とコツ 抗アルドステロン薬 心不全における使い方. *Heart View* 2011; 14(12): 130-3.
- 10) 南井孝介, 吉村道博. 【冠攣縮性狭心症】冠攣縮と血管内皮機能, 炎症. *呼吸と循環* 2011; 59(1): 41-7.
- 11) 吉村道博. 内分泌器官としての心臓研究 ナトリウム利尿ペプチドとアルドステロンを中心に. *日小児循環器会誌* 2011; 27(2): 52-9.

III. 学会発表

- 1) Uehara Y. Calcified CTO recanalized with tapered hydrophilic Guidewire. 15th Annual Angioplasty Summit TCT Asia Pacific 2010. Seoul, Apr.
- 2) Hioki M, Matsuo S, Narui R, Ito K, Tanigawa S, Yamashita S, Tokuda M, Inada K, Date T, Miyazaki H, Sugimoto K, Yoshimura M, Yamane T. Pseudo thrombus in the left atrial appendage detected by transesophageal echocardiography in patients with atrial fibrillation undergoing catheter ablation: usefulness of the multidetector computed tomography for diagnosis of the thrombus. The 3rd Asia-Pacific Heart Rhythm Society Scientific Sessions. Jeju, Oct.
- 3) Narui R, Matsuo S, Yamashita S, Hioki M, Ito K, Tanigawa S, Tokuda M, Inada K, Date T, Miyazaki H, Sugimoto K, Yoshimura M, Yamane T. The reduction of the early recurrence of atrial fibrillation by using an open-irrigated ablation catheter in patients who underwent catheter ablation of AF. The 3rd Asia-Pacific Heart Rhythm Society Scientific Sessions. Jeju, Oct.
- 4) Tanigawa S, Matsuo S, Hioki M, Ito K, Narui R, Yamashita S, Tokuda M, Inada K, Date T, Miyazaki H, Sugimoto K, Yoshimura M, Yamane T. Comparison of early recurrence of atrial fibrillation between the electrogram-based ablation and the linear ablation in patients with persistent AF. The 3rd Asia-Pacific Heart Rhythm Society Scientific Sessions. Jeju, Oct.
- 5) Ito K, Hioki M, Matsuo S, Hioki M, Narui R, Tanigawa S, Yamashita S, Tokuda M, Inada K, Date T, Miyazaki H, Sugimoto K, Yoshimura M, Yamane T. The reduction of ATP-induced transient pulmonary vein re-connection by using an open-irrigated abla-

- tion catheter. The 3rd Asia-Pacific Heart Rhythm Society Scientific Sessions. Jeju, Oct.
- 6) Hioki M, Matsuo S, Narui R, Ito K, Tanigawa S, Yamashita S, Tokuda M, Inada K, Date T, Miyazaki H, Sugimoto K, Yoshimura M, Yamane T. The impact of catheter ablation on the filling defect of the multidetector computed tomography in the left atrial appendaged in patients with atrial fibrillation. The 3rd Asia-Pacific Heart Rhythm Society Scientific Sessions. Jeju, Oct.
- 7) Yamashita S, Matsuo S, Ito K, Narui R, Hioki M, Tanigawa S, Tokuda M, Inada K, Date T, Miyazaki H, Sugimoto K, Yoshimura M, Yamane T. Prevalence of early recurrence of atrial fibrillation after catheter ablation and its impact on the long-term outcome according to the type of atrial fibrillation. The 3rd Asia-Pacific Heart Rhythm Society Scientific Sessions. Jeju, Oct.
- 8) Morimoto S, O-Uchi J, Kawai M, Kusakari Y, Komukai K, Sasaki H, Yoshimura M, Hongo K, Kurihara S. Beta-adrenergic stimulation enhances Ca^{2+} leak from sarcoplasmic reticulum through protein kinase A-dependent phosphorylation of ryanodine receptor under physiological condition. American Heart Association Scientific Sessions 2010. Chicago, Nov.
- 9) 山下省吾, 山根禎一, 松尾征一郎, 伊藤敬一, 鳴井亮介, 日置美香, 徳田道史, 伊達太郎, 杉本健一, 吉村道博. 心房細動に対するカテーテルアブレーション後の早期再発の臨床的意義. 第25回日本不整脈学会学術大会. 名古屋, 6月. [J Arrhythmia]
- 10) 山下省吾, 山根禎一, 松尾征一郎, 伊藤敬一, 鳴井亮介, 日置美香, 徳田道史, 伊達太郎, 杉本健一, 吉村道博. 持続性心房細動に対するカテーテルアブレーション後の早期再発予測因子と予後. 第25回日本不整脈学会学術大会. 名古屋, 6月. [J Arrhythmia]
- 11) 石川哲也, 鈴木昭広, 石毛圭輝, 今井嘉門. 発症12時間以内に来院し primary stenting を施行した連続568初回ST上昇型急性心筋梗塞の院内死亡規定因子. 第16回日本心臓リハビリテーション学会総会. 鹿児島, 7月.
- 12) 中田耕太郎, 石川哲也, 武藤 誠. 薬剤溶出性ステント時代における大径 ($\geq 3.5\text{mm}$) の非薬剤溶出性ステントの有効性の検証. 第58回日本心臓病学会学術集会. 東京, 9月. [日心臓病会誌 2010; 5 (Suppl. I): 231]
- 13) 石川哲也, 仲野陽介, 中田耕太郎, 今井嘉門, 吉村道博, 武藤 誠. 新規病変に対して待機的に留置したTAXUS Express ステントの留置後の安全性と有効性 Cypher Bx Velocity ステントとの後ろ向き比較. 第58回日本心臓病学会学術集会. 東京, 9月. [日心臓病会誌 2010; 5 (Suppl. I): 367]
- 14) 八木秀憲, 川井 真, 小武海公明, 小川崇之, 南井孝介, 名越智古, 小川和男, 関山裕士, 吉村道博. 慢性腎臓病は冠動脈疾患初回診断時すでに多枝病変でありその予後を増悪させるリスクである. 第58回日本心臓病学会学術集会. 東京, 9月. [日心臓病会誌 2010; 5 (Suppl. I): 423]
- 15) 八木秀憲, 本郷賢一, 青山尚文, 川井 真, 吉村道博. 慢性腎臓病を有する喫煙者は冠動脈疾患発症後の予後が不良である. 第58回日本心臓病学会学術集会. 東京, 9月. [日心臓病会誌 2010; 5 (Suppl. I): 245]
- 16) 吉村道博. (ランチョンセミナー14: 循環器疾患における神経体液性因子の意義) 循環器疾患におけるアルドステロンの意義. 第58回日本心臓病学会学術集会. 東京, 9月. [日心臓病会誌 2010; 5 (Suppl. I): 85]
- 17) 橋本浩一, 関 晋吾, 藤井拓朗, 笠井督雄, 吉村道博. 未治療高血圧症におけるメタボリック・シンドローム合併の循環器系臨床像への影響. 第58回日本心臓病学会学術集会. 東京, 9月. [日心臓病会誌 2010; 5 (Suppl. I): 441]
- 18) 筒井健介, 笠井督雄, 藤井拓朗, 橋本浩一, 関 晋吾, 吉村道博. 陳旧性心筋梗塞例では負荷心筋SPECTにおいて一過性内腔拡大が軽微となる. 第58回日本心臓病学会学術集会. 東京, 9月. [日心臓病会誌 2010; 5 (Suppl. I): 473]
- 19) 岩渕秀大, 芝田貴裕, 妹尾篤史, 森 力, 遠山潤一郎, 村嶋英達, 銭谷 大, 佐藤伸孝, 横山賢一. スタチン (pitavastatin) における抗動脈硬化作用について. 第58回日本心臓病学会学術集会. 東京, 9月. [日心臓病会誌 2010; 5 (Suppl. I): 414]

IV. 著 書

- 1) 関 晋吾, 吉村道博. 2章: 心不全急性期の治療薬を使いこなす J. ドパミン・ドブタミン. 北風政史 (国立循環器病研究センター) 責任編集. 循環器臨床サビア8: 心不全の急性期対応. 東京: 中山書店, 2010. p.124-8.
- 2) 芝田貴裕, 吉村道博. V. 循環器疾患 4. 冠攣縮性狭心症 冠攣縮性狭心症の診断と治療に関するガイドライン (2008). 門脇 孝 (東京大学), 小室一成 (千葉大学・大阪大学), 宮地良樹 (京都大学) 監修. 診療ガイドライン UP-TO-DATE 2010-2011: ポケット判. 東京: メディカルレビュー社, 2010. p.181-8.
- 3) 川井 真, 吉村道博. II. 血圧はどのように調節されているのか どうして高血圧になるのか 5. 内分泌系・血管作動薬物質 (レニン・アンジオテンシン系を含む). 今泉 勉 (久留米大学) 編. 最新高血圧診療学. 大阪: 永井書店, 2010. p.58-66.

- 4) 南井孝介, 吉村道博. 第2章: 病理・病態生理 冠
 攣縮. 永井良三編. 最新医学別冊: 新しい診断と治療
 のABC 69. 循環器 12. 狭心症. 大阪: 最新医学社,
 2010. p.53-64.
- 5) 川井 真, 吉村道博. II. 専門医の管理・治療が必要
 な疾患のガイドライン 循環器疾患 6. 心不全.
 泉 孝英(京都大学) 編. ガイドライン外来診療
 2011: 今日の診療のために. 第11版. 東京: 日経メ
 ディカル開発, 2011. p.425-8.

糖尿病・代謝・内分泌内科

教授: 宇都宮一典	糖尿病学, 血管生物学
教授: 阪本 要一	糖尿病学
教授: 横山 淳一	糖尿病学, 内分泌学, 臨床 栄養学
教授: 佐々木 敬	糖尿病学, 分子遺伝学
教授: 東條 克能	内分泌学, 心血管内分泌学, 神経内分泌学
教授: 横田 邦信	循環器病学, 糖尿病学
准教授: 森 豊	糖尿病学
准教授: 蔵田 英明	糖尿病学, 代謝学
准教授: 横田 太持	糖尿病学
准教授: 西村 理明	糖尿病学, 臨床疫学
講師: 加藤 秀一	糖尿病学

教育・研究概要

I. 疫学とEBMに関する研究

疫学的研究は, 1型糖尿病の生命予後・合併症に
 関する追跡調査ならびに, 小児約300名を対象とする
 肥満とインスリン抵抗性に関する地域調査, 約
 1,000名を対象とした生活習慣病と関連遺伝子に関
 する地域研究を継続している。臨床研究は持続血糖
 モニターを用いた薬効の評価に関する研究, 低血糖
 に関連する因子の研究を行っている。

II. 糖尿病の膵島医学ならびに分子医学研究

膵 β 細胞の複製促進を介した膵再生医学的研究と
 して, β 細胞の細胞周期調節遺伝子(CDK4)をマ
 ウス膵島細胞へアデノ随伴ウイルスベクター
 (AAV)を用い導入し成功した。さらに各種増殖因
 子との関連性, 膵 β 細胞の傷害機序についても遺伝
 子アブレーション法による研究を進行中である。

研究グループはさらに, 傍膵島細胞 Peri-Islet
 Schwann (PIS)細胞による膵島細胞の保護作用に
 つき, 研究を進めている。特に膵内分泌細胞の酸化
 ストレス等による傷害機序からの保護と再生におけ
 る働きについて明らかにする。PIS細胞が真に神経
 堤由来であることをマウス発生工学的手法により突
 き止めた。さらに, PIS細胞がグルカゴン分泌 α 細
 胞を介して, β 細胞の形態・機能を調節しているこ
 とを明らかにし, 現在これらの知見を投稿準備中
 である。

III. 糖尿病の食事療法に関する研究

血糖コントロールと同時に, 進行する血管合併症

の抑止が食事内容に求められる。食後高血糖の是正、インスリン分泌を過度に促進させない、血清脂質のプロファイルへの好影響をもたらす食事として地中海型食事(低 Glycemic Index, 高一価不飽和脂肪食)について研究してきた。

IV. 糖尿病性血管障害に関する研究

糖尿病性血管障害の研究は、分子血管生物学的検討として培養血管内皮細胞、腎糸球体メサンギウム細胞、ならびに網膜周皮細胞を対象とし、糖尿病状態におけるシグナル伝達系の変化を中心に研究を展開している。

特に今年度は糖尿病状態における腎組織のマクロファージ集積に低分子 G 蛋白 Rho とそのエフェクターである Rho-kinase の活性化が関与していることに着目し、そのメカニズムの解析を進めている。糖尿病性神経障害の発症機転においても Rho/Rho-kinase シグナルが関与することを確認し、その治療学的意義の解析を進めている。

動脈硬化に関してはトロンビンによる血管内皮細胞の活性化に Rho/Rho-kinase シグナルが関与することを見出し、動脈硬化形成メカニズムの新たな知見の獲得に取り組んでいる。

網膜症では PPAR α 作動薬がアディポネクチン受容体を介して網膜症を抑制するメカニズムを *in vitro*, *in vivo* の系において明らかにした。

臨床栄養学的研究は、糖尿病の食事療法、特に腎症に対する低蛋白食の臨床的有用性の検討を中心課題としている。低蛋白食の臨床的有用性、蛋白摂取量の評価法につき、教室独自の研究を確立している。

V. 内分泌学に関する研究

1. ヒト下垂体腺腫はその分化の違いにより GH-PRL-TSH, ACTH, FSH/LH の 3 系統に分類される。この 3 系統と stem cell との関連を stem cell marker を用いて免疫組織学的に検討した。

2. ヒト副腎皮質癌由来の継代細胞株である H295R 細胞を用い、アンジオテンシン II およびカリウム刺激下でのアルドステロン合成酵素 CYP11 β 1, CYP11 β 2mRNA の発現ならびにミトコンドリアへのコレステロール輸送蛋白である StARmRNA の発現に対する各種カルシウムチャンネル阻害薬の効果を検討した。

3. メタボリックシンドロームの構成因子の一つと考えられる NASH の進展には hepatic stellate cell (HSC) 局所における RA 系の活性化が関与している。今回、RA 系の下流に存在するアルドステ

ロンの役割をヒト HSC の継代細胞株である LX2 細胞を用いて検討した。

4. ACTH 非依存性大結節性副腎皮質過形成 (AIMAH) 組織を用いた cDNA マクロアレイならびに real time RT-PCR 法を用いた検討で胎生期蛋白である midkine が特異的に高発現していることより、ヒト副腎腫瘍細胞株 (H295R) を用いコルチゾール産生能におよぼす影響を検討した。

5. アラキドン酸カスケードの一つである 12-lipoxygenase (12-LOX) のノックアウトマウスで糖尿病の発症を抑えるとの報告がなされているがその詳細は不明である。今回、糖尿病性心筋症モデルを用い、糖尿病性心筋症における 12-LOX の役割を検討した。

「点検・評価」

1. 疫学と EBM に関する研究

血圧と小児肥満の間に負の相関関係があること、小児では腹囲と BMI が極めて良好に相関することを欧文誌に報告した。また、混合型インスリン製剤の混合比率と血糖変動の関係の検討、1 型糖尿病の血糖変動の定義に関しても欧文誌に報告した。

2. 糖尿病の再生医学ならびに分子医学

膝再生医学的研究の成果は日本糖尿病学会学術集会等にて発表することができた。学術雑誌へ投稿中である。

3. 糖尿病の食事療法に関する研究

今年度も引き続き高一価不飽和脂肪食(地中海型食事)の有用性を経腸流動食を用いて検討した。高一価不飽和脂肪流動食は高血糖流動食と比較して 2 型糖尿病患者での摂食後の高血糖を抑え、血糖の日内変動を安定化させることを持続血糖測定装置を用いて明らかにした。更に、高糖質流動食の糖質を低 Glycemic Index のものに調整しても同様の結果であることを米国糖尿病学会に発表した。

4. 糖尿病性血管障害に関する研究

糖尿病性腎症の発症に関する研究成果は米国糖尿病学会に発表を行い、欧文誌に報告した。動脈硬化に関する研究は日本動脈硬化学会学術集会にては発表を行った。糖尿病性神経障害の発症メカニズムと Rho の関連の研究は米国糖尿病学会に発表し現在、欧文誌に投稿中である。

5. 内分泌学に関する研究

1) Stem cell marker の陽性率は各種ホルモン産生性下垂体腺腫間でばらつきが認められたが、nestin は ACTH 産生細胞と ACTH 産生腺腫に特異的に認められ、その他の stem cell marker も ACTH

産生腺腫で高頻度に認められたことより ACTH 産生細胞の一部が stem cell としての性質を保持している可能性が示唆された。

2) Ca チャンネル拮抗薬 azelnidipine と amlodipine はいずれもアンジオテンシン II および高カリウム刺激による CYP11 β 1 および CYP11 β 2mRNA の発現を抑制したが azelnidipine がより強い抑制効果を示した。StARmRNA の発現についても同様に azelnidipine がより強い抑制効果を示した。azelnidipine の優れたアルドステロン分泌抑制作用の機序の一部に StAR への作用が関与することが示唆された。

3) LX-2 細胞においてミネラルコルチコイドおよびグルココルチコイド受容体, 11 β HSD type 1・2, SGK-1, ENaCa, β , γ の全ての発現が確認された。また TGF- β ならびにアルドステロンの刺激により ENaCa, γ , SGK-1mRNA 発現の有意な上昇を認め、 α SMAmRNA の発現も TGF β に比し弱いもののアルドステロン刺激にても増強を認めた。以上よりアルドステロンが HSC の活性化を促進することが示唆された。

4. midokine 単独下ではコルチゾール産生の増加は認められなかったが、AVP 同時添加ではコルチゾール産生の有意な増加を認めた。

5. ストレプトゾトシン誘発性糖尿病性心筋症ラットを作成した。本ラットでは野生型に比較し、心臓超音波検査における心機能の低下ならびに組織学的に心筋の繊維化およびアポトーシス細胞の増加を認めた。また心臓より抽出した RNA を野生型と比較した結果、本ラットでは 12-LOX およびその産生物である 12-HETE の発現が亢進していた。In vitro で高血糖状態下での心筋細胞では 12-HETE の産生が認められ、さらに 12-HETE の心筋細胞への添加はアポトーシス細胞の増加を誘発した。以上の結果より 12-HETE は糖尿病性心筋症発症・進展における増悪因子の一つである可能性が示唆された。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Matoba K, Kawanami D, Ishizawa S, Kanazawa Y, Yokota T, Utsunomiya K. Rho-kinase mediates TNF- α -induced MCP-1 expression via p38 MAPK signaling pathway in mesangial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2010; 402(4) : 725-30.
- 2) Yamashiro K, Sasano T, Tojo K, Namekata I, Kurokawa J, Sawada N, Suganami T, Kamei Y, Tanaka H, Tajima N, Utsunomiya K, Ogawa Y, Furukawa T. Role of transient receptor potential vanilloid 2 in LPS-induced cytokine production in macrophages. *Biochem Biophys Res Commun* 2010; 398(2) : 284-9.
- 3) Taki K, Nishimura R, Morimoto A, Tsujino D, Miyashita Y, Tajima N. Analysis of 24-hour glycemc excursions in patients with type 1 diabetes by using continuous glucose monitoring. *Diabetes Technol Ther.* 2010; 12(7) : 523-8.
- 4) Nishimura R, Tsujino D, Taki K, Morimoto A, Tajima N. Continuous glucose monitoring with Humalog Mix 25 versus Humalog Mix 50, twice daily: a comparative pilot study -results from the Jikei-Evaluation of insulin Lispro mixture on pharmacodynamics and glycemc Variance (J-EVOLVE) study. *Cardiovasc Diabetol* 2010; 9 : 16.
- 5) Kinoshita J, Hata S, Yamazaki H, Tajima N. Slowly progressive insulin-dependent diabetes mellitus associated with pernicious anemia. *Intern Med* 2010; 49(2) : 155-9.
- 6) 根本昌実, 杉沢 康, 西村理明, 田嶋尚子, 宇都宮 典. 日本人成人 1 型糖尿病におけるハネムーン期発現に関与する臨床的因子の解明. *糖尿病* 2011; 54(2) : 98-102.
- 7) 坂本敬子, 金澤 康, 井坂 剛, 斉藤隆俊, 佐々木 敬, 東條克能, 田嶋尚子, 沖 隆, White A. 【内分泌クリニカル・カンファランス】間脳・下垂体 カベルゴリン治療が奏効し ACTH プロセッシングへの関与が示唆された原発巣不明 ACTH 依存性クッシング症候群の 1 例. *ホルモンと臨* 2010; 58 (春季増刊) : 28-34.
- 8) 三浦順子, 小川和彦, 高添 典, 佐野順子, 吉澤 祥子, 青木史恵, 上竹大二郎, 宇都宮 典, 三枝昭裕. 内臓脂肪面積より検証した, メタボリックシンドローム診断における腹囲の検討. *総合健診* 2011; 38(1) : 205
- 9) 町田雅美, 坂本昌也, 金澤 康, 松井寛昌, 市田 彰子, 増淵佳苗, 伊藤公博, 東條克能, 宇都宮 典. 原発性アルドステロン症におけるアゼルニジピンの可能性. *日内分泌会誌* 2010; 86(3) : 734.
- 10) 金澤 康, 藤ヶ崎純子, 田嶋尚子, 宇都宮 典. 糖尿病性神経障害における接着性因子と Rho/Rho kinase シグナルとの関連. *末梢神経* 2010; 21(2) : 334-5.
- 11) 安藤精貴, 中村明日香, 石澤 将, 森本 彩, 坂本昌也, 東條克能, 宇都宮 典. 血小板減少を伴う原発巣不明 ACTH 依存性クッシング症候群の 1 例. *日内分泌会誌* 2010; 86(3) : 707.

II. 総 説

- 1) 蔵田英明, 田嶋尚子. 【糖尿病における動脈硬化治療戦略 大規模臨床研究から学ぶ】脂質異常症. 糖尿病 2011; 54(1): 15-8.
- 2) 横田太持, 宇都宮一典, 田嶋尚子. 【糖尿病の新しい診断基準 早期診断・早期管理】糖尿病診断の手順. 月刊糖尿病 2010; 2(12): 33-40.
- 3) 辻野大助, 田嶋尚子. 【最新 外来インスリン療法】インスリン単独療法 1型糖尿病の強化インスリン療法とは. 糖尿病レクチャー 2010; 1(2): 318-22.
- 4) 佐野浩斎, 田嶋尚子. 【食後高血糖 UPDATE】食後血糖制御によるメリット 疫学的エビデンス. 月刊糖尿病 2010; 2(10): 48-57.
- 5) 川浪大治, 宇都宮一典. 【糖尿病大血管症 エビデンスに基づく発症・進展制御】耐糖能異常への早期介入の臨床的意義. 日臨 2010; 68(5): 797-802.
- 6) 石澤 将, 宇都宮一典. 【腎臓と心臓の連関メカニズム】糖尿病における心腎連関の病態と治療. 腎と透析 2010; 69(4): 482-6.
- 7) 宇都宮一典. 【糖尿病性細小血管症 (第2版) 発症・進展制御の最前線】糖尿病性細小血管症の薬物療法の進歩 Rho-kinase 阻害薬. 日臨 2010; 68 (増刊9糖尿病性細小血管症): 190-4.
- 8) 坂本昌也, 宇都宮一典. 【糖尿病 新しい診断と治療】最新の糖尿病実地診療のポイントとコツ 知っておくべき糖尿病の疫学 糖尿病合併症, 死因の現状. Med Pract 2011; 28(1): 47-50.
- 9) 的場圭一郎, 宇都宮一典. 【糖尿病性細小血管障害と高血圧】糖尿病患者における細小血管障害の疫学. 血圧 2011; 18(2): 120-3.
- 10) 金澤 康, 藤ヶ崎純子, 石澤 将, 的場圭一郎, 川浪大治, 横田太持, 田嶋尚子, 宇都宮一典. 糖尿病の末梢神経における Rho/Rho-kinase 系シグナルの亢進による接着因子の変化. 糖尿病合併 2011; 24 (Suppl. 1): 71.

III. 学会発表

- 1) 真山大輔, 山口いづみ, 宮下 弓, 中井 望, 蔵田英明, 宇都宮一典. ミトコンドリア糖尿病の1例. 第574回日本内科学会関東地方会例会. 東京, 9月. [日内会関東会 2010; 574: 37]
- 2) 中井 望, 海老澤高憲, 伊藤朝子, 山口いづみ, 蔵田英明, 宇都宮一典. 非定型抗精神病薬による糖代謝異常が疑われた1例. 第574回日本内科学会関東地方会例会. 東京, 9月. [日内会関東会 2010; 574: 34]
- 3) 横田太持, 西村理明, 荏原 太, 東條克能, 宇都宮一典, 田嶋尚子. 慈恵医大糖尿病・代謝・内皮内分泌科が取り組む糖尿病・病診連携 みなとDM連携と慈恵糖尿病連携システム. 第53回日本糖尿病学会年次

学術集会. 岡山, 5月. [糖尿病 2010; 53 (Suppl. 1): S-228]

- 4) 的場圭一郎, 川浪大治, 石澤 将, 金澤 康, 横田太持, 宇都宮一典, 田嶋尚子. Rho-kinase はメサンギウム細胞において TNF- α による MCP-1 の発現と機能を調節する. 第53回日本糖尿病学会年次学術集会. 岡山, 5月. [糖尿病 2010; 53 (Suppl. 1): S-166]
- 5) 宇都宮一典, 菊池方利, 守屋達美, 寺尾新司, 北脇哲二, 三森信幸. 2型糖尿病患者に対するビルダグリブチンの長期投与での評価 単独52週間投与での安全性試験. 第53回日本糖尿病学会年次学術集会. 岡山, 5月. [糖尿病 2010; 53 (Suppl. 1): S-127]
- 6) 川浪大治, 宇都宮一典, 的場圭一郎, 田嶋尚子, Jain M. 転写因子 KLF2 は血管内皮細胞において HIF-1 α の発現と機能を抑制する. 第53回日本糖尿病学会年次学術集会. 岡山, 5月. [糖尿病 2010; 53 (Suppl. 1): S-96]
- 7) 森 豊, 有富 静, 新沼多美, 中村太朗, 島洋一郎, 今田智之, 松浦憲一, 横山淳一, 田嶋尚子. 肥満糖尿病モデルラットの高血圧, 交感神経と臓器障害に対するシルニジピンと ARB の併用効果. 第33回日本高血圧学会総会. 福岡, 10月.
- 8) 金澤 康, 藤ヶ崎純子, 石澤 将, 的場圭一郎, 川浪大治, 横田太持, 田嶋尚子, 宇都宮一典. 糖尿病の末梢神経における Rho/Rho-kinase 系シグナルの亢進による接着因子の変化. 第25回日本糖尿病合併症学会. 大津, 10月.
- 9) 荏原 太, 荏原千登里, 松平 透, 高橋和子, 西村理明, 石川眞一郎, 田嶋尚子. 特定健診のメタボリックシンドローム診断 地域別に見た Individual risk score の比較. 第51回日本人間ドック学会学術大会. 旭川, 8月.
- 10) 本間由希子, 森 豊, 松浦憲一, 伊藤洋太, 赤司俊彦, 横山淳一, 田嶋尚子. 持続血糖モニターを用いて評価したミグリトールの投与量と食後高血糖抑制効果の関係. 第53回日本糖尿病学会年次学術集会. 岡山, 5月.
- 11) 張 綾芝, 森 豊, 松浦憲一, 伊藤洋太, 赤司俊彦, 横山淳一, 田嶋尚子. 持続血糖モニターにて評価した糖尿病患者の24時間血糖変動に及ぼすピオグリタゾンの効果. 第53回日本糖尿病学会年次学術集会. 岡山, 5月.
- 12) 小林千顕, 西村理明, 辻野大助, 森本 彩, 田嶋尚子. 持続血糖モニター (CGM) を用いた1型糖尿病における自律神経障害と夜間低血糖の検討. 第53回日本糖尿病学会年次学術集会. 岡山, 5月.
- 13) 内湯安子 (東京女子医科大学), 田嶋尚子, 西村理明, 吉岡成人, 伊藤光泰, 花房俊昭, 荒木栄一, 岩本安彦. 自発性低血糖症の原因疾患の全国調査 (第一報). 第

53 回日本糖尿病学会年次学術集会. 岡山, 5 月.

- 14) 西村理明, 森本 彩, 松平 透, 辻野大助, 瀧謙太郎, 石川眞一郎, 田嶋尚子. 地域の学童健診におけるインスリン抵抗性と肥満の関連についての検討. 第 53 回日本糖尿病学会年次学術集会. 岡山, 5 月.
- 15) 伊藤洋太, 森 豊, 松浦憲一, 赤司俊彦, 横山淳一, 田嶋尚子. 高脂肪・低糖質食と高糖質・低脂肪食の食後代謝異常に及ぼす効果の比較 自然発症糖尿病モデルを用いた検討. 第 53 回日本糖尿病学会年次学術集会. 岡山, 5 月.
- 16) 塩崎正嗣, 森 豊, 松浦憲一, 伊藤洋太, 赤司俊彦, 横山淳一, 田嶋尚子. SU 薬投与中 2 型糖尿病患者における SU 減量/ピオグリタゾン 15mg 併用の効果と SU 継続/ピオグリタゾン 7.5mg 併用の効果の比較検討. 第 53 回日本糖尿病学会年次学術集会. 岡山, 5 月.
- 17) 辻野大助, 西村理明, 小林千顕, 瀧謙太郎, 森本 彩, 田嶋尚子. 薬物治療を受けていない 2 型糖尿病患者における 24 時間血糖変動の持続血糖モニター (CGM) による検討. 第 53 回日本糖尿病学会年次学術集会. 岡山, 5 月.
- 18) 赤司俊彦, 森 豊, 有富 静, 新沼多美, 今田智之, 塩崎 誠, 松浦憲一, 伊藤洋太, 横山淳一, 田嶋尚子. シルニジピンは肥満糖尿病ラットにおける腎障害進展をアンジオテンシン II 受容体阻害薬 (ARB) 併用下で相加的に抑制する. 第 53 回日本糖尿病学会年次学術集会. 岡山, 5 月.
- 19) 中神朋子 (東京女子医科大学), 西村理明, 田嶋尚子, 吉池信男. HbA1c と脳卒中, 冠動脈疾患死亡リスクとの関係. 第 53 回日本糖尿病学会年次学術集会. 岡山, 5 月.
- 20) 瀧謙太郎, 西村理明, 辻野大助, 田嶋尚子. 2 型糖尿病患者におけるアンジオテンシン II 受容体拮抗薬投与によるアディポカインの検討. 第 53 回日本糖尿病学会年次学術集会. 岡山, 5 月.

腫瘍・血液内科

教授：相羽 恵介	臨床腫瘍学, 癌の化学療法
教授：小林 直	臨床腫瘍学, 癌の化学療法
教授：溝呂木ふみ	血液腫瘍学
准教授：薄井 紀子	血液腫瘍学, 癌の化学療法
准教授：井上 大輔	臨床腫瘍学, 緩和医療学
講師：島田 貴	血液内科学
講師：土橋 史明	血液腫瘍学, 癌の化学療法
講師：増岡 秀一	血液内科学
講師：西脇 嘉一	臨床腫瘍学, 造血幹細胞移植学
講師：矢野 真吾	血液内科学, 造血幹細胞移植学

教育・研究概要

I. 臨床研究

1. 血液疾患

当教室では多施設共同臨床試験に優先的に参加する方針で臨んでいる。造血器悪性疾患では、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、リンパ腫では日本臨床腫瘍研究グループ (Japan Clinical Oncology Group: JCOG) のリンパ腫グループ (LSG) に参加している。また多発性骨髄腫に対しては、近年有用な新規薬物が導入されたことより多施設共同臨床試験に参加している。高齢者急性骨髄性白血病, 骨髄異形性症候群, 再発・難治性 B 細胞リンパ腫などに対しては当科独自の臨床試験を策定実施した。

2010 年 1 月～12 月に附属病院当科を受診した初診未治療造血器悪性疾患は、急性骨髄性白血病：AML10 例, 急性リンパ性白血病：ALL6 例, 骨髄異形性症候群：MDS6 例, 慢性骨髄性白血病：CML8 例, 非ホジキンリンパ腫：NHL82 例, ホジキンリンパ腫：HL2 例, 多発性骨髄腫：MM8 例, 慢性リンパ性白血病：CLL2 例であり, その他非腫瘍性疾患として ITP7 例, AA3 例などであった。

1) 臨床試験

施行された主な臨床試験は以下の通りであった。JALSG (2010 年 4 月～2011 年 4 月)
AML/MDS-HR CS-7 (新規 AML, RAEB-II 全例登録：コホート研究), 2007 年 7 月～ 8 例
APL-204 (成人急性前骨髄球性白血病に対する臨床第Ⅲ相試験 新規 APL: phase III), 2004 年 4 月～ 2 例

CML207 (慢性期慢性骨髄性白血病における標準的イマチニブ増量法と積極的イマチニブ増量法のランダム化比較第Ⅲ相臨床試験) 5例

AML209-GS (染色体・遺伝子変異が成人急性骨髄球性白血病の予後に及ぼす影響に関する観察研究) 1例

AML209-KIT (成人 core binding factor 急性骨髄性白血病に対するシタラビン大量療法の KIT 遺伝子型別反応性を評価する臨床第Ⅳ相試験) 1例

JCOG (2010年4月~2011年4月)

JCOG0406 (未治療マントル細胞リンパ腫に対する抗 CD20 抗体 (rituximab) 併用の寛解導入療法 (R-high-CHOP/CHASER) と自家末梢血幹細胞移植併用の大量化学療法 (LEED 療法) の臨床第Ⅱ相試験) 1例

JCOG0601 (未治療進行期低リスク群のびまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫に対する R-CHOP 療法における Rituximab の投与スケジュールの検討を目的としたランダム化第Ⅱ/Ⅲ相試験) 登録中

JCOG0904 (再発・再燃・治療抵抗性の多発性骨髄腫に対する bortezomib + dexamethasone 併用 (BD) 療法と thalidomide + dexamethasone 併用 (TD) 療法のランダム化第Ⅱ相試験) 登録中

JCOG0906 (高リスク DLBCL に対する導入化学療法 (bi-R-CHOP 療法または bi-R-CHOP/CHASER 療法) と大量化学療法 (LEED) の有用性に関するランダム化第Ⅱ相試験) 登録中

JIKEI

Aged Double-7 (新規高齢者 AML: phase II), VEGA (新規 MDS: phase II), Bi-weekly R-EPOCH (再発・難治 B 細胞リンパ腫: phase II), Thalidomide + Dexamethasone (難治 MM: pilot study)

Others

THP-COP (新規 T 細胞性リンパ腫: phase II), Nilotinib (難治 CML 治験: phase I/II), Dasatinib (難治 CML 治験: phase I/II), Enzastaurin (新規 NHL 治験: phase III double blind)

JALSG においては次期プロトコール委員として、AML208 (薄井), ALL208 (矢萩), Ph+ ALL208 (土橋) が選出され、委員会活動に参加した。Ph+ ALL208IMA は 2008 年度に開始された。JCOG においては、JCOG0203-MF は登録が終了し、diffuse

large B-cell リンパ腫に対する次期プロトコールが完成し、2008 年度より開始された。慈恵独自の臨床試験では、aged Double-7 が 2007 年日本血液学会総会の中間報告を経てその後も症例登録が進んでいる。PKC-b 阻害剤である Enzastaurin は米国、ヨーロッパを中心としたグローバル研究であり、リンパ腫の寛解維持を目的とした治験であるが、国内で選ばれた 14 施設の中の一つとして参加し症例登録終了した。

2) 実地臨床

上記の多施設共同試験以外に加え実地臨床として多くの血液疾患を診療した。現在新規プロトコール作成中の AML に対しては、これまで当科で施行してきたオリジナルプロトコール DCTP (III), Double-7, および昨年度で登録終了された JALSG の AML201 を修正し、modified AML201 として施行した。また、CD33 に対するヒト化モノクローナル抗体に calicheamycin を結合させた新規抗癌薬 gemtuzumab ozogamicin (GO) も積極的に研究した。GO の分割投与方法など投与スケジュールの検討も行った。米国 FDA 勧告により GO は米国撤退を余儀なくされているが、本邦症例には有用性が報告されている。B 細胞性リンパ腫に対しては、標準的治療 CHOP 療法にキメラ型抗 CD20 モノクローナル抗体である rituximab を併用した R-CHOP 療法を、HL に対しては ABVd 療法を施行した。難治性 MM に対してはプロテアゾーム阻害薬である新規抗がん薬である bortezomib を upfront で試み、dexamethasone との併用療法を開始した。非腫瘍性血液疾患では重症再生不良性貧血に対しては抗胸腺線リンパ球グロブリン (ATG) + cyclosporine を施行した。

2. 造血幹細胞移植の臨床研究

1) 臨床試験

安全で至適である造血幹細胞移植療法確立を目指し、a) 骨髄非破壊的前処置による臍帯血移植の研究、b) ATG を用いた骨髄非破壊的前処置の研究、c) 非血縁者間骨髄移植における GVHD 予防法の比較試験、d) 臓器障害 (Comorbidity) の移植成績に及ぼす影響に関する研究、e) GVHD 発症に関わる T リンパ球の基礎的研究を行ってきた。

a) 骨髄非破壊的前処置による臍帯血移植の研究

70 歳以下の難治性の骨髄性白血病、悪性リンパ腫を対象に、フルダラビン、メルファラン、少量の全身放射線照射による骨髄非破壊的前処置後に臍帯血を移植する第Ⅱ相臨床試験を行っている。これは当科独自の臨床研究である。

b) ATGを用いた骨髄非破壊的前処置の研究
低用量のATGによる骨髄非破壊的前処置の安全性と有効性を検討する臨床試験を開始した。これは平成19年度厚生労働科学研究費補助金がん臨床研究事業による多施設共同臨床試験である。

c) 非血縁者間骨髄移植におけるGVHD予防法の比較試験

非血縁者間骨髄移植における最適な急性GVHD予防法を検討するため、シクロスポリン持続静注とタクロリムス持続静注の非盲検無作為割付比較試験(関東造血細胞移植共同研究グループ)に参加した。

d) 臓器障害(Comorbidity)の移植成績に及ぼす影響に関する研究

臓器障害が移植成績に及ぼす影響を前向きコホートスタディーで検証する多施設共同研究(関東造血細胞移植共同研究グループ)で、8例の登録を行った。

e) GVHD発症に関わるTリンパ球の基礎的研究

造血幹細胞移植後に発症するGVHDのメカニズムを解明するため、移植後の患者からT細胞を採取し、*in vitro*で増幅させて、Tリンパ球の表面抗原、NFATなどTリンパ球の活性に関わる核蛋白の発現を調べる基礎的臨床研究を行った。

2) 実地臨床

造血幹細胞移植療法の適応があるが登録条件から上記臨床試験に参加できない患者に対して、実地臨床として移植療法を行なっている。対象は急性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病、骨髄異形成症候群、悪性リンパ腫、多発性骨髄腫と多岐にわたる。当科で行った移植療法の結果はすべて、日本造血細胞移植学会に報告した。

3) 造血幹細胞移植

臨床試験、実地臨床の双方を合計すると、2010年は造血幹細胞移植総計33件、内訳は血縁者間7件、骨髄バンク13件、臍帯血2件、自家末梢血11件であった。

骨髄採取では、骨髄バンク17件、血縁5件であった。

3. 固形癌

関連各科とTumor boardを通し、協同して積極的に臨床研究を推進している。

1) 乳癌

再発予防補助化学療法として、FEC100±TXT療法を、また術前化学療法としてFEC100療法→TXT100療法を、さらに再発進行癌には、AT療法→TXT+HER療法を行った。HER2のキメラ

抗体であるHerceptinやEGFRのdual inhibitorであるラパチニブなどの適応病態が拡大し、regimenが多彩かつ強力となった。

2) 食道癌

2008年年度から消化管外科、放射線治療部と共同して、DCF療法(DOC+CDDP+5FU)とRTによる化学放射線療法の臨床研究を開始し症例が蓄積した。Feasibilityを癌治療学会で報告した。次期第Ⅱ相研究を立案中である。Poor risk症例には、化学放射線療法としてlow dose FP療法を施行した。

3) 胃癌

S-1製剤に関する薬物動態比較試験の治験を2010年6月から開始した。S-1+CDDP療法を再発進行例に行った。サルベージ療法としてパクリタキセル(PAC)単独療法を施行した。

4) 大腸癌

多施設共同研究として、オキサリプラチン、ベバシズマブ既治療進行再発大腸癌に対する2次治療ベバシズマブ併用FOLFIRI療法におけるベバシズマブ至適投与量の第Ⅲ相ランダム化比較試験を2010年9月から、また当院外科との共同研究であるEGFR陽性、K-ras wild type進行・再発大腸癌症例に対する一時治療としてのSOX-Cetuximab併用療法の検討(臨床第Ⅱ相試験)を10月から開始した。

4. 緩和治療

緩和医療チームの主体として井上が中心となり、毎週水曜日に全体カンファレンスを開催し、病棟回診、コンサルテーションを行った。

兼科依頼は極めて多岐にわたり、文字通り病院横断的な活動を展開している。疼痛管理ではクモ膜下腔への持続的疼痛緩和薬の投与など当院では従来ない試みを行い、効果を上げている。

II. 基礎研究

1. ドナーT細胞に誘導されるGVHD発症機序の解明

同種造血幹細胞移植時GVHDの発症に、ドナー由来のT細胞がどのような役割を果たしているかを解明し、治療への応用を検討している。

2. プロテアソーム阻害剤により蓄積する新規標的蛋白質の同定

MMの有望な新規薬剤の作用機序の解明を分子レベルで検討している。

「点検・評価」

1. 臨床研究

a) 当教室は優先的に多施設共同研究に参加し、一部の結果は共同研究者として世界的に評価の高い journal へ掲載された。

①JALSG：AML206 治療研究

②JALSG：新規 Ph+ ALL プロトコル小委員会 参画

③JCOG（リンパ腫）：附属病院と第三病院が治療研究に参加し、JCOG のプロトコル作成にも関与できた。

b) 当教室独自の臨床研究

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

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

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

2. 基礎研究における点検・評価

基礎研究は DNA 医学研究所など関連する講座や慶応大学薬学部との共同研究が推し進められている。研究結果の幾つかは論文化されている。海外の研究所には、留学の当教室員が骨髄腫や腫瘍免疫を中心として共同研究を遂行してきた。これらの研究成果の論文化を積極的に行う必要がある。また留学生が帰国後も継続研究可能な新たな研究基盤拡張も課題である。

研究業績

- 1) 薄井紀子, 土橋史明, 矢野真吾, 矢萩裕一, 武井 豊, 大坪寛子, 高原 忍, 山口祐子, 齋藤 健, 南 次郎, 神山祐太郎, 森川哲行, 町島智人, 大澤 浩, 相羽恵介. 中枢神経原発リンパ腫に対する高用量 Methotrexate 療法と追加放射線治療の複合療法 有効性と安全性の後方視的検討. 癌と化療 2010 ; 37(7) : 1277-82.
- 2) 横山洋紀, 薄井紀子, 土橋史明, 武井 豊, 山口祐子, 溝呂木ふみ, 相羽恵介. 肺のびまん性スリガラス影と著明な肝脾腫を認めた形質細胞白血病の 1 例. 臨血 2011 ; 52(3) : 158.
- 3) 佐野公司, 西脇嘉一, 南 次郎, 高原 忍, 林 和

美, 増岡秀一, 相羽恵介. 多発性骨髄腫に対して自家末梢血幹細胞移植後に IgG4 関連疾患を発症した 1 例. 臨血 2010 ; 51(9) : 1174.

4) 町島智人, 森川哲之, 山口裕子, 島田 貴, 矢萩裕一, 杉山勝紀, 小笠原洋治, 高原 忍, 齋藤 健, 大川 豊, 笠間絹代, 横山洋紀, 薄井紀子, 相羽恵介. 同種骨髄移植直後にフォスカビル投与を行い CMV 感染症の発症抑制に有用であった DLBCL の症例. 日化療会誌 2010 ; 58 (Suppl. A) : 365.

5) 齋藤 健, 矢萩裕一, 山口祐子, 小笠原洋治, 杉山勝紀, 大川 豊, 土橋史明, 薄井紀子, 相羽恵介. 同種造血幹細胞移植後早期に再発した急性骨髄性白血病に対しゲムツズマブ・オゾガマイシン単剤療法が有効であった 2 症例. 日化療会誌 2010 ; 58 (Suppl. A) : 281.

6) 吉本彩子, 相羽恵介, 大川 豊, 市場 保, 柵山年和, 井上大輔, 小林 直, 兼平千裕, 内田 賢, 池上雅博. 肝動注療法による肝転移病巣制御にて長期生存の得られた原発進行乳癌の 1 剖検例. 日乳癌会プログラム抄集 2010 ; 18 回 : 639.

7) 勝部敦史, 町島智人, 矢野真吾, 齋藤 健, 大川 豊, 笠間絹代, 荒川泰弘, 森川哲行, 薄井紀子, 相羽恵介. 初診時, 骨髄異形性症候群と鑑別を必要とした EB ウイルス関連血球貪食症候群の 1 例. 日内会関東会 2010 ; 571 回 : 21.

呼 吸 器 内 科

教 授：桑野 和善	呼吸器病学
准教授：中山 勝敏	呼吸器病学
准教授：児島 章	呼吸器病学
講 師：荒屋 潤	呼吸器病学
講 師：高木 正道	呼吸器病学

教育・研究概要

I. 教 育

肺は外界と直接接するために、かつて結核蔓延の時代は、呼吸器内科医イコール肺結核医であった。肺結核の減少とともに、近代の呼吸器病学は、肺生理学の全盛となった。主要な呼吸器疾患が、肺生理学、肺機能によって疾患概念、病態、治療が理解あるいは解明されていたが、生化学、分子生物学の導入によって病態解明は飛躍的に進み、画期的な治療法が確立されてきた。しかしながら、感染症、肺癌、気管支喘息、COPD、間質性肺炎といった、呼吸器病学の主要な疾患さえもまだ十分な治療法が確立されたとは言えない。しかもいずれの疾患も加齢と深く関連するために、WHOの報告によれば、2030年には、これらの疾患のうち、COPD、肺炎、肺癌が、全世界における死亡原因の3、4、5位になることが予想されている。高齢化社会の到来に伴い、呼吸器疾患は人類が取り組むべきもっとも重要な課題になると予測されている。

呼吸器疾患は多彩であり、性格の全く異なった疾患が混在し、それぞれが急増しているために、その病態解明と治療を確立あるいは実行する呼吸器内科医は、世界的にも国内でも不足し、深刻な社会問題となっている。呼吸器疾患は腫瘍学、感染症学、免疫学、生理学などその内容はバラエティに富み、幅広く内科全体をカバーしている。実力ある呼吸器内科医を育てることが当科の果たすべき役割である。当科のカリキュラムは、内科認定医の取得に始まり、呼吸器専門医から呼吸器指導医資格取得できる指導体制と研修システムを確立している。呼吸器疾患は、直接生死に関わる領域であり、気管支鏡、胸腔ドレナージ、人工呼吸器など体得すべき専門的技術も多い。また、腫瘍学、免疫学、生理学、生化学、分子生物学など基礎知識の習得と、肺癌、アレルギー疾患、COPD、間質性肺炎、感染症などの専門各分野のエキスパートとなるために、大学院、留学などによる研究を奨励している。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こ

とで社会に貢献できる内科医を育成することを目標としている。

学生、研修医、レジデント、スタッフ一体となった新入院・退院患者症例のカンファレンスは、毎週2～3時間をかけて行い、症例プレゼンテーションは、主に学生と研修医が行い、容赦のない質問が指導医よりなされるがよい修練となっている。回診、呼吸器内視鏡カンファレンス、放射線科、呼吸器外科合同のカンファレンスは、実際の症例を経験する機会である。著名な講演者を迎えての講演会は、本人以外の附属病院からも出席する年4回の定期的な講演会である。Up to Dateの抄読会、リサーチカンファレンスは、最新の臨床及び研究を学ぶ場としている。

II. 研 究

1. 基礎研究

呼吸器系の生理と病態を掘り下げ新たな概念を確立するためには、基礎的研究は欠くことのできない重要な領域である。基礎研究の大きなテーマとしては、呼吸器系における萌芽(幹細胞と分化)、終焉(老化とアポトーシス)と病態(細胞から生体レベルに至る炎症応答)にそれぞれアプローチする。

1) 呼吸器系幹細胞の確立に関する研究

肺は外界から空気と同時に様々な毒性物質や感染性微生物を吸引するため、常に細胞障害と再生治療とが繰り返される環境にある。つまり肺傷害とそれに対する再生治療機転のバランスが様々な病態進展を決定する因子となる。我々は肺における再生のメカニズムを明らかにするとともにiPS細胞を用いた呼吸器系幹細胞の確立を目指す。この研究を通じて、肺の分化や各種疾患病態を解明し、新たな治療法の開発へと展開する。特に、気道上皮細胞の再生と分化、特に障害から再生に至る過程における、幹細胞の分化について検討している。

2) 呼吸器系細胞の老化とアポトーシスに関する研究

肺の病気の多くは加齢に伴いその頻度は増大し、また喫煙などの活性酸素刺激が老化やアポトーシスを誘導する事が明らかになっている。呼吸器系細胞の生理的培養実験系を用いて、喫煙や活性酸素が気道における線維化・老化・アポトーシス等を惹起するメカニズムを解明する。まず、肺癌のために切除されたヒト肺組織より、気道上皮細胞を分離培養した。このprimary cultureを用いて、喫煙による細胞老化の機序を検討し、COPDにおける肺細胞老化の意義を検討した。その結果、喫煙刺激は気道上

皮細胞の老化を促進し、老化した上皮細胞の培養上清中にはIL-1が産生され、肺線維芽細胞の分化とコラーゲン産生を増強した。また、間質性肺炎の肺組織とCOPDの肺組織における肺上皮細胞の老化を検討したところ、間質性肺炎において過剰に老化が進行していた(Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2011)。

3) 急性肺障害の発症メカニズムに関する研究

急性肺傷害とそれに続く肺線維化は重度の呼吸不全に至る病態であるが、その発症機序は未だ解明に至っていない。動物を用いた薬剤性肺傷害モデルは、病態解明や治療効果に有力な道具立てとなる。各種薬剤を用いて急性肺障害、線維化の動物モデルを確立し、幹細胞、アポトーシス、老化、オートファジーといった基本的な細胞現象と病態との関連性を解明することによって、病態の解明と治療法の開発を目指す。ヒト肺組織より得た気道上皮細胞を用いて、二本鎖RNAウイルス感染を想定したpolyICを暴露すると、インスリンのない培養液中では速やかにアポトーシスが誘導される。このアポトーシスは、caspase-8依存性であり、インスリンによる生存シグナルは、ERK、AKTを介するものであった(J Immunol 2011)。

2. 臨床研究

臨床医学の重要な使命の一つは、病態の解明を通じて多くの人を病から解放することである。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呼吸器領域の病であるCOPD、肺炎、肺癌が、死亡原因の3、4、5位を占めることが予想されている。臨床研究としては、このCOPD、呼吸器感染症、肺癌に対し新しい診断と治療の確立を目指す。

1) 全身疾患としてのCOPDに関する研究

慢性閉塞性肺疾患(COPD)は、喫煙を主因とし末梢気道炎症から気流制限を呈する病態である。近年COPDは呼吸器のみの疾患ではなく、心疾患、糖尿病、骨粗鬆症、など依存症と関連する全身性の炎症性疾患である事が明らかとなってきている。本研究では、COPD患者に関して呼吸器以外の病態や栄養状態・各種バイオマーカー等を評価し、COPDの重症度/予後との関連を明らかにする。これによりCOPDが全身性炎症疾患となってゆくメカニズムや臨床介入の可能性を検討する。当院循環器内科、糖尿病代謝内科と共同研究によって、糖尿病あるいは心不全、冠動脈疾患とCOPDの合併頻度を調査した。また、患者より得た血清、尿を用いて炎症性サイトカイン、酸化ストレスを測定し、肝疾患及びその合併による影響を検討した。その結果、

糖尿病あるいは心不全、冠動脈疾患とCOPDの合併頻度は、コントロールと比較して高率であった。また、スタチンの投与によって血清中のCRPやTNFといった炎症性サイトカインは低下していた。また、酸化ストレスのマーカーである尿中8-OHdGは、COPDにおいて高値であった。今後COPDあるいは併存症に対する治療介入によって、各疾患に及ぼす影響を検討する。

2) 呼吸器感染症における新たなバイオマーカーの確立に関する研究

市中肺炎は、抗菌剤の進歩によりその死亡率は低下してきているが、依然先進国での感染症による死亡原因として最も重要である。しかしながら症状や画像と既存の検査のみからは、細菌性肺炎の正確な診断が困難である事は少なくない。抗菌剤無効のウイルス性肺炎や肺癌に伴う閉塞性肺炎、また各種間質性肺炎は、重要な鑑別診断であり、これらは治療方針が全く異なる。診断確定のないまま抗菌剤を使用することは、病態の悪化や副作用・耐性菌の誘導、逆に不十分な抗菌剤使用による感染の遷延化を招くことがあり、医療経済的にも大きな問題である。そこで細菌性肺炎を正確に診断し、抗菌剤の効果判定及び中止の指標と成り、容易に測定可能な血清学的指標であるバイオマーカーが求められている。各種感染症バイオマーカー候補と肺炎重症度指標や予後と確定診断とを評価し、それらの臨床的な有用性を明らかにする。これにより簡便有効な呼吸器感染症のマーカーを確立し、それを用いて実効的な呼吸器感染症に関する診断と治療のフローチャート策定を目指す。まず、当科入院した肺炎患者の血清中procalcitoninを測定した。このマーカーは細菌性肺炎に特異的なマーカーとされているが、その有用性を検討する。

3) 肺癌化学療法における治療予測因子に関する研究

進行非小細胞肺癌は予後が極めて悪く、化学療法も奏率が30~40%と効果は不十分である。また治療薬剤も高価で個人、社会のレベルで経済的影響も大きい。したがって患者の薬剤感受性を弁別し投与する個別化医療の概念は極めて重要である。特に我々が治療効果予測の候補として注目しているものは、担癌状態での血管新生を評価する指標である。腫瘍血管新生は腫瘍増大に関与し、新しい抗癌剤のターゲットとしても重要である。肺癌、間質性肺炎、など各種呼吸器疾患患者の血清中VEGFなど血管ないしリンパ管の増殖因子を測定し、各病態と血管新生との関連性を検討している。また、臨床研究と

して pemetrexed の高齢者に対する効果を 4 病院合同で検討中である。

〔点検・評価〕

1. 教育

卒前教育については、例年と同様に講義・実習・試験を行った。また、短縮された講義時間内に卒業や国家試験に必要な知識を提示することは不可能である。したがって、講義については、いかに内容を充実させ、リサーチマインドを持たせる興味ある講義を行うよう各教官に一任するが、試験に必要な知識は、シラバスに盛り込むように統一した。

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、スタッフによる質問を重ねることによって実際の症例を用いる教育を行った。回診、呼吸器内視鏡カンファレンス、放射線科、呼吸器外科合同のカンファレンスでも、実際の教育的症例を用いた検討を行っている。著名な講演者を迎えての講演会、Up to Date の抄読会、リサーチカンファレンスなどによって、臨床、研究面での最先端の知識を学ぶように指導している。第三病院、柏病院、青戸病院においても同様の目的で、回診、カンファレンス、抄読会を行っている。また、貴重な症例は、内科学会、呼吸器学会において症例発表や誌上発表を行っている。

2. 研究

臨床研究：「呼吸器感染症診断と治療におけるバイオマーカーの有用性の検討」、「非小細胞肺癌患者におけるニトログリセリン併用試験」、糖尿病・内分泌内科との共同研究「糖尿病代謝内分泌外科外来における COPD の合併頻度の研究」循環器内科との共同研究「循環器内科外来における COPD の合併頻度の研究」はいずれも進行中である。第三病院呼吸器内科は、結核や非結核性抗酸菌症の学会発表や誌上発表を行っている。柏病院、青戸病院もそれぞれの地域特殊性を生かした臨床研究や基礎研究を計画中である。日本内科学会、呼吸器学会、結核病学会、睡眠学会、などにおいて発表を行っている。

基礎研究：「TGF- β 活性化による老化及びアポトーシスの肺病変における重要性」「老化と肺線維症」「気道上皮細胞の喫煙による老化」「COPD 気道病変における老化の役割」「肺癌における血管内皮前駆細胞」「iPS 細胞を用いた呼吸器疾患の治療戦略」「オートファジーと呼吸器疾患」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、執筆中ないし投稿中である。

研究業績

II. 総説

- 1) 桑野和善, 荒屋 潤, 原 弘道. 【呼吸器疾患と分子標的治療】IPF に対する分子標的治療. 呼吸と循環 2010 ; 58(10) : 979-85.
- 2) 弓野陽子. 喘息発作との鑑別が困難であった COPD 合併喘息, 心不全の一例. 東京内科医会誌 2010 ; 25(3) : 202-3.

III. 学会発表

- 1) 桑野和善. タルセバ錠 非小細胞肺癌 特定使用成績調査 (全例調査) 中間結果報告 (第 1 報). 第 8 回日本臨床腫瘍学会学術集会. 東京, 5 月.
- 2) 桑野和善. COPD と糖尿病. 第 10 回日本抗加齢医学会総会. 京都, 6 月.
- 3) 桑野和善. 間質性肺炎と COPD. 呼吸器疾患フォーラム in 福岡. 福岡, 12 月.
- 4) 藤田 雄, 石井 聡¹⁾, 平野 聡¹⁾, 石原園子¹⁾, 杉山栄里¹⁾, 東野茉莉¹⁾, 平石尚久¹⁾, 中道真仁¹⁾, 飯倉元保¹⁾, 仲 剛¹⁾, 泉 信有¹⁾, 竹田雄一郎¹⁾, 杉山温人¹⁾, 小林信之¹⁾, 工藤宏一郎¹⁾ (国際医療研究センター). 非小細胞肺癌と活動性非結核性抗酸症に対し癌化学療法と抗酸菌治療を並行して行った一例. 第 158 回日本肺癌学会関東支部会. 東京, 6 月.
- 5) 藤田 雄, 石井 聡¹⁾, 平野 聡¹⁾, 石原園子¹⁾, 杉山栄里¹⁾, 東野茉莉¹⁾, 平石尚久¹⁾, 中道真仁¹⁾, 仲 剛¹⁾, 飯倉元保¹⁾, 泉 信有¹⁾, 竹田雄一郎¹⁾, 杉山温人¹⁾, 小林信之¹⁾, 工藤宏一郎¹⁾ (国際医療研究センター). Gefitinib 投与により尿蛋白量の経時的観察を行った膜性腎症合併肺腺癌の一例. 第 51 回日本肺癌学会総会. 広島, 11 月.
- 6) 弓野陽子. 当院における COPD 併存症の検討. Chest Forum 2011. 東京, 2 月.
- 7) 弓野陽子, 数寄泰介, 藤井さと子, 小島 淳, 石川 威夫, 沼田尊功, 斉藤桂介, 中山勝敏, 桑野和善. プロピオン酸フルチカゾン/サルメテロール合剤投与開始後の気管支喘息安定例におけるステップダウンの検討. 第 60 回日本アレルギー学会秋季学術大会. 東京, 11 月.
- 8) 弓野陽子, 野尻さと子, 皆川俊介, 高坂直樹, 数寄泰介, 小島 淳, 石川威夫, 沼田尊功, 原 弘道, 河石 真, 中山勝敏, 桑野和善. (ミニシンポジウム: 閉塞性肺疾患 2) 呼吸器以外の内科外来通院患者における COPD の合併とその臨床的特徴の検討. 第 50 回日本呼吸器学会学術講演会. 京都, 4 月.
- 9) 弓野陽子, 中山勝敏, 佐々木陽彦¹⁾, 荒屋 潤, 桑野和善, 山谷睦雄¹⁾ (東北大). プロトンポンプ阻害薬による慢性閉塞性肺疾患増悪の抑制. 愛宕喘息フォーラム. 東京, 4 月.

- 10) 桑野和善. 最適な喘息治療のポイント. シムピコート発売1周年記念講演会. 東京, 1月.
- 11) 藤田 雄, 平野 聡¹⁾, 竹田雄一郎¹⁾, 堀尾雄甲¹⁾, 中道真仁¹⁾, 平嶋純子¹⁾, 平石尚久¹⁾, 水谷友紀¹⁾, 飯倉元保¹⁾, 仲 剛¹⁾, 泉 信有¹⁾, 小林信之¹⁾, 工藤宏一郎¹⁾(¹⁾国際医療研究センター). 血液悪性腫瘍治療中の胸部異常影における造血幹細胞移植例と非移植例の比較検討. 第33回日本呼吸器内視鏡学会学術集会. 横浜, 6月.
- 12) 藤田 雄, 飯倉元保¹⁾, 堀尾雄甲¹⁾, 森野英里子¹⁾, 石井 聡¹⁾, 仲 剛¹⁾, 平野 聡¹⁾, 泉 信有¹⁾, 竹田雄一郎¹⁾, 杉山温人¹⁾, 小林信之¹⁾, 工藤宏一郎¹⁾, 大楠清文¹⁾(¹⁾国際医療研究センター). 気管支鏡検体の遺伝子学的解析で診断し得た *Actinomyces graevenitzi* 肺放線菌症の1例. 第193回日本呼吸器学会関東地方会. 府中, 2月.

IV. 著 書

- 1) 桑野和善. 5. 呼吸器疾患 特発性肺線維症. 山口徹, 北原光夫, 福井次矢総編集. 今日の治療指針: 私はこう治療している. 2010年版. 東京: 医学書院, 2010. p.256-7.
- 2) 桑野和善. 第3章: ARDSの病態生理 6. ARDSとアボトーシス. 石井芳樹編. 最新ARDSのすべて: 別冊「医学のあゆみ」. 東京: 医歯薬出版, 2010. p.43-8.

V. その他

- 1) 福地義之助(順天堂大学), 桑平一郎, 桑野和善, 佐田 誠. 座談会 COPD併存症と薬物治療の効果. COPD FRONT 2010; 9(1): 4-11.

総 合 診 療 部

教 授	: 法橋 建	総合診療, 臨床神経学, 脳血管障害の病態生理, 頭痛
教 授	: 武田 信彬	総合内科学, 循環器病学, 糖尿病学
教 授	: 多田 紀夫	総合診療, 脂質代謝学, 高齢医学, 医学教育, 臨床栄養学, 臨床検査学
准教授	: 鈴木 英明	総合診療, 循環器病学
准教授	: 西山 晃弘	総合内科学, 循環器病学, 脂質代謝学
准教授	: 根本 昌実	総合内科学, 糖尿病学
准教授	: 吉田 博 (臨床検査医学より出向)	総合診療, 脂質代謝学, 高齢医学, 動脈硬化, 臨床栄養学, 臨床検査学
准教授	: 古谷 伸之	総合診療, 医学教育
特准教授	: 平本 淳	内科学, 総合診療, 消化器病学
講 師	: 四方 千裕	総合内科学, 呼吸器病学
講 師	: 海老澤高憲	総合内科学, 糖尿病学, 内分泌学

教育・研究概要

【本院】

1. 当科受診患者の受診状況のデータベース化
 専門診療科が中心となる当病院の内科診療部門において, 初診診療を中心とした機能を考慮し, 当科が担当する多岐にわたる症候・症状についての診療状況を分析している。診療の情報は, 当科を受診するすべての患者について, 受診理由(主訴となった症状・症候), 初診・再診の別, 紹介の有無, 初期診断名, 診療内容や転帰(他科への依頼や他院への紹介の状況など)を担当医自身が1例毎に診察後に所定の用紙に記載する。集められた情報のうち, 症状・症候名と診断名はプライマリ・ケア国際分類第2版(ICPC-2)を用いてコード化し, データベース化している。特に初診症例を中心としたこれらのデータの蓄積により, 総合外来における, 特定の症候における診断名の分布など, 当科受診患者の特性を分析・考察することが可能と考えている。

【青戸病院】

高血圧, 糖尿病の心臓に対する影響を研究した。また, 森林浴の身体への影響, 特に交感神経を介しての血圧への影響を他施設との共同研究で行った。

さらに、海外との共同研究では、ドイツおよびカナダのグループと心不全のメカニズムに関する研究を行った。

【第三病院】

1. 高齢入院患者の感染症発症の検討

高齢入院患者が入院中に発症する感染症の要因について、栄養面、投与薬剤、その他の面から検討を続けている。入院時の栄養状態が悪い患者に感染症が発症しやすかったほか、酸分泌抑制薬投与が感染症発症を促進し、粘膜保護薬が感染症発症を抑制していることが判明した。全身状態、疾患の重症度など他の要素を含めて引き続き検討してゆく。

2. 不明熱に関する検討

原因不明の発熱で入院してくる症例について、原因(ウイルス性感染症、細菌感染症、免疫アレルギー疾患、悪性疾患など)を明らかにする方法について、従来の方法(白血球とその分画、CRP、血沈など)と新しい指標(ADA、2-5AS活性、可溶性IL2レセプター、プロカルシトニンなど)との比較検討を行っている。

【柏病院】

1. 地域医療における総合診療部のあり方に関する研究

柏市医師会との連携のもと県医師会主導の生涯教育委員会、勤務医部会などを通じ地区医療を実践活動した。とりわけ市健康行政との関連は重要であり、柏市保健衛生審議会委員となり保健所との連携のあり方を検討した。柏市病院栄養士会を中心に、柏市、柏病院栄養部などと共に住民ケアの一環として運用している「柏市地域栄養相談システム」に対し「平成22年度ちば県民保健予防基金助成」が授与された。また、柏市「特定検診・特定保健指導」運営実行委員として、健診医療のあり方を研究した。その中で、point of care testing (POCT) としての脂質測定的重要性が浮揚し、携帯型小型迅速生化学検査装置の開発、普及に関与した。さらに、柏市医療WGの一員とし、高齢者医療に関するフィールド・アプローチも検討中である。

2. 脂質代謝および動脈硬化の研究

1) 我が国の心血管病発症と食生活との関連性をこれまで報告された疫学的文献の網羅的解析の中から探求し、冠動脈疾患を起こしにくい日本食(the Japan diet)とはいかなるものであるかを検討、JAT誌に報告した。

2) アポ蛋白B48測定にて食後高脂血症に対する脂質負荷、糖負荷の意義を引き続き検討した。

3) HDLならびに血清の抗ウイルス作用を検討

するため、ファージを用いて *in vitro* で実験し、抗ウイルス血清分画を抽出した(臨床医学研究所との共同研究)。

4) 我々が確立した新規HPLCリポ蛋白定量法であるanion-exchange HPLCを用いLp(a)分画の測定に成功した。さらに運動療法の脂質代謝改善のモニターとしてVLDLコレステロール測定の有用性を見出した。また、新規酸化LDL測定法であるMDA-LDLの臨床的特徴を評価した。

5) Jikei Heart Studyの性差サブ解析の成績について、とりわけ男性および高齢女性に認められたバルサルタン投与による心血管病予防効果を報告した。

6) アスタキサンチンによるトリグリセリド、HDL-Cおよびアディポネクチン改善作用を明らかにし報告した。

7) 磁気ナノ粒子を用いた物質のデリバリーシステムが開発に成功し、ガン治療、動脈硬化治療への応用を模索した。

3. 教育関連

柏病院における学生の臨床実習、選択実習に積極的に参画した。多田紀夫教授は柏病院学生実習委員会委員長を務め、古谷伸之准教授は学内カリキュラム委員会委員、臨床実習教育委員会委員として新橋校と柏病院の架け橋となり活躍している。

「点検・評価」

【本院】

EBCPはプライマリケア領域で特に重要と思われるスキルであり、質の高いevidenceを必要とする。研究機関である大学では、evidenceを利用するのみならず、臨床研究により構築していく義務がある。これまでに行ってきた研究を、総合診療やプライマリケアの領域でのevidence構築の礎としたい。また、本学の4年生に対するチュートリアル形式をとったEBCP教育にも携わっている。

一方、2008年度から、5年生の臨床実習において、内科の外来実習が組み込まれ、当診療科が中心となってカリキュラムを遂行している。毎週2~3人ずつの小グループを受け入れ、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の診療の実際を教育している。

【青戸病院】

Sarpogregrateをはじめ、糖尿病心臓障害を軽減する作用のある薬剤を基礎的研究で見出したが、臨床的に同様の作用があるかは今後の検討課題である。森林浴の生活習慣病に対する効果に関してもデータ

が蓄積されつつある。

【第三病院】

高齢入院患者の感染症発症の検討：栄養状態の悪さが入院中の感染症発症につながる事が判明し、早期から経管栄養など栄養管理を実施につながった。その結果、中心静脈栄養が減少し、入院中の感染症発症が著明に減少、入院日数も減少した。他機関からも同様の報告がでており、誤嚥性肺炎診療マニュアルにも掲載させていただいた。

不明熱に関する検討：発熱など症候からの検討は、臓器別診療では検討しにくい課題で、総合診療部ならではの課題と考えている。研修医をはじめとした若手医師が身に着けるべき、症候からの診療技術の指導にも大いに役立っている。プロカルシトニンの迅速検査は敗血症の早期発見に有効で、救急診療の場面で大きく役立っている。

【柏病院】

柏病院総合診療部は新設以来11年目を迎えた。ここで開発された柏市地域栄養相談システムは「ちば県民保健予防基金」からも助成を受けた。臨床研究も進行しており、その成果は多くの英文誌に採択され発表する機会が得られた。本年度、最も力を注いだことは、日本動脈硬化学会第11回動脈硬化教育フォーラム（平成23年2月浅草）を主管したことである。かつての留学先の恩師であるNestle教授を招聘し「NEW PERSPECTIVES ON DIETARY FATS & CARBOHYDRATES IN CORONARY HEART DISEASE & DIABETES PREVENTION」と題する講演を頂いた。併催した市民公開講座も盛況であり、455名の市民が参加した。学生教育においては、昨年度に続き、薬科大学からの学生を臨床実習も医学生と共に引き受け、職種間の医療協力を目指した臨床実習の試みを展開した。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Das S, Babick AP, Xu YJ, Takeda N, Rodriguez-Levy D, Dhalla NS. TNF-alpha-mediated signal transduction pathway is a major determinant of apoptosis in dilated cardiomyopathy. *J Cell Mol Med* 2010; 14(7): 1988-97.
- 2) 柳内秀勝, 友野義晴, 吉田 博, 多田紀夫. ジアシルグリセロール油のメタボリックシンドロームに対する応用の検討. *臨病理* 2010; 58(1): 39-44.
- 3) Yanai H, Kaneko H, Yoshida H, Tada N. A significant association between impaired glucose metabolism and polymyalgia rheumatica. *J Atheroscler Thromb* 2010; 17(10): 1108-9.
- 4) Yoshida H, Ishikawa T, Suto M, Kurosawa H, Hiro-watari Y, Ito K, Yanai H, Tada N, Suzuki M. Effects of supervised aerobic exercise training on serum adiponectin and parameters of lipid and glucose metabolism in subjects with moderate dyslipidemia. *J Atheroscler Thromb* 2010; 17(11): 1160-6.
- 5) Wohlschlaeger J, Meier B, Schmitz KJ, Takeda N, Vahlhaus C, Levkau B, Stypmann J, Schmid C, Wermer-Schmid K, Baba HA. Cardiomyocyte survivin protein is associated with cell size and DNA content in the failing human heart and is reversibly regulated after ventricular unloading. *J Heart Lung Transplant* 2010; 29(11): 1286-92.
- 6) 伊藤公美恵, 友野義晴, 吉田 博, 保科定頼, 多田紀夫. 携帯型小型迅速生化学検査装置「コレステック LDX」の検討 Point of care testing (POCT) としての脂質測定法について. *医と薬学* 2010; 64(5): 491-6.

II. 総 説

- 1) Takeda N. Cardiac disturbances in diabetes mellitus. *Pathophysiology* 2010; 17(2): 83-8.
- 2) 多田紀夫. 【職域におけるメタボリックシンドローム対策と特定健診・保健指導】メタボリックシンドロームにおける脂質異常症の治療. *成人病と生活習慣病* 2010; 40(5): 491-6.
- 3) 伊藤公美恵, 吉田 博. 特集：高齢者疾患・治療の話題 高齢者の脂質異常症. *Medicament News* 2010; 2027: 7-8.
- 4) 伊藤公美恵, 柳内秀勝, 古谷伸之, 佐藤能理子, 多田紀夫, 吉田 博, 友野義晴. Apo C-II 欠損症へのジアシルグリセロール油の治療的応用. *Prog Med* 2010; 30(5): 1452-61.
- 5) 多田紀夫. アポリポタンパク CII 欠損症の診断. *医事新報* 2010; 4514: 92-3.
- 6) 多田紀夫. 【メタボリックシンドローム（第2版）基礎・臨床の最新知見】予防・管理・治療 メタボリックシンドロームの薬物療法 脂質代謝異常が主体のメタボリックシンドロームの薬物療法 フィブラート系薬. *日臨* 2011; 69(増刊1メタボリックシンドローム): 614-20.
- 7) 多田紀夫. 【炎症と動脈硬化 基礎・臨床研究の最新動向】動脈硬化の予防・治療 抗動脈硬化・抗炎症の観点から 動脈硬化の予防・治療のための食事療法. *日臨* 2011; 69(1): 110-8.

III. 学会発表

- 1) 多田紀夫. 職域における動脈硬化性疾患の一次予防

- 対策. 日本動脈硬化学会実地医家・職域における動脈硬化性疾患予防のための「脂質異常症治療ガイド」普及・啓発セミナー. 米沢, 4月.
- 2) 佐々木淳, 及川眞一, 佐野隆一, 多田紀夫. 日常診療, 職域における動脈硬化性疾患予防の最前線. 実地医家・職域における動脈硬化性疾患予防のための「脂質異常症治療ガイド」普及・啓発セミナー. 米沢, 4月.
- 3) 多田紀夫. 長寿のための食生活. 平成22年度東京慈恵会医科大学大学院特別講義. 東京, 5月.
- 4) 多田紀夫. 職域における動脈硬化性疾患の一次予防対策. 日本動脈硬化学会日本動脈硬化学会. 実地医家・職域における動脈硬化性疾患予防のための「脂質異常症治療ガイド」普及・啓発セミナー. 高松, 6月.
- 5) 佐々木淳, 及川眞一, 松岡信夫, 寺本民生, 多田紀夫. 日常診療, 職域における動脈硬化性疾患予防の最前線. 実地医家・職域における動脈硬化性疾患予防のための「脂質異常症治療ガイド」普及・啓発セミナー. 高松, 6月.
- 6) 古谷伸之. 研修医評価とポートフォリオ. 第7回労働者健康福祉機構臨床研修指導医講習会. 横浜, 6月.
- 7) 金網友木子, 木村 愛, 中尾正嗣, 小倉 誠, 多田紀夫. 急速な腎機能低下と消化管穿孔を発症したコレステロール塞栓症の一部検例. 第5回動脈硬化症例検討会-専門医とともに考える-. 東京, 7月.
- 8) 多田紀夫. 動脈硬化予防の食事療法. 生活習慣病懇話会. 長岡, 7月.
- 9) 古谷伸之, 川村哲也. 1名の教員による臨床実習直前の4日間集中導入授業. 第42回日本医学教育学会大会. 東京, 7月.
- 10) 坪田昭人, 保科定頼, 並木禎尚, 多田紀夫. 酸化ストレス誘導性の肝腫瘍原性遺伝子. 第42回成医会柏支部例会. 柏, 7月.
- 11) 多田紀夫. 脂質代謝異常食事療法のエビデンスと実際. 日本栄養士会メタボリックシンドローム予防のための健康セミナー. 和歌山, 9月.
- 12) 多田紀夫. 現代の養生訓. 第3回東葛女医の会. 柏, 9月.
- 13) 多田紀夫. 「生活習慣病から身を守るには」糖尿病患者さんの脂質コントロール. 三越厚生事業団第33回健康セミナー. 東京, 11月.
- 14) 多田紀夫. 生活習慣病における脂質異常症の治-内科医から小児科医への提案. 葛飾区医師会小児生活習慣病予防健診講演会. 東京, 11月.
- 15) 古谷伸之. いつもの診療をアップグレード~診療・診察の秘訣を攫んでより深い診断領域へ. 第79回医療技術セミナー“スキルアップ”. 東京, 7月.
- 16) 古谷伸之. 臨床の中で学生にどのように教えるか. 藤田保健衛生大学臨床実習 faculty development. 豊明, 11月.
- 17) 伊藤公美恵, 友野義晴, 佐藤能理子, 尾藤通世, 柳内秀勝, 吉田 博, 並木禎尚, 坪田昭人, 保科定頼, 多田紀夫. 脂肪食負荷後のアポ蛋白B48の動態. 第43回成医会柏支部例会. 柏, 12月.
- 18) 古谷伸之. 身体診察のスキルアップ. 第10回長崎・佐賀若手医師のための実力アップセミナー. 長崎, 2月.
- 19) 古谷伸之. 誰も教えてくれなかった日常診療の極意~古くて新しい最先端プライマリケア診療. 第1回指導医と研修医のためのプライマリケアセミナー. 出雲, 3月.

IV. 著 書

- 1) 多田紀夫. 第1章: パネルディスカッション「動脈硬化とその周辺」 3. 動脈硬化と生活習慣. 亀田治男, 矢富裕, 河合忠, 滝川一編. メディコピア51: 動脈硬化をめぐって: 予防と治療の新しい展開. 東京: 富士レビオ, 2010. p.40-67.
- 2) 多田紀夫, 小林明美, 荒木達夫. 第3章: 脂質異常症の食事療法 (Q31~43). 寺本民生 (帝京大学), 佐々木淳 (国際医療福祉大学) 編. 脂質異常症診療Q&A: 動脈硬化性疾患予防ガイドラインを実地診療に活かすには. 東京: 日本医学出版, 2010. p.39-59.
- 3) 古谷伸之他監修, 医療情報科学研究所編. 病気がみえる: Vol.2: 循環器. 第3版. 東京: メディックメディア, 2010.

精神医学講座

教授：中山 和彦	精神薬理学，てんかん学
教授：伊藤 洋	精神生理学，睡眠学
教授：中村 敬	精神病理学，森田療法
准教授：宮田 久嗣	精神薬理学，薬物依存
准教授：須江 洋成 (兼任)	臨床脳波学，てんかん学
准教授：忽滑谷和孝	総合病院精神医学
講師：山寺 亘	精神生理学，睡眠学
講師：小曾根基裕	精神生理学，睡眠学
講師：小野 和哉	精神病理学，児童精神医学
講師：石黒 大輔	精神病理学，精神医学
講師：橋爪 敏彦	老年精神医学，総合病院精神医学
講師：大淵 敬太	精神生理学，睡眠学
講師：塩路理恵子	森田療法，精神病理学
講師：三宮 正久	精神薬理学，精神医学
講師：館野 歩	森田療法，比較精神療法

教育・研究概要

I. 精神病理・精神療法・児童精神医学研究会

構造的な精神療法，精神病理学的研究，児童精神医学研究を行った。児童精神医学研究では，外来における発達障害の治療システムの研究を行った。また，発達障害と精神障害に共通する「注意障害」に注目してその相違の研究を開始した。精神療法では，発達障害の自己肯定感を維持改善するカウンセリング方法として Self-Psychological Psychotherapeutic Approach (SPPA) を開発中であるが，実際の臨床施行を通じてその技法の開発洗練化を図っている。社会精神医学研究では，ホワイトカラーの就労者における「うつ」の要因について研究を継続している。

II. 森田療法研究会

「外来森田療法のガイドライン」の中国語版を出版した。今年度もパニック障害と全般性不安障害に関する性格学および共存障害の研究，強迫性障害のサブタイプに関する研究，強迫性障害女性例の生活史に関する質的研究，不安障害・気分障害の経過中に生じる「寝込み反応」についての精神病理学的研究，入院森田療法におけるうつ病の回復要因についての研究を継続した。また森田療法と，アクセプタンス・コミットメント・セラピーを始めとする“第三世代”の認知行動療法との比較研究にも着手した。

III. 薬理生化学研究会

基礎研究では，1) 脳内透析法およびラジオイムノアッセイ法による新規向精神薬の脳内作用機序に関する研究，2) 科学技術振興機構 ERATO および専修大学大学院文学研究科心理学部門との共同研究により，薬物依存の形成，維持，再発における脳内神経回路の役割，および，薬物依存の新規治療薬開発に関する研究を行った。臨床研究では，1) 向精神薬の臨床的有用性および有害事象に関する研究，2) 放射線医学総合研究所との共同研究で機能的脳MRIを用いた目的指向性行動における内側前頭野の役割の研究，3) DNA 研との共同研究で神経変性疾患における神経栄養因子遺伝子多型の研究，4) アカシジアの関連遺伝子に関する研究を行った。

IV. 精神生理学研究会

1) Cyclic Alternating Pattern (CAP) を指標とした女性における性周期による睡眠内容および認知機能への影響に関する研究，2) 睡眠医療および睡眠研究用プラットフォームの構築に関する研究，3) 睡眠障害患者の QOL を改善するための科学的根拠に基づいた診断治療技術の開発，4) 慢性不眠症および気分障害に対する集団認知行動療法の有効性に関する実証的研究，5) 多回睡眠潜時測定 (MSLT) 所見とモダフィニルの治療有効性からみた中枢性過眠症に関する臨床的検討などを継続あるいは新規着手した。

V. 老年精神医学研究会

認知症患者に VSRAD と vbSEE による解析を加えた脳画像検査と神経心理検査を行い，認知症の重症度，疾患分類などと画像検査との関連を検討した結果，反応抑制課題と海馬容積の低下が示された。認知症の長期予後研究では，認知症の原因疾患や介護保険の利用の有無では生命予後への影響はなかったが，介護保険による受給額は，血管性認知症でアルツハイマー型認知症よりも高額であった。また，外科との共同で「癌患者における精神障害」の疫学研究を行い，乳癌患者での精神障害の有無，精神症状の程度，背景因子との関連，身体疾患との関連などを調査した。

VI. 総合病院精神医学研究会

うつ病の再発予防教育では，ビデオ教材をスライド化し，より柔軟に患者のニーズに対応した。効果判定の心理検査では，認知・行動・感情の3側面と総合的なパーソナリティの測定に加え，うつ病の寛

解期における睡眠状態を把握する目的で、新たに睡眠評価尺度も取り入れた。また、最近増加しているパーソナリティの未成熟性や偏りが存在する症例や双極性うつ病にも対応するプログラムを検討した。末期患者に対する終末期医療（緩和ケア）では、癌センター東病院との数年来の共同研究により、がん患者、その家族、および遺族の心理的課題に関する研究を行った。さらに、入院患者やスタッフから要請を受けて、臨床心理士を中心とした精神科スタッフがメンタルサポートを開始した。

Ⅶ. 臨床脳波学研究会

抗精神病薬のヒスタミン H1 受容体への親和性とけいれん閾値との関連を参考に、てんかんに合併する精神障害の治療ガイドラインを作成し最終報告を行った。さらに環状 20 番染色体症候群の症例と睡眠時てんかん性の無呼吸が疑われた成人てんかん例の症例報告を行った。また、てんかんに合併する精神障害の治療戦略として、てんかんにおける抑うつ再発予防に関する研究を開始した。

Ⅷ. 臨床心理学研究会

心理療法の技法の向上を図るために症例検討を継続した。また、認知行動療法、森田療法、緩和ケア、サイコオンコロジー、災害時のこころの支援などの学習を行った。心理テストでは、発達障害、高次脳機能障害を中心に研究をすすめた。慈恵心理臨床の集い（研究会）では、明石加代先生を講師として招聘し、災害時のこころの支援について実践的な学習を行った。加えて、心理研修生を受け入れ、心理学的教育に積極的に取り組んだ。

「点検・評価」

2010 年度においても、9 部門の研究会からなる研究活動を行い、基礎的研究から臨床研究まで幅広い方法論で研究活動を行った。このことは、脳科学から精神療法まで幅広い知識が必要とされる精神科治療を実践するに際して望ましい研究体勢にあるといえる。本年度は、これに加えて、児童期から老年期まで幅広い疾患に対して、それぞれの研究会が専門外来を開設したり、異なった研究班が共同して研究活動や治療体制を設けるようになった。このことは、医学科における研究と臨床のあり方として望ましく、また、教育の観点からも良好な効果が期待される。研究活動においては、従来通り、それぞれの研究会が積極的に研究費を獲得して研究を行い、活発な学会発表がなされている。しかし、原著論文、

特に、学術的に権威のある国際誌などへの投稿は多いとはいえ、今後、より厳密な研究計画に基づいた独創的な研究が求められる。さらに、各研究部門での独立した研究テーマにとどまらず、教室全体として大きな研究目標を設け、基礎と臨床のジョイントした研究を計画する必要があると感じている。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Miyata H, Itasaka M (Senshu Univ), Kimura N, Nakayama K. Decreases in brain reward function reflect nicotine- and methamphetamine-withdrawal aversion in rats. *Curr Neuropharmacol* 2011; 9(1): 63-7.
- 2) Nakamura K. A comment on "Geriatric Psychiatric Care in Taiwan": Focusing on elder suicide in East Asia. *Int Med J* 2010; 17 (Suppl. 1): 37-9.
- 3) Ito T, Shimizu K, Ichida Y, Ishibashi Y, Akizuki N, Ogawa A, Fujimori M, Kaneko N, Ueda I, Nakayama K, Uchitomi Y. Usefulness of pharmacist-assisted screening and psychiatric referral program for outpatients with cancer undergoing chemotherapy. *Psychooncology* 2011; 20(6): 647-54. Epub 2011 Mar 7.
- 4) 中山和彦. 精神科薬物療法の最適化 発症から自己治癒過程を踏まえて. *慈恵医大誌* 2010; 125(1): 1-17.
- 5) 中山和彦. スポーツ精神医学への期待臨床精神医学の立場から うつ病治療における運動療法. *スポーツ精神医学* 2010; 7: 13-8.
- 6) 中村晃士, 瀬戸 光, 沖野慎治, 顛原禎人, 小野和哉, 中山和彦. 中年期の就労と自我同一性危機. *精神科治療* 2010; 25(5): 673-9.
- 7) Nakamura K, Yamao A, Seto H, Okino S, Ono K, Nakayama K. Sibling rivalry disorders in school-age children accompanied by impulsive behaviors. *児童青年精医と近接領域* 2010; 51 (Suppl.): 20-7.
- 8) 川上正憲, 中村 敬, 中山和彦. Aripiprazole の投与が有効であった強迫性障害の 3 症例 精神症候学の視点からの考察. *精神科治療* 2010; 25(10): 1379-83.

II. 総 説

- 1) 中山和彦, 川村 諭. 【「急性精神病」を再考する】女性と急性精神病. *精神化治療* 2010; 25(9): 1177-83.
- 2) 中山和彦. ライフステージに応じた治療. *Liaison* 2010; 20: 6-12.
- 3) 中村 敬, 樋之口潤一郎, 谷井一夫. 【難治性うつ

病 見立てと精神療法的取り組み】難治性うつ病の精神療法 養生論 (森田療法) の立場から. 精神療法 2010; 180(5): 590-5.

- 4) 中村 敬. 【社交不安障害】社交不安障害の精神療法. 精神科 2010; 17(2): 149-55.
- 5) 中村 敬. 【うつ病のお薬】うつ病の回復過程と抗うつ薬. こころのりん a・la・carte 2011; 30(1): 83-8.
- 6) 宮田久嗣. 【薬物依存症 薬物依存症のトレンド】薬物依存症の臨床各論 最新動向 ニコチン. 日臨 2010; 68(8): 1501-5.
- 7) 宮田久嗣. メンタルヘルスの広場 精神科の新薬について. 心と社会 2010; 41(2): 118-23.
- 8) 川上正憲, 中村 敬, 中山和彦. Aripiprazole の投与が有効であった強迫性障害の3症例 精神症候学の視点からの考察精神科治療 2010; 25(10): 1379-83.
- 9) 久保田幹子, 中村 敬. 【初回面接】森田療法における初回面接. 精神療法 2010; 36(4): 478-84.

III. 学会発表

- 1) 中山和彦. 接近する新規抗うつ薬と非定型抗精神病薬の臨床的意義. 第29回日本社会精神医学会. 松江, 2月.
- 2) 中山和彦. てんかんが語る脳内物語-けいれんする生命. 第44回日本てんかん学会. 岡山, 10月.
- 3) 中山和彦. 憑依・祈祷性精神病・非定型精神病的系譜-カタトニアの世界へ. 第14回精神医学史学会. 宇都宮, 10月.
- 4) 中山和彦. 激変する職場環境-普遍的課題は何か. 第10回鳥取県東部精神神経疾患懇話会. 鳥取, 11月.
- 5) 中山和彦. 東京慈恵会成立から探る-それを支えた慈恵・維新の志士達. 第127回成医会総会. 東京, 10月.
- 6) 中村 敬. 外来森田療法のガイドライン. 第10回日本外来精神医療学会. 東京, 7月.
- 7) 中村 敬. (教育講演) 心身医療と森田療法-外来森田療法のガイドラインから-. 第50回日本心身医学会近畿地方会. 枚方, 8月.
- 8) 中村 敬. 問診森田療法要点. 第八届中国森田療法学术交流大会. 北京, 8月.
- 9) 宮田久嗣. “物質”と“物質によらない”嗜癖行動の共通点と差異. 平成22年度アルコール・薬物依存関連学会合同学術総会(第45回日本アルコール・薬物医学会・第22回日本アルコール精神医学会・第13回ニコチン・薬物依存研究フォーラム), 北九州, 10月.
- 10) 宮田久嗣. (第2部: 嗜好品, リラクゼーションによるストレス緩和効果)喫煙によるストレス緩和効果. 研究集会2010「ストレスと疾病~嗜好品の役割を考

える~」. 東京, 6月.

- 11) 日下 朗, 宮田久嗣, 北角和浩, 中山和彦. Bupropion の禁煙補助作用における脳内報酬系ドパミン神経の関与: 脳内自己刺激実験と脳内透析実験の検討. 第20回日本臨床精神神経薬理学会・第40回日本神経精神薬理学会合同年会. 仙台, 9月.
- 12) 日下 朗, 宮田久嗣, 北角和浩, 中山和彦. プロピオンの禁煙補助作用における脳内報酬系ドパミン神経の関与: 脳内自己刺激実験と脳内透析実験の検討. 平成22年度アルコール・薬物依存関連学会合同学術総会(第45回日本アルコール・薬物医学会・第22回日本アルコール精神医学会・第13回ニコチン・薬物依存研究フォーラム), 北九州, 10月.
- 13) 森田道明, 三宮正久, 川村 諭, 宮田久嗣, 中山和彦. Aripiprazole induced silent extrapyramidal syndrome. 第20回日本臨床精神神経薬理学会・第40回日本神経精神薬理学会合同年会. 仙台, 9月.
- 14) 原田大輔, 山寺 亘, 佐藤 幹, 青木 亮, 岩下正幸, 大淵敬太, 小曾根基裕, 伊藤 洋, 中山和彦. 精神生理性不眠症外来患者に対する集団認知行動療法の臨床効果. 日本睡眠学会第35回定期学術集会. 名古屋, 7月.
- 15) 室田尚哉¹⁾, 宮田久嗣, 澤 幸祐¹⁾(¹⁾専修大). ラットがレバーを押し続ける行動にニコチンがおよぼす影響. 日本動物心理学会第70回大会. 東京, 8月.
- 16) 川上正憲, 谷井一夫, 矢野勝治, 樋之口潤一郎, 館野 歩, 塩路理恵子, 今村祐子, 赤川直子, 久保田幹子, 中村 敬, 中山和彦. (一般演題: 効果・量的研究 I) B-8. 強迫性障害に関するサブタイプの検討(第1報)-怒り(攻撃性)を指標にして-. 第28回日本森田療法学会. 札幌, 11月. [日森田療法誌 2011; 22(1): 71-2]

IV. 著 書

- 1) 中山和彦編著. チャート医師国家試験対策6: 精神科. 改訂第4版. 東京: 医学評論社, 2010.
- 2) 中山和彦. 第Ⅲ部: 治療論 第1章: うつ病の身体療法 1. 薬物療法総論. 大野裕編. うつ病治療ハンドブック: 診療のコツ. 東京: 金剛出版, 2011. p.178-91.
- 3) 中村 敬, 北西憲二, 丸山 晋, 石山一舟, 伊藤克人, 立松一徳, 黒木俊秀, 久保田幹子, 橋本和幸, 市川光洋. 日本森田療法学会外来森田療法の標準化に関する委員会著, 施旺紅訳. 問診森田療法標準化操作指南. 西安: 第四軍医大学印刷所, 2010.
- 4) 宮田久嗣. VI章: 薬物依存の基礎と臨床 ニコチン依存 ニコチン依存の基礎. 福居顯二(京都府立医科大学)編. 脳とこころのプライマリケア8: 依存. 東京: シナジー, 2011. p.353-66.

5) 仙波純一 (さいたま市立病院), 松浦雅人 (東京医科歯科大学), 中山和彦, 宮田久嗣監訳. 精神薬理学エッセンシャルズ: 神経科学的基礎と応用. 第3版. 東京: メディカルサイエンス・インターナショナル, 2010.

V. その他

- 1) 中山和彦. 不安障害. げんき 2010; 秋: 9.
- 2) 中山和彦. 「生活の質」を高めるために その54: 弱っているひとに対する心づかい. ともしび 2010; 9: 14-5.
- 3) 中村 敬. 森田療法と認知療法. 精神療法 2011; 37(1): 80-1.

小児科学講座

教授: 井田 博幸	先天代謝異常
教授: 白井 信男	小児腎臓病学
教授: 星 順隆 (輸血部に出向)	小児血液腫瘍学, 輸血学
教授: 大橋 十也 (DNA医学研究所に出向)	先天代謝異常
准教授: 宮田 市郎	小児内分泌学
准教授: 勝沼 俊雄	小児アレルギー学
准教授: 和田 靖之	小児感染免疫学
准教授: 加藤 陽子 (輸血部に出向)	小児血液腫瘍学
准教授: 浦島 充佳 (臨床研究開発室に出向)	臨床疫学
准教授: 斉藤 和恵	小児臨床心理学
講師: 藤原 優子	小児循環器病学
講師: 斎藤 義弘	小児感染免疫学
講師: 田知本 寛	小児アレルギー学
講師: 小林 博司 (DNA医学研究所に出向)	先天代謝異常
講師: 秋山 政晴	小児血液腫瘍学
講師: 布山 裕一	小児循環器病学, 新生児学
講師: 小林 正久	先天代謝異常, 新生児学
講師: 浦島 崇	小児循環器病学

教育・研究概要

I. 代謝研究班

代謝研究班における研究対象は (1) 先天代謝異常症 (2) 小児内分泌疾患 (3) 奇形症候群である。(1) に関しては①ライソゾーム病 (LD) の骨髓移植で最低限必要なドナー細胞の割合②LD においてのオートファジー亢進は化学シャペロンで抑制出来る③レンチウイルスが LD の遺伝子治療のベクターとして有用である④抗 CD3 抗体による LD 酵素補充療法における免疫寛容導入には制御性 T 細胞が重要である, 以上を明らかにしたことが主な進捗である。(2) に関しては左心不全ラットを作成し, 脳内での Urocortin 2, 3, Nesfatin 1 およびその受容体の発現動態を明らかにするとともに, 左心不全ラットに hANP の脳室内投与を行い, その前後での Urocortin 2, 3 の発現量の変化を解析した。臨床的研究では成長ホルモン治療中 SGA 性低身長症の経時的な発達の評価および脂質代謝やインスリン抵抗性におけるパラメーターの変動について検討を行った。(3) に関しては様々な遺伝性疾患に対して CGH や MLPA 法などで遺伝子解析を行った。

II. 神経研究班

神経研究班の研究概要は以下の通りである。

1. 16歳未満発症の急性脳症後遺症 103例の予後を①代謝異常に起因する1例, ②サイトカインストームに起因する24例, ③痙攣重積型68例, ④難治頻回部分発作型5例, ⑤意識障害主体5例に分類し検討した。後遺症は知的障害89.3%, 高次脳機能障害77.7%, てんかん68.9%, 運動障害27.2%の順に多く, 重症度は①②③④⑤群の順に軽度になっていた。高次脳機能障害で注意障害, 視覚認知障害がみられた。

2. 新生児動脈性脳梗塞21例の臨床的特徴を検討した。18例が正期産で, 日齢2以内の発症が多く, 症状は痙攣が52.4%, 呼吸障害が33.3%だった。梗塞は左半球, 中大脳動脈領域が多かった。後遺症は, 運動障害8例, 知的障害5例, てんかんが3例であった。

III. 血液腫瘍研究班

進行期網膜芽細胞腫に対する眼球温存治療を国立がん研究センター中央病院眼腫瘍科と共同で行っている。眼球温存率を改善させるための基礎研究として, ヒストン脱アセチル化酵素阻害効果をもつバルプロ酸(VPA), デブシペプチド(FK228)が網膜芽細胞腫細胞株(Y79, WERI-Rb1)において放射線増強効果を持つことを明らかにした。その機序として, VPAとFK228は放射線によるDNA傷害をより強く引き起こすこと, この時p53はリン酸化(Ser46)とアセチル化(Lys382)を同時に受けることにより安定化し, p53の発現が増加することにより放射線増強効果が起きている可能性が考えられた。また, 小児腫瘍・血液疾患の患者に対して, 包括医療としての緩和医療を提供すべく, その課題に取り組んでいる。医学部5年生の臨床実習で小児緩和医療のクルズスを行い, その有用性と課題について発表した。

IV. 感染免疫研究班

感染免疫研究班では, PCR法を用いた病原微生物の同定ならびに遺伝子解析, 原発性免疫不全症の遺伝子診断ならびに遺伝子治療, 免疫・生体防御反応の解析を主な研究テーマとしている。

1. PCR法を用いた病原微生物の同定ならびに遺伝子解析

multiplex-PCR法を用いた小児炎症性疾患における原因細菌遺伝子の検出を行っており, 従来の培養同定法に代る検査法として期待されている。また

real-time PCRを用いてヘルペス属のウイルス定量を行い, 病態に適した治療法の選択に役立っている。その他, 呼吸器ウイルス感染症の分子疫学解析も行っている。

2. 原発性免疫不全症の遺伝子診断と遺伝子治療
慢性肉芽腫症に対する*ex vivo*遺伝子治療の準備を進めている。

3. 免疫・生体防御反応の解析

小児リウマチ性疾患の疾患活動性や予後の評価, 難治例に対する生物学的製剤による治療効果や安全性について臨床研究を行っている。

V. 腎臓研究班

腎臓研究班では小児特発性ネフローゼ症候群の臨床的検討, 先天性後部尿道弁の予後規定因子, 乳児尿路感染症の管理法など臨床に役立つテーマをもち研究を進めている。その他レアなケースの症例報告を全国レベルの学会で発表している。若い班員が多く, 研究期間も短くまだ大きな成果をあげていないものも多い。しかし小児特発性ネフローゼ症候群の臨床的検討, 先天性後部尿道弁の予後規定因子については学会誌に採用され, 研究の成果は徐々に実を結び始めている。

VI. 循環器研究班

小児循環器研究班では臨床, 基礎研究の双方より小児循環器の病態解析を行い日本小児科学会, 日本小児循環器学会を中心に研究報告を行っている。基礎研究では科研費を獲得し右心不全モデルラットを使用した右心不全の病態解析からtelmisartanが不全右心において抗線維化作用から心機能を維持することを明らかにし, さらにアポトーシスと右心不全の関連性についての検討を行っている。また国内に先駆けてCopy number variantと先天性心疾患の関連性を網羅的に検討している。臨床研究では先天性代謝疾患に合併する心病変の酵素補充療法による治療効果を検討しFabry病では早期の治療開始によって大動脈弁輪拡大, 心筋肥大の抑制効果が得られる可能性を明らかにした。ムコ多糖症II型では心筋肥大の進行を防ぐために酵素補充の早期開始が重要であることが明らかになった。近年, 小児の心不全の原因疾患として注目を浴びている左室緻密化障害において発症者の遺伝子検索によりTPM1が新たな左室緻密化障害の原因遺伝子になりうることを明らかにした。また胎児診断の普及によって多くの先天性心疾患が診断されるようになり, それに伴う家族へのフォロー体制の構築が重要な研究課題と

なっている。

「点検・評価」

当講座の大きな特色は小児科学のほぼ全ての領域を網羅する専門研究班を兼ね備えている点であり、各研究班は通常の診療業務をこなすだけでなく、日々臨床研究や基礎研究も押し進めている。本年度の評価としては、昨年度よりも原著論文が英文、和文ともに増加傾向にあり、業績面で着実に成果が上がっていると考えられる。

そこで各研究班の点検・評価に目を向けてみたい。まず代謝研究班は先天代謝異常・内分泌・先天奇形といった多彩なサブグループから構成されており、それぞれの分野で独創的な研究が進行中である。若手班員も徐々に増えてきており、各グループの特性を生かした教育体制も整いつつある。英文での原著論文もコンスタントに発表している。神経研究班は急性脳症後遺症の予後や新生児動脈性脳梗塞の臨床的特徴をテーマとした臨床的な研究を行っている。本年度も例年通りに英文で複数の原著論文を発表しており、その継続性は高い評価に値する。血液腫瘍研究班は高いモチベーションを維持しつつ、日々の臨床に励みながら研究にも真摯に取り組んでいる。大学では若い医師に対する専門教育もしっかり行われている。日常臨床が忙しいにもかかわらず、昨年度より原著論文が増えている点は高く評価される。感染免疫研究班では先端研究として先天性免疫不全に対する遺伝子治療の研究が行われ、英語論文も出ており、高い activity が維持されている。また、PCR法を用いた病原微生物の同定や小児リウマチ性疾患の活動性や予後の評価といった小児科臨床に即した意義深い研究も行われている。腎臓研究班は主に若い班員で構成されているが、学会発表を精力的に行っている。和文での論文発表もみられ、少しずつ研究成果が実を結び始めており、今後の躍進が期待される。最後に循環器研究班は臨床的貢献度が高く、若手医師に対する専門教育も充実している。研究面において右心不全ラットを用いた基礎研究が進行中であり、今年は国際学会での発表も行われた。以前は学会発表の論文化が当研究班の課題であったが、最近では和文による原著論文の発表が少しずつ出て来ており、これからの進展が大いに注目される。

総括すると、本年度は講座活性化に向けて若い医局員に対する教育・研究体制が整備され、それに伴い成果も徐々に現れてきていると言えよう。今後はより Impact Factor の高い英文雑誌への accept を目標に講座全体で step-up していくことが必要であ

る。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Kobayashi H, Shimada Y, Ikegami M, Kawai T, Sakurai K, Urashima T, Ijima M, Fujiwara M, Kaneshiro E, Ohashi T, Etoh Y, Ishigaki K, Osawa M, Kyosen SO, Ida H. Prognostic factors for the late onset Pompe disease with enzyme replacement therapy: from our experience of 4 cases including an autopsy case. *Mol Genet Metab* 2010; 100(1): 14-9.
- 2) Tajima A, Ohashi T, Hamano S, Higurashi N, Ida H. Gaucher disease patient with myoclonus epilepsy and a novel mutation. *Pediatr Neurol* 2010; 42(1): 65-8.
- 3) Kyosen SO, Iizuka S, Kobayashi H, Kimura T, Fukuda T, Shen JS, Shimada Y, Ida H, Eto Y, Ohashi T. Neonatal gene transfer using lentiviral vector for murine Pompe disease: long term expression and glyco-gen reduction. *Gene Ther* 2010; 17(4): 521-30.
- 4) Hamano S, Higurashi N, Koichihara R, Oritsu T, Kikuchi K, Yoshinari S, Tanaka M, Minamitani M. Interictal cerebral blood flow abnormality in cryptogenic West syndrome. *Epilepsia* 2010; 51(7): 1259-65.
- 5) Kikuchi K, Hamano S, Goto F, Takahashi A, Ida H. Epileptic focus in a case of subcortical band heterotopia: SISCOM and ictal EEG findings. *Epilepsy Seizure* 2010; 38(1): 192-8.
- 6) Higurashi N, Hamano S, Yoshinari S, Tanaka M, Ida H. Nonthalamic generalization of Ictal spikes in atypical absence seizures. *Pediatr Neurol* 2010; 43(2): 131-4.
- 7) Yamaoka M, Akiyama M, Yuza Y, Yokoi K, Yokokawa Y, Matsushima S, Fujigasaki J, Chiba S, Kohno M, Ida H. Disseminated *Absidia corymbifera* infection in a 14-year-old girl with Burkitt lymphoma (Stage IV). *日小児血液会誌* 2010; 24(1): 43-6.
- 8) Kawano T, Akiyama M, Agawa-Ohta M, Mikami-Terao Y, Iwase S, Yanagisawa T, Ida H, Agata N, Yamada H. Histone deacetylase inhibitors valproic acid and depsipeptide sensitize retinoblastoma cells to radiotherapy by increasing H2AX phosphorylation and p53 acetylation-phosphorylation. *Int J Oncol* 2010; 37(4): 787-95.
- 9) Goto-Sugai K, Tsukagoshi H, Mizuta K, Matsuda S, Noda M, Sugai T, Saito Y, Okabe N, Tashiro M, Kozawa K, Tanaka R, Morita Y, Nishina A, Kimura H. Genotyping and phylogenetic analysis of the major genes in respiratory syncytial virus isolated from in-

- fants with bronchiolitis. *Jpn J Infect Dis* 2010; 63(6): 393-400.
- 10) Kawai T, Kusakabe H, Seki A, Kobayashi S, Onodera M. Osteomyelitis due to Trimethoprim/Sulfamethoxazole-resistant *Edwardsiella tarda* infection in a patient with X-linked chronic granulomatous disease. *Infection* 2011; 39(2): 171-3.
- 11) 平野大志, 藤永周一郎, 遠藤 周, 西崎直人, 金井宏明, 大友義之, 小林堅一郎, 多田 実, 白井信男, 井田博幸. 先天性後部尿道弁の46例 長期腎機能予後規定因子の検討. *日小児腎臓病会誌* 2010; 23(2): 128-32.
- 12) 平野大志, 藤永周一郎, 西崎直人, 金井宏明, 中井秀郎, 白井信男, 井田博幸. 先天性後部尿道弁が原因と考えられた腎破裂および尿性腹水の1例. *日小児腎臓病会誌* 2010; 23(2): 196-201.
- 13) 平野大志, 西崎直人, 金井宏明, 原 聡, 大友義之, 海野大輔, 藤永周一郎. 国際法に従い初期治療を行った小児特発性ネフローゼ症候群の臨床的検討. *日腎会誌* 2010; 52(8): 1029-36.
- 14) 小川 潔, 飯島正紀, 伊藤怜司, 河内貞貴, 菅本健司, 菱谷 隆, 星野健司. 小児期心疾患に対する抗血小板薬 ticlopidine の有用性と安全性についての検討. *日小児循環器会誌* 2010; 26(5): 400-6.
- 15) 伊藤怜司, 飯島正紀, 菅本健司, 菱谷 隆, 星野健司, 小川 潔, 清水健司, 大橋博文. 複雑心奇形を合併した Peter's-Plus 症候群の2例. *日小児会誌* 2010; 114(10): 1572-6.
- 16) 松井猛彦, 岩田 力, 勝沼俊雄, 南部光彦, 岡田賢司, 近藤直実, 小児喘息・アレルギー患者の新型インフルエンザ対応ワーキンググループ(WG). 新型インフルエンザ入院例に関する緊急第二次調査報告 基礎疾患のない症例との比較 呼吸器症状を呈した症例を中心に. *日小児アレルギー会誌* 2010; 24(1): 155-66.
- 17) Sato S, Tachimoto H, Shukuya A, Kurosaka N, Yanagida N, Utsunomiya T, Iguchi M, Komata T, Imai T, Tomikawa M, Ebisawa M. Basophil activation marker CD203c is useful in the diagnosis of hen's egg and cow's milk allergies in children. *Int Arch Allergy Immunol* 2010; 152 (Suppl. 1): 54-61.
- 18) Ito Y, Adachi Y, Itazawa T, Okabe Y, Adachi YS, Katsunuma T, Miyawaki T. Comparison of exhalation time methods (6 sec vs. 10 sec) of a hand-held exhaled nitric oxide analyzer. *Pediatr Pulmonol* 2010; 45(10): 1005-8.
- 19) 横川裕一, 秋山政晴, 横井健太郎, 湯坐有希, 大橋伸介, 桑島成央, 芦塚修一, 吉澤稔治, 井田博幸. 生検による診断が困難であった嚢胞成分の乏しい solid pseudopapillary tumor の1例. *小児がん* 2010; 47(2): 302-6.
- 20) 菊池健二郎, 浜野晋一郎, 小一原玲子, 折津友隆, 田中 学, 南谷幹之, 井田博幸. 小児けいれん重積およびけいれん頻発における静注用 phenobarbital の有効性と安全性. *脳と発達* 2010; 42(4): 304-6.

II. 総 説

- 1) 井田博幸. 【小児神経・精神疾患臨床のトランジション より良いキャリアオーバーを目指して】代謝遺伝性疾患のキャリアオーバー. *日臨* 2010; 68(1): 19-26.
- 2) 大橋十也. 【臨床遺伝学の進歩と日常診療】遺伝性疾患の新しい治療と今後期待される治療研究 ラインゾーム蓄積症と酵素補充療法. *日医師会誌* 2010; 139(3): 621-4.
- 3) 栗原まな. 【小児神経・精神疾患臨床のトランジション より良いキャリアオーバーを目指して】小児期から成人期への臨床経過とその経年的なマネージメント神経疾患 外傷後高次脳機能障害. *日臨* 2010; 68(1): 63-8.
- 4) 栗原まな. 【急性脳炎・脳症】急性脳症の予後. *日臨* 2011; 69(3): 541-4.
- 5) 栗原まな. 小児救急医療と小児リハビリテーション医療の連携. *小児科*. 2010; 51(12): 1711-7.
- 6) 加藤陽子. 【小児の治療指針】血液・腫瘍 緩和医療. *小児診療* 2010; 73(増刊): 485-6.
- 7) 加藤陽子. 【鉄代謝の臨床 鉄欠乏と鉄過剰 診断と治療の進歩】鉄欠乏 小児と思春期の鉄欠乏性貧血. *日内会誌* 2010; 99(6): 1201-6.
- 8) 和田靖之, 久保政勝. 【これだけは知っておきたい検査のポイント】免疫学的検査 感染関連検査〈ウイルス関連検査〉風疹ウイルス, 麻疹ウイルス. *Medicina* 2010; 47(11): 387-99.
- 9) 河合利尚. 間質性肺炎と縦隔気腫を合併した若年性皮膚筋炎. *小児リウマチ* 2010; 2(1): 42-6.
- 10) 小川 潔. 【心筋・心膜疾患の up to date】急性心筋炎退院後の生活運動管理. *小児内科* 2010; 42(5): 789-91.
- 11) 菱谷 隆, 小川 潔. 地域の産科と小児医療センターとの間に胎児超音波遠隔診断システムを構築して医療の向上をめざす. *医事新報* 2010; 4513: 90-2.
- 12) 勝沼俊雄, 海野浩寿, 飯倉克己人. 【これだけは知っておきたい気道疾患の最新診断検査法】喀痰・血液検査 呼気凝集法. *小児診療* 2010; 73(10): 1759-62.
- 13) 海老澤元宏. 食物アレルギー経口負荷試験ガイドライン 2009 解説 (第IV章) 食物経口負荷試験の方法 (1~5). *日小児アレルギー会誌* 2010; 24(3): 349-58.

- 14) 勝沼俊雄：【新しい喘息予防・管理ガイドライン】長期管理における段階的治療 小児. Medico 2010；41(9)：284-7.

III. 学会発表

- 1) Yokoi T, Kobayashi H, Eto Y, Ohashi T, Ida H. Chimerism of bone marrow reduces the glycolipid storage in Fabry disease mice. Annual Symposium of the Society for Study of Inborn Error of Metabolism. Istanbul, Sept.
- 2) Miyata I, Ono E, Matoba K, Motoki T, Ida H, Tojo K, Ito J, Yamada S. Diagnostic usefulness of 3.0 tesla brain MRI in Cushing's disease. The 14th International Congress of Endocrinology (ICE 2010). Kyoto, Mar.
- 3) 栗原まな, 小萩沢利孝, 飯野千恵子, 高橋佳代子, 矢嶋 幹, 井田博幸. 急性脳症の長期予後. 第52回日本小児神経学会総会. 福岡, 5月.
- 4) 栗原まな, 小萩沢利孝, 飯野千恵子, 吉橋 学, 安西里恵, 井田博幸. 急性脳症罹患後に発症したてんかんの予後. 第44回日本てんかん学会. 岡山, 10月.
- 5) 松浦隆樹, 南谷幹之, 中島絵梨花, 菅谷ことこ, 菊池健二郎, 田中 学, 井田博幸, 浜野晋一郎. Valproate 投与中にFanconi 症候群を発症した3例. 第44回日本てんかん学会. 東京, 10月.
- 6) Kato Y, Tamaki H, Itoh F, Akiyama M, Ida H. A study investigating the need and impact of pediatric palliative care education on medical students in Japan. 18th International Congress on Palliative Care. Montreal, Oct.
- 7) Akiyama M, Kawano T, Mikami-Terao Y, Yanagisawa T, Ida H, Yamada H. Histone deacetylase inhibitors valproic acid and depsipeptide sensitize retinoblastoma cells to radiotherapy by increasing H2AX phosphorylation and p53 acetylation-phosphorylation. 42nd Congress of the International Society of Pediatric Oncology. Boston, Oct.
- 8) 横井健太郎, 山岡正慶, 横川裕一, 秋山政晴, 井田博幸, 芦塚修一, 湯坐有希. 当院で診断治療に苦慮した乳児神経芽細胞腫の2例. 第26回日本小児がん学会学術集会. 大阪, 12月.
- 9) 和田靖之, 南波広行, 久保政勝, 井田博幸. 小児期発症SLEにおける末梢リンパ球の免疫抑制剤感受性を用いた治療薬選択の試み. 第113回日本小児科学会学術集会. 盛岡, 4月.
- 10) 河合利尚, 土屋朋子, 田村英一郎, 布井博幸, 金ヶ嵩史朗, 小野寺雅史. TAXIScan-FLを用いた慢性肉芽腫症好中球機能解析. 第18回食細胞機能異常症研究会. 東京, 12月.

- 11) 村山静子, 田村英一郎, 河合利尚, 小野寺雅史. 慢性肉芽腫症における非感染性腸炎の合併. 第18回食細胞機能異常症研究会. 東京, 12月.
- 12) 伊藤 亮, 白井信男, 金網友木子, 宿谷明紀. 間質に著明なKP1染色陽性の泡沫細胞の浸潤を認めたIgA腎症の13歳女児例. 第45回日本小児腎臓病学会学術集会. 大阪, 7月.
- 13) 平野大志, 藤永周一郎, 遠藤 周, 西崎直人, 金井宏明, 大友義之, 小林堅一郎, 多田 実, 白井信男, 井田博幸. 先天性後部尿道弁の腎後遺症を防ぐためにできること：当センターにおける22年間の変遷. 第45回日本小児腎臓病学会学術集会. 大阪, 7月.
- 14) 山田哲史, 宿谷明紀, 伊藤 亮, 白井信男, 井田博幸. 生後24カ月未満有熱性尿路感染症において早期の逆行性膀胱造影は必要か？ 第45回日本小児腎臓病学会. 大阪, 7月.
- 15) Urashima T, Ogawa K, Kawachi S, Fujiwara M, Ida H, Eto Y. Nitric oxide-related compound in diseases with irregular pulmonary blood flow. The 3rd Congress of Asia-Pacific Pediatric Cardiac Society. Urayasu, July.
- 16) 藤原優子, 浦島 崇, 齋藤亮太, 河内貞貴, 森 琢磨, 安藤達也, 大橋十也, 衛藤義勝, 中澤 誠. Fabry 病の酵素補充療法の心臓に対する中期遠隔期効果. 第46回日本小児循環器学会総会・学術集会. 浦安, 7月.
- 17) Ebisawa M, Sugizaki C. Prevalence of allergic diseases during first 7 years of life in Japan. The 2010 Annual Meeting of the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology (AAAAI). New Orleans, Feb

IV. 著 書

- 1) 斎藤博久. 15. アレルギー性疾患 3. アトピー性皮膚炎. 総合小児科診療のための小児科学レビュー2010：最新主要文献と解説. 東京：総合医学社, 2010 p.204-8.
- 2) 宮田市郎. 第I章：乳幼児の発育と発達 C. 身体発育の正常と異常. 前川喜平, 落合幸勝編. 乳幼児健診における境界児：どう診てどう対応するか. 東京：診断と治療社, 2010. p.16-24.
- 3) 藤原優子. 第2部：電子コンテンツ(一般運用系) 5. 具体的な疾患ごとのパス 5.4 小児科領域：小児肺炎気管支炎. 水流聡子, 棟近雅彦, 飯塚悦功監修. 医療の質安全保証に向けた臨床知識の構造化(1)：患者状態適応型パス [電子カルテおよび病院情報システム搭載版電子コンテンツ 2009年版]. 東京：日本規格協会, 2010. p.149-62.
- 4) 平野大志, 藤永周一郎. 3章：急性腎炎・慢性腎炎

急性糸球体腎炎, 伊藤秀一(国立成育医療研究センター)
専門編集, 小児科臨床ピクシス 22: 小児のネフローゼと腎炎, 東京: 中山書店, p.78-81.

皮膚科学講座

- | | |
|------------|--|
| 教授: 中川 秀己 | アトピー性皮膚炎, 乾癬, 色素異常症 |
| 教授: 上出 良一 | 光線過敏症, アトピー性皮膚炎, 皮膚悪性腫瘍 |
| 教授: 本田まりこ | 皮膚ウイルス感染症 (ヘルペスウイルス感染症, ヒト乳頭腫ウイルス), 性感染症 |
| 助教授: 石地 尚興 | 皮膚リンパ腫, ヒト乳頭腫ウイルス感染症, 皮膚アレルギー学 |
| 講師: 太田 有史 | 神経線維腫症 |
| 講師: 竹内 常道 | 光皮膚科学 |
| 講師: 川瀬 正昭 | ヒト乳頭腫ウイルス感染症 |
| 講師: 佐伯 秀久 | アトピー性皮膚炎, 乾癬 |
| 講師: 松尾 光馬 | ヘルペスウイルス感染症 |

教育・研究概要

I. 乾 癬

乾癬治療の選択肢が増えてきている。ステロイド外用剤と活性型ビタミン D₃ 製剤を用いた外用療法は治療の基本となる。内服療法としてシクロスポリン MEPC, エトレチネートがあり, さらにスキンケア外来では全身照射型の Narrow-band UVB, 308nm excimer lamp を設置し, 現在, 積極的に光線療法を行っている。また, 2010 年 1 月から生物学的製剤である完全ヒト型化およびキメラ型の TNF- α 抗体のアダリムマブ, インフリキシマブが認可され, 難治性乾癬患者への使用が開始された。当院では現在, アダリムマブは 50 例以上, インフリキシマブは 30 例以上の患者に使用されている。

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。そのために我々が作成した乾癬特異的 QOL の評価尺度である 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, 乾癬患者に多いとされるメタボリック症候群に対しても精査を行い, 高血圧, 高脂血症の治療も合わせて行っている。また, 効果の高いと考えられる生物学的製剤である抗 IL-17 抗体や抗 IL-23p19 抗体の臨床試験を実施している。

乾癬患者を対象として年に 2 回, 東京地区乾癬学習懇談会を医学部 1 号館講堂で開催している。

II. アトピー性皮膚炎

アトピー性皮膚炎については近年フィラグリン遺伝子の多型が明らかになって以来、バリア機能異常が注目を集めている。そこで、当科ではバリア機能異常に対する対応として保湿剤の外用法、バリアを破壊しない入浴法などを個別指導するスキンケアレッスンをやっている。また、バリア機能異常に起因する種々のアレルゲンの感作については、血液検査を中心にアレルゲンの同定を行っている。更にTh2に偏りがちなアレルギー炎症の状態を評価するためにTARCやIL-31などのケモカイン、サイトカインの測定を行い、病勢の把握につとめている。治療についてはEBMに則った外用・内服療法を中心とした標準的治療を行っている。重症患者には近年保険適用になったシクロスポリンMEPC内服療法や、入院による光線療法なども行っている。精神的ストレスなどの心理社会的側面が強い場合は個別に対応し、漢方療法を希望する患者には、漢方療法に精通した医師が対応している。痒みはアトピー性皮膚炎の重要な問題点のひとつであるが、中枢性の痒みを抑制するオピオイドκ受容体作動薬の臨床試験を予定している。

III. 皮膚悪性腫瘍

当科では皮膚悪性腫瘍、軟部悪性腫瘍全般を扱っている。内訳は悪性黒色腫、有棘細胞癌、乳房外パジェット病、基底細胞癌、皮膚悪性リンパ腫、隆起性皮膚線維肉腫、悪性末梢神経鞘腫瘍など多彩にわたっており、国内でも屈指の症例数がある。治療方針は皮膚悪性腫瘍ガイドライン、皮膚悪性腫瘍取り扱い規約に基づき、患者や家族に詳細なインフォームドコンセントを用いた説明を行ったのちに治療計画を立てている。皮膚悪性腫瘍の中には生命予後にかかわる疾患も含まれているため、通常の皮膚疾患よりじっくり時間をかけて患者や家族が納得するまで十分に説明するよう心がけているおり、患者と家族の当科での治療満足度は非常に高いものと自負している。

色素性病変の良性・悪性の鑑別にはダーモスコピーが有用で、色素性病変症例では全例でダーモスコピー検査を実施している。また、悪性黒色腫を中心にRI・色素法併用によるセンチネルリンパ節生検も積極的に行っており、ほぼ100%の同定率である。これにより不必要な拡大手術を省けるだけでなく、正しいリンパ流の把握につながり、肘や膝窩などinterval nodeの発見につながり、微小転移の早期発見にもつながっている。皮膚悪性腫瘍はリンパ

腫を除き手術治療が原則であるため、積極的に手術治療を行っている。進行期症例に対しては化学療法・放射線療法などは患者と家族に十分な説明を行い、インフォームドコンセントを取得したうえで施行している。また病状進行や転移などの告知に伴う、がん患者の精神的なケアについても十分に配慮し、そしてがん性疼痛に対しても積極的に鎮痛薬（麻薬を含めて）を使用し、疼痛をほぼ感じることなく日常生活が過ごせるよう緩和ケアに努めている。

当科は皮膚悪性腫瘍学会、皮膚外科学会の悪性黒色腫グループメンバーになっており、学会へ当科で経験した全症例を登録している。またインターフェロン・メラノーマ・カンファレンスにおいてStage I～III悪性黒色腫症例におけるフェロン維持療法の共同研究も現在行っている。

IV. 神経線維腫症

神経線維腫症外来は本邦で最も患者が多い外来であり、全国より患者が紹介されるため診断のみでなく長期の観察に加え、患者のQOL向上を目指して積極的に皮膚腫瘍の切除を外来、入院で行っている。レックリングハウゼン氏病に合併した悪性末梢神経鞘腫瘍(MPNST)はlifetime riskが10%に達すると言われ極めて予後不良であるが、そのepigeneticな異常に関する知見は限られている。MPNSTのがん精巢遺伝子と腫瘍抑制遺伝子のメチル化状態を明らかにする目的でヒトMPNST6細胞株(HS-PSS, sNF02.2, HS-sch-2, NMS-2, YST-1)においてがん精巢抗原遺伝子(MAGEA1, MAGEA2, MAGEA3, MAGEB2, SSX4)および腫瘍抑制遺伝子(BRCA1, MLH1, p14(ARF), p27(KIP1))の5'領域CpGアイランドのメチル化状態をmethylation-specific PCR, それらの遺伝子発現をreal-time reverse transcription-PCRで解析した。その結果MAGEA1, MAGEA2, MAGEA3, MAGEB2, SSX4の異常脱メチル化による異常発現とp16(INK4a)の異常メチル化による不活化がみられた。MPNSTの発生にメチル化異常や脱メチル化異常が関与している可能性がある。

V. ヘルペスウイルス感染症

1. 帯状疱疹・PHN・ヘルペス外来

単純ヘルペスに関しては、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。性器ヘルペスはバーチエット病、その他の潰瘍、水疱を形成する病変との鑑別を要し我々の外来では単純性ヘルペスウイルスI型およびII型、

水痘-帯状疱疹ウイルス特異的抗原に対する蛍光抗体法で、その部位でのウイルスの存在を確認、迅速診断を行っている。難治性口唇ヘルペスの患者においても同様の方法を用いて、接触性皮膚炎、固定薬疹などとの鑑別を行っている。さらに、再発型性器ヘルペス患者や性器ヘルペス初感染の患者では同法や単純性ヘルペス I 型および II 型糖タンパク G に対する抗体価を ELISA 法で測定することでウイルスの型判定を行い、その後の再発頻度などの説明に役立てている。この様に他の施設では施行が困難な迅速検査や臨床診断を行い、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。他にも patient initiated therapy (患者が開始する治療) や、episodic therapy (発症時治療) など、患者のニーズにあわせた治療を行い、QOL を高めることを目標としている。

帯状疱疹に関しては、疼痛、皮疹を含めた初期治療や帯状疱疹後神経痛 (post herpetic neuralgia: PHN) の患者を中心に治療を行っている。初期の疼痛についてもステロイド、三環系抗うつ薬、医療用麻薬、抗痲痺薬などを積極的に用い疼痛を図り、PHN への移行を抑える様にしている。PHN 患者においては外来通院での薬物療法での疼痛コントロールを主にしている。本年度には抗痲痺薬であるプレガバリンが PHN に対して保険適応となったため、従来の同系統の薬剤と比べた効果、副作用についても検討している。また、長期にわたる患者では、必要に応じて MRI など画像検査を行い脊椎、脊髄の変性、腫瘍性疾患を鑑別し、適切な治療を行っている。疼痛の評価に関しては従来用いられてきた VAS (visual analogue scale) のみでなく、痛みと伴わずに患者の痛みの強さを測定する方法として、知覚・痛覚定量分析装置 (Pain Vision PS-2100TM) を用い、客観的な評価を行い、薬剤変更、投与の目安とすることを試みている。

VI. ヒト乳頭腫ウイルス感染症

疣贅専門外来にて、ヒト乳頭腫ウイルス感染症の治療を行った。主なものは尋常性疣贅であり、一般的な液体窒素凍結療法に加え、難治例 (紹介が多い) では活性型ビタミン D₃ 軟膏と 50% サリチル酸絆創膏の連携療法、SADBE による接触免疫療法とグルタルアルデヒド塗布療法も施行し、治療効果を挙げる事ができた。この 3 種に対しても難治なものに関して皮膚レーザー外来と連携し色素レーザーを施行し効果を挙げる事ができた。尖圭コンジロー

マに対しては、ヒト乳頭腫ウイルスの DNA を PCR で調べるとともに、治療は液体窒素凍結療法、ポドフィリン塗布、5% イミキモドクリーム、重症例には CO₂ レーザー照射を行った。

VII. パッチテスト

本年度も各種の薬疹、接触皮膚炎、口腔粘膜の扁平苔癬などの原因薬剤、物質のパッチテストを施行している。

VIII. レーザー治療

Q スイッチルビーレーザーによる治療では、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。扁平母斑に対しては、再発する例や色調が改善されない例が多く、治療成績は良くなかった。パルス色素レーザーによる治療では、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。また、疣贅外来と連携して、難治の尋常性疣贅に対して色素レーザーを照射し、効果がみられたものもあった。ウルトラパルス炭酸ガスレーザーは短時間に表在性隆起性病変を均一な深さで蒸散でき、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。また、分節型尋常性白斑に対して、水疱蓋移植をウルトラパルス炭酸ガスレーザーによる表皮剥離部に行い、良好な結果を得ている。

IX. スキンケア外来

外用、内服だけでは難治な乾癬、白斑、アトピー性皮膚炎、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。本治療に対する需要が高いため今年度も土曜を除く毎日、外来枠を設け治療を行なっている。近年マスメディアでスキンケアの必要性を特集した記事も多く見られるが、それに伴って誤ったスキンケアを行う事による新たな疾患の発生、既存の疾患の悪化を起こすことある。「スキンケアレッスン」、「アクネケア」、「セラピーメーカーキャップ」は、このような問題点を見だし改善することによって治療の助けになっているとともにスキンケアの普及にも貢献している。

「点検・評価」

乾癬外来では各治療法の Risk/Benefit Ratio を考慮し、患者の QOL を高める治療計画確立、治療アドヒアランスの向上を目指している。また、全身照射型の Narrow-band UVB, 308nm excimer lamp

を積極的に稼働させている。乾癬患者を対象に学習懇談会を年2回開催したが、好評であり、今後も患者友の会と共同で継続して行う予定である。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・基礎研究ではびまん性神経線維腫から発症すると考えられる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。

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

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

パッチテスト専門外来では食物によるアナフィラキシーの原因追及、接触皮膚炎、薬疹などの原因物質の同定を行っている。

アトピー性皮膚炎の臨床面ではEBMに基づく治療のみならず、患者のQOLの障害の程度を考慮した日常診療を行っている。中でもスキンケアの重要性を患者に自覚してもらうため、スキンケア外来でのスキンケアレッスンの普及に努めている。心身医学的配慮が必要な患者にはメンタルケア外来を設けて対応している。本学独自の患者の会を中心に息の長い活動も行っている。基礎研究では神経ペプチド、サイトカイン（IL-31など）に焦点を絞った研究を進めている。

皮膚悪性腫瘍は、手術症例も相変わらず多く、悪性黒色腫、乳房外Paget病について国内でも屈指の経験例を有する。センチネルリンパ節生検も積極的に行っている。悪性黒色腫のフェロン維持療法の研究組織は当科が中心となって行っている。

レーザー治療外来では、数種類のレーザー機器を用いて多数の症例を治療している。蓄積されたデータをもとに適切な時期に適切な機器で治療を行えるようになっている。また難治性の血管腫に対しては最近導入されたV-beamの治療効果が期待されて

いる。さらにその治療成績を更に向上させるべく臨床研究を行っていく必要がある。

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える。

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) Shibata S, Tada Y, Kanda N, Nashiro K, Kamata M, Karakawa M, Miyagaki T, Kai H, Saeki H, Shirakata Y, Watanabe S, Tamaki K, Sato S. Possible roles of IL-27 in the pathogenesis of psoriasis. *J Invest Dermatol* 2010; 130(4): 1034-9.
- 2) Nakamura T, Sato Y, Watanabe D, Ito H, Shimohara N, Tsuji T, Nakajima N, Suzuki Y, Matsuo K, Nakagawa H, Sata T, Katano H. Nuclear localization of Merkel cell polyomavirus large T antigen in Merkel cell carcinoma. *Virology* 2010; 398(2): 273-9.
- 3) Ohmatsu H, Kadono T, Sugaya M, Tomita M, Kai H, Miyagaki T, Saeki H, Tamaki K, Steeber DA, Tedder TF, Sato S. $\alpha 4\beta 7$ integrin is essential for contact hypersensitivity by regulating migration of T cells to skin. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126(6): 1267-76.
- 4) Shibata S, Tada Y, Hau C, Tatsuta A, Yamamoto M, Kamata M, Karakawa M, Asano Y, Mitsui H, Sugaya M, Kadono T, Saeki H, Kanda N, Sato S. Adiponectin as an anti-inflammatory factor in the pathogenesis of psoriasis: induction of elevated serum adiponectin levels following therapy. *Br J Dermatol* 2011; 164(3): 667-70.
- 5) Miyagaki T, Sugaya M, Yokobayashi H, Kato T, Ohmatsu H, Fujita H, Saeki H, Kikuchi Y, Tamaki T, Sato S. High levels of soluble ST2 and low levels of IL-33 in sera of patients with HIV infection. *J Invest Dermatol* 2011; 131(3): 794-6.
- 6) Asahina A, Nakagawa H, Etoh T, Ohtsuki M, the Adalimumab M04-688 Study Group. Adalimumab in Japanese patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis: Efficacy and safety results from a Phase II/III randomized controlled study. *J Dermatol* 2010; 37(4): 299-310.
- 7) Torii H, Nakagawa H, the Japanese Infliximab Study Investigators. Infliximab monotherapy in Japanese patients with moderate to severe plaque psoriasis and psoriatic arthritis: A randomized double-

- blind, placebo-controlled multicenter trial. *J Dermatol Sci* 2010; 59(1): 40-9.
- 8) Futaki K, Nakajima H, Furukawa Y, Ohtsuki M, Nakagawa H, Imokawa G. FK228 induces G1 arrest/apoptosis via microphthalmia-associated transcription factor modulation in malignant melanoma. *Jikeikai Med J* 2010; 57(3): 75-88.
- 9) 石地尚興. 【小児皮膚診療パーフェクトガイド】小児に多い皮膚感染症 伝染性軟属腫・尋常性疣贅・扁平疣贅. *Derma*. 2010; 164: 67-71.
- 10) 松尾光馬. 【骨・筋肉・皮膚イラストレイテッド病態生理とアセスメント】皮膚疾患皮膚感染症 ウイルス感染症. *ナーシング* 2010; 30(5): 188-9.
- 11) 福地 修. 【骨・筋肉・皮膚イラストレイテッド病態生理とアセスメント】皮膚疾患炎症性皮膚疾患 紅斑, 紅皮症. *ナーシング* 2010; 30(5): 156-7.
- 12) 中川秀己. 【アレルギーの臨床 この30年の進歩と展望】アレルギー性皮膚疾患 この30年の進歩. *アレルギーの臨* 2010; 30(4): 327-31.
- 13) 石地尚興. 【最近のトピックス 2010 Clinical Dermatology 2010】皮膚科医のための臨床トピックス 子宮頸癌予防のための抗HPVワクチン. *臨皮* 2010; 64(5): 172-3.
- 14) 松尾光馬, 伊東秀記, 本田まりこ, 中川秀己. 【最近のトピックス 2010 Clinical Dermatology 2010】新しい検査法と診断法 LAMP法によるウイルス性皮膚疾患の診断. *臨皮* 2010; 64(5): 70-4.
- 15) 平部正樹, 長谷川友紀, 藤城有美子, 城川美佳, 福地 修, 中川秀己. 乾癬による皮疹がQOLに及ぼす影響 PDI日本語版を用いた男女別の検討. *日皮会誌* 2010; 121(5): 875-82.
- 16) 松尾光馬. 【皮膚科検査法の実際】抗原検査. *皮膚診療* 2010; 32 (Suppl.): 97-9.
- 17) 伊藤寿啓, 中川秀己. 【厳選! 皮膚科医が選ぶお役立ち症例 29】治療・その他編 乾癬患者におけるメタボリックシンドロームの合併について. *Visual Dermatol* 2010; 9(8): 1079-81.
- 18) 中川秀己. 専門医のためのアレルギー学講座 アレルギー・免疫疾患の新規治療薬と治療法 皮膚疾患における生物学的製剤の使い方 乾癬治療における抗TNF- α 抗体を中心に. *アレルギー* 2010; 59(8): 932-40.
- 19) 本田まりこ. 透析患者の抗ヘルペスウイルス療法の実際. *日透医誌* 2010; 25(2): 246-52.
- 20) 福地 修, 中川秀己. 【「分子標的薬」時代へ 投与のコツと副反応のコントロール】高分子の分子標的薬の話題 抗体治療薬を中心に インフリキシマブによる膿疱性乾癬の治療. *Visual Dermatol* 2010; 9(8): 826-7.
- 21) 森田明理, 前田 晃, 古橋卓也, 川嶋佳奈 (名古屋市立大), 伊藤寿啓, 福地 修, 中川秀己, 遠藤幸紀, 渡部大輔, 赤坂俊英 (岩手医大), 菅井順一, 小宮根真弓, 平嶋海帆, 大槻マミ太郎 (自治医大). 被髪頭部の尋常性乾癬に外用中のローションからマキサカルシトールローションへの切り替えの有用性. *西日皮* 2010; 72(4): 379-404.
- 22) 松尾光馬, 尾上智彦, 伊東秀記, 本田まりこ, 中川秀己. 【ヘルペスウイルス科ウイルスによる感染症のすべて】単純ヘルペスウイルス感染症 皮膚科領域. *化療の領域* 2010; 26(10): 1965-71.
- 23) 中川秀己. 【ヒスタミンH1受容体拮抗薬の臨床】皮膚科領域における抗ヒスタミンの使い方. *アレルギーの臨* 2010; 30(14): 1265-8.
- 24) 谷野千鶴子, 中川秀己, 河野 緑, 望月 隆. NTSIII型が検出された trichophyton tonsurans によるケルスス禿瘡の小児例. *日小児皮会誌* 2010; 29(2): 131-4, 3.
- 25) 伊東慶悟, 高坂美帆, 川瀬正昭, 石地尚興, 中川秀己. Milk line nevus の1例. *日皮病理組織学会誌* 2010; 26(1): 13-6.
- 26) 泉 祐子, 築場広一, 延山嘉真, 中川秀己, 坪井伸夫, 小島 淳. 抗RNA polymerase I/III/II抗体が検出された全身性強皮症の1例. *臨皮* 2010; 64(13): 1025-9.
- 27) 松尾光馬, 中川秀己. 【飲酒が関連する疾患に内科医はどう対応するか】飲酒と皮膚疾患. *診断と臨床* 2010; 98(12): 2011-5.
- 28) 石地尚興. 皮膚疾患の新しい治療 2010 イミキモドによる尖圭コンジローマの治療. *日皮会誌* 2010; 120(13): 2795-9.
- 29) Ito T, Nakagawa H. Results of treatment of various skin disorders using a 308nm excimer lamp (VTRAC). *Photomedicine and Photobiology (Proceedings of the 32th Annual Meeting)* 2010; 32: 17-8.

II. 総 説

- 1) 佐伯秀久. 【アトピー性皮膚炎とスキンケア化粧品】アトピー性皮膚炎の治療の現状とスキンケア. *FRA-GRANCE J* 2010; 38(5): 42-7.
- 2) 佐伯秀久. 【アレルギー疾患の治療を考える】アトピー性皮膚炎は治療するか. *Topic Atopy* 2010; 9(2): 21-6.
- 3) 伊藤寿啓. 【「分子標的薬」時代へ 投与のコツと副反応のコントロール】新しい分子標的薬のトピックス 抗IL-17抗体の話題. *Visual Dermatol* 2010; 9(8): 856-7.
- 4) 佐伯秀久. 【アトピー性皮膚炎診療ガイドライン】

診断基準と重症度分類 海外との比較も踏まえて. アレルギ-の臨 2010; 30(13): 1147-52.

- 5) 本田まりこ. ウイルス性発疹症の見極め方と対応水痘ワクチンの可能性. 日皮会誌 2010; 120(13): 2803-6.

III. 学会発表

- 1) 泉 祐子, 川瀬正昭, 江川清文, 中川秀己. 色素性疣贅の5例. 第109回日本皮膚科学会総会. 大阪, 4月. [日皮会誌 2010; 120(3): 755]
- 2) 中西健史(大阪市立大学), 爲政大幾(関西医科大学), 安部正敏(群馬大学), 松尾光馬, 山崎 修(岡山大学). 創傷・熱傷ガイドライン糖尿病性潰瘍. 第109回日本皮膚科学会総会. 大阪, 4月. [日皮会誌 2010; 120(3): 538]
- 3) 石地尚興. Imiquimodによる尖圭コンジローマの治療. 第109回日本皮膚科学会総会. 大阪, 4月. [日皮会誌 2010; 120(3): 525]
- 4) 佐伯秀久. (ランチョンセミナー) アトピー性皮膚炎の病態に対する TARC/CCL17 と MDC/CCL22 の関与. 第109回日本皮膚科学会総会. 大阪, 4月.
- 5) 本田まりこ. 自然免疫とウイルス感染. 第109回日本皮膚科学会総会. 大阪, 4月.
- 6) 本田まりこ. ウイルス性発疹症の見極め方と対応水痘ワクチンの可能性. 第109回日本皮膚科学会総会. 大阪, 4月. [日皮会誌 2010; 120(3): 526]
- 7) 松尾光馬, 伊東秀記, 本田まりこ, 白木公康, 中川秀己. Varicella-zoster virus (VZV) に対する basic fibroblast growth factor (bFGF) の影響. 第109回日本皮膚科学会総会. 大阪, 4月.
- 8) 伊藤寿啓. 乾癬治療 外用剤だからできることを見直そう 部位から免疫までこれからの外用療法 全身療法との併用を含めて. 第109回日本皮膚科学会総会. 大阪, 4月.
- 9) 本田まりこ. 性器ヘルペス. 第98回日本泌尿器科学会総会. 盛岡, 4月.
- 10) 佐伯秀久. 成人アトピー性皮膚炎に対する内服療法の位置づけ. 第26回日本臨床皮膚科医会総会. 東京, 5月.
- 11) 本田まりこ. 帯状疱疹 抗ウイルス薬かワクチンか. 日本皮膚科学会青森地方会. 弘前, 6月.
- 12) Ito T, Fukuchi O, Katayama H, Takagi N, Nakagawa H. Metabolic syndrome in Japanese psoriasis patients - correlations with disease severities and the influence of treatments-. 3rd International Congress on Psoriasis. Paris, June.
- 13) 伊藤寿啓. 308nm エキシマランプ (VTRAC) を用いた各皮膚疾患治療経験について. 第32回日本光医学・光生物学会. 東京, 7月.

14) 福地 修, 片山宏賢, 伊藤寿啓, 中川秀己. 尋常性乾癬, 関節症性乾癬, 汎発性膿疱性乾癬, 乾癬性紅皮症に対するインフリキシマブ使用経験. 第25回日本乾癬学会学術大会. 宇部, 9月.

15) 片山宏賢, 福地 修, 伊藤寿啓, 中川秀己. 一般社会における乾癬に対する認識度調査. 第25回日本乾癬学会学術大会. 宇部, 9月.

16) 伊藤寿啓, 福地 修, 片山宏賢, 菊池荘太, 中川秀己. 当科における Adalimumab (HUMIRA) による乾癬治療の経験. 第25回日本乾癬学会学術大会. 宇部, 9月.

17) 佐伯秀久. (教育セミナー) アトピー性皮膚炎の病態における Th2 および TARC の役割. 第60回日本アレルギー学会秋季学術大会. 横浜, 11月.

18) 福地 修. QOL 向上を目指した薬剤選択と生物製剤の位置付け. 第74回日本皮膚科学会東京支部学術大会. 東京, 2月.

19) Saeki H. (Evening Seminar) Treatment of psoriasis patients with adalimumab in Jikei University. The 35th Annual Meeting of the the Japanese Society for Investigative Dermatology. Wakayama, Dec.

IV. 著 書

- 1) 中川秀己. XIV: 角化症 1. 魚鱗癬. 滝川雅浩, 渡辺晋一編. 皮膚疾患最新の治療 2011-2012. 東京: 南江堂, 2011. p.153-4.
- 2) 中川秀己. XIV: 皮膚疾患と治療薬 皮膚疾患. 大内尉義, 伊賀立二, 小瀧一編. 疾患と治療薬: 医師・薬剤師のためのマニュアル. 改訂第6版. 東京: 南江堂, 2010. p.823-38.
- 3) 伊東慶悟. 第2部: 組織型と診断の実際 I. メラノサイト系腫瘍 1. 良性腫瘍および腫瘍類似病変: 母斑細胞母斑 各論 (2) 青色母斑. 真鍋俊明(滋賀県立成人病センター研究所), 清水道生(埼玉医科大学) 編. 腫瘍病理鑑別診断アトラス: 皮膚腫瘍II: メラノサイト系腫瘍とリンパ・組織球・造血系腫瘍. 東京: 文光堂, 2010. p.41-8.
- 4) 本田まりこ. 2章: 病態の原因と季節性・年齢別・年代推移 皮膚感染症. 五十嵐隆(東京大学) 総編集. 小児科臨床ピクシス25: 小児感染症: 最新カレンダー&マップ. 東京: 中山書店, 2011. p.68-71.

V. その他

- 1) 山田英明, 菊池荘太, 萩原藤子, 幸田公人, 松尾光馬, 石地尚興, 中川秀己, 橋本 隆. 【水疱症】橋本病を合併し脱毛を伴った類天疱瘡の1例. 皮膚臨床. 2010; 52(5): 655-8.
- 2) 菊池荘太, 萩原藤子, 幸田公人, 松尾光馬, 石地尚興, 中川秀己, 稲葉義方. 【いぼをめぐって】右側頭

部に生じた verrucous carcinoma. 皮膚診療 2010 ; 32(6) : 651-4.

- 3) 松尾光馬, 伊東秀記, 高見 洋 (タカミクリニック 南青山), 中川秀己. ヒアルロン酸注入が有効であった進行性顔面萎縮症の1例. 臨皮 2010 ; 64(9) : 713-7.
- 4) 水野冴岐, 福地 修, 幸田公人, 松尾光馬, 石地尚興, 中川秀己. 【乾癬関連疾患】臨床例 インフリキシマブにて改善するも再燃した難治性汎発型膿疱性乾癬. 皮膚診療 2010 ; 32(11) : 1203-6.
- 5) 松尾光馬. 性器ヘルペス診断. ドクターサロン 2010 ; 54(6) : 42-5.

放射線医学講座

教授：福田 国彦	放射線診断学
教授：原田 潤太	放射線診断学
教授：兼平 千裕	放射線治療学
教授：関谷 透	放射線診断学
教授：宮本 幸夫	超音波診断学
准教授：貞岡 俊一	IVR インターベンショナルラジオロジー
准教授：内山 眞幸	核医学
准教授：尾尻 博也	放射線診断学
准教授：青木 学	放射線治療学
講師：中田 典生	超音波診断学
講師：砂川 好光	放射線治療学
講師：小林 雅夫	放射線治療学
講師：最上 拓児	IVR インターベンショナルラジオロジー

教育・研究概要

I. 画像診断部門

1. 関節リウマチにおける拡散強調画像 (DWI) の有用性の検討

関節リウマチ患者 4 症例の手関節に 15 の関心領域を設定し、造影 MRI をゴールドスタンダードとして DWI の有用性を評価した。全 60 領域において 100% の相関性が得られ、DWI による活動性滑膜炎が評価可能と考えられた。また、DWI には造影 MRI で増強される血管信号が排除される利点があった。さらに、造影剤が使用できない患者において DWI が造影 MRI を置換できると考えられる。

2. 足関節における 2 管球 CT と MRI 併用検査の有用性

2 管球 CT にて足関節の内・外側屈筋腱が骨組織とともに三次元表示が可能である。MRI と三次元表示 CT を比較することにより、腓骨筋腱の functional enthesis における骨髄浮腫と過剰骨形成や、後脛骨筋腱機能不全における腱組織と骨成分の異常の評価が容易に行なえるようになった。

3. 2 管球 CT を用いた冠動脈 CTA とフローワイヤーを用いた fractional flow reserve (FFR) との比較検討

2 管球 CT を用いた冠動脈 CTA は、高心拍数症例においても造影剤副作用発生を増加させる β -blocker を用いることなく、冠動脈造影検査によって得られる解剖学的狭窄病変に対し高い診断能を有する。一方、冠動脈の機能的狭窄病変の評価においては、

フローワイヤーを用いた fractional flow reserve (FFR) の測定が用いられている。

4. 前立腺癌における MRI 拡散強調像相対的信号強度の有用性

DWI の相対的信号強度 (relative signal intensity: rSI と仮称) を測定し、T2WI と fusion させ、病理の断面と比較した。対象は前立腺全摘出術を施行して前立腺癌が証明された 17 症例。撮像された DWI ($b=1,500$) の信号強度を数値化し、骨盤底部の信号強度の標準偏差を計算。これをランドマークとして標準偏差から 3SD, 3.5SD, 4SD, 5SD 以上の高信号のみをそれぞれ画像として描出。それぞれを T2WI と fusion し、ADCmap・病理断面と比較した。

5. 頭頸部癌頸部リンパ節転移に対する CT scoring system による評価

頭頸部癌において頸部リンパ節転移は最も重要な予後因子とされ、その画像診断は予後推定、治療計画に不可欠である。代表的な画像診断基準としては、大きさ、形状、節外進展、局所欠損などが挙げられるが、これらを合わせた CT scoring system を設定し、前治療なしに頸部郭清術の施行された頭頸部癌において、各頸部レベルでの病理結果と対比し、その有用性を検討している。

6. 静脈血栓塞栓症に対する Dual energy CT の有用性について

2つの異なるピーク管電圧の X 線を同時照射する Dual energy CT を用いることにより、様々な画像の作製および構造の分離同定が可能となる。今回我々は、Dual energy の取得半径が 26cm から 33cm に拡大した SOMATOM Definition Flash を用いて、特に静脈血栓塞栓症に対する有用性につき検討した。

II. 超音波診断部門

1. 乳腺腫瘍における造影超音波検査の有用性の検討

超音波検査で乳腺腫瘍を認めた患者を対象として、超音波造影剤 (ソナゾイド) を用いた造影超音波検査を施行して、その有用性を検討した。造影超音波像の血管パターン分類が乳腺腫瘍の良悪性判定に有用と考えられた。

2. CAD を用いた乳腺超音波検査における乳房腫瘍性病変診断の信頼性についての検討

乳腺超音波検査にて認められた乳腺腫瘍について CAD の信頼性を検討したところ、悪性病変に対する感度は高く、検診における病変検出に有用である

と考えられた。

3. 関節リウマチ患者におけるカラードブラ検査の滑膜血流シグナルと血管新生関連因子の関連についての検討

リウマチ膠原病内科との共同研究である。合計 10 箇所の関節部位における血流シグナルの評価をスコア化したところ、スコア合計血清 CRP、血清 VEGF との間に相関を認めた。この結果よりカラードブラ検査は関節リウマチの活動性の評価や滑膜増殖部の血管新生の程度を推定に有用であることが示唆された。

4. 超音波診断装置の人間工学的デザインについての研究

欧米を中心に超音波検査作業による超音波検査士や医師の Work-Related Musculoskeletal Disorders (作業関連運動器障害、以下 WRMSD) と呼ばれる、腰痛や頸肩腕障害、変形性関節症、腱鞘炎、手根管症候群などの疾病が問題となっている。そこで、主に米国で発表されている WRMSD 防止のためのガイドラインなどを検索し、日本における超音波検査に当てはめて日本独自のコンセプトの提案や検討を行った。

III. 核医学部門

1. 骨転移疼痛緩和薬 Sr-89 の治療効果判定多施設共同研究参加および院内化学療法剤との併用有効性評価臨床研究

Sr-89 は Ca の同族体で、造骨活性の強い部位に集積し、低線量でも持続照射する。 β 線のみを放出する核種であるため画像化は困難であったが、治験時に当院にて Sr-89 集積を制動放射線を利用し画像化し、転移巣に良好な集積を示すことを世界初として証明した。多施設共同研究として治療効果判定および対象症例適応基準決定のための研究に参加している。

2. 甲状腺癌での I-131 併用療法の研究

当院は長年甲状腺癌に対する I-131 内照射治療を施行している数少ない施設である。甲状腺癌骨転移に対する I-131 との併用療法のプロトコル決定を推進し、有効性を検討し、外照射を含めて、より有効で効率的な治療指針の確立を行っている。

IV. Interventional Radiology 部門

1. 2.2Fr 以下のマイクロカテーテルの物性特性の検討

我々はマイクロカテーテルの物性試験をその時代の最先端のマイクロカテーテルで過去 2 回行い、製

作側の企業に対しては更に良い製品の開発、使用側の医師に対して使い勝手の良さの根拠を示してきたが、今回は更に最先端のより細径のマイクロカテーテルについて物性を検討した。使用したマイクロカテーテルの先端部外径は1.8Frから2.2Frで、先端硬度、表面滑性、内面滑性、フローレート、ガイドワイヤー追従性、リシェイプ形状保持性、耐キンク性、視認性、引張強度、開放封止耐圧について実験を行った。先端の柔軟性は優れているが、フローレートや視認性、耐圧に問題があった。

V. 放射線治療部門

1. 乳房温存療法後にみられるBOOPの発生率に対するホルモン療法・化学療法が与える影響に関する検討

乳房温存療法後にみられるBOOPは、乳房温存療法後の外部照射後に2～3%の発生率で認められる亜急性有害事象である。我々はこれまで経験したBOOP症例について、乳癌に対する補助療法が与える影響について解析および検証を行う。

2. DCF抵抗性局所進行食道癌に対する化学放射線治療の局所効果に関する検討

3剤(DCF)併用による術前化学療法の有効性が示唆されているが、これらに対する不応例の予後は不良である。局所効果の高い放射線治療によるDCF不応例に対する治療有効性を検討する。

3. 前立腺癌術後および救済放射線療法におけるIMRTの応用に関する検討

前立腺癌術後照射またはPSA再発に対する救済治療として放射線治療が施行されてきたが、必ずしも良好な結果は得られていない。近年前立腺床および精嚢領域に加え、閉鎖リンパ節領域も含めた領域への高線量放射線治療がIMRTを用いることで可能となってきたため治療の有効性を検討する。

〔点検・評価〕

放射線医学講座はその専門領域により画像診断学、超音波診断学、核医学、Interventional Radiology、放射線治療学の5領域に別れ、多くの研究項目が認められる。

1. 画像診断部門

1) 関節リウマチにおける拡散強調画像の有用性について検討を行い、その有用性と限界について新しい知見を得た。今後は脊椎関節炎における全身MRIの有用性とMRIの生物製剤治療における早期治療効果判定の有用性を評価する予定である。

2) 2管球CTを用いた冠動脈CTAはこのFFR

との比較においても、高い相関性が得られることが示された。

3) 前立腺癌のMRIにおいて、どのrSI画像も病理の癌面積に類似していた。また従来のDWIやADCmapより明瞭に癌を描出することができた。特に3SDではすべての症例で病変を描出することができた。病理面積との相関係数も5%有意水準 α の0.482より高く(3SDの相関係数:0.5572)、3、4、5SDよりも相関性があることがわかった。

4) 急性肺動脈血栓塞栓症では、肺動脈内の塞栓子のみならず、塞栓を起こしている区域がLung PBV (Lung perfused blood volume imaging)を用いることで明瞭に描出された。また、慢性肺動脈血栓塞栓症の評価は従来のCTでは困難であったが、Lung PBV法を用いることによって両側肺に多発する血流欠損域が明瞭となり、同日に撮像された肺血流シンチグラフィの所見ともほぼ一致した。さらに下肢静脈血栓症に対しては、低管電圧の画像を用いることで血栓の診断能向上が望まれており、仮想管電圧画像および超音波検査などと比較検討を行っていく。

2. 超音波診断部門

1) 造影超音波像の血管パターン分類が乳腺腫瘍の良悪性判定に有用と考えられた。

2) 乳腺超音波検査にて認められた乳腺腫瘍についてCADの信頼性を検討したところ、悪性病変に対する感度は高く、検診における病変検出に有用であると考えられた。

3) カラードプラ検査は関節リウマチの活動性の評価や滑膜増殖部の血管新生の程度を推定に有用であることが示唆された。

3. 核医学部門

1) 泌尿器科との連携により、化学療法薬との併用の有用性も評価していく予定である。科内では、有効率と集積との関係を検討する。

4. Interventional Radiology 部門

1) IVRにおいては、以前から行ってきたより高度な機能を持つ医療機器への改善を生かし、さらに最小径の2.2Fr以下のマイクロカテーテルの物性を検討している。現時点での医療機器の物性の評価等、臨床に則した研究が行われている。

5. 放射線治療部門

1) 頭頸部癌ならびに食道癌に対する化学放射線療法の検討を今後も続けていく。

2) 頭頸部癌ならびに前立腺癌に対するIMRTの最適化に関する検討を行う。

多くの研究項目が認められる当講座の診療項目の

なかで、多彩な研究課題を行っていると考えられるが、今後とも技術革新が著しいなか、新たな診断法、治療法の臨床の進歩にいかに関与するかの検討、研究を行い続けていきたいと考えている。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Miyamoto Y, Onoue K, Nishioka M, Nakata N, Matsuura T, Asakura T, Ohkawa K, Tsuchiya K, Itani K, Konno T, Sakai H, Abe M. Experimental study of the stability of sonazoid. *Jikeikai Med J* 2010; 57(2): 55-60.
- 2) 小林雅夫, 高木佐矢子, 白濱 淳, 青木 学, 砂川好光, 本田 力, 大脇和彦, 中川昌之, 兼平千裕. 当院における中咽頭下咽頭食道癌同時発症5例の治療経験. *臨放* 2010; 55(12): 1639-45.

II. 総 説

- 1) 小橋由紋子. 【ちょっとハイレベルの日常遭遇する骨軟部疾患】足関節と足. *画像診断* 2010; 30(10): 1044-53.
- 2) 小橋由紋子, 川上 剛, 米永健徳, 福田国彦. 【関節の画像診断の新たな展開】MDCTを用いた新たな関節診断 Dual-energy CTの関節領域への応用. *臨画像* 2010; 26(11): 1219-29.
- 3) 兼平千裕. これだけは知っておきたい! 放射線療法 Q&A 基本知識と最前線 臓器別の放射線治療骨・軟部腫瘍. *がん治療レクチャー* 2011; 2(1): 169-74.
- 4) 宗像浩司, 宮本幸夫, 西岡真樹子, 尾上 薫, 中田典生. 超音波最新動向 Sonazoid 造影超音波の最新トピック. *新医療* 2010; 37(6): 156-60.

III. 学会発表

- 1) 小林雅夫, 白濱 淳, 高木佐矢子, 青木 学, 兼平千裕. 当院における中咽頭下咽頭食道癌同時発症5例の治療経験. 第69回日本医学放射線学会総会. 横浜, 4月.
- 2) Fukuda K. Vanishing bone disease associated with aortic intimal sarcoma (Aortic intimal sarcoma with bone metastasis); both axial and extremity bones. 2010 International Skeletal Society Annual Meeting. Athens, Sept.
- 3) 荻野展広, 尾尻博也, 狩野麻美, 松脇由典, 福田国彦. 好酸球性鼻副鼻腔炎のCT画像診断の検討. 第39回頭頸部・胸部画像研究会. 東京, 5月.
- 4) 最上拓児. 凍結治療の現状と展望. 第69回日本医学放射線学会総会. 横浜, 4月.

- 5) 松島理士. (II. 全身性疾患と画像) 7. 脳神経. 平成22年度日本医学放射線学会関東地方会セミナー. 東京, 2月.
- 6) 山添真治, 大木厚太郎, 清水勲一郎, 並木 珠, 最上拓児, 原田潤太. 前立腺癌におけるDWIの相対的信号とfusion画像の有用性. 第15回かしわ画像研究会. 柏, 6月.

IV. 著 書

- 1) 兼平千裕. 第7章: 各領域の治療 骨軟部腫瘍 7-62. 総論. 大西洋(山梨大学), 唐澤久美子(順天堂大学), 唐澤克之(がん・感染症センター都立駒込病院)編著. *がん・放射線療法* 2010. 東京: 篠原出版新社, 2010. p.1035-9.
- 2) 青木 学. 3. 治療 b. 放射線治療 Q4. 前立腺癌に対する放射線治療の再発の定義. 寛善行編著. *前立腺癌診療: こんなときどうするQ&A*. 東京: 中外医学社, 2010. p.151-3.

外 科 学 講 座 消 化 器 外 科

教授：	矢永 勝彦	消化器外科
教授：	柏木 秀幸	消化管外科
教授：	吉田 和彦	消化管外科
教授：	小林 進	肝胆膵外科
客員教授：	羽生 信義	消化管外科
准教授：	藤田 哲二	消化管外科
准教授：	三森 教雄	消化管外科
准教授：	岡本 友好	肝胆膵外科
准教授：	三澤 健之	肝胆膵外科
准教授：	小村 伸朗	消化管外科
准教授：	又井 一雄	消化管外科
准教授：	柳澤 暁	肝胆膵外科
講 師：	古川 良幸	消化管外科
講 師：	石井 雄二	肝胆膵外科
講 師：	中田 浩二	消化管外科
講 師：	河野 修三	消化管外科
講 師：	石田 祐一	肝胆膵外科
講 師：	遠山 洋一	肝胆膵外科
講 師：	石橋 由朗	消化管外科
講 師：	北 嘉昭	肝胆膵外科
講 師：	河原秀次郎	消化管外科
講 師：	保谷 芳行	消化管外科
講 師：	小川 匡市	消化管外科
講 師：	高橋 直人	消化管外科
講 師：	西川 勝則	消化管外科
講 師：	脇山 茂樹	肝胆膵外科

教育・研究概要

I. 消化管外科

1. 上部消化管

食道良性疾患はアカラシア、胃食道逆流症などの食道運動機能疾患の病態を食道内圧検査と食道内インピーダンス pH 検査などにより病態評価を的確に行っている。その結果、手術適応基準を設置し、多くの腹腔鏡下手術を施行している。食道癌は昨年同様、食道癌手術時の再建胃管の血流を術中にサーモグラフィーを用いて評価し、至適胃管作製の指標や術後の合併症（狭窄、縫合不全）との関連性を引き続き検討している。また術中に反回神経のモニタリングを行うことにより、術後反回神経麻痺の予防と術中予測に対して検討している。基礎研究としては、DNA chips を用いたマイクロアレイ解析の結果から新しい癌分子マーカーの開発を行っている。現在

食道癌におけるユビキチン類似蛋白質の意義（日本学術振興会科学研究費・基盤C：平成 22-24 年度）について検討中である。

早期胃癌でも SM 癌は約 20% にリンパ節転移を認め、リンパ節郭清を伴う胃切除術が適応であるが、癌が最初に転移すると想定されるセンチネルリンパ節（SN）検索を行うことにより、胃温存術の選択が可能であり、赤外線内視鏡を用いた SN 検索の有用性を検討した。また胃粘膜下腫瘍に対しては安全確実な腹腔鏡下手術の開発をめざし、赤外線内視鏡下に観察し胃壁全層切開を行う手法を考案した。さらに進行胃癌における悪性度、抗癌剤感受性などの特性を解明するために組織の各種免疫染色を検討している。一方、胃癌等の治療のために行われる胃切除術は、胃術後障害と呼ばれる新たな病態を引き起こし、術後患者の QOL 低下を招くことが知られている。胃術後障害の発生には、行なわれた胃切除・再建法の種類とのかかわりが深いことが知られている。当科では、種々の機能温存・再建、縮小手術を積極的に導入し胃術後障害の軽減を図るとともに、術後に消化管機能検査を行なうことで各胃切除・再建法を科学的に評価し、胃術後障害の病態診断と治療に役立てている。

2. 下部消化管

高次元医用画像工学研究所との連携により、独自に開発した下部消化管 Virtual reality surgical simulator を使用した臨床研究を行っている。個々の患者の CT 画像より術前に手術のシミュレーションを行うことで、手術時間、出血量、手術合併症、術後在院期間、術者の意見を元に、シミュレーター使用の有用性および安全性を検討している。また、術者にかかるストレスを測定、検討し、今後の鏡視下手術トレーニングに運用するとともに、より安全に手術を行う体制を科学的エビデンスに基づき発信していく。

また、多角化する化学療法に関しては、多施設共同試験に参加し、本国の治療ガイドラインに参画している。一方、本学の特色である個々の症例と詳細に対話することによるデータを重要視している。また本学の originality のある regimen を血液・腫瘍内科との共同のもと（SOX+C 療法）検討、開始している。

癌の Basic research はさまざまな抗体を用い随時検討しているが、break through はない。①癌免疫寛容を規定する IDO に若干の可能性を見だし報告した。②泌尿器科との共同研究として、プロテオミクスを用いた消化器癌（大腸癌、食道癌、胃癌、

腺癌、肝臓癌)における新規癌関連タンパク質の同定に関して現在準備段階である。癌部及び粘膜における組織を採取し、タンパク質の発現を網羅的に解析することで腫瘍マーカーとなりうるタンパク質や治療標的となるタンパク質を同定することを目標としている。③肝転移巣の外科的治療や抗癌剤治療の効果予測因子としての酵素、遺伝子関連因子を検討している。

日常頻繁に経験される肛門疾患に関して、ALTA注を用いた痔核治療をはじめとした各種治療をline upしている。本邦初であるStationary 3D-manometryを用いた肛門機能検査を開始し、肛門疾患に対する理論的治療戦略の開発に取り組んでいる。

II. 肝胆膵外科

1. 主たる研究領域の概要

肝胆膵外科の主な臨床および基礎研究は、以下のとおりである。

- 1) 移植・再生医学
- 2) 肝細胞癌に対する治療と再発コントロール
- 3) 膵臓・胆道癌に対する化学療法
- 4) 多発性肝腫瘍に対する積極的な肝切除
- 5) 肝胆膵脾手術の低侵襲化と適応拡大
- 6) 肝胆膵外科における画像ナビゲーション
- 7) 外科手術および癌治療における栄養療法
- 8) 外科手術部位感染症のコントロール
- 9) ITP に対する脾臓摘出術の術前処置としてのエルトロンボパグ療法

研究成果

1) 移植・再生医学

平成19年2月9日に附属病院で第一例目の生体肝移植(肝細胞癌局所治療後のC型肝硬変症例)を施行し、平成22年9月17日には第9例目の生体肝移植を原発性胆汁性肝硬変の患者に対して施行した。9例の生体肝移植患者の術後経過はいずれも順調で、ドナーは術後9-13日、レシピエントは術後15-46日で退院した。今後も症例を蓄積すべく移植体制の維持に努め、さらに急性肝不全や血液型不適合症例への適応拡大、脳死移植施設認定を目指している。血液型不適合症例に関しては倫理委員会の承認を得て実施体制が整った。

再生医学分野ではヒト分離培養胆道上皮細胞を用いた人工胆道の再生などの研究をまとめ、今後の研究の展開を検討している。

2) 肝細胞癌に対する治療と再発コントロール

当科における肝細胞癌切除後の5年生存率は63%で、これは日本肝癌研究会の第18回全国調査

成績における5年生存率54%に比して良好な成績である。この成績のさらなる向上のために、肝細胞癌の特徴を種々の因子(性別、年齢、腫瘍径、再発形式など)について解析し、より安全かつ適切な治療を行っている。また再発予防についてはウイルス性肝炎・肝硬変を背景とした肝細胞癌に対しては消化器・肝臓内科と協力し抗ウイルス療法を行なっている。近年増加傾向の非B非C型肝細胞癌については、ウイルス性肝炎・肝硬変を背景とした肝細胞癌と比較した臨床病理学的特徴を明らかにし、今後層別化しさらなる病態解明を行う。

3) 膵臓・胆道癌に対する化学療法

当科で行ってきた切除不能膵臓癌に対するメシル酸ナファモスタット持続動注併用塩酸ゲムシタピン療法(第II相試験)が終了し、生存期間・clinical benefit いずれにおいても良好な結果が得られた。一方でこの1年の間に他施設から新たなレジメンが報告された。これらの報告を踏まえて切除不能膵臓癌に対しては、メシル酸ナファモスタット持続動注併用塩酸ゲムシタピン・TS-1療法(第II相試験)を、切除後膵臓癌に対してはメシル酸ナファモスタット持続動注併用塩酸ゲムシタピン療法(第II相試験)を提案した。いずれの試験も倫理委員会で承認され、8月より症例登録を開始している。基礎研究においては、anti-apoptoticな転写因子であるNF- κ Bをターゲットとし、様々な抗がん剤に対する感受性の改善に関する研究を継続中である。また、メシル酸ナファモスタットの術前処置が術中操作の際に浮遊した膵臓癌細胞の遠隔臓器への接着を抑制できないかを肝転移モデルを作成して検討中である。

胆道癌に対しては臨床においては切除不能例に対しては標準治療を行っているが、基礎研究において胆道癌細胞、胆嚢癌細胞を用いて、膵臓癌と同様の方法論で抗がん剤感受性改善に関するtranslational researchを行っている。

4) 多発性肝腫瘍に対する積極的な肝切除

主に大腸癌を原発とする転移性肝癌への肝切除の適応拡大を図っている。大腸癌原発の転移性肝癌に対して、化学療法後の肝切除や門脈塞栓術後の肝切除、再々発に対する複数回切除により適応の拡大を目指し、下部消化管外科グループと肝転移を確認した時点から個々の症例への最良の治療法を検討している。

5) 肝胆膵脾手術の低侵襲化と適応拡大

腹腔鏡下肝切除術は、2010年4月より10例以上の経験をした術者がある施設で保険適応となり、柏病院では既に保険診療で行っている。附属病院では

8 例目が終了し、症例蓄積中である。低悪性度腫瘍に対する腹腔鏡下膵体尾部切除術は、先進医療に認可され、症例数は 33 例となった。また門脈圧亢進症を伴う脾腫症例やインターフェロンの治療目的に脾摘出が有効となる症例に対する腹腔鏡下摘脾を開始し、良好な初期成績を得ており、今後の臨床研究を推進する予定である。低侵襲性と整容的側面の有効性から、単孔式腹腔鏡下手術を導入し、脾 12 例、肝 6 例、膵 2 例、及び胆嚢 40 例の手術を行っている。

6) 肝胆膵外科における画像ナビゲーション

附属病院では解剖学的及び機能的評価が難しい生体肝移植手術をはじめとする肝臓外科手術において、region growing 法によるシミュレーションを行い、ナビゲーション手術を先進医療の認可を受けて開始した。一方、第三病院では高次元医用画像工学研究所と共同で肝胆膵外科のナビゲーション手術に関する実用的な術中ナビゲーション装置を開発中である。

7) 外科手術および癌治療における栄養療法

低侵襲効果を期待する術前栄養療法を開始し、臨床データの集積を行っている。また癌患者における化学療法時の栄養療法の適応について臨床データを解析し、それに基づく栄養療法研究を開始する予定である。

8) 外科手術部位感染症のコントロール

肝胆膵外科手術における外科手術部位感染症 (SSI: Surgical Site Infection) のデータを 4 病院で集積し、また患者因子、手術因子、および術後管理因子を分析することで SSI 防止についての研究を行っている。

9) ITP に対する脾臓摘出術の術前処置としてのエルトロンボパグ療法

ステロイド抵抗性の ITP に対する脾臓摘出を行う際には、術前処置としてガンマグロブリン大量投与あるいは血小板輸血が行われている。いずれの処置も血液製剤である、極めて高い医療コストなどデメリットが多い。経口トロンボポエチン受容体作動薬であるエルトロンボパグが昨年 10 月に本邦で承認された。医療コストも血液製剤と比べて大幅に安く、脾臓摘出後に drug free となれば ITP 患者にとって非常に有益である。現時点での ITP に対する脾臓摘出の術前処置としてのエルトロンボパグの使用報告はなく、本治療の安全性を検討する。倫理委員会で承認されており、登録も始まっている。

2. 教育の概要

チーム医療を目指した定期的な術前・術後症例検討会、他科とのカンファレンス・勉強会、上級医に

よる手術指導などを通して、肝胆膵外科医として若手医師の教育に専心している。また、大学院生 4 名が引き続き癌研究を中心に研究を継続し、2012 年 4 月より更に大学院生 1 名が癌治療に関する基礎研究を開始予定である。

「点検・評価」

インピーダンス法の導入により、逆流防止手術の治療効果が酸と非酸、あるいは液体とガスに区別して評価できるようになった。またサーモグラフィによる再建胃管の評価によって、適切な吻合部位を同定することができ術後の縫合不全を低減させられる可能性が高まった。さらに術中反回神経モニタリングに関しては、術後反回神経麻痺との相関が見られる可能性があり引き続き症例を増やしていく必要がある。ユビキチン類似蛋白質である SUMO-1 は、悪性度の高い食道癌での発現が亢進しており、新しい癌分子マーカーとして有望である。現在、RNA レベルの発現と蛋白レベルの発現に有意な結果が得られている。

SN リンパ節検索は、赤外線内視鏡検索を行うことによりリンパ流、リンパ節が容易に確認でき、臨床応用として、先進医療を申請したうえで症例を積み重ねている。今後、より簡便で、確実に同定できる手法を検討する必要がある。進行胃癌に対する治療成績の向上を目指し悪性度、抗癌剤感受性などの特性を解明するために組織の各種免疫染色を検討しているが、まだ十分な結果が得られておらず、引き続き多方面の検討が必要と思われる。

¹³C 法による胃切除後の残胃運動能および消化吸収能評価は機能検査としてその有用性が学会でも評価されている。胃切除術式と胃術後障害についての検討は、全国 64 施設が参加するかつてない大規模な多施設共同研究であり、今後の結果が待たれる。

Virtual reality surgical simulator に関しては、高次元医用画像工学研究所と共同研究を継続施行中である。ストレス解析は常時、新規スタッフをモニターとし検討している。

化学療法に関しては、順調に症例数が蓄積されている。現在は、臨床腫瘍部と共に整合性のあるデータベースを作成中であり、随時外部に向けデータ解析結果を報告したい。Basic Research は、未だに有用な予後予測因子となる抗体の報告はなされていないが、継続的に検討を続けている。肛門疾患に関しては、3D-manometry の検査システムが整い、火曜日の肛門機能検査外来で順調に症例蓄積（現在 130 症例）がなされている。社会的なニーズも高く、

本年度は特に力を入れている領域である。

生体肝移植では、これまでの成績を維持し、症例数の増加を目指す。また血液型不適合移植へと適応拡大を図る。肝細胞癌の治療では、特に非B非C型肝細胞癌についての病態解明を行う。膵臓癌に対しては新しいレジメンで根治切除後膵臓癌の補助化学療法・切除不能膵臓癌に対する化学療法を行う。肝胆膵脾領域の腹腔鏡下手術に積極的に取り組んでおり、今後も症例の蓄積を行なう。

肝胆膵外科手術におけるナビゲーションを進めて手術の安全性の向上を目指す。

外科手術成績の向上の面から、栄養療法やSSI防止に取り組んでいく。また今後も基礎教室との連携を広げ、若手外科医に深みのある研究を行なう機会を創出すべく臨床及び研究システムの整備を進めていく。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Tsuboi K, Gazallo J, Yano F, Filipi CJ, Mittal SK. Good training allows excellent results for laparoscopic Nissen fundoplication even early in the surgeon's experience. *Surg Endosc* 2010; 24(11): 2723-9.
- 2) Fujiwara Y, Shiba H, Furukawa K, Iida T, Haruki K, Gocho T, Wakiyama S, Hirohara S, Ishida Y, Misawa T, Ohashi T, Yanaga K. Glasgow prognostic score is related to blood transfusion requirements and post-operative complications in hepatic resection for hepatocellular carcinoma. *Anticancer Res* 2010; 30(12): 5129-36.
- 3) Ishii Y, Sakamoto T, Ito R, Yanaga K. F₂-isoprostanes and 2-arachidonylglycerol as biomarkers of lipid peroxidation in pigs with hepatic ischemia/reperfusion injury. *J Surg Res* 2010; 161(1): 139-45.
- 4) Kawahara H, Watanabe K, Ushigome T, Noaki R, Kobayashi S, Yanaga K. Umbilical incision laparoscopic surgery with one assist port for anterior resection. *Dig Surg* 2010; 27(5): 364-6.
- 5) Furukawa K, Iida T, Shiba H, Fujiwara Y, Uwagawa T, Shimada Y, Misawa T, Ohashi T, Yanaga K. Anti-tumor effect by inhibition of NF- κ B activation using nafamostat mesilate for pancreatic cancer in a mouse model. *Oncol Rep* 2010; 24(4): 843-50.
- 6) Kawahara H, Watanabe K, Ushigome T, Naoki R, Kobayashi S, Yanaga K. Retrograde single stapling technique for laparoscopic ultralow anterior resection. *Dig Surg* 2010; 27(4): 261-4.
- 7) Kawahara H, Watanabe K, Ushigome T, Noaki R, Kobayashi S, Yanaga K. Where is the best skin incision for partial resection of the small intestine? *Hepatogastroenterology* 2010; 57(101): 794-6.
- 8) Hoya Y, Okamoto T, Yanaga K. Evaluation of analgesic effect and safety of fentanyl transdermal patch for cancer pain as the first line. *Support Care Cancer* 2010; 18(6): 761-4.
- 9) Iida T, Shiba H, Misawa T, Ohashi T, Eto Y, Yanaga K. Immunogene therapy against colon cancer metastasis using an adenovirus vector expressing CD40 ligand. *Surgery* 2010; 148(5): 925-35.
- 10) Furukawa K, Iida T, Shiba H, Fujiwara Y, Uwagawa T, Shimada Y, Misawa T, Ohashi T, Yanaga K. Anti-tumor effect by inhibition of NF- κ B activation using nafamostat mesilate for pancreatic cancer in a mouse model. *Oncol Rep* 2010; 24(4): 843-50.
- 11) Nishikawa K, Yanaga K, Kashiwagi H, Hanyu N, Iwabuchi S. Significance of intraoperative endoscopy in total gastrectomy for gastric cancer. *Surg Endosc* 2010; 24(10): 2633-6.
- 12) Noaki R, Kawahara H, Watanabe K, Ushigome T, Kobayashi S, Yanaga K. Serum p53 antibody is a useful tumor marker of early colorectal cancer. *Int Surg* 2010; 95(4): 287-92.
- 13) Kawahara H, Watanabe K, Ushigome T, Noaki R, Kobayashi S, Yanaga K. Single-incision laparoscopic right colectomy for recurrent Crohn's disease. *Hepatogastroenterology* 2010; 57(102-3): 1170-2.
- 14) Kawahara H, Watanabe K, Ushigome T, Noaki R, Kobayashi S, Yanaga K. Laparoscopy-assisted lateral pelvic lymph node dissection for advanced rectal cancer. *Hepatogastroenterology* 2010; 57(102-3): 1136-8.
- 15) Ushigome T, Kawahara H, Kobayashi T, Kobayashi S, Kashiwagi H, Yanaga K. Where should the specimen be excised for the chemosensitivity of colorectal cancer to 5-fluorouracil? *Hepatogastroenterology* 2010; 57(102-3): 1090-4.
- 16) Saito R, Ishii Y, Ito R, Nagatsuma K, Tanaka K, Saito M, Maehashi H, Nomoto H, Ohkawa K, Mano H, Aizawa M, Hano H, Yanaga K, Matsuura T. Transplantation of liver organoids in the omentum and kidney. *Artif Organs* 2010; 35(1): 80-3.
- 17) Fujiwara Y, Shiba H, Furukawa K, Iida T, Sakamoto T, Gocho T, Wakiyama S, Hirohara S, Ishida Y, Misawa T, Ohashi T, Yanaga K. Perioperative changes in white blood cell count predicts outcome of hepatic resection for hepatocellular carcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2010; 17(6): 892-7.

- 18) Uwagawa T, Misawa T, Iida T, Sakamoto T, Gocho T, Wakiyama S, Hirohara S, Yanaga K. Proton-pump inhibitor as palliative care for chemotherapy-induced gastroesophageal reflux disease in pancreatic cancer patients. *Palliat Med* 2010; 13(7) : 815-8.
- 19) Kelder W, Nimura H, Takahashi N, Mitsumori N, van Dam GM, Yanaga K. Sentinel node mapping with indocyanine green (ICG) and infrared ray detection in early gastric cancer : an accurate method that enables a limited phadenectomy. *Eur J Surg Oncol* 2010; 36(6) : 552-8.
- 20) Omura N, Kashiwagi H, Yano F, Tsuboi K, Yanaga K. Postoperative recurrence factors of GERD in the elderly after laparoscopic fundoplication. *Esophagus* 2010; 7(1) : 31-5.
- 21) Hoya Y, Matsumura I, Fujita T, Yanaga K. Reduction of peritoneal drain-related complications after guidelines for drain placement and a novel drain fixation device. *Jikeikai Med J* 2010; 57(2) : 61-5.
- 22) Usuba T, Misawa T, Toyama Y, Ishida Y, Ishii Y, Yanagisawa S, Kobayashi S, Yanaga K. Is modified devine exclusion necessary for gastrojejunostomy in patients with unresectable pancreaticobiliary cancer? *Surg Today* 2011; 41(1) : 97-100.
- 23) Okamoto T, Shida A, Fujioka S, Hoya Y, Yanaga K. Usefulness of modified devine gastrojejunostomy as a palliative surgery. *Jikeikai Med J* 2010; 57(4) : 121-6.
- 24) Hoya Y, Taki T, Tanaka Y, Yano H, Hirabayashi T, Okamoto T, Kashiwagi H, Yanaga K. Disadvantage of operation cost in laparoscopy-assisted distal gastrectomy under the national health insurance system in Japan. *Dig Surg* 2010; 27(5) : 343-6.
- 25) Aoki H, Kushimoto S, Koike K, Shibata Y, Yamamoto Y, Yanaga K. Significance of serum procalcitonin measurement in sepsis due to peritonitis. *Jikeikai Med J* 2010; 57(1) : 5-10.
- 26) Tsuboi K, Mittal SK, Legner A, Yano F, Filipi CJ. Relationship between manometric findings and reported symptoms in nutcracker esophagus : insights gained from a review of 313 patients. *J Gastroenterol* 2010; 45(10) : 1033-8.
- 3) Hoya Y, Taki T, Tanaka Y, Yano F, Hirabayashi T, Okamoto T, Kashiwagi H, Yanaga K. Disadvantage of operation cost in laparoscopy-assisted distal gastrectomy under the national health insurance system in Japan. *Dig Surg* 2010; 27(5) : 343-6.
- 4) Fujita T. Risk assessment for recurrent venous thrombosis. *Lancet* 2011; 377(9771) : 1073-4.
- 5) 三澤健之, 矢永勝彦. 【肝胆膵鏡視下手術の最先端】脾臓摘出術 (脾腫および門脈圧亢進症の場合). *手術* 2010; 64(5) : 623-30.
- 6) 三澤健之, 矢永勝彦. 【鏡視下手術 術中トラブル対処】膵尾側切除術. *外科* 2011; 73(1) : 56-61.
- 7) 三澤健之, 矢永勝彦. 【睪疾患に対する鏡視下手術の現況】腹腔鏡下睪体尾部切除術 適応と成績. *肝と膵* 2011; 32(1) : 35-43.
- 8) 三澤健之, 坂本太郎, 矢永勝彦. 【腹壁癬痕ヘルニア治療 up date】腹腔内留置型 composite mesh 法による腹壁癬痕ヘルニア修復術. *臨外* 2010; 65(7) : 988-95.

III. 学会発表

- 1) Yanaga K. Short-and long-term outcome of resectional treatment for hepatocellular carcinoma. 20th World Congress of the International Association of Surgeons, Gastroenterologists and Oncologists (IASGO). Cairo, Oct.
- 2) 田辺義明, 安田雄一郎, 矢永勝彦. (パネルディスカッション : PEG の管理と在宅医療) PD8-1. 60床病院における超高齢者に対する経皮内視鏡的胃瘻造設術 (PEG) の実際と工夫. 第79回日本消化器内視鏡学会総会. 東京, 5月.
- 3) 田中知行, 黒田 徹, 中村能人, 共田光裕, 川村雅彦, 長谷川拓男, 篠田知太郎, 又井一雄, 吉田和彦, 矢永勝彦. (シンポジウム4 : 膵頭十二指腸切除術の教育をめぐる) SY4-4. 若手消化器外科医が施行した膵頭十二指腸切除の検討. 第35回日本外科系連合学会学術集会. 浦安, 6月.
- 4) 後町武志, 矢永勝彦, 三澤健之, 広原鍾一, 吉澤譲治, 筒井信浩, 大橋信介, 坂本太郎, 伊藤隆介, 桑島成央, 脇山茂樹, 芦塚修一, 北 嘉昭, 石田祐一, 大木隆生. (パネルディスカッション2 : 胆道拡張症における手術と合併症-小児例と成人例-) PD2-4. 当院における胆道拡張症の治療成績と術後合併症についての検討. 第35回日本外科系連合学会学術集会. 浦安, 6月.
- 5) 三澤健之, 筒井信浩, 坂本太郎, 伊藤隆介, 後町武志, 脇山茂樹, 広原鍾一, 北 嘉昭, 石田祐一, 矢永勝彦. (ワークショップ2 : 膵, 脾, 胆道外科における内視鏡外科の現状と今後) WS2-1. 当科における

II. 総 説

- 1) Fujita T. Is laparoscopic surgery for early gallbladder cancer less invasive or dangerous? *Arch Surg* 2010; 145(8) : 798-9.
- 2) Fujita T. Critical view of safety for laparoscopic removal of difficult gallbladder. *J Am Coll Surg* 2010; 211(5) : 690-1.

- 膝・脾に対する鏡視下手術の現状：単孔式手術の導入経験から。第23回日本内視鏡外科学会総会。横浜，11月。
- 6) 吉田和彦，黒田 徹，又井一雄，田中知行，山下 誠，長谷川拓男，松平秀樹，篠田知太郎，中村能人，共田光裕，川村雅彦，石山 守，宇野能子，石田航太，三澤健之，矢永勝彦。(パネルディスカッション1：内視鏡手術のリスクマネージメント) PD1-5。当院における内視鏡手術に関するリスクマネージメントの試み。第23回日本内視鏡外科学会総会。横浜，10月。
 - 7) 古西英史，中田浩二，矢永勝彦。(ワークショップ13：¹³C呼吸試験の新たな展開)¹³C-トリオクタノイン呼吸試験による消化吸収能検査。第52回日本消化器病学会大会。横浜，10月。
 - 8) 石田祐一，坂本太郎，広中一平，筒井信浩，伊藤隆介，後町武志，脇山茂樹，広原鍾一，北 嘉昭，三澤健之，矢永勝彦。(パネルディスカッション1：肝胆膵外科における周術期感染制御) 肝胆膵外科における手術部位感染を制御するためのポイント。第23回日本外科感染症学会総会学術集会。東京，11月。
 - 9) 中島紳太郎，高尾良彦，宇野能子，北川和男，藤田明彦，山形哲也，諏訪勝仁，岡本友好，柏木秀幸，矢永勝彦。(シンポジウム3：排便障害の病態診断と論理的治療の現状と問題点) 排便造影の現状と問題点。第65回日本大腸肛門病学会学術集会。浜松，11月。
 - 10) Furukawa K, Iida T, Fujiwara Y, Shiba H, Uwagawa T, Misawa T, Shimada Y, Kobayashi H, Ohashi T, Yanaga K. Combination of adenovirally delivered tumor necrosis factor-alpha with nafamostat mesilate is effective for pancreatic cancer by inhibiting NF-κB activation. 第16回日本遺伝子治療学会学術集会。宇都宮，7月。
 - 11) Yano F, Omura N, Tsuboi K, Hoshino M, Matsumoto A, Tanishima Y, Nishikawa K, Tanaka Y, Mitsumori N, Kashiwagi K, Yanaga K. (Panel discussion) The impact of combined multichannel intraluminal impedance-pH monitoring for a patient with gastrophageal reflux disease who had indeserete complaints after laparoscopic fundoplication. 12th World Congress of the Internaional Society for Diseases of the Esophagus. Kagoshima, Sept.
 - 12) Ishibashi Y, Kashiwagi H, Mitsumori N, Nakada K, Omura N, Nishikawa K, Yano F, Tanishima Y, Tsuboi K, Hoshino M, Yanaga K. (Selected videos) Clinical significance of SUMO-1 in esophageal squamous cell carcinoma. 12th World Congress of the International Society for Diseases of the Esophagus. Kagoshima, Sept.
 - 13) Kashiwagi H, Omura N, Yano F, Tsuboi K, Matsumoto A, Hoshino M, Yamamoto s, Ishibashi K, Nakata K, Yanaga K. (Invited videos) Laparoscopic reoperation for surgical failures of achalasia or gastroesophageal reflux disease. 12th World Congress of the International Society for Diseases of the Esophagus. Kagoshima, Sept.
 - 14) 西川勝則，田中雄二郎，松本 晶，谷島雄一郎，矢野文章，小村伸朗，三森教雄，羽生信義，柏木秀幸，矢永勝彦。(パネルディスカッション) 食道癌手術における術中，viability 評価に基づいた至適胃管作製ならびに吻合部位の決定法。第65回日本消化器外科学会総会。下関，7月。
 - 15) 河原秀次郎，矢永勝彦，渡辺一裕，牛込琢郎，友利賢太，小林 進，柏木秀幸，大木隆生。(ワークショップ6：消化管に対する鏡視下手術の工夫) WS6-7。臍部よりアプローチする腹腔鏡下前方切除術。第35回日本外科系連合学会学術集会。浦安，6月。
 - 16) 三森教雄，中田浩二，佐々木敏行，矢野健太郎，谷島雄一郎，西川勝則。(ビデオシンポジウム6：胃切除後再建術の基本と工夫) VD6-5。腹腔鏡下胃全摘術における機能再建手術-Y脚空腸パウチの増設手術-。第35回外科系連合学会学術集会。浦安，6月。
 - 17) 小村伸朗，柏木秀幸，矢永勝彦。(パネルディスカッション4：難治性GERDの治療戦略) PD4-10。重症GERDに対する腹腔鏡下噴門形成術の治療成績。第96回日本消化器病学会総会。新潟，4月。
 - 18) 矢永勝彦。(特別企画2：肝胆膵外科高度技能医制度のあり方-高度技能医は何人必要か) SP2-2。施設認定の現状と問題点。第22回日本肝胆膵外科学会・学術集会。仙台，5月。
 - 19) 小川匡市，矢永勝彦，羽田文紀，小林徹也，衛藤 謙，小田晃弘，林 武徳，満山喜宣，大熊尚誠，柏木秀幸，大木隆生。(サージカルフォーラム25：大腸癌治療-2) SF-025-1。Stage II/Ⅲ大腸癌に対するS-1術後補助化学療法の有用性と効果予測因子の検討。第110回日本外科学会定期学術集会。名古屋，4月。

IV. 著 書

- 1) 二川康郎，岡本友好。肝外胆管(胆管，胆嚢管，総胆管)腫瘍 肝外胆管の扁平上皮癌。別冊日本臨床新領域別症候群シリーズ15：肝・胆道系症候群Ⅲ：その他の肝・胆道系疾患を含めて 肝外胆道編。第2版。大阪：日本臨床社，2011。p.75-9。
- 2) 岡本友好，柏木秀幸，脇山茂樹。第3章：外科的治療の実際。矢永勝彦，小路美喜子編。系統看護学講座別巻：臨床外科看護総論。第10版。東京：医学書院，2011。p.126-68。
- 3) 矢永勝彦，小村伸朗，石田祐一，小川武希。第1章：外科患者の病態の基礎。矢永勝彦，小路美喜子編。系

続看護学講座別巻：臨床外科看護総論. 第10版. 東京：医学書院, 2011. p.10-52.

- 4) 三澤健之, 矢永勝彦. V. 脾温存尾側脾切除の手法
HALSによる腹腔鏡下脾温存尾側脾切除術（エンドー
SGIAによる脾切除）。跡見裕（杏林大学）監修, 高
折恭一（京都大学）編. 脾臓の内視鏡外科手術. 東京：
メジカルビュー社, 2010. p.104-11.
- 5) 矢永勝彦. IV. 基本手術 4. 肝中央二区域切除.
日本肝胆脾外科学会高度技能医制度委員会編. 肝胆脾
高難度外科手術. 東京：医学書院, 2010. p.195-200.

V. その他

- 1) Hoshino M, Omura N, Yano F, Tsuboi K, Matsumoto A, Kashiwagi H, Yanaga K. Laparoscopic Heller myotomy and Dor fundoplication combined with laparoscopic diverticular introversion suturing for achalasia complicated by epiphrenic diverticulum: report of a case. Surg Today 2010; 40(2): 158-61.
- 2) Matsumoto M, Kita Y, Gocho T, Wakiyama S, Sakamoto T, Iida T, Misawa T, Ishida Y, Yanaga K. Successful liver transplantation from a living donor with asymptomatic pulmonary cryptococcosis. Liver Transpl 2011; 17(3): 351-3.
- 3) Suzuki T, Kawahara H, Iida N, Naruse M, Misawa T, Yanaga K. Anastomosis procedure through an inguinal hernia incision in simultaneous laparoscopic anterior resection and inguinal hernia repair. J Surg Tech Case Report 2011; 3(1): 31-3.
- 4) Gocho T, Ishida Y, Kita Y, Iida T, Sakamoto T, Ito R, Shiba H, Wakiyama S, Uwagawa T, Hirohara S, Misawa T, Zeniya M, Yanaga K. Hepatopulmonary syndrome improved by living-related liver transplantation: a case report. Jikeikai Med J 2010; 57(1): 39-41.
- 5) 後町武志, 三澤健之, 脇山茂樹, 広原鍾一, 石田祐一, 矢永勝彦. 胆嚢摘出術後に肝内結石を発症した遺伝性球状赤血球症の1例. 日臨外会誌 2010; 71(4): 1004-7.

呼吸器外科, 乳腺・内分泌外科

教授：森川 利昭	呼吸器外科
教授：内田 賢	乳腺・内分泌外科
准教授：秋葉 直志	呼吸器外科
准教授：武山 浩	乳腺・内分泌外科
准教授：木下 智樹	乳腺・内分泌外科
講師：鳥海弥寿雄	乳腺・内分泌外科
講師：佐藤 修二	呼吸器外科
講師：川瀬 和美	乳腺・内分泌外科
講師：田部井 功	乳腺・内分泌外科
講師：尾高 真	呼吸器外科
講師：野木 裕子	乳腺・内分泌外科

教育・研究概要

I. 呼吸器外科

従来に引き続き、胸腔鏡手術を中心とした呼吸器外科手術の研究を進めている。より安全な胸腔鏡手術の開発と適応拡大の基本方針に基づき、病態に合わせた適切な手術と手術器械の改良を通じた手術法の改良がその中心である。

さらに血液中腫瘍細胞（CTC: Circulating Tumor Cells）を直接検出する研究を開始した。

1. 胸腔鏡手術による呼吸器外科手術の適応拡大
胸腔鏡手術は侵襲が小さいことから、従来の開胸手術と比較して術後のQOLが良好であるうえ、従来の手術適応の拡大が期待できる。我々はより低肺機能などリスクの高い疾患や病態に対して最も手術侵襲の少ない完全胸腔鏡手術の適応拡大を図っている。

2. 肺癌に対する病態の把握と適切な外科手術法の選択

肺癌のうち腺癌は病態が多様であり、適切な手術法に検討が必要である。我々はこれらの基礎的検討に基づき、胸腔鏡手術を応用することにより、適切な手術法の確立と成績改善を目指した臨床研究を進めている。

3. 縦隔疾患に対する手術法の改良

縦隔は胸腔鏡手術の良い適応と考えられるが、未だ知見の集積が不十分である。我々は胸腔鏡手術を改良し、胸腺腫を中心とした疾患に対して本手術を応用する臨床研究を開始し症例を重ねている。

4. 新しい技術の臨床応用

胸腔内の立体的な解剖を直感的に捉えることができる3D-CTを胸腔鏡手術に応用することにより、俯瞰が比較的困難な胸腔鏡手術において全体の解剖

を予測することができ、手術の安全に寄与するほか、個別の解剖の変異に対応することができる。

胸腔鏡手術の最適化を目指して、胸腔鏡手術に特化した鉗子類の開発・改良を行っている。

さらに教育・研究の面からインターネットを通じた動画閲覧システムの開発を進めている。

5. 血液中腫瘍細胞 (CTC: Circulating Tumor Cells) を検出する研究は CellSearch System (Veridex 社) を用いて血液中から腫瘍細胞を直接検出する方法である。従来進行癌での抗癌剤の効果判定などに応用されてきたが、外科症例についてより効率よく腫瘍細胞を採取し、血液中の腫瘍細胞の遺伝子の検討を通して、血行性転移の本態に迫り、その制御を目指している。

II. 乳腺・内分泌外科

1. トリプルネガティブ (TN) 乳癌における治療戦略

トリプルネガティブ乳癌は悪性度の高い乳癌であり、化学療法に抵抗性の難治乳癌である。術前化学療法施行した症例を対象に、TN 乳癌の最適な治療方法に関して臨床研究を行っている。

2. 新しい超音波造影剤 (ソナゾイド) を用いた乳腺腫瘍の診断能の研究

本研究は、放射線科との共同研究である。超音波造影剤ソナゾイドを用いて、乳腺腫瘍の良性、悪性の診断、乳癌の進展範囲の診断能について研究を行っている。

3. CTC を用いた乳癌患者の骨髄中の微小転移の研究

これまでの研究で骨髄中の微小転移が乳癌の予後因子になることを明らかにした、今後は化学、内分泌療法の治療予測マーカーとしての意義について研究を継続する。

4. 非浸潤性乳管癌 (DCIS) の悪性度に関する研究

検診の普及により DCIS 乳癌が増加しつつある。微小浸潤 DCIS を用いた ER, PgR, HER2, HER1, その他の免疫染色から、DCIS が浸潤癌に進展する因子の解析を研究する。

5. 乳癌患者の心の研究

乳癌術前、術後の患者の心理的な影響を見るためにアンケートを実施している。

〔点検・評価〕

1. 呼吸器外科

胸腔鏡手術を中心とした手術方針が確立し、手術

症例数も増加している。手術の内容は教育・研究施設にふさわしく多岐な疾患に及び、適応は標準的な手術から他の施設では手術を行えない高リスク症例にまで広がっている。

これらにより、全呼吸器外科手術の 90% 以上が胸腔鏡手術により安全かつ低侵襲に行われるようになっており、これは世界的にも類を見ないものである。血液中腫瘍細胞の研究は始まったばかりであり、今後の展開が期待される。

数々の臨床研究を施行または準備中であり、胸腔鏡手術を応用し、適応拡大による新しい呼吸器外科学大系の構築を目指している。

2. 乳腺・内分泌外科

新しい超音波造影剤 (ソナゾイド) を用いた乳腺腫瘍の診断能の研究では、MRI と同程度の診断能を有することが示されている。

CTC を用いた乳癌患者の骨髄中の微小転移の有有用性について、学会等で発表を行っている。

トリプルネガティブ (TN) 乳癌は悪性度の高い乳癌であるが、化学療法が有効な症例がある。

非浸潤性乳管癌 (DCIS) が浸潤癌に進展する因子に関する研究では、DCIS は luminal A が多く、TN が少ない。luminal A type 乳癌からその他の subtype に進展すると考えられる。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Akiba T, Marushima H, Kawahara H, Takagi M, Hirano J, Odaka M, Nakanishi K, Takeyama H, Kobayashi S, Morikawa T. Video-assisted thoracic surgery for patients with lung cancer and interstitial pneumonia. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2010; 16(4): 236-41.
- 2) Takeyama H, Takahashi H, Tabei I, Fukuchi O, Nogi H, Kinoshita S, Uchida K, Morikawa T. Malignant neoplasm in the axilla of a male: suspected primary carcinoma of an accessory mammary gland. *Breast Cancer* 2010; 17(2): 151-4.
- 3) Odaka M, Akiba T, Yabe M, Hiramatsu M, Matsudaira H, Hirano J, Morikawa T. Unilateral thoracoscopic subtotal thymectomy for the treatment of stage I and II thymoma. *Eur J Cardiothorac Surg* 2010; 37(4): 824-6.
- 4) Suzuki T, Akiba T, Miyake R, Marushima H, Morikawa T. Familial spontaneous pneumothorax in two adult siblings with Marfan syndrome. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2010; 16(5): 362-4.

- 5) Suzuki T, Akiba T, Hiramatsu M, Matsudaira H, Hirano J, Odaka M, Morikawa T. Percutaneous cardiopulmonary support of video-assisted metastasectomy for a patient with lung cancer following pneumonectomy. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2011; 17(1): 45-7.
 - 6) Akiba T, Marushima H, Odaka M, Harada J, Kobayashi S, Morikawa T. Pulmonary vein analysis using three-dimensional computed tomography angiography for thoracic surgery. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2010; 58(7): 331-5.
 - 7) 尾高 真, 仲田健男, 浅野久敏, 矢部三男, 平野 純, 森川利昭. 胸腔頂部神経鞘腫に対する胸腔鏡手術. *日呼外会誌* 2010; 24(5): 846-9.
 - 8) 川瀬和美. 大学病院における女性医師の労働環境改善への提言. *日臨外医会誌* 2010; 71(5): 1121-5.
 - 9) 森 彰平, 秋葉直志, 丸島秀樹, 森川利昭. 胸壁腫瘍に対する GORE-TEX Dual Mesh を用いた胸壁再建の 1 手術例. *日呼外会誌* 2011; 25(2): 194-7.
- テープリングの工夫. 第 14 回日本気胸・嚢胞性肺疾患学会総会. さいたま, 9 月. [日気胸嚢胞性肺誌 2010; 10(1): 76]
- 6) 浅野久敏, 矢部三男, 神谷紀輝, 平野 純, 尾高 真, 森川利昭. EBUS-TBNA 施行症例の検討. 第 51 回日本肺癌学会総会. 広島, 11 月. [肺癌 2010; 50(5): 628]
 - 7) 森 彰平, 秋葉直志, 丸島秀樹, 小林 進, 森川利昭. 原発不明 clear cell adenocarcinoma の肋骨転移に対する 1 手術例. 第 51 回日本肺癌学会総会. 広島, 11 月. [肺癌 2010; 50(1): 85]
 - 8) 田村志宣, 宮坂美和子, 粉河庸三, 秋葉直志, 那須英紀, 木下貴裕. 両側気胸を契機に診断し得た原発性肺血管肉腫の 1 例. 第 51 回日本肺癌学会総会. 広島, 11 月.
 - 9) 秋葉直志, 丸島秀樹, 矢部三男, 平野 純, 尾高 真, 田部井功, 遠山洋一, 木下智樹, 柳澤 暁, 小林 進, 森川利昭, 大木隆生. (VD-023 : 一般ビデオ (23) 呼吸器) Tailor-Made Virtual Lung による呼吸器外科支援 - 3D-MDCT (Three-dimensional Multidetector Computed Tomography) を用いて -. 第 110 回日本外科学会定期学術集会. 名古屋, 4 月.
 - 10) 矢部三男, 仲田健男, 浅野久敏, 神谷紀輝, 平野 純, 尾高 真, 森川利昭. 当院における胸腔鏡手術開胸移行症例の検討. 第 27 回日本呼吸器外科学会総会. 仙台, 5 月. [日呼外会誌 2010; 24(3): 436]
 - 11) 神谷紀輝, 本告 匡, 仲田健男, 浅野久敏, 矢部三男, 平野 純, 尾高 真, 八木川要平, 森川利昭. 縦隔嚢胞性病変における胸腺嚢胞の免疫染色を利用した診断法. 第 27 回日本呼吸器外科学会総会. 仙台, 5 月. [日呼外会誌 2010; 24(3): 406]
 - 12) 浅野久敏, 仲田健男, 矢部三男, 神谷紀輝, 平野 純, 尾高 真, 森川利昭. 術前後縦隔腫瘍を疑い, 胸腔鏡手術を施行した成熟型嚢胞性奇形腫の一例. 第 27 回日本呼吸器外科学会総会. 仙台, 5 月. [日呼外会誌 2010; 24(3): 478]
 - 13) 神尾麻紀子, 加藤久美子, 野木裕子, 川瀬和美, 鳥海弥寿雄, 福島久喜, 内田 賢, 大木隆生. Triple Negative DCIS は TN 浸潤癌の前駆病変か. 第 110 回日本外科学会定期学術集会. 名古屋, 4 月.
 - 14) 川瀬和美, 野木裕子, 神尾麻紀子, 加藤久美子, 鳥海弥寿雄, 福島久喜, 内田 賢, 大木隆生. 術前化学療法 (NAC) で組織学的完全奏効 (pCR) を示した乳癌症例の検討. 第 110 回日本外科学会定期学術集会. 名古屋, 4 月.
 - 15) 武山 浩, 京田茂也, 内田 賢, 森川利昭. 乳癌における CTC (Circulating Tumor Cells) と BMM (Bone Marrow Micrometastasis cells) の存在と再発リスク. 第 18 回日本乳癌学会学術総会. 札幌, 6 月.

II. 総 説

- 1) 森川利昭. 【内視鏡・内視鏡外科治療最前線 低侵襲治療の進歩】内視鏡外科治療の進歩 呼吸器外科領域. *日臨* 2010; 68(7): 1355-9.

III. 学会発表

- 1) Takeyama H, Tabei I, Kato K, Kinoshita S, Uchida K, Morikawa T. CD44 (+), CD24 (-/low) Lineage (-) cancer-initiating cells in primary breast carcinoma sites and recurrent lesions. The American Society of Clinical Oncology 2010 Breast Cancer Symposium. Washington, D.C., Oct.
- 2) 内田 賢. 乳がんにおける診断・治療のオーバービュー. 第 4 回低侵襲医療機器実現化フォーラム・第 16 回ナノメディシン研究会. 東京, 11 月.
- 3) 秋葉直志, 丸島秀樹, 矢部三男, 平野 純, 尾高 真, 田部井功, 遠山洋一, 木下智樹, 柳澤 暁, 小林 進, 森川利昭, 大木隆生. Tailor-Made Virtual Lung による呼吸器外科支援 3D-MDCT (three-dimensional multidetector computed tomography) を用いて. 第 110 回日本外科学会総会定期学術集会. 名古屋, 4 月. [日外会誌 2010; 111 (臨増 2): 295]
- 4) 京田茂也, 武山 浩, 柳沢春華, 山下晃徳, 内田 賢, 森川利昭. 転移性乳癌に対してハーセプチン+EC 療法を施行した 1 例. 第 18 回日本乳癌学会学術総会. 札幌, 6 月. [日乳癌会プログラム抄集 2010; 18 回: 569]
- 5) 神谷紀輝, 浅野久敏, 矢部三男, 平野 純, 尾高 真, 森川利昭. 高度肺気腫症例の肺減量手術におけるス

- 16) 武山 浩, 田部井功, 加藤久美子, 鳥海弥寿雄, 野木裕子, 川瀬和美, 神尾麻紀子, 内田 賢, 森川利昭. 抗甲状腺癌モノクローナル抗体 JT-95 による甲状腺癌治療の可能性. 第43回日本甲状腺外科学会学術集会. 倉敷, 10月.
- 17) 田部井功, 平野明夫, 森 彰平, 木下智樹, 内田 賢, 小林 進. 術前化学療法で完全奏効を得て両側乳房温存術を施行した同時性両側乳癌の一例. 第18回日本乳癌学会学術総会. 札幌, 6月.
- 18) 丸島秀樹, 木下智樹, 田部井功, 平野明夫, 秋葉直志, 小林 進, 武石明精, 武山 浩, 内田 賢, 森川利昭. 術後局所再発に対する胸壁合併切除再建術の経験. 第18回日本乳癌学会学術総会. 札幌, 6月.
- 19) 川瀬和美, 野木裕子, 神尾麻紀子, 加藤久美子, 鳥海弥寿雄, 福島久喜, 内田 賢, 大木隆生. 術前化学療法 (NAC) で組織学的完全奏効 (pCR) を示した乳癌症例の検討. 第110回日本外科学会定期学術集会. 名古屋, 4月.
- 20) 神尾麻紀子. Triple Negative乳癌の前駆病変の検討. 第18回日本乳癌学会学術総会. 札幌, 10月.

IV. 著 書

- 1) 秋葉直志, 岩崎正之, 南谷佳弘, 小川純一. 検査編 呼吸器外科. 富野康日己編. 医療禁忌ポケットマニュアル. 東京: 医歯薬出版, 2011. p.60-3.
- 2) 秋葉直志, 岩崎正之, 南谷佳弘, 小川純一. 治療編 呼吸器外科. 富野康日己編. 医療禁忌ポケットマニュアル. 東京: 医歯薬出版, 2011. p.298-315.
- 3) 秋葉直志, 岩崎正之, 南谷佳弘, 小川純一. 配合禁忌編 呼吸器外科. 富野康日己編. 医療禁忌ポケットマニュアル. 東京: 医歯薬出版, 2011. p.545-9.

V. その他

- 1) 武田広治 (愛知県がんセンター中央病院), 武山 浩. (一般口演: 乳腺 11) 座長. 第72回日本臨床外科学会総会. 横浜, 11月.
- 2) 森川利昭. (優秀演題 (肺・縦隔 3) その他: OWP-09: シート状組織接着剤による肺動脈損傷部の修復再生の促進 (池田拓広 (広島大学)) 指定討論者. 第63回日本胸部外科学会定期学術集会. 大阪, 10月.

小児外科, 血管外科

教授: 大木 隆生	血管外科
講師: 石田 厚	血管外科
講師: 金岡 祐司	血管外科
講師: 戸谷 直樹	血管外科
講師: 吉澤 穰治	小児外科

教育・研究概要

I. 小児外科

1. 教育

4年生を対象としたコアカリキュラム中で小児外科の系統講義は2時間である。小児外科疾患数が多く、2時間の講義では疾患の概要を解説するのみになるが、豊富なスライドと国家試験でも活用できるプリントを用いて効率のよい学習ができるように計画した。不足分を補うために5年生では small group teaching と手術に直接参加する機会を多くすることによって小児外科疾患の知識の固定化を図っている。6年生の選択実習においては、Stanford 大学小児外科で1か月の実習ができるようにしている。研修医に対しては、小児の採血・点滴路の確保・皮膚縫合などの手技をはじめ、短期入院患児の術前・術後管理や消化管造影検査・尿路造影検査などの介助に参加させることで小児診療の特徴を感じてもらっている。外科レジデントには、臍ヘルニア・鼠径ヘルニア・虫垂炎手術・開腹噴門形成術・中心静脈路の確保などの術者・助手をすることによって、外科専門医修得のためにたる手術経験数の確保と手術手技の基本教育をおこなっている。小児外科専門医を目指す若手医師に対しては、専門医資格修得条件を満たすに足る症例を十分に経験できるようにしている。さらに指導医を目指す医師に対しては難易度の高い手術の術者経験を重ねられるよう配慮している。また、小児内視鏡外科手術手技の修得のため、若手医師には講習会への参加できるように配慮している。

2. 研究

- 1) 乳幼児の便秘症患児の直腸内圧検査・直腸肛門反射に関する研究
- 2) 埋没陰茎に対するテストステロン投与と陰茎形成術との併用療法に関する研究
- 3) 重度膀胱尿管逆流症に対する膀胱鏡下 Deflux 注入療法の適応拡大に関する研究
- 4) 中心静脈カテーテルに関する研究: 細径イントロデューサーの開発

- 5) 重度心身障害児に対する腹腔鏡下噴門形成術に関する研究
- 6) 漏斗胸に対する Nuss 手術：複数本のベクタスパー挿入法の適応と臨床効果に関する研究
- 7) 悪性腫瘍に対する分子標的療法：血管新生に関与する抑制因子を発現する遺伝子を多種類導入することによって、腫瘍の増殖・転移抑制効果に関する研究
- 8) 血液浄化による敗血症治療：ラット敗血症モデルを用いて、血液浄化のタイミングと炎症性サイトカイン発現量に関する研究
- 9) 神経芽腫の新しい診断法・治療法への microRNA 応用に関する研究

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

胸腹部大動脈瘤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始めとした悲惨な合併症を引き起こす厳しい疾患である。われわれは、開胸開腹手術が困難な症例に対しては個人輸入ベースで使用医療器具を入手し、枝付きステントグラフト手術を行っている。単径部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動脈瘤を空置する治療を行い得るため局所麻酔下での手術も可能である。枝付きステントグラフト手術を行い良好な成績を収めている。

2. 薬剤溶出ステントの基礎的研究と臨床応用

浅大腿動脈の狭窄・閉塞病変 (SFA 病変) に対するステント治療は、未だ再狭窄率が高く問題点も多い。われわれは、SFA 病変に対して内膜肥厚の抑制を目的とした薬剤溶出ステントの開発と基礎的研究、さらに日米独同時臨床治験も行った。臨床治験の結果は満足できるものであり、現在保険収載に向けて準備中である。

3. 血管内治療用シミュレーターを用いたトレーニングシステムの導入

血管内治療は特有の技能を必要とする分野であり、ある一定の learning curve が存在する。われわれは血管内治療用のシミュレーターを導入したトレーニングシステムを構築している。これは、パイロットのフライトシミュレーターのように、実際に極めて近い画面を見ながら実物のワイヤやカテーテルを使ってトレーニングを行えるようになっている。頸動脈・腎動脈・腸骨動脈・下肢動脈などの各種血管に対する血管内治療がプログラミングされており、さ

らに難易度も選択できる。このシミュレーターでステップを踏むことで、臨床へのスムーズな移行が可能となる。

4. ヘパリン-PF4 複合体抗体の臨床研究

ヘパリンは抗凝固剤として血管外科手術において一般的に使用されている。ヘパリンの使用により血小板減少 (HIT) が誘発され、重篤な血栓症を発症することがあることが知られている。ヘパリンの使用量が少量であっても、ヘパリン血小板第 4 因子 (PF4) 複合体に対する特異的な抗体が産生され、HIT を惹起することがある。ヘパリン投与による抗体の産生はこれまで過小評価されていると思われる。我々は、過去 2 年間、約 300 例以上の血管外科手術患者において、ヘパリン-PF4 複合体抗体と PF4 活性を測定し、発生頻度、相関性について調査した。ヘパリン-PF4 複合体抗体陽性率は約 13% であった。また、PF4 抗体陽性者の PF4 活性は、陰性者より有意に高値であった。今後、統計学的解析を加え、報告する予定である。

5. ステントグラフト術における下肢虚血再灌流障害予防に関する研究

ステントグラフトを行う際に大腿動脈への留置に用いるシースは大口径であることが多く、この大口径のシースを動脈内に長く留置することによる末梢動脈の血流遮断で下肢虚血を引き起こす。下肢虚血が長時間に及ぶとシースを抜去した際に下肢虚血再灌流障害が起こり、下肢コンパートメント症候群、そして時に死に至る合併症を引き起こす。そのため我々は長時間に及ぶ手術を行う場合や大口径シースにより下肢虚血を引き起こす可能性がある場合には、大口径シースの末梢側の動脈に小口径のシースを留置し、シースのコネクターを連結することで末梢動脈へ血流を供給することが可能で、このシステムによる下肢虚血の予防効果を研究している。

6. 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)

胸大動脈瘤の内、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手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)頸動脈間バイパスを行い、(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。

「点検・評価」

1. 小児外科

小児外科手術の多くは本院においておこなわれているため5年生で外科のポリクリを分院でおこなっている学生は、小児外科疾患の学習の機会が得られない状況である。また、看護学科においては、小児外科教育が行われていないことは今後、改善の必要があると考える。その他は、計画通りの教育をおこなうことができたと考える。

研究の成果は、国内の主要学会において発表した。日本小児外科学会において発表した「心に残る症例 胸腹部に異なる消化管発生異常を合併した先天性側彎の1例」加藤真由佳発表と「小児の睪 solid pseudopapillary neoplasm (SPN) に対して幽門輪温存睪頭十二指腸切除術 (PpPD) を施行した2例」平松友雅発表は、ベストポスター賞を受賞した。

2. 血管外科

現在、以下の研究が進行中である。さらに、日本屈指の腹部および胸部大動脈瘤ステントグラフト手術件数をほこり、日本で唯一米国から最先端の血管内治療用医療器具を輸入し使用している。現在この臨床データを解析し、その成績を主要学会で報告している。

- 1) 弓部大動脈瘤に対する分枝付きステントグラフトの開発・臨床応用
- 2) 3次元画像ワークステーションを用いた胸腹部大動脈瘤に対する枝付きステントグラフトの研究
- 3) 閉塞性動脈硬化症に対する Drug Delivery System の開発
- 4) 3次元画像ナビゲーションシステムを用いた血管内治療の開発
- 5) Simulator を用いた頸動脈ステント術の術後知的レベル改善に関する研究
- 6) 浅大腿動脈プラークに対する各種薬物治療効果の研究

- 7) 閉塞性動脈硬化症の新しい血管内治療法の研究
- 8) 閉塞性動脈硬化症に対する薬剤溶出ステントを用いた再狭窄予防効果に関する研究
- 9) 重症虚血肢に対する遺伝子導入細胞および幹細胞を利用した血管新生に関する研究
- 10) bFGF (basic fibroblast growth factor) 含有生体接着剤の血管吻合部治癒促進効果に関する研究
- 11) 経皮的治療を可能にする Low Profile なステントグラフトの開発
- 12) 動脈瘤、心不全用 wireless 圧センサーの応用に関する研究
- 13) Wireless 圧センサーを用いた動脈瘤ステントグラフト治療の治療効果に関する研究
- 14) 本邦における血管病変の特殊性に関する研究
- 15) 腎動脈狭窄に対するステント術の治療効果に関する研究
- 16) 下肢静脈瘤に対する非手術的治療法に関する研究および臨床応用
- 17) 3次元画像ワークステーションを用いた大動脈瘤の経時的変化、治療効果の研究
- 18) 3次元カラードプラーを用いた血管病変の診断、術式に関する研究
- 19) 血管内超音波 (IVUS) を用いた血管内プラークの予後に関する研究
- 20) レーザー血流計を用いた血行再建と肢切断レベルの決定に関する研究
- 21) 頸動脈プラークの安定化に及ぼすスタチンの研究
- 22) 血管内治療用シミュレーターの医師トレーニングにおける有用性
- 23) 腎動脈狭窄症の治療適応を改善する研究
- 24) より低侵襲な頸動脈内膜剥離術の開発
- 25) 内腸骨動脈コイル塞栓術後の殿筋性跛行の予後決定因子を解明する研究
- 26) Zenith vs Excluder (腹部大動脈ステントグラフト): どちらが優れているかを検討する研究
- 27) MDCT を用いた下肢バイパス用大伏在静脈の質的評価に関する検討
- 28) 未治療の胸部大動脈潰瘍性病変の予後に関する研究
- 29) 腹部大動脈瘤の診断契機に関する研究
- 30) 内蔵動脈瘤に対するカテーテル治療戦略に関する研究
- 31) 大動脈ステントグラフト内挿術に際して大腿

動脈を露出する際の外科的方法対経皮的方法の是非に関する研究

- 32) 胸部大動脈瘤患者において鎖骨下・椎骨動脈の側副血行に関する研究
- 33) 弓部大動脈瘤に対する hybrid surgery の開発
- 34) ステントグラフト術における下肢虚血再灌流障害予防に関する研究
- 35) 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)

研究業績

I. 原著論文

- 1) Ohki T. EVAR takes root in Japan. *Endovascular Today* 2010 ; 9(1) : 46-8.
- 2) Ohki T. Cordis incraft system studied in INNOVATION. *Endovascular Today* 2010 ; 9(5) : 14.
- 3) Ohki T. Terumo's misago stent to be studied in US and Japan. *Endovascular Today* 2010 ; 9(6) : 22.
- 4) Shigematsu H, Nishibe T, Obitsu Y, Matsuzaki K, Ishida A, Miyata T, Shindo S, Hida K, Ohta T, Ando M, Kawasaki T, Yasugi T, Matsumoto T. Three-year cardiovascular events and disease progress in patients with peripheral arterial disease : results from the Japan Medication Therapy for Peripheral Arterial Disease (J-METHOD). *Int Angiol* 2010 ; 29(2 Suppl.) : 2-13.
- 5) Kanaoka Y, Inagaki E, Hamanaka S, Masaki H, Tanemoto K. Analysis of reactive oxygen metabolites (ROMs) after cardiovascular surgery as a marker of oxidative stress. *Acta Med Okayama* 2010 ; 64(5) : 323-30.
- 6) Enomoto S, Sumi M, Kajimoto K, Nakazawa Y, Takahashi R, Takabayashi C, Asakura T, Sata M. Long-term patency of small-diameter vascular graft made from fibroin, a silk-based biodegradable material. *J Vasc Surg* 2010 ; 51(1) : 155-64.
- 7) Yamagata T, Yoshizawa J, Ohashi S, Yanaga K, Ohki T. Expression patterns of microRNAs are altered in hypoxic human neuroblastoma cells. *Pediatr Surg Int* 2010 ; 26(12) : 1179-84.
- 8) 大木隆生. 【変貌を遂げる大動脈疾患の診断と治療】 治す 大動脈瘤のステントグラフト治療 胸腹部大動脈瘤治療の適応と限界. *Heart View* 2010 ; 14(9) : 1032-7.
- 9) 地野充時, 石田 厚, 関矢信康, 大野賢二, 平崎能郎, 笠原裕司, 並木隆雄, 宮崎 勝, 寺澤捷年, 動静

脈瘤による多発性難治性両側下腿皮膚潰瘍に対し和漢薬治療が奏効した一例. *日東洋医誌* 2010 ; 61(3) : 325-30.

- 10) 金岡祐司, 黒澤弘二, 大木隆生. まい・てくにつく 弓部大動脈ステントグラフト法のコツ. *胸部外科* 2010 ; 63(11) : 950.
- 11) 金岡祐司, 大木隆生, 戸谷直樹, 石田 厚, 立原啓正, 平山茂樹, 黒澤弘二, 墨 誠, 太田裕貴, 金子健二郎. 胸部大動脈瘤に対するステントグラフト治療の適応拡大のための工夫と成績. *日血管外会誌* 2010 ; 19(4) : 547-55.
- 12) 黒澤弘二, 大木隆生. 血管内治療の麻酔大動脈疾患に対する血管内治療の位置づけと今後の展望. *LiSA* 2010 ; 17(2) : 172-80.
- 13) 墨 誠, 宿澤孝太, 石田 厚, 大木隆生. 【内科疾患の診断基準 病型分類・重症度】 循環器 閉塞性動脈硬化症. *内科* 2010 ; 105(6) : 1189-94.

II. 総 説

- 1) 前田剛志, 石田 厚, 大木隆生. 4. EVAR の治療成績. 大木隆生編. 腹部大動脈瘤ステントグラフト内挿術の実際. 東京 : 医学書院, 2010. p.21-33.
- 2) 太田裕貴, 立原啓正. 5. EVAR の実際 - 基礎編 1. CT の読影. 大木隆生編. 腹部大動脈瘤ステントグラフト内挿術の実際. 東京 : 医学書院, 2010. p.34-43.
- 3) 原 正幸, 立原啓正, 太田裕貴. 5. EVAR の実際 - 基礎編 2. オペルूमのセットアップ. 大木隆生編. 腹部大動脈瘤ステントグラフト内挿術の実際. 東京 : 医学書院, 2010. p.44-7.
- 4) 金子健二郎, 太田裕貴, 宿澤孝太. 5. EVAR の実際 - 基礎編 3. 必要な周辺機器. 大木隆生編. 腹部大動脈瘤ステントグラフト内挿術の実際. 東京 : 医学書院, 2010. p.48-54.
- 5) 宿澤孝太, 墨 誠. 5. EVAR の実際 - 基礎編 5. 血管造影と puncture. 大木隆生編. 腹部大動脈瘤ステントグラフト内挿術の実際. 東京 : 医学書院, 2010. p.59-63.
- 6) 平山茂樹, 馬場 健. 5. EVAR の実際 - 基礎編 6. 血管内超音波 (IVUS). 大木隆生編. 腹部大動脈瘤ステントグラフト内挿術の実際. 東京 : 医学書院, 2010. p.64-9.
- 7) 黒澤弘二, 田中克典. 5. EVAR の実際 - 基礎編 7. 内腸骨動脈のコイル塞栓. 大木隆生編. 腹部大動脈瘤ステントグラフト内挿術の実際. 東京 : 医学書院, 2010. p.70-8.
- 8) 田中克典, 平山茂樹. 5. EVAR の実際 - 基礎編 10. 術前後管理. 大木隆生編. 腹部大動脈瘤ステントグラフト内挿術の実際. 東京 : 医学書院, 2010. p.91-3.

- 9) 戸谷直樹, 前田剛志, 大木隆生. 6. EVAR の実際-デバイス編 1. Zenith (Cook 社製). 大木隆生編. 腹部大動脈瘤ステントグラフト内挿術の実際. 東京: 医学書院, 2010. p.98-115.
- 10) 金岡祐司, 金子健二郎, 大木隆生. 6. EVAR の実際-デバイス編 2. Excluder (W.L. Gore 社製). 大木隆生編. 腹部大動脈瘤ステントグラフト内挿術の実際. 東京: 医学書院, 2010. p.116-42.
- ### III. 学会発表
- 1) Ohki T. Repair of TAAA is feasible is with standard devices combined with ancillary techniques? TCT2010. Washington, Sept.
- 2) Ohki T. Repair of TAAA is feasible is with standard devices combined with ancillary techniques? 25th Chinese Society for Vascular Surgery. Beijing, Oct.
- 3) Ohki T. Clinical data on Zilver-PTX trial (Both registry study & randomized trial). Cook Japan Zilver-PTX Launching Workshop. Taipei, Dec.
- 4) 金岡祐司, 馬場 健, 宿澤孝太, 原 正幸, 前田剛志, 金子健二郎, 太田裕貴, 墨 誠, 田中克典, 黒澤弘二, 平山茂樹, 立原啓正, 戸谷直樹, 石田 厚, 大木隆生. (パネルディスカッション6: 胸部大動脈瘤に対する治療戦-中・長期成績を踏まえて) PD6-1. 胸部大動脈瘤における治療選択-ステントグラフトの役割と限界. 第38回日本血管外科学会学術総会. さいたま, 5月.
- 5) 戸谷直樹, 馬場 健, 宿澤孝太, 金子健二郎, 前田剛志, 太田裕貴, 墨 誠, 田中克典, 黒澤弘二, 平山茂樹, 立原啓正, 金岡祐司, 石田 厚, 大木隆生. 腹部大動脈瘤ステントグラフト後のエンドリークに対する追加治療. 第38回日本血管外科学会学術総会. さいたま, 5月.
- 6) 立原啓正, 馬場 健, 宿澤孝太, 金子健二郎, 前田剛志, 太田裕貴, 墨 誠, 田中克典, 黒澤弘二, 平山茂樹, 金岡祐司, 戸谷直樹, 石田 厚, 大木隆生. 術中DSA使用による血行再建術の有用性: 一步踏み込んだ急性動脈閉塞の治療. 第38回日本血管外科学会学術総会. さいたま, 5月.
- 7) 平山茂樹, 馬場 健, 福島宗一郎, 萩原 慎, 宿澤孝太, 原 正幸, 前田剛志, 金子健二郎, 太田裕貴, 墨 誠, 田中克典, 黒澤弘二, 立原啓正, 戸谷直樹, 金岡祐司, 石田 厚, 大木隆生. 感染性大動脈瘤に対するステントグラフト手術の遠隔成績. 第38回日本血管外科学会学術総会. さいたま, 5月.
- 8) 黒澤弘二, 馬場 健, 宿澤孝太, 原 正幸, 金子健二郎, 前田剛志, 太田裕貴, 墨 誠, 田中克典, 平山茂樹, 立原啓正, 戸谷直樹, 金岡祐司, 石田 厚, 大木隆生. (ビデオシンポジウム1: 下腿3分枝以下の動脈再建術成績向上の工夫) VSY1-4. 下腿3分枝以下の血行再建術の手技. 第38回日本血管外科学会学術総会. さいたま, 5月.
- 9) 墨 誠, 宿澤孝太, 前田剛志, 金子健二郎, 太田裕貴, 黒澤弘二, 田中克典, 平山茂樹, 立原啓正, 戸谷直樹, 金岡祐司, 石田 厚, 大木隆生. (パネルディスカッション1: 頸動脈狭窄病変に対する治療戦略) PD1-4. 当院における頸動脈狭窄に対する治療戦略-Eversion法による頸動脈内膜剥離術と頸動脈ステント. 第38回日本血管外科学会学術総会. さいたま, 5月.
- 10) 太田裕貴, 宿澤孝太, 前田剛志, 金子健二郎, 墨 誠, 黒澤弘二, 田中克典, 平山茂樹, 立原啓正, 戸谷直樹, 金岡祐司, 石田 厚, 大木隆生. (ビデオセッション10: ステントグラフト) VS10-4. 胸腹部大動脈瘤に対する枝付きステントグラフト手術. 第38回日本血管外科学会学術総会. さいたま, 5月.
- 11) 金子健二郎, 馬場 健, 宿澤孝太, 前田剛志, 太田裕貴, 墨 誠, 田中克典, 黒澤弘二, 平山茂樹, 立原啓正, 戸谷直樹, 金岡祐司, 石田 厚, 大木隆生. 腹部大動脈瘤(AAA)に他の動脈疾患合併症例に対する一期的治療の検討: 複合血管病変に対する合理的アプローチ. 第38回日本血管外科学会学術総会. さいたま, 5月.
- 12) Ohki T. (Luncheon Symposium2: Transcending Traditional Standard of Aortic Repair: Experience in Advance in Endovascular Aortic Repair) LS2-3. Advanced endovascular options for patients in Asia. The 11th Annual Congress of Asian Society for Vascular Surgery (AVAS). Kyoto, June.
- 13) 馬場優治, 芦塚修一, 大橋伸介, 桑島成央, 吉澤穰治, 大木隆生, 宮田市郎, 秋山雅晴, 横井健太郎, 井田博幸. 46XY性腺異形成の腹腔内性腺に発生したdysgerminomaの一例. 第26回日本小児がん学会学術集会. 大阪, 12月.
- 14) 大橋伸介, 芦塚修一, 黒部 仁, 桑島成央, 田中圭一朗, 吉澤穰治, 水野良児, 大木隆生. 重症心身障害児に対する内視鏡手術重症心身障害児における腹腔鏡下噴門形成術再手術症例の検討. 第23回日本内視鏡外科学会総会. 横浜, 10月.
- 15) 芦塚修一, 馬場優治, 大橋伸介, 田中圭一朗, 桑島成央, 吉澤穰治, 大木隆生. 漏斗胸手術(open window法からNuss法まで) ナス手術におけるパー複数本の挿入の適応と挿入法について. 第23回日本内視鏡外科学会総会. 横浜, 10月.
- 16) 水谷貴久, 吉澤穰治, 芦塚修一, 大橋伸介, 桑島成央, 大木隆生. 研修医・専修医・指導医それぞれの立場から見た魅力ある外科教育研修医へのアンケート調査結果からみた医師臨床研修中に小児外科診療に参加

する意義. 第 35 回日本外科系連合学会学術集会. 浦安, 6 月.

- 17) 大橋伸介, 芦塚修一, 桑島成史, 黒部 仁, 田中圭一朗, 吉澤穰治, 大木隆生. 当院における腹腔鏡下鼠径ヘルニア修復術 (LPEC) の成績とラーニングカーブ. 第 47 回日本小児外科学会学術集会. 名古屋, 6 月.
- 18) 加藤真由佳, 芦塚修一, 黒部 仁, 大橋伸介, 桑島成史, 吉澤穰治, 大木隆生. 心に残る症例胸部部に異なる消化管発生異常を合併した先天性側彎の 1 例. 第 47 回日本小児外科学会学術集会. 名古屋, 6 月.
- 19) 吉澤穰治, 水野良児, 芦塚修一, 桑島成史, 黒部 仁, 田中圭一朗, 大橋伸介, 平松友雅, 水谷貴久, 馬場優治, 大木隆生. 内視鏡手術の進歩膀胱尿管逆流症に対する Deflux 注入療法の課題. 第 47 回日本小児外科学会学術集会. 名古屋, 6 月.
- 20) 田中圭一朗, 羽生信義, 高野裕樹, 入村雄也, 飯田智憲, 薄葉輝之, 川野勲, 飯野年男, 水野良児, 岩淵秀一. 開腹既往のない絞扼性イレウスにおける乳酸測定の有用性. 第 65 回日本消化器外科学会総会. 下関, 7 月.

IV. 著 書

- 1) Lipsitz EC, Veith FJ, Ohki T. Chapter 5: Reducing radiation exposure during endovascular procedure. In: Moor WS, Ahn SS, editors. Endovascular surgery 4th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2010. p.41-7.
- 2) Kanaoka Y, Ohki T, Veith FJ. Abdominal aortic disease. In: Schillinger M, Minar E, editors. Complex cases in peripheral vascular interventions. London: Informa Healthcare; 2010. p.131-42.
- 3) Sumi M, Ohki T. Section 12: Technique Chapter 85: Endovascular therapeutic. In: Cronenwett J, Johnston W, editors. Rutherford's vascular surgery. 7th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2010. p.1277-94.

V. その他

- 1) Ohki T. Sweet relief. Business Times Online. 2010; 15.
- 2) 大木隆生. 血管外科. 読売新聞医療情報部編. 病院の実力 2010. 東京: 読売新聞東京本社, 2010. p.62-3.

整形外科学講座

教授: 丸毛 啓史	膝関節外科, 骨・靭帯の生化学
准教授: 浅沼 和生 (第三病院)	骨・軟部腫瘍
准教授: 杉山 肇 (神奈川リハビリテーション)	股関節外科
准教授: 大谷 卓也	股関節外科
講師: 曾雌 茂	脊椎外科, 骨代謝
講師: 窪田 誠	足の外科
講師: 吉田 衛 (国立西埼玉中央病院)	肩関節外科, リウマチ
講師: 斎藤 充	骨代謝
講師: 上野 豊 (第三病院)	股関節外科
講師: 藤井 英紀 (柏病院)	股関節外科
講師: 菅 巖	肩関節外科
講師: 舟崎 裕記 (兼)	肩関節外科, スポーツ傷害

教育・研究概要

I. 全身関節弛緩性を伴った外傷性肩関節前方不安定症に対する鏡視下手術

全身関節弛緩性 (GJL) を有する外傷性肩関節前方不安定症 12 例の臨床的特徴, 関節内病変, 術後成績などを調査した。その結果, 軽微な外傷で発症したものが多く, また, Bankart や Hill-Sachs 病変は軽微で, 関節上腕靭帯の低形成を呈していたことなどから, 初回発症とその後の不安定性の継続には先天性素因が強く関与しているものと推測した。JSS-SIS は, 術前平均 55 点であったものが, 平均 84 点に改善したが, 再発を 1 例に認めた。GJL (-) 群との比較では, JSS-SIS は有意差がなかったが, 可動域では, GJL (+) 群の方が外旋において有意に可動域の回復が得られていた。しかし, apprehension sign の陽性率は術後 6 か月時より 1 年時の方が増加し, とくにスポーツ活動時の不安感を訴えた。

II. 頸椎術後の軸性疼痛に関する検討

椎弓形成術は頸椎症性脊髄症に対する手術法の gold standard であり, その良好な手術成績が報告されている。しかし, 術後の軸性疼痛は未だ解決されない問題の一つとして残っている。Prospective controlled study により, 軸性疼痛の原因について検討を行った。その結果, C7 棘突起を温存することで軸性疼痛の程度を軽減できる可能性が示唆された。

III. Patient-specific templating technique を用いた人工膝関節置換術と従来法との比較, 各種ガイド間の比較

Patient-specific templating 法はナビゲーションシステム (Computer Assisted Surgery, 以下 CAS) をさらに一歩進めた先進的な技術として位置づけられる。我々は patient-specific cutting guide を用いた人工膝関節置換術を行い, インプラント設置精度について検討し, CAS と同等の正確性が得られることを確認した。従来法による手術との比較検討や, 三次元的アライメントの再現性, 術前計画ソフトの利便性, ガイドの形状・適合性等に関して各 patient-specific cutting guide 間の前向きな比較検討を行っている。

IV. Spitzzy 変法による臼蓋棚形成術の移植骨のリモデリングについて

変形性股関節症に対し臼蓋棚形成術を施行した12股の単純X線所見において, 移植骨片のリモデリングについて検討した。その結果, 移植骨片の最外側部は吸収され, AHI で95%程度の棚が残存していた。これは骨頭からの力学的要請に応じた結果であり, これより少々大きい棚を作製するべきと思われた。形態的には棚の外側端が嘴状となり骨頭を取り囲むようなリモデリングをしたものが良好な結果を示した。

V. 大腿骨近位部転移性腫瘍切除後の遠位インターロッキングシステムによる再建術

大腿骨近位部転移性腫瘍切除後に, 遠位インターロッキングシステムを用いて再建を行った14例の成績を調査した。合併症は, 術後早期死亡が1例, 深部感染が1例であった。機能成績では, 死亡1例を除いた13例中12例が歩行可能となり, 1例は車椅子移動となった。軟部組織の強固な修復により, 仰臥位での下肢伸展挙上が12例で, 側臥位での外転挙上が11例でそれぞれ可能となった。本機種を用いた再建術は, 高い機能成績を期待できる有用な治療法と思われた。

VI. 外反扁平足の新たな手術法の検討

有痛性外脛骨ではしばしば扁平足を伴うが, 一般に進行することはない。我々は中年以降に進行性の外反扁平足をきたした外脛骨症例を経験し, その手術成績について検討した。これらの症例では, 舟状骨内側部の痛みが強く, 舟状骨と外脛骨の連結が非常に緩いため, 後脛骨筋腱の機能不全により扁平足

をきたしたと考えられた。初期の2例では, 通常の有痛性外脛骨の治療に準じて, 外脛骨の摘出と剥離された後脛骨筋腱の再縫合を行ったが, 疼痛は軽快したものの残存しており, 扁平足はほとんど改善しなかった。その後の1例では扁平足の改善を図るため, 踵立方関節の固定術による外側支柱延長術を追加したところ, 比較的早期に疼痛が改善し, 扁平足も十分矯正された。本症では外脛骨の対処のみでなく, 扁平足に対する処置の追加が必要と考えられた。

VII. Injectable な β -TCP を用いた不安定型大腿骨転子部骨折の治療経験

低侵襲で後内側部の皮質骨欠損の修復と転位した小転子の骨幹部への癒合を促進するため, 顆粒状の β -TCP とヒアルロン酸を混合した injectable な骨補填材に骨形成促進作用を有する線維芽細胞増殖因子 (FGF-2) を加えた複合体を開発し, 不安定型転子部骨折に臨床応用した。本法は低侵襲での充填が可能で後内側部の皮質骨欠損の修復と転位した小転子の癒合を促進した。本術式は転子部骨折に限らず, 転位した第3骨片を伴う長管骨骨折の治療にも役立つものとする。

VIII. 骨質劣化マーカーの確立・骨粗鬆症の接点一病態からみたビスフォスフォネートおよび SERMs の可能性一

骨コラーゲンには加齢と共に終末糖化・酸化産物である (AGEs, ペントシジン) が増加することや, 骨コラーゲンに AGEs が過剰に誘導されると骨の脆弱性が高まることを明らかにした。また, AGEs の過形成を誘導する要因として, 動脈硬化の危険因子である高ホモシステイン (Hcys) 血症の関与を見出した。長野コホート (1,300名) の検討から, 尿中 AGEs や血中 Hcys の高値が, 骨粗鬆症および変形性関節症に共通したリスクマーカーとなることを見出した。

「点検・評価」

1. 基礎研究に関して

当講座が, これまで行ってきた結合組織の細胞から臨床までの研究は, 学際的に国内外から高い評価を得るようになり, 我が国における診療ガイドラインにも採用されている。また, 競合的研究費獲得は, 順調に継続している。

2. 臨床研究に関して

基礎研究をもとにした臨床的事実の裏付けは, 多施設共同研究も行いながら, その妥当性を立証して

きた。基礎研究，疫学研究のみならず，新たな手術法の考案など，大学病院としての責務を全うすべく努力していることは評価できる。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Tanaka T, Saito M, Chazono M, Kumagai Y, Kikuchi T, Kitazato S, Marumo K. Effect of alendronate on bone formation and osteoclastic resorption after implantation of beta-tricalcium phosphate. *J Biomed Mater Res A* 2010; 93(2) : 469-74.
- 2) Tanaka S, Yoshimura N, Kuroda T, Hosoi T, Saito M, Shiraki M. The fracture and immobilization score (FRISC) for risk assessment of osteoporotic 2 fracture and immobilization in postmenopausal women. -A joint analysis of the 3 Nagano, Miyama, and Taiji Cohorts-. *Bone* 2010; 47(6) : 1064-70.
- 3) Soshi S, Chazono M, Inoue T, Nakamura Y, Kida Y, Shinohara A, Hashimoto K, Marumo K. Long-term follow up of adolescent idiopathic scoliosis : Evaluation of the outcomes using SRS-22 in surgically treated patients. *J Spine Res* 2010; 1(11) : 2101-5.
- 4) Ushiku C, Adams DJ, Jiang Xi, Wang L, Rowe DW. Long bone fracture repair in mice harboring GFP reporters for cells within the osteoblastic lineage. *J Orthop Res* 2010; 28(10) : 1338-47.
- 5) Ryu K, Masui F, Soshi S, Marumo K. Chronic arthritis of the knee due to synovial metastasis. *Jikeikai Med J* 2010; 57(4) : 141-7.
- 6) Maruhashi T, Kii I, Saito M, Kudo A. Interaction between periostin and BMP-1 promotes proteolytic activation of lysyl oxidase. *J Biol Chem* 2010; 285(17) : 13294-303.
- 7) Shiraki M, Kuroda T, Shiraki Y, Tanaka S, Higuchi T, Saito M. Urinary pentosidine and plasma homocysteine levels at baseline predict future fractures in osteoporosis under bisphosphonate treatment. *J Bone Miner Metab* 2011; 29(1) : 62-70.
- 8) Fukunaga M, Asanuma K, Irie T. Peculiar chondroblastoma involving multiple tarsal bones. *Skeletal Radiol* 2010; 39(7) : 709-14.
- 9) Jingushi S, Ohfuyu S, Sofue M, Hirota Y, Itoman M, Matsumoto T, Hamada Y, Shindo H, Takatori Y, Yamada H, Yasunaga Y, Ito Hiroshi, Mori S, Owan I, Fujii G, Ohashi H, iwamoto Y, Miyanishi K, Iga T, Takahira N, Sugimori T, Sugiyama H. Multiinstitutional epidemiological study regarding osteoarthritis of the hip in Japan. *J Orthop Sci* 2010; 15(5) : 626-31.
- 10) 田中孝昭, 熊谷吉夫, 丸毛啓史. 【高位脛骨骨切り術の術式と問題点】 Puddu plate を用いた楔状骨切り術. *整・災外* 2010; 53(7) : 819-25.
- 11) 杉山 肇, 堀内忠一, 中村祐敬. 変形性股関節症に対する鏡視下手術の成績. *Hip Joint* 2010; 36 : 1-4.
- 12) 舟崎裕記, 吉田 衛, 菅 巖, 加藤壮紀, 諸橋正行, 笠間憲太郎, 丸毛啓史. 40歳以上の反復性肩関節脱臼に対する鏡視下 Bankart 修復術. *肩関節* 2010; 34(2) : 355-8.
- 13) 吉田 衛, 田中孝昭, 熊谷吉夫, 斎藤 充, 鈴木 貴, 丸毛啓史. 変形性関節症と関節リウマチの膝関節滑膜における遺伝子発現解析. *JOSKAS* 2010; 35(1) : 10-1.
- 14) 茶蘭昌明, 斎藤 充, 篠原 光, 田中孝昭, 丸毛啓史. 低用量アレンドロネートの内服により寛解した腰椎部骨 Paget 病の 1 例. *整・災外* 2010; 53(9) : 1207-11.
- 15) 川口泰彦, 大谷卓也, 藤井英紀, 加藤 努, 為貝秀明, 丸毛啓史. 【股関節疾患の治療 up-to-date】小児股関節疾患の治療 不安定型大腿骨頭すべり症に対する徒手整復と内固定による治療. *別冊整形外* 2010; 57 : 28-31.
- 16) 藤井英紀, Bernasek TL, Lyons ST, 大谷卓也, 丸毛啓史. 多血小板血漿は人工膝関節置換術後の出血を抑制する 多血小板血漿とエビネフリン含有疼痛緩和剤の比較. *日人工関節誌* 2010; 40 : 600-1.
- 17) 茶蘭昌明, 曾雌 茂, 井上 雄, 木田吉城, 中村陽介, 篠原 光, 丸毛啓史. 特発性側彎症患者の身長発育速度と骨成熟・脊柱彎曲進行との関係. *J Spine Res* 2010; 1(11) : 1936-41.
- 18) 為貝秀明, 大谷卓也, 川口泰彦, 藤井英紀, 上野 豊, 加藤 努, 石川義久, 丸毛啓史. 本邦の初回 THA 患者に対する症候性肺塞栓症予防を主眼とした低用量ワルファリン療法. *Hip Joint* 2010; 36 : 503-5.
- 19) 木田吉城, 斎藤 充, 曾雌 茂, 丸毛啓史. 非侵襲的骨質(材質)評価法の確立 皮膚 AGEs リーダー・血/尿中ペントシジンおよび腎機能を指標として. *Osteopor Jpn* 2010; 18(4) : 639-42.
- 20) 為貝秀明, 大谷卓也, 川口泰彦, 藤井英紀, 上野 豊, 加藤 努, 石川義久, 丸毛啓史. 股関節手術後の臥床期間が長い症例に対する症候性肺塞栓症予防を主眼とした低用量ワルファリン療法. *日人工関節誌* 2010; 40 : 454-5.
- 21) 梅田麻衣子, 窪田 誠, 山岸千晶, 井上 雄, 宮坂輝幸, 田中大輔, 丸毛啓史. 踵骨骨折に合併した腓骨筋腱脱臼の 3 例. *関東整災外会誌* 2010; 41(2) : 76-9.
- 22) 前田和洋, 千野博之, 湯川充人, 奥津裕也, 丸毛啓史. 受傷後 1 ヶ月が経過した遠位上腕二頭筋腱の皮下断裂に対し再建を行い良好な成績を得た 1 例. *日手外*

科会誌 2010 ; 26(5) : 499-500.

- 23) 羽山哲生, 鈴木秀彦, 千野博之, 黒坂大三郎, 小澤美貴, 丸毛啓史. 前十字靭帯前方を横走し, 膝ロッキングを生じた翼状滑膜ヒダ障害の1例. 整・災外 2010 ; 53(8) : 993-6.
- 24) 木下一雄, 樋口謙次, 下地大輔, 日熊美帆, 齊藤愛子, 大谷卓也. THA 術後患者における靴下着脱動作能力の予後予測 入院中の効果的な運動指導に向けて. Hip Joint 2010 ; 36 (Suppl.) : 107-9.
- 25) 平野和宏, 木下一雄, 大谷卓也. ヒト屍体を用いた腸骨筋の機能解剖学的検討. Hip Joint 2010 ; 36 (Suppl.) : 189-90.
- 26) 中村祐敬, 堀内忠一, 杉山 肇. 変形性股関節症に対する鏡視下関節授動術の経験. Hip Joint 2010 ; 36 : 357-9.
- 27) 堀内忠一, 中村祐敬, 杉山 肇. Y3 型人工股関節の中期成績. Hip Joint 2010 ; 36 : 702-4.
- 28) 吉田 衛, 舟崎裕記, 菅 巖, 加藤壮紀, 笠間憲太郎, 丸毛啓史. 腱板断裂に伴う肥厚変性した肩峰下滑液包の遺伝子発現解析. JOSKAS 2011 ; 36(1) : 22-3.
- 29) 千野博之, 湯川充人, 前田和洋, 丸毛啓史. 深指屈筋腱付着部裂離骨折に対する術式の検討. 日手外科会誌 2011 ; 27(6) : 787-9.
- 30) 千野博之, 湯川充人, 前田和洋, 奥津裕也, 丸毛啓史. 示指内転および中指橈側外転障害を呈した手掌部ガングリオンによる尺骨神経深枝部分麻痺の1例. 整・災外 2011 ; 54(3) : 309-12.

II. 総 説

- 1) Takahashi N, Maeda K, Ishihara A, Uehara S, Kobayashi Y. Regulatory mechanism of osteoclastogenesis by RANKL and Wnt signals. Front Biosci 2011 ; 16 : 21-30.
- 2) 杉山 肇, 堀内忠一, 中村祐敬. 【THA vs 関節温存手術】 進行期・末期股関節症に対する鏡視下手術の成績と適応. 関節外科 2010 ; 29(2) : 137-44.
- 3) 大谷卓也, 窪田 誠, 黒坂大三郎, 丸毛啓史. 【関節リウマチ (第2版) 寛解を目指す治療の新時代】 関節リウマチの治療 専門的治療 外科 下肢. 日臨 2010 ; 68 (増刊5 関節リウマチ) : 482-5.
- 4) 斎藤 充. 【CKD-MBD (慢性腎臓病に伴う骨ミネラル代謝異常)】 CKD における骨質とその評価. Clin Calcium 2010 ; 20(7) : 1068-76.
- 5) 斎藤 充. 【運動器リハビリテーションと骨】 メカニカルストレスと骨質. Clin Calcium 2010 ; 20(4) : 520-8.
- 6) 斎藤 充, 丸毛啓史. 整形外科学 骨粗鬆症検査の新展開 ペントシジンおよびホモシステイン測定 of 臨床的意義. 医のあゆみ 2010 ; 234(3) : 235-6.

- 7) 斎藤 充, 丸毛啓史. 【ロコモティブシンドローム 高齢社会における運動器障害の予防】 運動器の基礎研究 骨質とコラーゲン代謝. 治療学 2010 ; 44(7) : 736-42.
- 8) 斎藤 充, 丸毛啓史. 【骨粗鬆症治療のテーラード化と薬剤選択】 骨強度の規定因子の多様性における骨密度と骨質の関与. BONE 2011 ; 25(1) : 25-32.
- 9) 斎藤 充, 丸毛啓史. 【骨粗鬆症と機能性食品】 ビタミン B6, B12, 葉酸. Functional Food 2011 ; 4(3) : 235-41.
- 10) 木田吉城, 斎藤 充, 丸毛啓史. 【骨質】 骨粗鬆症治療薬と骨質. BONE 2010 ; 24(7) : 279-87.

III. 学会発表

- 1) Tanaka T, Kida Y, Chazono M, Marumo K. Incidence of lumbar spondylolisthesis in patients with severe knee or hip arthritis. 2011 Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society (57th ORS). Long Beach, Jan.
- 2) 杉山 肇, 堀内忠一, 中村祐敬. FAI に対する関節鏡視下手術. 第 83 回日本整形外科学会学術総会. 東京, 5 月.
- 3) Otani T, Fujii H, Kawaguchi Y, Ueno Y, Kato T, Tamegai H, Marumo K. Prevention of dislocation after primary total hip arthroplasty by using the S-ROM modular femoral stem. 11th EFFORT Congress. Madrid, June.
- 4) 舟崎裕記, 吉田 衛, 菅 巖, 加藤壮紀, 笠間憲太郎, 丸毛啓史. 全身関節弛緩性を伴った反復性肩関節脱臼に対する鏡視下手術. 第 37 回日本肩関節学会. 仙台, 10 月.
- 5) Soshi S, Marumo K, Spengler DM, Furmanski T. Pedicle screw with side holes for PMMA augmentation in treatment of osteoporosis : A preliminary study of pull-out test. IOF World Congress on Osteoporosis & 10th European Congress on Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis. Florence, May.
- 6) 窪田 誠, 田口哲也, 田邊登崇, 齋藤 滋, 丸毛啓史. 外反母趾における母趾列の回旋に関する CT を用いた検討. 第 35 回日本足の外科学会学術集会. 奈良, 6 月.
- 7) 吉田 衛, 舟崎裕記, 菅 巖, 加藤壮紀, 笠間憲太郎, 丸毛啓史. 腱板断裂に伴う肥厚変性した肩峰下滑液包の遺伝子発現. 第 2 回日本関節鏡・膝・スポーツ整形外科学会 (2nd JOSKAS). 宜野湾, 7 月.
- 8) Saito M, Marumo K, Soshi S, Kida Y, Ushiku C. Once-weekly treatment with human parathyroid hormone (1-34) for 18 months increases bone

- strength via the amelioration of microarchitecture, degree of mineralization, enzymatic and non-enzymatic cross-link formation in ovariectomized cynomolgus monkeys. IOF World Congress on Osteoporosis & 10th European Congress on Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis. Florence, May.
- 9) Suzuki H, Suzuki T, Miyanaga T, Marumo K. The treatment of peritrochanteric fractures using inter-Tan nailing system. Visiting Surgeon Program Trauma - TRIGEN INTERTAN. Hamburg, Mar.
- 10) 千野博之, 前田和洋, 湯川充人, 丸毛啓史. 深指屈筋腱付着部裂離骨折に対する術式の検討. 第53回日本手の外科学会学術集会. 新潟, 4月.
- 11) Chazono M, Soshi S, Inoue T, Kida Y, Nakamura Y, Shinohara A, Marumo K. Sex and ethnic difference in pedicle dimensions calculated from computed tomography of the cervical spine: a review of the English-language literature. 1st Annual Meeting of Cervical Spine Research Society Asia Pacific Section (CSRP-Ap). Kobe, Apr.
- 12) Fujii H, Bernasek TL, Lyons ST, Otani T, Marumo K. A comparison of post-operative TKA blood loss using epinephrine pain cocktail injection vs. platelet rich plasma. 第83回日本整形外科学会学術総会. 東京, 5月.
- 13) 黒坂大三郎, 丸毛啓史, 斎藤 充, 鈴木秀彦, 池田亮, 小澤美貴, 林 大輝, 飯田毅博. (TKA ナビゲーション) Patient-specific cutting blocksを用いた人工膝関節置換術. 第41回日本人工関節学会. 東京, 2月.
- 14) 加藤 努, 杉山 肇, 勝又壮一, 大谷卓也, 吉村良介, 村上宏史, 丸毛啓史. (パネルディスカッション4: THA 各種セメントレスシステムのコンセプトと成績) AMLセメントレスシステムの長期成績. 第40回日本人工関節学会. 東京, 2月.
- 15) 為貝秀明, 大谷卓也, 川口泰彦, 藤井英紀, 上野 豊, 加藤 努, 羽山哲生, 丸毛啓史. S-ROM-A 大腿骨システムを用いた初回 THA の短期成績. 第37回日本股関節学会. 福岡, 10月.
- 16) 木田吉城, 曾雌 茂, 茶藪昌明, 井上 雄, 中村陽介, 牛久智加良, 篠原 光, 橋本藏人, 丸毛啓史. 椎弓形成術の手術成績からみた治療戦略. 第39回日本脊椎脊髄病学会. 高知, 4月.
- 17) Kitasato S, Tanaka T, Chazono M, Kakuta A, Marumo K. Anabolic and catabolic responses with recombinant human bone morphogenetic protein-2 and alendronate in a rabbit critical defect model. 2011 Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society (57th ORS). Long Beach, Jan.
- 18) 池田 亮, 奥津裕也, 高橋由香里, 三角香世, 加藤 總夫, 丸毛啓史. 慢性痛における扁桃体内シナプス伝達連合性増強. 第25回日本整形外科学会基礎学術集会. 京都, 10月.
- 19) Ushiku C, Rowe DW, Jiang Xi, Wan L, Saito M, Marumo K, Adams DJ. The initial response of GFP reporter periosteal cells to bone fracture. 2011 Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society (57th ORS). Long Beach, Jan.
- 20) Kato S, Saito M, Marumo K. Distinctive collagen quantitative and qualitative regulation in fibroblasts derived from rabbit anterior cruciate ligament, medial collateral ligament, and patellar tendon *in vitro*. 2011 Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society (57th ORS). Long Beach, Jan.

IV. 著 書

- 1) 窪田 誠, 安部正敏 (群馬大学) 編. 骨・筋肉・皮膚イラストレイテッド: 病態生理とアセスメント (月刊ナーシング2010年4月増刊号(通巻386号)). 東京: 学研メディカル秀潤社, 2010.
- 2) 杉山 肇. V章: 治療 C. 手術療法 C-5. 鏡視下手術. 久保俊一 (京都府立医科大学), 杉山 肇編. 変形性股関節症: 基本と up to date. 東京: 南江堂, 2010. p.147-52.
- 3) 舟崎裕記. 第VI章: 症例検討-私ならこうする 2. 症例2 1. 検討2-(1). 玉井和哉 (獨協医科大学) 編. 上腕骨近位端骨折: 適切な治療法の選択のために. 東京: 金原出版, 2010. p.166.
- 4) 斎藤 充. 各論: 各種マーカーとその特徴 C. その他のマーカー 2. ペントシジン, ホモシステイン. 西沢良記¹⁾, 三浦雅一 (北陸大学), 稲葉雅章¹⁾ (大阪市立大学) 編. 骨代謝マーカー: これだけは知っておきたい骨代謝マーカーの基礎と適正使用法. 改訂版. 東京: 医薬ジャーナル社, 2010. p.72-8.
- 5) 鈴木秀彦, 丸毛啓史. 2. 膝痛の身体所見のとり方 中高年齢期膝痛の身体診察. 宗田 大 (東京医科歯科大学) 専門編集, 中村耕三 (東京大学) 総編集. 整形外科臨床パサージュ: 2. 膝の痛みクリニカルプラクティス. 東京: 中山出版, 2010. p.51-61.

V. その他

- 1) 丸毛啓史. 書評: 整形外科専門医テキスト. Orthopaedics. 2010; 23(11)
- 2) 丸毛啓史. 名医の相談室 (64)/相談: 歩くときに膝が痛みます. 週刊現代 2011; 3月12日号: 146.
- 3) 大谷卓也. 整形外科手術・私のポイント モデュラステムを用いた初回人工股関節置換術 その長所を活かす手術のコツ. 整・災外 2010; 53(1): 54-5.

4) 窪田 誠. 中足部, 前足部の外傷. 第3回日本足の外科学会教育研修会テキスト 2010: 88-97.

5) 斎藤 充. 先端技術「先端人: 骨粗鬆症患者に光-骨質の劣化に着眼-」. 日経産業新聞 2010: 11/18

脳神経外科学講座

主任教授: 阿部 俊昭	脊髄空洞症, 脊椎脊髄疾患
教授: 坂井 春男	頭蓋底外科
教授: 大井 静雄	小児脳神経外科
教授: 谷 諭	脊椎脊髄疾患, スポーツ外傷
教授: 村山 雄一	血管内治療
准教授: 池内 聡	頭蓋底外科, 脊椎脊髄疾患
准教授: 尾上 尚志	脳血管障害
准教授: 長谷川 譲	末梢神経障害
講師: 宮崎 芳彰	脳血管障害
講師: 常喜 達裕	脳腫瘍
講師: 日下 康子	脳血管障害
講師: 田中 俊英	脳腫瘍, 血管新生
講師: 石橋 敏寛	血管内治療

教育・研究概要

I. 脳血管障害

クモ膜下出血後の脳血管攣縮の発現機序の解明とその治療法の確立を目的とし, 実験動物ないし剖検例より摘出した脳動脈の張力変化や血管径を測定する薬理学的研究を継続している。近年, 血管平滑筋緊張の調節機構において細胞膜ポタシウムチャネルの役割が注目されており, クモ膜下出血に暴露された血管平滑筋のポタシウムチャネル機能の変化を検討した。その結果, イヌのクモ膜下出血モデルより摘出した攣縮脳動脈では, 血管拡張薬 (NO donor etc.) に対する弛緩反応におけるポタシウムチャネル機能の関与が増大していることが明らかとなった。文部科学省科学研究費の助成を受け, 主幹脳動脈以外の微小血管系 (穿通動脈など) におけるポタシウムチャネル機能の解析を行った。微小血管系では, 主幹動脈と比較して, 血管拡張機能におけるポタシウムチャネルの役割がより重要であることが示された。

また経頭蓋的超音波照射を用いた, 血栓溶解療法のための新しい device の開発を開始した。以前からの研究により, 低周波数超音波は頭蓋骨透過性が良好なため, 血栓溶解効果が大きいことが実証されている。ラット脳血栓モデルを用いた実験から, 虚血モデルに出現する神経学的脱落症状の軽減に経頭蓋的超音波照射が有用であることが示された。さらに, 脳実質内出血などをきたさない超音波照射条件を設定す

ることに成功し、この成果を国際学術雑誌 (Stroke) に報告した。現在、超音波照射による正常な頭蓋内脳血管への影響を検討するために *in vivo* モデルを用いて超音波照射の安全性を確認するとともに、臨床応用を視野に専用の超音波照射プローブの開発に着手している。

II. 血管内手術

1. 血管内手術

我々は新しい脳血管内治療システムの開発、動脈瘤の臨床研究、動脈瘤動物実験モデルの研究を行っている。

2. 脳動脈瘤治療

過去7年当院で診断された未破裂脳動脈瘤は1,800個を越え世界有数の症例数である。脳動脈瘤の破裂危険予測のデータベースとして症例を重ねている。生分解性ポリマーを用いた新世代の脳動脈瘤塞栓術用コイル、マトリックスコイルはFDAの認可を得、現在本邦でも臨床使用が開始された。Matrix coilを中心とした新たな臨床研究を、慈恵医大を中心として全国規模で開始し、現在2nd stepの調査を検討している。

3. 脳動脈瘤の血流動態解析による脳動脈瘤破裂因子に関する研究

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、Computational fluid dynamics simulation systemにより解析されている。本研究は国内のみにとどまらず、米国数施設との共同研究を計画している。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て、検討が行われている。これらを統一の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Simens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。

4. iStroke と Endovascular OR

2003年以降慈恵医大から発信された新たな手術室の概念として血管撮影装置を備えた手術室が Endovascular OR である。本年よりこれに加え、iStroke というソフトを開発し Endovascular OR と連動して稼働している。これは、iPhone のアプリケーションソフトで、外出先からも救急患者の画像が確認可能であり、OR と連動することにより的確なアドバイスと手術支援を行う事が可能になった。現在

当院含め、関連病院数施設で既に稼働開始している。今後附属病院、その他全国の施設で導入が検討されている。

III. 脳腫瘍

悪性脳腫瘍の予後は悪く、特に悪性神経膠腫の治療は外科的摘出、放射線治療、化学療法を併用する集学的治療が一般的であるが、それにもかかわらずいまだに5年生存率は10%に満たない。悪性脳腫瘍の予後は、腫瘍の局所再発が大きな要因を占める。従って、有効な局所療法を開発することは患者にとって福音となることは間違いない。そこで我々は、ポリマーに化学療法を包埋した新たな局所療法を開発を試みている。我々が使用している温度可変性ポリマーは、常温では固形であるが低温になると液化化する。この温度可変性ポリマーにこれまで脳腫瘍に使用されてきた化学療法剤や脳血管閉鎖の影響で使用することが出来なかった薬剤、さらに近年、脳腫瘍に対する抗腫瘍効果が認められる事が報告されているプロテオソームインビターを包埋し徐放させることにより局所療法として使用出来ないかを検討している。現在、アドリアマイシンなどを温度可変性ポリマーに包埋し *in-vitro*, *in-vivo* 実験を行っている。*In-vitro* では、ポリマーから薬剤が早期に排出されてしまうため、現在、各種薬剤をリポソームで包みさらにポリマーに包埋し薬剤の排出時間の延長をはかれないか検討中である。また、これまで行ってきた患者自身の樹状細胞を用いた免疫療法を再発悪性脳腫瘍に対して学内倫理委員会承認のもとに行っている。これまでに約20%の患者に腫瘍の一時的な縮小を認めた。現在症例数を増やし更なる検討を行っている。

IV. 神経外傷

スポーツにおける頭部外傷は、個人レベルでの医師の参画はあるものの、組織的な取り組みが少ないのが現状で、本講座の特色の一つでもある。

本講座では、主に3つの事柄を行っており、継続されている。

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。その結果からは、ウィンタースポーツでの重症頭部外傷の多さが浮き彫りにされた。

2. 脳振盪の重要性に関する啓発活動

脳振盪は直後には致死の合併症を起こし得ることの重要性と脳振盪の繰り返しにより、認知機能障害などの慢性脳損傷が多く見られることを、各種スポーツ関連事業、書籍などを通して啓発活動を行っている。

3. シミュレーションを用いた頭部外傷メカニズムの解析

頭部外傷メカニズムは不明な点が多いが、適切なシミュレーションモデルを作成することで、検討を加えることが出来た。これにより、メカニズムの解析のみならず、頭部外傷の際の脳損傷の予防手段の模索に役立つものと思われ、他大学と共同研究を続けている。

V. 脊髄空洞症

我々の施設では年間50件以上の脊髄空洞症の手術を行っている。豊富な症例を基に以下のような臨床研究を中心に行っている。

1. 髄液流通障害の評価

キアリ奇形に関連した脊髄空洞症において、頭蓋頸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。髄液流注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。

2. 空洞内容物の解析

空洞の発生機序はまだ解明に至っていない。また空洞内溶液の組成については、髄液と同じとされているが、由来に関しては諸家による仮説が提唱されているが、結論に至っていない。我々は手術中、空洞内溶液を採取する際、抗生剤を投与し髄液と空洞内溶液中の抗生剤濃度を比較検討している。同時にサイトカインを測定し痛みとの関連を調べている。

VI. 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頻回に行われるように

なり、脊椎脊髄外来を両科合同で発足した。

臨床研究としては、脊髄空洞症などの髄内病変による中枢性の疼痛などの問題を pain vision というハードウェアを用いながら掘り下げ始めている。また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、大学の倫理委員会を通して手術で用い、良好な臨床成績を報告している。さらに本院中央棟手術室4室5室の soft tissue visualization system を用いた術中の Dyna CT による手術支援を利用することにより脊椎手術の精度の向上に努めている。現在ナビゲーションシステムとの併用が可能となり、世界的に見ても類を見ない手術支援システムが完成しつつある。

基礎研究としては脊髄損傷、脊髄再生医療などテーマで、学外研究で培った経験をもとに研究継続を計画している。

VII. 小児脳神経外科

小児脳神経外科部門における2001年1月より2011年の期間内に新規登録された患者数は1,681件であり、二分脊椎(413件)、水頭症(378件)、頭蓋顔面奇形(181件)、脳腫瘍(138件)などを中心に外来診療や手術治療を行っている。診療スタッフとして2003年4月から、国内他大学より12名、国外より9名(ドイツ、イタリア、オーストリア、ヨルダン等)の visiting fellow が加わり、活発なる臨床活動をベースに臨床研究を推進している。水頭症では胎児水頭症病態分析が推進され、幼若脳における髄液循環動態解析では、新たな学説の提唱を行っている。またドイツとの共同研究で神経内視鏡の開発を進め、その完成と共に临床上にも新たな手術手技を開発し、頭蓋内嚢胞における新たな手術アプローチを提唱したりしている。二分脊椎研究では年間全国トップの症例数をもとに国立精神・神経センター委託の班研究を主宰し、私どもの提唱してきた二分脊椎・外科解剖学的分類法(EPSAC-SB)に基づいて、国内での前方視的共同調査を開始し、現在、国際共同調査も進行させている。頭蓋顔面外科では、これもまた、全国一の症例数から年齢に対応した手術手技の開発をテーマにチーム医療を展開させ、その臨床研究が国際学会(ISPN)の2004年学会賞及び2005年の国内学会賞(JSPN)を受賞するに至っている。さらにドイツ・国際神経科学研究所(INI)との共同臨床活動・研究でもスタッフをハノーバーに配置し、成果が上がっている。

医学界での他の活動としては、国際小児脳神経外

科学会 (ISPN), 世界神経内視鏡会議 (ISGNE), 国際神経内視鏡連盟 (IFNE), 日本小児神経外科学会 (JSPN) などにおいて活動を展開している。

〔点検・評価〕

脳および脊椎・脊髄疾患の教育, 研究を担う脳神経外科学講座では, 早くから脊椎・脊髄疾患の臨床, 研究への取り組みを開始し, 本邦において有数の施設へと成長した。これに加え, 世界に先駆け平成15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。さらに神経外傷, 小児脳神経, 脳腫瘍の研究・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。さらに日進月歩の医療現場で世界水準の教育と研究の質を確保継続するためには, 飽くなき探究心と忍耐が必要とされる。多様な難治疾患を抱える当講座にとって, 細分化された疾患概念の研究を統合し, 互いの研究成果を評価しあいながら共同で大きなプロジェクトを遂行していくことは, 今日の研究・教育施設に従事する医師にとって必然的社会責任と考える。この姿勢を崩さない限り当講座の魅力はさらに発展し, 引き続き有能な人材の確保を実現出来るものと確信する。

研究業績

I. 原著論文

1) Arai T, Benny O, Joki T, Menon LG, Machluf M,

Abe T, Carroll RS, Black PM. Novel local drug delivery system using thermoreversible gel in combination with polymeric microspheres or liposomes. *Anti-cancer Res* 2010; 30(4): 1057-64.

2) Akasaki Y, Kikuchi T, Irie M, Yamamoto Y, Arai T, Tanaka T, Joki T, Abe T. Cotransfection of poly (I: C) and siRNA of IL-10 into fusions of dendritic and glioma cells enhances antitumor T helper type 1 induction in patients with glioma. *J Immunother* 2011; 34(2): 121-8.

3) Kim SD, Oi S. Immediate spontaneous shape correction using expanTile zigzag craniectomy in infantile scaphocephaly -- is there an improvement in the developmental quotient following surgery?-. *J Korean Neurosurg Soc* 2011; 49(3): 194-9.

4) Oi S. Hydrocephalus research update--controversies in definition and classification of hydrocephalus. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2010; 50(9): 859-69.

5) 日下康子. 【小児の脳死判定】小児法的脳死判定基準についての検討. *小児臨* 2010; 63(7): 1543-53.

II. 総説

1) Tanaka T, Kato N, Arai T, Hasegawa Y, Abe T. Surgical treatment of a Sylvian-middle fossa dural arteriovenous distula draining into the basal vein of Rosenthal with frontotemporal craniotomy. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2010 Oct 13. [Epub ahead of print]

2) Kato N, Tanaka T, Nagashima H, Arai T, Hasegawa Y, Tani S, Abe T. Syrinx disappearance following laminoplasty in cervical canal stenosis associated with Chiari malformation--case report. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2010; 50(2): 172-4.

3) Hasegawa Y, Tanaka T, Kato N, Kaku S, Arai T, Abe T. Arachnoid plasty for traumatic subdural hygroma associated with arachnoid cyst in the middle fossa. Case report. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2010; 58(8): 698-701.

4) 大橋洋輝, 谷 諭, 長島弘泰, 秋山雅彦, 磯島 晃, 栃木 悟, 村山雄一, 阿部俊昭. C-arm CTを導入した新しい画像支援手術室の使用経験. *脊椎外科* 2010; 24(1): 147-9.

5) 大井静雄, 野村貞宏, 伊達 勲, 小野成紀, 篠田正樹, 高橋里史, 鈴木倫保, 新井 一, 長坂昌登, 西本博, 白根礼造, 稲垣隆介, 伊達裕昭, 日本トップ7施設前方視的共同調査ガイドライン作成委員会. 二分脊椎の臨床ガイドライン COE-Spinal Lipoma Top 7 Japanガイドライン2011 *Oxfordエビデンスレベル: Level 2b (Grade II). *小児の脳神* 2011; 36(1): 12-8.

6) 大井静雄. 病理最前線 本邦で増え続ける奇形 無

脳症と二分脊椎 急がれる葉酸添加の「食育」予防戦略と2010年提言. 医と食 2011; 3(1): 2-3.

III. 学会発表

- 1) 荏原正幸, 村山雄一, 石橋敏寛, 荒川秀樹, 入江是明, 高尾洋之, 小林紀方, 梶原一輝, モハメドアシュラフ, 阿部俊昭. (シンポジウム3: 新世代の脳動脈瘤血管内治療) Srent-assisted coil embolization of intracranial aneurysm - 製品の特性を踏まえた治療戦略 -. 第26回日本脳神経血管内治療学会学術総会. 北九州, 11月.
- 2) 高尾洋之, 村山雄一, 石橋敏寛, 銭逸, 大塚忍, モハメドアシュラフ, 松田航, 山本誠, 荏原正幸, 梅津光雄, 阿部俊昭. (ミニシンポジウム5: 脳神経血管内治療の基礎研究: 未来を見据えたプロジェクト) Image-based computing and computer-assisted interventional neurosurgery. 第26回日本脳神経血管内治療学会学術総会. 北九州, 11月.
- 3) 荒川秀樹, 村山雄一, 池内聡, 佐口隆之, 石橋敏寛, 荏原正幸, 入江是明, 加藤正高, 小林紀方, 高尾洋之, 梶原一輝, 阿部俊昭. (一般口演5: 脳動静脈奇形) 血管内治療を軸とした脳動静脈奇形に対する治療戦略とその成績. 第26回日本脳神経血管内治療学会学術総会. 北九州, 11月.
- 4) 結城一郎, 菅一成, キムロバート, ヴィニユエラフェルナンドエイ, 村山雄一, ヴィニユエラフェルナンド. (一般口演13: 急性期血行再建) Does histologic characteristics of thromboemboli affect performance of thrombectomy devices? 第26回日本脳神経血管内治療学会学術総会. 北九州, 11月.
- 5) 菅一成, 結城一郎, 村山雄一, フェルナンドビヌエラジュニア, ロバートキム, ハリービントラス, フェルナンドビヌエラ. (ポスターP1-25: 器材・教育) Histologic change after mechanical thrombectomy using swine stroke model. 第26回日本脳神経血管内治療学会学術総会. 北九州, 11月.
- 6) 梶原一輝, 村山雄一, 石橋敏寛, 荏原正幸, 荒川秀樹, 入江是明, 高尾洋之, 小林紀方, 佐口隆之, 阿部俊昭. (ポスターP1-07: 脳動脈瘤(13)) 当院における囊状未破裂大型脳動脈瘤の瘤内塞栓術の治療成績. 第26回日本脳神経血管内治療学会学術総会. 北九州, 11月.
- 7) 入江是明, 村山雄一, 石橋敏寛, 荏原正幸, 小林紀方, 高尾洋之, 佐口隆之, 阿部俊昭. (一般口演15: 動脈瘤(4)) 急性期にtight packingを指さない破裂脳動脈瘤に対する血管内治療の治療成績. 第26回日本脳神経血管内治療学会学術総会. 北九州, 11月.
- 8) Murayama Y, Ishibashi T, Takao H. Unruptured Aneurysm: Incidence and risk factors for rupture and management advice. 7th World Stroke Congress. Seoul, Oct.
- 9) Murayama Y. Endovascular training for neurosurgeons: current topics and practice. WFNS International Symposium. Malaga, Oct.
- 10) Abe T. (Lecture X) Management of foramen magnum arachnoiditis. International Symposium Syringomyelia 2010. Berlin, Dec.
- 11) Abe T, Isoshima A, Karagiozov KL. Outcome of surgical treatment of Chiari related syringomyelia - personal experience of 425 patients. International Symposium Syringomyelia 2010. Berlin, Dec.
- 12) Ishibashi T, Murayama Y, Ikeuchi S, Saguchi T, Masaki E, Arakawa E, Irie K, Masataka K, Takao H, Kobayashi N, Kajiura I, Onoue H, Ogawa T, Abe T. Should we treat unruptured intracranial aneurysms? -Evaluation of clinical outcome between conservative management and therapeutic intervention-. International Stroke Conference 2011. Los Angeles, Feb. [Stroke]
- 13) 郭樟吾, 畑岡峻介, 葛木明美, 谷野慎, 岡田富, 宮原宏輔, 市川輝夫, 藤津和彦, 長谷川譲. 大孔部髄膜腫の治療戦略 - 23例の手術経験を踏まえて -. 第22回日本頭蓋底外科学会. 久留米, 7月.
- 14) Joki T, Arai T, Fujigasaki J, Abe T. MG132 exhibits potent anti-tumor activity in an animal model of malignant glioma when administered via thermoreversible gelation polymers. The 18th International Conference on Brain Tumor Research and Therapy. Travemünde, May.
- 15) 寺尾亨, 石井卓也, 谷諭, 高橋浩一, 阿部俊昭. 胸郭出口症候群の手術における長胸神経刺激の有用性. 第69回日本脳神経外科学会学術総会. 福岡, 10月.
- 16) 大橋洋輝, 谷諭, 磯島晃, 長島弘泰, 秋山雅彦, 栃木悟, 阿部俊昭. 棘間固定単独制動術の腰椎変性すべり症 Gradel に対する手術成績. 第25回日本脊髄外科学会. 名古屋, 6月.
- 17) 荒井隆雄, 坂本広喜, 鈴木雄太, 加藤直樹, 田中俊英, 長谷川譲, 阿部俊昭, 三木保, 藤津和彦. 神経内視鏡手術が開頭摘出術前アシストとして有効であった多房性頭蓋咽頭腫の1例. 第17回日本神経内視鏡学会. 千葉, 12月.
- 18) 赤崎安晴, 菊池哲郎, 山本洋平, 荒井隆雄, 田中俊英, 常喜達弘, 阿部俊昭. 悪性神経膠腫に対する樹状細胞を基調とした免疫療法とテモゾロマイドとの併用療法. 第69回日本脳神経外科学会学術総会. 福岡, 10月.
- 19) 池内聡, 荏原正幸, 森良介, 阿部俊昭. 脳幹部海綿状血管腫の手術アプローチ・中小脳脚経路による

後外側進入法にて全摘出し得た一例. 第5回新三水会. 東京, 9月.

- 20) 長島弘泰, 大橋洋輝, 磯島 晃, 谷 諭, 阿部俊昭. 脊髄血管芽腫の治療成績. 第25回日本脊髄外科学会. 名古屋, 6月.
- 21) 秋山雅彦, 中原成浩, 野田靖人, 諸岡 暁, 大橋洋輝, 長島弘泰, 磯島 晃, 谷 諭, 阿部俊昭. 頸椎損傷の診断: 2年間4例中の頸椎損傷診断遅延の検討から. 第25回日本脊髄外科学会. 名古屋, 6月.
- 22) 磯島 晃, 大橋洋輝, 長島弘泰, 谷 諭, 阿部俊昭. 空洞縮小に複数回手術を必要としたキアリI型奇形合併例小児脊髄空洞症. 第25回日本脊髄外科学会. 名古屋, 6月.
- 23) 日下康子. (教育セミナー: 小児における法的脳死判定の実際) 2. 小児脳死判定基準. 第53回日本小児神経学会総会. 横浜, 5月.

IV. 著 書

- 1) 大井静雄編. 医学英語論文読み方のコツ: すぐに役立つ! 東京: メジカルビュー社, 2010.
- 2) 大井静雄. 愛情たっぷり「育脳」子育て: やさしく学べる発達脳科学. 東京: 中央法規出版, 2010.
- 3) 大井静雄編著. エキスパートナース・ハンドブック: 脳神経外科ケア. 東京: 照林社, 2010.
- 4) 大井静雄著. 一般社団法人国際脳・神経科学研究所編. 漢字で覚える医学英単語. 東京: 昭林社, 2010.
- 5) 大橋洋輝. PART5: 主な脳神経外科手術法・治療法 脊椎の手術. 大井静雄編著. エキスパートナース・ハンドブック: 脳神経外科ケア. 東京: 照林社, 2010. p.255-64.

V. その他

- 1) 阿部俊昭. 脊椎脊髄疾患. 脳神経外科将来展望セミナー. 東京, 10月.
- 2) 村山雄一. 脳血管内治療の現状と展望. 第10回東埼玉血管内治療倶楽部. 越谷, 11月.
- 3) 寺尾 亨, 石井卓也, 阿部俊昭. 難治性下肢痛および腰痛を呈する failed back surgery syndrome (FBSS) に対する脊髄刺激術と後枝内側技凝固術の併用療法. 脳神経外科カンファレンス. 東京, 4月.
- 4) 阿部俊昭. 運動と外傷-頭部の外傷. 第23回健康スポーツ医学講習会. 東京, 11月.
- 5) 阿部俊昭. (講演1) アルツハイマー病にならないための生活習慣. 第7回脳神経外科市民公開講座. 東京, 5月.

形成外科学講座

教授: 内田 満	顔面・手足の先天異常・変形
准教授: 宮脇 剛司	頭蓋顎顔面外科
准教授: ニノ宮邦稔	顔面外傷, 口唇口蓋裂
准教授: 武石 明精	乳房再建
講師: 松浦慎太郎	手外科, 手足先天異常
講師: 野嶋 公博	乳房再建, マイクロサージャリー
講師: 岸 陽子	レーザー治療, 手足先天異常

教育・研究概要

I. 基礎研究

1. 赤外線サーモグラフィーによるフラップの評価について

遊離皮弁による再建は安定した成績を示しているが, 近年では放射線化学療法後縫合不全など合併症率は高く今後の課題となっている. 今回術中にサーモグラフィーを施行し, 術野全域の温度を解析し, また術後の皮弁の温度解析をすることにより, 術後合併症は予測可能かどうかを考察した. 測定には医用サーモグラフィー NEC AVIO TVS-200EX を使用し, 遊離空腸移植に関して術中の温度解析は第33回頭頸部癌学会で発表した. 注目すべきは遊離空腸よりも合併症を引き起こすのは残存粘膜炎の可能性が示唆されたことである.

2. 巨指症におけるデザートヘッジホッグの機能解析

2008年 Mou らが巨指症患者の神経の肥厚部分に Desert Hedgehog の発現が, コントロール群 (多指症患者) より有意に多いことを報告した. 巨指症患者は神経だけではなく脂肪の増加が生じることに注目し, この部分での Desert Hedgehog の mRNA の発現と Desert Hedgehog, Patched2 の分泌を確認することを目的として研究を行っている.

巨指症患者の手術標本より凍結標本を作製, Desert Hedgehog に関する *in situ* hybridization を行ったところ, 巨指症患者, コントロールの多指症患者ともに神経終末から検出されたが, 標本作製までの時間によって左右されるため, 量的な比較は困難であった. receptor である Patched2 に関する免疫染色を行い, マウスの胎児の四肢の神経における Desert Hedgehog の発現の検証を試みた.

3. 遺伝子解析による四肢先天異常・頭蓋骨早期癒合症の解明

Apert 症候群は頭蓋骨早期癒合症、合指症等を主徴とする常染色体優性遺伝の先天性疾患であり、発生原因は FGFR2 の S252W と P253R の二つの部位の変異によるものと考えられている。変異により産生される異常型のタンパクを特異的に抑制することが治療に結びつく可能性がある。

Apert 症候群の遺伝子変異のうち P253R のマウスの FGFR2 由来のペプチドに対して ELISA 陽性となり、正常のペプチドには反応しない抗体の作製を行い、4 種類のモノクローナル抗体を作製した。これらの抗体の中和活性を評価するための実験系の確立を行った。

4. 筋膜を支持組織とする粘膜裏打ち複合組織に関する研究

粘膜裏打ちを有する複合組織による再建は、鼻、口腔、食道、咽喉頭、泌尿生殖器領域において有用である。とくに膀胱癌切除後の膀胱再建においては、粘膜面を有する内膜をもつ組織が不可欠である。日本白色家兎の舌下面から粘膜を採取し、培養粘膜細胞を筋膜上に移植した結果、サイトケラチン陽性の粘膜細胞が増殖し、筋膜-粘膜の複合組織を作製することに成功した。これは、筋組織と粘膜とを架橋する scaffold として筋膜が利用可能であることを示し、今後、粘膜を有する中空性器官の再建への応用が示唆された。

5. 小型自動骨延長器の開発と改良の試み

骨延長器を用いて行う骨延長術は、一日 1 mm のペースの延長が標準とされており、一日の延長量 1 mm を 0.25mm × 4 回に分割して行うことにより、より良好な仮骨形成が得られたとの報告がある。延長時の痛みをさらに軽減するため、小型創外固定器に装着が可能で、回転速度を調節できる機器を開発し、改良を行っている。一日一回転で 1 mm 延長するが、一分間に 1/1,440mm 延長する持続的な延長が可能である。この装置を用いて、延長ペースと仮骨形成および軟部組織への影響を評価する実験を計画している。

II. 臨床研究

1. 唇裂・口蓋裂

唇裂・口蓋裂はその裂型だけでなく、組織欠損の程度により手術結果が異なる。したがって、矯正歯科医と密接な協力関係を構築し、必要に応じて術前顎矯正を行い、手術条件の改善を行っている。歯槽の collapse を防止し、矯正装置の装用期間を減少さ

せ、良好な歯槽形態を獲得することを目的として、顎裂部骨移植を行い良好な結果を得ている。Interdisciplinary approach により、手術回数を減らし、顎発育を障害しない治療プログラムを構築することを目標としている。

2. 頭蓋顎顔面外科

頭蓋顎顔面領域の治療にドリルの不要なセルフドリリングスクリューを導入し、隆鼻術での移植肋骨の固定や、顔面神経麻痺に対する眉毛吊上げ術で頭蓋への移植腱の固定などに応用し、それぞれ 2008 年の日本頭蓋顎顔面外科学会、2009 年の日本形成外科学会総会で報告した。

下顎骨頭、関節内骨折の手術例は、骨頭吸収が高率に見られるため、保存療法を原則としている。眼窩底骨折では、眼窩内容の脱出量を CT データから計測し、健側と比較して、眼窩容積の拡大と眼球陥凹の発生の関係を検討した。頭蓋骨縫合早期癒合症例については、頭蓋容積が成長あるいは手術に伴って変化する過程を、CT 画像を用いて計測している。今後は画像解析ソフト SIMPLANT を利用してより正確な解析を行っていく。適応症例では積極的に頭蓋骨、顔面骨の骨切り、延長術を行っている。

3. 手外科

母指多指症、多合指症、絞扼輪症候群、Apert 症候群などの先天異常疾患の治療法について継続的な治療成績の検討と疾患の分類を行い、手外科学会において報告している。また、Ilizarov 骨延長器（創外固定器）を用いた骨折、関節拘縮などの治療を行い従来の治療成績を飛躍的に改善してきた。

4. 乳房再建の統計学的検索

腹直筋皮弁による乳房再建は広く行われている。1999 年から 2007 年までの 9 年間に FreeMS-2/DIEP にて片側乳房再建を行った症例を対象として、術後の皮弁合併症と、再建時期、手術時間、出血量、皮弁長、吻合血管、BMI、年齢の關係に着目し、統計学的検討を行った。その結果、出血量、皮弁長で有意差を認め、BMI も危険因子となることが示唆されたが、その他の因子における有意差は認めなかった。

5. 表在性皮膚病変に対するレーザー照射治療

太田母斑、扁平母斑、異所性蒙古斑などの乳幼児例に対する Q スイッチルビーレーザー治療は、就学前に社会的適合性を満足するレベルに到達できることを目標としている。1 歳前後よりレーザー照射治療を開始することで比較的良好な結果を得ている。血管腫に関しては、莓状血管腫に対する早期レーザー照射、海綿状血管腫に対する血管内照射の長期

結果を検討している。

〔点検・評価〕

基礎研究、臨床研究ともに単年度の研究テーマではなく、継続的な研究を行っている。再現性のある研究方法を確立するとともに、臨床への応用を常に考慮して研究計画を作成する。関連するさまざまな学術集会上に発表すると同時に、学術雑誌への論文投稿を行う。

研究業績

I. 原著論文

- 1) 田中誠児, 余川陽子, 藤本雅史, 岸 慶太, 岸 陽子. 莓状血管腫に対する早期ダイレーザ治療の検討. 日レーザ-医学会誌 2010; 31(2): 110-4.
- 2) 酒井新介, 内田 満, 武石明精, 宮脇剛司. 合短指症治療におけるアルゴリズム作成の試み. 日手外科会誌 2010; 27(3): 307-11.
- 3) 酒井新介. 合短指症の骨形態の検討 自験例143例のX線学的分析. 日形会誌 2010; 30(9): 451-5.
- 4) 石田勝大, 加藤孝邦, 清野洋一, 牧野陽二郎, 青木謙祐, 平澤良征, 内田 満. 前外側大腿皮弁を用いた喉頭温存下咽頭, 喉頭部分切除の再建症例の検討-他再建と比較検討-. 頭頸部癌 2010; 36(1): 67-72.
- 5) 宮脇剛司. 眼窩骨折の治療. 耳鼻展望 2011; 54(1): 35-43.
- 6) 宮脇剛司, 内田 満. 【形成外科の治療指針 update 2010】四肢の疾患 握り母指. 形成外科 2010; 53(増刊): S159.
- 7) 松浦慎太郎, 内田 満. 【形成外科の治療指針 update 2010】四肢の疾患 屈指症. 形成外科 2010; 53(増刊): S160.
- 8) 岸 陽子, 内田 満. 【形成外科の治療指針 update 2010】四肢の疾患 裂手・裂足症. 形成外科 2010; 53(増刊): S158.

III. 学会発表

- 1) 関口順輔, 松浦慎太郎, 宮脇剛司. 開張足への1本のテープについて. 第23回日本臨床整形外科学会学術集会. 横浜, 7月.
- 2) 西村礼司, 曾我まゆ子, 宮脇剛司, 内田 満. 経過観察により改善を認めた石灰化頭血腫の1例. 日本形成外科学会第264回東京地方会. 東京, 12月.
- 3) 吉田麻理子, 富田祥一, 酒井新介, 武石明精, 内田 満. 遊離皮弁による乳房再建での recipient vessel としての内胸動脈の有用性. 第53回日本形成外科学会総会・学術集会. 金沢, 4月.
- 4) 岸 慶太, 宮脇剛司, 松浦慎太郎, 木下行洋(木下整形・形成外科), 宮脇晴夫(天竜河畔医院), 内田 満. 手・指に発生した脂肪腫の検討. 第53回日本形成外科学会総会・学術集会. 金沢, 4月.
- 5) 曾我まゆ子, 宮脇剛司, 石川未来, 内田 満. 眼窩内側壁骨折による White Eyed Medial Blowout Fracture の1例. 日本形成外科学会第264回東京地方会. 東京, 12月.
- 6) 牧野陽二郎, 石田勝大, 宮脇剛司, 内田 満, 海渡信義, 池内 聡, 松脇由典. 頭蓋底骨折, 髄液漏にて硬膜再建を施行するも再修復が必要となった2症例. 第53回日本形成外科学会総会・学術集会. 金沢, 4月.
- 7) 田中誠児, 寺尾保信. 乳房一期再建後の放射線照射の影響. 第53回日本形成外科学会総会・学術集会. 金沢, 4月.
- 8) 藤本雅史, 宮脇剛司, 内田 満, 余川陽子, ニノ宮邦稔, 牧 昌利. 自転車事故による顔面骨骨折の検討. 第28回日本頭蓋顎顔面外科学会学術集会. 京都, 10月.
- 9) 酒井新介, 岸 陽子, 松浦慎太郎, 武石明精, 内田 満. 合短指症治療におけるアルゴリズム作成の試み. 第53回日本手の外科学会学術集会. 新潟, 4月.
- 10) 石田勝大, 牧野陽二郎, 加藤孝邦, 清野洋一, 岡野晋, 内田 満. 透析患者の頭頸部がん再建症例. 第37回日本マイクロサージャリー学会学術集会. 名古屋, 11月.
- 11) 石田勝大, 牧野陽二郎, 内田 満, 石橋敏寛, 高尾洋之, 池内 聡. 開頭術後の感染頭蓋骨片に対し, 感染骨を利用した新しい頭蓋形成術(第2報). 第53回日本形成外科学会総会・学術集会. 金沢, 4月.
- 12) 内田崇之, 宮脇剛司, 岸 慶太, 牧 昌利, 内田 満. 緊急手術を要した Blow-in 骨折の1例. 日本形成外科学会第264回東京地方会. 東京, 12月.
- 13) 宮脇剛司. (シンポジウムⅡ: ガイドラインシンポジウム: 上顎骨骨折の診断と治療) 上顎骨骨折へのアプローチと整復. 第28回日本頭蓋顎顔面外科学会学術集会. 京都, 10月.
- 14) Miyawaki T. (Session 4: Midface Fractures) Panfacial fractures. AOCMF Principle Course, Internal Fixation with Plates and Screws in Cranio-Maxillofacial Trauma, Reconstructive and Orthognathic Surgery. Awaji, June.
- 15) 寺尾保信, 田中誠児. 腓骨皮弁による下顎前方の顎堤(口腔底, 口腔前庭)の再建-特に舌合併切除例に関して-. 第34回日本頭頸部癌学会. 東京, 6月.
- 16) 寺尾保信, 田中誠児. 乳房再建-する理由・しない理由-. 第53回日本形成外科学会総会・学術集会. 金沢, 4月.
- 17) 松浦慎太郎, 岸 慶太, 宮脇剛司, ニノ宮邦稔, 内田 満. 舟状骨・月状骨への有茎第2中手骨移植の経験.

第 37 回日本マイクロサージャリー学会学術集会. 名古屋, 11 月.

18) 松浦慎太郎, 岸 慶太, 内田 満, 石橋嘉津雄 (世田谷下田総合病院), 篠田明彦. Illizarov mini fixator を用いた PIP 関節拘縮の治療. 第 53 回日本手の外科学会学術集会. 新潟, 4 月.

19) ニノ宮邦稔, 中原麻理, 朴 寿恵, 余川陽子, 平川正彦, 西村礼司. 橈骨遠位端骨折後に生じた長母指伸筋腱断裂の検討. 第 53 回日本形成外科学会総会・学術集会. 金沢, 4 月.

20) 岸 陽子, 松浦慎太郎, 内田 満. 巨指症に対するデザートヘッジホッグの関与について. 第 19 回日本形成外科学会基礎学術集会. 横浜, 9 月.

IV. 著 書

1) 寺尾保信. 再建手術, 承ります. 東京: 毎日新聞社, 2011.

V. その他

1) 野嶋公博. 美しい乳房再建を求めて. 乳がん市民公開講座. 東京, 6 月.

2) 宮脇剛司. 肩こり, おでこのしわと眼瞼下垂. 慈恵医大糖尿病内科医局会. 東京, 3 月.

心 臓 外 科 学 講 座

教 授: 橋本 和弘 後天性心疾患の外科・虚血性心疾患, 弁膜症の研究

教 授: 森田紀代造 先天性心疾患の外科・心筋保護・骨格筋の心筋への応用

准教授: 川人 宏次 大動脈外科・虚血性心疾患の外科

准教授: 中村 譲 (出向) 先天性心疾患の外科

准教授: 佐々木達海 (出向) 後天性心疾患の外科

准教授: 坂本 吉正 (出向) 後天性心疾患の外科・弁膜症の研究

講 師: 長堀 隆一 後天性心疾患の外科・心疾患の基礎的研究

講 師: 宇野 吉雅 先天性心疾患の外科

講 師: 田中 圭 (出向) 後天性心疾患の外科

講 師: 野村 耕司 (出向) 先天性心疾患の外科

講 師: 長沼 宏邦 大動脈外科・虚血性心疾患の外科

教育・研究概要

I. 小児心臓手術における肺動脈弁逆流に関する実験的研究

1. プタ肺動脈弁全切除モデルを用いた肺動脈弁逆流を規定する生体側要因に関する実験的検討

TOF, Rastelli, Norwood 手術における右室流出路再建後の肺動脈弁逆流は, 容量負荷による右室拡大や機能低下から患者生命予後に影響を及ぼす。今回, 豚 (N=8, BW14±2 kg) を用いて肺動脈弁全切除モデルを作成し肺動脈弁逆流の重症度を規定する生体側要因 (肺血管抵抗, 右室機能) と肺動脈弁逆流の関連性を検討した。この結果, 弁切除後コントロール時の肺動脈弁逆流率 (backward/forward) 40±4% は hypo/hyper capnea, NO 下での肺血管抵抗値 (dyne*sec*cm⁻⁵) の変動に対応して有意の正の相関 (r=0.78) を示した。また DOB 投与下では肺動脈弁逆流率 (Control: 40±4, DOB5γ: 37±2, DOB10γ: 31±3) は有意に改善した。このことから術後肺動脈弁逆流が危惧される疾患では, 低い肺血管抵抗, 良好な右室機能の維持が弁逆流の血行動態の重症度, 右室容量負荷の軽減に有利であることが示唆された。

II. より安全な心臓手術実現に向けての次世代の心筋保護法の開発

1. 開心術における ischemic postconditioning (PC) を用いた心筋保護法の臨床への応用の可能性

Ischemic postconditioning は冠動脈閉塞モデルにおいて組織壊死減少効果を発揮するが、人工心肺を用いた開心術後の虚血再灌流障害にもたらす効果に関する報告は少ない。われわれは人工心肺による体外循環、大動脈遮断を用いたブタ 90 分虚血モデルにおいて、心機能 (PV loop 収縮能 Emax, 能動的拡張能 Tau), 生化学データの観点から PC の効果を検討し、結果、postconditioning の心筋保護効果が確認され、これまで認識されてこなかった心筋 stunning に対する効果も認められた。現在臨床応用を目指して Terminal warm cardioplegia と postconditioning との組み合わせによる心筋保護効果の検討を行っている。

III. 小児心臓外科手術に関する臨床研究

1. Fontan 型手術の適応と術式、成績に関する研究

1) High risk Fontan 症例における Glenn 術後の肺血管拡張薬の効果

当施設では 2003 年以降、high risk Fontan 適応症例の Glenn 術後において肺血管拡張薬 (シルデナフィル, ボセンタン) を積極的に投与している。そこで Fontan 待機期間中に複数回カテーテル検査を施行した症例を対象に、Glenn 術後の肺血管拡張薬投与の肺血管要因へ及ぼす影響を検討した。Glenn 術後 Fontan 待機期間中に複数回カテーテル検査を施行した 18 例のうち、肺血管拡張薬を投与した 8 例 (シルデナフィル 2 例, ボセンタン 3 例, 併用 3 例) と投与していない 10 例の 2 群間において肺血管要因 (PAI, PAP, Rp) の経時的推移 (Glenn 術後 3 ヶ月以内 (3m), 6 ヶ月以上 12 ヶ月未満 (6m), 12 ヶ月以上 (12m) の 3 期間) を比較検討した。この結果 Glenn 術直後 PAP, Rp, PAI は薬剤使用群において PAP と Rp が 6m および 12m で、3m に比して有意な低下を認めたのに対して非使用群ではすべての項目で有意な経時的変化は認めなかった。この結果 Glenn 術後において肺血管拡張薬は PAP および Rp を低下させた。このことから high risk Fontan 症例における肺血管拡張薬の肺血管要因改善の可能性が示唆された。

2. Glenn 循環における Pulmonary Flow Reserve Capacity 血流量依存性肺血管拡張能の

術中評価と Fontan 術後急性期循環動態推定の可能性: Fontan 手術の適応決定のための新たな術中評価法の開発に関する臨床的検討

Glenn 後 Fontan 手術時において術中急速 volume load による肺血流量負荷試験を行い、Glenn 循環における術中血流量依存性肺血管拡張能の評価と Fontan 循環のシュミレーション試験は高 Rp, 低 PAI など high risk candidates における最終 Fontan 術式決定/急性期循環良否 (予後) 判定に有用である可能性が示唆された。

3. ロス手術 Pulmonary Autograft による aortic root replacement (Ross 手術) の術式適応に関する臨床研究

1) MDCT による Ross 手術後の Autograft 形態と弁機能の検討

Ross 術後中期遠隔期成績と Autograft 機能を術前要因 (年齢, 体表面積, 大動脈弁変態タイプ, 弁輪形サイズミスマッチ程度) および手術要因 (Autograft 縫着術式, 弁輪補強), 術後 Autograft 形態変化の観点から検討し、本法の適応・術式を検討した。Ross 手術の 12 年までの中期遠隔期成績はほぼ満足すべきもので、Dominant AS/AR 群では、良好な autograft durability を示した。しかし、STJ の拡大する症例では AR が進行する傾向があり、STJ の形態を維持することが Autograft の良好な機能維持に重要と考えられた。特に、術前より大きな上行大動脈を認める症例では上行置換を行うなど、積極的な介入が必要と思われた。

4. MDCT を用いた Total pulmonary vascular volume の計測

1) 肺血管床の新しい定量的評価法: 正常群と左右短絡例について

我々は MDCT を用いた Total pulmonary vascular volume (TPVV) を考案しその臨床的意義を検討した。今までの検討では TPVV は身長に良く相関し、 $\text{Ln [TPVV]} = 2.7978 [\text{body length (m)}] + 1.2637$ ($r = 0.98$) と標準化が可能な事を示した。さらに正常群の TPVV を TLV で除し、%TPVV を求める方法による肺血管床の定量的測定方法の再検討を行った。さらに、この方法の妥当性を評価する為に左右短絡疾患症例の Qp/Qs との相関を検討した。

正常群 17 例 (平均 $\text{BSA} 1.18 \pm 0.53 \text{m}^2$, PAI 319 ± 62.6) および左右短絡疾患群 (LR 群) 5 例 (ASD 4 例, 三心房心 + 単心房 1 例) (PAI 364.2 ± 182.0) について %TPVV を求め、Qp/Qs と %TPVV, 従来の TPVV の Z score との相関を検討した。正常

群の%TPVVは $11.9 \pm 2.7\%$ であった。また、身長、体表面積と%TPVVの相関はなく($R=0.21, 0.15$)、%TPVVは体格に関係なく用いる事が出来る指標である事が示された。一方、LR群の%TPVVとカテーテル検査上 Qp/Qs は%TPVV= $7.5754 [Qp/Qs] + 0.0728$ ($R=0.98$)の強い相関があり、肺血流が多いほど肺全体に占める肺血管の割合が高いことが示された。

この結果、肺血管床の大きさは、%TPVVは体格によらず、%TPVVで標準化が可能であった。また、LR群において、肺血流が多いほど%TPVVは高値となる事が示された。

IV. 成人心臓外科手術に関する研究

1. 弁膜症

1) 感染性心内膜炎に対する外科治療

A. 活動期僧帽弁位感染性心内膜炎 (AMIE)

感染性心内膜炎による弁破壊にも自己弁温存する手術がなされている。AMIEでは治癒・弁形成達成率の双方を上げるため、当科では近年、菌同定、抗生剤開始後、活動期の状況下において早期手術をおこなう方針としている。1) 感染が弁輪に及んでいない限り、疣贅・感染部切除、再縫合、心膜パッチ補填、人工腱索使用により修復・治癒可能。2) Resection & sutureより補填して正常形態に戻すことがよい結果を生む。3) 弁尖切除後の欠損部補填材料としては多くの施設で自己心膜を glutaraldehyde 処理したものが使用されているが、使用後に同部の弁尖短縮を来し逆流が増加した症例を経験しており、ハンドリングという観点からも xenom-edica patch は有効な素材と考えられる。

2. 僧帽弁形成術

1) 後尖逸脱弁尖切除術の妥当性：弁機能による評価

Respect rather than resect の概念が主張される中、変性僧帽弁閉鎖不全症における逸脱弁尖切除として遠隔成績の実証された三角形 (T)、矩形切除法 (Q) について術後弁形態および機能面から心臓超音波検査での検討では (T) (Q) ともに後尖の可動制限による CZ の左室後方偏移がみられたが十分な CZ が確保されており、ほぼ逸脱伸展部に限定された切除がなされ、弁輪前後径も ring annuloplasty により適切なサイズに是正された。弁口面積狭小化、圧較差増大は許容範囲で、病変を切除する従来の方法は推奨される術式であることが実証された。

2) SAM 発生を経験した事がない当科の僧帽弁形成術式の考察

僧帽弁形成術の達成率は良好な時代となりこれまでに SAM を経験したことがなく、この良好な結果の要因を探るべく過去の症例を検討した。臨床的に対応が必要となった SAM (左室流出路の圧差発生、逆流の発生) は経験していないが余剰な弁葉を呈する billowing valve は注意する。過剰な弁尖を切除し、理想とされる滑らかで“一葉弁様閉鎖”的接合面を得ることは SAM の発生回避に重要な手技である。さらに、形成終了後の出来上がりの形状、coaptation depth からリングサイズ、バンドの選択、未使用の判断が重要である。

3. 大動脈弁置換術

1) 大動脈弁置換術における高齢者の機械弁/若年者の生体弁選択について

人工弁選択で年齢は重要な要素の一つである。大動脈弁置換術ではガイドラインに準じ 65 歳以上で生体弁を第一選択としてきたが、近年の生体弁遠隔成績をふまえ 65 歳未満での使用頻度が増加傾向にある。機械弁、生体弁置換術の現況につき検討した。1) ガイドラインに準じた機械弁、生体弁ともに遠隔成績は良好。2) 生体弁の使用頻度が増加、若年化傾向 (50 歳後半) にあるが、65 歳未満では SVD による再手術の懸念から極端な若年化は認められない。3) 高齢者機械弁は、狭小弁輪症例に限定されつつある。

4. 虚血性心疾患

1) 腎機能低下冠動脈バイパス症例 (CABG) の増加と多角的 ICU 体制構築

当科 CABG において慢性透析患者 (HD) の占める率は、07 年 5.1、08 年 7.7、09 年 12.4、10 年 (~4 月) 25.0% と急激な増加を示している。HD 患者の手術リスクが高いことは知られており、心疾患の重症度のみならず、DM 管理、高度動脈石灰化対応、水バランス・電解質管理に加え、多岐にわたる合併症予防に心臓外科のみの対応では難しい。当院では ICU 専属医 (2 交代、24 時間勤務) のみならず、腎臓内科、感染制御部の医師が ICU に常駐しており、連携を強化し心臓外科と各専門医が有機的に連携を取って治療を開始している。今回、CABG 症例で手術時期 (体制構築前後) にて結果を比較した。High risk 患者 (HD) の増加にも関わらず、多種専門医からなる ICU 体制構築は十分な効果をもたらしている。HD 患者の ICU 期間短縮が次の目標である。

5. 胸部大動脈瘤

1) 弓部真性大動脈瘤に対する弓部置換での脳神経合併症の予防

弓部真性瘤に対する弓部置換の際、上行大動脈の性状が良好なら上行送血、不良ならば右腋窩送血を第一選択としている。さらにアテローム変化の強い弓部分枝への cannulation による脳梗塞、空気塞栓予防のため分枝からの十分な backflow 下での cannulation を原則としている。上行送血の際、循環停止初期に逆行性脳灌流法 (RCP)、続いて選択的脳灌流法 (SCP) を行っている。

SCP における cannulation の際、backflow 下で行うことは脳神経合併症予防に重要。結果として有意な差が見られるわけではないが、当院で行っている RCP 方式は安全かつ簡便で効果が十分に期待できること、体外循環技師の負担も軽減できることから推奨される方法と考える。

「点検・評価」

教育：臨床実習の教育形式は以前と変わらず、手術室での見学と説明が中心であり、担当患者に対するレポート、見学態度、知識にて評価を行った。医局員の育成のため Wet Lab も企画され、学生の参加も得られた。本年は選択実習に本学学生 1 名、他大学生 1 名が 1 ヶ月間、海外から 2 名の参加があった。講義はこれまで教授のみが関わってきたが、准教授、講師にも機会を与え、教育の意識を高めるとともに学生にも刺激になるかと考え実践した。

研究：米国での研究留学より帰国した黄先生を中心に心筋保護、脳保護の研究が継続され、新たに香川先生をスタンフォード小児心臓外科研究室に派遣した。新たな基礎医学に基づく研究テーマを求めて、大学院生の井上君が細胞生理学教室に派遣され栗原学長指導のもと実験が始まっている。臨床面では甲斐先生がニューヨーク大学からコロンビア大学に移動し、新しい低侵襲弁膜症手術をさらに習得中である。森田教授の指導で香川先生、篠原先生が心臓血管外科では最高峰の雑誌 JTCVS に学位論文が採択された。多施設共同の臨床研究にての科学研究費の獲得を目指して倫理委員会を含め進めている。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Sakamoto Y, Yoshitake M, Naganuma H, Kawada N, Kinouchi K, Hashimoto K. Reconsideration of patient-prosthesis mismatch definition from the valve indexed effective orifice area. *Ann Thorac Surg* 2010; 89(6): 1951-5.

- 2) Kawahito K, Adachi H. Balloon catheter pulmonary embolectomy under direct visual control using a choledochoscope. *Ann Thorac Surg* 2011; 91(2): 621-3.
- 3) Yoshitake M, Takakura H, Sasaki T, Hachiya T, Onoguchi K, Taguchi S, Hoshi T, Hashimoto K. Electron beam cine CT-based evaluation of left atrial function after the maze procedure for mitral valve regurgitation. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2010; 16(2): 91-8.
- 4) Yamashiro M, Morita K, Uno Y, Shinohara G, Hashimoto K. Modified Norwood procedure with a handmade down-sizing valved right ventricle-to-pulmonary artery conduit. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2011; 59(1): 30-3.
- 5) Shinohara G, Morita K, Uno Y, Yamashiro M, Hashimoto K. Scimitar syndrome in an infant with right lung hypoplasia, ventricular septal defect, and severe pulmonary hypertension. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2010; 58(10): 524-7.
- 6) Nakamura K, Kawahito K. Erythrocyte-protective effect of sarpogrelate hydrochloride (Anplag[®]), a selective 5-HT₂ receptor antagonist: an *in vitro* study. *J Artif Organs* 2010; 13(3): 178-81.
- 7) Nakamura K, Shiratori K, Hashimoto K. Giant sacular aneurysm of coronary arteriovenous fistula to the main pulmonary artery: intraoperative assessment by using fluorescent imaging. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2010; 16(5): 354-7.
- 8) Nakamura K, Kawahito K. Time-related hemolysis in stored shed mediastinal blood after cardiopulmonary bypass. *J Artif Organs* 2011; 14(3): 264-7. Epub 2011 Jan 18.
- 9) Inagaki T, Kiyokawa T, Naganuma H, Hashimoto K, Morikawa T, Hano H. Takayasu arteritis associated with nonspecific international pneumonia and ulcerative colitis. *Jikeikai Med J* 2010; 57(1): 33-8.
- 10) 長沼宏邦, 川人宏次, 松村洋高, 中村 賢, 配島功成. 術前・術後管理 下行大動脈置換術後の難治性乳び胸に対し著効した octreotide acetate. *胸部外科* 2010; 63(13): 1124-7.
- 11) 宮崎隆子, 山岸正明, 八島正文, 前田吉宣, 山本裕介, 小出昌秋, 野村耕司, 夜久 均. 主要体肺動脈側副血行路を合併した心奇形に対する外科治療戦略. *日小児循環器会誌* 2010; 26(5): 392-9.

II. 総 説

- 1) 橋本和弘. 進化する人工弁 異種生体弁. *人工臓器* 2010; 39(1): 28-3.
- 2) 森田紀代造. 心臓血管外科 Ross 手術の遠隔成績.

Annu Rev 循環器 2010 ; 298-303.

- 3) 森田紀代造. まい・てくにつく 小児における僧帽弁形成術. 胸部外科 2010 ; 63(6) : 440.
- 4) 森田紀代造. 【心筋保護法 基礎から最近の動向まで】臨床的心筋保護の現況と血液併用心筋保護の意義. CIRC Up-to-Date 2010 ; 5(6) : 575-84.
- 5) 三宅康史 (昭和大学), 田中 圭. 主要徴候別 ER 診療の実際 (第 16 回) 胸痛. 月刊レジデント 2010 ; 3(7) : 102-9.

III. 学会発表

- 1) 橋本和弘. Manouguian 法による弁輪拡大 (再建) 術 - 大動脈弁位, 大動脈・僧帽弁位 -. 第 110 回日本外科学会定期学術集会. 名古屋, 4 月.
- 2) 中村 賢, 川人宏次. (ポスター-14 血管外科一般) 機械的溶血に対する塩酸サルボグレート (アンブラグ™) の赤血球保護作用. 第 38 回日本血管外科学会学術総会. さいたま, 5 月.
- 3) 宇野吉雅, 森田紀代造, 黄 義浩, 山城理仁, 保科俊之, 橋本和弘. 大動脈弓再建を伴う新生児・乳児期開心術症例における体外循環法の検討. 第 46 回日本小児循環器学会総会・学術集会. 浦安, 7 月.
- 4) 儀武路雄, 坂本吉正, 長沼宏邦, 川田典靖, 篠原 玄, 井上天宏, 保科俊之, 松村宏一, 橋本和弘. 腎機能低下冠動脈バイパス症例への心臓外科対応と病院体制の構築. 第 15 回日本冠動脈外科学会学術大会. 大阪, 7 月.
- 5) 山城理仁, 森田紀代造, 宇野吉雅, 黄 義浩, 保科俊之, 橋本和弘. MDCT を用いた Fontan 完成群の Total pulmonary vascular volume の計測. 第 46 回日本小児循環器学会総会・学術集会. 浦安, 7 月.
- 6) 森田紀代造. (イブニングセミナー 心臓手術管理の実際) 小児心筋保護の現況と展望. 日本小児麻酔学会第 16 回学術集会. 倉敷, 9 月.
- 7) 橋本和弘, 花井 信, 坂本吉正, 儀武路雄, 長沼宏邦, 川田典靖, 甲斐正嗣, 村松宏一, 成瀬 瞳, 長堀隆一. 活動型感染症心内膜炎の外科治療 - 30 年間の治療経験からみた近年の変化 -. 第 63 回日本胸部外科学会定期学術集会. 大阪, 10 月.
- 8) 宇野吉雅, 森田紀代造, 黄 義浩, 山城理仁, 保科俊之, 橋本和弘. 1 歳台 Fontan 到達症例における Fontan 循環順応の経時的推移に関する検討. 第 63 回日本胸部外科学会定期学術集会. 大阪, 10 月.
- 9) 黄 義浩, 森田紀代造, 宇野吉雅, 山城理仁, 保科俊之, 橋本和弘. Glenn 後 Fontan 待機中における肺血管要因の経時的推移からみた Fontan 至適時期の再検討. 第 63 回日本胸部外科学会定期学術集会. 大阪, 10 月.
- 10) 川田典靖, 坂本吉正, 長堀隆一, 儀武路雄, 長沼宏邦, 甲斐正嗣, 村松宏一, 成瀬 瞳, 橋本和弘. 活動期僧帽弁位感染性心内膜炎 (AMIE) における治療方針と自己弁温存術式. 第 63 回日本胸部外科学会定期学術集会. 大阪, 10 月.
- 11) 花井 信, 蜂谷 貴, 小野勝久, 田口真吾, 山崎真敬, 篠原 玄. 腹部大動脈瘤手術中における直腸粘膜血流の意義. 第 51 回日本脈管学会総会. 旭川, 10 月.
- 12) 篠原 玄, 森田紀代造, 宇野吉雅, 黄 義浩, 山城理仁, 保科俊之, 橋本和弘. Fontan 手術における術中肺血流負荷試験 - Fenestration と急性期血行動態予測の点から Pulmonary flow tolerance testing at final Fontan operation. 第 63 回日本胸部外科学会定期学術集会. 大阪, 10 月.
- 13) 森田紀代造, 長堀隆一, 黄 義浩, 橋本和弘. ePTFE monocusped patch の長期遠隔成績の検討および肺動脈弁逆流を規定する生体側要因 (心室機能, 肺血管) に関する実験的検討. 第 48 回日本人工臓器学会. 仙台, 11 月.
- 14) 成瀬 瞳, 坂本吉正, 儀武路雄, 長沼宏邦, 川田典靖, 甲斐正嗣, 村松宏一, 長堀隆一, 橋本和弘. 肺高血圧, 三尖弁閉鎖不全を伴った右冠動脈静脈瘻の 1 例. 第 154 回日本胸部外科学会関東甲信越地方会. 東京, 11 月.
- 15) 木ノ内勝士, 野村耕司, 阿部貴行. 総動脈幹遺残症 (Van Praagh type A1), 総動脈幹弁閉鎖不全に対し, 心内修復術, 右室流出路形成術, 総動脈幹弁形成術を施行した 1 例. 第 154 回日本胸部外科学会関東甲信越地方会. 東京, 11 月.
- 16) 坂本吉正, 儀武路雄, 長堀隆一, 長沼宏邦, 川田典靖, 香川 洋, 橋本和弘. SAM 発生を経験した事がない当科の僧帽弁形成術式の考察. 第 41 回日本心臓血管外科学会学術総会. 浦安, 2 月.
- 17) 坂本吉正, 儀武路雄, 長沼宏邦, 川田典靖, 山城理仁, 橋本和弘. 後尖逸脱弁尖切除術の妥当性 : 弁機能による評価. 第 41 回日本心臓血管外科学会学術総会. 浦安, 2 月.
- 18) 保科俊之, 森田紀代造, 宇野吉雅, 黄 義浩, 山城理仁, 成瀬 瞳, 橋本和弘. 房室中隔欠損症手術における一次孔閉鎖ラインの術後中遠隔期房室弁機能に及ぼす影響. 第 41 回日本心臓血管外科学会学術総会. 浦安, 2 月.
- 19) 成瀬 瞳, 坂本吉正, 儀武路雄, 長堀隆一, 長沼宏邦, 川田典靖, 甲斐正嗣, 香川 洋, 橋本和弘. 冠動脈静脈瘻, 単一疾患としての手術適応となった症例の検討. 第 41 回日本心臓血管外科学会学術総会. 浦安, 2 月.
- 20) 山城理仁, 森田紀代造, 宇野吉雅, 黄 義浩, 保科俊之, 橋本和弘. Fontan 適応症例の肺血管床評価法 : MDCT を用いた Total Pulmonary Vascular Volume

の計測. 第41回日本心臓血管外科学会学術総会. 浦安, 2月.

IV. 著 書

- 1) 坂本吉正, 岡本靖久, 近藤一郎, 安藤理香. 心臓手術の実際 外科医が語る術式, 麻酔科医が語る心臓麻酔, 臨床工学技士が語る体外循環法 (第5回) 僧帽弁形成術と体外循環法 東京慈恵会医科大学附属病院. Clinical Engineering (21巻9号). 東京: 学研メデイカル秀潤社, 2010. p.948-57.
- 2) 田中圭他. INARS コースガイド. 東京: シェパード, 2010.

産婦人科学講座

教授: 田中 忠夫	生殖免疫学・出生前診断学
教授: 落合 和徳	婦人科腫瘍学, 腫瘍内分泌学, 中老年女性医学, 産婦人科手術
教授: 落合 和彦	周産期の生理と病理, 婦人科細胞診, 更年期医学, スポーツ医学
教授: 佐々木 寛	婦人科腫瘍学, 細胞診断学, 内視鏡手術, 放射線生物学
教授: 神谷 直樹	生殖内分泌学 (骨代謝)
教授: 恩田 威一 <small>(総合健診・予防医学センター)</small>	産科における栄養と代謝, 出生前診断学, 周産期医学
准教授: 磯西 成治	婦人科腫瘍学
准教授: 新美 茂樹	婦人科腫瘍学
准教授: 岡本 愛光	婦人科腫瘍学, 分子産婦人科学
准教授: 大浦 訓章	周産期医学
准教授: 山田 恭輔	婦人科腫瘍学
准教授: 高野 浩邦	婦人科腫瘍学
講師: 高倉 聡	婦人科腫瘍学

教育・研究概要

I. 婦人科腫瘍学

1. 漿液性進行性卵巣がんにおける細胞周期関連遺伝子の検討～Cyclin D1は予後のバイオマーカーになりうる～

われわれは漿液性卵巣がん検体を対象に包括的 SNP アレイ解析によって Cyclin E の増幅が化学療法の耐性に関与していることを見だし報告した。今回われわれは漿液性進行性卵巣がんを対象を絞り、細胞周期関連分子の発現変化と臨床病理病態との関連を検討した。cyclin D1, pRb, p16, p53, p27^{Kip1}, p21^{Waf1/Cip1}, cyclin E の発現を免疫組織学的に解析し, PFS, OS ならびに化学療法の感受性との相関性を検討した。多変量解析の結果, cyclin D1 の発現増強 (p=0.0019), p27^{Kip1} の発現の低下 (p=0.042) と残存腫瘍径 (p=0.0092) が OS の予後を規定する独立因子であった。さらに cyclin D1 の発現増強 (p=0.011) と残存腫瘍径 (p=0.0066) が初回化学療法の感受性と有意な相関を示した。以上より漿液性進行性卵巣がんにおいて Cyclin D1 は予後のバイオマーカーならびに分子治療の標的になりうることが示唆された。

2. 上皮性卵巣癌における免疫関連遺伝子の発現解析

腫瘍局所の免疫機構は癌の発生・進展に大きく関わる事が知られており、卵巣癌においても各種サイトカイン遺伝子の発現異常と発癌・予後との関連が報告されている。上皮性卵巣癌における免疫関連遺伝子発現を網羅的に解析し、腫瘍局所免疫と臨床病理学的因子との関与を明らかにすることを目的として研究遂行中である。

3. コピー数解析による卵巣がんに関与する遺伝子座と新たな相関関係

われわれは398の卵巣がん手術検体を対象に4種の異なるSNPアレイplatformを用いたコピー数変化のデータを得た。その結果、増幅程度の大きい領域やホモ欠失を示す領域が選択され、比較的報告の少ない1p34や20q11の増幅が浮き彫りになった。予後との関連を解析すると19、20qの増幅、Xの欠失と17qの欠失が有意な相関が認められた。

4. 卵巣明細胞がんにおけるIL6-STAT3-HIFシグナルと血管新生抑制剤sunitinibの感受性の検討

卵巣明細胞がんは比較的頻度が低く、プラチナ耐性を示す腫瘍である。発現変化とコピー数変化より卵巣明細胞がんの新しい治療ターゲットを検索した。発現プロファイルとコピー数変化を検索し、免疫組織学的に蛋白レベルでの確認を行った。その結果、IL6-STAT3-HIFパスウェイの発現がhigh-gradeの漿液性腺がんと比較して増強していた。またPTLHの発現や血清IL6の発現増強が認められ、高カルシウム血症や血栓症の原因になる可能性が示唆された。チロシンキナーゼ受容体の増幅も種々認め、中でもMETが新しい治療ターゲットの候補であった。その結果、腎明細胞腺がんに効果を示すsunitinibが卵巣明細胞がんの新しい治療の候補になることが示された。

5. 卵巣癌の薬剤感受性とMitochondria (MT)微細形態

卵巣癌細胞のMTの微細形態が薬剤感受性を反映することを報告してきた。今回は卵巣癌症例40例を対象とし、MT微細形態と化学療法の奏功を比較検討した。MT微細形態をscore化したMT scoreは化学療法奏功例で5.13、抵抗例で11.41であり、ROC解析では両者のcut off値は10ポイントであった。MT低値群では高値群に比べProgression free survivalの有意延長を認めた。

6. 卵巣明細胞腺癌pT₁期における不整巨核と予後の検討

卵巣明細胞腺癌の予後因子として、病理組織の形態上の不整巨核の有無が独立した因子かについて検討した。卵巣明細胞腺癌(OCCC)pT₁期の術後の78症例を対象とし、後方視的に検討した。巨核は主たる核の大きさの直径が2倍以上でかつ核形不整をもって10%以上存在するIGNC陽性群と残りのIGNC陰性群の2群分類した。不整巨核を有するOCCC IGNC陽性群は優位に予後不良であり、(P=0.007)多変量解析で独立した予後因子であった。

II. 周産期母子医学

1. 抗リン脂質抗体からみた不妊症と不育症の相関性

不妊症例は流産となる確率が一般より高いことが知られており、着床不全と自己抗体の関連性も議論されている。不妊症例の抗リン脂質抗体(APA)陽性率が不育症例と同等に高く、また正常妊娠症例より有意に高いことはAPAの存在が不妊原因としての着床不全などの関与していることを示唆している。APA検査は不妊スクリーニングとしての意義があり、APA陽性不妊症例では抗凝固療法を検討する必要があると考えられる。

2. 抗リン脂質抗体の胎児・胎盤発育への関与

抗リン脂質抗体は胎盤機能不全を引き起こし子宮内胎児発育不全(FGR)の原因になるといわれている。しかし、数ある抗リン脂質抗体のうちどの抗体が主に作用しているかは明らかになっておらず、また、次回妊娠時のFGR予防法も確立されていない。そこで、当院症例において、抗リン脂質抗体とFGRの関連を調べ、さらに、抗リン脂質抗体陽性でFGR児出産既往女性について、次回妊娠時の抗凝固療法の治療効果を検討する。

III. 生殖内分泌学

1. 40歳以上高度生殖補助医療(ART)患者に対する治療終結についての検討

妊娠に至らないで終結点の見えない治療を続ける高齢不妊患者への対応が問題となってきている。不妊患者へのカウンセリングの重要性が求められているものの、不妊治療の限界や終結点についてはほとんど議論されていない。我々は40歳以上ART患者の治療成績について検討を行い、さらに不妊患者の考える治療終結についてのアンケート調査を行った。治療終結の指標の確立とカウンセリングの両面からこの問題にアプローチしている。

〔点検・評価〕

産婦人科学の3本柱である1) 婦人科腫瘍学, 2) 周産期母子医学, そして3) 生殖内分泌学の分野を主な研究対象としている。研究概要にあるように, 教室の研究メインテーマである腫瘍学に関するものが幅広いが, 周産期医学や生殖医学に関する分野での研究も順調に進展してきている。

個々の内容をみると, 腫瘍学の分野では卵巣癌を対象とした研究が幅広く行われている。包括的 SNP アレイ解析, CGH 解析あるいは microRNA 発現解析による発癌機構の検討, 化学療法耐性遺伝子の検討, 癌幹細胞マーカーの探索が引き続き行われており, 加えて免疫関連因子との関連が精力的に研究されている。周産期医学では, 引き続き抗リン脂質抗体が関わる病態を幅広く解析しており, 依然としてこの分野では本邦のトップレベルの研究を行っている。生殖医学の分野では, 着床機構の解明に取り組んでおり, CD147, MMP2 あるいは卵巣予備能の指標となる AMH の研究にも着手し, 高齢者での治療終結に関する研究と結びつけている。

このところ, 国外学会でも多くの発表がなされており, とくに大学院生やレジデントの参加も目立っており, これからの進展が楽しみである。

多忙な臨床の中, 国内外で評価される研究を遂行している教室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) Terauchi F, Okamoto A, Wada Y, Hasegawa E, Sasaki T, Akutagawa O, Sagawa Y, Nishi H, Isaka K. Incidental events of diaphragmatic surgery in 82 patients with advanced ovarian, primary peritoneal and fallopian tubal cancer. *Oncol Lett* 2010; 1(5): 861-4.
- 2) Gorringer KL¹⁾²⁾, George J¹⁾²⁾, Anglesio MS¹⁾, Ramakrishna M¹⁾²⁾, Etemadmoghadam D¹⁾, Cowin P¹⁾, Sridhar A¹⁾, Williams LH (Royal Children's Hospital), Boyle SE¹⁾, Yanaihara N, Okamoto A, Urashima M, Smyth GK (Walter and Elica Hall Institute of Medical Research), Campbell IG¹⁾²⁾, Bowtell DD¹⁾ (¹Peter MacCallum Cancer Centre, ²University of Melbourne); Australian Ovarian Cancer Study. Copy number analysis identifies novel interactions between genomic loci in ovarian cancer. *PLoS ONE* 2010; 5(9): e11408.
- 3) Anglesio MS, Carey MS, Kobel M, Mackay H, Huntsman DG. Clear cell carcinoma of the ovary: A

- report from the first Ovarian Clear Cell Symposium. *Gynecol Oncol* 2011; 121(2): 407-15.
- 4) Anglesio MS, George J, Kulbe H, Friedlander ML, Rischin D, Lemech C, Power J, Coward J, Cowin PA, House CM, Chakravarty P, Gorringer KL, Campbell IG, Group AO, Okamoto A, Birrer MJ, Huntsman DG, Defazio A, Kalloger SE, Balkwill FR, Gilks B, Bowtell DD. IL6-STAT3-HIF signalling and therapeutic response to the angiogenesis inhibitor, sunitinib, in ovarian clear cell cancer. *Clin Cancer Res* 2011; 17(8): 2538-48. Epub 2011 Feb 22.
 - 5) Hashimoto T, Yanaihara N, Okamoto A, Nikaido T, Saito M, Takakura S, Yasuda M, Sasaki H, Ochiai K, Tanaka T. Cyclin D1 predicts the prognosis of advanced serous ovarian cancer. *Exp Ther Med* 2011; 2(2): 213-9.
 - 6) Matsumoto R, Isonishi S, Ochiai K, Hamada T, Kiyokawa T, Tachibana T, Ishikawa H. Prognostic significance of mitochondrial scoring system in ovarian cancer. *Exp Ther Med* 2010; 1(5): 783-8.
 - 7) 矢内原臨, 岡本愛光, 柳田 聡, 落合和徳, 田中忠夫. 【遺伝子診療学(第2版) 遺伝子診断の進歩とゲノム治療の展望】 遺伝子診断 (Genetic Diagnosis) がんのゲノム解析と診療への応用 婦人科腫瘍. *日臨* 2010; 68 (増刊8 遺伝子診療学): 489-93.
 - 8) Nakajima K, Isonishi S, Saito M, Tachibana T, Ishikawa H. Characterization of two independent, exposure-time dependent paclitaxel-resistant human ovarian carcinoma cell lines. *Hum Cell* 2010; 23(4): 156-63.
 - 9) 大浦訓章, 佐藤陽一, 武隈桂子, 加藤淳子, 鈴木美智子, 種元智洋, 梅原永能, 川口里恵, 和田誠司, 落合和徳, 田中忠夫. 【高齢妊娠の諸問題】 妊娠合併症 高帝王切開率. *産と婦* 2010; 77(2): 185-93.
 - 10) 鈴木二郎, 種元智洋, 嘉屋隆介, 鈴木美智子, 加藤淳子, 梅原永能, 川口里恵, 和田誠司, 大浦訓章, 恩田威一, 田中忠夫. 弛緩出血のため帝王切開後に膈上部切断術を行った1例. *日産婦東京会誌* 2010; 59(2): 249-53.
 - 11) 杉本公平, 泊 亜希, 針谷則子, 添田明美, 斎藤幸代, 高橋絵理, 黒田 浩, 川口里恵, 拝野貴之, 橋本朋子, 林 博, 矢内原臨, 大浦訓章, 田中忠夫. 治療終結に関する不妊患者の意識調査. *日受精着床会誌* 2010; 27(1): 313-7.
 - 12) 佐々木寛. 婦人科がん術後下肢リンパ浮腫を予防する鍵は後腹膜開放と大腿ソケイ上リンパ節温存. *リンパ学* 2010; 33(2): 131-2.
 - 13) 飯田泰志, 佐々木寛. 【婦人科がんに関する最近の話題】 リンパ浮腫に関する新たな検討と試み. *産と婦*

2010 ; 77(9) : 1083-8.

- 14) 佐々木寛, 飯田泰志. 【産婦人科手術で注目される技術と機材の有用性】 下肢リンパ浮腫予防手術. 産婦人科の実際 2010 ; 59(8) : 1223-8.
- 15) 田中邦治, 齋藤元章, 川畑絢子, 佐藤佳世, 松井仁志, 北西あすか, 佐藤陽一, 横須賀治子, 高橋一彰, 山本瑠伊, 土橋麻美子, 上田 和, 小林重光, 磯西成治. 産後腔壁血腫および後腹膜血腫の1例. 日産婦東京会誌 2010 ; 59(2) : 279-83.
- 16) 松井仁志, 齋藤元章, 田沼有希子, 高橋一彰, 佐藤陽一, 山本瑠伊, 土橋麻美子, 上田 和, 磯西成治. 卵巣明細胞腺癌合併妊娠の1例. 日産婦東京会誌 2010 ; 59(3) : 389-92.
- 17) 石井晶子, 杉浦健太郎, 關 寿之, 森本恵爾, 竹中将貴, 高尾美穂, 松本隆万, 磯西成治, 落合和彦. 穿通胎盤の一例. 日産婦東京会誌 2010 ; 59(2) : 201-8.
- 18) 林 千景, 鈴木美智子, 佐々木香苗, 關 寿之, 武隈桂子, 竹中将貴, 松本隆万, 新美茂樹, 落合和彦. 帝王切開後に脳梗塞を発症した一例. 日産婦東京会誌 2010 ; 59(4) : 546-9.
- 19) 森本恵爾, 杉浦健太郎, 石井晶子, 關 寿之, 竹中将貴, 高尾美穂, 松本隆万, 磯西成治, 落合和彦. 卵巣嚢腫として経過観察された腎盂拡張合併妊娠の一例. 日産婦東京会誌 2010 ; 59(1) : 83-6.
- 20) 落合和彦, 中井章人. 妊娠中のスポーツ活動. 日臨スポーツ医会誌 2010 ; 18(2) : 202.
- 21) 梶原一紘, 小竹 譲, 林 千景, 野澤絵理, 山口乃里子, 嘉屋隆介, 高橋 健, 森本恵爾, 黒田 浩, 拝野貴之, 石塚康夫, 茂木 真, 高野浩邦, 佐々木寛. 妊娠初期の超音波検査にて nuchal translucency 肥厚, 鼻骨欠損, 静脈管の逆流を認めた 21 トリソミーの 2 症例. 日産婦千葉会誌 2011 ; 4(2) : 80.
- 22) 高橋 健, 黒田 浩, 山口乃里子, 野澤絵理, 林千景, 梶原一紘, 嘉屋隆介, 森本恵爾, 拝野貴之, 石塚康夫, 小竹 譲, 茂木 真, 高野浩邦, 佐々木寛. 術後に傍大動脈リンパ嚢胞と大量リンパ腹水を来した卵巣癌の1例. 日産婦千葉会誌 2011 ; 4(2) : 82.
- 23) 種元智洋, 佐々木香苗, 林 千景, 宇田川治彦, 仲田由紀, 加藤淳子, 田中邦治, 川口里恵, 鈴木啓太郎, 和田誠司, 久保隆彦, 左合治彦, 田中忠夫. FGR (IUGR) に関する最新情報 FGR (IUGR) と娩出時期. Fetal Neonatal Med 2010 ; 2(2) : 78-81.
- 24) 關 寿之, 竹中将貴, 野澤絵理, 佐藤佳世, 武隈桂子, 鈴木美智子, 松本隆万, 新美茂樹, 落合和彦, 大橋伸介, 田中忠夫. 胎児期に疑われた総胆管嚢腫の1例. 日産婦東京会誌 2010 ; 59(3) : 328-33.
- 25) 山田恭輔, 岡本愛光, 矢内原臨, 田部 宏, 高倉 聡, 松本隆万, 上田 和, 安西範晃, 高野浩邦, 落合和彦, 佐々木寛, 落合和徳, 田中忠夫. 卵巣癌治療における

新たな展開再発卵巣癌に対する腫瘍減量手術. 日婦腫瘍会誌 2010 ; 28(3) : 396-402.

- 26) 落合和徳. 【臨床試験グループの現状と問題点】 JGOG (婦人科悪性腫瘍化学療法研究機構). 腫瘍内科 2010 ; 6(4) : 352-9.
- 27) 平田幸広, 中島邦宣, 北西あすか, 国東志郎, 杉山信依, 矢内原臨, 田部 宏, 高倉 聡, 山田恭輔, 岡本愛光, 田中忠夫. 子宮全摘術後, 膈から小腸脱出をきたした1例. 日産婦東京会誌 2010 ; 59(3) : 350-3.
- 28) 仲田由紀, 大浦訓章, 井上桃子, 平田幸広, 丸田剛徳, 加藤淳子, 田中邦治, 梅原永能, 川口里恵, 種元智洋, 鈴木啓太郎, 和田誠司, 恩田威一, 田中忠夫. 妊娠 34 週に発症しプロモクリプチン療法が奏効した産褥心筋症の1例. 日産婦東京会誌 2010 ; 60(1) : 72-5.

II. 総 説

- 1) 杉本公平, 川口里恵, 高橋絵理, 安田 允, 田中忠夫. 【生殖医療とフローサイトメトリー】 不育症治療における同種免疫異常の検索と治療. Cytometry Res 2010 ; 20(2) : 13-9.
- 2) 梅原永能, 大浦訓章, 田中忠夫. 【産婦人科救急のすべて】 産科救急の診療 妊娠初期の腹痛・腹緊とその対応. 産婦治療 2010 ; 100 (増刊) : 591-7.
- 3) 磯西成治, 齋藤元章, 上田 和. 【卵巣癌化学療法】 卵巣癌初回術後化学療法. 日産婦会誌 2010 ; 62(6) : 1059-65.
- 4) 矢内原臨, 平田幸広, 岡本愛光, 落合和徳, 田中忠夫. 【婦人科がんの Molecular Biology】 細胞周期. 産と婦 2011 ; 78(1) : 54-8.
- 5) 山田恭輔, 安田 允. 【婦人科領域における癌の病態と治療】 卵巣腫瘍. 医と薬学 2011 ; 65(1) : 47-51.
- 6) 橋本朋子, 杉本公平, 田中忠夫. 【臨床医に有用な超音波 (エコー) 検査】 産婦人科超音波検査 婦人科. 臨と研 2010 ; 87(5) : 661-9.
- 7) 恩田威一, 田中邦治, 種元智洋, 川口里恵, 鈴木啓太郎, 和田誠司, 大浦訓章, 田中忠夫. 【外来診療マニュアル】 周産期 出生前胎児スクリーニング 母体血清マーカー検査. 産婦の実際 2010 ; 59(11) : 1630-5.
- 8) 大浦訓章, 宇田川治彦, 佐々木香苗, 林 千景, 加藤淳子, 種元智洋, 川口里恵, 鈴木啓太郎, 和田誠司, 恩田威一, 田中忠夫. 【分娩誘発 より安全に, より確実に】 子宮収縮薬の種類と特徴. 周産期医 2010 ; 40(9) : 1339-45.
- 9) 鈴木啓太郎, 和田誠司, 田中忠夫. 【妊産婦死亡予防に向けて まず行うべきこと】 前置癒着胎盤. 産婦の実際 2011 ; 60(1) : 75-80.

Ⅲ. 学会発表

- 1) 岡本愛光, 矢内原臨, 斉藤美里, 浦島充佳, 落合和徳, 田中忠夫. ビタミンD受容体FokI C/C多型は卵巣癌の予後良好因子である. 第62回日本産科婦人科学会学術講演会. 東京, 4月.
- 2) 林 博, 岡本愛光, 高橋絵理, 橋本朋子, 柳田 聡, 杉本公平, 高倉 聡, 山田恭輔, 岡本茂久, 落合和徳, 田中忠夫. ホルモン療法既往子宮内膜症患者におけるジェノゲストの長期投与に関する検討. 第62回日本産科婦人科学会学術講演会. 東京, 4月.
- 3) 矢内原臨, 岡本愛光, 斉藤美里, 高倉 聡, 山田恭輔, 落合和徳, 田中忠夫. 上皮性卵巣癌における免疫関連遺伝子の発現解析. 第62回日本産科婦人科学会学術講演会. 東京, 4月.
- 4) 柳田 聡, 岡本愛光, 林 博, 杉本公平, 矢内原臨, 田部 宏, 鶴岡三知男, 新美茂樹, 岡本茂久, 落合和徳, 田中忠夫. 子宮出血合併子宮内膜症に対するジェノゲストの適応基準の検討. 第62回日本産科婦人科学会学術講演会. 東京, 4月.
- 5) 杉本公平, 武隈桂子, 仲田由紀, 加藤淳子, 高橋絵理, 斎藤幸代, 川口里恵, 拝野貴之, 橋本朋子, 林 博, 矢内原臨, 和田誠司, 大浦訓章, 田中忠夫. 抗ミューラー管ホルモン (AMH) はPCOSのクロミッド反応性の指標となりうるか. 第55回日本生殖医学会総会・学術講演会. 徳島, 11月.
- 6) 杉本公平, 加藤淳子, 斎藤幸代, 高橋絵理, 川口里恵, 橋本朋子, 拝野貴之, 林 博, 矢内原臨, 大浦訓章, 田中忠夫. 40歳以上不妊患者にとって抗ミューラー管ホルモン (AMH) は治療終結の指標となりうるか? 第62回日本産科婦人科学会学術講演会. 東京, 4月.
- 7) 上田 和, 山田恭輔, 矢内原臨, 斉藤美里, 岡本愛光, 田中忠夫. 子宮体癌におけるtenascin-Cの発現と臨床病理学的検討. 第62回日本産科婦人科学会学術講演会. 東京, 4月.
- 8) 坂本 優, 岡本三四郎, 三宅清彦, 小屋松安子, 秋谷 司, 中野 真, 室谷哲弥, 天神美夫, 落合和徳, 田中忠夫. 子宮頸部初期病変に対する光線力学療法 (PDT) の妊娠性温存能. 第62回日本産科婦人科学会学術講演会. 東京, 4月.
- 9) 高倉 聡, 斎藤元章, 上田 和, 矢内原臨, 田部 宏, 山田恭輔, 岡本愛光, 佐々木寛, 落合和徳, 田中忠夫. 卵巣明細胞腺癌初回化学療法としてのシスプラチン・イリノテカン療法の長期治療成績. 第62回日本産科婦人科学会学術講演会. 東京, 4月.
- 10) 平田幸広, 中島邦宣, 北西あすか, 国東志郎, 杉山信衣, 矢内原臨, 田部 宏, 高倉 聡, 山田恭輔, 岡本愛光, 落合和徳, 田中忠夫. 子宮全摘出術後, 膈より小腸脱出をきたした1例. 第354回日本産科婦人科学会東京地方部会例会. 東京, 5月.
- 11) 北西あすか, 田部 宏, 仲田由紀, 国東志郎, 中島邦宣, 矢内原臨, 高倉 聡, 山田恭輔, 岡本愛光, 落合和徳, 田中忠夫. 当院における上皮性卵巣境界悪性腫瘍の後方視的検討. 第119回日本産科婦人科学会関東連合地方部会総会・学術集会. 東京, 6月.
- 12) 田部 宏, 北西あすか, 竹中将貴, 飯田泰志, 上田和, 高倉 聡, 山田恭輔, 岡本愛光, 新美茂樹, 磯西成治, 佐々木寛, 落合和彦, 落合和徳, 田中忠夫. 当大学付属4病院における卵巣上皮性境界悪性腫瘍の後方視的検討. 第48回日本婦人科腫瘍学会学術講演会. つくば, 7月.
- 13) 大野田晋, 中島邦宣, 北井里実, 野口幸子, 山口乃里子, 平田幸広, 佐藤佳世, 横須賀治子, 北西あすか, 国東志郎, 杉山信依, 矢内原臨, 田部 宏, 高倉 聡, 山田恭輔, 岡本愛光, 落合和徳, 田中忠夫. 子宮内膜間質肉腫の2例. JSAWI 2011 (The 11th Annual Symposium Japanese Society for the Advancement of Women's Imaging). 淡路, 9月.
- 14) 田部 宏, 斎藤元章, 松本隆万, 黒田 浩, 高倉 聡, 山田恭輔, 岡本愛光, 磯西成治, 佐々木寛, 落合和彦, 落合和徳, 田中忠夫. 上皮性卵巣癌 TI期 (TNM分類: 卵巣内限局発育) 症例の後方視的検討. 第48回日本癌治療学会学術集会. 京都, 10月.
- 15) Sakamoto M, Okamoto S, Miyake K, Koyamatsu Y, Akiya T, Nakano M, Muroya T, Tenjin Y, Ochiai K, Tanaka T. Photodynamic therapy for precancer and early stage cancer of the uterine cervix with fertility preservation. 13th Biennial Meeting of the International Gynecologic Cancer Society (IGCS 2010). Prague, Oct.
- 16) 高橋絵理, 川口里恵, 加藤淳子, 斎藤幸代, 橋本朋子, 林 博, 矢内原臨, 杉本公平, 秋山芳晃, 田中忠夫. 抗リン脂質抗体からみた不妊症と不育症の相同性. 第62回日本産科婦人科学会学術講演会. 東京, 4月.
- 17) Hiura M, Udagawa Y, Sugiyama T, Hatae M, Ochiai K, JGOG-Japanese Gynecologic Oncology Group. Evaluation of the need for red blood cell transfusions in anemic patients with gynecologic cancer receiving. 13th Biennial Meeting of the International Gynecologic Cancer Society (IGCS 2010). Prague, Oct.
- 18) Yanaiharu N, Okamoto A, Saito M, Ochiai K, Tanaka T. Cytokine gene expression signature in ovarian cancer. 13th Biennial Meeting of the International Gynecologic Cancer Society (IGCS 2010). Prague, Oct.
- 19) Okamoto A, Yanaiharu N, Saito M, Hirata Y, Kitaniishi A, Tanabe H, Takakura S, Yamada K, Tanaka T, Ochiai K. Vitamin D receptor polymorphisms and prognosis of patients with epithelial ovarian cancer.

13th Biennial Meeting of the International Gynecologic Cancer Society (IGCS 2010). Prague, Oct.

- 20) 佐藤佳世, 田部 宏, 小池裕人, 新崎勤子, 高倉 聡, 山田恭輔, 岡本愛光, 池上雅博, 落合和徳, 田中忠夫. 術前診断が可能であった卵管明細胞腺癌の一例. 第49回日本臨床細胞学会秋期大会. 神戸, 11月.

IV. 著 書

- 1) 落合和徳, 中島邦宣. V. 婦人科がん・泌尿生殖器がん A. 婦人科がん 3. 進行卵巣がんでは術前化学療法は推奨されるか? 西條長宏監修. EBM がん化学療法・分子標的治療法 2011-2012. 東京: 中外医学社, 2010. p.370-2.
- 2) 倉骨 彰, Kurahone TT, Kurahone CA 著, 横田 淳, 谷憲三朗, 岡本愛光, 加藤元彦, 瀬戸浩行監修. 怪我と病気の英語力: 病院・医院で役に立つ文例 2800. 東京: 日本経済新聞出版社, 2010.
- 3) 磯西成治他, 日本婦人科腫瘍学会編. 卵巣がん治療ガイドライン 2010年版. 第3版. 東京: 金原出版, 2010.
- 4) 岡本愛光他, 日本婦人科腫瘍学会編. 患者さんとご家族のための子宮頸がん・子宮体がん・卵巣がん治療ガイドラインの解説. 東京: 金原出版, 2010.
- 5) 山田恭輔. 婦人科腫瘍. UICC 日本委員会 TNM 委員会訳 TNM 悪性腫瘍の分類: 日本語版. 第7版. 東京: 金原出版, 2010. p.182-223.

V. その他

- 1) 落合和徳. 漿液性進行卵巣癌における細胞周期調節蛋白の発現と臨床病理学的検討. 厚生労働科学研究費補助金(がん臨床研究事業)分担研究報告書 2010; 39-42.
- 2) 佐々木寛, 林 博, 岡本愛光, 杉本公平, 柳田 聡, 橋本朋子, 高橋絵理, 高倉 聡, 山田恭輔, 落合和徳, 田中忠夫. ホルモン療法既往子宮内膜症患者におけるジェノゲストの長期投与に関する検討. 第363回四水会. 東京, 6月.
- 3) 落合和彦. 子宮頸がんの予防ワクチンについて. 第10回練馬小児科臨床症例研究会. 東京, 4月.
- 4) 落合和徳. インフルエンザの最新情報(II) ハイリスク患者の管理-妊婦. ドクターサロン 2010; 54(7): 53-6.
- 5) 野澤絵理, 和田誠司, 田沼有希子, 川畑絢子, 加藤淳子, 田中邦治, 種元智洋, 鈴木啓太郎, 大浦訓章, 落合和徳, 田中忠夫. 癒着胎盤症例における他科との連携. 第364回四水会. 東京, 11月.

泌尿器科学講座

教授: 颯川 晋	前立腺癌, 泌尿器悪性腫瘍, 腹腔鏡手術
教授: 小野寺昭一	尿路性器感染症
教授: 岸本 幸一	尿路感染, 老人泌尿器科学
准教授: 池本 庸	男性科学, 前立腺癌
准教授: 清田 浩	尿路感染症, 前立腺肥大症, エンドウロロジー
准教授: 浅野 晃司	尿路上皮腫瘍, 分子腫瘍学
准教授: 古田 希	副腎腫瘍, 尿路結石
准教授: 鈴木 康之	排尿障害, 女性泌尿器科
講師: 波多野孝史	腎細胞癌
講師: 三木 健太	前立腺癌

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) プロテオーム解析による前立腺癌新規腫瘍マーカーの探索(車 英俊, 木村高弘, 鎌田裕子, 小出晴久, 山本順啓, 面野 寛, 都筑俊介)

プロテオーム解析法による新しい前立腺癌新規バイオマーカーを探索している。前立腺癌病理標本からレーザーマイクロダイセクションにより, 癌部(low GS, high GS, M1 症例), 正常部を切り出し, nano LC-MS/MS により網羅のプロテオーム解析を行い, 新規前立腺癌マーカー候補蛋白を発見した。これらの結果は第99回日本泌尿器科学会等で発表した。

- 2) 日本人由来新規前立腺癌細胞株(木村高弘)

当科にて日本人前立腺癌患者手術検体より樹立した新規前立腺癌細胞株 JDCaP のホルモン抵抗株を作成した。JDCaP 皮下移植マウスを去勢し, その後に発育した腫瘍を継代し安定系を作成した。現在ホルモン抵抗性獲得機序の解明をおこなっている。

- 3) 神経泌尿器科, 女性泌尿器科に関する基礎的研究(古田 昭)

- (1) 過活動膀胱と腹圧性尿失禁との関連に関する基礎的研究

妊娠や出産に伴う陰部神経の損傷により腹圧性尿失禁を生じることはよく知られているが, 本研究で陰部神経の部分損傷が過活動膀胱を同時に誘発することを実験的に証明した。これは, 女性の尿失禁のなかで混合性尿失禁(腹圧性尿失禁と切迫性尿失禁の両方を併発)が臨床的に最も多いことと一致する。

以上の内容を2007年国際禁制学会 (Rotterdam), Am J Physiol 2008; 294: 1510-6で発表した。

(2) 腹圧性尿失禁に対する自家骨格筋芽細胞移植療法の有用性に関する基礎的研究

尿失禁を呈するラットの尿道に人の大腿部から採取した骨格筋芽細胞を移植したところ、尿失禁の改善が認められた。その神経生理学的機序を2007年国際禁制学会 (Rotterdam), Int Urogynecol J 2008; 19: 1229-34で発表した。

(3) 腹圧時の尿禁制における α_2 アドレナリン受容体の役割に関する基礎的研究

尿禁制において α_1 アドレナリン受容体が重要な役割を果たしていることがすでに証明されている。本研究では中枢における α_2 アドレナリン受容体とグルタミン酸との関連について、2008年米国泌尿器科学会 (Orlando), 2008年アジア国際禁制学会 (Kaohsiung), LUTS 2009; 1: 26-9, J Urol 2009; 181: 1467-73で発表した。

(4) 陰部神経損傷後の尿禁制代償機序に関する基礎的研究

出産後約3割の女性に腹圧性尿失禁が認められるが、およそ半年以内に自然消失する。一方、妊娠や出産に伴う陰部神経の損傷は加齢とともにむしろ増悪する。このことは、陰部神経損傷による尿道(閉鎖)機能障害を代償する機序が働いていることが推測される。この陰部神経損傷後の尿禁制代償機序について、2008年日本泌尿器科学会(横浜), 2009年日本排尿機能学会(福岡), 2009年国際禁制学会(San Francisco), 日本排尿機能学会誌 2009; 20: 346-51, Int Urogynecol J 2011; 22: 963-70で発表した。

(5) TRPA1を介する骨盤内臓器間感作による間質性膀胱炎モデルの確立

間質性膀胱炎とは膀胱に非特異的炎症を伴い、頻尿や膀胱痛を呈する病態不明の疾患である。臨床的に間質性膀胱炎患者は過敏性腸症候群や子宮内膜症など膀胱外の骨盤内臓器の炎症性疾患を高率に合併することから、その病態のひとつに骨盤内臓器間感作の関与が示唆されている。本研究では大腸や子宮のTRPA1を刺激すると間質性膀胱炎様症状を呈することを実験的に証明した。これらの内容を2010, 2011年日本泌尿器科学会(盛岡, 名古屋), 2010, 2011年米国泌尿器科学会(San Francisco, Washington D.C.), BJU Int (In press)で発表した。

2. 臨床的研究

1) Intermediate risk 前立腺癌に対する小線源永久挿入療法における補助内分泌療法効果の

検討(三木健太, 木戸雅人)

早期前立腺癌に対する放射線治療として I^{125} 密封小線源を前立腺に挿入する小線源永久挿入療法を2003年10月より行っている。当院は国内2番目に同治療を開始しており、現在治療計画法による線量計算の違いや、副作用の発生頻度につき研究中である。Intermediate risk群に対して補助内分泌療法効果の効果を検討している。2008年4月から開始した“未治療中間リスク群限局性前立腺癌に対するNHT+ヨウ素125密封小線源永久挿入療法+AHT併用療法とNHT+ヨウ素125密封小線源永久挿入併用療法とのランダム化比較臨床試験(SHIP0804)”は2011年5月末日に、全421症例の登録が完了した。このSHIP0804のプロトコルの論文は2010年にBMC Cancerに掲載され、2011年のヨーロッパ放射線腫瘍学会(ロンドン・英国)等で発表した。

2) High risk 前立腺癌に対する、外照射併用高線量率組織内照射療法の検討(三木健太, 佐々木裕, 山本順啓, 木戸雅人)

High riskグループの前立腺癌の治療の際に外照射併用高線量率組織内照射療法(HDR brachytherapy)とホルモン治療と投与期間の違いにより治療効果と副作用にどのように影響するかを検討している。これまでに当施設で実施したHDR brachytherapyの治療成績を2010年日本泌尿器科学会(盛岡)等で発表した。これまでに当施設で実施したHDR brachytherapyの治療成績を2011年のヨーロッパ放射線腫瘍学会(ロンドン・英国)等で発表した。

3) 泌尿器手術における深部血栓症予防に関する研究(畠 憲一, 木戸雅人)

泌尿器科手術周術期における深部静脈血栓症・肺血栓塞栓症に対する予防を、フォンダパリヌクスナトリウムとエノキサパリンナトリウムで施行し、その有効性と安全性を比較・検討する。現在症例を集積中である。

4) 剖検におけるラテント前立腺癌の研究(木戸雅人, 木村高弘)

従来から前立腺はラテント癌の多い臓器として知られている。1970~80年代には多くの報告がされてきた。近年、前立腺癌の罹患率は増加傾向にあり、ラテント癌も同様と考えられる。Tronto大学のAlexandre R. Zlotta医師により世界5地域におけるラテント癌の調査が2008年に始まり、アジア地域の調査施設として慈恵医大が指名された。本学倫理審査委員会の審査を受け、2008年3月1日から「前立腺癌およびその前癌病変の頻度と年齢分布の国際比較: 剖検検体を用いた中央病理による多施設共同

前向き調査」を実施している。研究対象は当初2008年3月1日から2年間の予定であったが、延長となり2011年9月に追加2例を含めた全102症例の標本作製が終了した。Tronto 大学で診断解析後に慈恵医大のデータも含めて論文となる予定である。

5) 小径腎腫瘍に対するMRIガイド下経皮的凍結治療後の経時的変化に関する検討(波多野孝史)

2001年3月から2002年5月まで、MRIガイド下経皮的凍結治療施行した13例において、凍結領域局所のCT所見による経時的変化について検討した。

凍結治療はMRI対応凍結治療器CRYO-HITを使用した。治療は局所麻酔下にて行い、凍結にはアルゴンガスを用い-185°Cで冷却し、解凍にはヘリウムガスを用い+35°Cまで加温した。凍結時間は15分でこの操作を2回繰り返した。治療直後凍結領域は造影効果のない腫瘍を呈するが、経時的変化として脂肪変性を5例、瘢痕変性を8例に認めた。経過中他因死した1例を除き、脂肪変性群は全例4年以内に消失したのに対し、瘢痕変性群では消失3例、縮小するものの残存1例、腫瘍再発3例であった。再発例に対しては2例に腎部分切除術を、1例に腎摘除術を施行した。凍結治療による腫瘍の完全消失率は67%であった。MRIガイド下経皮的凍結治療後凍結領域の吸収される過程において、脂肪変性を示す症例は完全消失が期待できる。一方瘢痕変性を呈する場合長期にわたり腫瘍が残存し、一部において再発する可能性があるため定期的な経過観察が必要と考えられた。本研究の内容は低温医学2010;36(4):103-8に発表した。

6) 進行腎細胞癌に対する分子標的薬によるneoadjuvant/pre-surgical treatmentの臨床的検討(波多野孝史)

進行性腎癌に対する術前分子標的薬治療の安全性、有効性、問題点について検討した。

2010年4月までに当科において進行性腎癌に対して分子標的薬治療後に原発巣摘除術を施行した8例を対象とした。それぞれの症例においてstage, PS, 薬剤投与量, 投与期間, 腫瘍縮小率, 休業期間, 有害事象を集計した。手術成績として術式, 手術時間, 出血量, 術後合併症, 予後について検討した。平均年齢56歳。Sorafenib 3例, Sunitinib 5例。平均投与期間43日。転移部位は肺3例, 傍大動脈リンパ節1例。投与終了後2週間の間隔をあけて手術を行った。2例にて原発巣の縮小効果を認め、2例

にて肺転移病理組織診は全例淡明細胞癌であった。周術期合併症として、腸閉塞が1例、腎部分切除後尿漏が遷延した症例を1例認めた。Down size, down stageを目的とした分子標的薬によるneoadjuvant/pre-surgical treatmentは有害事象は出現するが、較的安全に施行できた。一方分子標的薬により腫瘍縮小効果が得られたものの、治療に伴う癒着により手術の難易度が増した症例もあり、その適応について十分検討すべきと考えられた。本研究は2010年日本泌尿器科学会東部総会(宇都宮)で発表した。

「点検・評価」

2010年は論文投稿や日本泌尿器科学会をはじめ多くの分科会での研究発表など比較的多くの研究業績を残すことができた。腫瘍研究では引き続きプロテオミクスを中心とした基礎研究や他施設共同での臨床研究で多くのプロジェクトが進行した。また、深部血栓予防や腎癌に関する研究なども継続して行っており、今後の研究が期待される。また、神経泌尿器科、女性泌尿器科に関する基礎的研究も引き続き行っているが、2010年度は新しい切り口の研究も行った。

研究業績

I. 原著論文

- 1) 池本 庸, 成岡健人, 梅津清和, 大塚則臣, 村上雅哉, 小杉 繁, 白井 尚. IPSS-QOL からみた前立腺肥大症例におけるbotherに関する研究. 泌外2010;23(9):1291-8.
- 2) 岸本幸一, 波多野孝史, 額川 晋, 三宅 亮, 大橋一善, 小山 勉. Silo closureが有用であった重症腎外症の2例. 臨泌2010;64(13):1017-20.
- 3) 山崎春城. 【前立腺がん診療の地域連携】前立腺がん地域医療連携 大学病院の立場から. 泌外2010;23(6):781-6.
- 4) 鈴木康之, 古田 昭, 成岡健人, 本田真理子, 額川 晋, 兼平千裕. 高線量率腔内照射が有効であった女性尿道悪性黒色腫. 臨泌2010;65(1):65-8.
- 5) 鈴木康之, 高坂 哲, 古田 昭, 本田真理子, 額川 晋. 急性疾患回復期高齢尿閉患者の自力排尿機能早期評価の試み 意欲の指標の有用性. 日創傷オストミー失禁管理会誌2010;14(3):252-7.
- 6) 古田 希, 本田真理子, 稲葉裕之, 小池祐介, 大塚則臣, 山本順啓, 佐々木裕, 林 典宏, 木村高弘, 額川 晋. 副腎骨髄脂肪腫5例の臨床的検討. 臨泌2010;64(2):155-9.

- 7) Hatano T, Uno T, Tsuduki S, Koike Y, Hata K, Kishimoto K, Mogami T, Sunakawa Y, Harada J, Egawa S. Chronological changes after MRI-guided percutaneous cryotherapy for small renal tumors. 低温医 2010; 36(4) : 90-5.
- 8) Miki K, Kiba T, Sasaki H, Kido M, Aoki M, Takahashi H, Miyakoda K, Dokiya T, Yamanaka H, Fukushima M, Egawa S. Transperineal prostate brachytherapy, using I-125 seed with or without adjuvant androgen deprivation, in patients with intermediate-risk prostate cancer: study protocol for a phase III, multicenter, randomized, controlled trial. BMC Cancer 2010; 10 : 572.
- 9) 三木健太. 【開腹手術にも役立つ腹腔鏡下前立腺全摘除術における工夫とその効果】 尖部処理の工夫. 泌外 2010; 23(11) : 1547-8.
- 10) 古田 昭, 柳澤孝文, 本田真理子, 石井 元, 小池祐介, 成岡健人, 鈴木康之, 颯川 晋. 神経因性過活動膀胱を誘発する脊髄損傷と脳梗塞ラットにおけるソリフェナシンの有用性の検討. 日排尿機能会誌 2010; 21(2) : 320-4.
- 11) Kimura T, Hiraoka K, Kasahara N, Logg CR. Optimization of enzyme-substrate pairing for bioluminescence imaging of gene transfer using Renilla and Gaussia luciferases. J Gene Med 2010; 12(6) : 528-37.
- 12) Miki J. Investigations of prostate epithelial stem cells and prostate cancer stem cells. Int J Urol 2010; 17(2) : 139-47.
- 13) Sasaki H, Miki J, Kimura T, Yamamoto T, Koike Y, Miki K, Egawa S. Upfront transection and subsequent ligation of the dorsal vein complex during laparoscopic radical prostatectomy. Int J Urol 2010; 17(11) : 960-1.

II. 総 説

- 1) 清田 浩. 【性感染症 (STI) 診療のファーストステップ】 性感染症の予防. 臨研プラクティス 2010; 7(2) : 76-7.
- 2) 鈴木康之, 古田 昭. 【排尿障害】 前立腺肥大症と排尿障害. 臨検 2010; 54(7) : 739-46.
- 3) 鈴木康之, 古田 昭. 【今日からケアが変わる 排尿管理の技術 Q&A 127】 排尿機能検査 排尿機能検査の基礎知識 ナースのかかわりが期待されている! 泌ケア 2010; 冬季増刊 : 238-43.
- 4) 鈴木康之. 【メタボリックシンドロームと排尿障害】 メタボリックシンドロームと過活動膀胱. 排尿障害 2011; 19(1) : 7-10.
- 5) 鈴木康之. 【泌尿器科の患者さんからこっそり聞かれる疑問 Q&A】 どのように患者さんの悩みに答える

べきか? 泌ケア 2011; 16(3) : 258-60.

- 6) 鈴木康之. 専門医+エキスパートに聞く よりよい服薬指導のための基礎知識 Vol 6 OAB (過活動膀胱). Credentials 2010; 23 : 20-2.
- 7) 三木 淳, 颯川 晋. 泌尿器科領域におけるトラブルシューティング (第 11 回) 腹腔鏡下前立腺全摘除術中における直腸損傷に対する予防, 対処法. 泌外 2010; 23(7) : 945-7.

III. 学会発表

- 1) 颯川 晋. (シンポジウム 2 : QOL を考えた限局性前立腺癌の治療) 腹腔鏡下前立腺全摘除術. 第 23 回日本老年泌尿器科学会. 東京, 5 月. [第 23 回日本老年泌尿器科学会プログラム・抄録集 2010 : 26]
- 2) 池本 庸, 成岡健人, 梅津清和, 大塚則臣, 村上雅哉, 中條 洋, 白井 尚. BPH/male LUTS 症例における QOL と Bother, 症状の関係に関する検討. 第 98 回日本泌尿器科学会総会. 盛岡, 4 月.
- 3) 山崎春城, 木戸雅人, 颯川 晋. 前立腺癌治療後の長期管理について - 前立腺がん地域医療連携 CaPM-net. 第 98 回日本泌尿器科学会総会. 盛岡, 4 月.
- 4) 鈴木康之, 古田 昭, 本田真理子, 小池祐介, 古田 希, 木村高弘, 長谷川雄一, 成岡健人, 菅谷真吾, 鈴木英訓, 池本 庸, 高坂 哲, 颯川 晋. 排尿障害の背景としての鬱・加齢・肥満. 第 98 回日本泌尿器科学会総会. 盛岡, 4 月.
- 5) 古田 希, 小池祐介, 山本順啓, 佐々木裕, 三木 淳, 林 典宏, 木村高弘, 颯川 晋. プレクリニカルクッシング症候群を合併した原発性アルドステロン症の臨床的検討. 第 98 回日本泌尿器科学会総会. 盛岡, 4 月.
- 6) 遠藤勝久, 清田 浩, 伊藤博之, 細部高英, 讃岐邦太郎, 土田圭一¹⁾, 生川佳代¹⁾, 高倉真理子¹⁾, 高畑正裕¹⁾ (富山化学工業), 小野寺昭一. 男子淋菌性尿道炎由来 *N. gonorrhoeae* の各種抗菌薬に対する感受性と CTRX 低感受性株 *penA* 遺伝子の解析. 第 58 回日本化学療法学会総会. 長崎, 6 月.
- 7) 波多野孝史, 宇野正志, 都筑俊介, 吉良慎一郎, 畠憲一, 岸本幸一, 最上拓児, 砂川好光, 原田潤太, 山田裕紀, 三木健太, 颯川 晋. 小径腎腫瘍に対する MRI ガイド下経皮的凍結治療後の経時的変化に関する検討. 第 98 回日本泌尿器科学会総会. 盛岡, 4 月.
- 8) 三木健太, 木戸雅人, 山本順啓, 佐々木裕, 青木 学, 兼平千裕, 颯川 晋. 高リスク前立腺癌に対するヨウ素-125 密封小線源永久挿入治療の成績. 日本放射線腫瘍学会第 23 回学術大会. 浦安, 11 月.
- 9) Furuta A, Suzuki Y, Koike Y, Naruoka T, Furuta N, Egawa S, Chancellor M (William Beaumont Hospital), Yoshimura N (University of Pittsburgh). Time-dependent changes in bladder function and planter

sensitivity in a rat model of fibromyalgia induced by hydrochloric acid injection into the gluteus. American Urological Association Annual Meeting 2010. San Francisco, June.

- 10) 木村高弘, 鎌田裕子, 山本順啓, 車 英俊, 佐々木裕, 下村達也, 三木 淳, 三木健太, 鷹橋浩幸, 西森孝典, 朝長 毅, 野村文夫, 穎川 晋. 癌関連蛋白質 periprakin の前立腺癌における発現の検討. 第98回日本泌尿器科学会総会. 盛岡, 4月.
- 11) 木村高弘, 佐々木裕, 穎川 晋. (パネルディスカッション4: 腹腔鏡下前立腺全摘除術の展開) QOLを中心とした腹腔鏡下前立腺全摘除術の治療成績. 第23回日本内視鏡外科学会総会. 横浜, 10月.
- 12) Hayashi N, Matsushima M, Yamamoto T, Sasaki H, Kimura T, Furuta N, Takahashi H, Egawa S. The impact of hypertriglyceridemia on prostate cancer risk in elderly patients. The 27th Japan-Korea Urological Congress 2010. Kyoto, Sept.
- 13) 山田裕紀, 加藤貴彦, 鷹橋浩幸, キャサリン・ベニー, マシュー・フリードマン, 車 英俊, 鎌田裕子, 木村高弘, 穎川 晋. Replication of prostate cancer risk loci in a Japanese case-control association study. 第98回日本泌尿器科学会総会. 盛岡, 4月.
- 14) 長谷川雄一, 中村美智子¹⁾, 久松英治¹⁾(¹成育医療センター). (学会賞候補演題(臨床部門)) 尿道下裂と脊髄病変についての検討. 第19回日本小児泌尿器科学会総会. 札幌, 6月. [日小児泌尿器誌 2010; 19(2): 123]
- 15) Miki J, Sasaki H, Kimura T, Egawa S. Investigations of prostate epithelial stem cells and prostate cancer stem cells. 第3回伊勢志摩前立生物学シンポジウム. 鳥羽, 6月
- 16) Sasaki H, Miki J, Kimura T, Yamamoto T, Miki K, Egawa S. Lateral view dissection the prostatico-urethral junction to reduce apical margin positivity in laparoscopic radical prostatectomy. The 3rd World Congress on Controversies in Urology (CURy). Athens, Feb.
- 17) 小出晴久, 木村章嗣, 袖須 恒, 富田雅之, 清田 浩, 穎川 晋. パイロニー病に対するビタミンEならびに体外衝撃波治療に関する治療成績. 第98回日本泌尿器科学会総会. 盛岡, 4月.
- 18) 山本順啓, 鷹橋浩幸, 佐々木裕, 木戸雅人, 三木 淳, 林 典宏, 木村高弘, 三木健太, 古田 希, 穎川 晋. 前立腺導管型腺癌についての臨床病理学的検討. 第98回日本泌尿器科学会総会. 盛岡, 4月.
- 19) 木戸雅人, 田畑龍治, 山本順啓, 三木健太, 青木 学, 鷹橋浩幸, 兼平千裕, 穎川 晋. High risk 前立腺癌に対する Ir-192 を用いた高線量率組織内照射 (HDR)

の成績. 第98回日本泌尿器科学会総会. 盛岡, 4月.

- 20) 稲葉裕之, 佐々木裕, 三木 淳, 木村高弘, 山本順啓, 小池祐介, 三木健太, 穎川 晋. 腹腔鏡下前立腺全摘除術における尖部処理の工夫: DVC 無結紮手技変法と側視による尿道離断 (lateral view dissection). 第98回日本泌尿器科学会総会. 盛岡, 4月.

V. その他

- 1) Nickel JC, Furuta A, Chancellor MB, Roehrborn CG, Assimos DG, Shapiro E, Brawer MK. Best of the AUA Annual Meeting: Highlights from the 2010 American Urological Association Meeting, May 29-June 3, 2010, San Francisco, CA. Rev Urol 2010; 12 (2-3): e134-46.
- 2) 山崎春城. ケーススタディ: クリティカルパスの研究「前立腺がん地域連携クリティカルパス-大学病院の立場から-」. メディカルクォール 2010; 188: 24-7.
- 3) 鈴木康之. 高齢者の夜間頻尿への対応. LUTS プライマリケア 2010; 8: 10-2.
- 4) 大家基嗣(慶応義塾大学), 井川靖彦, 田中吉則, 鈴木康之. 蓄尿障害の最近の話題 ガイドラインの活用. 泌外 2010; 22(4): 599-605.

眼 科 学 講 座

教授：常岡 寛	白内障，緑内障，眼病理
教授：谷内 修	硝子体，網膜剥離，眼病理
教授：敷島 敬悟	神経眼科，眼病理，眼腫瘍
准教授：郡司 久人	硝子体，網膜剥離，分子生物学
准教授：高橋現一郎	緑内障，視野
准教授：仲泊 聡 <small>(国立身体障害者リハビリテーションセンターに シヨンセンターに 出向)</small>	神経眼科，視野，色覚
准教授：戸田 和重	白内障，硝子体，視覚電気生理
講 師：吉田 正樹	神経眼科，眼球運動，視機能，斜視
講 師：中野 匡	緑内障，視野
講 師：渡辺 朗	硝子体，網膜剥離，視覚電気生理
講 師：神前 賢一	硝子体，網膜剥離，視覚電気生理
講 師：酒井 勉	黄斑変性，ぶどう膜，神経眼科
講 師：林 孝彰	遺伝性網膜疾患，黄斑変性，色覚，臨床遺伝学
講 師：三戸岡克哉	角膜，白内障
講 師：柴 琢也	角膜，白内障，屈折矯正
講 師：久米川浩一	黄斑変性

教育・研究概要

I. 白内障部門

1. 白内障手術適応

超音波乳化吸引術の進歩とともに，急速に白内障手術適応が拡大した。近年，医師および患者が，視力低下やその他の愁訴を安易に白内障が原因と考え，手術に臨むことが多いように思われる。その結果，術後に十分な患者の満足を得られない例が散見されるようになってきており，白内障手術適応について再考する必要があると思われる。そこで我々は，術前にコントラスト感度検査を行ない，視力および白内障混濁のタイプとの関係について検討し，より適切な手術適応について検討している。

2. 白内障術式

現在約3mmの創口からの超音波乳化吸引術が主流である。しかし，我々は灌流系と吸引系を別々に分けることにより，1.5mm以下の創口（サイドポート）から，水晶体を乳化吸引する極小切開白内障手術を考案した。本術式は，単に小さい創口から白内

障手術が可能というばかりでなく，従来の超音波乳化吸引装置を使用して行なえることが可能で，新たに高価で特別な器具を購入する必要がないというメリットがある。残念ながら，現在は1.5mm以下の創口から水晶体摘出が可能であっても，眼内レンズを挿入するには，1.9～3.0mm程度に創口を拡大する必要がある。今後，極小切開白内障手術用に，1.5mm以下から眼内レンズを挿入可能になれば，本術式が中心となることが予想される。しかし，未だに完成された術式ではなく，今後も使用器具，および器械の改良をすすめ，より安全で，効率の良い極小切開白内障手術を目指す。

3. 眼内レンズと術後視機能

1) アクリル眼内レンズ

フォールダブル眼内レンズによる小切開白内障手術の増加にともない，高屈折でレンズが薄いか，後発白内障が少ないということで，シリコンレンズに比べアクリルレンズの需要が拡大した。そして現在，製法の異なるアクリルレンズが数社より発表されている。

(1) グリスニング

アクリルレンズには，術後レンズ内にグリスニング（小さな輝点）が生じるということが知られている。以前われわれは，アクリルレンズに熱を加えることにより，実験的にグリスニングを生じさせることが可能であることを報告した。そこで，各種アクリルレンズに様々な条件の熱を加え，グリスニング発生の比較検討を行なっている。また，臨床的にも，同一症例の両眼にそれぞれ種類の異なるアクリルレンズを挿入し，グリスニング発生および程度について比較検討している。

(2) 後発白内障

アクリルレンズが主流になっても，残念ながら後発白内障はなくなるらない。一方で，眼内レンズの光学部デザインにより，後発白内障の発生予防効果が期待されている。そこで，われわれは同一症例の両眼にレンズデザインの異なるアクリルレンズをそれぞれ挿入し，術後の後囊混濁の様子および中心固定等の眼内での安定性について比較検討している。

2) 着色眼内レンズ

以前，われわれは，独自に開発した色合わせ器械を用いて，着色眼内レンズが羞明感および色感覚の変化の予防に有効であることを報告した。しかし，当時PMMAレンズの着色レンズしかなく，フォールダブルレンズによる小切開白内障手術の波に追いやられた感があった。しかし，ようやくフォールダブル着色レンズが登場してきた。最近では，加齢性

黄斑変性に対しても着色レンズが有効なのではという報告もあり、今後改めて、この新しいフォルダブル着色レンズの有用性について検討を行なう。

3) 多焦点眼内レンズ

以前から屈折型の多焦点眼内レンズが存在していたが、コントラスト感度の低下やグレア・ハローといった術後視機能の低下が指摘されあまり普及しなかった。しかしながら、新世代の多焦点眼内レンズが開発され、屈折型と回折型の2つに大別される。以前の多焦点眼内レンズに比べ、コントラスト感度が改善され、またグレア・ハローも軽減し、良好な手術成績が報告されている。現在、数種類の多焦点眼内レンズが販売され、各レンズにおいて利点・欠点がある。当院でもそれら数種の多焦点眼内レンズを使用することが可能であり、それぞれのレンズの長所を最大限に引き出し、より良好な術後視機能を得られる使用法を検討する。

4) 乱視矯正眼内レンズ

2009年に日本においても乱視矯正眼内レンズの認可を得た。このレンズは日頃より使用しているアクリルシングルピースレンズに柱面度数を追加したレンズである。近年の極小切開白内障手術の広がりにより、惹起乱視がほとんど発生しない精度の高い白内障手術が可能になってきたことで、術後視機能の向上に乱視矯正が大きな意味を持つことになった。このレンズ特性をきちんと把握した上で適切に使用し、最大限に術後視機能を向上させるべく、乱視矯正眼内レンズの有用性を検討する。

II. 神経眼科部門

1. 視神経脊髄炎 (NMO) は視神経炎と急性脊髄炎を特徴とし、2004年にNMOに特異的な抗体が見つかった。この抗原は主に中枢神経系内に発現する水チャンネルのアクアポリン4 (AQP4)であることがわかった。我々は最初の視神経炎発症後25年後に脊髄炎を発症した抗AQP4抗体陽性のNMO患者を報告した。この症例は3項目のNMO診断基準を全て満たしており、最初の視神経炎と後発の脊髄炎との間隔が、今までの報告の中で最長であった。2疾患の発症間隔の長さはNMOの診断基準では関係ない。抗AQP4抗体陽性の視神経炎患者が長期間経過後に知覚異常や麻痺が出現した場合、たとえ脊髄炎の既往が無くても、眼科医や神経眼科医は脊髄炎発症の可能性を知っておく必要がある。

2. 急性期の非動脈炎性前部虚血性視神経症に対するウノプロストン点眼治療の有効性を検討する目的で、ランダム化並行群間多施設共同比較試験を立

ち上げた。対象の適格基準は50歳以上、発症2週以内、視神経症に一致した視力低下もしくは視野異常、無痛性、相対的求心性瞳孔異常、視神経乳頭腫脹である。主要エンドポイントは12ヶ月後のハンフリー視野検査のmean deviationである。

3. てんかん患者に対して行われた側頭葉切除術後の症例において、白質の微細な軸索構造の評価が可能拡散テンソル画像 (DTI) を用いて、Meyer's loopの障害と視野異常との関連性を評価した。Probabilistic fiber tracking法によって側脳室下角外側で軸索の途絶が観察され、DTIはMeyer's loopの描出に有用と考えられる。

4. 下垂体炎による汎下垂体機能低下症を伴った再発性視神経炎の2例、抗アクアポリン4抗体陽性視神経脊髄炎の母娘例、頸静脈孔腫瘍によるうっ血乳頭の非典型的な症例を報告した。いずれの報告も病因論的関連性を述べており非常に示唆に富むものであった。

III. 眼腫瘍・病理・形態部門

1. 混合腫瘍は導管上皮細胞と筋上皮細胞を発生母体として一般に眼部では主涙腺から発生する。眼瞼からもまれに発生するが、Moll腺由来混合腫瘍は非常にまれである。我々は下眼瞼縁に発生したMoll腺由来の混合腫瘍のまれなる症例を報告した。病理組織検査では真皮内に比較的境界明瞭な結節性病変を認め、導管上皮細胞と筋上皮細胞の胞巣状、索状増殖がみられた。間質は線維性、硝子様、粘液腫様で、紡錘形の筋上皮細胞がみられた。以上により混合腫瘍と診断した。免疫組織化学ではS-100染色で腫瘍細胞、gross cystic disease fluid protein-15 (GCD-FP-15) 染色で導管上皮細胞由来細胞が陽性所見を示した。眼瞼の混合腫瘍は副涙腺のKrause腺やWolfring腺、エクリン汗腺、アポクリン汗腺 (Moll腺) から発生しうる。本症例は病巣の位置、周囲組織の特徴、導管上皮細胞による構成、GCD-FP-15染色陽性からMoll腺由来混合腫瘍と診断した。

2. 筋緊張性ジストロフィー患者にみられた眼瞼悪性solitary fibrous tumor, 血管増殖性網膜腫瘍によると思われる硝子体出血で軽快した巨大網膜下血腫、自然退縮をみた視神経乳頭部血管腫のまれなる症例を報告した。いずれの報告も病因論的関連性を述べており非常に示唆に富むものであった。

IV. 緑内障部門

1. 緑内障外来を受診した広義POAGを解析対

象として、パターン偏差を用いたトレンド解析である Visual Field Index Slope (VFIS) と PSD Slope (PSDS) を比較検討し、緑内障の進行度判定法としての有効性を評価したところ、症例によって VFIS と PSDS の進行度評価は異なり、中心部障害が進行する緑内障ほど VFIS が、鋭敏に視野障害を検出する可能性が示唆された。

2. タブロス点眼液 (タブロス) は 2008 年 12 月に発売された新しいプロスタグランジン系緑内障治療薬であるが、治験時に原発開放隅角緑内障および高眼圧症に対してキサラタン点眼液との非劣性試験を実施し、キサラタン点眼液と同程度の眼圧下降作用を有することが確認され、さらに本剤は正常眼圧緑内障 (以下、NTG) を対象とした臨床試験によって、有効な眼圧下降効果が報告されている。しかし、その対象は無治療時眼圧が 16mmHg 以上、21mmHg 未満のいわゆる highteen-NTG に限定されていた。そこで日本に少なくない無治療時眼圧が 16mmHg 以下の NTG を対象としてタブロスによる眼圧下降効果を確認し、さらに、その眼局所、全身に対する安全性についてもあわせて検討した。

3. Quality of vision (QOV) の重要性が広く認識され、単に視力だけでなく視覚の質が求められるようになってきた。近年、波面センサーの登場により眼内の光学的変化を波面収差として他覚的、定量的に評価することが可能となっており、眼鏡で矯正できない高次収差が QOV の重要なファクターであると注目されている。線維柱帯切除術 (TLE) の術後においても高次収差が QOV に影響するとの報告があり、眼圧下降を最大の目的としてきた緑内障術後においても、光学的に定量、評価することで、より良い QOV を求めて術後の評価が必要であると思われる。我々は、TLE + 白内障同時手術における病型別・術式別・使用眼内レンズ別に術前後の視機能を比較検討し、評価を行っている。

V. 視覚脳機能画像部門

緑内障患者において、視覚路に構造的な変化が起きているかを Voxel Based Morphometry (VBM) により検討した。臨床用 MRI 装置にて、3DT1 強調像を用いて視交差部の構造を、拡散テンソル画像により視放線の構造をそれぞれ評価した。緑内障群は、解放隅角緑内障に対して点眼加療中 15 症例、白内障手術以外に眼科的既往歴をもたない年齢をマッチングした 15 例を健常被験者健常群とした。

緑内障群では、視交差部、および視放線に一致する部位において VBM で有意な信号減少が観察され

た。これより、緑内障においては眼内のみならず、頭蓋内の視覚路において構造変化的化がおきていることが示唆された。

VI. 弱視斜視部門

斜視手術を施行し、眼位の改善を得た症例に対して、片眼と両眼で視覚刺激をおこなったときの視覚皮質における賦活の差異 (両眼加重) を機能的磁気共鳴画像法 functional Magnetic Resonance Imaging (fMRI) にて健常被験者と比較検討した。斜視症例では、中心窩投射領域および周辺 2 度投射領域において、健常者と比較して、両眼加重比が少ない傾向を示した。皮質における中心窩領域における視覚入力への抑制に起因した反応と推察された。

VII. 視覚神経心理部門

1. 視覚心理と神経眼科の総説

第一次視覚野 (V1) の情報処理過程、視覚野の可塑性、羞明、夢における視体験、皮質型人工視覚について、現時点での知見を総括した特集記事を執筆した。

2. ヒト V1 の可塑性研究の続報

黄斑変性から網膜色素変性の被験者へと範囲を広げて可塑性の研究を行った。この結果は、黄斑変性と同様に臨界期を過ぎた大人のヒト V1 では安定性を指示するものであり、今後の発展が期待される視覚再建に必要な前提を支持する。

3. 論文の国際誌への掲載

以前報告した 3 つの研究が国際誌に掲載された。fMRI 他覚的視野計が Experimental Neurology 誌 (IF=3.9) に、ヒト V1 における 2 つの時間チャンネルの反応に関する研究が NeuroImage 誌 (IF=5.7) にそれぞれ掲載された。さらに、白内障術後の超短期間 (眼帯解放後 15 分～) の色覚変化を評価した研究が JOSA 誌 (IF=1.9) に掲載された。

VIII. ロービジョン部門

脳外傷とロービジョンの患者の視力を二つの方法で測定し、その違いを検討した。われわれは、テラーアキュイティカード (TAC) とランドルト環で視力を測定し、さらに視野の程度を調べた。そして、脳外傷の患者と偏心視をしている患者においては、TAC で測定した視力がランドルト環で測定した視力に比べ有意に高いことがわかった。それからわれわれは、神奈川県ハビリテーション病院のロービジョンクリニックに受診した学童のうち、視覚障害者施設による支援を受けた症例について別に報告し

た。

IX. 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ゲージシステム、23ゲージシステムが開発され、硝子体手術の低侵襲化に貢献している。我々はこれらの各システムを導入しており、25ゲージ、23ゲージシステムを用いて黄斑円孔、網膜前膜、黄斑浮腫などの黄斑疾患や網膜剥離に低侵襲手術を行っている。症例により各システムを使い分けて低侵襲な硝子体手術を目指して手術を行い良好な視力成績を取めている。白内障・硝子体同時手術においては光学部径が7mmの眼内レンズを使用し、手術中の視認性の向上やガス置換時の眼内レンズの安定性についての検討を行っている。

前眼部、角膜解析装置を用いた各システムによる硝子体手術後の角膜形状の変化を評価し強膜縫合を行う際の適切な方法について検討を行っている。

X. 電気生理部門

我々は、遺伝性網膜疾患、網膜変性疾患、黄斑部疾患に対し、どの網膜細胞レベルでの機能障害があるかを評価するため、網膜電図(ERG)を施行している。

ERGは、さまざまな網膜細胞からの反応が複合され、1つの波形として記録される。また、網膜の障害部位や障害範囲により4種類の記録装置(全視野刺激、多局所刺激、カラー刺激、中心窩刺激)を組み合わせた検査を施行し、原因疾患の同定、疾患の特徴や病状の進行状況などを検索している。全視野刺激では、国際基準に従い錐体細胞および杆体細胞を分離して記録している。多局所刺激では、中心約30度の範囲を61個の領域に分割(特に錐体細胞の機能を反映)して各部位の反応を記録することが可能である。さらに静的視野検査との対比をすることも可能であり、自覚的検査である視野検査と他覚的検査であるERGとを比較検討を行っている。カラー刺激では、赤緑錐体細胞と青錐体細胞を分離し、それぞれの反応を記録している。最近導入された黄斑局所ERGでは、中心5度、10度、15度領域の網膜応答を記録することができ、原因不明の視力障害を起こすOccult macular dystrophyなどの検出に有効である。

今後、これらのERG装置から得られた波形をコンピュータープログラムを用いて処理し、1種類の網膜細胞からの波形を抽出することで、さらに詳細な網膜障害のレベルを発見することを検討してい

る。

XI. 糖尿病部門

糖尿病網膜症による黄斑浮腫に対し、トリウムシノロンアセトニド(TA)のテノン嚢下注入を外来で施行している。注入後、光干渉断層計(OCT)において黄斑部網膜厚の減少を得ることができるが、注入後約3ヶ月で再発する症例もある。TAの効果のみられない症例に対しては、硝子体手術の適応となり、手術を施行している。硝子体手術では、23ゲージによる経結膜小切開硝子体手術を使用し行っている。23ゲージシステムは、経結膜的に強膜切開を作成し、無縫合で手術を終了することができる。切開創が小さいため、術後炎症や手術侵襲が少ないという利点がある。また、以前から糖尿病による網膜神経節細胞の脆弱性が糖尿病動物モデルや糖尿病患者で報告されている。我々は、検眼鏡的に網膜症のない糖尿病患者に対して網膜電図(ERG)を記録し、その網膜機能を評価している。錐体ERGで得られた波形のうちPhNRを計測し、糖尿病罹病期間との相関を検討した。

現在、網膜神経線維層の厚さを光干渉断層計を用いて計測し、PhNRとの関係を検討中である。

XII. ぶどう膜部門

1. 難治性網膜ぶどう膜炎に対する抗TNF α モクローナル抗体治療による視機能の改善

ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎に対して新しい治療薬である抗TNF α モクローナル抗体製剤インフリキシマブの積極的な投与を行っている。病早期や手術時に導入することにより、視力予後の改善が得られる可能性がある。

2. ANCA関連強膜炎に対するシクロフォスファミドパルス療法

抗好中球細胞質抗体(ANCA)が病因に関連している血管炎はANCA関連血管炎と総称されるが、ANCAが病態に関与する強膜炎は、近年ANCA関連強膜炎として報告された。今回、我々は、C-およびP-ANCA陽性の難治性ANCA関連強膜炎の1症例を経験し、その鎮静化にシクロフォスファミドパルス療法が有用であったことを報告した。

3. 重篤なSLE網膜症に対するシクロホスファミドパルス療法

全身性エリテマトーデス(SLE)に伴う網膜症には急速かつ重篤な網膜血管閉塞をきたす予後不良の型があり、治療に難渋する場合が多い。今回、特発性血小板減少性紫斑病(ITP)の経過中にSLEを

発症し、急速かつ重篤な網膜血管閉塞を伴った網膜症に対しシクロホスファミドパルス療法が病変の鎮静化に有用であった1症例を報告した。

XIII. 黄斑部門

1. 出型加齢性黄斑変性 (nAMD) に対する ranibizumab 併用光線力学的療法の短期治療成績を報告した。nAMD に対する ranibizumab 併用 PDT は短期経過において、視力の維持改善、黄斑部形態の改善が得られた。ranibizumab 併用 PDT は短期的に有効な治療法であることが示された。

2. ポリープ状脈絡膜血管症 (PCV) に対する PDT 併用トリプル治療後1年間の経過を報告した。PCV に対する PDT 併用トリプル療法は、治療後1年の経過において、視力および黄斑部形態の改善が得られた。PDT 併用トリプル治療は有効な治療法であることが示された。

3. 放射線視神経症及び網膜症に対して bevacizumab 硝子体注射 (IVB) が有効であった1症例を報告した。

4. 白内障手術の既往と狭義 AMD の発症の関連について報告した。白内障手術の既往は、網脈絡膜の代謝・循環に影響 (ストレス) を与え、狭義 AMD の発症に関与することが推察された。

XIV. 生化学部門

1. 実験的自己免疫性ぶどう膜炎 (EAU) に対するフェノフィブラートの抗炎症効果

PPAR α 活性化薬のフィブラート系脂質低下薬であるフェノフィブラート (リピディル®) は抗炎症作用が報告されていることから、今回、EAU におけるフェノフィブラートの抗炎症効果について検討した。その結果、フェノフィブラートは EAU において網脈絡膜内での炎症性サイトカインの発現を抑制し、ぶどう膜炎の進展を抑制することが示された。

2. 実験的自己免疫性ぶどう膜炎に対する ERK 阻害剤の炎症および免疫抑制効果

MAPK/ERK カスケードは細胞増殖・分化・アポトーシスにおいて重要な役割を果たす細胞内シグナル伝達系の主要分子であるが、最近の研究から、このカスケードは炎症と免疫との関連が深いことが明らかにされた。今回、EAU における ERK 阻害剤の炎症および免疫抑制効果について検討した。その結果、ERK 阻害剤は、強い免疫抑制作用により、ぶどう膜炎の進展を抑制することが示された。

XV. 視覚・遺伝子研究部門

先天色覚異常、遺伝性網脈絡膜・視神経疾患、加

齢性黄斑変性症に対する、臨床研究および遺伝学的検討を主要テーマとして研究している。

1. 女性の先天色覚異常の遺伝子診断の可能性について検討した。まず、2型3色覚と診断された女性に対する遺伝子診断を試みた。22歳女性(発端者)とその両親に対し、アノマロスコープによる診断と panel D-15 による程度判定を行った。X染色体上の L・M 視物質遺伝子配列を polymerase chain reaction 法で決定し、上流の2つの遺伝子から想定される視物質の分光吸収極大波長の差を波長差としてもとめた。発端者と父親は2型3色覚(軽度異常)と診断され、母親は正常色覚で保因者と考えられた。発端者は2種類の異なった M-L ハイブリッド遺伝子を有し、それぞれの X 染色体上遺伝子配列における波長差は、4 nm と 8 nm であった。以上より、2型3色覚女性の遺伝子型は、両親の色覚検査と遺伝子解析によって決定できる可能性が考えられた。

2. 網膜色素変性、黄斑ジストロフィー、錐体ジストロフィーなどの遺伝性網膜疾患に対し、候補遺伝子による変異検索を行った。これらの疾患の一部で、原因遺伝子の変異を同定した。検出された遺伝子変異については、ハプロタイプ解析を行っている。

3. わが国で中途失明原因の上位を占める滲出型加齢性黄斑変性症に対し、ゲノム全体を網羅する 5,005,688 個以上の一塩基多型 (SNPs) について、Affymetrix Human Mapping Arrays と TaqMan assay を応用し SNPs のタイピングを行った。現在、どの SNPs が加齢性黄斑変性症 (日本人症例) に関与しているかケース・コントロール関連研究によって候補 SNPs を探索している。

XVI. 角膜部門

角膜移植手術は従来より角膜全層を移植する全層角膜移植手術が一般的であった。現在においても有用な治療方法であることには変わりがないが、角膜の層の一部のみが傷害されている場合はその層のみを移植する部分移植手術がここ数年の主流になりつつある。当グループでも輸入角膜による迅速な対応で、病態に合わせた様々な角膜移植手術を施行している。角膜内皮移植術 (DSAEK) は現在までに 30 症例以上施行しており、良好な術後成績が得られている。

「点検・評価」

本年度も各研究班の基礎・臨床研究の成果が国内・国際学会で報告され、一定の高い評価を得た。特に視覚脳機能、白内障、緑内障、神経眼科、遺伝

子, 生化学の分野における研究は世界水準レベルにある。若手医師も積極的に参加するようになり, 各研究班がさらに飛躍することが期待される。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Istoc A, Habas C, Iba-Zizen MT, Nguyen TH, Abanou A, Yoshida M, Bellinger L, Le Gargasson JF, Cabanis EA. Value of the functional neural tractography in the reconstruction of the visual pathways in DTMRI. *J Fr Ophtalmol* 2010; 33(9) : 670-9.
- 2) Watanabe A, Gekka T, Shibata T, Takashina H, Tsuneoka H. Twenty-three-gauge vitrectomy with bevacizumab in patients having proliferative diabetic retinopathy with an active fibrovascular membrane. *Jikeikai Med J* 2010; 57(2) : 67-71.
- 3) Watanabe A, Shibata T, Ozaki M, Okano K, Kouzaki K, Tsuneoka T. Change in anterior chamber depth following combined pars plana vitrectomy, phacoemulsification, and intraocular lens implantation using different types of intraocular lenses. *Jpn J Ophthalmol* 2010; 54(5) : 383-6.
- 4) Sakai T, Kanetaka A, Noro T, Tsuneoka H. Intraocular surgery in patients receiving infliximab therapy for Behcet disease. *Jpn J Ophthalmol* 2010; 54(4) : 360-1.
- 5) Sakai T, Ishihara T, Higaki M, Akiyama G, Tsuneoka H. Therapeutic effect of stealth-type polymeric nanoparticles with encapsulated betamethasone phosphate on experimental autoimmune uveoretinitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011; 52(3) : 1516-21.
- 6) Hayashi T, Tszuranuki S, Kozaki K, Urashima M, Tsuneoka H. Macular dysfunction in Oguchi disease with the frequent mutation 1147delA in the SAG gene. *Ophthalmic Res* 2011; 46(4) : 175-80.
- 7) Rocha-Sousa A, Hayashi T, Lourenço Gomes N, Brandão E, Penas S, Rocha P, Urashima M, Yamada H, Tsuneoka H, Falcão-Reis F. A novel mutation (Cys83Tyr) in the second zinc finger of *NR2E3* in enhanced S-cone syndrome. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2011; 249(2) : 201-8.
- 8) Masuda Y, Horiguchi H, Dumoulin SO, Furuta A, Miyauchi S, Nakadomari S, Wandell BA. Task-dependent V1 responses in human retinitis pigmentosa. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010; 51(10) : 5356-64.
- 9) Ogasawara M, Sakai T, Shikishima K, Takagi M, Tanaka K. A case of neuromyelitis optica developing into myelitis 25 years after optic neuritis. *Jpn J Ophthalmol* 2010; 54(4) : 372-3.
- 10) Winawer J, Horiguchi H, Sayres RA, Amano K, Wandell BA. Mapping hV4 and ventral occipital cortex: the venous eclipse. *J Vis* 2010; 10(5) : 1.
- 11) Maeda A, Okano K, Park PS, Lem J, Crouch RK, Maeda T, Palczewski K. Palmitoylation stabilizes unliganded rod opsin. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010; 107(18) : 8428-33.
- 12) Sakami S, Maeda T, Bereta G, Okano K, Golczak M, Sumaroka A, Roman AJ, Cideciyan AV, Jacobson SG, Palczewski K. Probing mechanisms of photoreceptor degeneration in a new mouse model of the common form of autosomal dominant retinitis pigmentosa due to P23H opsin mutations. *J Biol Chem*. 2011; 286(12) : 10551-67.
- 13) 小笠原幹英, 敷島敬悟. 下眼瞼に生じた Moll 腺由来の混合腫瘍の 1 例. *日眼会誌* 2011; 115(1) : 41-4.
- 14) 渡邊展佳, 神前賢一, 久保寛之, 岡野喜一朗, 渡辺朗, 常岡 寛. Stickler 症候群に発症した裂孔原性網膜剥離の 1 例. *日眼会誌* 2010; 114(5) : 454-8.
- 15) 神前賢一, 竹内智一, 常岡 寛. 糖尿病患者における網膜神経節細胞の機能変化. *あたらしい眼科* 2011; 28(1) : 103-7.
- 16) 林 孝彰, 月花 環, 根岸裕也, 竹内智一, 北川貴明, 神前賢一, 吉田正樹, 常岡 寛. 増殖糖尿病網膜症および錐体ジストロフィを合併し *RDH5* 遺伝子変異を認めた白点状眼底底. *臨眼* 2010; 64(4) : 495-502.
- 17) 大熊康弘, 林 孝彰, 酒井 勉, 渡辺 朗, 常岡 寛. 視力良好な滲出型加齢黄斑変性に対するベガブタニブ硝子体内投与 6 か月後の治療成績. *臨眼* 2010; 64(6) : 889-93.
- 18) 小笠原幹英, 林 孝彰, 酒井 勉, 渡辺 朗, 常岡 寛. 強度近視眼でみられた単純型黄斑部出血の光干渉断層計所見の検討. *臨眼* 2010; 64(7) : 1079-84.
- 19) 竹内智一, 林 孝彰, 長谷川行洋, 井田博幸, 常岡 寛. 原発性高カイトロミクロン血症を伴う I 型高脂血症による小児網膜脂血症. *臨眼* 2010; 64(8) : 1383-8.
- 20) 高杉麻希, 林 孝彰, 奥出祥代, 竹内智一, 北川貴明, 月花 環, 神前賢一, 久保朗子, 中野 匡, 常岡 寛. *OPAI* 遺伝子変異を有する常染色体優性視神経萎縮の黄斑機能. *日視能訓練士協誌* 2010; 39 : 117-22.
- 21) 並木祐子, 林 孝彰, 奥出祥代, 竹内智一, 北川貴明, 月花 環, 神前賢一, 久保朗子, 常岡 寛. 黄斑部錐体機能低下による後天青黄色覚異常を合併した小口病. *日視能訓練士協誌* 2010; 39 : 123-8.
- 22) 大熊康弘, 林 孝彰, 酒井 勉, 渡辺 朗, 常岡 寛. 近視性脈絡膜新生血管に対するベバシズマブ硝子体内投与 1 年後の治療成績. *臨眼* 2010; 64(13) : 2053-59.

- 23) 松田英樹, 酒井 勉, 神前賢一, 中野 匡, 敷島敬悟, 常岡 寛. 杆体機能障害の改善を認めた両眼性 AZOOR の 1 例. 臨眼 2010 ; 64(5) : 733-8.
- 24) 鎌田絵里子, 中村曜祐, 金高綾乃, 並木美夏, 鎌田芳夫, 酒井 勉. クォンティフェロン TB-2G が早期診断に有用であった結核性ぶどう膜炎の 1 例. 眼科 2010 ; 52(7) : 945-9.
- 25) 秋山悟一, 酒井 勉, 神野英生, 常岡 寛. 特発性脈絡膜新生血管に対し bevacizumab 硝子体注入を施行した 6 例. 眼臨紀 2010 ; 3(12) : 1262-5.
- 26) 小原由実, 酒井 勉, 秋山悟一, 谷内 修, 常岡 寛. ベバシズマブ硝子体注射が奏効した Coats 病の 1 例. 臨眼 2010 ; 64(6) : 939-44.
- 27) 三戸岡克哉. 【原発閉塞隅角緑内障と白内障手術】遠視・浅前房・短眼軸長眼に対する白内障手術. IOL & RS 2010 ; 24(2) : 215-22.
- 28) 三戸岡克哉. 【眼内レンズと眼底視認性】眼底視認性に対する着色の影響. 眼科手術 2010 ; 23(4) : 513-9.
- 29) 柴 琢也. 【他手術既往眼に対する白内障手術】硝子体手術既往眼に対する白内障手術. IOL & RS 2010 ; 24(3) : 397-400.
- 30) 柴 琢也. 【多焦点眼内レンズ導入後の問題点】術前アンケートからみた多焦点眼内レンズ挿入後不満足症例の検討. IOL & RS 2011 ; 25(1) : 8-12.

II. 総 説

- 1) 常岡 寛. 【新しい時代の白内障手術】感染予防感染予防のための術中操作. 臨眼 2010 ; 64(11) : 42-5.
- 2) 吉田正樹, 井田正博, Nguyen TH, Istoc A, 野田 徹. 【眼科画像診断 最近の進歩】正常眼(被検者)の読影のノウハウ頭蓋・視神経 視放線の評価 fiber tracking. 眼科 2010 ; 52(10) : 1380-5.
- 3) 吉田正樹, 井田正博, Nguyen TH, 野田 徹. 臨床と研究の接点 MRI の進歩と神経眼科. 神経眼科 2010 ; 27(3) : 308-17.
- 4) 林 孝彰. 色覚の展望 2007 年度. 眼科 2010 ; 52(9) : 1125-46.
- 5) 柴 琢也. 【最先端画像診断による手術の評価】画像診断を用いた白内障手術の評価. 眼科手術. 2010 ; 23(1) : 5-10.
- 6) 柴 琢也. 【眼感染症 Now !】眼感染症診療における EBM 多施設共同研究で得られたもの 白内障術後眼内炎予防に関する Evidence-Based Medicine の結果をどう考えるか? あたらしい眼科 2010 ; 26(臨増) : 72-4.
- 7) 柴 琢也. 多焦点眼内レンズセミナー 多焦点眼内レンズ術前アンケート調査. あたらしい眼科 2010 ; 27(8) : 1085-6.

- 8) 柴 琢也. 【新しい時代の白内障手術】非定型な眼内レンズの挿入前房型眼内レンズ. 臨眼 2010 ; 64(11) : 248-51.
- 9) 柴 琢也. 手術器具 OZil IP. IOL & RS 2010 ; 24(3) : 490-3.
- 10) 柴 琢也, 藤田善史. 乱視軽減と裸眼視力 Vol.3 : 患者満足度の追求. あたらしい眼科 2010 ; 27(10)
- 11) 柴 琢也. 最近の眼内レンズの傾向. 日の眼科 2010 ; 臨時増刊眼科医の手引第 10 集 : 115-6.
- 12) 小川智一郎. 【治療検査処置 場面ごとに理解できる! 新人スタッフのためのこれだけ点眼薬 100】症例別よく使用される点眼薬白内障によく使用される点眼薬. 眼ケア 2010 ; 冬季増刊号 : 166-72.

III. 学会発表

- 1) 常岡 寛. (ランチョンセミナー 4) ステラリスの作る新しい白内障手術環境. 第 49 回日本白内障学会・第 25 回日本眼内レンズ屈折手術学会総会. 大阪, 6 月.
- 2) 常岡 寛, 喜多美穂里 (県立尼崎病院). (イブニングセミナー 2 : 座長) 発売から 1 年! 極小切開レンズの白内障・硝子体手術における実績と可能性. 第 49 回日本白内障学会・第 25 回日本眼内レンズ屈折手術学会総会. 大阪, 6 月.
- 3) 常岡 寛. (教育セミナー 1 : 白内障手術教育を考える) 大学病院と手術教育. 第 49 回日本白内障学会・第 25 回日本眼内レンズ屈折手術学会総会. 大阪, 6 月.
- 4) 常岡 寛, 徳田芳浩 (井上眼科病院). (教育セミナー 2 : オーガナイザー) 術中合併症に対する対処法. 第 49 回日本白内障学会・第 25 回日本眼内レンズ屈折手術学会総会. 大阪, 6 月.
- 5) 常岡 寛. (モーニングセミナー 1 : 明日から役立つ, 白, 緑, 黄色) 私の眼内レンズの選択法. 第 49 回日本白内障学会・第 25 回日本眼内レンズ屈折手術学会総会. 大阪, 6 月.
- 6) 常岡 寛. (ランチョンセミナー 11 : 座長) 合併症/難症例に対する白内障手術戦略の考え方. 第 49 回日本白内障学会・第 25 回日本眼内レンズ屈折手術学会総会. 大阪, 6 月.
- 7) 常岡 寛. 小瞳孔. JSCRS 第 5 回白内障手術セミナー. 東京, 7 月.
- 8) 常岡 寛. 浅前房. JSCRS 第 5 回白内障手術セミナー. 東京, 7 月.
- 9) 常岡 寛. 瞼裂狭小・奥眼. JSCRS 第 5 回白内障手術セミナー. 東京, 7 月.
- 10) 常岡 寛. 眼内レンズ交換. JSCRS 第 5 回白内障手術セミナー. 東京, 7 月.
- 11) 常岡 寛. (特別講演) 付加価値付眼内レンズの本当の実力. 第 4 回島根県眼科臨床研究会. 松江, 9 月.
- 12) 常岡 寛. 白内障手術 アップデート 2010. 第 1

- 回北海道眼科臨床セミナー。札幌，10月。
- 13) 常岡 寛. 白内障. 愛知県眼科医会市民公開講座 2010. 名古屋，10月.
 - 14) 常岡 寛. (ランチョンセミナー32) 極小切開白内障手術はこうして始める. 第64回日本臨床眼科学会. 神戸，11月
 - 15) 常岡 寛. (特別講演) 最近の白内障手術とこれからの白内障手術. 第227回鹿児島眼科集談会. 鹿児島，12月.
 - 16) 常岡 寛. (一般講演：座長) 眼内レンズ. 第34回日本眼科手術学会総会. 京都，12月.
 - 17) 常岡 寛. (ランチョンセミナー20) 最新型ベンチュリーマシーン・ステラリスを使いこなす. 第34回日本眼科手術学会総会. 京都，12月.
 - 18) 敷島敬悟，酒井 勉，若倉雅登，気賀沢一輝，大出尚郎，清澤源弘，松島雅人，UTT for NAION 研究班. 非動脈炎性前部虚血性視神経症に対するウノプロストン点眼治療－多施設試験の発足－. 第114回日本眼科学会総会. 名古屋，4月.
 - 19) 吉田正樹，井田正博，Boucard C，敷島敬悟，海渡信義，Nguyen TH，Istoc A，Stievenart JL，Abanou A，野田 徹，Iba-Zizen MT，Cabanis EA，常岡 寛. 側頭葉切除術後症例に対する拡散テンソル画像によるMeyer's loopの評価. 第114回日本眼科学会総会. 名古屋，4月.
- 20) Yoshida M, Boucard C, Ida M, Nishio T, Nishimoto F, Kato M, Nguyen TH, Istoc A, Iba-Zixen MT, CabinsS EA, Abanou A, Tsuneoka H. L'étude en IRM pour l'affection du champs visuel glaucomateux (Neuro-imaging examination of glaucomatous visual field defects). 116ème Congrès de la Société Française d'Ophtalmologie. Paris, May.

IV. 著 書

- 1) 常岡 寛. 5. 水晶体 極小切開白内障手術. 松本長太¹⁾，檜垣史郎¹⁾(¹近畿大学) 編. 超入門：眼科手術基本術式50：DVDとシェーマでまるごと理解. 東京：メディカ出版，2010. p.112-8.
- 2) 常岡 寛. III. 前房・隅角・水晶体 点眼麻酔の白内障手術で痛みを感じないのはなぜか？ 根本 昭(神戸大学)，田野保雄(大阪大学)，大橋裕一(愛媛大学)，坪田一男(慶應義塾大学)，大鹿 哲(筑波大学) 編. 眼のサイエンス：眼疾患の謎. 東京：文光堂，2010. p.117-8.
- 3) 柴 琢也. 多焦点眼内レンズによる白内障治療. 新「名医」の最新治療2011(週刊朝日増刊号). 東京：朝日新聞出版，2010. p.319.
- 4) 柴 琢也. 3. 水晶体 多焦点眼内レンズ挿入眼の視機能検査. 山下英俊(山形大学)，谷原秀信(熊本

大学) 編. 眼科検査のグノーティ・セアウトン：この検査では，ここが見えない. 東京：シナジー，2010. p.131-3.

耳鼻咽喉科学講座

教授：森山 寛	中耳疾患の病態とその手術的治療、副鼻腔疾患の病態及び内視鏡下鼻内手術の開発
教授：加藤 孝邦	頭頸部腫瘍、頭頸部再建外科、画像診断
准教授：今井 透	アレルギー疾患の診断・治療
准教授：波多野 篤	頭頸部腫瘍の画像診断、手術療法
准教授：小島 博己	中耳疾患の病態とその手術的治療、頭頸部腫瘍の基礎的研究
准教授：鴻 信義	鼻・副鼻腔疾患の病態と手術的治療
講師：飯田 誠	鼻・副鼻腔疾患の病態と手術的治療、アレルギー疾患の基礎的研究
講師：田中 康広	中耳疾患の病態とその手術的治療、中耳真珠腫の基礎的研究
講師：吉川 衛	鼻・副鼻腔疾患の病態と手術的治療、鼻・副鼻腔疾患の基礎的研究
講師：松脇 由典	鼻・副鼻腔疾患の病態と手術的治療、好酸球性炎症の基礎的研究

教育・研究概要

I. 耳科領域

中耳粘膜再生の基礎的実験と臨床応用に向けての実験をはじめとして、真珠腫遺残上皮を標的とした遺伝子治療の研究の開発を行っている。特に、現在中耳粘膜再生技術の臨床応用に向けての準備を行っており、真珠腫性中耳炎および癒着性中耳炎に対する粘膜再生技術を応用した新しい手術を行う予定である。また当院で行った真珠腫手術についてのデータはデータベースに記録され、手術例の病態分析、術式の検討、疫学調査、術後成績などの検討を行っている。難聴担当では代謝異常疾患の内耳生理について実験動物を用いた研究を行っており、難聴患者の遺伝子解析を信州大との共同研究で行っている。

中耳手術は年間およそ200例が行われておられる。人工内耳手術も各種デバイスの手術が行われ、特

に炎症性疾患を合併した症例が多いのが特徴である。さらに錐体部真珠腫などの病変に対しての頭蓋底手術も脳神経外科との協力のもとに行っており、聴力および顔面神経機能を保存できる症例が近年非常に増加している。

中耳炎および難聴外来では現在8人の参加のもと、毎週月曜日午後専門外来を設け、術後患者の診察、経過観察およびデータの管理を主に行っている。患者数も最近では毎週60人を越えている。滲出性中耳炎外来は毎週火曜日午後に行われ、個々の乳突蜂巣の発育程度に応じて治療法の選択を行っている。またチューブ留置期間に関しては経粘膜的なガス交換に伴う中耳腔全圧の変化を測定し、個々の症例に応じたチューブ抜去時期の決定を行っている。

神経耳科領域では、前庭誘発筋電位（VEMP）を取り入れ、球形囊の機能評価を前庭神経炎、メニエール病、原因不明の浮動性めまい症例等に行い、詳細な診断や治療に役立てている。また疾患別のVEMPによる球形囊異常の割合やまたメニエール病の発作期と非発作期、病期に応じてのVEMP異常の出現率なども検証している。内リンパ水腫推定検査として、遅発性内リンパ水腫疑い症例にはフロセミド負荷VEMP等も行っている。

内耳性めまいの中で最も多く見受けられるBPPVに対しては赤外線CCDカメラによる眼振検査やENGにより、原因である患側の半規管の同定を行うとともに、半規管結石症に対しては理学療法を施行している。

また中枢性疾患におけるふらつきや偏倚傾向、めまい症状のある症例に対し、神経耳科の精査を行い責任病巣について神経内科医とディスカッションし診断を行っている。

現在は神経内科、放射線医学講座とともに脳血流SPECTを用いたeZIS解析により前庭皮質の局在や前庭系からの大脳皮質への投射の研究をすすめている。

II. 鼻科領域

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に関しデータ解析を報告した。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、詳細な検討を行った。

ESSの拡大適応と安全性の向上を目指し、立体内視鏡画像とステレオナビゲーションとを重畳表示させるハイテクナビゲーション手術を施行し、問題

点・改良点を抽出した。現在、前方斜視鏡下に重量表示ができるシステムを開発中である。

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始めた。

新鮮凍結死体標本を用いた解剖実習をスキルラボにて継続しており、頭蓋底手術および通常の内視鏡下手術トレーニングを行った。その結果を内視鏡下頭蓋底手術や副鼻腔腫瘍摘出術における手技の改良に反映させた。ネット回線を利用した遠隔医療・遠隔トレーニングシステムの構築を開始した。

Ⅲ. 頭頸部腫瘍領域

研究面においては、手術の際に摘出した標本からDNAを抽出し、分子標的薬のターゲットとなるEGFRの発現性を見て、それらを今後の研究面や臨床面に応用できるような基礎となる研究を行っている。また今後は、中咽頭癌、口腔癌等の発生に関与していると言われているヒト乳頭腫ウイルス(HPV)の発現を調査する臨床研究や癌ワクチン療法の治験等の臨床面、研究面の様々な分野での癌治療に関わる取り組みを行っていく予定である。

現在の当院における頭頸部癌治療の主体としては、①手術②RT(放射線治療)③CRT(放射線化学療法併用療法)である。治療の選択としては、それぞれ各癌の局在、進行度、社会的背景、年齢、Performance Status等のこれらの要因を考慮した上、また頭頸部癌診療ガイドラインに沿った形で決定している。手術における特徴としては、通常の前進行癌に対する根治手術(例えば下咽頭癌に対する咽頭喉頭全摘・遊離空腸再建術や喉頭癌に対する喉頭全摘術等)を施行しているが、機能温存治療として、可能な症例に対しては特に発生機能温存目的にして、積極的に喉頭温存手術(下咽頭部分切除術・遊離皮弁再建術や喉頭部分切除術)を行い、喉頭温存率、生存率の両面において両行な成績を得ている。保存的療法や前進行癌に対する後治療として、RT治療やCDDP・5FU併用によるCRT治療を行い良好な成績を得ている。診断においては、NBI内視鏡を日常診療に用いて、中下咽頭表在癌の診断・治療を行い、早期癌の診断・治療に役立てている。

Ⅳ. 音声・嚥下機能領域

声帯ポリープ・ポリープ様声帯・声帯嚢胞に対し、全身麻酔下にマイクロフラップ法を用いたラリngoマイクロサージェリーを行っている。また、声帯ポリープ、声帯嚢胞などで、入院の上での全身麻酔下手術が困難な症例に対しては、可能な限り、フレキシ

ブルファイバースコープ下での外来日帰り手術を行っている。

喉頭ファイバー及びストロボスコープ所見のみでなく、手術前後の音響分析・空気力学的検査・Voice Handicap Index (VHI)を用いた比較を行うことにより、手術適応及び術式決定ができるよう検討を行っている。

片側性声帯麻痺に対しては、長年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ってきた。アテロコラーゲンの声帯内注入術の限界と考えられる症例に対しては、喉頭枠組み手術を積極的にやっている。

痙攣性発声障害に対し、ボツリヌス毒素注入術を2004年12月より大学倫理委員会の承認のもと行っている。症例は増加傾向にあり、診断・治療に関する臨床的検討を進めるとともに、ボツリヌス治療無効例に対する外科的治療も今後の課題である。

嚥下障害の評価と治療には神経内科リハビリテーション科など他科との連携、および看護師をはじめとするco medicalとのチームワークが重要である。嚥下内視鏡および嚥下造影検査などをもって症例の評価を行い、治療方針を決定している。

Ⅴ. 睡眠時無呼吸症候群領域

アレルギー性鼻炎が睡眠障害に関与しているかどうかを確認するため、花粉症患者に対する臨床研究を、昨年に引き続き太田睡眠科学センターで実施した。

中等症以上のObstructive sleep apnea syndrome (OSAS)に対しては(Continuous positive airway pressure) CPAP治療が第一選択とされる一方で、手術治療はその効果と安全性が疑問視されている。そのため、(Uvulo-Palato-Pharyngo-Plasty) UPPPを代表とする手術治療の適応がどのような症例にあるかについて解析を行った。

我が国におけるPolysomnography (PSG)の普及は十分でなく、とりわけ小児のOSASの診断に対してPSGが実施されるケースは極めて少ない。そのかわり、小児のOSASに対しては睡眠中のビデオ録画が広く行われている。そのため、PSGと睡眠中のビデオ録画を同時に行って両者の相関を求め、小児睡眠呼吸障害に対する検査のガイドラインを作成することを試みた。

2009年より導入している遠隔睡眠検査は、医療環境が十分でない施設において非常に有用であるため、現在も太田睡眠科学センターで継続して行っている。

「点検・評価」

今年度は、6月に京王プラザホテルにて第34回日本頭頸部癌学会総会ならびに学術講演会を主催した。それらにむけて、講座の多くのスタッフが事務的な雑務に忙殺されたにもかかわらず、論文投稿や研究発表など比較的多くの研究業績を残すことができた。また、研究を遂行する上での重要な研究資金として、文部科学省の科学研究費補助金も基盤研究、若手研究と計9題の交付を受けた。

耳科領域の手術に関しては中耳疾患のみでなく側頭骨錐体尖部病変、頭蓋底病変、内耳道病変に対する手術手技の工夫や成績の評価を行った。鼻科領域の手術においても内視鏡下鼻内手術の術式の適応拡大を行い、眼窩底骨折、下垂体手術、鼻・副鼻腔腫瘍や頭蓋底病変なども対象疾患とした。頭頸部腫瘍領域では、血管内治療 (Interventional radiology: IVR) の頭頸部癌への応用を行うとともに、化学療法同時併用放射線療法を行い、機能温存を図る工夫も行っている。喉頭・音声領域では日帰り手術としての喉頭疾患への手術の確立を目指している。反回神経麻痺に対するアテロコラーゲン注入術の症例数も増え成績も安定している。また、痙攣性発声障害に対するボツリヌス toxin 注射も良好な症状改善が認められている。睡眠時無呼吸においては、精神神経科、呼吸器内科、歯科などと総合的な診断と治療を行うため、専門外来と PSG のための専用ベッド (2床) が稼働している。現在は、特に顎顔面形態について画像処理を行い、軟組織と骨組織の点から分析や、鼻閉が睡眠時の無呼吸に及ぼす影響の検討を行っている。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Wada K, Matsuwaki Y, Yoon J, Benson LM, Checkel JL, Bingemann TA, Kita H. Inflammatory responses of human eosinophils to cockroach are mediated through protease-dependent pathways. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126(1): 169-72. e2.
- 2) Tetsushi O, Morio T, Takehiro A, Sayuri K, Yusuke T, Hitoshi M, Kazumichi S, Chiemi S, Shintaro C, Genyuki Y, Tsuneya N. Effect of Maxillomandibular Advancement on Morphology of Velopharyngeal Space. *J Oral Maxillofac Surg* 2011; 69(3): 877-84.
- 3) Sakurai Y, Suzuki R, Yoshida R, Kojima H, Ohashi T, Manome Y, Watanabe M, Eto Y, Moriyama H. Inner ear pathology of alpha-Galactosidase deficient mice, a model of Fabry disease. *Auris Nasus Larynx* 2010; 37(3): 274-80.
- 4) Tahara M, Araki K, Okano S, Kiyota N, Fuse N, Minashi K, Yoshino T, Doi T, Zenda S, Kawashima M, Ogino T, Hayashi R, Minami H, Ohtsu A. Phase I trial of combination chemotherapy with docetaxel, cisplatin and S-1 (TPS) in patients with locally advanced or recurrent/metastatic head and neck cancer. *Ann Oncol* 2011; 22(1): 175-80.
- 5) 飯村慈朗, 鴻 信義, 浅香大也, 重田泰史, 波多野篤, 森山 寛. 上顎洞内反性乳頭腫に対する内視鏡下切除術の検討. *日鼻科会誌* 2010; 49(4): 494-500.
- 6) 中山次久, 真崎正美, 宮崎日出海. 歯科インプラント治療に伴う上顎洞炎. *耳鼻展望* 2010; 53(4): 234-8.
- 7) 小森 学, 安藤裕史, 露無松里, 飯村慈朗, 波多野篤, 小島博己, 森山 寛. 救急診療での小児急性中耳炎に対する抗菌薬投与の影響. *Otol Jpn* 2010; 20(3): 156-63.
- 8) 市山紗弥香, 飯野 孝, 谷口雄一郎, 小島博己, 加藤孝邦. 巨大耳下腺腫瘍の1症例. *耳鼻展望* 2010; 53(3): 173-9.
- 9) 小島博己. 【Decision making in tympanoplasty (その時、あなたはどのようにする?)】硬膜とS状静脈洞に癒着を伴った真珠腫症例. *Otol Jpn* 2011; 21(1): 70-6.
- 10) 岡野 晋, 田原 信. 本邦における頭頸部癌化学療法の展望本邦における頭頸部がん化学療法の現状と展望 Drug-Lagを縮めるために. *頭頸部癌* 2010; 36(3): 282-5.
- 11) 吉田隆一, 中島庸也. 副咽頭間隙 Aggressive Fibromatosis の1例. *耳鼻展望* 2010; 53(6): 427-33.
- 12) 山本耕司, 中島庸也, 貝田将郷, 宮内 潤, 吉田隆一, 小林小百合, 北原大翔. めまい, 頭痛, および急性感音難聴を初期症状とした髄膜癌腫症の1症例. *Otol Jpn* 2011; 21(1): 52-9.
- 13) 小島博己, 吉田隆一, 志和正紀, 田中康広, 森山 寛. 弛緩部型真珠腫の手術成績からみた「真珠腫進展度分類案2008年」の検討. *Otol Jpn* 2010; 20(5): 677-83.
- 14) 山本和央, 内水浩貴, 田中康広, 志和成紀, 小島博己, 森山 寛. 耳硬化症初回手術例の臨床的検討. *耳鼻展望* 2010; 53(2): 103-11.
- 15) 吉川 衛, 小島博己, 山本和央, 濱 孝憲, 田中康広, 森山 寛. 培養中耳粘膜における上皮間葉相互作用についての基礎的検討. *耳鼻展望* 2010; 53(6): 408-14.
- 16) 濱 孝憲, 加藤孝邦. 明日の診療に役立つ頭頸部癌の基礎研究上皮成長因子・血管新生因子を標的とした頭頸部癌治療. *頭頸部癌* 2010; 36(4): 436-41.

- 17) 岩崎聖子, 小森敦史, 齋藤孝夫. 興味ある MRI 所見を呈した類表皮嚢胞の 1 症例 術前診断における MRI の有用性. 同愛医誌 2010; 26: 91-4.
- 18) 澤井理華, 浅香大也, 鴻 信義. 粘液嚢胞を合併した巨大中鼻甲介蜂巣の 1 例. 耳鼻展望 2010; 53(2): 117-120.
- 19) 浅香大也, 吉川 衛, 中山次久, 大楠哲史, 鴻 信義, 森山 寛. 慢性副鼻腔炎術後急性増悪に対するアジスロマイシン単回投与製剤の有用性. 耳鼻展望 2010; 53(4): 239-45.
- 20) 吉田拓人, 小島純也, 森 恵莉, 中山次久, 大楠哲史, 飯村慈朗, 浅香大也, 和田弘太, 重田泰史, 松脇由典, 吉川 衛, 鴻 信義, 柳 清, 今井 透, 飯田誠, 森山 寛. 内視鏡下鼻副鼻腔手術後の自覚症状, QOL 変化について. 耳鼻展望 2010; 53(5): 293-9.
- 21) 吉田拓人, 柳 清, 沖野裕子, 今井 透, 森山 寛. フェネストレーション法による眼窩下壁吹き抜け骨折整復術の治療成績. 日耳鼻会報 2010; 113(5): 450-4, np5.
- 22) 内水浩貴, 山本耕司, 森山 寛. 成人発症の滲出性中耳炎と乳突蜂巣発育度との関係. 耳鼻展望 2010; 53(5): 280-6.
- 23) 新井千昭, 飯村慈朗, 安藤裕史, 小森 学, 露無松里, 重田泰史, 波多野篤. 頭痛にて発症した浸潤型副鼻腔真菌症の 1 症例. 耳鼻展望 2010; 53(3): 166-72.
- 24) 穉吉亮平, 内水浩貴, 加藤孝邦. 咽喉頭異常感を主訴とした Zenker 憩室の 1 症例. 耳鼻展望 2010; 53(3): 180-3.
- 25) 清野洋一, 飯野 孝, 青木謙祐, 石田勝大, 濱 孝憲, 平澤良征, 須田稔士, 齋藤孝夫, 波多野篤, 加藤孝邦. 下咽頭がんにおける喉頭温存手術治療について. 頭頸部癌 2010; 36(1): 57-61.
- 26) 和田弘太, 増田文子, 森 文, 元山智恵, 茂木雅臣, 石井正則, 森 恵莉, 柳 清. 内視鏡下鼻内手術における映像画質改善装置 (RePure-L) の使用経験. 日鼻科会誌 2010; 49(2): 102-7.
- 27) 石田勝大, 加藤孝邦, 清野洋一, 牧野陽二郎, 青木謙祐, 平澤良征, 内田 満. 前外側大腿皮弁を用いた喉頭温存下咽頭, 喉頭部分切除の再建症例の検討 他再建と比較検討. 頭頸部癌 2010; 36(1): 67-72.
- 28) 石田勝大, 加藤孝邦, 牧野陽二郎, 清野洋一, 青木謙祐, 平澤良征, 寺尾保信, 内田 満. 遊離皮弁再建後合併症とその対応遊離皮弁再建後の合併症とその対応 遊離皮弁全壊死後の対応. 頭頸部癌 2010; 36(4): 406-13.
- 29) 宮崎日出海, 中富浩文, 森山 寛. 聴神経腫瘍手術のための顔面・蝸牛神経術中リアルタイムモニタリング電極の開発. 耳鼻展望 2010; 53(5): 339-41.
- 30) 小森 学, 新井千昭, 安藤裕史, 露無松里, 飯村慈朗, 重田泰史, 波多野篤. 結核病棟における耳鼻咽喉科領域結核の現状. 耳鼻展望 2010; 53(4): 228-33.

II. 総 説

- 1) 加藤孝邦. 【患者・家族の相談に応えるがん診療サポートガイド】 頭頸部がんかかりつけ医から専門医への質問 頭頸部がんの前がん病変には, どのようなものがあるか教えてください. 治療 2011; 93 (4 月増刊): 998-9.
- 2) 加藤孝邦, 波多野篤, 齋藤孝夫, 濱 孝憲. 【表在癌の新しい対応】 中・下咽頭表在癌の診断と病理. 耳鼻・頭頸部外科 2010; 82(11): 765-9.
- 3) 今井 透, 西端慎一, 大西正樹, 橋口一弘, 後藤穰, 松脇由典, 鈴木基雄, 村山貢司. 2011 年花粉症の季節を迎えて 花粉症治療のポイントを探る. 鼻アレルギーフロンテ 2011; 11(1): 56-65.
- 4) 石井正則. 【耳鼻咽喉科・頭頸部外科の看護技術 2011】 救急外来での看護 めまい. JOHNS 2011; 27(3): 441-3.
- 5) 柳 清. 視神経管開放術. 耳鼻展望 2010; 53(3): 8-13.
- 6) 小島博己. 手術手技私が愛用する手術器具鼓室形成術に好んで使用する器具一式. JOHNS 2010; 26(11): 1867-72.
- 7) 小島博己. 【伝言難聴の耳よりな話】 先天性真珠腫の不思議. JOHNS 2010; 26(7): 1036-40.
- 8) 鴻 信義. 手術手技 私が愛用する手術器具 マイクロデブリッター ESS での多彩な使い方, 裏ワザ. JOHNS 2011; 27(1): 128-30.
- 9) 鴻 信義. 【耳鼻咽喉科外来診療 私の工夫】 副鼻腔自然口開大, 洗浄処置. ENTONI 2010; 113: 47-53.
- 10) 鴻 信義. 鼻副鼻腔内視鏡手術のポイント. 日耳鼻会報 2010; 113(5): 472-5.

III. 学会発表

- 1) Hiromi K, Yuichirou Y, Takanori H, Kazuhisa Y, Masayuki Y. Middle ear regeneration using transplantation of tissue-engineered cell sheet. 12th Mediterranean Society of Otolaryngology and Audiology Meeting, Marseille, May.
- 2) Otori N. (Discussant) Surgical demonstration: Septoplasty and middle antrotomy under endoscopic control. 23rd ERS & 29th ISIAN, Geneva, June.
- 3) Yanagi K, Mori E, Yoshida T, Moriyama H. Classification of orbital floor fractures under endoscopic observation. 23rd ERS & 29th ISIAN, Geneva, June.
- 4) Yoshikawa M, Yoshimura T, Otori N, Haruna S,

- Moriyama H. Correlation between the prostaglandin D2/E2 ratio in nasal polyps and the recalcitrant pathophysiology of chronic rhinosinusitis associated with bronchial asthma. 29th Congress of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. London, June.
- 5) Miyazaki H. New continuous neurophysiologic cochlear monitoring for acoustic neuroma surgery. Auditory Nerve, Facial Nerve Problems and Novel Middle Ear, Skull Base Surgery. Tokyo, Nov.
- 6) Miyazaki H, Nomura Y, Moriyama H, Magnan J. Minimally invasive endoscope assisted vestibular neurectomy for intractable Ménière's Disease. 6th International Symposium on Ménière's Disease and Inner Ear Disorders. Kyoto, Nov.
- 7) Yaguchi Y, Gardiner J, Yu T, Shim K, Morrow B, Basson MA. The control of inner ear morphogenesis by Sprouty and Tbx1 genes in mouse models of 22q11.2 deletion syndrome. 2010 SDB-JSDB Joint Meeting. Albuquerque, Aug.
- 8) Wada K, Moriyama H, Kurono Y, Hirakawa K, Ichimura K, Haruna S, Suzaki H, Kawauchi H, Takeuchi K, Naito K, Kase Y, Harada T, Majima Y. Add-on effect of carbocisteine to clarithromycin therapy in chronic sinusitis patients. 23rd ERS & 29th ISIAN. Geneva, June.
- 9) Iimura J, Otori N, Hattori A, Suzuki A, Moriyama H. Development of a superimposed-image guided navigation system for stereo endoscopic sinus surgery. 23rd ERS & 29th ISIAN. Geneva, June.
- 10) Nakayama T, Asaka D, Okushi T, Matsuwaki Y, Yoshikawa M, Otori N, Moriyama H. Prevalence of allergic fungal rhinosinusitis and eosinophilic chronic rhinosinusitis in Japan. 23rd ERS & 29th ISIAN. Geneva, June.
- 11) 岡野 晋, 田原 信, 山崎知子, 全田貞幹, 小島隆嗣, 布施 望, 三梨桂子, 矢野友規, 吉野孝之, 金子和弘, 土井俊彦, 大津 敦. 局所進行頭頸部がんに対する化学放射線療法前の予防的内視鏡下胃ろう造設術の安全性と有効性の検討. 第34回日本頭頸部癌学会. 東京, 6月.
- 12) 力武正浩, 加我君孝(東京医療センター). 就学年齢で聴覚認知の良好なPelzaeus-Merzbacher病の2例. 第111回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会. 仙台, 5月.
- 13) 鴻 信義. ESSの基本手技－適切な鉗子と機器の使い方－. 第49回日本鼻科学会総会・学術講演会. 札幌, 8月.
- 14) 吉田拓人, 飯田 誠, 小島純也, 浅香大也, 大楠哲史, 松脇由典, 鴻 信義, 森山 寛. 慢性副鼻腔炎術後の自覚症状, QOL変化について. 第49回日本鼻科学会総会・学術講演会. 札幌, 8月.
- 15) 田中康広, 小島博己, 穂吉亮平, 小森 学, 山本和央, 森山 寛. 癒着性病変に対するcartilage tympanoplastyの術後成績. 第20回日本耳科学会総会・学術講演会. 松山, 10月. [Otol Jpn 2010; 20(4): 320]
- 16) 濱 孝憲, 須田稔仁, 清野洋一, 加藤孝邦, 森山 寛. 頭頸部癌におけるEGFRファミリー(HER1~HER4)の遺伝子解析と薬剤感受性の検討. 第111回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会. 仙台, 5月.
- 17) 宇田川友克, 小島博己, 森山 寛. 内耳蝸牛に遊走する神経堤由来細胞の挙動追跡. 第20回日本耳科学会総会・学術講演会. 松山, 10月.
- 18) 小森 学, 田中康広, 小島博己, 森山 寛. 初診時に顔面神経麻痺を認めない側頭骨内顔面神経鞘腫の自然経過－過去10年間での当科における検討－. 第20回日本耳科学会総会・学術講演会. 松山, 10月.

IV. 著 書

- 1) 波多野篤. 第5章: 主要な疾患 B. 鼻・副鼻腔領域 3. 鼻・副鼻腔腫瘍. 山唄達也(東京大学), 小川 郁(慶應義塾大学), 鈴木 衛(東京医科大学), 丹生健一(神戸大学), 久 育男(京都府立医科大学), 森山 寛編. 耳鼻咽喉科・頭頸部外科研修ノート. 東京: 診断と治療社, 2011. p.261-7.
- 2) 小島博己. 23. 感染性疾患 中耳炎. 横田千津子(城西大学), 池田宇一(信州大学), 大越教夫(筑波技術大学)監修・編集. 病気と薬パーフェクトガイド2011(薬局62巻4号). 東京: 南山堂, 2011. p.1426-8.
- 3) 吉川 衛. 風邪や花粉症と間違えやすい副鼻腔炎. 読売生活情報誌リエール(2010年10月号). 東京: 読売新聞社, 2010. p.24-5.
- 4) 吉川 衛. 第5章: 主要な疾患 B. 鼻・副鼻腔領域 3. 鼻・副鼻腔疾患. 山唄達也(東京大学), 小川 郁(慶應義塾大学), 鈴木 衛(東京医科大学), 丹生健一(神戸大学), 久 育男(京都府立医科大学), 森山 寛編. 耳鼻咽喉科・頭頸部外科研修ノート. 東京: 診断と治療社, 2011. p.249-58.
- 5) 松脇由典. 第6章: 基本的手術治療 A. 基本的手術治療 4. 鼻中隔矯正術・下鼻甲介切除術. 山唄達也(東京大学), 小川 郁(慶應義塾大学), 鈴木 衛(東京医科大学), 丹生健一(神戸大学), 久 育男(京都府立医科大学), 森山 寛編. 耳鼻咽喉科・頭頸部外科研修ノート. 東京: 診断と治療社, 2011. p.353-7.

V. その他

- 1) 東野哲也, 青柳 優, 伊藤 吏, 奥野妙子, 小島博己, 比野平恭之, 松田圭二, 三代康雄, 山本 裕, 日本耳科学会用語委員会. 日本耳科学会用語委員会報告中耳真珠腫進展度分類 2010 改訂案. Otol Jpn 2010; 20(5): 743-53.
- 2) 柳 清. 慢性副鼻腔炎に対するマクロライド療法. 米子市耳鼻咽喉科医会. 米子, 10月.
- 3) 波多野篤. 深頸部膿瘍. 第24回日本耳鼻咽喉科学会専門医講習会テキスト 2010: 261-7.
- 4) 鴻 信義. からだの質問箱 嫌なにおいを感じない. 読売新聞(朝刊)2010.7.25 (13面)
- 5) 櫻井結華. 乳幼児の補聴器適応と聴覚管理. 日本耳鼻咽喉科学会補聴器相談医「資格更新のための講習会. 東京, 7月.

麻 醉 科 学 講 座

教 授 :	上園 晶一	小児麻酔, 心臓血管外科麻酔, 肺高血圧の診断と治療
教授(外):	根津 武彦	集中治療
教授(外):	近江 禎子	局所麻酔
准教授:	木山 秀哉	静脈麻酔, 困難気道管理, 麻酔中の脳波
准教授:	瀧浪 將典	安全管理, モニター, 集中治療
准教授:	北原 雅樹	疼痛管理
准教授:	近藤 一郎	脊髄における疼痛機序
准教授:	三尾 寧	麻酔薬の臓器保護作用
准教授:	内野 滋彦	集中治療, 急性腎傷害, 血液浄化
准教授:	讃井 將満	集中治療全般
講 師 :	谷口 由枝	周術期における体温管理, アウトカムスタディ
講 師 :	藤原千江子	呼吸, モニター
講 師 :	庄司 和広	術後疼痛管理
講 師 :	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
講 師 :	須永 宏	筋弛緩薬

教育・研究概要

I. 脳波モニタ (BIS モニタ) によるプロポフォール至適導入投与量の検討

麻酔導入薬であるプロポフォールを高齢者や全身状態の悪い患者に投与すると, 一般的な推奨投与量では過度の中樞抑制が生じることがある。脳波波形の bispectral analysis をおこなう BIS モニタを利用して, プロポフォールの導入投与量を検討し, 高齢者 (65 歳以上) では 1 mg/kg が適切であることを明らかにした。

II. 婦人科手術症例における深部静脈血栓塞栓症の効率的な検出方法確立への取り組み

D-ダイマー値(D 値)は深部静脈血栓塞栓症(VTE)の検出に優れた検査であることが知られている。しかし, 担癌患者では血栓の有無に関わらず上昇するため, どの程度上昇したら血栓の存在を疑い更なる検索を行うべきか明らかにされていない。そこで 2010 年 1~10 月の婦人科手術症例を対象に, 疾患

の良悪と D 値、VTE の有無について検討した。婦人科悪性疾患で D 値が正常を逸脱した場合に VTE を認める陽性的中率は 10.8% (7/65 例) で、予防医学的見地からは正常を逸脱した全例で血栓の有無を画像検索することの妥当性は認められた。しかし現時点では、検索を造影 CT でおこなっており患者への負担は少なくなく、VTE 検出に用いられるウェルズスコアを術前評価の項目として追加し、D 値と組み合わせることにより効率的に VTE の発見が可能かどうか検討中である。

Ⅲ. 当施設における急性期 DIC 診断基準の有用性に関する検討

2007年に当院ICUに収容した患者1,195名のうち、除外患者を除いた242名について、患者背景、各種診断/重症度スコアを算出し相関関係を検討した。242名中、45名(18.6%)において、急性期DIC診断基準を満たした。患者背景においてDIC患者は非DIC患者に比べて有意に、年齢が高く、APACHEII scoreが高く、ICU滞在日数が長かったが、死亡率に差はなかった。DIC患者45名における、生存群(39名)、死亡群(6名)の2群間で、DIC診断時のSOFA score、急性期DIC診断スコア、厚生省DIC診断スコア、国際血栓止血学会DIC診断スコアに差はなかった。急性期DIC診断基準と、他の診断基準(厚生省、国際血栓止血学会)は相関関係があったが、SOFA scoreとは弱い相関しかなく、APACHEII scoreとは相関がなかった。病院死亡率を目的因子とした多変量解析において急性期DIC scoreはOdds ratio 0.29, $p=0.066$ と独立因子とはならなかった。急性期DIC診断基準は、他の診断基準と相関関係を示しており、従来の診断基準と同程度にDICを診断可能だが、重症度判定や、予後予測因子としての有用性は、限定的であると考えられた。

Ⅳ. 心臓外科手術患者のビタミンD濃度およびビタミンD受容体遺伝子多型と重症度との関連

ビタミンD欠乏は、感染症や癌などの種々の病態の重症度との関連が示されてきた。心臓血管領域においても、心血管病の発生や重症患者の死亡率増加と関連があることが指摘された。心臓血管外科手術患者の術前の重症度を重症度スコアおよび臨床因子により評価し、血清ビタミンD(25OHD)濃度、ビタミンD受容体遺伝子多型との関連(心臓血管疾患患者FokI C/Cを持つ患者は他のC/TおよびT/Tと比較して重症度が低いという仮説)につい

て解析した。のべ260人の心臓血管手術患者に対し、麻酔導入時に採血を行い、上記について検討した。種々の臨床的因子およびリスクスコアおよび重症度スコアの中で、術前の心臓血管外科患者の術前リスク因子評価に最も一般的なEuro scoreや術後のICU入室時の重症患者スコアであるAPACHE IIスコアは、ビタミンD濃度が低下するほど上昇した。

Ⅴ. 敗血症に伴う急性肺傷害症例のSivelestat使用中止による予後変化

我々は2007年よりClosed systemに近い体制をとり、根拠に基づく治療を心がけてきた。急性肺傷害に対するSivelestatの有効性は根拠に乏しく、海外のRCTで予後悪化傾向が示されたため使用を原則中止した。今回、敗血症に伴う急性肺傷害症例の予後変化を治療法変更前後で検討した。ICU入室24時間以内に、敗血症に伴う急性肺傷害で人工呼吸を要した成人症例を前期群64名(2005年4月~2006年12月)、後期群36名(2007年1月~2008年9月)に分け、比較した。二群間で患者背景に差を認めなかった。Sivelesta使用例は前期群54名(84%)、後期群4名(11%)だった。人工呼吸期間は前期群8.4日に比べ後期群で4.3日と有意に短かった($p=0.006$)。P/F比、ICU在室及び入院期間、死亡率に差はなかった。多変量解析では、後期群の病院死亡に対するOdds比は0.269と有意に低値だった($p=0.028$)。Sivelestatの中止で急性肺傷害症例の予後は悪化しなかった。

Ⅵ. 日本における痛みセンターの意義に関する研究

厚生労働省の諮問による「慢性の痛みに関する検討会」の提言が平成22年9月に発表されたことにも関連して、慢性疼痛に対する集学的痛みセンターの必要性が日本でも認識されてきた。その一環として、愛知医科大学痛みセンター所長牛田享宏教授が中心となり、厚生労働科学研究費補助金をうけ、痛みセンターの日本におけるあり方を探る研究が開始された。当ペインクリニックは、日本において学際的痛み治療(麻酔科専門医、整形外科専門医、臨床心理士)を行なっている数少ない大学レベルでのペインクリニックとして、他の国内8病院の施設とともに当該研究の協力施設に選定された。現在、各施設と協力しつつ、日本における痛みセンターのあり方について協議・研究中である。

Ⅶ. 乳房術後疼痛症候群の治療についての研究

主として乳癌による乳房切除後に起こる慢性疼痛

として乳房切除後疼痛症候群がある。発生率は20～50%程度とかなり高率であり、日本以外の先進国では比較的良く知られている。しかし、日本での認知度は低く、未だに多くの患者が痛みに苦しんでいる。当科の小島医師が厚生労働省省癌研究班のメンバーの一人として活動しており、本年度は全国の乳腺専門医に対するアンケート調査を実施し、乳房切除後疼痛症候群の認知度、現在の治療状況などについて調査した。その結果を論文としてまとめ、現在投稿中である。

Ⅷ. 強オピオイド長期投与による副作用について

2009年1月より日本でもフェンタニル貼付薬の慢性疼痛への適用が認められた。それに伴い、日本中で慢性疼痛に対して強オピオイド系鎮痛薬が使用されることが増えている。しかし、日本よりも15年以上も早く強オピオイド系鎮痛薬の慢性疼痛への使用拡大を行なった欧米（特にアメリカ）では、長期投与による様々な副作用が問題になりつつある。当部では現在、その中でもホルモン系の異常に注目して、臨床研究を始めつつある。

Ⅸ. 麻酔薬ポストコンディショニングにおける心筋ミトコンドリアATP産性能に関する研究

長時間心筋虚血後の再灌流早期に麻酔薬を投与することにより、引き続き発生する虚血・再灌流障害が軽減されることは麻酔薬ポストコンディショニングとして広く知られている。ラット単離ミトコンドリアのATP産性能に着目しそのメカニズムについて検討した。ラット左心室筋よりミトコンドリアを分離抽出、ホタル発光色素であるルシフェリンを用いるミノメーターにてATP合成速度を測定し、分離ミトコンドリアATP産生に与える麻酔薬ポストコンディショニングの作用を検討した。分離したミトコンドリアを一定時間低酸素に暴露、その後再酸素化し低酸素・再酸素化（虚血再灌流）前後でATP合成速度を測定し比較した。麻酔薬ポストコンディショニングは低酸素暴露再酸素化直前に揮発性麻酔薬を投与することで適応した。ATP合成速度は非ポストコンディショニング群においては低酸素再酸素化後に低下したが、ポストコンディショニング群ではその値が保持されていた。虚血再灌流後の心筋細胞障害は細胞内へのカルシウム過負荷が要因の一つとされている。ポストコンディショニングにおいてATP産生能が維持されたことにより、細胞膜や小胞体に存在するカルシウムATPaseなどのATPを用いる細胞内カルシウム濃度の恒常性を

維持する機構が保持され細胞保護作用を発現すると考えられた。

X. ドネベジルの筋弛緩薬への影響に関する研究

全身麻酔で用いられる筋弛緩薬は、神経筋接合部にあるニコチン様アセチルコリン受容体に作用して、神経末端から放出されるアセチルコリンによる神経伝達を遮断する。したがって、神経筋接合部でのアセチルコリン濃度の変化、ニコチン様アセチルコリン受容体のupregulation/downregulationなどにより、筋弛緩薬の効果が変化することがわかっている。ドネベジルはアルツハイマー病の治療薬として広く用いられているアセチルコリンエステラーゼ阻害薬である。血液脳関門の通過性もよく、脳内アセチルコリン濃度を高める作用を持つ。我々は、ラットを用いて、ドネベジルが非脱分極性筋弛緩薬であるロクロニウムの薬力学に影響を与えるかを検討している。現在までに、ドネベジル一回投与によってロクロニウムの作用持続時間が短縮するという結果が得られており、神経筋接合部を介したロクロニウムの作用への影響があることが示唆された。

XI. 鎮痛薬長期髄腔内投与に対する効果判定

慢性疼痛治療に用いられるモルヒネの長期髄腔内投与には脊髄肉芽形成や鎮痛耐性など多くの副作用が報告されている。我々はラットを用いて2週間のモルヒネ髄腔内長期投与での脊髄肉芽組織の作成に成功した。そしてモルヒネ長期髄腔内投与による鎮痛耐性とその肉芽による圧迫にて運動神経障害を起こすことが示された。脊髄鎮痛効果のある $\alpha 2$ アゴニストであるデクスメドトミジン（DEX）はモルヒネと同様に鎮痛耐性があるが、DEXには脊髄肉芽反応はなく、運動神経障害も起こらなかった。鎮痛効果をほとんど示さない低用量のDEXをモルヒネと併用することで、モルヒネの鎮痛耐性と肉芽形成を抑制し、運動神経障害も抑制した。組織学的にもその肉芽の発生は見られなかった。現在癌性疼痛モデル（腫瘍移植モデル）を作成し、同効果を検討中である。

「点検・評価」

麻酔科学講座は、手術麻酔の領域以外に、集中治療部やペインクリニックの部門を有している。臨床研究においては、集中治療部やペインクリニックでアクティブに行われている。これらの領域では、臨床研究を行うことによって、われわれの診療行為の質の検証を行うことができ、さらに、エビデンスが

十分でない医療を、臨床研究の結果によっては抑制する効果を持つ。その点で、両部門の臨床研究の熱意が年々高まっていることは評価できる。同様のことは手術室の麻酔管理にもいえるはずである。日本でも有数の麻酔管理症例数を誇る当講座は、もっと積極的に臨床研究を行い、新しい治療法やモニタリングなどの検証にとどまらず、麻酔（あるいは周術期）のアウトカムを検証することによって、われわれの麻酔管理の妥当性を検討していくべきだと考える。幸い、周術期管理に関するいくつかの前方視的・後方視的研究が開始されたのでその結果が待たれる。

基礎系研究に関しては、米国の一流の麻酔科研究室から帰国したものを中心に、徐々にではあるが、研究体制を立ち上げられた。米国で修得した知識・技術を当講座で発揮できるような研究支援体制を構築するのが、麻酔科学講座の当面の目標であり、2010年度はある程度達成できたと思う。今後2～3年以内に当講座内での基礎研究の仕組みを作りたい。それまでは、基礎研究に従事したいものには、大学院あるいは、海外のラボでの研究を奨励するようにして、少なくとも基礎研究のトレーニングは継続できるようにしたい。

今年度の科研費の採択件数（基盤研究C4件、若手奨励1件）は5件であり、上園が主任教授に就任してからは最高の採択件数となった。これはこれまでの地道な研究のひとつの成果と考える。この成果に満足することなく、今後は、さらなる研究費の獲得を目指したいと考えている。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Sunaga H, Zhang Y¹, Savarese JJ (Weill Cornell Medical College), Emala CW¹ (¹College of Physicians and Surgeons of Columbia University). Gantacurium and CW002 do not potentiate muscarinic receptor-mediated airway smooth muscle constriction in guinea pigs. *Anesthesiology* 2010; 112(4) : 892-9.
- 2) Sunaga H, Malhotra JK¹, Yoon E¹, Savarese JJ¹, Heerdt PM¹ (¹Weill Cornell Medical College). Cysteine reversal of the novel neuromuscular blocking drug CW002 in dogs : Pharmacodynamics, acute cardiovascular effects, and preliminary toxicology. *Anesthesiology* 2010; 112(4) : 900-9.
- 3) Iwai K, Uchino S, Endo A, Saito K, Kase Y, Takinami M. Prospective external validation of the new scoring system for disseminated intravascular coagu-

lation by Japanese Association for Acute Medicine (JAAM). *Thromb Res* 2010; 126(3) : 217-21.

- 4) Terui T, Shimamoto Y, Yamane M, Koburumaki F, Ohtsuki I, Ishiwata S, Kurihara S, Fukuda N. Regulatory mechanism of length-dependent activation in skinned porcine ventricular muscle: role of thin filament cooperative activation in the Frank-Starling relation. *J Gen Physiol* 2010; 136(4) : 469-82.
- 5) Uchino S, Bellomo R, Bagshaw SM, Goldsmith D. Transient azotaemia is associated with a high risk of death in hospitalized patients. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25(6) : 1833-9.
- 6) Heerdt PM¹, Malhotra JK¹, Pan BY¹, Sunaga H, Savarese JJ¹ (¹Weill Cornell Medical College). Pharmacodynamics and cardiopulmonary side effects of CW002, a cysteine-reversible neuromuscular blocking drug in dogs. *Anesthesiology* 2010; 112(4) : 910-6.
- 7) Savarese JJ¹, McGilvra JD², Sunaga H, Belmont MR¹, Van Ornum SG² (²Cedarburg Pharmaceuticals), Savard PM¹, Heerdt PM¹ (¹Weill Cornell Medical College). Rapid chemical antagonism of neuromuscular blockade by L-cysteine adduction to and inactivation of the olefinic (double bonded) isoquinolinium diester compounds gantacurium (AV430A), CW 002, and CW 011. *Anesthesiology* 2010; 113(1) : 58-73.
- 8) Srisawat N, Lawsin L, Uchino S, Bellomo R, Kellum JA; BEST Kidney Investigators. Cost of acute renal replacement therapy in the intensive care unit: results from The Beginning and Ending Supportive Therapy for the Kidney (BEST Kidney) study. *Crit Care* 2010; 14(2) : R46.
- 9) Sedlic F, Pravdic D, Hirata N, Mio Y, Sepac A, Camara AK, Wakatsuki T, Bosnjak ZJ, Bienengraeber M. Monitoring mitochondrial electron fluxes using NAD (P) H-flavoprotein fluorometry reveals complex action of isoflurane on cardiomyocytes. *Biochim Biophys Acta* 2010; 1797(10) : 1749-58.
- 10) Yamada M, Kida K, Amutuhaire W, Ichinose F, Kaneki M. Gene disruption of caspase-3 prevents MPTP-induced Parkinson's disease in mice. *Biochem Biophys Res Commun* 2010; 402(2) : 312-8.
- 11) Bougaki M, Searles RJ, Kida K, Yu J, Buys ES, Ichinose F. Nos3 protects against systemic inflammation and myocardial dysfunction in murine polymicrobial sepsis. *Shock* 2010; 34(3) : 281-90.
- 12) Pravdic D, Mio Y, Sedlic F, Pratt PF, Warltier DC, Bosnjak ZJ, Bienengraeber M. Isoflurane protects

cardiomyocytes and mitochondria by immediate and cytosol-independent action at reperfusion. *Br J Pharmacol* 2010; 160(2): 220-32.

II. 総 説

- 1) Uchino S. What is 'BEST' RRT practice?. *Contrib Nephrol* 2010; 165: 244-50.
- 2) Uchino S. The meaning of transient azotemia. *Contrib Nephrol* 2010; 165: 337-44.
- 3) 木山秀哉. 術前に診断されていない褐色細胞腫. *臨床麻酔* 2010; 34(5): 809-24.
- 4) 内野滋彦. 【CRRT】CRRT の国際標準. *Intensivist* 2010; 2(2): 389-94.
- 5) 三尾 寧. 心筋再灌流障害を防ぐ ポストコンディショニング. *麻酔* 2010; 59 (増刊): 16-24.
- 6) 讚井將満, 内野滋彦. JSEPTIC-CTG 活動報告 J-SCRIPT と JSEPTIC CRRT registry について. *Intensivist* 2011; 3(1): 152-5.
- 7) 内野滋彦. 【集中治療と MET (Medical Emergency Team)/RRT (Rapid Response Team)】MET/RRT の概念と歴史. *ICU と CCU* 2010; 34(6): 427-32.
- 8) 内野滋彦. 急性腎傷害 (AKI) の新しい分類. *LiSA* 2010; 17(10): 2-10.
- 9) 内野滋彦. 気管切開施行症例の ICU 退室後の管理に関する後ろ向き研究. *ICU と CCU* 2010; 34(12): 1091-6.
- 10) 内野滋彦. 【急性腎障害 (AKI) の診療】総論 AKI の国際動向について. *Mod Physician* 2011; 31(1): 9-12.

III. 学会発表

- 1) Shiba A, You J, Saager L, Sessler DI, Turan A. CCF Outcomes Research: Nitrous oxide and postoperative outcomes after non-cardiac surgery. *American Society of Anesthesiologists Annual Meeting* 2010. San Diego, Oct.
- 2) Hobo S, Hayashida K, James C Eisenach. Oxytocin inhibits membrane depolarization in dorsal root ganglion. *Society for Neuroscience 40th Annual Meeting*. San Diego, Nov.
- 3) Hidano G, Ohmi S, Shibasaki Y, Yoshida C, Takahashi J. Which combination of needle and phantom has good visualization for training of ultrasound guided peripheral nerve block? *The 29th Annual Congress of the European Society of Regional Anesthesia & Pain Therapy (ESRA)*. Porto, Sept.
- 4) Turan A, Shiba A, You J, Saager L, Kurz A. CCF Outcomes Research: Association between angiotensin converting enzyme inhibitor therapy and re-

spiratory morbidity. *American Society of Anesthesiologists Annual Meeting* 2010. San Diego, Oct.

- 5) Kiyama S, Yoshida C, Arai T, Suga Y. Pentax airway scope facilitates easier intubation with less haemodynamic changes than intubation using Macintosh laryngoscope. *Euroanaesthesia* 2010. Helsinki, June.
- 6) 木山秀哉. TIVA 2011 pharmacodynamics and pharmacokinetics for the uninterested. *山梨麻酔学術講演会*. 甲府, 3月.
- 7) 三尾 寧. 心筋保護におけるミトコンドリアの役割. *日本臨床麻酔学会第30回大会*. 徳島, 11月.
- 8) 大畑亮介, 國吉英樹, 福島東浩, 湯本正寿, 廣嶋奈津子, 庄司和広. 先天性鼻涙管閉鎖症の内視鏡的手術における当院の工夫. *日本麻酔科学会関東甲信越・東京支部第50回合同学術集会*. 東京, 9月.
- 9) 萬羽礼実, 照井貴子, 松野史孝, 肥田野求実, 三尾 寧. エアウェイスコープ (AWS) が有用であった特発性食道破裂の麻酔経験. *日本麻酔科学会関東甲信越・東京支部第50回合同学術集会*. 東京, 9月.
- 10) 近江禎子, 肥田野求実, 岡田まゆみ (虎ノ門病院), 須賀芳文, 柴崎敬乃, 齋藤洋一 (東急病院). ベンシルポイント脊麻針における髄液逆流速度の比較. *日本麻酔科学会第57回学術集会*. 福岡, 6月.
- 11) 遠藤新大, 讚井將満, 内野滋彦, 齋藤敬太, 岩井健一, 鹿瀬陽一, 瀧浪將典. 電子カルテ ICU 患者情報管理システムに連動した患者データベース作成システムの構築. 第38回日本集中治療医学会学術集会. 横浜, 2月. [日集中医誌 2011; 18 (Suppl.): 228]
- 12) 小林秀嗣, 内野滋彦, 遠藤新大, 岩井健一, 齋藤敬太, 讚井將満, 瀧浪將典. 敗血症に伴う急性肺傷害症例の Sivelestat 使用中止による予後変化. 第38回日本集中治療医学会学術集会. 横浜, 2月. [日集中医誌 2011; 18 (Suppl.): 247]
- 13) 讚井將満, 山下和人, 藤谷茂樹, 内野滋彦, 林 淑朗. JSEPTIC-CTG 活動報告. 第38回日本集中治療医学会学術集会. 横浜, 2月. [日集中医誌 2011; 18 (Suppl.): 267]
- 14) 内野滋彦. 根拠に基づいたセブシスの治療とは. 第25回日本 shock 学会総会. 東京, 6月. [Shock 2010; 25(2): 38]
- 15) 木山秀哉. 最新バランス麻酔 2010. 第32回日本手術医学会総会. 横浜, 10月.
- 16) 高橋 淳, 肥田野求実, 近江禎子, 吉岡清佳, 筒井健次 (癌研有明病院). 硬膜外麻酔後, 抗血栓療法中に造影 MRI により血腫との鑑別がついた脊髄腫瘍の一例. *日本麻酔科学会関東甲信越・東京支部第50回合同学術集会*. 東京, 9月.
- 17) 國吉英樹, 福島東浩, 有井貴子, 湯本正寿, 廣嶋奈津子, 庄司和広. 血小板輸血後による輸血関連急性肺

障害の発症が示唆された帝王切開患者の一例. 日本麻酔科学会関東甲信越・東京支部第50回合同学術集会. 東京, 9月.

IV. 著書

- 1) 内野滋彦. コラム16:シベレレスタットの国内市販後臨床試験について. 讚井將満, 大庭祐二 (University of Missouri) 編. 人工呼吸管理に強くなる:人工呼吸の基礎から病態に応じた設定, トラブル対応まで誰も教えてくれなかった人工呼吸管理のABC. 東京:羊土社, 2011. p.294-6.

リハビリテーション医学講座

教授:	安保 雅博	リハビリテーション医学一般, 中枢神経疾患, 高次脳機能, 運動生理
客員教授:	大橋 正洋	リハビリテーション医学一般, 頭部外傷, 高次脳機能
准教授:	小林 一成	リハビリテーション医学全般, 脳卒中, 神経筋疾患, 歩行分析
講師:	角田 亘	リハビリテーション医学一般, 脳卒中, 臨床神経内科学, 老年医学
講師:	鈴木 禎	リハビリテーション医学一般
講師:	鄭 健錫 (出向)	脳血管障害, 脊髄損傷, 義肢・装具, 動作解析, 脳外傷, 高次脳機能障害の包括的リハビリテーション
講師:	菅原 英和 (出向)	脳血管障害・脊髄損傷のリハビリテーション, 嚥下障害のリハビリテーション
講師:	武原 格 (出向)	リハビリテーション医学一般, 脳卒中リハビリテーション, 嚥下障害
講師:	船越 政範 (出向)	リハビリテーション全般, 脳卒中リハビリテーション, 小児のリハビリテーション
講師:	佐々木信幸 (出向)	リハビリテーション医学一般, 脳卒中リハビリテーション, 高次脳機能障害リハビリテーション, 脳画像解析
講師:	橋本 圭司 (出向)	リハビリテーション医学一般, 高次脳機能, 神経外傷, 脳認知科学, 医療経済学

教育・研究概要

I. 臨床研究

1. 評価ツールの開発・検討

第一の研究の目的は, 小児の基本動作を5項目(頭

部保持, 座位保持, 平面移動, 立位保持, 歩行)を4段階で評価する小児基本動作評価スケール, ABMS-C (Ability for basic movement for children)を作成し, 同評価スケールの信頼性と妥当性を検討することである。2010年3月から6月の4か月間に, リハビリテーション科へ新規依頼のあった入院患者45名(男児29名, 女児16名。年齢1カ月~8歳8か月)を対象に初診時, 2週間時にABMS-C, GMFCS評価を行った。ABMS-Cの各項目とGMFCSのグレードとの相関については, Spearmanの順位相関係数を用い, 内的整合性の検証にはCronbachの α を, 再検査法による信頼性の検証には κ 値を, それぞれ用いた。結果, R値=-0.628~-0.784(P値<0.001)でGMFCSスコアとABMS-Cは高い相関関係を示した。ABMS-Cの各5項目はCronbach α 値=0.944と極めて高い内的整合性を認め, 再検査法においても κ 値=0.865-1.00とはほぼ完ぺきな信頼性を認めた。小児運動機能の評価バッテリーにはGMFCS, GMFM, Wee-FIM, PEDI, ベイリー運動発達評価スケール等が挙げられる。しかしこれらが, 実際の臨床の場面で汎用されているとは言い難い側面もある。これには臨床, 療育の現場で小児基本動作を評価するには内容が複雑で手間がかかるからと思われる。今回, 我々の作成した小児基本動作スケール; ABMS-Cの高い信頼性と妥当性が明らかとなった。

第二の研究の目的は, 高齢者における認知機能評価コンピューターツール「高次脳機能バランサー」の信頼性と妥当性の検討することである。健常高齢者70名について, 年齢, 教育年数, MMSEなどについて調べた。ピアソン相関係数ではMMSEの得点が高次脳機能バランサーの合計指数と有意に相関し, 高次脳機能バランサーの各9項目の得点はCronbach α 値=0.735と適切な内的整合性を認め, 再検査法では「視覚探索」「フラッシュライト」「ストーリー」「ルート99」などにおいて, κ 値=0.364-0.742と中等度の信頼性を認めた。この研究から, 「高次脳機能バランサー」によって認知機能を検出することの信頼性と妥当性が示された。

2. 経頭蓋磁気刺激と集中リハビリテーションに関する研究

経頭蓋磁気刺激(以下TMS)治療が, 脳卒中後の運動性失語に対して有効であることは, すでに当科より報告を終えているが, 今年度においては, 脳卒中後上肢麻痺患者を主たる対象として, TMSと集中的作業療法(以下OT)の併用療法について臨床的研究を重ねた。当科では, 上肢麻痺を呈する患

者における病側大脳の代償機能を最大限に発揮させる方策として, 低頻度TMS(健側大脳運動野手指領域に1ヘルツの低頻度刺激を連日で行う。1治療セッションを1,200発刺激=20分間として毎日2セッション予定する)と集中的OT(一对一の個別訓練と自主トレーニングから構成される。訓練内容は, いわゆるshaping訓練と反復動作訓練を主たる構成プログラムとする。毎日4時間)の併用療法を考案, これをパイロット研究として行った。適応基準は, 暫定的ではあるが, 治療前における手指Brunnstromステージが3~5, 年齢が16~80歳, 脳病巣が片側性, 痙攣の既往がない, 高度の認知機能障害がない, 全身状態が良好, 頭蓋内金属・心臓ペースメーカーが挿入されていないなどとした。まず, 5人の脳卒中後上肢麻痺患者に対して6日間プロトコルを介入させたところ, 全患者において, 副作用を呈することなく麻痺側上肢運動機能(Fugl-Meyer AssessmentおよびWolf Motor Function Testで治療の前後に評価を行なう)の改善が確認された。そして, その有益な効果は治療終了後(退院後も持続して認められていた。これに次いで, 同様の患者15人に対して15日間プロトコルを介入させたところ, 6日間プロトコル施行時と同じく, 副作用を呈することなく麻痺側上肢運動機能を有意に改善させることができた。加えて, この15人では, 併用療法の介入によって麻痺側上肢における筋緊張の病的亢進が改善される(改訂Ashworthスケールの点数が低下する)ことも示された。これらの結果より, 我々が考案したTMSと集中的OTの併用療法は, 脳卒中後上肢麻痺に対する新たな有効な治療手段になりうる可能性が示されたこととなる。そして, その機能回復の機序としては, 健側大脳の活動性を低頻度TMSで抑制させた結果, 病側大脳が半球間抑制から解放されることでその活性を増し, それに引き続いて能動的訓練を行ったことで, 機能代償がさらに促進されたものと推測される。また, 本併用療法を, 脳卒中以外の患者に対しても適用できるか否かを明らかにするために, 脳腫瘍手術後の上肢麻痺患者1名に対しても, 同様の介入を試みた。その結果, 脳卒中後上肢麻痺症例と同様に麻痺側上肢運動機能は顕著な改善を示し, その改善は治療終了後数ヶ月にわたって持続して観察された。これより, 本併用療法は, 脳卒中以外を原因とする上肢麻痺患者に対して有用であることが示された。なお, 失語に対するTMS治療も, いまだ持続して行っており, 運動性失語のみならず, 感覚性失語に対しても有効であることを明らかにし

ている。

II. 基礎研究

ヒト PSGL-1 発現マウス L929 細胞におけるエンテロウイルス 71 増殖とウイルス遺伝子変異の解析を行った。EV71 (エンテロウイルス 71) は手足口病のみならず小児の致死性脳炎、弛緩性麻痺など様々な中枢神経障害を起こす。これまでに我々の研究室では、ヒト P-selectin glycoprotein ligand-1 (PSGL-1) が EV71 レセプターであることを同定し、ヒト PSGL-1 を発現させたマウス L929 細胞クローン (L-PSGL-1.1 細胞) では EV71-1095 株が PSGL-1 依存的に増殖することを報告した (Nat. Med., published online, 2009.6.21.)。本研究では、L-PSGL-1.1 細胞における EV71 分離株の増殖とウイルス遺伝子変異について検討した。PSGL-1 発現が認められない RD あるいは Vero 細胞で継代した EV71 分離株 5 株を用いた (オリジナル EV71; EV71-org)。EV71-org を PSGL-1 を発現させた L-bsd 細胞 (L-PSGL-1.1 細胞) に感染させ細胞変性効果を示すまで培養しウイルス液を調整した (EV71-LPS1)。これらの EV71 を用い、L-PSGL-1.1 細胞における増殖を比較するとともに、ウイルスゲノム遺伝子変異部位を解析した。

「点検・評価」

評価ツールの開発・検討として、小児期、特に乳幼児期の有用な機能障害評価が少なかったため、我々の作成した ABMS は意義あるものであった。今後、さらに啓蒙をしていく必要がある。さらに、今後 2 歳から 6 歳までの幼児に適応可能な Ability for Basic Movement Scale for Children Type T (ABMS-CT) を開発し、信頼性と妥当性を検証することを予定している。また、今後 2 歳から 9 歳くらいの幼児が実施可能な「子ども脳機能バランサー」の信頼性と妥当性も検証することを予定している

経頭蓋磁気刺激と集中リハビリテーションに関する研究として、TMS と集中的 OT の併用療法は、脳卒中後上肢麻痺に対する安全かつ有効な治療法となりうる可能性が、すでに示されている。しかしながら、その効果をさらに高め、適応症例をより広げるためには、さらなる検討・研究が必要である。例えば、顕著な痙縮を伴う上肢麻痺症例に対しては、近年に本邦でも使用が開始されているボツリヌス毒素療法 (強力な筋弛緩作用をもつボツリヌス毒素を痙縮筋に局所注射する) を pre-conditioning として行ったうえで、TMS と集中的 OT の併用療法を行

うという strategy について検討すべきである。脳の可塑性を向上させると報告されている levodopa の内服を同時に行うことで TMS の効果を高めるという試みについても、その効果が判定されるべきである。また、治療前の臨床所見 (麻痺の重症度や年齢など) を多変量的に解析することで、いかなる症例において TMS と集中的 OT の併用療法の効果がより期待されるのかを明らかにすることも望まれる。

基礎研究については、広い分野に対応しての基礎研究を継続していく。特に、脳損傷後の麻痺の回復のメカニズム解明には、臨床データを加味しながら引き続き検討を行っている。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Kakuda W, Abo M, Uruma G, Kaito N, Watanabe M. Low-frequency rTMS with language therapy over a 3-month period for sensory-dominant aphasia: Case series of two post-stroke Japanese patients. *Brain Inj* 2010; 24(9): 1113-7.
- 2) Kakuda W, Abo M, Kobayashi K, Momosaki R, Yokoi A, Fukuda A, Ishikawa A, Ito H, Tominaga A. Low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation and intensive occupational therapy for poststroke patients with upper limb hemiparesis: preliminary study of a 15-day protocol. *Int J Rehabil Res* 2010; 33(4): 339-45.
- 3) Kakuda W, Abo M, Kobayashi K, Momosaki R, Yokoi A, Ito H, Umemori T. Low-frequency rTMS combined with intensive occupational therapy for upper limb hemiparesis after brain tumour resection. *Brain Inj* 2010; 24(12): 1505-10.
- 4) Honda M (Nico Children's Clinic), Hashimoto K, Miyamura K, Goto H (LEDEX), Abo M. Validity and reliability of a computerized cognitive assessment tool 'Higher Brain Functional Balancer' for healthy elderly people. *認知神経科学* 2010; 12(3-4): 191-7.
- 5) Miyamura K, Nishimura Y, Abo M, Wakita T, Shimizu H. Adaptive mutations in the genomes of enterovirus 71 strains following infection of mouse cells expressing human P-selectin glycoprotein ligand-1. *J Gen Virol* 2011; 92(2): 287-91.
- 6) Kakuda W, Abo M, Kobayashi K, Momosaki R, Yokoi A, Fukuda A, Ito H, Tominaga A, Umemori T, Kameda Y. Anti-spastic effect of low-frequency rTMS applied with occupational therapy in post-stroke patients with upper limb hemiparesis. *Brain*

Inj 2011; 25(5): 496-502.

- 7) 木村彰男 (慶應義塾大学), 安保雅博, 川手信行 (昭和大学), 大迫由佳¹⁾, 陶山和明¹⁾, 前田俊夫¹⁾, 植地泰之¹⁾, 岩崎 甫¹⁾(¹グラクソ・スミスクライン). A型ボツリヌス毒素製剤 (Botulinum Toxin Type A) の脳卒中後下肢痙縮に対する臨床評価 プラセボ対照二重盲検群間比較試験ならびにオープンラベル反復投与試験. Jpn J Rehabil Med 2010; 47(9): 626-36.
- 8) 木村彰男 (慶應義塾大学), 安保雅博, 川手信行 (昭和大学), 大迫由佳¹⁾, 陶山和明¹⁾, 前田俊夫¹⁾, 植地泰之¹⁾, 岩崎 甫¹⁾(¹グラクソ・スミスクライン). A型ボツリヌス毒素製剤 (Botulinum Toxin Type A) の脳卒中後の上肢痙縮に対する臨床評価 プラセボ対照二重盲検群間比較試験ならびにオープンラベル反復投与試験. Jpn J Rehabil Med 2010; 47(10): 714-27.
- 9) 大橋正洋, 別府政敏 (神奈川リハビリテーション病院). 臨床に生かす動作解析片麻痺の歩行分析. Jpn J Rehabil Med 2010; 47(9): 597-602.
- 10) 青木重陽. リハビリテーションデータベース 頭部外傷リハビリテーションデータベース. J Clin Rehabil 2011; 20(1): 65-70.
- 11) 橋本圭司. 高次脳機能障害の評価法 評価への戦略. 総合リハ 2010; 38(12): 1196-7.
- 12) 大橋正洋, 林 恵子 (神奈川リハビリテーション病院). 【リハビリテーションと臨床心理】わが国における現状と課題. 総合リハ 2010; 38(8): 717-21.
- 13) 武原 格. 脳損傷者の自動車運転 (第1回) 現状と課題. 総合リハ 2010; 38(5): 457-61.
- 14) 沢田裕之, 石川 篤, 竹川 徹, 角田 亘, 川嶋公成, 安保雅博. 脳卒中後の痙性上肢麻痺に対するA型ボツリヌス毒素投与と作業療法士による積極的自主トレーニング指導の併用. 慈恵医大誌 2011; 126(2): 99-109.
- 15) 横井安芸, 角田 亘, 福田明子, 伊東寛史, 富永あゆ美, 梅森拓磨, 亀田有美, 石川 篤, 安保雅博. 脳卒中後上肢麻痺に対する低頻度経頭蓋磁気刺激と集中的作業療法の併用療法 NEURO-15の実際と治療成績. 慈恵医大誌 2011; 126(2): 79-89.
- 16) 石川 篤, 角田 亘, 田口健介, 榎間 剛, 安保雅博. 本邦の生活に即した脳卒中後上肢麻痺に対する主観的評価スケール作成の試み 日常生活における「両手動作」と「片手動作」に注目して. 慈恵医大誌 2010; 125(5): 159-67.
- 17) 荒川わかな, 吉澤いづみ, 安保雅博. LPG テクニックを用いたリンパ浮腫治療の効果について. 慈恵医大誌 2010; 125(5): 153-8.
- 18) 百崎 良, 安保雅博, 猪飼哲夫 (東京女子医科大学). 【透析患者のリハビリテーション 現状と問題点】症例にみる管理のポイント 透析患者における脳卒中後

リハビリテーションの経験. J Clin Rehabil 2010; 19(6): 544-8.

- 19) 佐々木信幸, 安保雅博. 【ICUにおけるリハビリテーション 超早期の介入で何ができるのか】ICUにおけるリハビリテーション 当院救命救急センターにおけるリハビリテーション. J Clin Rehabil 2010; 19(5): 444-51.

II. 総 説

- 1) 小林健太郎, 小林美加. 【リハビリテーションとリスク管理】嚥下訓練のリスク管理. MED REHABIL 2010; 120: 65-72.
- 2) 宮野佐年. 【リハビリテーションとリスク管理】リハビリテーションと血圧の管理. MED REHABIL 2010; 120: 73-81.
- 3) 小林一成. 【リハビリテーションとリスク管理】リハビリテーションと心負荷. MED REHABIL 2010; 120: 9-16.
- 4) 小林一成. 【ゴール設定に必要な予後予測】脳卒中. 総合リハ 2010; 38(7): 613-21.
- 5) 榎間 剛, 安保雅博. 診断の指針 治療の指針 高次脳機能障害とその症状に対する「治療的環境」. 総合臨 2010; 59(10): 2141-2.
- 6) 榎間 剛, 安保雅博. 【リンパ浮腫に対する作業療法 上肢リンパ浮腫を中心に】リンパ浮腫治療に関連する制度・診断とリハビリテーション治療の役割 テーラーメイドの介入の視点. 作療ジャーナル 2010; 44(9): 896-901.
- 7) 後藤杏里, 榎間 剛, 安保雅博. リハ医のモヤモヤ解決! こんなときどうする? リハ患者の意欲が乏しい. J Clin Rehabil 2010; 19(4): 393-7.
- 8) 佐々木信幸, 杉浦 實¹⁾, 長尾佳人¹⁾(¹墨東病院), 曾我敏雄 (東名プレス), 安保雅博. 【下腿潰瘍・足趾潰瘍 皮膚科の関わり方】循環系の下腿潰瘍の治療 (その2) (治療の工夫, 注意点) 義足歩行のための下肢切断における注意. Visual Dermatol 2010; 9(9): 958-60.
- 9) 小林健太郎, 安保雅博. 【リハビリテーション 実地医家に必要な実践学】セミナー 実地医家が遭遇する病態とリハビリテーションのすすめかた 言語障害. Med Pract 2010; 27(10): 1688-90.
- 10) 小林一成. 【チームで取り組むリハビリテーション 科外来 フォローアップのコツ】脳卒中患者. J Clin Rehabil 2010; 19(4): 320-6.

III. 学会発表

- 1) 宮村紘平, 西村順裕¹⁾, 小林一成, 安保雅博, 清水博之¹⁾(¹国立感染症研究所). エンテロウイルス71の受容体発現マウス細胞での増殖にかかわるウイルス変

- 異の解析. 第47回日本リハビリテーション医学会学術集会. 鹿児島, 5月. [Jpn J Rehabil Med 2010; 47 (Suppl.): S315]
- 2) 百崎 良, 高岸敏晃, 角田 亘, 小林一成. 脳卒中患者における家屋改修と退院前訪問指導. 第107回成医会第三支部例会. 東京, 7月.
- 3) Momosaki R, Abo M, Kakuda W, Kobayashi K. Clinical usefulness of thickened water swallowing test: a novel screening tool for post-stroke dysphagic patients. 2011 Dysphagia Research Society Annual Meeting. San Antonio, Mar.
- 4) Momosaki R, Abo M, Kakuda W, Uruma G, Kobayashi K. Which cortical area is related to the development of dysphagia after stroke?: a SPECT study using novel analytic methods. 2010 Asian Congress of Neurorehabilitation. Pattaya, Dec.
- 5) 渡辺 基, 鎌田麻衣子, 安保雅博, 吉野眞理子 (筑波大学). 日本語版 The Communicative Effectiveness Index の作成およびその心理測定学的特徴についての分析. 第34回日本高次脳機能障害学会学術総会. さいたま, 11月. [高次脳機能研 2011; 31(1): 107]
- 6) 鈴木 禎, 巷野昌子, 安保雅博. 当院における高次脳機能障害への取り組みについて. 第47回日本リハビリテーション医学会学術集会. 鹿児島, 5月. [Jpn J Rehabil Med 2010; 47 (Suppl.): S360]
- 7) 百崎 良, 榎間 剛, 角田 亘, 小林一成, 安保雅博. 脳卒中後嚥下障害患者における局所脳血流評価. 第47回日本リハビリテーション医学会学術集会. 鹿児島, 5月. [Jpn J Rehabil Med 2010; 47 (Suppl.): S337]
- 8) 岡本隆嗣, 瀧本泰生¹⁾, 荒川良三¹⁾, 岡田昌信¹⁾, 安東誠一¹⁾ (西広島リハ病院), 安保雅博. 回復期リハビリテーション病棟における再発脳卒中患者の予後について～第2報病巣側による検討～. 第47回日本リハビリテーション医学会学術集会. 鹿児島, 5月. [Jpn J Rehabil Med 2010; 47 (Suppl.): S274]
- 9) 船越政範, 鈴木 尚¹⁾, 川田英樹¹⁾ (とちぎリハセンター), 中澤征人, 安保雅博. 回復期リハビリテーション病棟での日常生活機能評価とFIMとの関係～地方都市における検討～. 第47回日本リハビリテーション医学会学術集会. 鹿児島, 5月. [Jpn J Rehabil Med 2010; 47 (Suppl.): S267]
- 10) 小林健太郎, 荒川わかな, 菅原英和, 安保雅博. VitalStim Therapyにおける電極の刺激強度設定についての検討. 第47回日本リハビリテーション医学会学術集会. 鹿児島, 5月. [Jpn J Rehabil Med 2010; 47 (Suppl.): S258]
- 11) 佐々木信幸, 安保雅博. タッチパネルPCやTVゲームを用いた高次脳訓練の患者視点からの有用性. 第47回日本リハビリテーション医学会学術集会. 鹿児島, 5月. [Jpn J Rehabil Med 2010; 47 (Suppl.): S243]
- 12) 殷 祥洙, 安保雅博. 当センターにおける自動車運転再開支援の取り組み. 第47回日本リハビリテーション医学会学術集会. 鹿児島, 5月. [Jpn J Rehabil Med 2010; 47 (Suppl.): S235]
- 13) 武原 格, 安保雅博, 渡邊 修, 一杉正仁 (獨協医科大学), 林 泰史 (東京都リハビリテーション病院). 運転における周辺環境の脳神経活動への影響～近赤外分光法による検討～. 第47回日本リハビリテーション医学会学術集会. 鹿児島, 5月. [Jpn J Rehabil Med 2010; 47 (Suppl.): S235]
- 14) 青木重陽, 日比洋子 (神奈川リハビリテーション病院), 鄭 健錫, 大橋正洋, 安保雅博. 脳外傷者の歩行能力の転帰. 第47回日本リハビリテーション医学会学術集会. 鹿児島, 5月. [Jpn J Rehabil Med 2010; 47 (Suppl.): S234]
- 15) 榎間 剛, 後藤杏里, 濱田万弓, 安保雅博. 言語関連領域局所脳損傷とSLTA成績の関連性: eZISおよびVbSEEを用いたTc-ECD SPECT統計画像解析による検討. 第47回日本リハビリテーション医学会学術集会. 鹿児島, 5月. [Jpn J Rehabil Med 2010; 47 (Suppl.): S212]
- 16) 後藤杏里, 榎間 剛, 安保雅博. 内部障害・難病患者を対象に含めたスポーツフェスティバルの開催について (第2報). 第47回日本リハビリテーション医学会学術集会. 鹿児島, 5月. [Jpn J Rehabil Med 2010; 47 (Suppl.): S208]
- 17) 荒川わかな, 安保雅博, 菅原英和, 小林健太郎. LPGテクニックを用いたリンパ浮腫治療の効果について. 第47回日本リハビリテーション医学会学術集会. 鹿児島, 5月. [Jpn J Rehabil Med 2010; 47 (Suppl.): S166]
- 18) 安保雅博, 山内秀樹. 脳損傷モデルとその解析. 第47回日本リハビリテーション医学会学術集会. 鹿児島, 5月. [Jpn J Rehabil Med 2010; 47 (Suppl.): S100]
- 19) 角田 亘, 安保雅博, 小林一成, 百崎 良. 脳卒中後上肢麻痺に対する低頻度経頭蓋磁気刺激と集中的作業療法の併用療法. STROKE2010. 盛岡, 4月.

IV. 著 書

- 1) 安保雅博, 角田 亘編著. rTMSと集中的作業療法による手指機能回復へのアプローチ: 脳卒中上肢麻痺の最新リハビリテーション. 東京: 三輪書店, 2010.
- 2) 戸原 玄 (日本大学), 武原 格, 野原幹司 (大阪大学) 編. 摂食・嚥下障害検査のための内視鏡の使い方: DVD&ブックレット. 東京: 医歯薬出版, 2010.

救急医学講座

教授：小川 武希	脳代謝・頭部外傷，脳血管障害
教授：小山 勉	外傷・脊椎
准教授：大槻 穰治	外傷外科，スポーツ救急
講師：武田 聡	循環器疾患，医学教育
講師：大谷 圭	消化器疾患
講師：行木 太郎	外傷外科
講師：奥野 憲司	脳代謝・頭部外傷

教育・研究概要

I. 救急医学講座の概略

平成17年5月に，本学初の救急医学講座が発足した。平成22年には新たにレジデント2名を迎え，教授2名，准教授1名，講師4名，助教9名，非常勤3名，訪問研究員1名，計20名の編成となった。

本院は，初期治療室7床と14床のオーバーナイトベッド，一般病棟4床，ICU2床を有している。初期救急から神経，循環器を中心とする3次救急の一部までを担っている。また，柏病院では15床の病室を持ち，地域中核病院として3次救急を担っている。本院，柏病院ともに，重症例を含むプライマリケアを中心とする地域のニーズに応える幅広い救急医療を展開している。

また，平成23年度竣工予定の新青戸病院の開業向け，平成20年7月から，青戸病院救急部へ救急医学講座医師(救急専門医)の1名の派遣を行なっている。

II. 教育

1. 学生教育

1) 1学年：ユニット「救急蘇生実習(医学科，看護学科合同)」を担っている。

2) 講義は，3学年：ユニット「創傷学」を2コマ，及び4学年：ユニット「救急医学」を9コマ担当している。また，ユニット「診断系・治療系・検査系実習」ではCPR実習を10コマ麻酔科と担当している。

3) 5学年：ユニット「臨床実習救急医学」の実習期間は2週間である。初日にオリエンテーションを行い，前半を本院，後半を柏病院で，日勤・夜勤をマンツーマン方式で教育を行っている。また，実習最終日には総括として，症例発表を行っている。

4) 6学年：ユニット「選択実習」は実習期間1ヵ月を基本としている。本院，柏病院でそれぞれ3名

ずつ受入れている。

5) 国内・外からの学外学生に対する留学・見学実習を積極的に受け入れている。

6) 医学科看護学科2学年：科目「疾病・治療学I」の講義1コマを担当している。4学年「専門職シャドー体験実習」では2名/1日の学生を3日間受け入れている。

7) 慈恵看護専門学校2学年：科目「麻酔と手術療法」の講義2コマを担当している。

2. 初期研修医教育

本学の初期研修医は，以前よりスーパーローテート方式を採用していたため，平成16年度からの新初期臨床研修制度の施行後も本質的に指導方式は変わらない。平成22年度より救急部研修期間は3カ月に延長された。救急部研修は全診療科の全面的なバックアップの元に専属医と研修医のOJT(on the job training)と屋根瓦方式によるマンツーマン方式で行なわれている。臨床実習では，医療情報の伝達能力，トリアージ，心肺脳蘇生法，チーム医療の教授に重点を置いている。また，定期的に症例検討会を開催し，各研修医がより深い理解を得られるよう，専属医が指導を行っている。

3. 教職員教育

心肺蘇生教育の一環として，4病院CPR教育委員会を設立し，教職員を対照に定期的に慈恵ICLSコース，慈恵BLSコースを主導開催している。また，公的機関へ向けての講義・講習の依頼も増え，これに対応している。

4. 医師への啓蒙活動

「JATECコース(*)」開催担当施設として，コースディレクター・コーディネーターを担当し，コース運営に携わっている(*外傷診療に必要な知識と救急処置を，模擬診療を介して学習するトレーニングコース)。

III. 研究

1. 臨床例に基づく研究発表

全国規模の頭部外傷データベース委員会(日本脳神経外傷学会)の主管幹事を担当しており，全国規模の重症頭部外傷の疫学的調査を継続して行っている。また，全国の治療標準となる「重症頭部外傷治療・管理のガイドライン」(日本脳神経外傷学会)第3版の作成作業を進めている。さらに，「低髄液圧作業部会」での検討を進め，低髄液圧症候群の病態について，より一層の理解を深めることにより，診断方法の確立を目指している。

厚労科研費研究事業である「脳血管障害の診断解

析治療統合システムの開発（いわゆる「スーパー特区」）分担研究者を担当。班会議への出席や学内外での発表に参加している。

自動車技術会会員として、より安全な自動車技術開発について交通事故症例を元に検討する、インパクトバイオメカニクス部門委員会に出席している。

2. 救急医療のあり方に関する学際的な研究

本院は首都圏の中心に位置するため、救急医療においても地政学的な展開をする運営形態を模索している。大都市災害、スポーツ大会などのマスイベント、航空事故における災害対応への研究を行なっている。

また、日本ボクシングコミッション（JBC）より委託され、後方支援病院として脳神経外科医師と共にコミッションドクターを担当しており、プロボクサーの試合に関わる健康管理を行っている。

平成23年3月11日に発生した東日本大震災においては、4病院の支援体制の主要的な役割を担った。

3. 医療連携における救急医療のあり方に関する検討

救急部門は24時間稼動する病院機能の基本的機能と考え、各医療機関との地域連携を図っている。都心部の大規模病院と合同で「救急診療を考える会」を設立している。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。院内における救急体制（スタットコール体制）の整備を随時行なっている。

平成21年8月より運用を開始した「救急の東京ルール」に参加している。

IV. 診療

全診療科の全面的な協力の下に初期救急から3次救急までを担う。柏病院では地域の3次救急医療施設の役割を担い、本院は特定機能病院としての高度なプライマリケアを主体とし、特に消化器、呼吸器、循環器、神経系、感染症の救急医療を中心に展開を試みている。青戸病院では、地域密着型の救急医療を目指し、本院との連携を強化している。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Murakami A¹⁾, Takasugi H¹⁾, Ohnuma S¹⁾, Koide Y¹⁾, Sakurai A²⁾, Takeda S, Hasegawa T³⁾, Sasamori J³⁾, Konno T³⁾, Hayashi K³⁾, Watanabe Y³⁾, Mori K³⁾, Sato Y¹⁾ (¹Tokyo Research Laboratories), Takahashi A³⁾ (³Fukushima Research Laboratories),

Mochizuki N²⁾ (²National Cardiovascular Center Research Institute), Takakura N (Osaka University). Sphingosine 1-Phosphate (S1P) regulates vascular contraction via S1P3 receptor: investigation based on a new S1P3 receptor antagonist. *Mol Pharmacol* 2010; 77(4): 704-13.

- 2) Otani K, Kasuga Y, Kimura Y, Mukaide M, Kyouyama H, Koyama T, Fujise K. Hepatitis B surface antigen is a better monitor of infectivity compared with antibody to hepatitis B core antigen in hemodialysis patients. *Ther Apher Dial* 2010; 14(4): 434-5.
- 3) 岸本幸一, 波多野孝史, 額川 晋, 三宅 亮, 大橋一善, 小山 勉. Silo closure が有用であった重症腎外傷の2例. *臨泌* 2010; 64(13): 1017-20.
- 4) 遠藤慎一¹⁾, 奥野憲司, 小林博雄¹⁾ (¹石岡脳神経外科病院), 小川武希, 幕内晴朗 (聖マリアンナ医科大学). 頸動脈内膜損傷の診断にMDCTが有用であった頸部刺創の1治療例. *臨外* 2010; 65(8): 1159-62.

II. 総説

- 1) 奥野憲司. 【頭部外傷診療】集中治療 重症頭部外傷における頭蓋内圧管理. *救急医* 2010; 34(13): 1795-9.
- 2) 奥野憲司, 谷 諭. 【競技スポーツ帯同時に役立つ外傷初期治療ガイド 頻発するスポーツ外傷に対する処置・治療の実際】スポーツ外傷の疾患別処置の実際 頭部. *臨スポーツ医* 2010; 27 (臨増): 110-5.
- 3) 小川武希. 救急医療の現状. *松仁会医誌* 2010; 49(1): 1-8.
- 4) 大槻穰治, 小川武希, 谷 諭. Team Doctors Meeting 2009 (第5回) スポーツ現場での問題と対策, 予防 スポーツ中の重症外傷. *臨スポーツ医* 2011; 28(1): 75-8.
- 5) 大槻穰治, 小川武希. 【競技スポーツ帯同時に役立つ外傷初期治療ガイド 頻発するスポーツ外傷に対する処置・治療の実際】スポーツ外傷の疾患別処置の実際 胸部・腹部. *臨スポーツ医* 2010; 27 (臨増): 159-65.
- 6) 奥野憲司, 大橋一善, 小川武希. 【外科当直医必携】救急外来当直医必携 救急外来で必要な薬剤の知識 抗痙攣薬. *消外* 2010; 33(5): 726-30.

III. 学会発表

- 1) 小川武希, 黒岩敏彦 (大阪医科大学). (座長) (シンポジウム: 英語) Recent advances in neuro imaging in acute medicine. 第16回日本脳神経外科救急学会. 名古屋, 1月.
- 2) 権田浩也, 権田浩也, 大瀧佑平, 三宅 亮, 潮 真也, 大橋一善, 大槻穰治, 小山 勉, 小川武希. 正常

- 分娩後に発症した小腸間膜軸捻転の1例. 第61回日本救急医学会関東地方会. 横浜, 2月.
- 3) 黒澤 明, 亀岡佳彦, 権田浩也, 大瀧佑平, 三宅 亮, 潮真也, 大橋一善, 大槻穰治, 小山 勉, 小川武希. 水中分娩後の弛緩出血によりCPAを来した一救命例. 第61回日本救急医学会関東地方会. 横浜, 2月.
- 4) 奥野憲司, 大槻穰治, 小川武希. 東京におけるER診療の現状. 第16回日本脳神経外科救急学会. 名古屋, 1月.
- 5) 小川武希. Recent progress on transcranial sonothrombolysis for acute ischemic stroke. 第1回東京脳神経超音波フォーラム. 東京, 11月.
- 6) 小川武希, 河井信行(香川大学). (座長)(一般口演) 頭部外傷(1). 日本脳神経外科学会第69回学術集会. 福岡, 10月.
- 7) 奥野憲司, 小川武希. 頭部外傷データベースプロジェクト1998と2004の比較-非交通事故例における飲酒の有無の影響. 第38回日本救急医学会総会・学術集会. 東京, 10月. [日救急医学会誌 2010; 21(8): 696]
- 8) 大瀧佑平, 権田浩也, 亀岡佳彦, 金 紀鍾, 三宅 亮, 潮 真也, 大橋一善, 大槻穰治, 小山 勉, 小川武希. 大都市ER型救急と地方救命センター型救急における救急電話相談の比較と展望. 第38回日本救急医学会総会・学術集会. 東京, 10月. [日救急医学会誌 2010; 21(8): 715]
- 9) 亀岡佳彦, 権田浩也, 大瀧佑平, 金 紀鍾, 三宅 亮, 潮 真也, 大橋一善, 大谷 圭, 大槻穰治, 小山 勉, 小川武希. 喘息重積発作に対するステロイド大量療法施行後カンジダによる両側腎膿瘍を併発した1例. 第38回日本救急医学会総会・学術集会. 東京, 10月. [日救急医学会誌 2010; 21(8): 631]
- 10) 潮 真也, 大瀧佑平, 金 紀鍾, 三宅 亮, 大橋一善, 奥野憲司, 武田 聡, 大谷 圭, 大槻穰治, 小山 勉, 小川武希. 当院におけるAcute care surgeon教育-救急医と外科出向医の手術経験確保. 第38回日本救急医学会総会・学術集会. 東京, 10月. [日救急医学会誌 2010; 21(8): 563]
- 11) 平沼浩一, 大槻穰治, 武田 聡, 奥野憲司, 金 紀鍾, 小川武希. 油性マジックインクの有機溶剤による急性中毒の1例. 第38回日本救急医学会総会・学術集会. 東京, 10月. [日本救急医学会誌 2010; 21(8): 534]
- 12) 大槻穰治, 佐藤 順¹⁾, 吉野篤緒¹⁾(¹駿河台日本大学病院救命救急センター), 奥野憲司, 大瀧佑平, 金 紀鍾, 行木太郎, 大谷圭, 武田聡, 平沼浩一, 小川武希. 望むべきER医と救急医の将来像. 第38回日本救急医学会総会・学術集会. 東京, 10月. [日本救急医学会誌 2010; 21(8): 442]
- 13) 杉浦真理子, 奥野憲司, 黒澤 明, 権田浩也, 大瀧佑平, 金 紀鍾, 平沼浩一, 大谷 圭, 大槻穰治, 小川武希. 救急車収容不能事例の検討. 第127回成医学会総会. 東京, 10月.
- 14) 大槻穰治. (座長)(一般演題) 頭頸部外傷. 第13回日本臨床救急医学会総会. 千葉, 6月.

IV. 著 書

- 1) 小川武希. 第4章: 救急看護の基礎 B. 救急処置法の実践. 矢永勝彦, 小路美喜子編. 系統看護学講座別巻: 臨床外科看護総論. 第10版. 東京: 医学書院, 2011. p.170-8.
- 2) 奥野憲司, 野中雄一郎, 谷 諭, 大槻穰治, 小川武希. III. 外傷 1. スポーツ頭部外傷治療のエビデンスは? 宮本 享, 新井 一, 鈴木倫保, 洪井壮一郎, 中瀬裕之編. EBM脳神経外科疾患の治療2011-2012. 東京: 中外医学社, 2010. p.212-8.

V. その他

- 1) 小川武希. 日本頭部外傷データベース業績目録. 神経外傷 2010; 33 (別冊)
- 2) 小川武希, 三村秀毅, 持尾聰一郎. 経頭蓋超音波併用脳血栓溶解法の再開通時間評価に関する研究. 厚生労働科学研究費補助金(医療技術実用化総合研究事業)平成21年度総括・分担研究報告書 2010: 49-51.
- 3) 大槻穰治. (表彰)平成22年度港区優良救急医療従事者. 港区救急業務連絡協議会. 東京, 2月.

内 視 鏡 科

教授：田尻 久雄	消化器内視鏡診断・治療， 胆膵内視鏡診断と治療
准教授：角谷 宏	胆膵内視鏡診断・治療，門 脈圧亢進症の診断・治療， 消化器内視鏡
准教授：加藤 智弘	消化器内視鏡診断・治療， Peyer's patch，特にM細 胞を中心とした消化管免疫 機構
講師：鈴木 武志	消化器内視鏡，消化器癌・ 大腸腫瘍の診断及び治療， 赤外線内視鏡
講師：松田 浩二	消化器内視鏡診断・治療， 特に超音波内視鏡・内視鏡 データベース・教育システ ム・洗浄消毒
講師：今津 博雄	胆・膵内視鏡，超音波内視 鏡，門脈圧亢進症，消化器 病学
講師：池田 圭一	胆膵内視鏡の診断・治療， 超音波内視鏡，低侵襲内視 鏡手術(NOTES, 全層切除) の開発

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. 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な診断をすることは，適切な治療を選択，実行する上で重要である。従来の内視鏡診断に加え，画像強調技術を用いたより精度の高い内視鏡診断を行い，またその臨床的意義を明らかにするために前向き試験を行ってきた。また，近年，患者にやさしい内視鏡として開発された極細径内視鏡を経鼻的に挿入する経鼻内視鏡が実地医家に普及してきた。その診断能について前向き試験とともに食道の運動能・知覚診断への応用に関する臨床試験を行った。

1) 狭帯域フィルター内視鏡 (Narrow Band Imaging: NBI) システムを併用した拡大内視鏡観察 (NBI 拡大内視鏡)

90 倍の拡大観察に特殊な光源システムを併用したもので，粘膜表層の微細模様や毛細血管を観察できる。咽頭・食道表在癌の検出・深達度診断，早期胃癌の組織型，粘膜面における表在癌範囲の診断，

Barrett 食道・表在性 Barrett 腺癌などに関して検討し，成果はすでに国内外の学会，論文により報告してきた。さらに，NBI 拡大内視鏡による癌診断 criteria の作成およびその範囲診断能について前向き試験を行い，その結果も論文にして報告した。また，早期食道癌発見に不可欠とされてきたヨード色素内視鏡検査と NBI 拡大内視鏡検査との高異型度上皮内腫瘍・食道表在癌に対する検出率・診断能のランダム化前向き試験も行った。最近，次世代内視鏡システムおよび次世代 (新規) NBI 拡大内視鏡スコープが開発された。従来型のスコープに比し，手技が簡便で検査時間の短縮も見込めることから，NBI 拡大内視鏡が一般に広く普及し，より多くの消化管がん患者が早期発見されることが期待されている。当科において従来型との比較試験が開始される予定である。

2) 自家蛍光内視鏡システム (Autofluorescence Imaging: AFI)

励起光の照射により消化管粘膜から発生する自家蛍光を内視鏡画像化する AFI を用いて，表在性消化管腫瘍の拾い上げ診断の意義を検討している。偽陽性が多いという欠点があり，未だ発展途上の modality である。しかし，通常光観察・AFI・NBI の 3modality の組み合わせによる Tri-modal endoscopy として臨床的意義があると予測し，AFI については前向き試験を行った。その結果，NBI との併用により，偽陽性率が低下し全体の診断精度が改善することが判明したため，国内外の学会・論文として発表した。

3) 極細径内視鏡 (経鼻内視鏡)

通常内視鏡の約半分の内視鏡径である極細径内視鏡は患者負担が少ない長所の反面，画質が劣るという短所を有する。表在性胃腫瘍診断能に対する極細径内視鏡とハイビジョン内視鏡の前向き比較試験を行い，極細径内視鏡は診断能が劣ることを明らかにした。従って，基幹病院としての当院においては，通常観察では当内視鏡を導入せず，従来どおり適正な鎮静剤使用による conscious sedation 下で精度の高いスコープを用いて実施している。一方で，鎮静剤を用いず検査中に会話も可能という極細径内視鏡のメリットを生かし，消化管機能内視鏡という新しい分野に応用を検討するため，極細径内視鏡を用いた食道運動能・食道知覚診断法に関する臨床試験を行った。

4) 最近，生体内での生きた細胞のみならず，核の観察までもが可能な超拡大内視鏡システム Endocytoscopy System (ECS) が開発・臨床応用された。

将来的には超拡大画像を用いて、生検組織を採取することなく、その場で内視鏡医または病理医が直接的に組織学的な診断が行える可能性があり、より低侵襲の診断ツールとして期待されている。食道表在癌切除標本を用いた多施設検討を終了し、その結果は英論文として報告された。現在、生体内での食道表在癌の ECS 像を用いて、内視鏡医の診断精度や内視鏡医・病理医間の診断一致率を主要評価項目とした臨床試験が現在、進行中である。の食道表在癌に対する臨床的有用性を検討することを目的とした多施設検討に参加している。

5) 超音波内視鏡 (Endoscopic ultrasonography: EUS)

下穿刺、吸引法：食道、胃の粘膜下腫瘍、縦隔や腹部の腫大リンパ節など、通常内視鏡では直視下に観察が不可能な病変が対象である。EUS で病変を確認しながら針を穿刺し細胞を直接採取 (超音波内視鏡下穿刺、吸引法：EUS-FNA)、病変の組織診断を行い、安全性ならびに有用性を評価している。

2. 胃食道悪性腫瘍の内視鏡治療に関する研究

近年、内視鏡診断技術や治療用処置具の向上により、内視鏡治療可能な早期胃癌、食道癌の対象症例が増加している。内視鏡治療の発展に寄与すべく以下の研究を行なっている。

1) 内視鏡的治療の適応拡大と粘膜下層剥離術 (ESD)

早期胃癌について、内視鏡治療の絶対適応の他に、潰瘍非合併の低分化型腺癌、20mm 以上の粘膜内の高分化型腺癌および粘膜下層微小浸潤例の適応拡大について、病理学的背景をもとに検討を行なっている。適応拡大病変を確実に治療切除するためには粘膜下層剥離術 (ESD) が不可欠である。切除処置具・局注剤を工夫することで、より確実に安全な ESD が可能となってきた。また ESD の合併症の現状とその予防法を明らかにする目的で、胃内 pH monitoring を行い、酸分泌抑制剤の効果の評価のため前向き臨床試験を行い、その成績を国内外で報告してきた。ESD に併発する可能性がある菌血症の実態を明らかにするため、高感度 endotoxin 測定系も併用した臨床検討も行い英論文として報告した。

食道癌では、リンパ節転移の解析から、上皮内癌 (m1)、粘膜固有層癌 (m2) までが EMR/ESD の適応であるが、粘膜筋板癌 (m3) および sm1 に対する適応について検討している。

2) 新しい機器を用いた治療

2カ所で内視鏡を屈曲できる機能を有する multi-bending scope (M-scope) や挙上および左右可動

鉗子が M-scope に追加装着された特殊なスコープ (R-scope) を用いて、その意義について各内外で学会・論文として報告してきた。更に、消化管粘膜全層切除術や NOTES (Natural Orifice Transluminal Endoscopic Surgery) などの先進的内視鏡治療を目指し、臨床研究を推進している。

3) Mesna を用いた chemically assisted ESD

ESD 手技での、菲薄な消化管粘膜下層を高周波ナイフにより切開し病変粘膜を筋層から剥離する行程は手技的難易度が高く、穿孔や出血などの偶発症のリスクを伴う。我々は mesna という物質が結合組織内のタンパク立体構構を変性させ、粘膜下層切開を容易にする事を発見し報告した。この事実を利用し、胃腫瘍 30 例を対象とした phage1 の臨床研究を行った。特記すべき副作用もなく、従来法に比して ESD の簡便化、迅速化につながる可能性を見いだした。現在は、従来法との比較検討のための RCT と、食道・大腸領域への応用を倫理委員会の了解の下で開始している。

4. 中・下咽頭悪性疾患に対する研究

ヨード色素内視鏡により、食道癌の約半数は早期に発見可能となり、その予後は著しく改善した。食道癌の治療成績の向上に伴い、高頻度に同時・異時性に重複する中・下咽頭癌が食道癌患者の予後や生活の質 (Quality of life: QOL) の低下に大きく関わってくるようになった。中・下咽頭癌においても早期診断・早期治療が非常に重要であるが、食道癌とは違い、ヨード染色の実施が大きく制約されるため、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って、ヨードを用いることなく、早期の中・下咽頭癌の拾い上げが可能になった。当科では中・下咽頭表在癌に対する NBI 併用拡大内視鏡の有用性について、特徴的 NBI 拡大内視鏡像に関する single center study と癌検出に関する多施設共同による Randomized controlled study の 2 つの臨床試験を行った。それらの成果は国内外の学会で発表され、英論文として報告した。

II. 上部消化管機能に関する研究

胃食道逆流症 (非びらん性胃食道逆流症 = NERD も含む) や機能性胃腸症 (Functional dyspepsia: FD) では、消化管運動能、消化管神経過敏性などの消化管機能の障害がその病態の基本とされる。従って、これらの病態については従来の内視鏡画像診断だけでなく、消化管機能に対する臨床研究が不可欠である。

当科では、極細径内視鏡（経鼻内視鏡）を利用し食道機能の評価システムを構築する研究を行っている。生理的条件下で内視鏡観察を行うと同時に、食道過敏性試験・食道運動能評価を行うための基礎的な研究を開始し、臨床応用されることを目指している。

Ⅲ. 胃食道静脈瘤の診断と治療

主としてカラードプラー超音波内視鏡（CD-EUS）を用いて門脈血行動態を分析している。食道静脈瘤では、内視鏡治療後の再発に関与する因子が明らかになり、早期再発例の予測が可能である。また、胃静脈瘤において胃腎短絡路の存在を高い精度で診断でき、IVR 適応症例の決定とその効果を予測する上で有用である。

Ⅳ. 小腸・大腸（下部消化管）内視鏡に関する研究

1. 内視鏡診断学に関する研究

原因不明の消化管出血に対して、精査目的で小腸カプセル内視鏡（CE）検査を現在までに約180件以上施行し、今まで明らかにされてなかった小腸疾患の病態が徐々に解明されつつある（後述）。一方、バルーン式小腸内視鏡（BE）の検査件数も年150件近く施行し、小腸疾患に対して診断だけでなく、治療件数も昨年と比較して増加傾向にある。またこのCEの大腸用を利用（欧州ではすでに汎用）して、大腸疾患における有用性の検討として、当科を含め計6施設で腸管内の前処置の検討を行っている最中である。将来的には通常内視鏡による病変発見率との比較検討を行う予定である。また現在は腸管蠕動に任せた腸管内の観察および記録を行っているが、マグネットを利用した体外からの自走式内視鏡の開発を目指している。また、スクリーニング大腸内視鏡検査では、NBI併用拡大内視鏡観察およびAFI（自家蛍光内視鏡）などの画像強調観察を併せて行うことにより、より診断精度の高い内視鏡検査に取り組んでいる。特にNBI併用拡大内視鏡観察における有用性について国内外の学会・研究会で多数報告し、各施設に啓蒙活動を行っている。

2. カプセル内視鏡（capsule endoscope: CE）

CEは2007年4月に保険診療が認可された。上部・下部消化管内視鏡検査で原因不明の消化管出血（Obscure Gastrointestinal Bleeding; OGIB）を対象に、積極的にカプセル内視鏡検査を施行している。2004年4月までの症例を含めた検討では、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向上させることが明らか

となり、この結果を学会や雑誌に報告した。今後、CEがOGIBの診断の中心となることは明らかであり、さらに診断率の向上に関する検討を行っていく予定である。

また欧米で汎用されつつある大腸用カプセル内視鏡検査においても全国6施設でその有用性につき、厚労省の班会議を通じて検討中である。特にカプセル内視鏡での病変の発見率に寄与するための本邦独自の前処置法の改善、およびカプセル内視鏡の排泄率向上に向けて検討している。

3. 手技・治療に関する研究

上部消化管腫瘍（早期食道癌・胃癌）ではすでに内視鏡的粘膜下層切開剥離術（ESD）が保険収載され、全国的に汎用されつつある手技である。本手技は従来であれば外科切除の適応になったような腫瘍径が大きい病変でも粘膜表層に限局していれば内視鏡切除で終了し、根治が望める方法である。しかしながら大腸粘膜は上部消化管粘膜と異なり腸管壁が薄く、術後出血・穿孔といった偶発症の危険性が高く、現在まで保険収載には至っていないのが現状である。当科では現在、日本消化器内視鏡学会が中心となって進めている「保険収載」に向けて、「高度先進医療」の認可を受け30mm以上を呈するような粗大病変を中心に、その有用性と改善点につき検討中である。

4. 内視鏡診断学における基礎的研究

従来まで過形成性ポリープは非腫瘍性病変と規定され、内視鏡治療の対象にならなかった。しかしながら、病理組織学的に腫瘍径が大きな過形成性ポリープでは腫瘍性変化が伴うことが病理学的検討で報告された。以上から、一見、非腫瘍性病変と診断されるような過形成性ポリープにおいて、画像強調観察を用いて、腫瘍性変化と認識されるような所見の拾い上げと、その裏付けとして免疫組織学染色を用いてその組織学的悪性度も含めて検討中である。

5. 小腸内視鏡による診断・治療

小腸内視鏡やカプセル内視鏡の発達により、病態の解明が困難であった小腸疾患に関して多くの知見が得られてきつつある。当院では280件の実績がある（平成23年7月現在）。小腸病変の診断だけで無く、治療に関しても幾つかの進歩があった。例えば、炎症性腸疾患のうち、クローン病は慢性の炎症を繰り返す疾患であるが、特に小腸病変では繰り返す潰瘍性病変のために、著明な狭窄を来す症例が存在する。従来は外科的治療による対応のみであったが、小腸内視鏡を用いることで狭窄病変の確認、並びに内視鏡的拡張術を行うことで、手術を回避できる様

になった。当院でも積極的に行い、その成果を学会で報告してきた。また生物学製剤をはじめとする各種治療により寛解を得られる症例が多くなってきたが、小腸内視鏡による完全寛解、すなわち mucosal healing (deep remission) についての確認が可能となり、その後の治療指針に関与する情報を提供している。

V. 胆膵内視鏡に関する研究

1. 診断に関する研究

DPC 導入に伴い、胆膵悪性腫瘍の診断にはより合理的な診断体系が求められつつある。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て、EUS, 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 の診断能の向上を目指している。

ERCP は確立された診断・治療手技であるが、ERCP 後膵炎などの偶発症や、手技困難例の存在など、解決すべき点も少なくない。これらの問題を解決すべく、新しい造影カニューレの開発を行っている。

十二指腸乳頭部腫瘍の診断では NBI システムを併用した拡大観察による表面微細構造の特徴像から良悪性を鑑別し、EUS による深達度診断を行っている。この診断結果に基づき内視鏡的乳頭切除術の適応を決定し、良好な成績を得ている。

2. 治療に関する研究

従来、慢性膵炎の疼痛コントロールのために超音波内視鏡下腹腔神経叢ブロック (EUS-CPB) が行われてきたが、その効果の持続期間が短いという問題点があった。この問題点を解決するために少量のエタノールを用いて EUS-CPN を行い、その有用性を検討している。

さらに、ブタ膵を用いて Interventional EUS の手技を応用した新しい膵癌治療や胆嚢腫瘍の診断法の開発を行っている。

VI. 緩和医療に関する研究

近年、社会的に緩和医療への関心が高まり、緩和医療に貢献する手技も多く開発されている。特に消化管における緩和的治療は内視鏡を使用したものが主役となっている。当科では、従来から経口摂取不能の患者に対して PEG (Percutaneous Endoscopic Gastrostomy) を施行してきた。また新しい感染防止造設キットの開発にも取り組んでおり、創部合併症の軽減などの成果を上げた。また、術前に CT や

内視鏡検査を行うことで出血や穿孔の合併症の risk 軽減を図っている。

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。

「点検・評価」

診療面では、西新橋本院、柏病院、第三病院、青戸病院の 4 病院の内視鏡部のほかに晴海トリトニック、健康医学センターにおける内視鏡検査を統括しており、診療内容のより充実と効率化を図っている。本院では診療内容の多様性と検査数の増大のため、診療内容の改善と安全管理の観点から部位別に責任者をおくことで、通常業務が円滑となり、かつ臨床診療で発生する諸問題に対して迅速な対応が出来るように対応を行っている。

教育面では、慈恵医大内視鏡科方式として定着してきた内視鏡教育システムを継続している。これは各々の内視鏡領域における研修取得目標を立て、ステップごとの研修内容と各段階での指導医による評価を行うシステムである。以前よりコンピュータによって virtual endoscopy を可能とした computer based simulator を行ってきたが、残念ながら昨年故障し修理費が高額であることから、現在は上部・下部用モデルを使用しているが、早急は対応が必要である。内視鏡技能についての評価については、当部で日本消化器内視鏡学会認定指導医数名による認定試験を行い (内視鏡技能認定試験)、研修医・レジデントの技量を客観的に評価し、内視鏡教育および医療安全に生かしている。現在上部消化管内視鏡認定試験が運用されてきたが、2008 年より大腸内視鏡認定試験も導入された。

臨床研究面では、消化器内視鏡領域で最も大きな日本消化器内視鏡学会における演題とくにシンポジウムなど主題への採択数は名実ともにわが国のトップに位置しており、また米国の Digestive Disease Week (DDW) や欧州の United European Gastroenterology Week (UEGW) への採択演題数もわが国のトップレベルに達した。研究の成果を問うためには、学会で発表し、かつ論文発表を行う必要がある。英文の原著論文が増えつつあるが、われわれが

学会発表している独創的な研究成果を impact factor のより高い英文誌に投稿することが今後の課題である。

附属4病院および関連の晴海トリートメントクリニックでの内視鏡検査件数は、年間35,000~40,000件に及び、その検査・治療内容も多岐にわたり国内外でも有数となった。国内外からの見学者や共同研究者との meeting や共同研究も多い。また学内的にも検査・治療内容によっては、消化器・肝臓内科や外科と幾つかの共同研究も行われている。これらの情報を臨床面で活用し、臨床研究面で応用していくためにはデータベース化の構築が必要である。本院ではすでに Server 化 (Olympus Medical Systems; Solemio) されているものの、学内オーダリングとのデータ相互交換は可能であるものの、内視鏡診断に不可欠な病理部とのデータ交換ができない状態が続いており、早急な対応が必要である。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Yoshimura N, Goda K, Tajiri H, Ikegami M, Nakayoshi T, Kaise M. Endoscopic features of nonampullary duodenal tumors with narrow-band imaging. *Hepatogastroenterology* 2010; 57(99-100): 462-7.
- 2) Imazu H, Uchiyama Y, Matsunaga K, Ikeda K, Kakutani H, Sasaki Y, Sumiyama K, Ang TL, Omar S, Tajiri H. Contrast-enhanced harmonic EUS with novel ultrasonographic contrast (Sonazoid) in the preoperative T-staging for pancreaticobiliary malignancies. *Scand J Gastroenterol* 2010; 45(6): 732-8.
- 3) Rey JF, Ogata H, Hosoe N, Ohtsuka K, Ogata N, Ikeda K, Aihara H, Pangtay I, Hibi T, Kudo S, Tajiri H. Feasibility of stomach exploration with a guided capsule endoscope. *Endoscopy* 2010; 42(7): 541-5.
- 4) Kato M, Kaise M, Yonezawa J, Toyozumi H, Yoshimura N, Yoshida Y, Kawamura M, Tajiri H. Magnifying endoscopy with narrow-band imaging achieves superior accuracy in the differential diagnosis of superficial gastric lesions identified with white-light endoscopy: a prospective study. *Gastrointest Endosc* 2010; 72(3): 523-9.
- 5) Sumiyama K, Tajiri H, Gostout CJ, Kawamura M, Imazu H, Ohya TR, Ikeda K, Goda K, Saito S, Kato T. Chemically assisted submucosal injection facilitates endoscopic submucosal dissection of gastric neoplasms. *Endoscopy* 2010; 42(8): 627-32.
- 6) Kaneyama H, Kaise M, Arakawa H, Arai Y, Kanazawa K, Tajiri H. Gastroesophageal flap valve status distinguishes clinical phenotypes of large hiatal hernia. *World J Gastroenterol* 2010; 16(47): 6010-5.
- 7) Kaise M, Kato M, Tajiri H. High-definition endoscopy and magnifying endoscopy combined with narrow band imaging in gastric cancer. *Gastroenterol Clin North Am* 2011; 39(4): 711-84.
- 8) Tamai N, Matsuda K, Sumiyama K, Isshi K, Nari-miya N, Tajiri H. Prophylactic Hemostasis for Postpolypectomy Mucosal Defect using Endoclip under Infrared Imaging Endoscopy. *Surg Technol Int* 2010; 19: 91-6.
- 9) Ikeda K, Sumiyama K, Tajiri H, Yasuda K, Kitano S. Evaluation of a new multitasking platform for endoscopic full-thickness resection. *Gastrointest Endosc* 2011; 73(1): 117-22.
- 10) Silva FB, Dinis-Ribeiro M, Vieth M, Rabenstein T, Goda K, Kiesslich R, Haringsma J, Edebo A, Toth E, Soares J, Areia M, Lundell L, Marschall HU. Endoscopic assessment and grading of Barrett's esophagus using magnification endoscopy and narrow-band imaging: accuracy and interobserver agreement of different classification systems (with videos). *Gastrointest Endosc* 2011; 73(1): 7-14.
- 11) Sumiyama K, Utsunomiya K, Ohya T, Aihara H, Ikeda K, Imazu H, Tamai N, Nagano H, Ishinoda Y, Tajiri H. A pilot study on ultrasound-assisted liposuction of the greater omentum in porcine models. *Minim Invasive Ther Allied Technol* 2011 Mar 14. [Epub ahead of print]
- 12) 荒川廣志, 豊泉博史, 貝瀬 満, 米澤 仁, 吉田幸永, 加藤正之, 吉村 昇, 郷田憲一, 田尻久雄. 経鼻内視鏡の内視鏡診断 表在性胃腫瘍に対する極細径内視鏡の診断能の検討 ハイビジョン内視鏡を対照とした前向き比較試験. *新薬と臨* 2010; 59(8): 1318-9.
- 13) 田尻久雄. NOTES 及び消化管全層切除の開発研究. *上原生命科団研報* 2010; 24: 1-4.
- 14) 加藤正之, 貝瀬 満, 郷田憲一, 豊泉博史, 池田圭一, 吉村 昇, 炭山和毅, 米澤 仁, 加藤智弘, 田尻久雄. 難治性良性食道狭窄に対する self expandable plastic stent の使用経験. *Gastroenterol Endosc* 2010; 52(12): 3323-7.
- 15) 郷田憲一, 吉村 昇, 田尻久雄, 清野洋一, 加藤孝邦, 池上雅博. 表在癌の取り扱い中・下咽頭表在性病変の通常・NBI 拡大内視鏡像 NBI 拡大観察の臨床的有用性. *頭頸部癌* 2010; 36(4): 388-94.
- 16) 荒川廣志, 貝瀬 満, 田尻久雄, 加藤正之, 相原弘之, 炭山和毅, 山崎琢士, 豊泉博史, 郷田憲一, 齋藤彰一, 今津博雄, 加藤智弘. 当院における低危険手技内視鏡検査の抗血栓療法管理の現状について. *Gas-*

troenterol Endosc 2011 ; 53(2) : 302-9.

II. 総 説

- 1) 郷田憲一, 田尻久雄. NBI 拡大内視鏡を用いた表在性中・下咽頭腫瘍 (dysplasia・扁平上皮癌) の診断. 医事新報 2010 ; 4486 : 65-8.
- 2) 角谷 宏. 胆道診療と医療裁判. 胆道 2010 ; 24(2) : 165-71.
- 3) 松田浩二. 上部消化管内視鏡検査時のプロポフォル静注. 医事新報 2010 ; 4508 : 78-9.
- 4) 炭山和毅, 田尻久雄. NOTES の現状と今後の展望. 消化器医 2010 ; 8 : 105-10.
- 5) 今津博雄, 池田圭一, 角谷 宏, 炭山和毅, 川村統勇, 加藤智弘, 田尻久雄. 【胆道疾患の診断・治療の進歩】超音波内視鏡下胆道ドレナージ. 臨消内科 2010 ; 25(12) : 1617-22.
- 6) 加藤智弘, 田尻久雄. 【消化器内視鏡診療の進歩パラダイムシフトへの胎動を覗きみる】新内視鏡画像分類と内視鏡診断の今後の展望. 内科 2010 ; 106(4) : 583-7.
- 7) 池田圭一, 炭山和毅, 田尻久雄. 【これが NOTES だ】NOTES 関連手技 内視鏡的全層切除術 (EFTR). 消内視鏡 2010 ; 22(10) : 1661-7.
- 8) 田尻久雄, 北野正剛, 炭山和毅, 池田圭一, 安田一弘. NOTES が拓く内視鏡治療の将来. Gastroenterol Endosc 2010 ; 52(12) : 3259-66.
- 9) 相原弘之, 斎藤彰一, 二上敏樹, 田尻久雄, 池上雅博. 【大腸 SM 癌の取り扱い】当科における大腸 SM 癌の内視鏡診断・治療方針. 臨消内科 2011 ; 52(2) : 168-73.
- 10) 今津博雄, 田尻久雄. ERCP のカニューレシヨンのコツ. Gastroenterol Endosc 2011 ; 53(2) : 319-27.

III. 学会発表

- 1) Matsuda K, Oda Y, Tanaka K, Kida M; Solemio FFP Group. The proper interval to detect the gastric cancer may be different depending on the atrophic change on endoscopic finding in the actual practice. Analysis of 21811 cases in the three high-volume endoscopic centers (Preliminary report). Digestive Disease Week 2010. New Orleans, May.
- 2) 小田木勲, 加藤智弘, 田尻久雄. 当科における共焦点内視鏡の経験. 第 79 回日本消化器内視鏡学会総会. 東京, 5 月.
- 3) 荒川廣志, 加藤智弘, 田尻久雄. 消化器内視鏡業務に関連するヒューマンエラー予防と fail safe 管理 - 患者情報管理と誤薬予防の観点から -. 第 79 回日本消化器内視鏡学会総会. 東京, 5 月.
- 4) 金山はるか, 池田圭一, 貝瀬 満, 仲吉 隆, 福田 実, 宮川佳也, 藤岡秀一, 岡本友好, 松永和大, 今津博雄, 角谷 宏, 田尻久雄. 留置直後に内筒抜去が困難であった胆管金属ステント治療症例の検討. 第 79 回日本消化器内視鏡学会総会. 東京, 5 月.
- 5) 炭山和毅. Bridging technologies between endoluminal intervention and NOTES. 第 79 回日本消化器内視鏡学会総会. 東京, 5 月.
- 6) 斎藤彰一, 田尻久雄, 池上雅博. 大腸腫瘍性病変の異型度・深達度診断における NBI 拡大観察分類の有用性. 第 79 回日本消化器内視鏡学会総会. 東京, 5 月.
- 7) 吉村 昇, 郷田憲一, 田尻久雄. 食道超微小腫瘍性病変の内視鏡診断 - 通常・ヨード色素・NBI (拡大) 内視鏡像の臨床病理学的解析 -. 第 79 回日本消化器内視鏡学会総会. 東京, 5 月.
- 8) 川原洋輔, 今津博雄, 角谷 宏, 池田圭一, 倉持 章, 内山勇二郎, 月永真太郎, 松永和大, 金澤慶典, 小山誠太, 田尻久雄. 当科における内視鏡的乳頭切除術の現状. 第 79 回日本消化器内視鏡学会総会. 東京, 5 月.
- 9) 小山誠太, 川原洋輔, 金澤慶典, 月永真太郎, 松永和大, 安達 世, 炭山和毅, 内山勇二郎, 倉持 章, 池田圭一, 今津博雄, 角谷 宏, 田尻久雄. EVL 週 2 回法の短期成績. 第 79 回日本消化器内視鏡学会総会. 東京, 5 月.
- 10) Matsunaga K, Imazu H, Tajiri H. The clinical impact of contrast enhanced harmonic EUS for assessment of pancreaticobiliary malignancies. The 9th Japan-Korea Joint Symposium on Gastrointestinal Endoscopy. Tokyo, May.
- 11) 土橋 昭, 郷田憲一, 吉村 昇, 加藤正之, 炭山和毅, 豊泉博史, 加藤智弘, 貝瀬 満, 田尻久雄, 池上雅博. 食道高異型上皮内腫瘍および表在癌に対する内視鏡診断に関する前向きランダム化比較試験 (中間報告) - NBI vs. ヨード染色 -. 第 80 回日本消化器内視鏡学会総会 (JDDW2010). 横浜, 10 月.
- 12) 廣浜浩司, 相原弘之, 斎藤彰一, 鈴木武志, 加藤智弘, 田尻久雄. 小腸出血の診断におけるカプセル内視鏡検査の有用性. 第 80 回日本消化器内視鏡学会総会 (JDDW2010). 横浜, 10 月.
- 13) 今津博雄, 角谷 宏, 田尻久雄. ERCP 後膵炎予防と選択的胆管総管を目指した新しい造影カニューレの開発. 第 80 回日本消化器内視鏡学会総会 (JDDW2010). 横浜, 10 月.
- 14) 松永和大, 今津博雄, 金澤慶典, 角谷 宏, 千葉允文, 田尻久雄. 造影ハーモニック EUS を用いた自己免疫性膵炎 (AIP) と膵癌の鑑別: Time intensity curve (TIC) を用いた鑑別の試み. 第 80 回日本消化器内視鏡学会総会 (JDDW2010). 横浜, 10 月.
- 15) 荒川廣志, 貝瀬 満, 加藤正之, 相原弘之, 炭山和毅, 山崎琢士, 豊泉博史, 郷田憲一, 斎藤彰一, 今津

博雄, 加藤智弘, 田尻久雄. 当院における低危険手技内視鏡検査時の抗血栓療法管理の現状について. 第80回日本消化器内視鏡学会総会 (JDDW2010). 横浜, 10月.

- 16) Aihara H, Ikeda K, Tajiri H. Capsule endoscopy based on the mucosal vascularity diagnosis by using the newly developed "Contrast Capsule". UEGW 2010 (18th United European Gastroenterology Week). Barcelona, Oct.
- 17) Matthes K, Jung Y, Kato M, Gromski MA, Chuttani R. Efficacy of full-thickness gastrointestinal perforation closure with a novel over-the-scope clip (OTSC) application device. SAGES (Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons) 2011. San Antonio, Mar.

IV. 著 書

- 1) Sumiyama K, Tajiri H. Part 6: Diseases of the Stomach 48. Gastric Adenocarcinoma. Talley NJ, DeVault KR, Fleischer DE eds. Practical Gastroenterology and Hepatology: Esophagus and Stomach. West Sussex: Wiley-Blackwell, 2010. p.374-83.
- 2) 斎藤彰一, 池上雅博, 田尻久雄. 4. 大腸 Case 81. SSP/SSA NBI, AFI. 丹羽寛文監修, 田尻久雄, 田中信治, 加藤元嗣, 斎藤豊編. 画像強調観察による内視鏡診断 Image-Enhanced Endoscopy アトラス. 東京: 日本メディカルセンター, 2010. p.218-9.
- 3) 相原弘之, 斎藤彰一, 田尻久雄. 第三部: 疾患と鑑別診断 炎症性腸疾患診断の Strategy 6. 血管拡張症. 斎藤裕輔, 田中信治, 渡邊聡明編. 大腸疾患診療の Strategy. 東京: 日本メディカルセンター, 2010. 81-4.
- 4) 郷田憲一, 有馬美和子. コラム: 咽頭の微小病変の診断と取り扱い. 田尻久雄監修, 五十嵐良典, 河合 隆, 北川雄光, 田中信治編. コンセンサス消化器内視鏡 2010-2011. 東京: 日本メディカルセンター, 2010. p.132-6.
- 5) 加藤智弘. V. 十二指腸・小腸 知っておきたい基礎知識 4) 内視鏡治療の適応 (小腸). 田尻久雄, 斎藤豊編. 目指せ! 内視鏡診断エキスパート: 早期消化管癌の診断 Q&A. 東京: 南江堂, 2011. p.174.

感 染 制 御 科

教 授: 小野寺昭一
(2010年6月まで)
教 授: 堀 誠治
(2010年7月から)
講 師: 吉田 正樹
講 師: 竹田 宏
講 師: 中澤 靖

教育・研究概要

I. 静脈留置カテーテル感染の検討

慈恵医大附属病院において静脈留置カテーテル感染について検討した。菌血症 384 症例中, 64 症例 (16%) がカテーテルによる血流感染として推定され, 50 症例が中心静脈留置カテーテル, 14 症例は末梢静脈留置カテーテルによるものであった。中心静脈カテーテルを原因とする症例では 62% (31/50) が MRSA や MRCNS などのブドウ球菌であったが, 末梢留置カテーテルを原因とした症例の内 57% (8/14) がグラム陰性菌による菌血症であり, 特に *Enterobacter* 属や *Serratia* 属が多かった。院内での菌血症においてカテーテルを原因と推定された症例が比較的大きな割合を占め, その対策は急務であると考えられた。

II. 緑膿菌による菌血症の予後不良因子の検討

緑膿菌による菌血症は依然として死亡率も高く, 注目すべき感染症である。緑膿菌による菌血症の予後不良因子となる患者背景や投与された抗菌薬などについて検討した。対象は 108 症例で, 年齢や基礎疾患, 投与された抗菌薬と転帰との関連について検討した。死亡率は 15.7% (17/108) で, 生存群 91 症例と死亡群 17 症例の患者背景を比較検討したところ, 年齢や基礎疾患に有意な差は認められなかったが, 好中球減少および血小板減少が死亡群で有意に高いことが示された。57.4% が発症 12 時間以内, 65.7% が 24 時間以内, 75.0% が 48 時間以内に血液から分離された緑膿菌に有効と考えられる抗菌薬を投与されたが, 有効な抗菌薬が投与された時間と死亡率に有意な差は認められなかった。複数菌による菌血症を除いた検討でも予後と有効抗菌薬との関連は認められず, 血小板減少などの患者背景が予後不良因子として考えられた。

III. 急性 HIV 感染症症例の臨床的検討

急性 HIV 感染症は HIV 感染症の発見, 特に早期

発見の契機として重要である。当院で経験した急性 HIV 感染症例の臨床的検討を行った。対象は 10 例。年齢は 22~44 歳で全員が男性であった。診断時の CD4 陽性リンパ球数 100~635/ μ L (中央値 250), HIV-RNA 量 19 万~960 万コピー/mL (中央値 110 万) であった。臨床症状としては発熱および咽頭痛は全例に見られ、次いでリンパ節腫大、皮疹の頻度が高かった。急性期に AIDS を発症した症例は 2 例で、1 例が食道カンジダ症、1 例がニューモシスティス肺炎であった。急性 HIV 感染症患者はウイルス量が非常に高値であり、感染の拡大に大きな影響があるとされる。しかし症状が非特異的であること、スクリーニング検査では偽陰性となることから、見逃されていることもある。急性 HIV 感染症のハイリスクと思われる患者には積極的に検査を行い、同時に PCR 検査も行い早期発見に努めていくことが重要である。

IV. 臨床分離ブドウ球菌のバイオフィーム形成について

ブドウ球菌によるバイオフィーム感染症は、血管内留置カテーテルや人工関節などの医療用デバイスに関連して生じることが多く、治療に難渋し、デバイスの温存は困難となる。臨床分離ブドウ球菌のバイオフィーム形成に関する詳細な検討は、バイオフィーム感染症の予防と治療法の確立に役立つと考えられる。慈恵医大附属病院の患者から分離されたブドウ球菌について、*in vitro* におけるバイオフィーム形成能、および構成成分の解析を行った。バイオフィーム形成株は MSSA の 29.2% (7/24 株)、MRSA の 29.2% (7/24 株)、表皮ブドウ球菌の 25.0% (7/28 株) に認められた。各菌種とも 7 株の形成株のうち 2 株は NaCl で、5 株がグルコースでバイオフィーム形成が誘導された。形成させたバイオフィームに多糖体分解酵素 (dispersin B) を作用させると表皮ブドウ球菌の 7 株中 4 株のバイオフィームが破壊されたが、黄色ブドウ球菌では 14 株中、1 株 (MRSA) のみだった。一方、タンパク質分解酵素 (proteinase K) では MSSA の 4 株、MRSA の 4 株でバイオフィームが破壊されたが、表皮ブドウ球菌では 2 株だった。これら 10 株の proteinase K に感受性のあるバイオフィームを形成する株のうち、7 株は DNA 分解酵素 (DNase I) でもバイオフィームの破壊が観察された。このように臨床分離ブドウ球菌の *in vitro* におけるバイオフィームの形成頻度には菌種間で明らかな差はなかった。また、バイオフィームの構成成分を解析し

た結果、表皮ブドウ球菌では多糖体性、黄色ブドウ球菌ではタンパク性が多く、タンパク性のバイオフィームの構成成分には細胞外 DNA も多く含まれることが示唆された。

V. 臨床分離緑膿菌のカルバペネム系薬に対する薬剤感受性の比較

カルバペネム系抗菌薬は、広範な抗菌スペクトルと強い抗菌活性があり、使用量の増加に伴い耐性化が問題となっている。緑膿菌臨床分離株を用いて、カルバペネム系薬 5 薬剤の最小発育阻止濃度 (MIC) を測定し、比較検討を行った。平成 21 年 1 月~12 月に慈恵医大附属病院で 398 症例から分離・同定された緑膿菌について同一検体、同一感受性の菌株を除いた 566 株を対象とした。MIC の測定は微量液体希釈法 (ドライプレート: 栄研化学) にて測定した。臨床分離緑膿菌に対してカルバペネム系抗菌薬 5 薬剤の MIC を測定した結果、DRPM, MEPM, BIPM, IPM, PAPM の順で抗菌力が強く、MIC₅₀ は 2~16 倍、MIC₉₀ は 2~4 倍の差が認められた。IPM 耐性緑膿菌 ($\geq 16\mu\text{g/ml}$) に対して、DRPM の MIC₅₀ は $4\mu\text{g/ml}$ であり、IPM 無効例に対しても効果が期待できる可能性を認めた。臨床分離緑膿菌の MIC 測定から、IPM, PAPM が無効な場合でも、DRPM, MEPM で効果が期待できる可能性が示唆された。

VI. 適正抗菌薬化学療法の実践によるポジティブエフェクト

抗菌薬適正使用とその成果について検討した。慈恵医大附属病院では感染対策室による種々の対策及び感染制御部による抗菌薬使用例への介入により、TDM 実施率・初回測定時の目標濃度域到達率の増加、抗菌薬適正使用例の増加、MRSA における Vancomycin (VCM) 耐性化の抑制、緑膿菌における MEPM 耐性化の抑制などの成果がえられた。その成果を認識し、適正抗菌薬化学療法を積極的、かつ継続的に実践、推進していくことが必要である。

VII. 慈恵医大附属病院 ICU における MRSA 肺炎に対する治療効果の検討

慈恵医大附属病院では、MRSA 感染症に対する第一選択薬として VCM, Teicoplanin (TEIC) を使用すること頻度が多く、基本的には VCM, TEIC 無効例に対して Linezolid (LZD) 使用を開始している。一方で、VCM より LZD の方が優れているという報告もあり、重症例に対する初回薬剤選択は

予後に大きく影響することも考えられ、慎重であるべきである。2008年9月より2010年1月までに当院ICUにおいてMRSA感染症に対して行った抗MRSA薬を投与した症例75例のうち、MRSA肺炎と診断された29症例に対し、治療効果等をretrospectiveに検討を行った。MRSA肺炎としては、VCM22例、TEIC3例、LZD4例であった。MRSAのVCMのMIC値は、 $2\mu\text{g/ml}$ 未満であり、VCMに関してはトラフ濃度として $10\sim 20\mu\text{g/ml}$ でコントロールした。LZD投与例においては、3例は、使用開始早期より改善効果を認め、内2例は、72時間後評価において、カテコラミン中止および炎症反応改善を認めた。MRSA肺炎の早期的確な診断は難しく、早期の治療効果の期待できるLZDの積極的な投与も有用である示唆された。

「点検・評価」

感染症における研究テーマは、感染症に罹患した患者(宿主)、感染症の原因となった微生物(病原体)、感染症の治療(抗微生物薬)の3つに大別され、さらに病原体は細菌、真菌、ウイルス、原虫に分類される。そして、これらのテーマが臨床的あるいは基礎的な見地から検討される。

2010年度に当科で行われた研究の中で、カテーテル関連血流感染症や緑膿菌による菌血症、急性HIV感染症などの感染症について、罹患した宿主、あるいは原因となった病原体をretrospectiveに検討し、その特徴や今後の注意点などをまとめた研究は、宿主および病原体を臨床的な見地から検討した研究に分類することができる。これらの臨床的な見地からretrospectiveに検討された研究は、対象とする感染症における現状や問題点などを把握する上で非常に重要である。そして、これらの研究によって得られた結果を今後の診療に生かし、さらに前向きな検討に発展させることが期待される。カテーテル関連感染症を発症した症例に対するempiric therapyにEnterobacter属やSerratia属などのグラム陰性菌を想定して第3世代セフェム系薬を追加することや血小板減少を伴う患者に対するempiric therapyの検討、急性HIV感染症が疑われる症例への積極的なHIV RNA検査の推奨など、今回の研究業績から発展しうる検討事項は多い。

また、MRSA肺炎における抗MRSA薬の効果を比較した研究や、抗菌薬適正使用のための積極的な介入の有効性についてまとめた研究は、臨床現場で問題のなることの多いMRSA肺炎において、診断や治療への積極的な介入と前向きな研究が必要であ

ることを示していると思われる。また、近年、緑膿菌の薬剤耐性が大きな問題となっているが、当院で分離される緑膿菌のカルバペネム系薬に対する耐性率も決して低くなく、このようなデータは原因菌が判明する前のempiric therapyにどの薬剤を用いるかという重要な判断材料になりうる。

当科で2010年度に行われた基礎的研究は、臨床分離されたブドウ球菌のバイオフィーム形成能と構成成分について検討した研究である。これは、ブドウ球菌の菌種間でのバイオフィーム形成能を比較し、さらに多糖体分解酵素(dispersin B)、タンパク質分解酵素(proteinase K)、DNA分解酵素(DNase I)を用いてバイオフィームの構成成分を検討した研究であり、ブドウ球菌の菌種間でバイオフィーム形成能に大きな差はないものの、菌株によって構成成分が異なることを明らかにしており、非常に興味深い結果が得られている。この研究はブドウ球菌が形成するバイオフィームの特性をさらにin vitroで詳細に研究することや、これらの菌株が分離された患者の患者背景との関連など、基礎的にも臨床的にも発展しうるテーマである。

このように2010年度に当科で行われた研究は、今後さらに発展しうるテーマであり、これらのテーマを宿主、病原体、抗微生物薬、さらに前向きな臨床的研究あるいは基礎的な見地から検討することで、研究をより有意義なものに進展させることが期待される。

研究業績

I. 原著論文

- 1) 堀 誠治, 入交昭一郎(川崎市立川崎病院), 小井戸則彦(川崎リウマチ・内科クリニック), 砂川慶介(北里大学). Tosufloxacin 細粒10%の小児臨床試験における安全性の検討. 日化療会誌 2010; 58 (Suppl. 2): 78-88.
- 2) 吉川晃司, 岡田秀雄, 長谷川俊男, 櫻井 馨, 川口良人, 小野寺昭一. Urosepsis 症例の臨床的特徴と治療成績 市中感染例と病院感染例の比較. 慈恵医大誌 2010; 125(4): 121-7.
- 3) 佐藤文哉, 岩瀬正行, 田嶋亜紀子, 進士ひとみ, 水之江義充. 耐性菌, 難治性感染症とバイオフィーム臨床分離ブドウ球菌のバイオフィーム形成について. BACTERIAL ADHEREN & BIOFILM 2010; 23: 23-8.
- 4) 木津純子(慶應大学), 岩田 敏(国立病院機構東京医療センター), 草地信也¹⁾, 佐藤淳子(PMPA), 佐藤吉壮, 山藤 満(富士重工健保組合太田総合病院),

武田博明(山形済生病院), 館田一博¹⁾(¹東邦大学), 堀 誠治. PK-PD 理論に基づく抗菌薬用法・用量設定の普及に関する実態調査 社団法人日本化学療法学会評議員を対象として. 日化療会誌 2010; 58(4): 460-5.

- 5) 木津純子(慶應大学), 堀 誠治. 第二世代抗ヒスタミン薬の薬物相互作用に関する文献的検討. 医薬品相互作用研 2010; 34(1): 23-31.
- 6) 木津純子¹⁾, 前澤佳代子¹⁾, 寺島朝子¹⁾, 福田博行¹⁾(¹慶應大学), 秋田博伸(練馬区医師会), 堀 誠治. 抗ヒスタミン薬の処方に関する検討 実地医家へのアンケート調査から. アレルギー免疫 2010; 17(12): 2066-76.
- 7) 荒川創一(神戸大学), 河合 伸(東海大学), 堀 誠治, 渡辺晋一(帝京大学), 戸塚恭一(東京女子医科大学). 注射薬 pazufloxacin 1 回 1,000mg 1 日 2 回投与時の敗血症を対象とした臨床第 III 相試験. 日化療会誌 2010; 58(6): 650-63.
- 8) 河野 茂(長崎大学), 青木信樹(信楽園病院), 河合 伸(杏林大学), 二本芳人(昭和大学), 渡辺 彰(東北大学), 堀 誠治, 渡辺晋一, 戸塚恭一(東京女子医科大学). 注射薬 pazufloxacin 1 回 1,000mg 1 日 2 回投与時の細菌性肺炎を対象とした臨床第 III 相試験. 日化療会誌 2010; 58(6): 664-80.

II. 総 説

- 1) 堀 誠治. 【深部真菌感染症をめぐって】抗真菌薬 PK-PD. 臨と微生物 2011; 38(2): 105-9.
- 2) 堀 誠治, 木津純子(慶應大学). 抗ヒスタミン薬には何が望まれているのか? 医師と患者への実態調査から. 医薬ジャーナル 2010 46(12): 3004-12.
- 3) 竹田 宏. 【リハビリテーションとリスク管理】リハビリテーションと感染症対策. MED REHABIL 2010; 120: 28-41.
- 4) 中澤 靖. 【拡大を防ぐ! ムダのない院内感染対策】今シーズンも増えている ノロウイルス, インフルエンザ, アシネトバクターで注意したいこと. Expert Nurse 2011; 27(3): 41-4.
- 5) 堀野哲也. 緑膿菌菌血症における予後因子と interleukin-1 の役割. 日化療会誌 2010; 58(5): 547-54.
- 6) 加藤哲朗. 【HAART 治療の光と影】HIV と悪性腫瘍. 日エイズ会誌 2010; 12(3): 137-43.
- 7) 加藤哲朗. 【発熱患者を診たら! 外来における診療の基本から, その対応までわかりやすく解説】発熱に伴う症状 リンパ節腫脹を伴う発熱. 治療 2010; 92(8): 1954-7.
- 8) 河村信夫(東海大学), 松本哲朗(産業医科大学), 堀 誠治, 津下宏之(第一三共). レボフロキサシンはなぜ 500mg 1 回投与になったのか 中国での治験

の今後の可能性を含めて. 泌外 2010; 23(11): 1569-83.

- 9) 木津純子(慶應大学), 堀 誠治. 【新規抗ヒスタミン薬レボセチリジン 海外データを中心とした多角的評価】レボセチリジンの海外での臨床評価 安全性. 医薬ジャーナル 2010; 46(10): 2556-65.

III. 学会発表

- 1) 堀 誠治. (シンポジウム 23: 感染防止対策加算による抗菌薬届出制と適正使用) 1) 院内感染対策加算により抗菌薬使用をめぐる状況は変わったのか? 第 26 回日本環境感染学会総会. 横浜, 2 月.
- 2) 堀 誠治. (新薬シンポジウム 2: レボフロキサシン注射剤) SS2-3. 臨床成績(安全性). 第 59 回日本感染症学会東日本地方会学術集会・第 57 回日本化学療法学会東日本支部総会合同学会. 東京, 10 月.
- 3) 堀 誠治. (教育セミナー14) 安全性からみたニューキノロン薬の個別化. 第 58 回日本化学療法学会総会学術講演会. 長崎, 6 月.
- 4) 堀 誠治, 木津純子(慶應大学). 注射用抗菌薬皮内反応に関する実態調査(製薬企業を対象としたアンケート調査). 第 59 回日本感染症学会東日本地方会学術集会・第 57 回日本化学療法学会東日本支部総会合同学会. 東京, 10 月.
- 5) 堀 誠治, 内納和浩¹⁾, 山口広貴¹⁾, 松本卓之¹⁾, 吉田早苗¹⁾, 米持理恵¹⁾, 塩澤友男¹⁾, 鈴木正道¹⁾, 小宮雅弘¹⁾(¹第一三共). Levofloxacin 500mg 1 日 1 回投与の安全性(使用成績調査・中間解析結果). 第 58 回日本化学療法学会総会学術講演会. 長崎, 6 月.
- 6) 吉田正樹, 千葉明生, 河野真二, 加藤哲朗, 佐藤文哉, 中澤 靖, 吉川晃司, 小野寺昭一. 社会福祉施設における新型インフルエンザ対策とその効果. 第 84 回日本感染症学会総会・学術講演会. 京都, 4 月.
- 7) 吉川晃司. (合同シンポジウム 2: 多角的視点からみた医療関連感染対策-予防, 治療, 地域連携, 環境要因対策など総合的戦略の重要性-) GS2-2. 治療の観点から「適正抗菌化学療法の実践による医療関連感染へのポジティブエフェクト」. 第 59 回日本感染症学会東日本地方会学術集会・第 57 回日本化学療法学会東日本支部総会合同学会. 東京, 10 月.
- 8) 吉川晃司, 田村久美, 保科斉生, 河野真二, 加藤哲朗, 佐藤文哉, 中澤 靖, 竹田 宏, 吉田正樹, 堀 誠治, 小野寺昭一, 櫻井 磐¹⁾, 松本文夫¹⁾, 辻原佳人¹⁾(¹汐見台病院). 潜在性結核感染治療を行ったが生物学的製剤使用中に結核を発症した慢性関節リウマチの 2 例. 第 59 回日本感染症学会東日本地方会学術集会・第 57 回日本化学療法学会東日本支部総会合同学会. 東京, 10 月.
- 9) 中澤 靖. (シンポジウム 12: 医療従事者のワクチ

- ン接種) 医療従事者のワクチン接種の現状. 第26回日本環境感染学会総会. 横浜, 2月.
- 10) 佐藤文哉, 千葉明生, 河野真二, 加藤哲朗, 中澤 靖, 吉川晃司, 吉田正樹, 小野寺昭一. HIV感染者の性感染症に関する検討. 第84回日本感染症学会総会・学術講演会. 京都, 4月.
- 11) 加藤哲朗. (シンポジウム1: HIV感染と腫瘍) SY1-3. HIV感染と非AIDS指標悪性腫瘍. 第24回日本エイズ学会学術集会・総会. 東京, 10月.
- 12) 加藤哲朗, 田村久美, 保科斉生, 河野真二, 佐藤文哉, 中澤 靖, 吉川晃司, 吉田正樹, 堀 誠治. 当院における急性HIV感染症例の臨床的検討. 日本性感染症学会第23回学術大会. 福岡, 12月.
- 13) 河野真二, 保科斉生, 田村久美, 加藤哲朗, 佐藤文哉, 中澤 靖, 吉川晃司, 吉田正樹, 小野寺昭一. 当院ICUにおけるMRSA肺炎に対する治療効果の検討. 第58回日本化学療法学会総会学術講演会. 長崎, 6月.
- 14) 美島路恵, 奥津利晃, 田村 卓, 菅野みゆき, 中澤 靖, 堀 誠治. ロールプレイによる感染対策教育の効果. 第26回日本環境感染学会総会. 横浜, 2月.
- 15) 美島路恵, 河野真二, 中澤 靖, 堀 誠治, 小野寺昭一. 心臓外科におけるSSIサーベイランスの取り組み. 第59回日本感染症学会東日本地方会学術集会・第57回日本化学療法学会東日本支部総会合同学会. 東京, 10月.
- 16) 内納和浩¹⁾, 山口広貴¹⁾, 松本卓之¹⁾, 吉田早苗¹⁾, 米持理恵¹⁾, 塩澤友男¹⁾, 鈴木正道¹⁾, 小宮雅弘¹⁾ (1第一三共), 堀 誠治. 高齢者におけるlevofloxacin500mg 1日1回投与の安全性(使用成績調査・中間解析結果). 第58回日本化学療法学会総会学術講演会. 長崎, 6月.
- 17) 犬飼陽子¹⁾, 寺島朝子¹⁾, 前澤佳代子¹⁾, 木津純子¹⁾ (1慶應大学), 堀 誠治. Garenoxacinによる血圧・心拍数低下における一酸化窒素系関与の可能性. 第58回日本化学療法学会総会学術講演会. 長崎, 6月.
- 18) 前澤佳代子¹⁾, 寺島朝子¹⁾, 秋田博伸(練馬区医師会), 堀 誠治, 木津純子¹⁾(1慶應大学). 経口抗ヒスタミン薬の処方に関する実態調査. 第20回日本医療薬学会年会. 千葉, 10月.
- 19) 前澤佳代子¹⁾, 寺島朝子¹⁾, 堀 誠治, 木津純子¹⁾ (1慶應大学). 市販レボフロキサシン100mg錠の溶出性に関する比較検討. 第59回日本感染症学会東日本地方会学術集会・第57回日本化学療法学会東日本支部総会合同学会. 東京, 10月.
- 20) 木津純子¹⁾, 山川佳洋¹⁾(1慶應大学), 堀 誠治. 薬剤部を対象とした注射用抗菌薬皮内反応に関する実態調査. 第59回日本感染症学会東日本地方会学術集会・第57回日本化学療法学会東日本支部総会合同学会. 東京, 10月.

IV. 著 書

- 1) 堀 誠治. I. 基礎編 3. 安全性と薬物相互作用. 河野 茂(長崎大学)編. カルバペネムをどう使うか?: 適正使用のための基礎と臨床. 大阪: 医薬ジャーナル社, 2010. p.54-65.

V. その他

- 1) 堀 誠治. (ランチョンセミナー5) 抗ヒスタミン薬の現状と将来への期待. 第31回日本臨床薬理学会年会. 京都, 12月.
- 2) 竹田 宏. 結核診療の現状と第三病院の新結核病棟. 東京慈恵会医科大学北多摩支部同窓会. 東京, 3月.
- 3) 中澤 靖. 当院におけるMRSA検出率の動向と手指衛生剤使用量の変動について. 第127回成医会総会. 東京, 10月.
- 4) 佐藤文哉. 性感染症. みなと保健所性感染症講習会. 東京, 10月.
- 5) 加藤哲朗. HIV感染症の基礎と治療. 第24回中四国薬剤師研修会. 広島, 6月.

歯 科

教授：杉崎 正志 口腔外科学，顎関節疾患
准教授：伊介 昭弘 歯科学，口腔解剖学
准教授：林 勝彦 口腔外科学，口腔病理学
准教授：五百蔵一男 口腔外科学，口腔腫瘍学
(町田市民病院へ出向)
講師：鈴木 茂 歯科口腔外科
(大宮総合病院へ出向)

教育・研究概要

I. 顎関節症の臨床研究

顎関節症に関してそのスクリーニング法やQOL評価法について研究を継続している。また、顎関節症の診療ガイドライン作成を目標として、GRADEシステムを用いて顎関節症初期診療ガイドライン作成と顎関節症の消炎鎮痛薬診療ガイドライン作成を行っている。さらに、顎関節症患者における頭痛と睡眠障害の関連性や、顎関節症患者における頭痛の推移に関する研究を実施している。

1. 有痛顎関節症患者用日常生活障害度質問票(LDF-TMDQ)の信頼性

【目的】 有痛顎関節症患者に対して我々が作成した日常生活障害度質問票LDF-TMDQは10項目の質問と、開口制限、日常生活制限および睡眠制限の3つの構成概念からなっており、各種妥当性等について報告してきた。LDF-TMDQの信頼性を検討することが目的である。

【方法】 2006年から1年間、慈恵医大病院歯科外来を受診したすべての患者において初診時にLDF-TMDQ(1回目:First-LDF-TMDQ(F-LDF-TMDQ))の記載を依頼した。初診時に顎関節症と診断され、本研究に参加同意を得た有痛顎関節症患者に、F-LDF-TMDQと同じ質問票(2回目:Second LDF-TMDQ(S-LDF-TMDQ))に帰宅後当日中に記載することを依頼した。同意を得た103名のデータのうち、中止・脱落症例を除いた欠損値のない計77名(75%)のデータベースを解析した。統計学的検討には再テスト法による検者内級内相関とSpearmanの相関係数を、内的整合性の評価にはCronbach α を用いた。【結果】 開口制限、日常生活制限、睡眠制限のそれぞれの構成概念において、級内相関係数は0.71, 0.71, 0.83で、Spearmanの相関係数はそれぞれ0.69, 0.71, 0.79で有意($p < 0.001$)であり、Cronbach α は0.83, 0.83, 0.91であった。【結論】 LDF-TMDQの同一日内での信頼性が認められた。

2. 顎関節症スクリーニング質問表調査における偽陽性群および偽陰性群の原因背景

【目的】 一般歯科患者における顎関節症スクリーニング質問票調査1項目「開閉口時痛」(2値評価)での偽陽性群と偽陰性群の背景を明らかにする。【対象および方法】 初診歯科患者1,225名(男性54.4%名, 女性45.6%名)を対象とした。その中で、スクリーニングで陽性とされ、臨床診断で顎関節症と診断されなかった症例を偽陽性群とした。またスクリーニングで陰性とされ、臨床診断で顎関節症と診断された症例を偽陰性群とした。偽陽性群と真陰性群はその確定診断疾患構成割合を調査した。アンケート4項目(「開口障害」, 「開閉口時痛」, 「偏位開口」, 「硬固物咀嚼時痛」, 5値評価)の回答を用いて、偽陽性群と真陰性群, 偽陰性群と真陽性群の症状比較および偽陽性群内と偽陰性群内での症状比較を行った。【結果】 偽陽性群は炎症性疾患やう蝕症の割合が真陰性群と同様に高かった。また偽陰性群と真陽性群の比較において偽陰性群は「開閉口時痛」と「硬固物咀嚼時痛」で真陽性群よりも有意に低得点であった。【結論】 偽陽性群は、真陰性群と同様に炎症性疾患とう蝕症が多く認められた。また偽陰性群は、真陽性群と比較して顎関節症症状において疼痛が弱かった。

3. 企業就労者の顎関節症症状に影響をおよぼす寄与因子の検討

【目的】 質問票を用いた調査により、企業就労者における顎関節症有病率と顎関節症に関係する寄与因子を抽出する。【方法】 企業Aの就労者2,723名に対し、顎関節症スクリーニングおよび寄与因子調査のための質問票を配布、回収した。その結果をもとにデータベースを作成し、2,203名分について顎関節症の有無に影響を及ぼす寄与因子を検討した。【結果】 顎関節症有病率は16.4%であった。また、ストレス感、不安感、抑うつ感、疲労持続感、上下歯列接触癖(TCH)、起床時症状が強まるほど顎関節症有病率が増加する傾向が見られた。さらにロジスティック回帰分析の結果、顎関節症を発症する因子として不安感、疲労持続感、TCH、起床時症状が抽出された。【結論】 就労者における顎関節症スクリーニング調査の結果、顎関節症の発症にはメンタルヘルスの悪化と習癖行動の増加が影響している可能性が示唆された。

4. 顎関節症の診療ガイドライン作製における“Patient Question”収集のための患者ボランティアに対する個別面接調査

【目的】 顎関節症に対する初期治療ガイドライン

作成における、Patient Question (PQ) 収集を目的として、症状経験ボランティア患者への個別面接調査を実施した。【方法】対象者（以下インフォーマントと呼ぶ）を新聞誌上で募集した。19名の応募者の内、委員会において検討した10名(女性9名、男性1名)をインフォーマントと選定した。この10名に対する個別面接調査は、専用施設を用いて半構造化面接の手法に従って行った。質問に対する回答は録音したうえでテキスト化し、テキストマイニングの手法によってデータ化し集計した。【結果】顎関節症への病識としては「あごがずれる病気」、「歯のかみ合わせが悪いと起こる病気」という回答が共に4例と最も多かった。しかしそのような疾患説明を受けた患者は1例のみであった。受けた治療はマウスピースが3例で最も多かったが、その治療の必要性、実施理由の説明を受けたインフォーマントはいなかった。治療に対する満足は6名が表明したが、不満との回答も2例みられた。雑音、開口障害、疼痛に対して、提示した治療法集計では開口練習、マッサージ、湿布が最も多く、安静、整体、マウスピースが続いた。【結論】この面接調査を行う中で、一般的にインフォーマントが持つ病態や治療法に対する知識の少ないことが明らかになった。この原因として歯科担当医による病態や治療の説明がほとんどなされていないことが考えられた。

5. 顎関節症患者における睡眠と頭痛の関係

頭痛はありふれた症状で、日本人の3-4人に1人が頭痛もちといわれ、中でも緊張型頭痛が最も多い。私たちが2005年に調査した有痛顎関節症患者542名の頭痛有症率は49.1%であり、また、その結果をもとに、日本顎関節学会において頭痛と職種の関係について報告したが、睡眠との関連は未調査である。【目的】顎関節症患者において睡眠と頭痛との関係を検討する。【方法】当科を受診した有痛顎関節症初診患者に書面で同意を得た後、4週毎に顎関節症多次元評価質問票への記載を依頼し、終診までの間継続して来院時に回収した。【結果】初診時登録患者数は100名で、初診時頭痛症候者は43%であった。性比は男性：女性43：57で、平均年齢は 37 ± 14.2 歳であった。頭痛の有無と性差をみると女性に多く観察された。頭痛の有無の推移は初診時より4週までは減少傾向を認めたが、その後の変化は少なかった。頭痛の有無に対し、2項ロジスティック回帰分析で睡眠およびHospital Anxiety and Depression Scaleの不安分類と抑うつ程度(オッズ比：1.449・p値0.020)、抑うつ程度(オッ

ズ比2.241・p値0.011)が、男性では途中覚醒(オッズ比1.795・p値0.014)、不安程度(オッズ比2.272・p値0.031)が選択された。【結論】有痛顎関節症患者において、睡眠障害と頭痛に関連性があることが示された。

6. 顎関節症患者における頭痛の推移

【目的】頭痛が顎関節症治療においてどのような推移を示すかを明確にする。【方法】当科を受診した有痛顎関節症初診患者に書面で同意を得た後、4週毎に顎関節症多次元評価質問票への記載を依頼し、次回来院時に回収した。【結果】初診時登録患者数は100名で、初診時頭痛症候者は43%であった。性比は男性：女性43：57で、平均年齢は 37 ± 14.2 歳であった。頭痛の有無と性差をみると女性に多く観察された。頭痛の有無の推移は初診時より4週までは減少傾向を認めたが、その後の変化は少なかった。頭痛の強さとその推移をみると、「極めて強い」は4週時には消失し、「中等度からかなり強い」も経時的に減少していた。頭痛の有無に対し、2項ロジスティック回帰分析で就業内容、睡眠およびHospital Anxiety and Depression Scaleの不安分類と抑うつ程度を含めて解析すると、女性で入眠困難、入力作業、抑うつ程度が、男性では不安程度が選択された。【結論】頭痛は就業作業を含めた日常生活の注意による顎関節症治療によって軽快する可能性が示された。

II. 睡眠時無呼吸低呼吸症候群に関する基礎的研究

睡眠時無呼吸低呼吸症候群について臨床、基礎両面による研究を施行している。基礎的研究としては動物実験により肥満、加齢が睡眠時無呼吸の病態と関連する舌筋の機能、形態に及ぼす影響を解明している。

1. 高脂肪食摂取による肥満ラットの舌筋の変化

【目的】ラットにおける肥満が舌筋(オトガイ舌筋、オトガイ舌骨筋)の体積と性質に及ぼす影響を明らかにすることを目的とした。【方法】我々はラットに10週間高脂肪食を与え、組織化学的方法、real-time PCR法を用いて舌筋筋線維の直径、triacylglycerolの沈着量、myosin heavy chainの組成を解析した。【結果】オトガイ舌筋、オトガイ舌骨筋においてtriacylglycerolの沈着量は肥満群ラットにおいて対照群ラットのそれよりそれぞれ3.6、2.5倍多かった($p < 0.025$)。オトガイ舌筋、オトガイ舌骨筋の遅筋線維直径は肥満群ラットにおいて対照群のそれと比較し約20%大きかった($p < 0.0001$)。一方、オトガイ舌骨筋の早筋線維直径は肥満ラット

群において対照群のそれと比較し約 10%大きかった ($p < 0.0001$)。実験期間において両群間でのいずれの myosin heavy chain isoform 発現量の有意な差は認められなかった。【結論】 高脂肪食摂取は、筋線維内に脂肪を沈着させ、舌筋 (オトガイ舌筋、オトガイ舌骨筋) の構造に影響を与えたと考えられた。

〔点検・評価〕

顎関節に関する基礎的・臨床的研究は教室の主たる研究として継続している。これまでに、我々が作成した日常生活障害度質問票 (LDF-TMDQ) の有痛顎関節症患者に対する各種妥当性等について報告してきた。今年度の研究において同質問票の信頼性を検討した結果、同一日以内での信頼性が認められたことから、この質問票が今後も本邦での顎関節症疫学調査に有用であることが証明された。また、企業就労者における顎関節症スクリーニング調査の結果、顎関節症の発症にはメンタルヘルスの悪化と上下歯列接触癖を含む習癖行動の増加が影響している可能性が示唆された。本結果は、今後の顎関節治療の予防と治療に有益な指針となり得ると考えられた。我々は、既に顎関節症診療ガイドライン作成に必須のクリニカルクエスチョンを収集分析し報告した。このクリニカルクエスチョンをもとに、医療消費者を対象とした Patient Question の収集も実施され、今後のガイドライン作成に有益な結果をもたらすものと考えられる。

我々の過去の調査において、有痛顎関節症患者における頭痛有症率は高いことが明らかとなっている。本年度の研究より、有痛顎関節症患者における睡眠障害と頭痛に関連性があることが示され、また、頭痛は就業作業を含めた日常生活の注意による顎関節症治療によって軽快する可能性が示された。今後、有痛性顎関節症と頭痛の関連に関し、さらに詳細な検討を行う予定である。

睡眠時無呼吸症候群の要因に肥満がある。しかしその肥満がどのように本症発症に影響するかは不明瞭であった。これまでの研究成果より、舌筋は咀嚼筋と比較し遅筋線維の割合が高く、特異的に筋線維内に脂肪を蓄積・沈着することが示された。今回の研究より、高脂肪食摂取は、オトガイ舌筋、オトガイ舌骨筋の筋線維内に脂肪を沈着させ、その構造に影響を与えることが明らかとなった。これらの研究は睡眠時無呼吸症候群発症要因解明に寄与すると期待され、さらなる研究の発展が望まれる。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Haketa T¹⁾, Kino K¹⁾, Sugisaki M, Takaoka M¹⁾, Ohta T¹⁾ (¹Tokyo Med. and Dent. Univ). Randomized clinical trial of treatment for TMJ disc displacement. J Dent Res 2010; 89(11): 1259-63.
- 2) Saito T, Yamane A¹⁾, Kaneko S¹⁾, Ogawa T¹⁾, Ikaawa T¹⁾, Saito K¹⁾ (¹Tsurumi Univ), Sugisaki M. Changes in the lingual muscles of obese rats induced by high-fat diet feeding. Arch Oral Biol 2010; 55: 803-8.
- 3) 西山 暁¹⁾, 木野孔司¹⁾, 杉崎正志, 塚越 香¹⁾ (¹東医歯大). 企業就労者の顎関節症症状に影響を及ぼす寄与因子の検討. 日顎関節会誌 2010; 22(1): 1-8.
- 4) 木野孔司¹⁾, 覚道健治 (大阪歯科大), 杉崎正志, 星 佳芳 (北里大), 湯浅秀道 (東海市民病院), 松香芳三 (岡大), 齋藤 高, 西山 暁¹⁾ (¹東医歯大). 顎関節症の診療ガイドライン作成における "Patient Question" 収集のための患者ボランティアに対する個別面接調査. 日顎関節会誌 2010; 22(3): 151-7.
- 5) 来間恵里, 杉崎正志, 木野孔司 (東医歯大), 玉井和樹, 齋藤 高, 林 勝彦. 有痛顎関節症患者用日常生活障害度質問票 (LDF-TMDQ) の信頼性. 日顎関節会誌 2010; 22(3): 176-80.
- 6) 澁谷智明 (日立横浜病院), 杉崎正志, 木野孔司 (東医歯大), 塚原宏泰 (塚原デンタルクリニック), 島田淳 (グリーンデンタルクリニック). 顎関節症スクリーニング質問票調査における偽陽性群および偽陰性群の原因背景. 日顎関節会誌 2010; 22(1): 15-20.

III. 学会発表

- 1) 和気裕之 (みどり小児歯科), 木野孔司 (東医歯大), 佐々木啓一 (東北大), 杉崎正志. 顎関節症の治療法を再評価する (指名発言) 顎関節症の関節痛に対する消炎鎮痛薬ガイドライン. 第 64 回日本口腔科学会学術集会, 札幌, 6月. [日口腔科会誌 2011; 60(1): 43]
- 2) 玉井和樹, 杉崎正志, 伊介昭弘, 林 勝彦, 来間恵里, 高倉育子, 入江 功. 鼓室骨裂孔がみられた 1 例. 第 64 回日本口腔科学会学術集会, 札幌, 6月. [日口腔科会誌 2011; 60(1): 82]
- 3) 杉崎正志. 顎関節症の診療ガイドライン 2007~2008 年度日本歯科医学会プロジェクト研究報告会 顎関節症の関節痛に対する消炎鎮痛薬診療ガイドライン. 第 23 回日本顎関節学会総会・学術大会, 東京, 7月. [日顎関節会誌 2010; 22 (Suppl.): 54]
- 4) 入江 功, 杉崎正志, 来間恵里, 林 勝彦, 齋藤 高, 玉井和樹, 伊介昭弘, 木野孔司 (東医歯大). 顎関節

- 症患者における頭痛の推移. 第23回日本顎関節学会総会・学術大会. 東京, 7月. [日顎関節会誌 2010: 22 (Suppl.): 96]
- 5) 入江 功, 玉井和樹, 杉崎正志, 高倉育子, 伊介昭弘, 藤瀬和隆, 佐藤 優, 竹市有里, 秋山浩之, 鶴澤陸, 米澤輝久. 顎関節症患者における睡眠と頭痛の関係. 第24回日本顎頭蓋機能学会学術大会. 枚方, 10月.
- 6) 秋山浩之, 高山岳志, 藤瀬和隆, 小泉桃子, 来間恵里, 伊介昭弘. 腺性口唇炎の1例. 第108回成医会第三支部例会. 狛江, 12月. [慈恵医大誌 2011: 126(1): 45-6]
- 7) 佐藤 優, 伊介昭弘, 杉崎正志. 下顎頭に変形がみられたSAPHO症候群の1例. 第190回日本口腔外科学会関東地方会. 川越, 10月.
- 8) 杉崎正志. ビスホスホネート関連顎骨壊死の臨床対応. 第127回成医会総会. 東京, 10月. [慈恵医大誌 2011: 126(2): 59-70]
- 9) 押岡弘子, 玉井和樹, 入江 功, 高倉育子, 米澤輝久, 鶴澤 陸, 林 勝彦, 杉崎正志. 口底部に生じた鶏卵大の神経線維腫の1例. 第44回日本口腔科学会関東地方部会. 浦安, 9月.
- 10) 杉崎正志. 睡眠時ブラキシズムと睡眠障害・歯科的問題との関連 顎関節症患者にみられる頭痛. 日本睡眠学会第35回定期学術集会. 名古屋, 7月.
- 2) 杉崎正志. 慈恵医大附属病院・歯科の日常. 歯科学報. 2010. 110(5): 500-3.

IV. 著 書

- 1) 杉崎正志. 第1章: 口腔・顎の異常を訴える患者が来院したら? 7節: 顎骨・顎部の疾患. Question67: 開口障害の患者が来院したら? 高戸 毅 (東大) 監修. 医師・歯科医師のための口腔診療必携: 困ったときのマニュアル・ヒント集202. 東京: 金原出版, 2010. p.88-9.
- 2) 杉崎正志. 4章: 鎮痛薬・抗炎症薬 6. 顎関節症に対する鎮痛薬・抗炎症薬. 金子明寛 (東海大), 椎木一雄 (総合磐城共立病院), 天笠光雄 (東医歯大), 佐野公人 (日歯大新潟), 川辺良一 (聖路加国際病院) 編. 歯科におけるくすりの使い方2011-2014. 東京: デンタルダイヤモンド社, 2010. p.182-3.
- 3) 杉崎正志. 第IV部: 睡眠と口腔顔面痛 第23章: 睡眠-疼痛相互作用の薬理学的管理 (翻訳). 古谷野潔 (九州大) 監訳. 歯科医師のための睡眠医学: その実践的概要. 東京: クインテッセンス出版, 2010. p.183-90.

V. その他

- 1) 高山岳志, 伊介昭弘, 竹市有里, 林 勝彦, 杉崎正志. ニコランジルによる難治性舌潰瘍の1例. 日口腔診断会誌. 2011. 24(1): 84-7.

輸 血 部

教授：星 順隆	輸血管理学, 小児輸血医学, 小児血液腫瘍学
教授：溝呂木ふみ (第三病院)	輸血管理学, 血液腫瘍内科学
准教授：田崎 哲典	輸血医学
講師：加藤 陽子 (小児科より出向)	輸血管理学, 小児血液腫瘍学
講師：増岡 秀一 (柏病院)	輸血管理学, 血液腫瘍内科学

教育・研究概要

I. 輸血部における教育

1. 外科学入門講義 外科と輸血 (70分×3回) 4年生
2. 臨床系実習 赤十字血液センター見学(180分×10回) 4年生
実技演習(180分×10回) 4年生
3. 初期研修 輸血手技と輸血準備(14時間×7回) 研修医
4. 医学英語専門文献抄読 90分×18回 3年生
輸血部で受け待つ教育は前年度と変わりなく、上記に加え、臨床検査技師実習生や輸血看護師認定試験受験者の指導など多岐にわたった。従って輸血部医師のみならず検査技師の負担も大きい。また第三病院や青戸病院の初期研修医に対する講義を、第三病院(溝呂木教授)、柏病院(増岡講師)と非常勤講師(長田医師)の助力を得ながら実施した。

II. 輸血部における研究

1. 小児輸血の安全性

星は厚生労働省「医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業：新生児輸血療法の安全性、有効性、効率性の向上に関する研究」の主任研究者として、主に、血小板血漿輸血、放射線照射血、及び臍帯血利用の問題点を小児輸血の視点で検討した。また、未熟児貧血に対する輸血のトリガー値の国際比較を試みた。結果、現在、一般に行われているシリンジ輸血やミッドプレス式輸血機器の問題点が明らかとなり、輸血後GVHD予防のための放射線照射血の小児への輸血については、高カリウムの問題等、その対策と安全性を確保するための方策を新たな見地から提案した。また、新生児医療における分割製剤の適正輸血については、第58回日

本輸血・細胞治療学会総会(58回総会)で発表した。

2. 安全な輸血システムの開発

厚生労働省「医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業(藤井班)：医療機関内輸血副作用監視体制に関する研究」の分担研究者とし田崎が、研究協力者として星が参加し、わが国の輸血医療の安全性確立のための調査研究(主に、輸血療法のリスクマネジメント)を担当した。その結果は第17回日本輸血・細胞治療学会秋季シンポジウム(17回秋季シンポ)で示された。

3. 輸血用血液の期限延長に向けての基礎的研究

田崎は文部科学省研究費による、「赤血球製剤の有効期間を6週間に戻すことの医学的、社会的意義」をスタートさせた。今後、血液の安全性の確保が証明され、また経済的な優位性が示されれば、現行の3週間保存から、6週間保存への見直しも視野に入る。

4. 輸血医療の安全管理

国立感染症研究所の浜口主任研究者がまとめ役のヘモビジランス体制構築のための副作用全数調査に参画し、副作用の調査精度の向上を目指す院内体制の整備をはかっている。折しも現在、最も重要な輸血副作用の一つといわれるTRALI(輸血関連急性肺障害)と思われる3症例に遭遇し、第58回総会シンポで発表した。

5. 適正輸血の推進に関する検討

院内の血液製剤の使用状況の解析を行い、適正輸血の推進に有用な方策を立案試行し、輸血関連諸学会で報告した。

6. 放射線照射装置管理上の問題点

当院では1997年に輸血後GVDHの予防用に輸血用血液に対する放射線照射装置が設置されたが、16年が経過し、現在、何れの施設も抱えている問題、即ちメンテナンス、及びそのコストが浮上している。基本的に照射済み製剤が血液センターから供給されている今日、病院で設置されている照射装置の存在意義が問われており、第58回総会で発表した。

7. 自己血輸血の安全性の確立

自己血の安全を検討するうえでエリスロポエチンの適切な使用が挙げられる。貯血を可能にするという利点に反し、特に貧血の高齢者に用いられた場合の問題点が指摘されている。リスクからの視点での評価が不可欠であり、今回、第58回総会で示したが、継続的な検討の対象である。

「点検・評価」

星は今年が本学最終年度の研究生生活であり、その

総まとめとも言うべき講演を第17回秋季シンポ「小児輸血療法の展望」と題する特別講演で行った。我が国の輸血療法は様々な難題を一つ一つ乗り越え、今日、世界でもトップレベルの安全性を獲得するに至ったが、そのような輸血療法の発展の歴史において、残念ながら小児領域の輸血療法が孤島のように取り残された状態となっている。本学での45年間の臨床、学究生活、及び社会貢献において、この点がやや不十分であったといわざるを得ないが、9月からは加藤講師が小児科からの出向で輸血部に臨床、研究を継続して下さることになり、引き続き小児領域は勿論、輸血療法全般の臨床・研究の発展が期待される。

今年度は田崎とともに、厚生労働省の研究費2件(うち1件は主任研究者)、文部科学省研究費1件、何れも我が国の安全な輸血療法の推進に重要な項目(小児輸血、細菌汚染血輸血)につき、研究を進めた。上記の如く経験的に行われている小児へのシリンジを使用した輸血の問題点を明らかにし、放射線照射による高カリウム対策に方針を示した意義は大きいと考える。今日、輸血副作用の主たるものは細菌感染症とTRALIであり、当院でもTRALI疑い症例を経験し、院内での抗顆粒球抗体 assay の確立など、予防法の開発が今後の課題である。また、細菌汚染に関しては、わが国のヘモビジラシステム構築に向けて、他施設と共同研究を進めるとともに、cost-benefitの見地からの有効利用についても、平行して検討すべきである。

教育に関しては初期研修医教育も含め、前年度と変わりなく実施することができた。しかし、星は日本輸血・細胞治療学会の理事として、また厚生労働省医薬品局の生物製剤による感染等副作用救済制度の判定部会長として、社会貢献をしている。田崎は学会の認定輸血検査技師試験委員長として、また昨年設立された学会認定輸血看護師制度の審議会会長として、わが国の輸血医療の安全の向上に寄与すべく奔走している。従って、少人数のマンパワー不足を考慮して、自己評価では前年に引き続き80点と考えたい。しかし、大学の輸血部門としては安全で適正な輸血療法を推進することは勿論、新しい検査技術の開発や細胞治療の基礎的研究を進め、臨床的な応用に関連診療各科と推進させることが必要である。今後の輸血部の発展を期待したい。

研究業績

II. 総説

- 1) Ohsaka A (Juntendo Univ), Kikuta A¹⁾, Ohto H¹⁾

(¹⁾Fukushima Med Univ), Ohara A (Toho Univ), Ishida A (Tachikawa Hosp), Osada K, Tasaki T, Kamitamari A (Sasebo City Hosp), Iwai A (Iwakuni Children's Hosp), Kai S (Hyogo College of Medicine), Maekawa T (Kyoto Univ), Hoshi Y. Guidelines for safety management of granulocyte transfusion in Japan. Int J Hematol 2010; 91(2): 201-8.

- 2) 田崎哲典. 【関節リウマチ(第2版)寛解を目指す治療の新時代】関節リウマチの治療 白血球除去療法. 日臨 2010; 68(増刊5関節リウマチ): 505-9.
- 3) 田崎哲典. 輸血中の患者観察. 医事新報 2010; 4522: 82-4.

III. 学会発表

- 1) 星 順隆. 特殊血の今日的意義 新生児医療における分割剤の適正使用. 第58回日本輸血・細胞治療学会総会. 名古屋, 5月. [日輸血細胞治療会誌 2010; 56(2): 184]
- 2) 星 順隆. 小児輸血療法の展望. 第17回日本輸血・細胞治療学会秋季シンポジウム. 福岡, 9月. [日輸血細胞治療会誌 2010; 56(4): 457]
- 3) 田崎哲典, 大戸 斉(福島医大), 大久保光夫(埼玉医大), 牧野茂義(虎ノ門病院), 水田秀一(藤田保健衛生大), 室井一男(自治医大). 輸血医療におけるコ・メディカルスタッフの役割認定臨床輸血看護師を推進する立場から. 第58回日本輸血・細胞治療学会総会. 名古屋, 5月. [日輸血細胞治療会誌 2010; 56(2): 188]
- 4) 田崎哲典, 長谷川智子, 堀 淑恵, 芳村浩明, 伊藤幸子, 近藤恵子, 石井謙一郎, 島 誠子, 長谷川朱香, 岡田亜由美, 星 順隆. エリスロポエチンを使用して自己血を貯血する意義とは. 第58回日本輸血・細胞治療学会総会. 名古屋, 5月. [日輸血細胞治療会誌 2010; 56(2): 230]
- 5) 田崎哲典. 輸血療法のマネージメント大学病院の緊急輸血時の対応. 第17回日本輸血・細胞治療学会秋季シンポジウム. 福岡, 9月. [日輸血細胞治療会誌 2010; 56(4): 450]
- 6) 長谷川智子, 堀 淑恵, 芳村浩明, 伊藤幸子, 近藤恵子, 石井謙一郎, 島 誠子, 長谷川朱香, 岡田亜由美, 田崎哲典, 星 順隆. 臨床所見, 経過よりTRALIを疑った3症例. 第58回日本輸血・細胞治療学会総会. 名古屋, 5月. [日輸血細胞治療会誌 2010; 56(2): 178]
- 7) 長谷川智子, 堀 淑恵, 芳村浩明, 伊藤幸子, 近藤恵子, 石井謙一郎, 島 誠子, 長谷川朱香, 岡田亜由美, 田崎哲典, 星 順隆. 輸血用血液製剤に対する放射線照射装置が抱える問題点. 第58回日本輸血・細胞治療学会総会. 名古屋, 5月. [日輸血細胞治療会

誌 2010 ; 56(2) : 261]

- 8) 小林信昌¹⁾, 加藤俊明¹⁾(¹東海大学), 安田広康(福島医大), 東谷孝徳(久留米大), 高橋智哉(市立札幌病院), 三木茂之(バイオラッド), 古杉光明(オーソ), 田中正史(イムコア), 高梨美乃子(東京都センター), 星順隆. 輸血療法のリスクマネージメントー日本輸血・細胞治療学会の輸血検査技師教育活動についてー. 第17回日本輸血・細胞治療学会秋季シンポジウム. 福岡, 9月. [日輸血細胞治療会誌 2010 ; 56(4) : 452]
- 9) 宮下 進¹⁾, 中村友彦¹⁾(¹長野県立こども病院), 星順隆. NICUにおける輸血製剤の分割使用に関する調査. 第20回日本産婦人科・新生児血液学会. 浜松, 6月. [日産婦新生児血会誌 2010 ; 20(1) : 117]
- 10) 藤原晴美¹⁾, 竹下明裕¹⁾, 渡邊弘子¹⁾(¹浜松医大), 押田真知子(大阪大), 友田 豊(旭川医大), 万木紀美子²⁾, 星 順隆, 高橋孝喜(東大), 前川 平²⁾(²京都大), 大戸 齊(福島医大). 大学病院輸血部技師の教育への関与と重要性. 第58回日本輸血・細胞治療学会総会. 名古屋, 5月. [日輸血細胞治療会誌 2010 ; 56(2) : 248]

IV. 著 書

- 1) 田崎哲典. 高カリウム血症. 日本輸血・細胞治療学会輸血療法委員会. 輸血副作用ガイド. 東京 : 日本輸血・細胞治療学会, 2010. p.17.
- 2) 藤井康彦(山口大), 田崎哲典. 急性溶血性副作用. 日本輸血・細胞治療学会輸血療法委員会. 輸血副作用ガイド. 東京 : 日本輸血・細胞治療学会輸血療法委員会, 2010. p.10-1.
- 3) 百瀬俊也¹⁾, 松崎浩史¹⁾(¹東京都センター), 田崎哲典, 藤井康彦(山口大). アレルギー反応. 日本輸血・細胞治療学会輸血療法委員会. 輸血副作用ガイド. 東京 : 日本輸血・細胞治療学会, 2010. p.17.

総合医科学研究センター

DNA 医学研究所

所長 山田 尚

遺伝子治療研究部

教授：大橋 十也	小児科学, 先天代謝異常症, 遺伝子治療
講師：小林 博司	小児科学, 先天代謝異常症, 遺伝子治療
教授：佐々木 敬 (兼任)	糖尿病の遺伝子治療
教授：井田 博幸 (兼任)	小児科学, 先天代謝異常症, 遺伝子解析
准教授：岡本 愛光 (兼任)	産婦人科学, 卵巣癌の分子細胞生物学

教育・研究概要

はじめに

我々の目的は遺伝病, 癌, 糖尿病などの難治性疾患の治療法開発にあり, 本年度も様々な開発研究を行なった。以下, 各プロジェクトにおける進捗状況を概説する。

I. レンチウイルスベクターを用いた遺伝子治療の基礎的研究

継続したテーマとしてライソゾーム蓄積症 (LSD) である, クラッペ病, ムコ多糖症 VII 型で欠損する酵素を発現する遺伝子を組込んだレンチウイルスベクターを作製し, モデルマウスの新生児に静脈注射して効果を調べた。新生児期の遺伝子治療では, 投与したベクターが血液脳関門の未熟性のため容易に脳に到達しやすいこと, ベクターおよび発現酵素に対する免疫寛容のため長期の酵素発現が期待されること, 発症前からの治療になるため病原物質の蓄積予防効果もあると考えられること, などの点において有利といえる。結果としてクラッペ病は治療により有意な体重増加, 症状発現時期の延長, 寿命の延長はみられたが, 最終的に劇的な予後の改善は得られていない。ライソゾーム酵素機能不全以外にもサ

イトカインストームなどの解決すべき課題が考えられた。一方ムコ多糖症 VII 型では体重増加, 症候発現, 寿命延長において著明な効果が見られ, 30 週齢という長期においても投与したレンチウイルスベクター DNA の発現がマウスの臓器に確認され, 非常に有効な治療手段と考えられた。

また今年度より更にムコ多糖症 II 型の遺伝子治療の基礎的研究を開始するため, レンチウイルスベクターの作製を開始した。

II. ポンペ病の病態解析・新規治療法開発

近年, ポンペ病では細胞内におけるオートファジーの亢進が酵素補充療法抵抗性に関与することが示されている。我々は昨年度, ポンペ病患者由来線維芽細胞において小胞体ストレスがオートファジーの亢進を引き起こすことを見出した。そこで本年度は, 治療標的となりうる分子を探索するために, 患者細胞内のシグナル伝達経路の解析を行った。その結果, p38 MAP キナーゼ阻害剤がオートファジーを効果的に抑制することを見出した。さらに, 患者細胞内の p38 は高度にリン酸化しており, そのリン酸化は小胞体ストレスの抑制により軽減されることを明らかにした。

III. ポンペ病 (PD) の酵素補充療法 (ERT) における酵素製剤に対する免疫反応の検討

昨年度に引き続きポンペ病酵素補充療法における酵素製剤に対する免疫寛容療法を抗 CD3 抗体を用いて検討した。抗 CD3 抗体の投与により酵素製剤に対する特異的 IgG の上昇は Balb/c マウス, C57BL/6 マウス, そして PD 病モデルマウスで抑制された。この効果は ERT を続けても 20 週以上に及んだ。PD 病モデルマウスでは ERT を続けると致死的なアレルギー反応を起こすが抗 CD3 抗体の投与により, この反応も抑制された。抗 CD3 抗体は特異的 IgG ばかりでなく酵素製剤特異的 IgE の上昇も抑制した。また, まず ERT を行いすでに免疫反応が確立しているマウスに抗 CD3 抗体を投与したところ, 酵素製剤に対する IgG 抗体は下降した。免疫寛容の機序に関しては抗 CD3 抗体の投

与によりエフェクター細胞である CD4 そして CD8 陽性細胞は減少し、制御性 T 細胞である CD4 陽性 CD25 陽性細胞は上昇した。抗 CD25 抗体により CD4 陽性 CD25 陽性細胞を減少させると抗 CD3 抗体による免疫抑制作用は起こらなかった。以上より CD25 陽性細胞が抗 CD3 抗体の免疫抑制作用には必須であることが判明した。

IV. 難治性消化器癌に対するプロテアーゼインヒビターの抗腫瘍効果の検討および遺伝子治療への応用

以前より様々な悪性腫瘍の増殖、転移、抗癌剤耐性に Nuclear factor-kappa B (NF- κ B) の活性化が関与していることが報告されている。我々は、以前の研究で膀胱・DIC の治療薬として広く汎用されているプロテアーゼインヒビターであるメシル酸ナファモスタットが NF- κ B の活性化を抑制し、抗腫瘍効果を有することをヒト膀胱癌 cell line で示した。また抗癌剤 (塩酸ゲムシタピン、パクリタキセル) に併用することで、抗癌剤耐性を改善し、抗腫瘍効果の増強も示すことができ、切除不能膀胱癌に対する塩酸ゲムシタピンとの併用では第 2 相臨床試験が終了し、効果を示すことができた。また、現在では胃癌・胆嚢癌など他の難治性消化器癌に対しての抗腫瘍効果の検討を行っている。

一方、米国では新規膀胱癌治療としてアデノウイルスベクターを用いた腫瘍壊死因子 (tumor necrosis factor alpha: TNF- α) 腫瘍内導入による遺伝子治療と塩酸ゲムシタピンとの併用による第 3 相臨床試験が行われている。しかしながら、TNF- α のアポトーシス誘導効果は同時に活性化される NF- κ B によって制限される。そのため、アデノウイルスベクターを用いた TNF- α 腫瘍内導入および NF- κ B 阻害剤であるメシル酸ナファモスタット併用による検討を行ったところ高い抗腫瘍効果を示すことができた。現在は、TNF- α と塩酸ゲムシタピン両者の NF- κ B 活性化抑制をターゲットにしたアデノウイルスベクターを用いた TNF- α 腫瘍内導入、塩酸ゲムシタピンおよびメシル酸ナファモスタットの 3 剤併用療法の抗腫瘍効果の検討を行っている。

V. 婦人科腫瘍学

1. 漿液性進行性卵巣がんにおける細胞周期関連遺伝子の検討 ~Cyclin D1 は予後のバイオマーカーになりうる~

われわれは漿液性卵巣がん検体を対象に包括的 SNP アレイ解析によって Cyclin E の増幅が化学療

法の耐性に関与していることを見だし報告した。われわれは漿液性進行性卵巣がんを対象を絞り、細胞周期関連分子の発現変化と臨床病理病態との関連を検討した。単変量解析により cyclin D1 の発現増強が PFS の短縮 ($p=0.00062$) ならびに OS の短縮 ($p=0.00037$) と有意な相関を示した。多変量解析の結果、cyclin D1 の発現増強 ($p=0.0019$)、p27^{Kip1} の発現の低下 ($p=0.042$) と残存腫瘍径 ($p=0.0092$) が OS の予後を規定する独立因子であった。さらに cyclin D1 の発現増強 ($p=0.011$) と残存腫瘍径 ($p=0.0066$) が初回化学療法感受性と有意な相関を示した。以上より漿液性進行性卵巣がんにおいて Cyclin D1 は予後のバイオマーカーならびに分子治療の標的になりうることが示唆された。

2. コピー数解析による卵巣がんに関与する遺伝子座と新たな相関関係

今回、われわれは 398 の卵巣がん手術検体を対象に 4 種の異なる SNP アレイ platform を用いたコピー数変化のデータを解析し、比較的報告の少ない 1p34 や 20q11 の増幅を認めた。予後との関連を解析すると 19, 20q の増幅、X の欠失と 17q の欠失が有意な相関が認められた。

3. 卵巣明細胞がんにおける IL6-STAT3-HIF シグナルと血管新生抑制剤 sunitinib の感受性の検討

卵巣明細胞がんは比較的頻度が低く、プラチナ耐性を示す腫瘍である。発現変化とコピー数変化より卵巣明細胞がんの新しい治療ターゲットを検索した。発現プロファイルとコピー数変化を検索し、免疫組織学的に蛋白レベルでの確認を行った。その結果、IL6-STAT3-HIF パスウェイの発現が high-grade の漿液性腺がんと比較して増強していた。また PTHLH の発現や血清 IL6 の発現増強が認められ、高カルシウム血症や血栓症の原因になる可能性が示唆された。

VI. 糖尿病における膵島生物学ならびに分子医学研究

In vivo における膵から単離された膵島は血管系や神経系から疎外され機能解析のために *in vitro* での膵島構築を維持して行くことが困難である。今年度は単離した膵島の基本構築を維持したまま解析することのできる、皮下移植培養法に付き検討を加えた。マウス膵島を単離し直ちにマトリジェルに包埋し、同系統のマウス皮下に移植した。一定期間後に切除して組織片として検鏡、観察した結果、24 時間後にはほぼ正常の形態を維持し内分泌細胞の分

布・構築も保たれていた。移植 10 日後の形態的には脾島の分葉化が観られたが、脾島内部に毛細血管の新生が観られた。単離した脾島の高次機能解析にはこの *in vivo* 培養法が有用であると考えられた。「点検・評価」研究成果は日本糖尿病学会学術集会等にて発表することができた。

「点検・評価」

それぞれの分野で将来的にヒトへの臨床応用を目指した研究も含まれる。各研究とも、学会発表や論文執筆を通してより深い検討を加えることにより、将来の臨床応用に向けた発展が期待される。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Iida T, Shiba H, Misawa T, Ohashi T, Eto Y, Yanaga K. Immunogene therapy against colon cancer metastasis using an adenovirus vector expressing CD40 ligand. *Surgery* 2010; 148(5) : 925-35.
- 2) Fujiwara Y, Shiba H, Furukawa K, Iida T, Sakamoto T, Gocho T, Wakiyama S, Hirohara S, Ishida Y, Misawa T, Ohashi T, Yanaga K. Perioperative change in white blood cell count predicts outcome of hepatic resection for hepatocellular carcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2010; 17(6) : 892-7.
- 3) Kobayashi H, Fujigasaki J, Fukuda T, Sakurai K, Shimada Y, Nomura K, Ariga M, Ohashi T, Eto Y, Otomo T, Sakai N, Ida H. Pathology of the first autopsy case diagnosed as mucopolipidosis type III α/β suggesting autophagic dysfunction. *Mol Genet Metab* 2011; 102(2) : 170-5.
- 4) Tajima A, Ohashi T, Hamano S, Higurashi N, Ida H. Gaucher disease patient with myoclonus epilepsy and a novel mutation. *Pediatr Neurol* 2010; 42(1) : 65-8
- 5) Gheisari Y, Yokoo T, Matsumoto K, Fukui A, Sugimoto N, Ohashi T, Kawamura T, Hosoya T, Kobayashi E. A thermoreversible polymer mediates controlled release of glial cell line-derived neurotrophic factor to enhance kidney regeneration. *Artif Organs* 2010; 34(8) : 642-7.
- 6) Sakurai Y, Suzuki R, Yoshida R, Kojima H, Watanabe M, Manome Y, Ohashi T, Eto Y, Moriyama H. Inner ear pathology of alpha-galactosidase A deficient mice, a model of Fabry disease. *Auris Nasus Larynx* 2010; 37(3) : 274-80.
- 7) Togawa T, Kodama T, Suzuki T, Sugawara K, Tsukimura T, Ohashi T, Ishige N, Suzuki K, Kitagawa T, Sakuraba H. Plasma globotriaosylsphingosine as a biomarker of Fabry disease. *Mol Genet Metab* 2010; 100(3) : 257-61.
- 8) Kyosen OS, Iizuka S, Kobayashi H, Kimura T, Fukuda T, Shen JS, Shimada Y, Ida H, Eto Y, Ohashi T. Neonatal gene transfer using lentiviral vector for murine Pompe disease: long term expression and glyco-gen reduction. *Gene Ther* 2010; 17(4) : 521-30.
- 9) Meng XL, Shen JS, Kawagoe S, Ohashi T, Brady RO, Eto Y. Induced pluripotent stem cells derived from mouse models of lysosomal storage disorders. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010; 107(17) : 7886-91.
- 10) Kobayashi H, Shimada Y, Ikegami M, Kawai T, Sakurai K, Urashima T, Iijima M, Fujiwara M, Kaneshiro E, Ohashi T, Eto Y, Ishigaki K, Osawa M, Kyosen SO, Ida H. Prognostic factors for the late onset Pompe disease with enzyme replacement therapy: from our experience of 4 cases including an autopsy case. *Mol Genet Metab* 2010; 100(1) : 14-9.
- 11) Furukawa K, Iida T, Shiba H, Fujiwara Y, Uwagawa T, Shimada Y, Misawa T, Ohashi T, Yanaga K. Anti-tumor effect by inhibition of NF- κ B activation using nafamostat mesilate for pancreatic cancer in a mouse model. *Oncol Rep* 2010; 24(4) : 843-50.
- 12) Fujiwara Y, Shiba H, Furukawa K, Iida T, Haruki K, Gocho T, Wakayama S, Hirohara S, Ishida Y, Misawa T, Ohashi T, Yanaga K. Glasgow prognostic score is related to blood transfusion requirements and post-operative complications in hepatic resection for hepatocellular carcinoma. *Anticancer Res* 2010; 30(12) : 5129-36.
- 13) Sasaki T, Hiki Y, Nagumo S, Ikeda R, Kimura H, Yamashiro K, Gojo A, Saito T, Tomita Y, Utsunomiya K. Acute onset of rheumatoid arthritis associated with administration of a dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitor to patients with diabetes mellitus. *Diabetology International* 2010; 1(2) : 90-2.

II. 総 説

- 1) 大橋十也. 2章: 治療を急ごう 知っていなければいけない治療法 遺伝子治療. 五十嵐隆 (東京大学) 総編集. 小児科臨床ピクシス 23: 見逃せない先天代謝異常. 東京: 中山書店, 2010. p.183-5.
- 2) 比企能人, 佐々木敬. 【脾基礎研究の新しい潮流 Bench to Bed をめざして】 インクレチンと腸脾相関. 胆と脾 2010; 31(6) : 553-7.
- 3) 佐々木敬. 新しい糖尿病治療の展望 インクレチン作用を中心に. 大阪内科医会誌 2010; 19(2) : 113-25.
- 4) 大橋十也. 【臨床遺伝学の進歩と日常診療】 遺伝性疾患の新しい治療と今後期待される治療研究 ライン

- ゾーム蓄積症と酵素補充療法. 日医師会誌 2010 ; 139(3) : 621-4.
- 5) 大橋十也. 臨床検査の意義と限界 有機酸分析. 小児内科 2010 ; 42(5) : 802-6.
 - 6) 大橋十也. 臨床検査の意義と限界 アミノ酸分画. 小児内科 2010 ; 42(3) : 497-500.
 - 7) 大橋十也. 【全面改訂版 必携! けいれん, 意識障害 その時どうする】けいれん・意識障害を起こす疾患の治療管理のポイント 尿素サイクル異常症. 小児内科 2010 ; 43(3) : 592-4.
 - 8) 大橋十也. 【わが国のライソゾーム病の病因, 病態, 診断, 治療】ライソゾーム病の治療 細胞・遺伝子治療. 血液フロンティア 2010 ; 20(4) : 593-9.
 - 9) 大橋十也. 【先天代謝異常症を見逃さない】序-決してまれではない先天代謝異常症. 小児内科 2010 ; 42(7) : 1067-8.
 - 10) 大橋十也. 【遺伝子診療学(第2版) 遺伝子診断の進歩とゲノム治療の展望】遺伝子治療と核酸治療(Nucleic Acid-Based Therapeutics) 現状と展望 先天性遺伝疾患に対する遺伝子治療 リソゾーム蓄積症の遺伝子治療. 日臨 2010 ; 68 (増刊8 遺伝子診療学) : 665-9.
- ### III. 学会発表
- 1) Yokoi T, Kobayashi H, Eto Y, Ohashi T, Ida H. Chimerism of bone marrow reduces the glycolipid storage in Fabry disease mice. Annual Symposium of the Society for the Study of Inborn Error of Metabolism. Istanbul, Aug.
 - 2) 古川賢英, 藤原佑樹, 嶋田洋太, 飯田智憲, 柴 浩明, 宇和川匡, 三澤健之, 大橋十也, 矢永勝彦. 膵臓癌に対するメシル酸ナファモスタットの抗腫瘍効果の検討. 第65回日本消化器外科学会総会. 下関, 7月.
 - 3) Furukawa K, Iida T, Fujiwara Y, Shiba H, Uwagawa T, Misawa T, Shimada Y, Kobayashi H, Ohashi T, Yanaga K. Combination of adenovirally delivered tumor necrosis factor- α with nafamostat mesilate is effective for pancreatic cancer by inhibiting NF- κ B activation. 第16回日本遺伝子治療学会学術集会. 宇都宮, 7月.
 - 4) 藤原佑樹, 柴 浩明, 古川賢英, 飯田智憲, 坂本太郎, 後町武志, 脇山茂樹, 広原鐘一, 石田祐一, 三澤健之, 矢永勝彦. 原発性肝細胞癌に対する肝切除におけるGlasgow prognostic scoreの意義. 第8回日本消化器外科学会大会. 横浜, 10月.
 - 5) 藤原佑樹, 古川賢英, 嶋田洋太, 飯田智憲, 柴 浩明, 宇和川匡, 三澤健之, 大橋十也, 矢永勝彦. 膵臓癌腹膜播種モデルに対するメシル酸ナファモスタット併用パクリタキセル腹腔内投与の抗腫瘍効果の検討. 第65回日本消化器外科学会総会. 下関, 7月.
 - 6) 藤原佑樹, 矢永勝彦, 古川賢英, 飯田智憲, 坂本太郎, 後町武志, 柴 浩明, 脇山茂樹, 広原鐘一, 三澤健之, 石田祐一, 大橋十也, 大木隆生. 肝細胞癌に対する肝切除術における週周期白血球変化と再発. 予後に関する検討. 第110回日本外科学会定期学術集会. 名古屋, 4月.
 - 7) 西山由梨佳, 横井貴之, 小林博司, 大橋十也, 井田博幸. 妊娠中に酵素補充療法を施行したFabry病の2例. 第15回日本ライソゾーム病研究会. 東京, 12月.
 - 8) 嶋田洋太, 西山由梨佳, 若林太一, 横井貴之, 小林博司, 衛藤義勝, 井田博幸, 大橋十也. スプライシング変異を持つ遅発型ポンベ病細胞に対するケミカルシャペロンの効果. 第55回日本人類遺伝学会. 大宮, 10月.
 - 9) 嶋田洋太, 西山由梨佳, 小林博司, 衛藤義勝, 井田博幸, 大橋十也. ポンベ病細胞におけるオートファジー活性化の分子機序. 第52回日本先天代謝異常学会総会. 大阪, 10月.
 - 10) 横井貴之, 小林博司, 衛藤義勝, 大橋十也, 井田博幸. ファブリー病に対する骨髄移植に対するキメリズムの決定. 第55回日本人類遺伝学会. 大宮, 10月.
 - 11) 横井貴之, 小林博司, 衛藤義勝, 大橋十也, 井田博幸. ファブリー病に対する骨髄移植に対するキメリズムの決定. 第52回日本先天代謝異常学会総会. 大阪, 10月.
 - 12) 有賀賢典, 小林博司, 金城栄子, 清水寛美, 飯塚佐代子, 大橋十也, 衛藤義勝, 井田博幸. レンチウイルスベクターの長期発現について-Sly病モデルマウスの遺伝治療. 第55回日本人類遺伝学会. 大宮, 10月.
 - 13) 小林博司, 有賀賢典, 嶋田洋太, 飯塚佐代子, 福田隆裕, 岩本武夫, 井田博幸, 衛藤義勝, 大橋十也. レンチウイルスシステムを用いたKrabbe病に対する遺伝子治療. 第55回日本人類遺伝学会. 大宮, 10月.
 - 14) 小林博司, 飯塚佐代子, 福田隆裕, 岩本武夫, 有賀賢典, 嶋田洋太, 衛藤義勝, 井田博幸, 大橋十也. レンチウイルスベクターシステムを用いたクラッペ病モデルマウスに対する新生児遺伝子治療. 第52回日本先天代謝異常学会総会. 大阪, 10月.
 - 15) Shimada Y, Kobayashi H, Eto Y, Ida H, Ohashi T. Induction mechanism of autophagy in fibroblasts from Pompe disease patients. 第1回アジア先天代謝異常学会. 福岡, 3月.
 - 16) Kobayashi H, Ariga M, Shimada Y, Iizuka S, Yokoi T, Iwamoto T, Fukuda T, Ida H, Eto Y, Ohashi T. Neonatal gene therapy for the mouse model of Krabbe disease. 第16回日本遺伝子治療学会学術集会. 宇都宮, 7月.
 - 17) Furukawa K, Iida T, Fujiwara Y, Shiba H, Uwagawa T, Misawa T, Shimada Y, Kobayashi H, Ohashi T, Yanaga K. Combination of adenovirally delivered tumor necrosis factor- α with nafamostat mesilate is effective for pancreatic cancer by inhibiting NF- κ B activation. 第16回日本遺伝子治療学会学術集会. 宇都宮, 7月.

wa T, Misawa T, Shimada Y, Kobayashi H, Ohashi T, Yanaga K. Combination of adenovirally delivered tumor necrosis factor- α with nafamostat mesilate is effective for pancreatic cancer by inhibiting NF- κ B activation. 第16回日本遺伝子治療学会学術集会. 宇都宮, 7月.

- 18) 古川賢英, 矢永勝彦, 藤原佑樹, 飯田智憲, 柴 浩明, 宇和川匡, 大橋十也, 大木隆生. スードマウス膀胱癌皮下モデルに対するメシル酸ナファモスタット単独の抗腫瘍効果の検討. 第110回日本外科学会定期学術集会. 名古屋, 4月.
- 19) 大橋十也, 飯塚佐代子, 衛藤義勝, 嶋田洋太, 井田博幸, 小林博司. 抗CD3抗体によるポンベ病酵素補充療法での酵素製剤に対する免疫寛容導入. 第52回日本先天代謝異常学会総会. 大阪, 10月.
- 20) 佐々木敬. 糖尿病における膵島細胞の保護と再生. 第4回千葉糖尿病診療研究会. 千葉, 1月.

IV. 著 書

- 1) 大橋十也. 遺伝学的検査 表176. 遺伝学的検査情報 ファブリ病. 高久史磨 (自治医科大学) 監修. 臨床検査データブック 2011-2012. 東京: 医学書院, 2011. p.676.
- 2) 大橋十也, 有賀賢典. 第VII章: 内分泌・代謝 スライ症候群. 井村裕夫 (京都大学) 総編集, 福井次矢 (聖路加国際病院), 辻省次 (東京大学) 編. 症候群ハンドブック. 東京: 中山書店, 2010. p.390.
- 3) 佐々木敬. 第4章: 疫学・EBM 8. 糖尿病血糖管理のエビデンス—UKPDS, UKPDS follow-up study. 門脇 孝 (東京大学) 編. 糖尿病ナビゲーター. 第2版. 東京: メディカルレビュー社, 2010. p.276-7.
- 4) 佐々木敬. Part 5: DPP-4 阻害薬の臨床データをみる 2. DPP-4 阻害薬の臨床成績 ①シタグリブチン. 清野裕 (関西電力病院) 編. DPP-4 阻害薬のすべて. 東京: 先端医学社, 2010. p.96-106.
- 5) 根本昌実, 佐々木敬. Q13. チアゾリジン薬とその併用は. 山田祐一郎編. 新しい経口糖尿病薬療法: インクレチン薬をめぐって(糖尿病レクチャー1巻1号). 東京: 総合医学社, 2010. p.119-25.

悪性腫瘍治療研究部

教授: 銭谷 幹男 (兼任)	肝臓病学・肝疾患の細胞生物学
准教授: 本間 定	腫瘍免疫学・消化器・肝臓病学
山田 順子	血液学・分子腫瘍学
小井戸薫雄 (兼任)	腫瘍免疫学・消化器病学

教育・研究概要

I. 抗腫瘍免疫療法の基礎および臨床研究

1. 進行膵・胆道がんに対する塩酸ゲムシタピン併用 WT1 ペプチドパルス樹状細胞療法の第1相臨床試験

上記臨床試験では柏病院消化器・肝臓内科において患者から末梢血単核球を採取, 本院 GMP 対応細胞産生施設において末梢血単核球から樹状細胞を誘導し, その樹状細胞を使用して柏病院消化器・肝臓内科において治療が行われる。従って, 両施設間の安全で確実な細胞搬送が必須となる。本年度は細胞搬送のドライランを3回にわたり施行した。その結果, 柏病院から本院への末梢血単核球は外気温に影響されない温度管理化で微生物汚染や細胞の質の低下を生ずることなく搬送可能で, 樹状細胞への誘導も問題なく可能であった。また, 樹状細胞の柏病院への搬送は凍結状態で行われ, 治療に応じて無菌施設で樹状細胞を融解, WT1 ペプチドパルスを行って患者に投与する方法が確立された。

2. iPS細胞を用いたがんワクチン作製のための基礎研究

iPS細胞由来血管前駆細胞ライセートを樹状細胞に取り込ませてマウスを免疫すると, 免疫マウスはCMS-4腫瘍の移植を強く拒絶した。iPS細胞免疫マウスに形成された小腫瘍は腫瘍血管形成が著しく抑制されていた。この抗腫瘍効果はCD4⁺細胞, CD8⁺細胞のdepletionにより抑制された。また, 腫瘍血管の豊富なCMS-4腫瘍では免疫により強い腫瘍抑制効果が見られたが, 腫瘍血管の乏しいC26においてはその効果は低かった。iPS細胞から誘導した血管前駆細胞が腫瘍血管を標的としたがんワクチンとなる可能性が示された。

3. 悪性神経膠腫に対する免疫療法の基礎・臨床研究

悪性神経膠腫症例に対して自己腫瘍細胞と樹状細胞の融合細胞を用いた免疫療法を継続しており, テ

モノプロミドとの併用により治療関連有害事象を認めることなく長期生存例が得られている。また, in vitro において融合細胞に Poly (I:C) と IL-10 に対する siRNA を cotransfect すると, 強い Th1 反応を誘導し抗腫瘍効果が増強することが基礎研究により示された。

II. 機能的ペプチド配列から構成される蛋白質を用いた腫瘍免疫療法の開発

現在のがん免疫療法ではアジュバント (モンタナイドなどのオイル型免疫賦活化剤) の併用に対し問題が提起されている。そこで, 我々は, アジュバントを用いずにタンパク質のみで, がん免疫の本体である細胞性免疫を誘導する方法の開発を行った。モデル抗原として, OVA ニワトリオブアルブミンの MHC class I エピトープと class II エピトープ, タンパク質の安定化のための α ヘリックス構造などをモチーフ化し, 進化分子工学 (Evolutionary molecular engineering) の手法を用いて, 様々な人工タンパク質を作製し, 細胞性免疫を誘導する能力を評価した。その結果, タンパク質のみで細胞性免疫を誘導できるタンパク質を創製することに成功した。今後は, この手法をがん抗原に応用し, アジュバントを必要としないがんワクチンの開発をめざしていく予定である。

III. プロテオミクス解析による新規泌尿器科癌特異的タンパク質の解析

これまでの癌プロテオミクス解析の結果から得られた複数のマーカー候補タンパク質について, 癌組織内での発現を多検体の病理標本を用いて免疫組織化学的に検出し, そのマーカーとしての臨床的有用性の評価を行っている。また, 尿中細胞からこれらのマーカー候補タンパク質や mRNA を検出し, マーカーとして利用可能であるか検討を行っている。さらに, これらのマーカー候補タンパク質の癌細胞での機能を調べることにより, 新たな分子標的治療の標的となりうるかどうかについて解析を行っている。ヒト前立腺癌細胞表面の MHC と結合するペプチドを質量分析計を用いて解析し, 新たなペプチドワクチンの探索を行った。これらを通して, 将来的に臨床応用可能な新たな癌の診断, 治療法の確立を目指す (本研究は本学泌尿器科, 病理学講座との共同研究である)。

IV. 自己免疫性肝炎の発症における NKT 細胞の関与

高分化型肝がん細胞を取り込ませた樹状細胞で同系マウスを免疫し, IL-12 を投与すると CD8⁺T 細胞 (CTL) が介在した臓器特異的な自己免疫性肝障害が発症する。この CTL が肝障害を惹起するために, IL-12 により誘導された IFN-gamma が必須のサイトカインとなる。NKT 細胞欠損マウスではこの肝障害の発症が著しく抑制されること, α -GalCer による特異的 NKT 細胞活性化による IFN-gamma の産生が IL-12 投与の代替えとなりうることより, この肝障害発症のための INF-gamma の産生に NKT 細胞が重要な役割を演じていることが示唆された。

「点検・評価」

1. 研究について

独自の基礎研究によりその有効性が科学的に示されたがん免疫療法の複数の臨床試験がそれぞれ完遂・継続・準備完了の状態にあり, 時間的に途絶することなく着実な進歩が得られている。特に本研究施設が対象としている膀胱癌と悪性神経膠腫は有効な治療法の乏しい極めて予後不良の悪性腫瘍であり, 免疫療法の安全性と有効性のエビデンスの発信は大学付属研究機関の社会的貢献の一つと考えられる。また, 従来のがん免疫療法の常識にとらわれず, 他施設には見られない独自性と新規性の高い研究にも積極的に取り組んでいる。機能的ペプチド配列から構成される人工タンパク質の新規がんワクチン作製の試み, iPS 細胞を血管前駆細胞に分化させて腫瘍血管を標的としたがんワクチンを作製する試みなどは, その有効性を示す成績も得られていることから今後の発展が期待される。

2. 管理運営について

昨年度に引き続きフローサイトメトリーをはじめとした研究機器を学内研究者に開放している。昨年導入された循環腫瘍細胞測定装置はしたいに使用頻度も増え, 今後の臨床研究への活用が期待されるが, 維持費の確保が今後の課題となる。

引き続き臨床各科との共同研究の機会を増やすよう努めていく。悪性腫瘍治療は臨床の殆どの科に共通する重要な課題であり, 免疫療法は各課の有する既存の治療法との併用と上乗せ効果が期待できるため, 積極的な働きかけを行っていく。また, 共同研究を行う臨床科からは大学院生の派遣を促し, 各科の診療に即した研究を遂行していく。

大学の総合医科学研究所の GMP 対応細胞産生施

設は国内でも有数のすぐれた特色のある施設である。これまでわれわれは悪性神経膠腫の樹状細胞療法に同施設を使用してきたが、今回新たに計画中の「進行膵・胆道がんに対する塩酸ゲムシタピン併用 WT1 ペプチドパルス樹状細胞療法の第 1 相臨床試験」では本施設の未使用の機能を十分活用し、臨床試験に役立てていく。

3. 教育について

学部教育としては各教員が授業・学生実習・研究所配属・医学英語・チューターなどを担当した。大学院教育としては研究の計画・実施・論文報告を指導し医学研究者の育成に努めた。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Nagasaki E, Takahara A, Koido S, Sagawa Y, Aiba K, Tajiri H, Yagita H (Juntendo Univ.), Homma S. Combined treatment with dendritic cells and 5-fluorouracil elicits augmented NK-cell-mediated antitumor activity via tumor necrosis factor- α pathway. *J Immunother* 2010; 33(5): 467-74.
- 2) Koido S, Hara E, Homma S, Namiki Y, Komita H, Takahara A, Nagasaki E, Ito M, Sagawa Y, Mitsunaga M, Uchiyama K, Satoh K, Arihiro S, Ohkusa T, Gong J, Tajiri H. Dendritic/pancreatic carcinoma fusions for clinical use: comparative functional analysis of healthy- versus patient-derived fusions. *Clin Immunol* 2010; 135(3): 384-400.
- 3) Ito M, Suzuki H, Sagawa Y, Homma S. The identification of a novel Paneth cell-associated antigen in a familial adenomatous polyposis mouse model. *Biochem Biophys Res Commun* 2010; 400(4): 548-53.
- 4) Saeki C, Nakano M, Takahashi H, Saito S, Homma S, Tajiri H, Zeniya M. Accumulation of functional regulatory T cells in a actively inflamed liver in mouse dendritic cell-based autoimmune hepatic inflammation. *Clin Immunol* 2010; 135(1): 156-66.

II. 総説

- 1) Koido S, Homma S, Hara E, Namiki Y, Takahara A, Komita H, Nagasaki E, Ito M, Ohkusa T, Gong J, Tajiri H. Regulation of tumor immunity by tumor/dendritic cell fusions. *Clin Dev Immunol* 2010; 2010: 516768.
- 2) Koido S, Homma S, Hara E, Namiki Y, Okusa T, Gong J, Tajiri H. Antigen-specific polyclonal cytotoxic T lymphocytes induced by fusions of dendritic cells and tumor cells. *J Biomed Biotech* 2010; 2010:

752381.

III. 学会発表

- 1) 木村幸乃¹⁾, 今井一弘¹⁾, 嶋村香苗¹⁾, 塚田 旬¹⁾, 高橋秀徳²⁾, 砂村真琴 (東北大学), 下平繁隆 (信州大学), 小井戸薫雄, 本間 定, 岡本正人^{1), 2), 3)} (1)テラ, ²セレンクリニック, ³武蔵野大学). 切除不能・進行膵癌に対する樹状細胞ワクチン療法の臨床的ならびに免疫学的検討～第 2 報～. 第 23 回日本バイオセラピー学会学術集会総会. 大阪, 12 月.
- 2) 本間 定, 高原崇映, 小井戸薫雄. 進行膵癌に対する WT1 ペプチドワクチンと塩酸ゲムシタピン併用効果のメカニズム. 第 19 回日本癌病態治療研究会. 東京, 7 月.
- 3) 本間 定, 小井戸薫雄, 込田英夫, 高原崇映, 大草敏史, 西田純幸¹⁾, 武田 裕¹⁾, 岡 芳弘¹⁾, 伊藤壽記¹⁾, 坪井昭博¹⁾, 杉山治夫¹⁾. (1)大阪大学). 膵がんに対する WT1 ペプチド免疫療法. 第 48 回日本癌治療学会学術集会. 京都, 10 月.
- 4) 西田純幸¹⁾, 武田 裕¹⁾, 小井戸薫雄, 岡 芳弘¹⁾, 込田英夫¹⁾, 本間 定, 大草敏史, 森 正樹¹⁾, 土岐裕一郎¹⁾, 川瀬一郎¹⁾, 田尻久雄, 杉山治夫¹⁾ (1)大阪大学). 切除不能・再発進行膵臓癌に対するゲムシタピン併用 WT1 ペプチドワクチン療法 第 I 相臨床試験. 第 69 回日本癌学会学術集会. 大阪, 9 月.
- 5) 本間 定, 佐川由紀子, 高原崇映, 永崎栄次郎, 込田英夫, 伊藤正紀, 小井戸薫雄. 抗腫瘍免疫反応により産生されるインターフェロ γ -ガンマはゲムシタピン活性化酵素の発現を上昇させる. 第 69 回日本癌学会学術集会. 大阪, 9 月.
- 6) 本間 定, 高原崇映, 小井戸薫雄. 進行膵癌に対する WT1 ペプチドワクチンと塩酸ゲムシタピンの併用効果のメカニズム. 第 96 回日本消化器病学会総会. 新潟, 4 月.
- 7) 小井戸薫雄, 本間 定, 込田英夫, 高原崇映, 大草敏史, 田尻久雄. 臨床応用に向けた樹状細胞と膵癌細胞との融合細胞ワクチン. 第 69 回日本癌学会学術集会. 大阪, 9 月.

分子遺伝学 研究部

教授：山田 尚 分子腫瘍学, 血液学
講師：河野 毅 分子腫瘍学, 血液学

教育・研究概要

I. 分子腫瘍学的研究

1. 白血病細胞の可塑性

腫瘍細胞は多様な機構を使って治療抵抗性を獲得する。その一つとして、可塑性に基づく脱分化等が治療抵抗性を生じる可能性が挙げられる。我々が樹立した巨核芽球性白血病由来の細胞株 JAS-R はこのような可塑性を容易に示す細胞である。JAS-R は培養条件の変化によって巨核球と赤芽球との間の形質転換を示すが、非幹細胞から白血病幹細胞様形質の獲得も可能なようである。そこで、低酸素やマトリックスなどの培養条件を骨髓環境下と近似させることによって、JAS-R 細胞を白血病幹細胞、さらに、幹細胞の増殖生存を維持する支持細胞としての間葉系細胞へと変化させることができないかを検討している。低酸素下では、JAS-R 細胞は間葉系細胞カドヘリンの発現が誘導され、さらに Angiopoietin1 の誘導が可能である。これらの変化が治療抵抗性に関与しているものと解析を行っている。

2. 転写因子 FLI-1 と血球分化

転写因子 FLI-1 はマウスに白血病を起こさせる friend leukemia virus の標的部位にある遺伝子として同定された。これまでの研究により血液細胞、とくに血小板や赤血球の分化に必須であることが分かっている。そのノックアウトマウスは血小板および血管の形成不全により胎生致死となる。そこで、われわれは FLI-1 の各種白血病細胞株での発現を検討した。すると慢性骨髄性白血病 (CML) 細胞株の K562, KU812, TCC-S 細胞において発現パターンが異なることが判明した。FLI-1 には isoform1 と 2 が存在し、isoform2 は細胞質のみに存在し、isoform1 は逆に核のみに存在する。FLI-1 が転写因子であることを考えれば、isoform1 が転写因子として働いているであろうことは想像できるが、isoform2 の機能はまだ解明されていない。CML は造血幹細胞 (HSC) の腫瘍化と考えられており、HSC ではまだ FLI-1 isoform1 が発現していないことが予想される。また CML 細胞での分化阻害に FLI-1 が関与していると考えられる。そこで、FLI-1 の機能と CML の分子病理および HSC の制御に関して検討を進めている。

II. 分子薬理学的研究

1. ヒストン脱アセチル化酵素阻害薬

網膜芽細胞腫は早期発見例が増加し、比較的予後良好な疾患となってきている。しかし、視機能の温存や放射線療法・化学療法に伴う二次がんの発生が重要な問題である。我々は、放射線療法における照射線量の低減をめざし研究を行っている。

ヒストン脱アセチル化酵素阻害薬 (HDACI) は単独で抗腫瘍作用があることが報告されている。HDACI はヒストンだけでなく p53 もアセチル化し安定化する。網膜芽細胞腫では p53 の変異が少ないがこれをユビキチン化し分解する MDM2, MDM4 が高発現している。以上を考慮し、HDACI と放射線療法の併用による殺細胞効果を網膜芽細胞腫の細胞株を用いて検討した。HDACIs (バルプロン酸と depsipeptide) は p53 をアセチル化し MDM2, MDM4 との結合を減弱した。この結果 p53 はユビキチン化から回避し安定化することが判明した。また HDACI と放射線療法の併用によりきわめて効率よく、網膜芽細胞腫のアポトーシスを誘導することに成功した。

2. DNA トポイソメラーゼ I 阻害薬耐性機構の検討

DNA トポイソメラーゼ I 阻害薬耐性と DNA トポイソメラーゼ I 変異の関連を大腸がん細胞で検討している。DNA トポイソメラーゼ I 変異とその機能の関連を培養細胞および酵母を用いて検討し、遺伝子機能上の重要なアミノ酸部位の同定を試みている。現在までに、DNA トポイソメラーゼ I の各ドメインと耐性の関連が明らかになりつつある。

III. 分子神経学的研究

1. 脊髄性筋萎縮症に関する研究

脊髄性筋萎縮症 (Spinal Muscular Atrophy: SMA) は Survival Motor Neuron 1 (SMN1) 遺伝子の欠損または突然変異で起こる主に小児科領域で比較的頻度の高い進行性の筋力低下と筋萎縮を呈する常染色体劣性遺伝の神経変性疾患である。ヒトには、SMN1 とほぼ相同な SMN2 遺伝子が存在するが、SMA 発症を防ぐことはできない。何故なら、両遺伝子間には 5 つの塩基配列の違いがあるが、第 7 エクソンの 6 番目の塩基が SMN2 ではシトシン (C) からチミン (T) に置換されていて、SMN2 から転写される殆どの mRNA は第 7 エクソンを欠き、これらからは正常に機能する SMN が産生されないためである。RNA 結合タンパク質は RNA の代謝のあらゆるプロセスにおいて関与してその反応を制御

している。スプライシング抑制性因子でRNA結合タンパク質であるhnRNP A1/A2はSMN1/2の第7エクソンのスプライシングに直接関与してその制御を調節していることが解明された。RNAi技法でA1を減少させるとエクソン7のスプライシングが促進し、エクソン7を含むmRNAが増加することが示された。一方で、hnRNP A2は上記のエクソン7の制御以外の別のプロセスに於いても、特に細胞質内でSMNのmRNAとの直接の相互作用をして、翻訳レベルでSMNの発現調節に関与している事が判った。この解析を進めると、A2は通常の状態ではSMN1/2のmRNAと細胞質内で結合して、SMNの翻訳を促進していることがわかった。この事実は、SMAの治療法を考える上でこれまで考えられてきた制御機構のプロセスとは異なり、RNA結合タンパク質を介した新たな調節機構であり、新たな分子標的として治療法の開発に繋がる発見と考えられる。

2. 認知症の遺伝学的検討

アルツハイマー病は病理組織学的に規定できる疾患である。しかし、その発症と脳機能への影響に関する病態は不明な点が多い。そこで、Brain-derived neurotrophic factor (BDNF)の遺伝子多型を検討し、臨床病型の相関について検討を加えている。その結果、一つのSNPが前頭脳機能の病勢進行と関連する結果を見出した。

「点検・評価」

1. 点検

1) 研究

がん治療においてがん幹細胞の存在が注目されている。がん幹細胞自身は自己再生能を有し薬剤耐性を持つため、その根絶は極めて困難で、再発や薬剤耐性の原因と考えられている。通常、臨床的な腫瘍の構成はがん幹細胞を頂点とする階層構造によって成り立つと考えられてきた。我々はこの点について疑問を持ち、環境その他の影響によって腫瘍細胞は脱分化および分化を示すものと研究に取り組んでいる。我々が樹立した巨核芽球形白血病細胞株JAS-Rはこのような研究に適した細胞である。この細胞を用いて骨髄類似の培養環境下で、白血病細胞の分化、脱分化そして異なった細胞系列への分化について研究を進めている。我々の研究が白血病の病態解析のみでなく、将来的な治療法の開発へもつながる大きなインパクトを与えることのできる研究と考えている。

抗腫瘍薬の研究ではテロメラーゼ阻害薬、ヒスト

ン脱アセチル化酵素阻害薬そしてDNA-トポイソメラーゼ-I阻害薬を中心に研究を進めている。これらの薬剤の抗腫瘍効果の分子機構解明が研究課題である。ヒストン脱アセチル化酵素阻害薬と他剤との併用による治療効果の増強やその機序の解析、DNA-トポイソメラーゼ-Iの変異に伴う耐性の強さ等に一定の結果を得ることができた。今後は臨床応用が可能な投与方法等の開発が必要と考えている。

脊髄性筋萎縮症に関する研究では、SMN2による蛋白質産生不足にhnRNP A1/A2がスプライシングおよび翻訳の両面において関与していることが判明した。このことは有効な治療法のない疾患に対して新たな治療法開発の手掛かりになるものと考えている。

アルツハイマー病では遺伝子多型と病型・病態との関連を精神科との共同で検討している。BDNFの一部のSNPが患者の前頭葉機能と関連していることを見出した。これらの研究からは患者の治療・予防に貢献できる新たな知見が得られるものと期待している。

2) 学内への貢献

学内での分子生物学・遺伝学研究の活発化に伴いDNAシーケンシングの依頼が増加している。本年度もこれらの要望に質を落とすことなく対応することができたと考えている。また、DNA断片の正確な測定による、個体識別の依頼も順調に増加した。現状において提供可能な技術やその臨床的応用に関して、十分な情報提供ができなかった点は大きな反省材料である。遺伝子解析は学内における研究の基礎となるものであり、教員・研究者への、尚一層の便宜を図りたい。

3) 教育

各教員が学部・大学院への教育・実習に参加した。単なる教育参加ではなく、学生とのより密な接触これからの課題である。学生・院生の側からのニーズと教員側からの学問的興味を合致するように、更なる工夫が必要である。

2. 評価

本年度は例年に比べ発表原著論文が少なかった。研究は論文によって完結し、更に、多くの医師・研究者からの批判によって次のステップに進めるものであることを考えると、一層の努力を払い研究を進めることが必要であろう。また、社会的には基礎的な研究成果を如何に臨床医学の分野に還元するかが問われる。研究内容もより臨床医学に根差したものでなければいけない。その意味では、今まで以上に臨床教室との連携を模索し、社会に貢献する姿勢を

打ち出す必要があると考えている。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Rocha-Sousa A¹⁾, Hayashi T, Gomes NL¹⁾, Penas S¹⁾, Brandão E¹⁾, Rocha P¹⁾, Urashima M, Yamada H, Tsuneoka H, Falcão-Reis F¹⁾ (¹Hospital de São João). A novel mutation (Cys83Tyr) in the second zinc finger of NR2E3 in enhanced S-cone syndrome. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2011; 249(2) : 201-8.
- 2) Ahmad R, Rajabi H, Kosugi M, Joshi MD, Alam M, Vasir B, Kawano T, Khabanda S, Kufe D. MUC1-C oncoprotein promotes STAT3 activation in an autoinductive regulatory loop. *Sci Signal* 2011; 4(160) : ra9.
- 3) Akiyama M, Kawano T, Mikami-Terao Y, Agawa-Ohta M, Yamada O (Tokyo Women's Med. Coll.), Ida H, Yamada H. Erythropoietin activates telomerase through transcriptional and posttranscriptional regulation in human erythroleukemic JAS-REN-A cells. *Leuk Res* 2011; 35(3) : 416-8.
- 4) Kawano T, Akiyama M, Agawa-Ohta M, Mikami-Terao Y, Iwase S, Yanagisawa T (Saitama Med. Univ.), Ida H, Agata N, Yamada H. Histone deacetylase inhibitors valproic acid and depsipeptide sensitize retinoblastoma cells to radiotherapy by increasing H2AX phosphorylation and p53 acetylation-phosphorylation. *Int J Oncol* 2010; 37(4) : 787-95.

III. 学会発表

- 1) Horiguchi-Yamada J, Kawano T, Yamada H. Transcriptional regulator DACH1 plays a role for cell survival of human megakaryocytic leukemia cells. The 69th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association. Osaka, Sept.
- 2) Kashima T, Yamada H. hnRNP A2 modulates SMN synthesis at translation level. The 33rd Annual Meeting of the Molecular Biology Society of Japan. Kobe, Dec.
- 3) 勝見重昭¹⁾, 山田 修¹⁾, 尾崎幸次, 久保朱音¹⁾, 王 艶華¹⁾, 秋山政晴¹⁾, 川内喜代隆¹⁾, 山田 尚, 清水 悟¹⁾, 泉二登志子¹⁾, 松岡瑠美子¹⁾ (¹東京女子医大). 急性骨髄性白血病細胞の薬剤感受性とテロメレース. 第72回日本血液学会学術集会. 横浜, 9月. [臨血 2010; 51(9) : 1125]
- 4) 河野 毅, 太田美幸, 中山律子, 秋山政晴, 岩瀬さつき, 山田順子, 山田 尚. 白血病細胞の分化とMLLT3の関連. 第72回日本血液学会学術集会. 横浜, 9月. [臨血 2010; 50(9) : 1222]

- 5) Horiguchi-Yamada J, Kawano T, Iwase S, Yamada H. Transcriptional regulator DACH1 is involved in cell survival of human megakaryocytic leukemia cells. The 72nd Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology. Yokohama, Sept. [臨血 2010; 51(9) : 1013]

分子免疫学 研究部

准教授：斎藤 三郎 免疫学，アレルギー学
講師：秋山 暢丈 免疫学，分子生物学
准教授：黒坂大太郎 臨床免疫学
(兼任)
講師：大野 裕治 免疫薬理学
(兼任)

教育・研究概要

I. インターロイキン 31 の機能解析 Functional analysis of interleukin (IL)-31

インターロイキン 31 (IL-31) は、T 細胞から産生され、かゆみや脱毛を誘発し、アトピー性皮膚炎や気管支炎などのアレルギー疾患に関与するサイトカインである。

当研究部では、IL-31 の機能を解析するために、最初に IL-31 過剰発現 (IL-31Tg) マウスを作製して IL-31 の機能を評価した。IL-31Tg マウスでは、これまで報告されてきた IL-31 の多面的機能、激しい掻痒行動および脱毛の他に、抗原非特異的 IgE 抗体産生の増強が認められた。さらに、IL-31Tg で認められたこれらの多面的機能はリコンビナント IL-31 (rIL-31) を正常マウスに投与することで検証することができた。また、rIL-31 投与マウスは Th2 サイトカイン依存的に IgE 抗体産生を増強することが判明した。そこで、IL-31 による抗原非特異的 IgE 抗体産生のメカニズムを解析するために、ケラチノサイト、活性化マクロファージおよび顆粒白血球などの IL-31 レセプター発現細胞に焦点を絞って、IL-31 刺激によって誘導される Th2 サイトカイン産生増強因子を解析している。さらに、レセプターに対する中和抗体を作成できたので、IL-31 の機能が抑制されるのか、他にもレセプターが存在するのかなどについて解析を進めている。一方では、IL-31 および IL-31 レセプター欠損マウスも作成中で、このマウスを用いて IL-31 の多面的機能がどのような機序で発現誘導されるのか検討する予定である。

II. スギ花粉症治療米を用いた経口免疫療法

経口摂取した異種蛋白に対して免疫応答が抑えられることは、経口免疫寛容として古くから知られている。スギ花粉症に対する経口免疫療法の効果は、これまでマウスで検討されており有効性が示唆されている。しかしながら、経口免疫療法をヒトに応用するためには、投与するアレルゲン量およびどのく

らの期間投与する必要があるか検討する必要がある。マウスで有効性が得られた投与量から換算すると、大量のアレルゲンが必要となるために治療費も莫大になるからである。

近年の分子農業の技術的進歩は、医薬品となる蛋白やホルモンをイネの種子に大量に発現させることを可能にした。作成されたスギ花粉症治療米は、スギ花粉症を克服するために開発された治療用アレルゲン蛋白を発現した組換え米である。アレルゲンの含有量は、スギ花粉症治療米 20 グラムあたり数十ミリグラムである。現在市販されている精製スギ花粉アレルゲンの価格がおおよそ 1 マイクログラムあたり千円であることを考慮すると、スギ花粉症治療米が安価で有効な治療薬となることが期待される。

これまで、スギ花粉症治療米の有効性と安全性を自然発症スギ花粉症ニホンザルに経口摂取させて評価してきた。花粉飛散 2 ヶ月前からスギ花粉症治療米を連日経口摂取させて免疫学的解析による客観的評価と症状観察によって評価した。その結果、スギ花粉症治療米の経口摂取はスギ花粉症に対して安全でかつ有効な治療法であることが示唆された。

さらに、週 3 回の経口摂取での有効性と安全性の評価をした。その結果、免疫応答の強い個体では抑制効果は連日経口摂取群に比較して弱くなる傾向が認められたが、他の個体では週 3 回の経口摂取でも十分な免疫応答の抑制効果が得られた。一方、アナフィラキシー様の症状や体重減少などの副作用はいずれの個体においても認められなかった。

以上、スギ花粉症治療米の経口摂取はスギ花粉症に対して安全でかつ有効な治療法であることが示唆された。今後スギ花粉症治療米を長期間経口摂取させることによって、スギ花粉症の症状が十分軽減されるか検討する予定である。

III. 糖鎖修飾に着目した新しい抗癌戦略の構築

癌細胞に代表される非極性細胞において、N 型糖鎖修飾を阻害により MHC クラス I 拘束性抗原提示を増強し、当該細胞に対する細胞障害性 T 細胞 (CTL) を誘導する新しい抗癌戦略の構築を進めている。IL-31 蛋白質の細胞外放出に端を発した研究により、選択的にクラス I 提示を増強する糖鎖構造を同定した。この知見を用いて意図的に未熟な N 型糖鎖蛋白質を作成し、T 細胞性ワクチンの作成を試みている。また、開発の知見を基に、同様の効果が期待される試薬を作成し、その効果を抗ウイルスもしくは抗癌モデルにおいて検討している。

〔点検・評価〕

分子免疫学研究部は開かれた研究室を目指している。免疫学の基礎研究としては免疫応答の調節機構の解明を、応用研究としてはアレルギー疾患や自己免疫疾患の病態ならびに治療法の開発を進めている。

基礎研究ではアトピー性疾患に関与するインターロイキン 31 (IL-31) の多面的機能を解析するための様々な手法 (リコンビナント IL-31 の作成法, 定量するための ELISA 法, IL-31 レセプターに対する抗体の作成法) を確立することができた。さらに, IL-31 および IL-31 レセプターノックインマウスも作成中である。スギ花粉症を研究するために, スギ花粉アレルギーの精製法を確立しスギ花粉アレルギー特異的 IgE 抗体価の測定法を開発した。細胞傷害性 T 細胞 (CTL) を誘導する新しい抗癌戦略の構築も進んでいる。

応用研究においては, 学内外の多くの研究者との共同研究により, 花粉症, 関節リウマチ, SLE や葡萄膜炎などの病態および発症機構の解明などの研究を進展させている。特に, スギ花粉症に対する根本的な治療法の開発は, これまでの基礎研究の成果を踏まえて, 臨床研究に進むべき方向性が見えてきた。

本年も当研究部に研究者, 臨床系の大学院生, さらには学生も数多く出入りしており, 開かれた研究室として機能は十分に果たされたと思う。

しかしながら, 当研究室の専任教員 2 名で, 研究室配属, 選択実習, 免疫学実習などの実習教育, 講義や他の施設との共同研究をいかに効率よく集約して論文発表に導けるかは本年度も大きな課題として残った。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Fukuda T, Akiyama N, Ikegami M, Takahashi H, Sasaki A, Oka H, Komori T, Tanaka Y, Nakazato Y, Akimoto J, Tanaka M, Okada Y, Saito S. Expression of hydroxyindole-o-methyltransferase enzyme in the human central nervous system and in pineal parenchymal cell tumors. *J Neuropathol Exp Neurol* 2010; 69(5): 498-510.
- 2) Kurosaka D, Hirai K, Nishioka M, Miyamoto Y, Yoshida K, Noda K, Ukichi T, Yanagimachi M, Furuya K, Takahashi E, Kingetsu I, Fukuda K, Yamada A. Clinical significance of serum levels of vascular endothelial growth factor, angiopoietin-1, and angiopoietin-2 in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2010; 37(6): 1121-8.
- 3) Yoshida K, Kurosaka D, Joh K, Matsushima S, Takahashi E, Hirai K, Noda K, Ukichi T, Furuya K, Yanagimachi M, Kingetsu I, Fukuda K, Yamada A. Fasciitis as a common lesion of dermatomyositis, demonstrated early after disease onset by en bloc biopsy combined with magnetic resonance imaging. *Arthritis Rheum* 2010; 62(12): 3751-9.

III. 学会発表

- 1) 斎藤三郎, 津田真由美, 名竹洋子, 秋山暢丈, 内田善久, 飛田尚重, 阿見祐規, 藤原真希, 小林沙由里, 森 祐介, 佐藤文哉. インフルエンザに関するアンケート調査: 慈恵医大教職員および学生を対象として. 第 127 回成医会総会. 東京, 10 月.
- 2) 斎藤三郎, 秋山暢丈, 小澤 仁, 藤村孝志, 岡本美孝, 阪口雅弘. 免疫療法におけるヒノキ花粉アレルギーの必要性の検討. 第 60 回日本アレルギー学会秋季学術大会. 東京, 10 月.
- 3) Saito S, Akiyama N, Yano C, Ishiwata K, Watanabe N, Hirai H, Nagata K, Narumiya S, Nakamura M. The roles of prostaglandin D2 receptors CRTH2 and DP in Th1 or Th2 inflammatory reactions. 14th International Congress of Immunology. Kobe, Aug.
- 4) Noda K, Kurosaka D, Furuya K, Takahashi E, Ukichi T, Yoshida K, Kingetsu I, Yamada A. Elevation of bombina variegata peptide 8 in mice with collagen-induced Arthritis. *EULAR 2010: the European League Against Rheumatism 11th Annual European Congress of Rheumatology*. Rome, Jun.
- 5) Yoshida K, Kurosaka D, Joh K, Takahashi E, Hira K, Noda K, Ukichi T, Furuya K, Yanagimachi M, Kingetsu I, Yamada A. Fasciitis is a common lesion of dermatomyositis demonstrable early after disease onset by en bloc biopsy combined with magnetic resonance imaging. *ACR/ARHP Annual Scientific Meeting 2010*. Atlanta, Nov.
- 6) 古谷和裕, 平井健一郎, 黒坂大太郎, 西岡真樹子, 柳町麻衣美, 吉田 健, 金月 勇, 山田昭夫. RA の病因・病態関節リウマチ患者における血管新生関連因子と疾患活動性との相関. 第 54 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 神戸, 4 月.
- 7) 吉田 健, 柳町麻衣美, 高橋英吾, 平井健一郎, 野田健太郎, 古谷和裕, 浮地太郎, 金月 勇, 黒坂大太郎, 山田昭夫. 皮膚筋炎皮膚筋炎の最初の標的は筋膜付近小血管である 筋膜炎の検出と炎症の進展様式の解析. 第 54 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 神戸, 4 月.

8) 野田健太郎, 高橋英吾, 黒坂大太郎, 古谷和裕, 浮地太郎, 吉田 健, 金月 勇, 山田昭夫. マウス膠原ゲン関節炎における Bv8 の発現検討. 第 31 回日本炎症・再生学会, 東京, 8 月.

分子細胞生物学研究部

教授: 馬目 佳信 分子細胞生物学・脳神経科学

教育・研究概要

I. 超音波による脳腫瘍局所療法の開発

1. 脳腫瘍への核酸デリバリー

超音波を用いた脳腫瘍, 特にグリオーマに対する新規治療法の開発を行っており, これまでに治療用超音波照射条件を決定してマイクロバブルの存在下で腫瘍を照射部位選択的に破壊する装置を作製してきた。この装置は単独でも生体内でグリオーマ組織を破壊する効果があるが, さらに治療効果を高めるために遺伝子や遺伝子発現を制御する核酸分子のデリバリーとの併用について研究を進めている。実は腫瘍細胞や組織の破壊も核酸分子のデリバリーも超音波の効果としては原理的に同一なもので, これらの作用はキャビテーションによる。すなわちマイクロバブルが超音波の振動で破裂する際のエネルギーによって細胞膜に穿孔をおこす。この際に穿孔した膜部位からさまざまな分子が入り出し, 細胞機能が保たれなくなって組織が障害されたり, 核酸分子が細胞質内に導入されたりする。穿孔された細胞膜はすぐに修復されるが, 修復までに細胞機能が保たれるかどうかは生死の境界となるため, 超音波照射については同じキャビテーション効果でも腫瘍への殺効果と核酸デリバリー効果については異なった条件になる。本年度, 核酸の細胞内へのデリバリーが発生する具体的な照射条件を調べた。

2. RNA 干渉による脳腫瘍細胞増殖シグナルのノックダウン

脳腫瘍では正常の組織と比べて特徴的な細胞内増殖シグナルに関与するカスケード分子の発現が知られており, これらの分子は脳腫瘍の治療のターゲットとして注目されている。本研究部でも脳腫瘍の多くのグリオーマ細胞株で, G タンパク関連 Rho の下位シグナルである ROCK や上皮増殖因子受容体 EGFR, STAT3 などが発現していることを明らかにし, これらの分子の発現を抑制することで腫瘍の増殖が抑制できることを示してきた。すなわち ROCK や EGFR に対する RNA 干渉用, ショートヘアピン RNA 転写ベクターを作製して細胞内に導入することで有意な腫瘍の抑制が認められた。さらに, これらの導入により腫瘍細胞の細胞周期が変化することも明らかとなり, 特に ROCK のイソ

フォーム1はグリオーマで治療効果が期待できることが示された。これらのRNA干渉現象は直接、腫瘍内にショート干渉RNAを導入しても効果が得られることが期待される。従って超音波による核酸デリバリー法が適用できるため、導入後の細胞に具体的にはどのような変化が生ずるのかを計測していく必要がある。

II. 甲状腺癌特異的抗体を用いた癌抗原の検出

本研究は、東京慈恵会医科大学・外科学講座の武山らが1996年に樹立にした、ヒト甲状腺癌に対する特異抗体(JT95)に対し、高輝度ナノ粒子(QD)を組み合わせた検出系を構築することで、癌抗原の高感度検出、診断への応用に向けた条件の確立を目的としている。本年度は、蛍光ナノ粒子QDとJT95抗体を直接結合させた検出系の開発についての論文発表を行うと共に、IgM抗体であるJT95抗体を酵素分解したフラグメントを用いて癌抗原の検出に成功した。今後は、本研究成果をもとに高感度・高精度化を行い、臨床応用に繋げていきたい。

III. 心筋細胞における POMC の働き

本年度は主にHL-1心筋細胞を用いた proopiomelanocortin (POMC) の心筋細胞での発現・分泌研究を継続して行っている。具体的には、心筋細胞において、POMC 遺伝子を過剰発現させるための plasmid vector の構築を行い、今後 POMC 遺伝子の過剰発現下で ACTH の心筋細胞からの分泌についての検討を行う予定である。さらに糖尿病・代謝・内分泌内科との共同研究で、Ca²⁺ channel blocker の NCI-H295R ヒト副腎癌細胞株を用いて副腎ステロイド合成酵素に対する作用の研究を行っている。

「点検・評価」

1. 研究について

分子細胞生物学研究部では遺伝子発現調節や高分子タンパク測定、分子標的可視化技術など分子生物学的な手法を用いてヒトの生体の構成単位である細胞に焦点を当てて研究を推進している。そのため新規技術の確立は最優先事項となっている。従来あまり取り入れられてこなかった、超音波を利用する音響化学療法の開発や抗体修飾、特にIgM抗体への量子ドット付加等、他にも匂いなどの揮発性の拡散小分子の捕集によるパターン化も行っており、研究や治療に役立つ新しい技術の開発に役立てることができ。これらの技術が確立してきており今後、応用

が可能となっている。

脳腫瘍治療法の開発については昨年度の超音波診断治療用装置の試作完了に続き、本年度さらに効果をあげるため干渉RNA分子など核酸のデリバリー法の開発を進めており具体的に使用する核酸の種類が明らかになってきている。また今後、これまでのセラグノーシスシステムとの技術の組み合わせにより効果の増強が期待できる。

また本学のスーパー特区事業も分担しているが中枢神経系で虚血時の炎症を担う小膠細胞の発現する遺伝子の同定を行った。この研究でも超音波を治療道具に用いている。中枢神経系はヒトの精神活動や言語、四肢の運動や感覚をつかさどる重要な組織であり治療には厳密な安全性が要求される。超音波照射でどのような遺伝子の変動が起こるのかを知ることにより治療の安全性の検証に役立つと思われる。

2. 教育について

教育において学部および大学院教育を積極的に進めている。学部では免疫学、ウイルス学などの講義や臨床基礎医学の実習を担当し、その他、症候学演習や研究室配属などの参加演習型の教育を行っている。大学院では形態学やバイオインフォマティクスなど共通カリキュラムに加え本年度は選択カリキュラムを充実させた。共通カリキュラムでは共用研究施設や他の総合医科学研究センターのメンバーと一体となって独自のプログラムを作成して分かりやすい教育を目指している。大学院生からのフィードバックも良好で、本研究部は総合医科学研究センターの研究部門に位置するが、研究を行うだけではなく成果を教育など大学全体や社会へ還元することも使命の一つであるとの認識の上に立って教育にも力を注いでいる。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Watanabe M, Fujioka K, Akiyama N, Takeyama H, Manabe N¹⁾, Yamamoto K¹⁾ (¹National Center for Global Health and Medicine), Manome Y. Conjugation of quantum dots and JT95 IgM monoclonal antibody for thyroid carcinoma without abolishing the specificity and activity of antibody. *IEEE Trans Nanobioscience* 2011; 10(1): 30-5.
- 2) Hoshino A, Iimura T, Ueh S, Hanada S, Maruoka Y, Mayahara M, Suzuki K, Imai T, Ito M, Manome Y, Yasuhara M, Kirino T, Yamaguchi A, Matsushima K, Yamamoto K. Deficiency of chemokine receptor CCR1 causes defective bone remodeling due to im-

paired osteoclasts and osteoblasts. *J Biol Chem* 2010; 285(37) : 28826-37.

- 3) Inaba N, Ishizawa S, Kimura M, Fujioka K, Watanabe M, Shibasaki T, Manome Y. Effect of inhibition of the ROCK isoform on RT2 malignant glioma cells. *Anticancer Res* 2010; 30(9) : 3509-14.
- 4) Shirasu M, Fujioka K, Kakishima S, Nagai S, Tomizawa Y, Tsukaya H, Murata J, Manome Y, Touhara K. Chemical identity of a rotting animal-like odor emitted from the inflorescence of the titan arum (*Amorphophallus titanum*). *Biosci Biotechnol Biochem* 2010; 74(12) : 2550-4.
- 5) 藤岡宏樹, 富澤康子, 山本健二, 馬目佳信. 冷凍食品の匂いの絶対値化と温度変化による影響. 日味と匂い誌 2010; 17(3) : 533-5.

Ⅲ. 学会発表

- 1) 藤岡宏樹, 富澤康子, 山本健二, 馬目佳信. 冷凍食品の匂いの絶対値化と温度変化による影響. 日本味と匂い学会第44回大会. 北九州, 9月.
- 2) 藤岡宏樹, 富澤康子, 山本健二, 馬目佳信. 冷凍食品の「匂い」を絶対値で記録し, 品質管理に活用する研究. 日本食品科学工学会第57回大会. 東京, 9月.
- 3) 藤岡宏樹, 山本健二, 馬目佳信. 「人工鼻」は, 酵母菌の匂いから, どんな情報を与えてくれるのか? *Cell Biology Summer Meeting 2010*. 箱根, 7月.
- 4) Somura H, Hori H, Manome Y. Sequence analysis of mitochondrial COX1 region in Slow lorises (Genus *Nycticebus*) for identifications of individual species. 2010 SEAZA (South East Asian Zoos Association) 18th Annual conference. Bali, Nov.
- 5) Hori H, Somura H, Wirdateti, Watanabe M, Hayakawa T, Perwitasari-Farajalla D, Wijayanto H, Manome Y, Manangsan J. Determination of mitochondrial COX1 DNA sequences of native Slow lorises (Genus *Nycticebus*) in Indonesia. 2010 SEAZA (South East Asian Zoos Association) 18th Annual conference. Bali, Nov.
- 6) 藤岡宏樹, 真鍋法義, 野村真弓, 渡辺美智子, 花田三四郎, 星野昭芳, 山本健二, 馬目佳信, 武山 浩. 甲状腺がん特異的抗体JT95と, 蛍光ナノ粒子QDによる新規検出法の開発. 第53回日本甲状腺学会学術集会. 長崎, 11月.
- 7) Manome Y, Watanabe M, Takeyama H, Fujioka K. Localization of thyroid carcinoma-related antigen recognized by JT-95 monoclonal antibody. The 17th International Microscopy Congress (IMC17). Rio de Janeiro, Sept.
- 8) Fujioka K, Saito H, Yamada Y, Manome Y. High-

resolution images of resin structure in agarwood. The 17th International Microscopy Congress (IMC17). Rio de Janeiro, Sept.

- 9) Somura H, Hori H, Fujioka K, Manome Y. Sequences of COX1 in slow lorises (*Nycticebus*) and identification of individual species. International symposium on biodiversity sciences 2010 (ISBS2010). Nagoya, July.
- 10) 池田恵一, 坂本昌也, 井坂 剛, 坂本敬子, 東條克能. 2型糖尿病合併高血圧患者におけるアゼルニジピンの効果: 他のCa²⁺チャネル拮抗薬からの変更例での検討. 第33回日本高血圧学会総会. 福岡, 10月.

プロジェクト研究部 腎臓再生研究室

室長：横尾 隆 腎臓再生医療

教育・研究概要

臓器再生医療とは、傷害を受けた組織、臓器を薬剤で何とか修復しようとするのではなく、新しいものを作って取り替えてしまおうという概念である。この作り話のような出来事が昨今の科学技術の進歩により“次世代の夢の治療法”として一部現実化している。特に皮膚や角膜などの再生医療は実際に臨床の現場で用いられ始めている。さらに近年では京都大学の山中伸弥教授らによるヒト iPS 細胞樹立成功により、強い追い風となってこれまで不可能といわれてきた臓器にまでその適応を広げようと世界中で積極的な研究が進められている。しかしそのほとんどは、安全で簡便な幹細胞樹立法開発や、それを用いた単純構造の組織再生が中心となり、実際に臨床で必要となる複雑な3次元構造を持つ腎臓や肺などの臓器再生実現には悲観的な見方が大半である。腎臓の場合、透析によりとりあえずの延命が可能であるため、死亡に直結せず研究の緊急度、要求度が低いと認知されていた。しかし現実には腎臓の問題は非常に深刻であり、高齢化や糖尿病の増加により爆発的に増え続ける透析患者に対応する医療費が底をつき、透析医療は行き詰まった医療経済の最大の課題になっており、このままでは破綻が避けられない状況である。さらに腎臓は患うと回復が非常に難しいうえに、昔に加えて寿命も延びているので、そのぶん患者も苦しむ時間が長くなっている。すでに患者の忍耐も医療経済も限界を迎えている状態にあるのだ。我々はいままで、この不可能とされてきた3次元構造を持つ腎臓再生に取り組んできた。すでに前年度までラットの発生プログラムを用いたヒト腎臓再生に成功している。本年度は、適正な移植部位(腎臓再生部位)の特定、腎不全に伴う血管石灰化に対するも有効な治療効果を持つことを発見した。

「点検・評価」

これまで幹細胞輸注などで障害の軽い急性腎不全を対象とした腎臓再生医療研究はされてきたが、腎臓という臓器をそのまま再生させるというプロジェクトは国内外を見てもほとんどみられず、我々がリーダーシップを持って研究を展開していることは国内外で評価されている。大型動物に研究が進んでいるため高額な研究費が必要となるが、科研費のみ

でなく、競争の激しいアメリカの大型グラントの獲得にも成功している。また農学部、工学部、獣医学部の専門家とコンソーシアムを形成しその中心で陣頭指揮を執る立場にいることは、大いに評価の対象になる。

研究業績

I. 原著論文

1) Gheisari Y, Yokoo T, Matsumoto K, Fukui A, Sugimoto N, Ohashi T, Kawamura T, Hosoya T, Kobayashi E. A thermoreversible polymer mediates controlled release of glial cell line-derived neurotrophic factor to enhance kidney regeneration. *Artif Organs* 2010; 34(8) : 642-7.

II. 総説

1) 横尾 隆. 【臨床に繋がる再生医療の現状と近未来】自己幹細胞由来腎臓再生法の開発. *医工治療* 2010; 22(3) : 216-20.

III. 学会発表

- 1) 横尾 隆, 松成ひとみ, 岩井聡美, 松本 啓, 辻収彦, 岡野 James 洋尚, 岡野栄之, 長嶋比呂志, 小林英司. プタを scaffold とする腎臓再生 IV : エリスロポエチン産生組織の体内発生法の開発. 第10回日本再生医療学会総会. 東京, 3月.
- 2) 岩井聡美, 横尾 隆, 松成ひとみ, 田中友加, 寺岡善布史, 大段秀樹, 長嶋比呂志, 小林英司. プタを scaffold とする腎臓再生 III : ネコにおける新規エリスロポエチン補充療法の開発. 第10回日本再生医療学会総会. 東京, 3月.
- 3) 松成ひとみ, 横尾 隆, 岩井聡美, 渡邊将人, 梅山一大, 中野和明, 前原美樹, Medin JA, 長嶋比呂志, 小林英司. プタを scaffold とする腎臓再生 III : Suicide gene を発現する遺伝子改変プタの作出. 第10回日本再生医療学会総会. 東京, 3月.
- 4) 長嶋比呂志, 松成ひとみ, 横尾 隆, 岩井聡美, 小林英司. プタを scaffold とする腎臓再生 I : クローンプタを利用した腎臓原基の発達能の検証. 第10回日本再生医療学会総会. 東京, 3月.
- 5) 横尾 隆. 組織再生から臓器再生へのパラダイムシフト - 腎臓再生へのあくなき挑戦 -. 東京慈恵会医科大学 DNA 医学研究所セミナー. 東京, 11月.
- 6) Matsumoto K, Yokoo T, Yokote S, Kawamura T, Ohashi T, Hosoya T, Tsuji O, Okano JH, Okano H, Kobayashi E. Use of the E2F1 transgenic suicide-inducible mice permit regeneration of completely human kidneys. *American Society of Nephrology : Renal*

Week 2010: 43rd Annual Meeting & Scientific Exposition. Denver, Nov.

- 7) Yokote S, Yokoo T, Matsumoto K, Ohkido I, Kawamura T, Hosoya T. Transplantation of metanephros suppresses the vascular calcification in rats with adenine-induced renal failure. American Society of Nephrology: Renal Week 2010: 43rd Annual Meeting & Scientific Exposition. Denver, Nov.
- 8) 横尾 隆. (教育講演2) 腎臓再生による抜本的腎不全治療法の開発. 第62回日本泌尿器科学会西日本総会. 鹿児島, 11月.
- 9) 松本 啓, 横尾 隆, 横手伸也, 川村哲也, 大橋十也, 辻 収彦, 岡野 James 洋尚, 岡野栄之, 細谷龍男. E2F1 トランスジェニック自殺誘導マウスを用いた純粋ヒト腎臓再生法の開発. 第1回分子腎臓フォーラム. 東京, 9月.
- 10) 横尾 隆. (特別講演) 再生医療と移植医療の融合による抜本的腎不全治療法の開発. 第14回北海道移植フォーラム. 札幌, 7月.
- 11) 横尾 隆. (シンポジウムII: 再生臓器への適応) 異種組織の適応現象を利用した腎臓再生法の開発. 第14回日本適応医学会学術集会. 東京, 7月.
- 12) 横尾 隆. 透析回避を目的とした機能腎臓再生法の開発. 第22回小児腎臓病漢方研究会. 大阪, 7月.
- 13) 横尾 隆. (シンポジウム2: 臨床応用に向けた腎臓再生) In vivoでの腎臓再生. 第53回日本腎臓学会学術総会. 神戸, 6月.
- 14) 横尾 隆. 日本人に適した高血圧治療薬の位置づけ. New Trends in Hypertension. 東京, 6月.
- 15) Matsumoto K, Yokoo T, Nagashima H, Matsunari H, Iwai S, Yokote S, Hosoya T, Ohashi T, Kobayashi E. Xeno-metanephros can be used as a scaffold of producing host animal's erythropoietin. The 12th Asian Pacific Congress of Nephrology. Seoul, June.
- 16) Yokoo T. (Symposium 08: Acute Kidney Injury: Basic) MSC and their utility for renal failure. The 12th Asian Pacific Congress of Nephrology. Seoul, June.
- 17) 横尾 隆. 移植可能な実践的臓器再生法の開発. 第22回神奈川移植医学会. 横浜, 5月.
- 18) 横尾 隆. 組織再生から臓器再生へのパラダイムシフト-腎臓再生へのあくなき挑戦-. 東京理科大学臓器再生セミナー. 東京, 4月.
- 19) 横尾 隆. (シンポジウム1: 臨床に繋がる再生医療の現状と近未来) 医学と工学の融合による自己幹細胞由来腎臓再生法の実現化. 日本医工学治療学会第26回学術大会. 東京, 4月.

神経科学研究部・神経病理学研究室

教授: 栗原 敏

(兼任)

講師: 福田 隆浩 神経病理学, 神経内科学

講師: 藤ヶ崎純子 神経病理学

教育・研究概要

I. 教育概要

3年生の「医学英語専門文献抄読」および「症候学演習」, 「感染・免疫チュートリアル」を担当した。4年生では, 臨床医学I「神経」および「病理学各論実習」, 「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。6年生選択実習では, 病理学講座に配属される学生1ユニットあたり2コマを担当し, 神経病理学を教育した。卒後教育として, CPCにおいて神経病理を担当した。また, 神経病理肉眼所見あるいは組織所見を生前の画像と対比した剖検例検討会を, 神経内科の研修医・学生および病院病理部研修医を対象に毎週木曜日に開催し, 神経疾患の理解を深める機会を提供している。

II. 研究概要

1. ライソゾーム病におけるポリユビキチン化の病態

【目的】 プロテアソームおよびオートファジーに関与するポリユビキチン化の病態をライソゾーム病において検索した。【対象と方法】 対象としてポンベ病 (PD), プロサポシン欠損病 (TSAP), ニーマンピック病c型 (NPC), ファブリー病 (FD), ハンター病 (HD), Sly病 (SD)の疾患モデルマウスおよびヒトのPD, FD, ゴーシェ病 (GD)を対象とした。各疾患の主要な臓器のホルマリン固定パラフィン包埋標本において, ubiquitin, K48 polyubiquitin, K63 polyubiquitin, p62, LC3, LAMP2に対する抗体を用いた免疫組織化学的検索を行った。【結果】 PDモデルマウスの横紋筋, 心筋には, 生後8週よりp62陽性凝集物が発現し, LC3陽性, K63陽性凝集物が増加した。K48陽性凝集物は発現するも, K63に比べ少ない傾向が見られた。TSAPモデルマウスでは, 中枢神経系の神経細胞を中心に生後12日目よりubiquitin陽性封入体が発現する。p62陽性凝集物やLC3陽性, K48陽性, K63陽性凝集物は認められるも少数であった。NPCモデルマウスにおいても中枢神経系を中心にubiquitin,

p62, LC3, K48, K63 陽性凝集物をコレステロール蓄積神経細胞に認めた。ヒト NPC においても同様の傾向を認める。FD, HD, SD のモデルマウスおよびヒト FD, GD では、LAMP2 陽性ライソゾームの増加と空胞化を認めるも ubiquitin や p62, LC3 は陰性であった。【考察】ライソゾーム病において欠損酵素および蓄積物質が異なることにより、ユビキチン化、そして、K48 あるいは K63 のポリユビキチン化の程度が異なり、ユビキチンプロテアソーム系あるいはオートファジーリソソーム系の蛋白分解が関与している可能性が示唆された。

2. 希少な症例の診断・研究

稀な疾患である Niemann-Pick disease type c を剖検にて診断した。死亡時 16 歳、女性。13 歳以降知的障害・運動機能低下が進行し、痙攣重積にて入院。異常行動、持続性異常肢位を呈した。頭部 CT, MRI では明らかな異常を認めず、抗痙攣薬による汎血球減少から肺胞出血を併発し、死亡。神経学的に意識障害、体幹四肢の筋緊張の低下、嚥下障害、深部腱反射亢進、自律神経障害が存在。神経病理所見として脳重量：1,130g。明らかな脳萎縮を認めないが、中枢神経系および末梢神経系の神経細胞胞体内に Filipin 染色陽性の cholesterol の著明な沈着と ubiquitin 陽性顆粒、0.1–0.5 μ m 直径の membranous cytoplasmic bodies の存在。ubiquitin 陽性顆粒は、K48 polyubiquitin および K63 polyubiquitin に陽性で、LC3 や p62 も陽性であった。hippocampal tauopathy と nigral α -synucleinopathy を合併していた。NPC1 mRNA の異なる Allele 上の exon 13 G1990A (V664M) と exon 23 G3557A (R1186H) の変異が存在し、Niemann-Pick disease type c と診断した。

現在まで報告のない、筋萎縮性側索硬化症に Intracellular polyglutamin inclusion in astrocytes and neurons を合併した症例を剖検にて診断した。死亡時 77 歳、男性。右上肢麻痺にて発症後、両側上肢、嚥下障害が進行した。神経学的に、舌萎縮著明、線維束萎縮。両上肢著明な筋萎縮、筋力低下。四肢深部腱反射亢進を認めたが、認知症なし。神経病理所見として脳重量：1,260g。脊髄前根の萎縮。脊髄外側皮質脊髄路の白濁。上位運動ニューロン病変として、Betz cells の脱落・グリオシス。残存 Betz cells 胞体内 TDP43 陽性封入体。内包後脚・大脳脚中央・錐体路・脊髄皮質脊髄路の軸索脱落・髄鞘染色性低下・グリオシス・マクロファージ浸潤を認めた。下位運動ニューロン病変として、三叉神経運動核・顔面神経核・舌下神経核・脊髄前角細胞の脱

落・グリオシス。同部位の残存神経細胞胞体内に Bunina 小体および TDP43 陽性封入体。マクロファージ浸潤を認めた。Alzheimer disease 病変は、Braak & Braak stage B, stage III/IV であった。また、中枢神経系の星状膠細胞優位に核内好酸性封入体が存在。少数ではあるが、神経細胞胞体内にも核内封入体は認められる。封入体は、特に、大脳皮質、線状体、扁桃体、小脳皮質に目立った。

3. 生体内凍結法を用いたラット末梢神経の形態解析

様々な末梢神経障害の病態を解析する為に、モデル動物を用いた解析が行われている。モデル動物を用いて末梢神経を組織学的に観察する場合、通常のパラホルムアルデヒド固定、パラフィン包埋標本では、標本作製過程で軸索の収縮等が生じ、目的とする構造の形態観察が難しい場合がある。我々は、生体内凍結法を用いてラットの末梢神経の標本作製し、通常の方法で固定、包埋した標本と比較し、その利点について評価した。露出したラットの坐骨神経を、液体窒素にて冷却した液化プロパンにより迅速に凍結、凍結資料を 2%パラホルムアルデヒド/アセトン中で凍結置換固定し、パラフィン包埋ブロックを作製した。薄切した切片を用いて HE, Bodian, KB 染色、および免疫染色を行い観察した。生体内凍結法によって作製した末梢神経では、通常の固定方法よりも軸索の収縮が少なく、軸索径が保持されるため、組織構築の観察が容易であった。有髄線維では HE, Bodian, KB 染色にて Ranvier 絞輪の構造が良好に観察されたが、Schmidt-Lanterman (S-L) 切痕の構造は同定し難かった。S-L 切痕に分布する E-cadherin, β -catenin による免疫染色を行ったところ、S-L 切痕の構造が良好に観察された。生体内凍結法では、循環動態を遮断することなく生理的な環境を保ったまま生体組織を形態学的に観察する方法である。生体内凍結法により末梢神経の構造は良好に保持され、通常の染色法に加え、免疫染色を組み合わせることで、構造の詳細な同定が可能であった。

【点検・評価】

神経病理学研究室の業務は、研究、診断、教育である。

教育は基本的に昨年度と変わらない。3年生の「医学英語専門文献抄読」では英語文献を読む上で重要な点を解説し、週一回の抄読により、医学英語に馴染む訓練で成果を出している。「症候学演習」および「感染・免疫チュートリアル」では、チューター

として学生が症候を理解できるよう誘導・指導した。4年生では、臨床医学I「神経」にて4コマおよび「病理学各論実習」にて2コマ担当し、6年生選択実習とともに、神経系疾患における病理形態を学生が理解できるよう指導した。「臨床医学演習」では、チューターとして学生が症例を理解できるよう誘導・指導した。卒業教育として、CPCにおいて神経病理を担当した。また、神経病理肉眼所見あるいは組織所見を生前の画像と対比した剖検症例検討会を、神経内科の研修医・学生および病院病理部研修医を対象に毎週木曜日に開催し、神経疾患の理解を深める機会を提供している。

神経病理診断業務および病理解剖では、本院および分院の病院病理部に積極的に協力し、確実かつ迅速に神経系の病理診断業務を行い、臨床の要求に応じている。経験のない希少な疾患であっても、形態学のみならず、分子生物学的方法あるいは生化学的方法を駆使し正確な診断を行っており、診断能力に関しては評価されて良い。

研究に関しては、人体病理を中心に研究活動を行っており、ライソゾーム病の病態の理解、特にオートファジーライソゾーム系およびユビキチンプロテアソーム系の関与に関し新しい知見を見いだしている。共同研究として、パーキンソン病モデルマウスでの病態解明や頭部外傷におけるオートファジーライソゾーム系およびユビキチンプロテアソーム系の関与を検索し、神経細胞障害にこれらの系が関与していることを見いだしている。また、形態学的評価を行う上で価値のある方法である、生体内凍結法を応用し、末梢神経障害の病態解明を今後進めていく。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Kyosen SO, Iizuka S, Kobayashi H, Kimura T, Fukuda T, Shen J, Shimada Y, Ida H, Eto Y, Ohashi T. Neonatal gene transfer using lentiviral vector for murine Pompe disease: long-term expression and glyco-gen reduction. *Gene Ther* 2010; 17(4): 521-30.
- 2) Fukuda T, Akiyama N, Ikegami M, Takahashi H, Sasaki A, Oka H, Komori T, Tanaka Y, Nakazato Y, Akimoto J, Tanaka M, Okada Y, Saito S. Expression of hydroxyindole-O-methyltransferase enzyme in the human central nervous system and in pineal parenchymal cell tumors. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2010; 69(5): 498-510.
- 3) Kobayashi H, Takahashi-Fujigasaki J, Fukuda T, Sakurai K, Shimada Y, Nomura K, Ariga M, Ohashi T,

Eto Y, Otomo T, Sakai N, Ida H. Pathology of the first autopsy case diagnosed as mucopolidosis type III α/β suggesting autophagic dysfunction. *Mol Genet Metab* 2011; 102(2): 170-5.

- 4) Takahashi-Fujigasaki J, Breidert T¹⁾, Fujigasaki H (Musashino Red Cross Hospital), Duyckaerts C¹⁾, Camonis JH (INSERM, U528), Brice A¹⁾ (¹INSERM UMRS 975), Lebre AS (INSERM U781). Amyloid precursor-like protein 2 cleavage contributes to neuronal intranuclear inclusions and cytotoxicity in spinocerebellar ataxia-7 (SCA7). *Neurobiol Dis* 2011; 41(1): 33-42.

III. 学会発表

- 1) 福田隆浩, 秋山暢丈, 齋藤三郎, 高橋 均, 岡 秀宏, 佐々木惇, 田中雅彦, 小森隆司, 秋元治朗, 田中優子, 中里洋一, 松果体実質細胞腫瘍の腫瘍マーカーその3. 第51回日本神経病理学会総会学術研究会. 東京, 4月. [NEUROPATHOLOGY 2010; 30 (Suppl.): 90]
- 2) 福田隆浩, 河越しほ, 衛藤義勝. Fabry病 knock-out マウスの神経病理. 第51回日本神経病理学会総会学術研究会. 東京, 4月. [NEUROPATHOLOGY 2010; 30 (Suppl.): 91]
- 3) 藤ヶ崎純子, 藤ヶ崎浩人 (武蔵野日赤病院). 脊髄小脳失調症7型細胞モデルにおける NCKX1, Phactr2 の発現変動. 第51回日本神経病理学会総会学術研究会. 東京, 4月.
- 4) 石澤 将, 藤ヶ崎純子, 金澤 康, 的場圭一郎, 川浪大治, 横田太持, 田嶋尚子, 宇都宮一典. Sphingosine1-phosphate 刺激に伴う腎尿細管細胞での Rho/Rho kinase 系を介した MAPK 系, アクチン形成, 接着因子への影響. 第53回日本糖尿病学会年次学術集会. 岡山, 5月.
- 5) 鹿 智恵, 羽野 寛, 千葉 諭, 藤ヶ崎純子, 小峰多雅, 林 勇介, 竹内行浩, 池上雅博. 原発性肺癌の発生における8番染色体短腕領域の染色体変化と各組織型との関係. 第99回日本病理学会総会. 東京, 4月.
- 6) 金澤 康, 藤ヶ崎純子, 石澤 将, 的場圭一郎, 横田太持, 五條 淳, 谷口幹太, 蔵田英明, 田嶋尚子, 宇都宮一典. 糖尿病性末梢神経障害の成因における Rho kinase 系シグナルの連関. 第53回日本糖尿病学会年次学術集会. 岡山, 5月.
- 7) Kanazawa Y, Utsunomiya K, Ishizawa S, Matoba K, Gojo A, Yokota T, Kurata H, Tajima N, Takahashi-Fujigasaki J. Enhanced Rho kinase activity altered E-cadherin distribution in peripheral nerves of streptozotocin-induced diabetic rats. 70th Scientific Sessions American Diabetes Association. Orlando, June.

- 8) 金澤 康, 藤ヶ崎純子, 田嶋尚子, 宇都宮一典. 糖尿病性末梢神経障害における接着性因子と Rho/Rho kinase 系シグナルとの連関. 第 21 回日本末梢神経学会学術集会. 仙台, 9 月.
- 9) 金澤 康, 藤ヶ崎純子, 石澤 将, 的場圭一郎, 川浪大治, 横田太持, 田嶋尚子, 宇都宮一典. 糖尿病性の末梢神経における Rho/Rho kinase 系シグナルの亢進による接着因子の変化. 第 25 回日本糖尿病合併症学会. 大津, 10 月.
- 10) 石澤 将, 藤ヶ崎純子, 金澤 康, 的場圭一郎, 川浪大治, 横田太持, 田嶋尚子, 宇都宮一典. Sphingosine1-phosphate 刺激に伴う ROCK を介した腎尿管細胞への影響. 第 22 回日本糖尿病性腎症研究会. 東京, 12 月.

神経科学研究部・神経生理学研究室

教授 加藤 総夫 神経生理学・神経薬理学
講師 渡部 文子 神経生理学

教育・研究概要

当研究室の独自の研究テーマである①情動形成神経ネットワークにおけるシナプス可塑性機構に関する研究, および, ②グリアニューロン連関の細胞機構に関する研究, を進めるとともに, 学内外の他講座などとの共同研究を進め, 以下の成果を挙げた。

I. 慢性痛における情動障害の脳機能の解明

痛みによって誘発される負情動の生成および増強機構を解明するために, 脊髄神経結紮ならびにストレプトゾシン誘発慢性神経障害性疼痛モデル動物を作成し, 脊髄後角疼痛特異的ニューロン由来腕傍核經由入力線維と扁桃体中心核ニューロン間シナプス伝達を評価しそのシナプス伝達増強機構を解明した(科学研究費補助金・基盤研究 B (代表研究者・加藤)の補助を受けた(生理学研究所重本隆一教授ら, 整形外科講座, 星薬科大学・薬物治療学との共同研究)。また, 脊髄後角シナプス伝達の可塑性における P2X 受容体ならびにグリア細胞の意義を明らかにした(慶応義塾大学・医・整形外科・内科学との共同研究)。さらに, 神経障害性疼痛モデルにおける腕傍核-扁桃体シナプス伝達増強の固定化に, TRPV1 チャネル発現末梢 C 線維が必須である事実を突き止めた。

II. 恐怖情動の形成・消去に関わる神経機構の解明

情動依存的学習の形成と消去は, トラウマによる恐怖体験からの回復や治療法の開発などに直結することが期待され, 近年活発に研究が進められている。扁桃体局所神経回路におけるその基盤機構を解明するため, 情動記憶の形成と消去の基盤となる扁桃体シナプス伝達の解析を進めるとともに, 情動依存的学習行動における生理的意義を検討するため, 恐怖条件付け学習行動解析システムを用いて条件付け動物における扁桃体機能の変化を評価した(科学研究費補助金・基盤研究 C (代表研究者・渡部) および科学技術振興機構 JST さきがけ研究(代表研究者・渡部)による補助を受けた)。

Ⅲ. 虚血・低酸素時におけるニューロン間シナプス伝達維持におけるグリア細胞の意義の解明

ニューロン活動を支えるエネルギー供給源としてのアストロサイトからのモノカルボン酸輸送系のシナプス伝達における意義の解明を進めた。低酸素脆弱性の低い延髄孤束核から膜電位およびシナプス電流を記録し、モノカルボン酸トランスポーター阻害薬の影響を観察した。アストロサイトからの乳酸供給は膜電位の維持にはほとんど寄与せず、主にシナプス後性の機構を介して興奮性シナプス伝達の維持に寄与する事実を明らかにした（厚生労働省科学研究費政策創薬総合研究事業および内藤財団の補助を受けた）。

Ⅳ. 運動ニューロン選択的脆弱性に関する研究

化学的低酸素が舌下神経ニューロンに対するグリシン放出を増強する事実をすでに報告したが、他の運動ニューロン、特に、運動ニューロン疾患において固有のさまざまな脆弱性を示す顔面神経および動眼神経ニューロンにおいてこの現象の再現を試みた。驚くべきことに、運動ニューロン疾患において高い細胞死抵抗性を示す動眼神経ニューロンにおいては、グリシンではなく GABA の放出促進が誘発されるという事実を見出した（科学研究費補助金・若手 C の補助を受け、神経内科との共同研究として進めた）。

Ⅴ. 消化管 TRPV1 チャンネル活性化による熱産生反応亢進神経回路の証明

消化管で速やかに代謝分解される特異的作動薬 capsiate を用いて、消化管 TRPV1 チャンネルの選択的活性化が迷走神経求心路を介して褐色脂肪細胞支配交感神経を活性化する事実を証明した（株式会社味の素ライフサイエンス研究所との共同研究）。

Ⅵ. 情緒社会性に影響を及ぼす食品中化学物質の影響評価に関する神経機能毒性学的研究

自閉症、広汎性発達障害、アスペルガー障害、学習障害、注意欠陥・多動性障害などの発達障害には環境因子も関与している。食品などから摂取される化学物質が情緒社会性に及ぼす影響を評価する方法を開発するための基盤知見を確立するため、幼弱時もしくは妊娠中に化学物質暴露された動物の脳を摘出し、ヒトおよび実験動物において情緒社会性の発現に関与することが報告されている扁桃体ニューロンの興奮性を記録・解析し、その効率のかつ統合的評価法を開発した（内閣府食品安全委員会の委託研

究）。

「点検・評価」

本年度も高水準の国際的活動を続け、国際的に高い評価を受けた。ユニット中枢神経系における神経生理学の講義、研究室配属、選択実習ならびに輪読勉強会などを通じた学部学生への教育、および、派遣大学院生、臨床講座からの再派遣大学院生・専攻生の学位論文指導においても十分な成果を上げた。研究室配属で配属された学生はその後も高度な実験を放課後などに進め、成果を上げ学会発表した。名実ともに本学の神経科学研究および教育の中心として高水準の活動が続いている。

昨年度に引き続き、本学における神経機能研究の振興と学部・大学院学生への教育を目的として、「神経機能研究の最前線」セミナーを「医学研究の基礎を語り合う集い」として開催した（ボルドー大学 Cyril Herry 博士；ブランダイス大学 Donald Katz 博士）。

室長・加藤は、今年度も厚生労働省薬事審議会第 1 部会委員、文部科学省科学研究費専門委員を務めた。本学動物実験委員会委員長、ホームページ委員会副委員長、および IT あり方検討委員会委員を務めた。第 88 回日本生理学会大会プログラム委員長を務めた（大会長：栗原敏学長）。日本生理学会選挙管理委員会委員長、同日本医学会評議員、同学術研究委員、日本神経化学会出版広報委員、日本プリンクラブ（ATP アデノシン研究会）幹事を務めた。NeuroReport 誌 Editorial Board を務めた。加藤、渡部とともに、本年度も Journal of Neuroscience, Journal of Physiology (London), European Journal of Neuroscience, Neuroscience をはじめとする神経生理学関連の一流国際誌の論文査読を数多く務めた。

以上、本研究室員は学外の重要な委員会や各学会の活動に貢献従事するとともに、多くの競争的研究費を獲得して研究活動を活発に進めていることに加え、医学科講義、大学院教育、および、各種委員会活動など学内の教育研究活動にも大いに貢献している。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Ono K, Tsukamoto-Yasui M, Hara-Kimura Y, Inoue N, Nogusa Y, Okabe Y, Nagashima K, Kato F. Intra-gastric administration of capsiate, a transient receptor potential channel agonist, triggers

thermogenic sympathetic responses. *J Appl Physiol* 2011; 110(3): 789-98.

- 2) Moody TD, Watabe AM, Indersmitten T, Komiyama NH, Grant SG, O' Dell TJ. Beta-adrenergic receptor activation rescues theta frequency stimulation-induced LTP deficits in mice expressing C-terminally truncated NMDA receptor GluN2A subunits. *Learn Mem* 2011; 18(2): 118-27.
- 3) Yamamoto K, Noguchi J, Yamada C, Watabe AM, Kato F. Distinct target cell-dependent forms of short-term plasticity of the central visceral afferent synapses of the rat. *BMC Neurosci* 2010; 11: 134.

II. 総 説

- 1) 加藤総夫. 【シナプス 形態・機能・病態】シナプスの機能 シナプス伝達とアストロサイト. *Clin Neurosci* 2010; 28(8): 876-81.
- 2) 荒田晶子, 加藤総夫. QOL に影響を及ぼす諸感覚情報を統合する NPB. *日薬理誌* 2010; 135(6): 261-2.

III. 学会発表

- 1) 落合敏平, 高橋由香里, 朝戸めぐみ, 渡部文子, 大澤匡弘, 亀井淳三, 加藤総夫. 神経障害性疼痛を伴う糖尿病マウスにおける侵害受容性扁桃体のシナプス伝達増強. 第 88 回日本生理学会大会/第 116 回日本解剖学会総会・全国学術集合同大会. 横浜 (誌上開催), 3 月.
- 2) 永瀬将志, 渡部文子, 加藤総夫. モノカルボン酸トランスポーターを介した乳酸輸送によるシナプス伝達の維持. 第 88 回日本生理学会大会/第 116 回日本解剖学会総会・全国学術集合同大会. 横浜 (誌上開催), 3 月.
- 3) Nagase M, Kato F. Functional role lactate transport through monocarboxylate transporter in maintaining synaptic transmission. The 29th Naito Conference on the Glia World. Hayama, Oct.
- 4) 高木 聡, 河野 優, 持尾聡一郎, 加藤総夫. 運動ニューロンの選択的脆弱性に関するシナプス機構. 第 127 回成医会総会. 東京, 10 月.
- 5) 高橋由香里, 三角香世, 加藤総夫. ラット神経因性疼痛モデル扁桃体中心核シナプスにおけるグルタミン酸受容体構成の変化. 第 33 回日本神経科学大会・第 53 回日本神経化学学会大会・第 20 回日本神経回路学会大会合同大会. 神戸, 9 月.
- 6) 高木 聡, 永瀬将志, 河野 優, 加藤総夫. 舌下神経運動ニューロン活動におけるモノカルボン酸輸送の役割. 第 33 回日本神経科学大会・第 53 回日本神経化学学会大会・第 20 回日本神経回路学会大会合同大会.

神戸, 9 月.

- 7) 永瀬将志, 加藤総夫. シナプス活動の維持におけるモノカルボン酸トランスポーターによる乳酸輸送の役割. 第 33 回日本神経科学大会・第 53 回日本神経化学学会大会・第 20 回日本神経回路学会大会合同大会. 神戸, 9 月.
- 8) Takahashi Y, Nakao-Iwase A, Watabe AM, Kato F. Altered characteristics of vesicular release at the potentiated synapses in the nociceptive amygdala of neuropathic rats. The 7th Forum of Federation of European Neuroscience. Amsterdam, July.
- 9) 高橋由香里, 三角香世, 加藤総夫. ラット神経因性疼痛モデル扁桃体中心核シナプスにおける NMDA 受容体成分. 第 87 回日本生理学会大会. 盛岡, 5 月.
- 10) 加藤総夫. 内臓知覚求心神経発現分子の生理機能解析法. 第 88 回日本生理学会大会/第 116 回日本解剖学会総会・全国学術集合同大会. 横浜 (誌上開催), 3 月.
- 11) 高橋由香里, 加藤総夫. 侵害受容性扁桃体における特異的シナプス増強機構. 第 88 回日本生理学会大会/第 116 回日本解剖学会総会・全国学術集合同大会. 横浜 (誌上開催), 3 月.
- 12) Kato F. Chronic pain-triggered consolidation of synaptic potentiation in the nociceptive amygdala. 2010 年度生理学研究所シナプス研究会: 記憶学習行動の基盤としてのシナプス可塑性. 岡崎, 12 月.
- 13) Kato F. Morphofunctional synaptic plasticity in the central amygdala of rats with persistent neuropathic pain. 第 33 回日本神経科学大会・第 53 回日本神経化学学会大会・第 20 回日本神経回路学会大会合同大会. 神戸, 9 月.
- 14) 安井 豊. 導入及び覚醒時興奮のメカニズムを求めて—セボフルレンによる青斑核ニューロンの興奮. 日本麻酔科学会第 57 回学術集會. 福岡, 6 月.
- 15) 加藤総夫. 痛みの苦痛の生物学的起源を求めて—侵害受容扁桃体が「有害性警告」機能. 第 3 回痛みを考える会. 東京, 3 月.
- 16) 加藤総夫. (特別講演 2) シナプス可塑性から慢性痛の苦痛に迫る—成立機構解明と治療法の開発を目指して. 星薬科大学・文部科学省戦略的研究基盤形成支援事業平成 22 年度研究成果報告会. 東京, 3 月.
- 17) Kato F. Astroglial regulation of synaptic transmission—ATP matters at both sides now. The 29th Naito Conference on Glia World. Hayama, Oct.
- 18) 加藤総夫. 痛みの生物学的役割から考える慢性痛の意味. 日本麻酔科学会関東甲信越東京支部第 50 回合同学術集會. 東京, 9 月.
- 19) 加藤総夫. 痛みはなぜ生物にとって苦痛なのか?—慢性痛による扁桃体シナプス可塑性から考える—.

第15回痛みの神経科学研究会. 東京, 5月.

20) 加藤総夫. 侵害受容性扁桃体におけるシナプス可塑性. 第17回 PharmaScience フォーラム (北海道大学大学院薬学研究院). 札幌, 5月.

21) 加藤総夫. 原始感覚と心を結ぶ扁桃体神経回路. 第3回日本不安障害学会学術大会. 東京, 2月.

IV. 著書

1) 加藤総夫. 1部: 慢性疼痛の発現機序と薬物治療 2章: 神経因性疼痛 10節: 慢性痛と情動, 佐藤章弘企画編集, 慢性疼痛における薬剤選定と治療薬開発. 東京: 技術情報協会, 2010. p.119-22.

高次元医用画像工学研究所

教授: 鈴木 直樹 医用生体工学, 医用画像工学, 医用高次元画像, 医用バーチャルリアリティ, 生物工学, 生物学
准教授: 服部 麻木 医用生体工学, 医用画像工学, 医用高次元画像, 医用バーチャルリアリティ

教育・研究概要

I. リアルタイムイメージングによる高次元医用画像の臨床応用

X線CTやMRI等の画像診断装置から得られる, 生体の機能, および形態データを用いた高次元医用画像技術の開発と臨床応用に関する研究を行っている。本研究では, X線CTデータセット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, ヒトの運動時の下肢や下顎の四次元動作解析システムの開発等を行なっている。本年度は, 変形性膝関節症の患者の歩行時の膝関節モーメント, および足底での荷重中心の軌跡を計測することで診断や治療結果の評価を行なえるシステムの開発を行なった。本研究は本学各講座ほか, 大阪大学, 鶴見大学, 北米メイヨークリニックなどとの共同研究として進められている。

II. 内視鏡型手術ロボットシステムの開発

経口的に腹腔内に到達し, 腹腔内臓器に対して手術手技を実施する Natural Orifice Transluminal Endoscopic Surgery (NOTES) や, 腹壁に小さな貫通孔を設けて腹腔内での手術手技を行なう Single Port Surgery (SPS) が可能な内視鏡型手術ロボットシステムの開発を行っている。本年度は, 昨年試作して自由度を増したロボットアームを改良して, より複雑な作業を可能とするとともに, ロボットの眼となるカメラを独立して動かせるようにすることで, より人の上肢に似た動作が可能になった。本研究は九州大学医学部との共同研究として行なっている。

III. 内視鏡型手術システム・シミュレータの開発

前項の手術ロボットを用いた手術は, 通常の手術手技とは操作方法が大きく異なるため, 事前のトレーニングが必須となる。そこで手術ロボットシス

テムと同様の機能を持ったシミュレータを構築し、実機での動物実験と同等のトレーニングが行えるシステムの開発を行なっている。本年度は、ロボットの操作に不慣れな初心者のトレーニングも行なえるように、数段階の難易度のタスクを仮想環境下で設定し、ロボットアーム自体の操作のトレーニングも行なえるようにした。また臓器モデルを用いた手術手技のトレーニングについては、トレーニングの過程を全て記録・保存することで、トレーニング後にトレーニング中の術野環境の四次元的な変化を自由な視点から観察・解析可能とした。本研究は九州大学医学部との共同研究として行なっている。

IV. 術中ナビゲーションシステムの開発

皮膚や臓器の下の術中に肉眼では見ることができない血管や神経、腫瘍等の内部構造を三次元像として術野に重畳表示する術中ナビゲーションシステムの開発を行っている。本年度は、本学耳鼻咽喉科学講座との共同研究において立体硬性鏡下手術3例のナビゲーション手術を第三病院手術棟内のハイテクナビゲーション手術室にて行った。本年度は新たにポインタベースナビゲーションシステムを開発し、これまでの内視鏡ベースナビゲーションシステムと併用することにより、より直感的な術野構造の把握ができるようになった。また外科学講座との共同研究で開発を行なっているナビゲーションシステムについては、開腹下手術での術野の撮影に適した形状を持つ硬性鏡を用いたシステムを開発し、今後臨床での適用を行なっていく予定である。

V. 法医学における高次元医用画像解析技術の応用

これまでに開発を行なってきた高次元医用画像解析技術を応用し、将来の新しい犯罪捜査手法、新しい裁判資料の作成手法の確立を目的とした、事件被害者のX線CTデータセットの解析を行なっている。本年度は、解析システムの改良を行なうことにより、被害者の受傷部位のより詳細な解析を行なえるようにした。そして昨年に引き続き、殺人事件、および殺人未遂事件の被害者のX線CTデータセットを用いて被害者の受傷部位の位置、深さ、角度等の三次元的解析による鑑定を行なった。本研究は、本学法医学講座、東京地方検察庁、および警視庁との共同研究として行なわれている。

「点検・評価」

本年度は昨年度より開始された文部科学省科学研究費・新学術領域研究（研究領域提案型）の「医用

画像に基づく計算解剖学の創成と診断・治療支援の高度化」研究プロジェクトにおいて、手術シミュレーションシステムや手術ナビゲーションシステムへの「計算解剖学」の臨床応用を試みている。これらのシステムが計算解剖学を活用することで、より多くの外科領域で手術支援システムとして用いられるよう、研究開発を行なっていくと考えている。

また新エネルギー・産業技術総合開発機構（NEDO）の委託事業である「内視鏡下手術支援システムの研究開発プロジェクト」は、事業期間5年のうち4年度目を迎え、内視鏡型手術ロボットシステムの開発において、より複雑な手術手技を実施可能にするための自由度を上げたロボットアームや、ロボット操作に不慣れな初心者用のトレーニングシステムの開発を併せて行なった。本研究の最終年度においてより臨床応用に近いシステムの完成を目指して研究開発を推進していきたいと考えている。

学内共同研究においては、第三病院内に設置されているハイテクナビゲーション手術室を用い、本学外科学講座、耳鼻咽喉科学講座とともに術中ナビゲーションシステムの臨床への適用を目指した研究開発を行なった。各講座との密な研究開発体制により、昨年度よりも各手術領域、手術手技に適したシステムの開発を行なうことができた。今後もハイテクナビゲーション手術室をベースとし、各講座と共同で研究開発を進めていくことで、より良いナビゲーションシステムの構築を行なっていくと考えている。

また昨年度に引き続き、本学法医学講座、東京地方検察庁、警視庁との共同研究で、殺人事件、および殺人未遂事件における被害者のX線CT画像を用いた創傷の三次元的な解析を実施し、鑑定結果が裁判員裁判で採用された。今後も、裁判員が理解しやすく、かつ精度の高い解析が可能なシステムを構築できるよう、研究開発を継続していく予定である。

本研究所はこれからも学内外の研究者との緊密な共同研究体制を継続していくとともに、国外の同じ領域の研究機関との良い意味での競争力の強化、国際共同研究活動の強化を目指し、今後も努力を続ける所存である。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Ogawa T¹⁾, Ikawa T¹⁾, Shigeta Y¹⁾, Kasama S¹⁾, Ando E¹⁾, Fukushima S¹⁾ (¹⁾Tsurumi Univ), Hattori A, Suzuki N. Virtual reality image applications for treatment planning in prosthodontic dentistry. Stud

Health Technol Inform 2011 ; 163 : 422-4.

- 2) Ikawa T¹⁾, Ogawa T¹⁾, Shigeta Y¹⁾, Kasama S¹⁾, Hirabayashi R¹⁾, Fukushima S¹⁾(¹Tsurumi Univ), Hattori A, Suzuki N. Design for functional occlusal surface of CAD/CAM crown using VR articulator. Stud Health Technol Inform 2011 ; 163 : 239-41.
- 3) Kasama S¹⁾, Ogawa T¹⁾, Ikawa T¹⁾, Shigeta Y¹⁾, Hirai S¹⁾, Fukushima¹⁾(¹Tsurumi Univ), Hattori A, Suzuki N. Influence of metal artifacts on the creation of individual 3D cranio-mandibular models. Stud Health Technol Inform 2011 ; 163 : 261-3.
- 4) Yamazaki Y¹⁾, Ogawa T¹⁾, Shigeta Y¹⁾, Ikawa T¹⁾, Kasama S¹⁾, Hattori A, Suzuki N, Yamamoto T¹⁾, Ozawa T¹⁾, Arai T¹⁾(¹Tsurumi Univ). Clinical performance of dental fiberscope image guided system for endodontic treatment. Stud Health Technol Inform 2011 ; 163 : 713-5.
- 5) 川上秀夫 (大阪警察病院), 菅野伸彦 (阪大), 三木秀宣 (国立大阪医療センター), 米延策雄 (国立大阪南医療センター), 服部麻木, 鈴木直樹. 足底部を通過する足底圧中心点軌跡を評価する歩行解析システムの構築. 日コンピュータ外会誌 2010 ; 12(4) : 527-31.
- 6) Suzuki N, Hattori A, Tanoue K¹⁾, Ieiri S¹⁾, Konishi K¹⁾, Tomikawa M¹⁾, Kenmotsu H¹⁾, Hashizume M¹⁾(¹Kyushu Univ). Scorpion shaped endoscopic surgical robot for NOTES and SPS with augmented reality functions. Lecture Notes in Computer Science 2010 ; 6326 : 514-50.

III. 学会発表

- 1) Hattori A, Suzuki N, Tanoue K¹⁾, Ieiri S¹⁾, Konishi K¹⁾, Kenmotsu H¹⁾, Hashizume M¹⁾(¹Kyushu Univ). Development of an integrated information display system and training system for endoscopic surgical robot system for abdominal surgery. Computer Assisted Radiology and Surgery 2010, 24th International Congress and Exhibition. Geneva, June. [Int J Comput Assist Radiol Surg 2010 ; 5 (Suppl. 1) : 129-30]
- 2) 鈴木直樹, 服部麻木, 田上和夫¹⁾, 家入里志¹⁾, 小西晃造¹⁾, 富川盛雅¹⁾, 剣持 一¹⁾, 橋爪 誠¹⁾(¹九大). 消化器外科用内視鏡型経口式手術システムのためのVRトレーニングシステムの開発. 第29回日本医用画像工学会大会. 伊勢原, 7月.
- 3) 服部麻木, 鈴木直樹, 田上和夫¹⁾, 家入里志¹⁾, 小西晃造¹⁾, 富川盛雅¹⁾, 剣持 一¹⁾, 橋爪 誠¹⁾(¹九大). 情報統合による消化器外科用内視鏡型経口式手術システムのためのイメージガイド手術システムの開発. 第29回日本医用画像工学会大会. 伊勢原, 7月.
- 4) 鈴木直樹, 服部麻木, 家入里志¹⁾, 富川盛雅¹⁾, 剣持 一¹⁾, 橋爪 誠¹⁾(¹九大). 医療機器におけるトランスレーショナル・リサーチの現状 経口式手術ロボットシステムを持つべき機能とその開発 NOTES, SPS用軟性手術ロボットシステム開発の経緯とシステムを持つ機能. 第19回日本コンピュータ外科学会大会. 福岡, 11月. [日コンピュータ外会誌 2010 ; 12(3) : 180-1]
- 5) 服部麻木, 鈴木直樹, 鴻 信義, 飯村慈朗, 森山 寛. 主観, および客観画像を併用した立体内視鏡下鼻内手術のためのナビゲーションシステムの開発. 第19回日本コンピュータ外科学会大会. 福岡, 11月. [日コンピュータ外会誌 2010 ; 12(3) : 224-5]
- 6) 服部麻木, 鈴木直樹, 家入里志¹⁾, 富川盛雅¹⁾, 剣持 一¹⁾, 橋爪 誠¹⁾(¹九大). 消化器外科用内視鏡型経口式手術システムのための手術シミュレーションシステムの開発. 第19回日本コンピュータ外科学会大会. 福岡, 11月. [日コンピュータ外会誌 2010 ; 12(3) : 310-1]
- 7) 岡本友好, 恩田真二, 松本倫典, 後町武志, 二川康郎, 藤岡秀一, 矢永勝彦, 鈴木直樹, 服部麻木. 肝胆膵領域開腹手術でのAugmented Reality機能の有用性について. 第19回日本コンピュータ外科学会大会. 福岡, 11月. [日コンピュータ外会誌 2010 ; 12(3) : 312-3]
- 8) 花房昭彦 (芝浦工大), 池田知純 (職業能力開発総合大学校), 鈴木直樹, 服部麻木. 梁要素を用いた有限要素法による脊椎形状の推定. 第19回日本コンピュータ外科学会大会. 福岡, 11月. [日コンピュータ外会誌 2010 ; 12(3) : 298-9]
- 9) 川上秀夫 (住友病院), 菅野伸彦 (阪大), 三木秀宣 (国立大阪医療センター), 米延策雄 (国立大阪南医療センター), 服部麻木, 鈴木直樹. 膝関節モーメントと体幹動揺を評価する歩行解析システムの構築. 第19回日本コンピュータ外科学会大会. 福岡, 11月. [日コンピュータ外会誌 2010 ; 12(3) : 342-3]
- 10) 井川知子¹⁾, 小川 匠¹⁾, 笠間慎太郎¹⁾, 福島俊士¹⁾(¹鶴見大), 服部麻木, 鈴木直樹. 咬合再建患者に対するStrategic Approach for Prosthodontic Planning System (SAPP) の応用. 第19回日本コンピュータ外科学会大会. 福岡, 11月. [日コンピュータ外会誌 2010 ; 12(3) : 398-9]
- 11) 津田晃佑¹⁾, 三木秀宣 (国立大阪医療センター), 北田 誠²⁾, 西井 孝¹⁾, 坂井孝司¹⁾, 高尾正樹¹⁾, 中村宣雄²⁾(²協和会病院), 服部麻木, 鈴木直樹, 米延策雄 (国立大阪南医療センター), 菅野伸彦¹⁾(¹阪大). 人工股関節全置換術後の和式動作の四次元動作解析. 第19回日本コンピュータ外科学会大会. 福岡, 11月. [日コンピュータ外会誌 2010 ; 12(3) : 442-3]
- 12) 田村 理¹⁾, 三木秀宣 (国立大阪医療センター),

津田晃佑¹⁾, 西井 孝¹⁾, 坂井孝司¹⁾, 高尾正樹¹⁾, 中村宣雄 (協和会病院), 服部麻木, 鈴木直樹, 米延策雄 (国立大阪南医療センター), 菅野伸彦¹⁾(¹阪大). 四次元動作解析を用いた人工股関節全置換術での骨盤傾斜の検討. 第19回日本コンピュータ外科学会大会. 福岡, 11月. [日コンピュータ外会誌 2010;12(3):272-3]

13) Suzuki N, Hattori A, Teiri S¹⁾, Kenmotsu H¹⁾, Hashizume M¹⁾(¹Kyushu Univ). Development of a robot arm that has haptic sensation for augmented reality function of endoscopic surgical robot. Medicine Meets Virtual Reality 18. Newport Beach, Feb. [Proceedings of the 18th Medicine Meets Virtual Reality Conference]

14) Hattori A, Suzuki N, Teiri S¹⁾, Kenmotsu H¹⁾, Hashizume M¹⁾(¹Kyushu Univ). Development of training system for endoscopic surgical robot system for abdominal surgery. Medicine Meets Virtual Reality 18. Newport Beach, Feb. [Proceedings of the 18th Medicine Meets Virtual Reality Conference]

IV. 著 書

1) 鈴木直樹, 服部麻木. 第9編:さまざまな医用画像 第5章:VR (バーチャルリアリティ). 石田隆行 (広島国際大), 桂川茂彦 (熊本大), 藤田広志 (岐阜大) 監修. 医用画像ハンドブック. 東京: オーム社, 2010. p.1355-65.

臨床医学研究所

教授: 多田 紀夫 脂質代謝学, 高齢医学, 医学教育, 臨床栄養学, 臨床検査学
(所長) (兼任)

准教授: 保科 定頼 臨床検査医学・臨床微生物学
(副所長) (兼任)

准教授: 坪田 昭人 肝臓病学・消化器病学

講師: 並木 禎尚 消化器病学・臨床腫瘍学

教育・研究概要

「患者さん中心の最高・最善の医療を研究面から支援し, かつ推進する」という当研究所の理念の下, 研究が重ねられ, 昨年に続き少しずつではあるが, 臨床と基礎医学とを結ぶ, あるいはこの両者の狭間を埋める期待が持てる成果が醸成されてきた。所長の多田紀夫教授は東京慈恵会医科大学大学院医学研究科代謝・栄養内科学の担当責任者でもあり, 当臨床医学研究所は代謝・栄養内科学との共同研究の場ともなっている。ここでは, 現在3名の大学院生が研究活動を行っている。坪田昭人准教授は昨年同様に医学部講義のウイルス学を分担しており, 大学院生対象は遺伝子組換え関連の講義を行っている。並木禎尚講師はNEDO産業技術研究助成事業に係る東北大学多元物質研究所の修士大学院生1名, および東京工業大学の修士大学院生2名の卒業論文に向けた指導を行うと同時に, 前出大学院医学研究科代謝・栄養内科学の講師としても大学院生の指導に当たっている。

次に現在の中心的研究内容を記する。

I. 臨床微生物学

川崎病患者では極端なHDL-C値の低下がみられる。以前, 我々は白血病などの血液疾患における感染症発症患者において血清抗菌活性の低下とHDL-C低下との関連性を報告すると同時に, この抗菌活性の局在がHDL-AポA1にあることを報告し, こうしたことを踏まえて川崎病患者の原因菌の検索と血清脂質代謝の関連性の検索を行っている。この連結として, 血清中抗ウイルス活性分画の同定を行った。また, 前年と同様, 好熱菌酵素を用いて確立したダイオキシシン・バイオレメディエーション方法により, ダイオキシシン浄化率90% (W/W) 以上を確保し, 感染性廃棄物とケミカルハザード物質の学内における適正処理方法を確立した。

II. 酸化ストレス誘導性の肝腫瘍原性遺伝子に関する機能解析

持続的な酸化ストレス状態で自然発症する肝腫瘍原性動物モデルを用いて、慢性肝障害からの肝発癌の過程において酸化ストレスと関連性が強い遺伝子を網羅的・包括的遺伝子発現解析により明らかにした。その酸化ストレス誘導性肝腫瘍原性遺伝子の機能解析を行っている。

III. C型慢性肝炎の治療におけるトランスポーター遺伝子

C型慢性肝炎の標準的治療は、ペグインターフェロン+リバビリン併用療法である。その治療効果に及ぼす影響因子にHCVのリバビリンへの曝露がある。リバビリンが組織内に取り込まれるには、トランスポーターの存在が必要である。このトランスポーターの機能解析とその遺伝子のsingle nucleotide polymorphism (SNP)を研究し、治療効果との関連性を検証している。

IV. C型慢性肝炎の肝組織内microRNA/mRNAの網羅的解析

実際に治療を受けるC型慢性肝炎患者の肝組織内microRNA/mRNAを網羅的に解析し、特徴的なmicroRNA/mRNAの機能解析を検討している。

V. 次世代ナノ診断・治療を実現する「有機・無機ハイブリッド籠型粒子」の四次元精密操作（最先端・次世代研究開発支援プログラム：並木（研究代表））

広い国民不安を引き起こすインフルエンザなどの感染症、癌などの致死率の高い疾病に対して、早期診断法・からだに優しい治療法を開発し、医療の質を向上させることは我が国にとっても最重要課題の一つである。もし、光・磁気・超音波を遠隔操作し、薬剤の働きを自在にあやつることができれば、こうした課題を解決できる次世代技術として期待される。そこで、光・磁気・超音波のエネルギーを効率良く変換するナノサイズの極小カプセル『有機・無機ハイブリッド籠型粒子』を創生し、薬剤の集積・放出・効力を遠隔制御できる革新的ナノ医療の実現を目的に実験を重ねている。今まで「診断が難しかった病気」や「治せなかった病気」に対して「高感度迅速診断」や「からだに優しく良く効く治療」が可能となり、高齢者など弱者に優しい医療の実現は健康長寿・医療費削減・医療産業振興に貢献できると確信するからである。また、この技術をもって、創薬の

分野にまで貢献できることを計画している。（産業技術研究助成事業（NEDO）、基盤研究Bで築き上げた磁性ナノ粒子技術を診断・治療技術の開発に応用展開）

VI. その他

本年度も一般研究員が当臨床医学研究所を利用され、多く業績を残して頂いた。樹状細胞と膀胱癌細胞を融合した融合細胞ワクチンの基礎研究、進行膀胱癌に対する塩酸ゲムシタピンとWT Iペプチドの併用療法、肝細胞がんの超早期診断法開発の臨床研究とGPC3ペプチドワクチン臨床試験（平成22年度厚生労働科学研究費補助の研究分担）は継続しており、ヘルパーT細胞を中心とした革新的免疫治療法の開発（第I相臨床試験：NEDO技術開発機構の研究分担）、抗菌薬療法による潰瘍性大腸炎の粘膜細菌叢の変化と治療効果の検討も進行している。世界に先駆け我々が開発した陰イオン交換HPLCリポ蛋白定量法を利用した研究からは新たにLp(a)の測定も可能となり、これがわが校での科研費獲得に繋がった。

「点検・評価」

平成21年から平成22年にかけては所属研究員に係わる思わぬ事態の発生が重なり、貴重な学友を失う不幸に遭遇した。また、研究員にとって長期療養を余儀なくされる事態も発生した。まさに痛恨の極みであった。こうしたことにもかかわらず、今年も、当研究室をめぐり、専任研究員と一般研究員との協調の中、多くの研究論文が報告できたことはありがたいと感じる。当研究所の一面を担う研究技術員、一般事務員の方々による器械、器具の整備、調達、空調管理、事務処理の周到さにも感謝したい。大学からの補助、研究員の研究費獲得により、新たな実験器械、器具も増えつつある。こうした現有機器を最大に利用して、今後とも、「Bench to Bed, Bed to Bench」を目標とする臨床医学研究所を発展させていきたい。一方、設立11年を迎えての設備、器具の老朽化対策も同時に進めてゆかねばならない。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Tsubota A, Fujise K, Namiki Y, Tada N. Peginterferon and ribavirin treatment for hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol* 2011; 17(4): 419-32.
- 2) Aizawa M, Tsubota A, Fujise K, Sato K, Baba M, Takamatsu M, Namiki Y, Ohkusa T, Tajiri H. Over-

- lap/switch to adefovir monotherapy for lamivudine-resistant patients who responded to combination therapy: a pilot controlled study. Intern Med 2010; 49(12) : 1067-72.
- 3) Fuchigami T¹⁾, Kawamura R¹⁾, Kitamoto Y¹⁾(¹ Tokyo Institute of Technology), Nakagawa M (Tohoku University), Namiki Y. Ferromagnetic FePt-nanoparticles/polycation hybrid capsules designed for a magnetically guided drug delivery system. Langmuir 2011; 27(6) : 2923-8.
 - 4) Yoshida H, Shimizu M, Ikewaki K, Taniguchi I, Tada N, Yoshimura M, Rosano G, Dahilof B, Mochizuki S; Jikei Heart Study group. Sex differences in effects of valsartan administration on cardiovascular outcomes in hypertensive patients: findings from the Jikei Heart Study. J Hypertens 2010; 28(6) : 1150-7.
 - 5) Yoshida H, Ishikawa T, Suto M, Kurosawa H, Hirowatari Y, Ito K, Yanai H, Tada N, Suzuki M. Effects of supervised aerobic exercise training on serum adiponectin and parameters of lipid and glucose metabolism in subjects with moderate dyslipidemia. J Atheroscler Thromb 2010; 17(11) : 1160-6.
 - 6) Yanai H, Kaneko H, Yoshida H, Tada N. A significant association between impaired glucose metabolism and polymyalgia rheumatica. J Atheroscler Thromb 2010; 17(10) : 1108-9.
 - 7) 柳内秀勝, 友野義晴, 吉田 博, 多田紀夫. ジアシルグリセロール油のメタボリックシンドロームに対する応用の検討. 臨病理 2010; 58(1) : 39-44
 - 8) Hirowatari Y, Yoshida H, Kurosawa H, Shimura Y, Yanai H, Tada N. Analysis of cholesterol levels in lipoprotein(a) with anion-exchange chromatography. J Lipid Res 2010; 51(5) : 1237-43.
 - 9) Koido S, Homma S, Hara E, Namiki Y, Ohkusa T, Gong J, Tajiri H. Antigen-specific polyclonal cytotoxic T lymphocytes induced by fusions of dendritic cells and tumor cells. J Biomed Biotechnol 2010; 2010 : 752381.
 - 10) Koido S, Hara E, Homma S, Namiki Y, Komita H, Takahara A, Nagasaki E, Ito M, Sagawa Y, Mitsunaga M, Uchiyama K, Sato K, Arihiro S, Ohkusa T, Gong J, Tajiri H. Dendritic/pancreatic carcinoma fusions for clinical use: Comparative functional analysis of healthy- versus patient-derived fusions. Clin Immunol 2010; 135(3) : 384-400.
 - 11) Uchiyama K, Nakamura M, Odahara S, Koido S, Katahira K, Shiraiishi H, Ohkusa T, Fujise K, Tajiri H. N-3 polyunsaturated fatty acid diet therapy for patients with inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis 2010; 16(10) : 1696-707.
 - 12) Fujise K, Tatsuzawa K, Kono M, Hoshina S, Tsubota A, Niiya M, Namiki Y, Tada N, Tajiri H. A mutation of the start codon in the X region of hepatitis B virus DNA in a patient with non-B, non-C chronic hepatitis. World J Hepatol 2011; 3(2) : 56-60.
 - 13) Koido S, Homma S, Hara E, Namiki Y, Takahara A, Komita H, Nagasaki E, Ito M, Ohkusa T, Gong J, Tajiri H. Regulation of tumor immunity by tumor/dendritic cell fusions. Clin Dev Immunol 2010; 2010 : 516768.
 - 14) Sasaki T, Hiki Y, Nagumo S, Ikeda R, Kimura H, Yamashiro K, Gojo A, Saito T, Tomita Y, Utsunomiya K. Acute onset of rheumatoid arthritis associated with administration of a dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitor to patients with diabetes mellitus. Diabetology International 2010; 1(2) : 90-2.
 - 15) 伊藤公美恵, 友野義晴, 吉田 博, 保科定頼, 多田紀夫. 携帯型小型迅速生化学検査装置「コレステックLDX」の検討 Point of care testing (POCT)としての脂質測定法について. 医と薬学 2010; 64(5) : 491-6.

II. 総 説

- 1) 多田紀夫. 【職域におけるメタボリックシンドローム対策と特定健診・保健指導】メタボリックシンドロームにおける脂質異常症の治療. 成人病と生活習慣病 2010; 40(5) : 491-6.
- 2) 多田紀夫. 【メタボリックシンドローム (第2版) 基礎・臨床の最新知見】予防・管理・治療 メタボリックシンドロームの薬物療法 脂質代謝異常が主体のメタボリックシンドロームの薬物療法 フィブラート系薬. 日臨 2011; 69 (増刊1メタボリックシンドローム) : 614-20.
- 3) 多田紀夫. 【炎症と動脈硬化 基礎・臨床研究の最新動向】動脈硬化の予防・治療 抗動脈硬化・抗炎症の観点から 動脈硬化の予防・治療のための食事療法. 日臨 2011; 69(1) : 110-8.
- 4) 多田紀夫. アポリポタンパク CII 欠損症の診断. 医事新報 2010; 4514 : 92-3.
- 5) 伊藤公美恵, 柳内秀勝, 古谷伸之, 佐藤能理子, 多田紀夫, 吉田 博, 友野義晴. Apo C-II 欠損症へのジアシルグリセロール油の治療的応用. Prog Med 2010; 30(5) : 1452-61.
- 6) 湖上輝顕, 河村 亮, 山崎陽太郎, 中川 勝, 北本仁孝, 並木禎尚. FePt/SiO₂ 複合型磁性ナノ粒子の作製. 紛体および粉末冶金 2010; 57(9) : 636-41.
- 7) 伊藤公美恵, 吉田 博. 特集: 高齢者疾患・治療の話題 高齢者の脂質異常症. Medicament News

2010 ; 2027 : 7-8.

- 8) 比企能人, 佐々木敬. 【膝基礎研究の新しい潮流 Bench to Bedをめざして】 インクレチンと腸膝相関. 胆と膝 2010 ; 31 (6) : 553-7.

III. 学会発表

- 1) 多田紀夫. 職域における動脈硬化性疾患の一次予防対策. 日本動脈硬化学会実地医家・職域における動脈硬化性疾患予防のための「脂質異常症治療ガイド」普及・啓発セミナー. 米沢, 4月.
- 2) 多田紀夫. 長寿のための食生活. 平成22年度東京慈恵会医科大学大学院特別講義. 東京, 5月.
- 3) 多田紀夫. 職域における動脈硬化性疾患の一次予防対策. 日本動脈硬化学会実地医家・職域における動脈硬化性疾患予防のための「脂質異常症治療ガイド」普及・啓発セミナー. 高松, 6月.
- 4) 金網友木子, 木村 愛, 中尾正嗣, 小倉 誠, 多田紀夫. 急速な腎機能低下と消化管穿孔を発症したコレステロール塞栓症の一部検例. 第5回動脈硬化症例検討会-専門医とともに考える-. 東京, 7月.
- 5) 多田紀夫. 脂質代謝異常 食事療法のエビデンスと実際. 日本栄養士会メタボリックシンドローム予防のための健康セミナー. 和歌山, 9月.
- 6) 多田紀夫. 「生活習慣病から身を守るには」糖尿病患者さんの脂質コントロール. 三越厚生事業団第33回健康セミナー. 東京, 11月.
- 7) 多田紀夫. 生活習慣病における脂質異常症の治-内科医から小児科医への提案. 葛飾区医師会小児生活習慣病予防健診講演会. 東京, 11月.
- 8) 阿部美佐子, 黒沢秀夫, 木杉玲子, 小池 優, 広渡裕史, 坪田昭人, 吉田 博. インターフェロンの有効性とトリポ蛋白コレステロールの関連性. 第57回日本臨床検査医学会学術集会. 東京, 9月.
- 9) 坪田昭人. ここまで進歩したウイルス性肝炎の治療: 新たな展開と最新の知見. 市民公開講座「ウイルス肝炎・肝がんを克服するには?」. 柏, 10月.
- 10) 坪田昭人. 柏・流山地区におけるC型慢性肝炎の治療と医療連携. 肝疾患医療連携の会. 柏, 4月.
- 11) 洲上輝顕, 河村 亮, 北本仁孝, 中川 勝, 並木禎尚. 極薄で柔軟なFePt/高分子複合シェルを持つ磁性中空構造体. 2010年電気化学秋季大会. 厚木, 9月.
- 12) 洲上輝顕, 河村 亮, 北本仁孝, 中川 勝, 並木禎尚. 磁気誘導ドラッグ・デリバリー・システムに用いる柔軟なFePt/高分子電解質複合シェルから構成された磁性中空構造体. 第34回日本磁気学会学術講演会. つくば, 9月.
- 13) Fuchigami T, Kawamura R, Nakagawa M, Namiki Y, Kitamoto Y. Assembly of FePt nanoparticles on surface of silica microspheres covered with poly (dia-

ryldimethylammonium chloride) and formation of magnetic soft-shell microspheres. ISAMMA 2010 (The 2nd International Symposium on Advanced Magnetic Materials and Applications). Sendai, July.

- 14) Fuchigami T, Kawamura R, Kitamoto Y, Nakagawa M, Namiki Y. FePt-nanoparticles/polycation magnetic capsules designed for magnetically guided drug delivery system. 55th Annual Conference on Magnetism and Magnetic Materials (MMM 2010). Atlanta, Nov.
- 15) 伊藤公美恵, 友野義晴, 佐藤能理子, 尾藤通世, 柳内秀勝, 吉田 博, 並木禎尚, 坪田昭人, 保科定頼, 多田紀夫. 脂肪食負荷後のアポ蛋白B48の動態. 第43回成医会柏支部例会. 柏, 12月.
- 16) 佐々木敬. 病態にあわせたインクレチン関連薬の使用. 野田市医師会学術講演会. 野田, 8月.
- 17) 嶋田耕育, 立花利公, 佐々木敬, 岡部正隆. 膵島形成過程における神経堤細胞の挙動および分布の観察. 第33回日本分子生物学会年会. 神戸, 12月.
- 18) 三上 繁¹⁾, 神田達郎¹⁾, 今関文夫¹⁾, 高田伸夫¹⁾, 隆 元英¹⁾, 加藤慶三¹⁾, 西野隆義¹⁾, 坪田昭人, 杉浦信之¹⁾, 米満 裕¹⁾, 新井誠人¹⁾, 藤原慶一¹⁾, 横須賀取¹⁾(¹千葉大). C型慢性肝炎における治療前血球数と pegIFNα2a/Ribavirin (P/R) 併用療法の治療効果の検討. 第18回日本消化器関連学会週間 (JDDW2010). 横浜, 10月.

IV. 著 書

- 1) 多田紀夫. 第1章: パネルディスカッション「動脈硬化とその周辺」 3. 動脈硬化と生活習慣. 亀田治男, 矢富 裕, 河合 忠, 滝川一編. メディコピア51: 動脈硬化をめぐる: 予防と治療の新しい展開. 東京: 富士レヴィオ, 2010. p.40-67.
- 2) 多田紀夫, 小林明美, 荒木達夫. 第3章: 脂質異常症の食事療法 (Q31~43). 寺本民生 (帝京大学), 佐々木淳 (国際医療福祉大学) 編. 脂質異常症診療Q&A: 動脈硬化性疾患予防ガイドラインを実地診療に活かすには. 東京: 日本医学出版, 2010. p.39-59.

V. その他

- 1) 磁性ナノ粒子を活用しがん患部に薬を集中. 日経産業新聞 2010.9.28.
- 2) 東京慈恵会医科大学臨床医学研究所. 医療用途を目指した磁性中空カプセル. イノベーション・ジャパン 2010: 大学見本市. 東京, 9月.
- 3) 日立マクセル, 東京慈恵会医科大学. 世界初! 迅速・強力な遺伝子導入ツールを共同開発. イノベーション・ジャパン 2010: 大学見本市. 東京, 9月.

医用エンジニアリング研究室

教授：古幡 博 超音波医学
准教授：横山 昌幸 バイオマテリアル, DDS

教育・研究概要

I. 超音波の医療応用

超音波照射による、脳梗塞血栓溶解、腫瘍縮退の臨床実現に関する研究を行った。特に、先端医療開発特区に採択されている、「急性脳梗塞系統的治療のための分野横断的診断・治療統合化低侵襲システムの開発」の実施に関し、本学の各教室および他大学・施設と共同研究開発を実施した。

1. ラット急性脳梗塞モデルによる安全性評価 (神経病理との共同研究)

急性脳梗塞の非開通状態を招来した場合に、血栓溶解剤 (rt-PA) と経頭蓋中周波数超音波 (500KHz) を照射したときの出血率、浮腫、梗塞領域の増減を評価した。超音波を照射することによる悪影響の増加は、病理組織学的に認められなかった。

2. 超音波 rt-PA 用量減少作用の検討

超音波は、ヒト頭蓋内で多重反射と定在波を発生させる。これを超音波振動子駆動用電気信号で抑制し得ることを、シュリーレン法を用いて明らかにした。

3. 頭蓋内における定在波抑制の検証

超音波は、ヒト頭蓋内で多重反射と定在波を発生させる。これを超音波振動子駆動用電気信号で抑制し得ることを、シュリーレン法を用いて明らかにした。

4. 超音波血栓成長抑制効果の研究

経皮的超音波照射が血管内血栓形成を阻害することを既に明らかにしてきた。その定量的評価実験を *in vitro* で行い、超音波の粒子速度がその主要原因になり得ることを以って、強度依存的であることを示すと共に、その最少閾値は $0.075\text{W}/\text{cm}^2$ であることを示した。

5. 超音波生体内音響作用の研究

既に超音波による一酸化窒素 (NO) 産生を実時間測定することに成功した。改めて腫瘍内でも NO 産生を惹起する事を示し、腫瘍成長抑制などに関与し得る可能性を示した。

6. 頭蓋超音波 DDS の研究

血液脳関門 (BBB) の薬物透過性を高める超音波条件を MRI 評価の下に検討した。特にマイクロバブルを併用した場合には、低音響強度 ($0.3\text{W}/$

cm^2 以下) でも出血性 BBB の破壊を伴わずに数 nm の粒子 (Evans blue など) を通過せしめることを確認した。

II. 高分子ミセル薬物キャリアーシステム

抗がん剤などをターゲティングする高分子ミセル型のキャリアーシステムを開発する。

1. 免疫応答評価

高分子ミセルはその外側にポリエチレングリコール (PEG) を有することから、PEG-修飾リポソームで知られている免疫現象である ABC 現象を引き起こす懸念がある。ABC 現象が起こると、ターゲティング性能が顕著に低くなる。ABC 現象で典型的に見られる、2 回目の投与でキャリアーの血中濃度が減少することが、高分子ミセルでは起きないことがわかった。

2. ミセル内核の解析

高分子ミセルキャリアー内に薬物がどのような状態で封入されると、生体内のターゲティングを実現する安定性を示すかについては、全く情報がなかった。SPRING-8 の強力な放射光を用いた散乱解析によってミセル内核を調べると、薬物の安定封入には、内核構成高分子鎖の結晶性と内核表面の PEG 密度が重要であるという新知見が得られた。

3. 内核を光架橋した高分子ミセル作製

高分子ミセルは体内で解離することで長期的な蓄積毒性がないことが特長であるが、その *in vivo* で解離挙動のターゲティングへの影響が未解明である。この解明には、ミセルの大きさ、物性が通常のミセルと同一で解離しないミセルが最も有効な手段である。このために、光照射によってミセル内核が化学的に架橋するシステムを構築した。光架橋部分としてカルコン基を高分子鎖一本当たり平均 2 個導入したミセルで、光架橋に成功した。

III. 画像診断用高分子造影剤の研究

合成高分子を用いて超音波と MRI 造影剤を作製し、その機能解析を行った。

1. 超音波造影剤

液体のパーフルオロカーボンを内部に含む高分子エマルジョンである。この液体は超音波照射によって気体に相変化し、高い超音波造影効果を示す。従来は、がん組織に浸透できるような粒径 200nm 程度のエマルジョンを作製することはできなかった。今回、超音波洗浄機の超音波照射という容易な方法によって、従来法に比べて著しく小さな平均粒径 170~220nm のエマルジョンを、高いパーフルオロ

カーボンの封入率で得ることに成功した。

2. MRI 造影剤

内部にガドリニウムイオンを封入した高分子ミセルを作製した。これが、マウス固形がんターゲットングされて、T1 コントラストを高くがん部位を画像化することに成功した。また、腫瘍血管特異的破断薬 (Cderiv) によって、造影剤の蓄積が有意に増加させ、MRI 画像で高い輝点を得ることに成功した。

一方、同じ高分子ミセル造影剤によって、脳梗塞虚血梗塞部位が造影されることを見いだした。その描出部位は、脳梗塞画像として一般的な脳浮腫領域の一部であった。高分子である rt-PA が脳組織に浸透して出血を起こす危険部位を高分子の造影剤が描出することが期待される。ここで得られたコントラスト高い MRI 画像は、従来の低分子 MRI 造影剤で得られることはなかった。

IV. 研究室配属

1名の研究室配属では、高分子ミセルキャリアーの高分子合成、物性評価を行った。

「点検・評価」

スーパー特区研究として急性脳梗塞治療の研究を実施した。特に大学によってスーパー特区共同実験施設Ⅱを設備されたことによって、血栓溶解に関する超音波と薬剤用量の定量的関係について実験を追求する基盤ができた。さらに経頭蓋的な超音波の影響について新設した大型シュリーレン装置を用いることで、極めて円滑に研究を追求することができた。

ただし、ESR を新規設置したが、人出が不足し、充実した実験を行うことができなかった。スーパー特区としては研究を実施するための人出、またその雇用経費の不足が大きく特区研究の円滑な追求には少なからず障害となった。

同じく超音波の医療応用ではあるが、スーパー特区の脳梗塞ではなく、固形がんへのデリバリー増強という新しいテーマへの足がかりが得られたことは、今後の進展に大きな者であったと考える。

高分子ミセル薬物キャリアーシステムは、横山が研究開発に係わった抗がん剤システムが4種類臨床試験中である。この状況に鑑み、次の世代の開発のための基礎工学的研究に重点をおいている。今回の検討により、高分子ミセルが ABC 現象という免疫現象を示さない事実は、高分子ミセルがキャリアーシステムとして大変優れていることをしめす。しかし、抗がん剤のデリバリーが中心の現状は、この事実は

それほど重要ではない。抗がん剤の副作用によって、免疫系は損傷されて ABC 現象は起きないからである。しかし、よりマイルドな薬物をターゲティングする今後の研究開発には、重要な特長となる。(マイルドな薬物として研究している一例は、レチノイドである。) また、ミセル内核物性の解析と光架橋高分子ミセルの作製は、基礎的には重要なアプローチ・方法であるが、そのために必要な技術がかなり高度なものである。よって、その最初の意義有るデータが得られたことは大変有意義であると思える。

画像診断用高分子造影剤については、まず、超音波造影剤で 200nm 程度の直径のものが得られたのはよかったが、その *in vivo* での安定性(血液循環性)は従来のものとはほぼ同じであった。この超音波造影剤を固形がん診断に有用なものとするためには、エマルジョンの安定性増大というもう一つの課題をクリアする必要がある、その方向にはいまだ意義ある結果を出していないのが現状である。一方、MRI 造影剤については固形がん脳梗塞の MRI 造影に、大きな基盤が構築できたと信ずる。固形がんに対しては、臨床試験中の抗がん剤システムの化学療法と画像診断を組合せた「Theranostics」のよい例として、開発する基盤が整ったと言える。また、高分子の造影剤が脳梗塞領域で大きな意義があるという今回の発見は、脳梗塞へのターゲティング型画像診断と薬物治療への高分子キャリアーシステムの応用という、全く新規の医療システムの先駆けとなる。

教育面では、数少ないながら3年生1名に研究室配属で、高分子合成とその化学分析、キャリアーとしての性能評価を実際に体験・研究してもらった。医師は認可された医療システムを使う立場からのみ見ることが通常である。それとは逆に、その医療システムを創造・構築する側から眺めて研究を体験することは、希少であり貴重な体験と言える。化学合成や分析の最新の知識と技術を体得しないと、内容が理解できないため、学生にはその体得にかなりの時間を要した。今後は、その知識と技術体得のためのよいプログラムを用意する必要がある。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Hori K (Tohoku Univ), Nishihara M (Kanagawa Acad Sci Tech), Yokoyama M. The combretastatin derivative (Cderiv), a vascular disrupting agent, enables polymeric nanomicelles to accumulate in microtumors. *J Pharm Sci* 2010; 99(6) : 2914-25.
- 2) Azuma T (Hitachi Central Research), Ogihara M¹⁾,

- Kubota J¹, Sasaki A¹(¹Hitachi Medical), Umemura S (Tohoku Univ), Furuhashi H. Dual-frequency ultrasound imaging and therapeutic bilaminar array using frequency selective isolation layer. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control* 2010; 57(5): 1211-24.
- 3) Akiba I¹, Terada N¹, Hashida S¹, Sakurai K¹(¹Univ of Kitakyushu), Sato T², Shiraishi K, Yokoyama M, Masunaga H²(²Kanagawa Acad Sci Tech), Ogawa H³, Ito K (RIKEN), Yagi N³(³Jap Synch Radi Res Inst). Encapsulation of a hydrophobic drug into a polymer-micelle core explored with synchrotron SAXS. *Langmuir* 2010; 26(10): 7544-51.
- 4) Shiraishi K, Kawano K¹, Maitani Y¹(¹Hoshi Univ), Yokoyama M. Polyion complex micelle MRI contrast agents from poly (ethylene glycol)-b-poly (l-lysine) block copolymers having Gd-DOTA; preparations and their control of T(1)-relaxivities and blood circulation characteristics. *J Contr Rel* 2010; 148(2): 160-7.
- 5) Harada Y (Kyushu Univ), Yamamoto T¹, Sakai M¹, Saiki T^{1,2}(¹Kanagawa Acad Sci Tech, ²Keio Univ), Kawano K³, Maitani Y³(³Hoshi Univ), Yokoyama M. Effects of organic solvents on drug incorporation into polymeric carriers and morphological analyses of drug-incorporated polymeric micelles. *Int J Pharm* 2011; 404(1-2): 271-80.
- 6) Yokosawa M¹, Sonoda Y¹, Sugiyama S¹, Saito R¹, Yamashita Y¹, Nishihara M², Satoh T²(²Kanagawa Acad Sci Tech), Kumabe T¹, Yokoyama M, Tominaga T¹(¹Tohoku Univ). Convection-enhanced delivery of a synthetic retinoid Am80, loaded into polymeric micelles, prolongs the survival of rats bearing intracranial glioblastoma xenografts. *Tohoku J Exp Med* 2010; 221(4): 257-64.
- 4) 白石貢一, 馬 会利¹, 川野久美¹, 米谷芳枝¹(¹星薬科大), 横山昌幸. 高分子ミセル MRI 造影剤の頻回投与による ABC 現象への影響と診断への有用性. 第 26 回日本 DDS 学会学術集会. 大阪, 6 月.
- 5) Yokoyama M, Shiraishi K, Ma H¹, Minowa T¹, Kawano K¹, Hattori Y¹, Maitani Y¹(¹Hoshi University). Does ABC phenomenon occur for polymeric micelle MRI contrast agents? 37th Annual Meeting & Exposition of the Controlled Release Society. Portland, July.
- 6) Shiraishi K, Kawano K¹, Maitani Y¹(¹Hoshi Univ), Hori K (Tohoku Univ), Yokoyama M. Combretastatin derivative (Cderiv) as a vascular disrupting agent enhances tumor accumulation of polymeric micelle carrier system. 37th Annual Meeting and Exposition of the Controlled Release Society. Portland, July.
- 7) Shiraishi K, Kawano K¹, Maitani Y¹(¹Hoshi Univ), Hori K (Tohoku Univ), Yokoyama M. Effective tumor targeting of polymeric micelle MRI contrast agent by a tumor vascular disrupting agent. 2010 World Molecular Imaging Congress. Kyoto, Sept.
- 8) 白石貢一, 馬 会利¹, 川野久美¹, 米谷芳枝¹(¹星薬大), 横山昌幸. 高分子ミセル, リポソームの親水・疎水性界面の ABC 現象への影響. 第 59 回高分子討論会. 札幌, 9 月.
- 9) Yokoyama M. Synthetic polymers for drug targeting carriers. 台湾工業技術研究院セミナー. 新竹, 10 月.
- 10) Yokoyama M. Combined diagnosis and chemotherapy of solid tumors using polymeric micelle carriers. 2010 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (PACIFICHEM 2010). Honolulu, Dec.
- 11) Shiraishi K, Ma H¹, Kawano K¹, Maitani Y¹(¹Hoshi Univ), Yokoyama M. ABC phenomenon of nanocarrier-based MRI contrast agents and their importance for tumor targeting by the EPR effect. 2010 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (PACIFICHEM 2010). Honolulu, Dec.
- 12) 横山昌幸. (B. 医療用高分子の開発) 4. 薬物標的治療に求められる合成高分子. 高分子学会平成 22 年度東海シンポジウム: 健康・安全な社会のための高分子. 名古屋, 1 月.
- 13) 古幡 博, 牧田未央, 福田隆浩, 羽野 寛, 陳旧性 脳梗塞内出血率を経頭蓋超音波脳血栓溶解法は増かさせるか? *Stroke*2010. 盛岡, 4 月.
- 14) 王 作軍¹, 銭谷 平, 曹 鉄夫¹, 段 雲友¹(¹中国人民解放军第四军医大学), 古幡 博. 光学手法

III. 学会発表

- 1) 白石貢一, 川野久美¹, 米谷芳枝¹(¹星薬科大), 横山昌幸. 高分子ミセル MRI 造影剤と ABC 現象の検証. 日本分子イメージング学会第 5 回学会総会・学術集会. 大津, 5 月.
- 2) 遠藤怜子, 白石貢一, 川畑健一 (日立製作所), 田畑泰彦 (京都大学), 横山昌幸, 古幡 博. 臨床診断用超音波による各種相変化型ナノ液滴の気相化と圧壊の検討. 日本超音波医学会第 83 回学術集会. 京都, 5 月.
- 3) 白石貢一, 馬 会利¹, 川野久美¹, 米谷芳枝¹(¹星薬科大), 横山昌幸. 高分子ミセルキャリア内核の影響による ABC 現象の発現と回避. 第 26 回日本 DDS 学会学術集会. 大阪, 6 月.

による超音波血栓溶解効率評価. 日本超音波医学会第83回学術集会. 京都, 5月.

- 15) 澤口能一, 王 作軍, 小田雄介, 鈴木 亮, 丸山一雄, 古幡 博. 超音波, バブルリボソーム併用血栓溶解療法の基礎検討. 第13回日本栓子検出と治療学会. 福岡, 11月.
- 16) 王 作軍, 遠藤怜子, 澤口能一, 古幡 博. 小動物用高磁場MRIによる急性脳梗塞発症時における脳浮腫形成の経時的評価の検討. 第13回日本栓子検出と治療学会. 福岡, 11月.
- 17) 清水 純, 牧田未央, 福田隆浩, 東 隆, 金本光一, 古幡 博. 中周波数経頭蓋超音波脳血栓溶解療法の臨床応用に向けて—脳卒中易発症高血圧ラットにおける音響工学的脳神経安全性評価—. 第29回日本脳神経超音波学会総会. 岡山, 7月.
- 18) 遠藤怜子, 白石貢一, 川畑健一(日立製作所), 田畑泰彦(京都大学), 横山昌幸, 古幡 博. 臨床診断用超音波による各種相変化型ナノ液滴の気相化と圧壊の検討. 日本超音波医学会第83回学術集会. 京都, 5月.
- 19) Shimizu J, Wang Z, Makita M, Fukuda T, Furuhashi H. Expression of heat shock protein 70 in rat ischaemic brain after transcranial 489 kHz continuous waveform ultrasonication for thrombolysis. European Stroke Conference 2010. Barcelona, May.
- 20) Shimizu J, Makita M, Fukuda T, Azuma T, Kanemoto K, Furuhashi H. Relations of intracranial hemorrhagic rates with aging of stroke-prone spontaneously hypertensive rat after transcranial 489kHz continuous waveform ultrasonication for thrombolysis with alteplase. 15th Meeting of the European Society of Neurosonology and Cerebral Hemodynamics. Madrid, May.

IV. 著 書

- 1) 横山昌幸. 第2章: PET・SPECT分子イメージングと医薬品開発 1. 薬物体内動態評価への分子イメージングの利用 5) 薬物ターゲティング評価への分子イメージングの利用. 佐治英郎(京都大学)編. 遺伝子医学MOOK18号: 創薬研究への分子イメージング応用. 東京: メディカルドゥ, 2010. p.127-32.
- 2) 古幡 博. 第6編: 超音波画像 第6章: 超音波治療と画像診断 6-2. 超音波経頭蓋血栓溶解技術と画像診断. 石田隆行(広島国際大学), 桂川茂彦(熊本大学), 藤田広志(岐阜大学)監修. 医用画像ハンドブック. 東京: オーム社, 2010. p.1158-68.

V. その他

- 1) 古幡 博. 低侵襲的低周波超音波脳血栓溶解法の効

果増高に関する臨床応用基盤研究. 低侵襲的低周波超音波脳血栓溶解法の効果増高に関する臨床応用基盤研究: 平成21年度総括・分担研究報告書 2010: 3-17.

薬物治療学研究室

教授：景山 茂 臨床薬理学，糖尿病，高血圧，レギュラトリーサイエンス

教育・研究概要

当研究室は1995年7月に発足した。研究室の名称を臨床薬理学ではなく薬物治療学とした。わが国では臨床薬理学という新薬開発のための臨床試験，すなわち治験を中心に扱う分野であるという認識が一部にある。当研究室では，治験に特に重点を置くのではなく，薬物治療学が中心となるアカデミアにおける臨床薬理学を実践することが主旨である。そこでこの名称を発足時より採用した。

I. スタチン類の有害事象を検討するケース・コホート研究

スタチン類（HMG-CoA還元酵素阻害薬）は高脂血症治療薬として広く使用されているが，横紋筋融解症等の筋障害や肝障害，腎障害などの副作用を有する。そこで，各種スタチンの日本人における筋・肝・腎に関する有害事象の発生割合と血清脂質への効果を明らかにし，これらを異なるスタチン間で比較する大規模なケース・コホート研究のパイロットスタディを3つの大学病院等の基幹病院において行い終了した。本研究では，対象患者集団（コホート）のうち，有害事象の有無については対象患者全員について情報を得るが，これ以外の詳細な情報についてはイベントのあったケースとランダムに抽出された一部の非ケース（対象集団の約5%からなるサブコホート）から得るケース・コホート研究のデザインを採用した。

現在はスタチン使用者を68施設から約7,000人の登録を得て大規模な調査を行っている。なお，本研究は日本薬剤疫学会，日本病院薬剤師学会，東京大学薬剤疫学講座等との共同研究である。

II. 降圧薬に関する大規模臨床試験

日本人におけるカルシウム拮抗薬といずれの降圧薬との併用が望ましいかを検証する大規模臨床試験（Optimal Combination of Effective Antihypertensives Study, OCEAN Study）のパイロット試験を終了し，論文を作成している。

III. 治験に関する活動

本学では1999年2月に治験管理室が開設された。現在7名の臨床研究コーディネーターが活動している。臨床研究コーディネーターは当初治験コーディネーターといわれていたが，現在は治験に留まらず臨床研究全般を扱うように努めている。また，本学の治験実施体制が新GCPに適合するよう各種の整備を行い，2003年以来，新規依頼の治験のすべてに治験コーディネーターを導入することができた。

厚生労働省は2007年度に「新たな治験活性化5カ年計画」を策定し，治験環境の整備・充実を図り，国際競争力のある研究開発環境を整備することを目的として，治験拠点病院活性化事業を行った。本学附属病院は治験拠点病院に応募し採択されたが，予算の削除に伴い予定より当院は1年早くその役割を終えた。このプログラムにより，CRCを増員強化し，従来設けていなかった職種であるデータマネジャーを新たに雇用した。また，治験の手続きのIT化を行っている。

「点検・評価」

1. 研究

F3病棟にclinical laboratoryがあり，ここで患者あるいは健常者を対象に高血圧の治療薬に関する人体薬理学的研究を行っていた。2003年4月に当研究室はF3病棟から外来棟（6A）に移転したため，従来のようなヒトを対象とした研究の継続は困難となった。このような状況を踏まえ，研究活動の中心を降圧薬に関する臨床試験へと変更した。その後，研究対象に薬剤疫学研究を加えた。

薬剤疫学研究である「糖尿病を伴った高血圧における降圧薬の使用実態」に関する研究は終了し論文を発表した。現在，スタチン類に関する研究を行っている。

臨床試験，薬剤疫学研究いずれも多くの施設の参加と長い期間を要する研究である。

ゲノム時代を迎え patient-oriented の臨床研究においてもゲノム薬理学の導入は不可欠である。2002年度よりこの方面の研究を行うべく他学との共同研究を開始している。

2. 教育

臨床薬理学の講義は1995年度までは6年生を対象に年間6コマ行われていた。これが1996年度から9～10コマに増やされ内容も充実してきた。ところが，1998年度から突然臨床薬理学の講義が廃止されてしまった。2001年度より薬物治療学として4コマの講義が復活し，2010年度からは8コマ

に増え充実してきた。薬物療法抜きの現代医療は考えられない中では、臨床薬理学は卒前教育では必須と思われる。

2008年度には研究室配属に替えて選択実習の学生を受け入れて臨床試験およびEBMの教育を行っている。

3. 臨床試験支援センターの運営

2008年3月に治験管理室はB棟2階からC棟地下1階へ移転し、名称は臨床試験支援センターと改称された。

2010年度は治験コーディネーター6名、臨床試験支援センター専属の事務局員3名が活動しており、当院における治験実施の環境は満足すべき状況にある。また、支援対象を治験に限らず、臨床研究全般を推進する施設に発展すべく、自主研究の支援も行っている。

研 究 業 績

I. 原著論文

- 1) Saito I¹⁾, Suzuki H (Saitama Med Sch), Kageyama S, Saruta T¹⁾ (Keio Univ). Effect of antihypertensive treatment on cardiovascular events in elderly hypertensive patients: Japan's Benidipine Research on Antihypertensive Effects in the Elderly (J-BRAVE). Clin Exp Hypertens 2011; 33(2): 133-40.

II. 総 説

- 1) 景山 茂. 【多リスク時代の新しいストラテジー トータル血管マネジメント】 脂質異常症および高血圧を合併した糖尿病における糖尿病治療のあり方. Mebio 2010; 27(10): 78-85.
- 2) 景山 茂. 【高血圧診療 わかっていること・わからないこと】 観察研究と介入試験からの最新のエビデンスとその限界 リスクの低い(臓器障害のない)比較若年者および女性の高血圧. Medicina 2010; 47(7): 1144-7.
- 3) 景山 茂. リスク集積例におけるトータル血管マネジメント(その3) 脂質異常症および高血圧を合併した糖尿病における血糖コントロール. 医事新報 2010; 4500: 50-3.

IV. 著 書

- 1) 景山 茂. VI. 販売承認前の臨床試験(治験)と市販後の調査・試験 1. 治験. 景山 茂, 久保田潔編. 薬剤疫学の基礎と実践. 大阪: 医薬ジャーナル社, 2010. p.259-64.
- 2) 景山 茂. II. 薬剤疫学により明らかにされた薬効と安全性 7. チアゾリジンジオン誘導体. 景山 茂,

久保田潔編. 薬剤疫学の基礎と実践. 大阪: 医薬ジャーナル社, 2010. p.61-9.

V. その他

- 1) 景山 茂, 青野寛之(欧州製薬団体連合会技術委員会臨床部会). 国際共同治験を前提としたGCP等の治験制度の課題に関する研究. 厚生労働科学研究費補助金 医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業 国際共同治験を前提としたGCP等の治験制度及びその運用に関する研究 平成21年度 総括・分担研究報告書 2010; 9-12.
- 2) 景山 茂. 強化インスリン療法の黎明期. プラクティス 2011; 28(1): 48.
- 3) 景山 茂. J-CLEAR 通信 Nateglinide 投与で糖尿病進展抑制・心血管イベント抑制できず. 医事新報 2010; 4495: 37-8.

分子疫学研究室

教授：栗原 敏
(兼任)

准教授：浦島 充佳 癌分子分類, 臍帯血研究,
疾病素因, 統計学

教育・研究概要

I. 研究内容

人は同じように見えても、ある人は病気になり、ある人は病気にならない。また同じ病名でも、病理組織像が同じでも、ある患者は治癒し、ある患者は不幸な転帰をたどる。これは、実験研究だけでは解明されないし、かといって個々の患者を診療しているだけでも氷解するものではない。そこで我々は分子生物学と疫学を融合させ、新しい臨床研究の分野を切り開くことにより、この点を解明していく。特に数年間ビタミンDとその受容体遺伝子多型解析、ゲノム研究を含めた病気の分子分類を研究室のメインテーマとする。

分子疫学はあくまで手法である。大学院生には個別にテーマを与え、分子疫学的手法を駆使して世界に発信できるエビデンスを構築してもらう。その過程で、仮説設定、研究デザイン、研究計画書、データモニター、統計ソフト(STATA)を用いての解析、英語論文作成を体験する。並行して、週に1回のラボミーティングにより疫学、生物統計学の基礎、プレゼンテーション能力、コミュニケーション能力、英語能力を養わせる。

II. 研究課題

1. 介入研究

ビタミンDを用いた二重盲検ランダム化プラセボ比較臨床試験

- 1) 肺癌患者を対象とした術後再発予防試験(ビタミンD受容体遺伝子解析含)
- 2) 消化器癌患者を対象とした術後再発予防試験(ビタミンD受容体遺伝子解析含)
- 3) 卵巣癌患者を対象とした術後再発予防試験(ビタミンD受容体遺伝子解析含)
- 4) 頭頸部癌患者を対象とした術後再発予防試験(ビタミンD受容体遺伝子解析含)
- 5) パーキンソン病神経症状改善試験(ビタミンD受容体遺伝子解析含)
- 6) アトピー性疾患発症抑制試験
- 7) 喘息発症予防試験

- 8) ステロイド吸入未使用患者喘息発作予防試験
- 9) 喘息発作予防試験

2. 観察研究

- 1) DNAコピー数多型が糖尿病患者の腎合併症に及ぼす影響
 - 2) 臍帯血中ビタミンD濃度と出生時体重の関係
 - 3) 双胎児研究
 - 4) 癌のCGHチップ研究
- ##### 3. グローバルヘルス
- 1) 新興感染症(新型インフルエンザなど)の数理モデル
 - 2) 災害後のメンタルヘルス

III. 教育活動

1. 平成22年度慈恵クリニカルリサーチコース
学内だけでなく学外も対象とし、臨床研究の方法論に関して10回(1回2時間)にわたり夜間セミナーを行った。
2. バイオセキュリティ2010開催

IV. 国家安全保障への関与

昨今のテロ、戦争、新興再興感染症を鑑みると国家が国民の安全を保障できるインフラ整備も急務である。当研究室ではパブリックヘルスの立場から、内閣官房危機管理官アドバイザーをしている。

「点検・評価」

平成22年度は分子疫学研究室が発足して2年目の年であった。平成23年度の目標は、

1. ビタミンDの臨床試験を推進する。
2. ビタミンDに関する新薬を開発し、特許申請する。
3. コピー数多型をゲノム網羅的に探索し、疾病との関係を分子疫学的手法をもってあきらかにする。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Teramoto T, Shimano H, Yokote K, Urashima M. New evidence on pitavastatin: efficacy and safety in clinical studies. *Expert Opin Pharmacother* 2010; 11(5): 817-28.
- 2) Yokoyama K, Urashima M, Ohkido I, Kono T, Yoshida T, Muramatsu M, Niu T, Hosoya T. L-type voltage-dependent calcium channel alpha subunit 1C is a novel candidate gene associated with secondary

hyperparathyroidism : an application of haplotype-based analysis for multiple linked single nucleotide polymorphisms. *Nephron Clin Pract* 2010 ; 115(4) : c237-43.

- 3) Kimura K, Shimano H, Yokote K, Urashima M, Teramoto T. Effects of pitavastatin (LIVALO tablet) on the estimated glomerular filtration rate (eGFR) in hypercholesterolemic patients with chronic kidney disease. Sub-analysis of the LIVALO Effectiveness and Safety (LIVES) Study. *J Atheroscler Thromb* 2010 ; 30(17) : 601-9.
- 4) Mezawa H, Sugiura T, Watanabe M, Norizoe C, Takahashi D, Shimojima A, Tamez S, Tsutsumi Y, Yanaga K, Urashima M. Serum vitamin D levels and survival of patients with colorectal cancer : post-hoc analysis of a prospective cohort study. *BMC Cancer* 2010 ; 10 : 347.
- 5) Rocha-Sousa A, Hayashi T, Gomes NL, Penas S, Brandão E, Rocha P, Urashima M, Yamada H, Tsuneoka H, Falcão-Reis F. A novel mutation (Cys83Tyr) in the second zinc finger of NR2E3 in enhanced S-cone syndrome. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2011 ; 249(2) : 201-8.
- 6) Gorringer KL, George J, Anglesio MS, Ramakrishna M, Etemadmoghadam D, Cowin P, Sridhar A, Williams LH, Boyle SE, Yanaiharu N, Okamoto A, Urashima M, Smyth GK, Campbell IG, Bowtell DD ; Australian Ovarian Cancer Study. Copy number analysis identifies novel interactions between genomic loci in ovarian cancer. *PLoS ONE* 2010 ; 5(9) : e11408.
- 7) Suzuki Y, Tamez S, Murakami A, Taira A, Mizuhara A, Horiuchi A, Mihara C, Ako E, Muramatsu H, Okano H, Suenaga H, Jomoto K, Kobayashi J, Takifuji K, Akiyama K, Tahara K, Onishi K, Shimazaki M, Matsumoto M, Ijima M, Murakami M, Nakahori M, Kudo M, Maruyama M, Takahashi M, Washizawa N, Onozawa S, Goshi S, Yamashita S, Ono S, Imazato S, Nishiwaki S, Kitahara S, Endo T, Iiri T, Nagahama T, Hikichi T, Mikami T, Yamamoto T, Ogawa T, Ogawa T, Ohta T, Matsumoto T, Kura T, Kikuchi T, Iwase T, Tsuji T, Nishiguchi Y, Urashima M. Survival of geriatric patients after percutaneous endoscopic gastrostomy in Japan. *World J Gastroenterol* 2010 ; 16(40) : 5084-91.
- 8) Shimada T, Urashima M. Influenza pandemics in Japan during the 20th century. *Jikeikai Med J* 2010 ; 57(3) : 89-99.
- 9) Shimada T, Urashima M. Ecological study : Land cloud cover and suicide in Japan. *Jikeikai Med J*

2010 ; 57(3) : 101-11.

II. 総 説

- 1) 浦島充佳. 【インフルエンザ】季節性インフルエンザの現状. *小児内科* 2010 ; 42(9) : 1489-92.
- 2) 浦島充佳. 【診療ガイドラインをめぐって】診療ガイドライン 欧米の現状 Institute of Medicine (IOM) の役割. *日内会誌* 2010 ; 99(12) : 3047-53.
- 3) 浦島充佳. 統計学シリーズ 感染症数理モデル. *東京小児医会報* 2011 ; 29(3) : 82-7.

III. 学会発表

- 1) 濱 孝憲, 浦島充佳, 志村英二, 須田稔士, 平澤良征, 青木謙祐, 清野洋一, 加藤孝邦, 森山 寛. 頭頸部癌における EGFR ファミリー (HER1~HER4) の遺伝子解析と薬剤感受性の検討. 第 111 回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会. 仙台, 5 月. [日耳鼻会報 2010 ; 113(4) : 343]

IV. 著 書

- 1) 浦島充佳. II. 薬剤疫学研究により明らかにされた薬効と安全性 1. ジエチルスチルベストロール (diethylstilbestrol: DES). 景山 茂, 久保田潔 (東京大学) 編. 薬剤疫学の基礎と実践. 東京 : 医薬ジャーナル社, 2010. p.25-8.

V. その他

- 1) Urashima M. The Biological Weapon Convention 2010 Meeting of Experts. Geneva, Aug.
- 2) Urashima M. The International Visitor Leadership Program 2010. USA, Apr.

臨床疫学研究室

室長・准教授：松島 雅人 疫学，臨床疫学，内科学，総合診療医学，家庭医療学，糖尿病学

教育・研究概要

臨床疫学研究室は，昨年度に新設された新たな研究室で，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。

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。

卒前教育では妥当で効率的な医療を行える医師を養成する一環として Evidence-based Medicine 方法論教育を行っている。卒後教育は大学院教育として臨床研究の方法論および生物統計学手法の実践を中心とした教育活動を行っている。特に地域医療を担っている医療人を対象に社会人大学院生を積極的に受け入れている。また文部科学省にて採択された医療人 GP「プライマリケア現場で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，新たに「プライマリケアのための臨床研究者育成プログラム」を設立し，プライマリケアを担う若手医師を clinician-researcher として育成している。この活動が評価され，日本医学会総会シンポジストに選出された。

I. 研究課題

1. Assessment of Chronic Illness Care (ACIC)

日本語版作成についての研究およびプライマリ・ケアセッティングにおける糖尿病専門医と非糖尿病専門医の糖尿病診療システム比較調査

本研究は糖尿病専門医と非糖尿病専門医を対比させつつ，日本におけるプライマリ・ケアセッティングでの糖尿病診療システムの現状を明らかにすることを目的としている。具体的には，米国で 1990 年代に開発された慢性疾患に共通するケアシステムで

ある Chronic Care Model (CCM) に着眼し，その評価基準である Assessment of Chronic Illness Care (ACIC) の日本語訳を開発するとともに，それを用いて 2 群における慢性疾患ケアのシステムの違いの有無を明らかにする。また，この結果から日本における慢性疾患ケアの問題点について考察し，今後の非糖尿病専門医の糖尿病の診療質改善を行うための方略を検討する。現在ほぼデータ収集が終了し解析を開始している。

2. RIAS を用いた医療面接におけるコミュニケーションスタイルの患者満足度への影響

現在，日本において患者意識の変化（自己決定権の確立を望む意見の増加）や慢性疾患の増加により患者－医師コミュニケーションへの関心は高まっている。しかし日本におけるコミュニケーションに関する研究は少なく，日本において効果的なコミュニケーションスタイルは，明らかではない。よって日本の医療面接における効果的なコミュニケーションスタイルの特徴を明らかにし，患者満足度への影響について研究することは，非常に重要である。本研究は一般外来診療におけるコミュニケーションスタイルを明らかにし，患者満足度との関連を評価することを目的としている。データ収集が終了し解析中である。

3. PEI (Patient Enablement Instrument) の日本語翻訳とその信頼性・妥当性の検討

医療のアウトカム指標についてさまざまな質問紙が開発されてきてはいるが，特にプライマリ・ケア分野ではその測定指標が不足していると言われている。患者満足度調査用の質問紙は，アウトカムについての患者の認識を表すものではあるが，実際にはその構造は医療ケアの供給に関連した期待度を測定していると考えられる。医療による健康度の上昇を測定しているわけではない。PEI (Patient Enablement Instrument) は，英国において開発された指標で，患者が自身の健康や“病い”を理解し対処する能力を測定するものである。本研究では，これを原著者の許可を得て翻訳→逆翻訳というプロセスを経て日本語版を開発し，その妥当性・信頼性を検討した。論文投稿中。

4. 在宅高齢者コホート研究：発熱・感染症実態調査

わが国では，高齢者数は増加（現在年間死亡者数 108 万人→2038 年には 170 万人）しているが，一方，病院数は減少（現在病院看取り 80 万人）している。したがって今後ますます在宅医療の必要性が増してくることが予想される。在宅医療に関する研究は十

分とは言えない。特に在宅医、患者・家族とも判断に苦慮する在宅高齢患者の発熱・感染症に関する研究は未知な部分が多い。そこで本研究では、在宅医療管理中高齢患者（65歳以上）について、発熱イベントの発生率、診断名、抗菌薬使用の有無、予後（在宅治癒、入院、死亡）を明らかにすることを目的に調査を行った。また、生命予後の予測因子として使用される Charlson Comorbidity Index（併存疾患をスコア化したもの。以下 CCI）が在宅における発熱発生および生命予後の予測因子として機能するかについても検討した。

〔点検・評価〕

1. 教育

1) 卒前教育

コース医療情報・EBMの4年生ユニット Evidence-based Clinical Practice を担当

2) 卒後教育

学内：

大学院共通カリキュラム「医療統計学」90分×15回 4/23～6/25

- (1) 統計学の基礎（推定と検定、変数の尺度、平均と分散）
- (2) 確率変数と確率分布（2項分布、正規分布）
- (3) 推定（中心極限定理、信頼区間）検定、検定の概念、母平均の検定、母比率の検定、2群間の平均値の検定
- (4) 比率の検定（ χ^2 検定とFisher検定、オッズ比とリスク比）
- (5) ノンパラメトリック検定（Wilcoxon符号順位検定とWilcoxon順位和検定）、分散分析
- (6) 回帰分析と相関係数
- (7) 生命表分析、サンプルサイズ
- (8) 重回帰分析とロジスティック回帰分析

学外：

クリニカルリサーチコース「生物統計コース」全10回（計20時間）

医療人GP「プライマリケア現場の臨床研究者の育成」e-learningコース

- (1) EBMから始まる臨床研究コース（総講義時間：321分）
- (2) 疫学・臨床研究コース（総講義時間：390分）
- (3) 生物統計学コース（総講義時間：685分）
- (4) 家庭医療学コース（総講義時間：93分）
- (5) 質的研究コース（総講義時間：172分）
- (6) 研究倫理コース（総講義時間：88分）
- (7) 臨床研究実践コース（各自の研究テーマに

についての指導）

ワークショップ：

- | | |
|--------------|--|
| 2009/5/16-17 | 2期生第1回ワークショップ |
| 2009/9/2 | 2期生第2回ワークショップ
(リサーチクエスト発表と質的研究セミナー) |
| 2009/10/11 | 1期生第4回ワークショップ
(中間研究発表会) |
| 2010/2/6 | 2期生第3回ワークショップ
(研究プロトコル発表とアンケート作成セミナー) |

2. 研究

「PEI (Patient Enablement Instrument) の日本語翻訳とその信頼性・妥当性の検討」は論文化し現在投稿中である。「在宅高齢者コホート研究：発熱・感染症実態調査」は、論文化中である。また新たな在宅高齢者コホートの構築が計画されている。「Assessment of Chronic Illness Care (ACIC) 日本語版作成についての研究およびプライマリ・ケアセッティングにおける糖尿病専門医と非糖尿病専門医の糖尿病診療システム比較調査」「RIASを用いた医療面接におけるコミュニケーションスタイルの患者満足度への影響」はほぼデータ収集が終了し、解析が開始された。(4)、(5)についてはデータ収集中である。

3. 研究課題

- (1) PEI (Patient Enablement Instrument) の日本語翻訳とその信頼性・妥当性の検討
- (2) Assessment of Chronic Illness Care (ACIC) 日本語版作成についての研究およびプライマリ・ケアセッティングにおける糖尿病専門医と非糖尿病専門医の糖尿病診療システム比較調査
- (3) 在宅高齢者コホート研究：発熱・感染症実態調査
- (4) 健診受診者の心理的負担度についての研究
- (5) プライマリケアでの喫煙関連慢性疾患患者と主治医の喫煙に関する意識のギャップについての横断研究
- (6) RIASを用いた医療面接におけるコミュニケーションスタイルの患者満足度への影響
- (7) Healingに関する質的研究

研究業績

I. 原著論文

- 1) Sato M, Yamadera W, Matsushima M, Itoh H, Nakayama K. Clinical efficacy of individual cognitive be-

havior therapy for psychophysiological insomnia in 20 outpatients. *Psychiatry Clin Neurosci* 2010; 64(2) : 187-95.

- 2) Nakayama M, Sato T, Sato H, Yamaguchi Y, Obara K, Kurihara I, Sato K, Hotta O, Seino J, Miyata M, Takeuchi K, Nakayama K, Matsushima M, Otaka T, Kinoshita, Y, Taguma Y, Ito S. Different clinical outcomes for cardiovascular events and mortality in chronic kidney disease according to underlying renal disease the Gonryo study. *Clin Exp Nephrol* 2010; 14(4) : 333-9.
- 3) Ogawa S, Nakayama K, Nakayama M, Mori T, Matsushima M, Okamura M, Senda M, Nako K, Miyata T, Ito S. Methylglyoxal is a predictor in type 2 diabetic patients of intima-media thickening and elevation of blood pressure. *Hypertension* 2010; 56(3) : 471-6.
- 4) Inoue T, Kawai M, Nakane T, Nojiri A, Minai K, Komukai K, Ogawa T, Hongo K, Matsushima M, Yoshimura M. Influence of low-grade inflammation on plasma B-type natriuretic peptide levels. *Intern Med* 2010; 49(24) : 2659-68.
- 5) 黒澤聡子, 松島雅人, 三浦靖彦¹⁾, 野村幸史¹⁾(¹野村病院). 内科外来のうち「初診・予約外来」を「総合診療外来」へ改称した前後での受診理由の変化. *日プライマリケア連会誌* 2010; 33(3) : 238-45.
- 6) 松尾清一 (名古屋大学), 川村哲也, 安田 隆, 城謙輔, 白井小百合, 宇都宮保典, 遠藤正之, 小此木英男, 柴田孝則, 宮崎陽一, 服部元史, 小池健太郎, 秋岡祐子, 横尾 隆, 平野景太, 松島雅人, 片渕律子, 吉村光弘, 久野 敏, 小倉 誠, 清水 章, 堀越 哲, 橋口明典, 鈴木祐介, 吉川徳茂, 古巢 朗, 富野康日己, 木村健二郎, 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業進行性腎障害に関する調査研究班報告 *IgA 腎症分科会. IgA 腎症診療指針 (第3版)*. *日腎会誌* 2011; 53(2) : 123-35.

II. 総 説

- 1) 松島雅人. ROC 曲線からの判断基準点 (カットオフ値) の求め方. *医事新報* 2010; 4491 : 79-80.
- 2) 吉川哲矢, 関 正康, 松島雅人. 【発熱患者を診たら! 外来における診療の基本から, その対応までわかりやすく解説】 特殊な発熱患者 腫瘍熱. *治療* 2010; 92(8) : 1977-81.

III. 学会発表

- 1) 黒澤聡子, 松島雅人, 三浦靖彦¹⁾, 野村幸史¹⁾(¹野村病院). 内科外来のうち「初診・予約外来」を「総合診療外来」へ改称した前後での受診理由の変化. 第

1 回日本プライマリ・ケア連合学会学術大会. 東京, 6月.

- 2) 渡邊隆将, 松島雅人, 藤沼康樹 (家庭医療学開発センター). Chronic Care Model の評価指標である Assessment of Chronic Illness Care 日本語版の作成. 第 1 回日本プライマリ・ケア連合学会学術大会. 東京, 6月.

実験動物研究施設

教授：大川 清 がんの生化学，病態医化学
(兼任)
講師：古市 達哉 実験動物学，疾患モデル動物

教育・研究概要

I. 新規 II 型コラーゲン遺伝子 (*Col2a1*) 変異マウスの同定

理化学研究所で展開されている ENU マウスミュータジェネシスプロジェクトにおいて，新規の II 型コラーゲン遺伝子 (*Col2a1*) 変異マウス (M856 マウス) を同定した。M856 マウスは *Col2a1* 遺伝子の C 末端プロペプチドコード領域にミスセンス変異 (c.4406A>C, p.Asp1469Ala) を持ち，この変異はヒトの骨系統疾患であるトランス型扁平椎異形成症 (PLSD-T) の原因となるミスセンス変異 (p.Asp1469His) に対応する位置にある。M856 ホモ接合体は胎生致死となり，重度の扁平椎，腸骨低形成，四肢短縮等の PLSD-T と類似の骨格異常を示したことから，M856 マウスは PLSD-T のモデル動物として期待できる。

II. *Cant1* ノックアウトマウスの作製

Desbuquois 骨異形成症 (DBQD) は高度の低身長，多発性関節脱臼，特徴的な顔貌異常，手指の変形等を特徴とする常染色体劣性遺伝形式の骨系統疾患である。最近，DBQD の原因遺伝子として *CANT1* (Calcium activated nucleotidase 1) が報告され，我々も DBQD と診断された 7 症例に *CANT1* 遺伝子変異を同定し，*CANT1* の機能消失が DBQD の原因であることを示した。*CANT1* はカルシウム要求性のヌクレオチダーゼであり，主に ATP，ADP を AMP に加水分解する酵素活性を有することが *in vitro* の実験で示されているが，生体内での役割・機能は全く不明である。そこで *CANT1* 遺伝子欠損マウスを作製する実験を計画した。遺伝子トラップ法によって作製された遺伝子破壊 ES 細胞ライブラリーから，5'-RACE，inversed PCR 法によって *CANT1* 遺伝子が破壊された ES 細胞を選抜した。

III. *Mus musculus molossinus* ならびに *Phodopus* ハムスターを用いた実験用系統の開発と有用性探索

近年の多岐にわたる医科学研究領域からの需要に

対応するためには，未開発の遺伝的資源から実験動物を育成する必要があると考えられる。そこで，従来の実験用マウスと遺伝的な隔たりが大きい日本産野生マウス (*Mus musculus molossinus*) から独自に育成した近交系の維持と改良，ならびに多様な実験動物確保のために非ネズミ亜科の *Phodopus* ハムスター等から実験用系統の開発を試み，これらの有用性探索を行っている。

日本産野生マウスは，一般に用いられる実験用マウスとは異なる亜種に分類され，従来の実験用マウスと異なる特性を多くもつ。当研究施設では，大阪府にて捕獲された野生個体から育成された近交系を維持しつつ，これを起源として，既存近交系をドナーあるいはレシピエントとしたコンジュニック系統あるいはコンソミック系統を試みている。育成されたコンソミック系統において，骨格あるいは代謝の異常が疑われる系統が得られており，現在解析中である。

また，生化学第二講座との共同研究として，維持している *molossinus* マウス由来近交系の一つ；MSKR をドナー系統に用い，ポリアミンの負の調節因子；アンチザイム 1 遺伝子 (以下 *AZI*) をノックアウトしたアリルをもつコンジュニック系統と，*AZI* ノックアウトアリルをもつ C57BL/6J 系統由来第 10 番染色体をもつコンソミック系統を完成した。これら遺伝的背景を変更した系統を用いて *AZI* ノックアウトアリルのヘテロ接合体同志から産子を得ると，それぞれ異なった *AZI* ホモ接合体死亡率が観察される。現在この現象を生じさせる要因を引き続き探索中である。

Phodopus ハムスターは，従来実験動物として用いられてきたシリアンハムスターとは別属の小型ハムスターであり，実験動物として好適な種である事が判明している。我々はすでに，この属のハムスターでは世界初となる近交系を確立した。現在さらに新たな近交系の育成，すでに確立した近交系を基礎にした改良系統の育成，マイクロサテライトマーカーの開発など実験動物としての基盤を引き続き整備している。この種からの疾患モデル開発として，黒尿症を発症する家系を発見し家系分析を行うとともに，確立した近交系で胃腫瘍が発症することを確認し，解析を開始している。

IV. モデルマウス；NC/Nga 系統を用いた，アトピー性皮膚炎治療薬の探索

熱帯医学講座との共同研究で，当研究施設にて経代維持しているアトピー様皮膚炎好発系統である

NC/Nga 系統を用いた、新規アトピー性皮膚炎治療薬の探索等を行っている。

〔点検・評価〕

1. 施設

実験動物研究施設では、*in vivo* 研究に不可欠な実験動物の飼育管理だけにとどまらず、研究者に洗練された動物実験環境の提供を行い、動物実験の立案や手技などに関するコンサルテーションに応じている。平成22年度の実験動物研究施設利用登録者は、臨床系15講座および基礎系11講座とその他部門からあわせて173名であった。また、平成21年度より開始した新規施設利用者に対する施設利用説明会を平成22年度も引き続き開催し、平成22年度からは動物実験初心者を対象とした技術講習会の開催を新たに開始した。

2. 教育

大学院医学研究科では、共通カリキュラムにおいて実験動物学の講義および動物実験実習を担当したほか、大学院生の要望に応じ各自の研究課題の中で必要な動物実験の計画立案や手技の指導を随時行った。

また、当施設専任教員は本学動物実験委員会の委員として、動物実験委員長の統轄下に動物実験計画書の予備審査や変更審査の主査等を担当して委員会運営に参画し、本学動物実験規定に基づいて行われる動物実験教育訓練講師を担当した他、随時、動物実験計画申請者に対するコンサルテーションに応じた。

3. 研究

研究概要に示したように、施設教職員が各々の専門領域の下で研究活動を展開した。また、施設利用者との共同研究も積極的に行い、学会発表や論文公表を行った。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Watanabe Y, Takeuchi K, Higa Onaga S, Sato M, Tsujita M, Abe M, Natsume R, Li M, Furuichi T, Saeki M, Izumikawa T, Hasegawa A, Yokoyama M, Ikegawa S, Sakimura K, Amizuka N, Kitagawa H, Igarashi M. Chondroitin sulfate N-acetylgalactosaminyltransferase-1 is required for normal cartilage development. *Biochem J* 2010; 432(1) : 47-55.
- 2) Furuichi T, Dai J, Cho TJ, Sakazume S, Ikema M, Matsui Y, Baynam G, Nagai T, Miyake N, Matsumoto N, Ohashi H, Unger S, Superti-Furga A, Kim OH, Nishimura G, Ikegawa S. CANT1 mutation is also responsible for Desbuquois dysplasia, type 2 and Kim variant. *J Med Genet* 2011; 48(1) : 32-7.
- 3) Okada I, Hamanoue H, Terada K, Tohma T, Megarbane A, Chouery E, Abou-Ghoch J, Jalkh N, Cogulu O, Ozkinay F, Horie K, Takeda J, Furuichi T, Ikegawa S, Nishiyama K, Miyatake S, Nishimura A, Mizuguchi T, Niikawa N, Hirahara F, Kaname T, Yoshiura K, Tsurusaki Y, Doi H, Miyake N, Furukawa T, Matsumoto N, Saitou H. SMO1 is essential for ocular and limb development in humans and mice. *Am J Hum Genet* 2011; 88(1) : 30-41.
- 4) Wada A, Ohkawa K, Tsudzuki M (Hiroshima University). Establishment and genetic characterization of the new inbred strain originated from *Phodopus campbelli*. *Exp Anim* 2010; 59(3) : S50.
- 5) Wada A, Ohkawa K, Tsudzuki M (Hiroshima University). Sequencing of the attractin gene in the black coat color mutant *Phodopus campbelli*. *Genes Genet Sys* 2010; 85(6) : 457.

III. 学会発表

- 1) 古市達哉, 榊屋啓志, 村上智彦, 鈴木智広, 今泉和則, 大川 清, 若菜茂晴, 池川志郎. ENU ミュータジェネシスによる新規II型コラーゲン遺伝子 (*Col2a1*) 変異マウスの同定. 第150回日本獣医学会学術集会. 帯広, 9月.
- 2) 和田あづみ, 大川 清, 都築政起 (広島大). *Phodopus campbelli* から育成された新規近交系の遺伝学的基礎特性. 第57回日本実験動物学会総会. 京都, 5月.
- 3) 和田あづみ, 大川 清, 都築政起 (広島大). *Phodopus campbelli* の黒色被毛突然変異体における attractin 遺伝子塩基配列. 日本遺伝学会第82回大会. 札幌, 9月.

V. その他

- 1) 古市達哉, 大川 清, 池川志郎. 糖スクレオチド輸送体 SLC35D1 の機能不全は、マウスとヒトにおいて重度の骨格異常を引き起こす. 第127回成医学会. 東京, 10月.
- 2) 古市達哉. 遺伝子改変マウスから見いだされた骨格異常を伴う新規トランスポーター病とその分子病態解析. 第38回北陸実験動物研究会. 富山, 10月.
- 3) 和田あづみ, 金井孝夫 (東京女子医科大), 大川 清, 都築政起 (広島大). *Phodopus campbelli* 由来近交系に発見された胃癌発症例. 第108回関西実験動物研究会. 京都, 12月.

アイソトープ実験研究施設

教授：福田 国彦 放射線診断学
(兼任)

講師：吉沢 幸夫 放射線測定法, 分子遺伝学

教育・研究概要

I. 黄色ブドウ球菌の病原因子の解析

黄色ブドウ球菌性表皮剥脱素 (ET) は、新産児や幼児に発症するリッター病、膿痂疹 (とびひ) の病原因子である。ET は血清型により A と B の 2 種に分けられ、*eta* 遺伝子はフェージに、*etb* 遺伝子はプラスミド上に存在する。表皮剥脱はセリン (Ser) プロテアーゼ活性により生ずると報告されているが、我々は ET をテトラニトロメタン処理することにより表皮剥脱活性と抗原性が失われることを見いだした。テトラニトロメタンによるチロシン (Tyr) 残基のニトロ化が ET を不活化することから、Tyr が活性中心であると推測した。今回、ET の活性中心は従来報告されている Ser ではなく Tyr であることを明らかにするために、プラスミドにクローニングした *eta* 遺伝子へ変異を導入し、表皮剥脱活性と抗原性を調べた。セリンプロテアーゼの活性中心とされている Ser-195 ならびに残る 16 残基の Ser に変異を導入したところ、各変異 ETA の活性と抗体に対する反応性に変化は見られなかった。一方、Tyr-17-18 ならびに Tyr-225-232 に変異を導入すると表皮剥脱活性と抗原性は完全に失われた。

eta 遺伝子上流には、プロモーター配列として -35 TTGTTT, -10 TATAAT があり、TATAAT の 39 bp 下流に S-D 配列 GGATGA が位置しており、さらに 6 bp 下流に開始コドン ATG が存在する。*eta* 遺伝子のプロモーターから 11bp 上流には 1382 bp の ORF が存在し、この部分が欠落すると ETA の産生が著しく減少することから、この ORF によりコードされ ETAexp は *eta* 遺伝子を活性化する機能を有していると考えられる。ETAexp タンパクと *eta* 遺伝子プロモーター配列を含む 381 bp の DNA 断片を gel mobility shift assay にかけてところ、band shift が認められた。この結果、ETAexp はプロモーター配列に結合して、逆転反復配列が存在するプロモーター領域の構造に変化を起ささせ、RNA polymerase による転写を増加させていることが推測された。

II. 放射線耐性生物における耐性機構の解析

緩歩動物門に属するクマムシは、乾燥すると肢をちぢめて干からび、樽と呼ばれる状態になる。樽になると高温、高圧、紫外線、放射線などの極限状態に耐性になることが報告されている。今回、東京都下水道局有明水再生センターより活性汚泥の提供を受け、クマムシを回収し、性状を調べた。クマムシから DNA を抽出し、18S-rDNA を増幅して、DNA 塩基配列を決定したところ、活性汚泥より採取されたクマムシは *Hypsibiidae* 科の *Isohypsibius* 属、*Eremobiotus* 属、*Thulinus* 属および *Macrobio-* *otidae* 科の *Ramazzottius* 属と 95% の相同性を示した。形態からは同一種で、和名ゲスイクマムシであると同定された。ゲスイクマムシを乾燥させると樽様の形態になるが、完全な樽にはならず、水を加えても蘇生することはなかった。ゲスイクマムシに、高崎量子応用研究所のコバルト 60 照射施設において γ 線を照射し、経過を観察した。10kGy および 7.5kGy では照射 4 時間後における生存率は 0% であった。照射後 24 時間での生存率は、1.0kGy、非照射、3.0kGy、5.0kGy の順に高く、72 時間では 1.0kGy、3.0kGy、5.0kGy、非照射の順となった。この結果より、適度に放射線を被ばくしたゲスイクマムシは非照射に比べ生存率が高くなる事が分かった。

III. 放射線測定法の開発

肺がんの原因物質のひとつとされる空气中ラドン濃度の測定を目的として、新たな測定法の開発を行っている。世界保健機構は 2009 年に室内ラドン濃度の参考レベルとして 100Bq/m³ を提案し、この値を実現することが困難な国においても 300Bq/m³ を超えないことを要求している。現在、ラドンの測定にはトルエンを用いた液体シンチレーション測定法が用いられているが、トルエンは揮発性が高く、引火点が低いため取扱いに注意を要する。そこで我々は、揮発性が低く、引火点が高いシリコンオイルを溶媒として用いたシリコンオイル・シンチレータによるラドンの測定を試みた。メチルフェニル基を保有する HIVAC F4 (信越化学工業) を溶媒として用い、第 1 蛍光体として 2,5-diphenyloxazole を 7g/l に、第 2 蛍光体として 1,4-Bis (5-phenyl-2-oxazolyl) benzene を 0.2g/l に加え、シリコンオイル・シンチレータとした。シリコンオイル・シンチレータはトルエンシンチレータと同様にラドンを溶解する性質を持っていた。このため、ラドンを含む水と振盪することによりラドンを抽出す

ることができた。計数効率はトルエンシンチレータと同等であった。また、揮発性が低いため、バブリング法により空气中ラドンを捕集し、測定することが可能である。

〔点検・評価〕

1. 施設

アイソトープ実験研究施設は、本学における放射性同位元素 (RI) を用いた基礎医学・生化学研究の実施と支援を行っている。2010年度は、9講座・研究室の28名、2カリキュラムの12名の合計40名(うち女性12名)が実験・研究を行った。RI受入件数は12件、使用核種は ^{32}P 、 ^{51}Cr 、 ^{125}I 、 ^{35}S 、 ^3H などであり、使用量合計733MBqであった。

2. 研究

「黄色ブドウ球菌の病原因子の解析」については、黄色ブドウ球菌性表皮剥脱素が従来報告されてきたセリンプロテアーゼではないことを明らかにした。これはブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群の発症機構を解明する上で大きな進展である。今後、毒素の基質を解明する必要があると考えている

「放射線耐性生物における耐性機構の解析」については、活性汚泥から採取したゲスイクマムシを用いることにより、今後さらに研究を進展させることができると思われる。「放射線測定法の開発」については、シリコンオイル・シンチレータによるラドン測定について液体シンチレーション・スペクトロメトリーの国際学会、および成医会において発表を行い、論文として投稿済みである。より使いやすいシリコンゴム・シンチレータの開発を目指している。

3. 教育

放射線障害防止法に基づく教育訓練を年10回実施し88名が受講した。施設管理部署の一次立入者を対象とした教育訓練を年度初めに3回実施し16名が受講した。大学院共通カリキュラムにおいてRI基礎技術の取得を目的とした1コース3日間の実習を行い、2コース3名が受講した。研究室配属学生2講座9名が6週間の実習を行った。

研究業績

Ⅲ. 学会発表

- 1) 櫻井 進(河野臨床医学研究所)、吉沢幸夫、保科定頼、町田勝彦. 黄色ブドウ球菌性表皮剥脱素血清型A遺伝子を活性化する調節遺伝子. 第55回日本ブドウ球菌研究会. 東京, 7月.
- 2) 吉沢幸夫, 櫻井 進(河野臨床医学研究所), 保科

定頼, 町田勝彦. 黄色ブドウ球菌性表皮剥脱素血清型Aの活性中心に関与するTyrならびにHis72, Asp120, Ser195への変異の導入. 第55回日本ブドウ球菌研究会. 東京, 7月.

- 3) 吉沢幸夫, 箕輪はるか, 瀧上 誠. シリコンオイルシンチレータを用いたラドン測定法の開発. 第127回成医会総会. 東京, 10月. [慈恵医大誌 2010: 125(6): 214-5]
- 4) Yoshizawa Y, Minowa H, Takiue M. Determination of radon using silicone oil scintillator. LSC2010: Advances in Liquid Scintillation Spectrometry. Paris, Sept.

共用研究施設

教授：馬目 佳信 分子細胞生物学・脳神経科学
准教授：佐々木博之 微細形態学
准教授：岩本 武夫 生化学

教育・研究概要

本施設は大学を活性化し、より一層医学研究を振興するために総合医学科学研究センターの中に設けられた組織である。この施設の利用には2つの方法がある。

1. 一般研究員制度

本制度は主に学内研究者を対象としており、研究者が年度毎に登録・申請することで大学一号館8階にある共焦点レーザー顕微鏡、光学顕微鏡、電子顕微鏡および各試料作製機器、HPLC、核酸増幅装置など、様々な装置を自由に利用できる。機器の整備や点検はスタッフにより行われるため、いつでも安心して装置・機器を利用可能である。またこの制度では単に装置・機器等が利用可能な場を提供するだけでなく、研究者に形態学的、生化学的な研究方法や具体的なアドバイスを必要に応じて行っている。

2. 受託業務制度

測定機器や観測機器の発展に伴いハード/ソフトいずれの技術も急速に高度化し、専門的な生物学的観察が可能となった。しかし解析技術もハイテク化されたため、様々な機器の使用には専門的な知識が要求されるようになってきている。受託業務制度では、時間と余裕のない研究者のために、施設のスタッフが業務として透過型電子顕微鏡や走査型電子顕微鏡の試料作製、観察、撮影記録、高速液体クロマト(HPLC)や質量分析装置による試料の解析などを行っている。この制度の利用により研究の推進・能率化を図ることができる。本学に所属する医師や教職員はこれらの制度を必要に応じて利用可能である。

また本施設では学内の研究支援だけでなく独自の研究も行っている。

I. 蛍光ナノ粒子を利用したバイオイメージング・微量計測

本学で開発されたモノクローナル抗体、JT95は分化型甲状腺がん、特に乳頭がんに発現する抗原を認識する。この抗体の甲状腺がん血清診断等への利用のため、蛍光ナノ粒子を抗体に結合する方法を開

発した。抗体に蛍光ナノ粒子を結合させる技術は近年進んでいるが標準的な手法ではIgMのクラスの標識効率はまだ不十分である。我々は結合様式を変えることによって徐々に利用可能な技術を目指している。本年度結合した抗体では甲状腺がんと反応させると蛍光顕微鏡で抗原の局在を可視化することができ、また従来、酵素抗体法で行っていた抗原定量も蛍光測定によって感度を向上させることができた。

II. 形態学的手法を中心とした細胞生物学

1. タイトジャンクションストランドのダイナミクス解析

異なるアミノ酸配列位置に緑色蛍光タンパク質GFPを組み込んだ二種類のタイトジャンクション構成分子クローデイン-1の強制発現安定細胞株(L細胞およびMDCK細胞)を作成し、タイトジャンクションストランドの動的解析を行っている。

2. 重層扁平上皮組織におけるタイトジャンクションの機能解析のため、ヒト三次元培養皮膚を用いて、タイトジャンクションと細胞間バリアおよびタイトジャンクションと細胞極性形成の関連性について検討を行っている。

3. 新学術領域研究「次世代多階層生体機能シミュレーション基盤構築と実証研究」の分担研究として、生体シミュレーションのための組織・細胞・分子レベルの光学顕微鏡的および電子顕微鏡的データベース構築を行っている。

4. 学内電子顕微鏡受託の技術向上を目指して、酢酸ウラン代替染色法および新たな走査電子顕微鏡用試料乾燥法の開発を行っている

III. 疎水性で荷電したアミノ酸を含むペプチドより成るタンパク質ナノ材料の接着力と構造特性

タンパク質ポリマーはバイオベースの接着剤やコーティング材料として使用され、更に開発が進められている。マクロタンパク質に由来する大部分の接着力はレセプターまたは架橋に起因して働いている。タンパク質ポリマーの接着機構の解明は、結果として接着剤のより良い理解とナノやマクロオーダーでのタンパク質ポリマー新機能特性の発見に繋がる。この研究プロジェクトの目的は、タンパク質ポリマーの接着特性をナノスケールで研究することである。接着力の異なる7つのタンパク質ナノ材料サンプルを設計し、固相ペプチド合成法で合成した。すべてのタンパク質ナノ材料は、荷電アミノ酸シーケンスを側面に配置し共通の疎水性コアを挟んでい

る。その接着特性を最適化するため、色々な pH と硬化温度について調べた。その結果、本研究でデザインした中の KKK-FLVIGSII-KKK ペプチドは、木を用いた場合に最も高い接着力を示した。このペプチドは水溶液中で自己会合し、それらの相互作用により接着能力を示した。pH12 で電荷を失うアミノ酸配列構造を持つ疎水性ペプチドが最も高い剪断強度を示した。更にタンパク質ナノ材料について、円偏光二色性、レーザーフォーリエ変換赤外分光光度計、マトリックス支援レーザー脱離イオン化質量分析装置などを用いて構造解析を行った。

「点検・評価」

本年度の登録者は 47 人、受託件数は微細形態学研究関連 206 件、生化学関連 433 件であった。新設されてからまだ 2 年目だが徐々に学内で使用する人数も増えており装置についても認知度が高まってきた。ホームページも充実させ、施設で使える装置全てを写真とともに公開するなど工夫を凝らしてきた。また研究の支援だけではなく、学部や大学院教育にも積極的に参加しており、特に学部 3 年生の研究室配属や大学院共通カリキュラムなどのような演習型、実習型の授業を中心に教育を行っている。

蛍光ナノ粒子は従来型のものに加えてより安全性の高いシリコン型ものを開発するなど将来に役立つ技術開発を行っている。

細胞間接着は、炎症反応抑制、がんの転移抑制あるいは皮膚生体防御機構においても一定の重要な役割を果たしている。タイトジャンクションを含めた細胞間接着の制御機構の理解は、炎症やがんの予防、診断、治療方法の開発や創薬、あるいは皮膚を対象とした機能的化粧品素材探索にもつながると考えている。これらの応用的な研究は、産学協同のプロジェクトとして幾つかの企業との共同で遂行しつつあり、今後も継続していきたいと考える。

デザインしたタンパク質ナノ材料のペプチドは pH12 で、ベータシートのような立体構造を取り、この接着力は、水素結合とファンデルワールス相互作用によるもので、イオン結合や共有結合は重要な要因ではなかった。従来の石油化学薬品製接着剤は乾燥下で接着能力が低下するが、ペプチド接着剤はむしろより強度を増した。このことは地上ではなく宇宙環境のような場で威力を発揮するものと考えられている。現在、熱シールド・タイルなどを宇宙船に貼り付ける際の接着剤として検討が進められている。デザインしたペプチド接着剤はアメリカ並びに国際特許を取得した。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Shirasu M, Fujioka K, Kakishima S, Nagai S, Tomizawa Y, Tsukaya H, Murata J, Manome Y, Touhara K. Chemical identity of a rotting animal-like odor emitted from the inflorescence of the titan arum (*Amorphophallus titanum*). *Biosci Biotechnol Biochem* 2010; 74(12): 2550-4.
- 2) Inaba N, Ishizawa S, Kimura M, Fujioka K, Watanabe M, Shibasaki T, Manome Y. Effect of inhibition of the ROCK isoform on RT2 malignant glioma cells. *Anticancer Res* 2010; 30(9): 3509-14.
- 3) Hoshino A, Iimura T, Ueha S, Hanada S, Maruoka Y, Mayahara M, Suzuki K, Imai T, Ito M, Manome Y, Yasuhara M, Kirino T, Yamaguchi A, Matsushima K, Yamamoto K. Deficiency of chemokine receptor CCR1 causes defective bone remodeling due to impaired osteoclasts and osteoblasts. *J Biol Chem* 2010; 285(37): 28826-37.
- 4) Raleigh DR¹, Marchiando AM¹, Zhang Y¹, Shen L¹, Sasaki H, Wang Y¹, Long M¹, Turner JR¹(¹ Chicago Univ.). Tight junction-associated MARVEL proteins *marveld3*, *tricellulin*, and *occludin* have distinct but overlapping functions. *Mol. Biol. Cell* 2010; 21(7): 1200-13.
- 5) Muto S¹, Hata M¹, Taniguchi J¹, Tsuruoka S¹, Moriwaki K¹, Saitou M², Furuse K¹, Sasaki H, Fujimura A¹, Imai M¹, Kusano E¹, Tsukita S²(² Kyoto Univ.), Furuse M¹(¹Kobe Univ.). Claudin-2-deficient mice are defective in the leaky and cation-selective paracellular permeability properties of renal proximal tubules. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010; 107(17): 8011-6.
- 6) Shiozuka M¹, Wagatsuma A¹, Kawamoto T¹, Sasaki H, Shimada K¹, Takahashi Y¹, Nonomura Y¹, Matsuda R¹(¹Univ. of Tokyo). Transdermal delivery of a readthrough-inducing drug: a new approach of gentamicin administration for the treatment of nonsense mutation-mediated disorders. *J Biochem* 2010; 147(4): 463-70.
- 7) Wu S¹, Liu J¹, Reedy MC², Tregear RT (MRC), Winkler H¹, Franzini-Armstrong C³, Sasaki H, Lucaveche C¹, Goldman YE³(³Univ. Pennsylvania), Reedy MK²(²Duke Univ.), Taylor KA¹(¹Florida Univ.). Electron tomography of cryofixed, isometrically contracting insect flight muscle reveals novel actin-myosin interactions. *PLoS One* 2010; 5(9): e12643.
- 8) Iwase T, Shinji H, Tajima A, Sato F, Tamura T,

- Iwamoto T, Yoneda M¹⁾(¹Univ. of Tokyo), Mizunoe Y. Isolation and identification of ATP-secreting bacteria from mice and humans. *J Clin Microbiol* 2010; 48(5): 1949-51.
- 9) Tomich J¹⁾, Iwamoto T, Shen X¹⁾, Susan San X¹⁾(¹Kansas State Univ.). PH dependent adhesive peptides. US Patent 2010; US 7745570 B2.
- 10) Herrera A¹⁾, Al-Rawi A¹⁾, Cook G (Univ. San Diego), Gao J¹⁾, Iwamoto T, Prakash O¹⁾, Tomich J¹⁾, Chen J¹⁾(¹Kansas State Univ.). Structural characterization of two pore-forming peptide: consequences of introducing a C-terminal tryptophan. *Proteins* 2010; 78(1): 2238-50.
- 11) Ayella A¹⁾, Lim S¹⁾, Jiang Y¹⁾, Iwamoto T, Lin D¹⁾, Tomich J¹⁾, Wang W¹⁾(¹Kansas State Univ.). Cytostatic inhibition of cancer cell growth by lignan secoisolariciresinol diglucoside. *Nutr Res* 2010; 30(11): 762-9.
- 12) 藤岡宏樹, 富澤康子, 山本健二, 馬目佳信. 冷凍食品の匂いの絶対値化と温度変化による影響. *日味と匂い誌* 2010; 17(3): 533-5.

III. 学会発表

- 1) Somura H, Hori H, Fujioka K, Manome Y. Sequences of COX1 in slow lorises (*Nycticebus*) and identification of individual species. International Symposium on Biodiversity Sciences 2010 (ISBS2010). Nagoya, June.
- 2) Hori H, Somura H, Wirdateti, Watanabe M, Hayakawa T, Perwitasari-Farajalla D, Wijayanto H, Manome Y, Manangsang J. Determination of mitochondrial COX1 DNA sequences of native Slow lorises (*Genus Nycticebus*) in Indonesia. SEAZA (South East Asian Zoos Association) 18th Annual Conference. Bali, Nov.
- 3) 藤岡宏樹, 真鍋法義, 野村真弓, 渡辺美智子, 花田三四郎, 星野昭芳, 山本健二, 馬目佳信, 武山 浩. 甲状腺がん特異的抗体 JT95 と, 蛍光ナノ粒子 QD による新規検出法の開発. 第 53 回日本甲状腺学会学術集会. 長崎, 11 月.
- 4) Manome Y, Watanabe M, Takeyama H, Fujioka K. Localization of thyroid carcinoma-related antigen recognized by JT-95 monoclonal antibody. The 17th International Microscopy Congress (IMC17). Rio de Janeiro, Sept.
- 5) Fujioka K, Saito H, Yamada Y, Manome Y. High-resolution images of resin structure in agarwood. The 17th International Microscopy Congress (IMC17). Rio de Janeiro, Sept.
- 6) Somura H, Hori H, Manome Y. Sequence analysis of mitochondrial COX1 region in Slow lorises (*Genus Nycticebus*) for identifications of individual species. SEAZA (South East Asian Zoos Association) 18th Annual Conference. Bali, Nov.
- 7) 荒井久子, 関 啓子, 村田実千代, 斉藤英希, 佐々木博之. GFP 融合タンパク質の photoconversion 法による電顕観察の試み. 医学生物学電子顕微鏡技術学会第 26 回学術講演会および総会. 別府, 5 月.
- 8) 菊地恵美, 村田実千代, 荒井久子, 斉藤英希, 関啓子, 西田倫希¹⁾, 長谷川紀昭¹⁾, 佐々木博之 (¹大阪大). 透過型電子顕微鏡による whole mount 試料作製法の試み. 医学生物学電子顕微鏡技術学会第 26 回学術講演会および総会. 別府, 5 月.
- 9) Sasaki H, Maeda T¹⁾, Kuroda S¹⁾, Kurasawa M¹⁾, Oba A¹⁾, Yamamoto T¹⁾(¹Pola). Epidermal tight junction maintains calcium distribution in human reconstructed epidermis and regulates the epidermal differentiation. The 40th Annual European Society for Dermatological Research Meeting. Helsinki, Sept.
- 10) Seki K, Murata M, Sasaki H. Tight junction maintains calcium distribution which leads to the cellular differentiation in epidermis. The 50th American Society for Cell Biology Annual Meeting. Philadelphia, Dec.
- 11) Gudlur S¹⁾, Yao X¹⁾, Hiromasa Y¹⁾, Iwamoto T, Tomich J¹⁾(¹Kansas State Univ.). Peptide nanovesicles: Supramolecular assembly of branched, amphiphilic peptides. Biophysical Society 55th Annual Meeting. Baltimore, Mar.

遺 伝 病 研 究 講 座

教 授： 衛藤 義勝 小児科学・先天代謝異常学
客員教授：奥山 虎之 小児科学・臨床遺伝学

教育・研究概要

I. ライソゾーム病患者のスクリーニング法の検討

昨年に引き続き、乾燥濾紙血を用いて、全国患者からのファブリ病、ポンペ病、ムコ多糖症Ⅰ型、Ⅱ型の患者スクリーニングを施行し、ポンペ病、ファブリ病など患者を見出している。スクリーニングの対象としては下記のとおりである。

1. 腎透析センターでの慢性透析患者でスクリーニング陽性を見出している。今後更に全国からの透析施設からの依頼を受けファブリ病患者のハイリスクスクリーニングを継続検討している。

2. 東北地方でのファブリ病、ポンペ病、ムコ多糖症のハイリスクスクリーニングを施行し、ファブリ病患者陽性例4名を検討中である。

3. 全国医療施設からの診断要請を行い、ファブリ病、ポンペ病、先天性ムコ多糖症など十数名を白血球で診断している。全国の未治療患者を診断し、酵素治療、或いは低分子製剤での治療を開始する。

II. ライソゾーム病の患者病態の検討

特にゴーシェ病、ファブリ病、ポンペ病、ムコ多糖症Ⅱ型患者での酵素補充療法での臨床効果、臨床症状の特徴を検討し、副作用、尿中GL-3、血清抗体価の推移と治療効果との関係などを臨床的に検討した。

III. ライソゾーム病の治療に関する研究

1. 酵素補充療法の中樞神経系に関する効果

特にムコ多糖症マウスに対する酵素投与を髄注で投与し、酵素が肝臓、脾臓などに取り込まれることを明らかにしている。

2. ライソゾーム病の治療効果と酵素抗体との関係を検討、特ファブリ病では、血清抗体価の高い患者では尿中GL-3の排泄が低下しないことを見出した。

3. 遺伝子・細胞治療法の開発

ポンペ病、ファブリ病、MPSVⅡ型などのモデルマウスを用いてレンチウイルスベクター、AAVベクターでの基礎研究をこの数年行い、ヒトへの実現を目指している。

IV. ライソゾーム病 iPS 細胞 (Induced Pluripotent Stem Cells) の作成と病態解析

マウスポンペ病の iPS 細胞から骨核筋細胞への分化に成功し、ヒトを同様に細胞内封入体の作製に成功している。

V. ライソゾーム病患者への啓蒙活動

現在ファブリ病を中心に患者への教育セミナーを毎年1月に開催し、今後も続ける。

VI. 医学生への遺伝病 (ライソゾーム病を含め) の啓蒙セミナー開催

本年度も3回開催し、東京地区の医学生に対して公開セミナーを開催し、ライソゾーム病に関する啓蒙活動を行った。

VII. 国際シンポジウム、研究会の開催

2010年7月東京プリンスホテルで約300名を集め、平成22年7月17~18日の2日間にわたり開催された。海外演者は13名、我が国からは18名の演者で、全国の小児科医、難病に関わる研究者並びに患者団体が一同に会して熱心に討論された。又秋篠宮殿下の御成りを頂き、難病患者団体とも親しく御歓談頂いた。国際小児難病フォーラムは、国際的に第一線で活躍されている研究者、臨床家をお招きして我が国の研究者、患者団体と十分な討議を行い、大きなプロダクトを得ることが出来、大変有意義なフォーラムであった。また、マスメディアを通じて国民にフォーラムの意義を報道して頂き、小児の難病の重要性を社会に発信することが出来た。又平成22年12月10~11日に第15回日本ライソゾーム研究会を開催した。平成23年1月16日に我が国の遺伝病遺伝子治療体制の確立に向けて国際協力遺伝病遺伝子治療フォーラムを女性と仕事の未来館で開催し約140名の参加者があり、活発な討論が行われた。

VIII. ライソゾーム病の啓蒙活動

広く医師、医学生、一般にライソゾーム病を認知してもらう為の、啓蒙活動をパンフ作成、患者セミナー、研究会開催、ホームページ作成などで行っている。今後もこの活動は極めて重要である。

以上大きく分けて8つの研究事業、スクリーニング事業、啓蒙事業を行っており、極めて社会的、科学的、学問的に有用な成果を我が国に於いても又国際的にも成果上げている。

【点検・評価】

寄付講座として業績も出てきた。特に全国からのライソゾーム病患者のスクリーニングのために濾紙血診断法は、患者の早期診断、ハイリスク診断に貢献している。又細胞治療・遺伝子治療の分野ではDNA 医学研究所遺伝子治療部と共同で、レンチウイルスベクターなどを用いた遺伝子治療法の開発、ライソゾーム病モデルマウスでのiPS細胞の作成に成功し世界で初めてライソゾーム病の疾患モデル作成に成功し、最近米国の一流ジャーナル(Proc Nat Acad Sci U S A)にて発表している。国際難病フォーラム2010の開催に於いて、難病のことも達の問題を広く社会に発信できた事は重要である。

研 究 業 績

I. 原著論文

- 1) Kyosen SO, Iizuka S, Kobayashi H, Kimura T, Fukuda T, Shen JS, Shimada Y, Ida H, Eto Y, Ohashi T. Neonatal gene transfer using lentiviral vector for murine Pompe disease: long term expression and glyco-gen reduction. Gene Ther 2010; 17(4): 521-30.
- 2) Meng X, Shen J, Kawagoe S, Ohashi T, Brady R, Eto Y. Induced pluripotent stem cells derived from mouse models of lysosomal storage disorders. Proc Natl Acad Sci U S A 2010; 107(17): 7886-91.
- 3) Kobayashi H, Takahashi-Fujigasaki J, Fukuda T, Saurai K, Shimada Y, Nomura K, Ariga M, Ohashi T, Eto Y, Otomo T, Sakai N, Ida H. Pathology of the first autopsy case diagnosed as mucopolipidosis type III alpha/beta suggesting autophagocytic function. Mol Genet Metab 2011; 102(2): 170-5.
- 4) Iida T, Shiba H, Misawa T, Ohashi T, Eto Y. Immunogene therapy against colon cancer metastasis using an adenovirus vector expressing CD40 ligand. Surgery 2010; 148(5): 925-35.

II. 総 説

- 1) 衛藤義勝. 【遺伝子診療学(第2版) 遺伝子診断の進歩とゲノム治療の展望】 遺伝子診断(Genetic Diagnosis) 臨床遺伝子診断学研究の進歩と展望 単一遺伝疾患研究の現状と展望. 日臨 2010; 68(増刊8 遺伝子診療学): 117-28.
- 2) 衛藤義勝. 【Fabry病 update】 Fabry病の治療酵素補充療法を中心に. 神経内科 2010; 73(2): 179-85.
- 3) 衛藤義勝. 本年の動向ファブリ病に関する調査研究特に神経症状と治療効果に関して. Annu Rev 神経 2010; 94-8.

- 4) 衛藤義勝. 【わが国のライソゾーム病の病因, 病態, 診断, 治療】ライソゾーム病の研究の歴史と概説. 血液フロンティア 2010; 20(4): 531-7.

研 究 室

体力医学研究室

教授：安保 雅博 リハビリテーション医学,
中枢神経疾患, 高次脳機能
講師：山内 秀樹 応用生理・生化学

教育・研究概要

I. 尾部懸垂による筋萎縮と速筋化に及ぼす加齢と間欠的再荷重の影響

異なる加齢段階のラットを用いて、尾部懸垂による筋萎縮と速筋化ならびに尾部懸垂期間中の間欠的再荷重の軽減効果について検討した。また、筋量や筋繊維タイプの調節タンパク質の発現量変化に関しても併せて検討した。若年, 壮年, 老年期に相当する 4, 10, 20 カ月齢の F344 系雌ラットを対照群, 尾部懸垂群, 尾部懸垂+間欠的再荷重群の 3 群に分けた。尾部懸垂期間は 3 週間とした。間欠的再荷重は後肢筋群に対する抵抗運動とし, 1 日 1 回 30 分間, 週 6 日の頻度で実施した。運動時には体重の 30% 相当の錘をラットの尾部に装着した。被検筋は遅筋のヒラメ筋と速筋の足底筋とし, 測定項目は最大張力, ミオシン重鎖分子種組成, リン酸化 Akt, myostatin, peroxisome-proliferator-activated receptor- γ coactivator-1 (PGC1) のタンパク質発現量とした。尾部懸垂による最大張力の低下率はヒラメ筋では若年に比べて壮年, 老年期で高値を示した。足底筋では加齢に伴い低下率が増加した。最大張力の低下に対する間欠的再荷重の軽減効果はヒラメ筋では加齢に伴い低下したが, 足底筋ではいずれの加齢段階においてもほぼ同程度であった。いずれの筋においても尾部懸垂によるミオシン重鎖分子種組成の速筋化が認められたが, その程度は加齢に伴い低下した。間欠的再荷重は速筋化に対して軽減効果を示した。ヒラメ筋において, いずれの加齢段階においても尾部懸垂によってリン酸化 Akt と PGC1 は低下し, myostatin は増加した。間欠的再荷重は若年期のヒラメ筋の myostatin の増加と PGC1 の減少を軽減した。足底筋ではいずれの加齢段階においてもリン酸化 Akt と myostatin の発現量に群間差はみられなかったが, PGC1 の発現量はいずれの加齢段階においても尾部懸垂で低下する傾向がみられ, 間欠的再荷重はこれを軽減する傾向を示した。1 日 30 分間の間欠的再荷重は完全ではないが, 速筋化

を伴う筋萎縮を軽減すること, また, 老年期では速筋化よりも筋萎縮の対策を重要視する必要性が考えられた。筋量変化や速筋化にリン酸化 Akt, myostatin, PGC1 の発現変化との関連性が部分的に認められるものの, 遅筋と速筋では関与の程度が異なるものと考えられた。

II. 肥満型糖尿病ラットの運動トレーニングによる性ホルモン合成と骨格筋糖代謝調節への影響

最近, 我々は骨格筋細胞を用いて, dehydroepiandrosterone (DHEA) から代謝合成される 5 α -dihydrotestosterone (DHT) が骨格筋糖代謝調節を亢進させることや一過性運動により骨格筋の性ホルモン濃度が増大することを証明した。以上より, 運動トレーニングによる骨格筋の性ホルモン濃度の変動は糖尿病改善に貢献する可能性が考えられる。そこで, 肥満型糖尿病ラットの運動トレーニングによる骨格筋の性ホルモン濃度, 性ホルモン代謝酵素発現, 糖代謝調節経路への影響を検討した。肥満型糖尿病モデルである Zucker ラットに 12 週間の運動トレーニングを実施したところ, 安静対照ラットに比べて, 空腹時血糖, インスリン濃度が有意に低下していた。運動トレーニングにより骨格筋の DHEA および DHT 濃度, 性ホルモン代謝酵素タンパク質発現, 糖代謝調節経路の Akt/PKC λ/ζ -GLUT4 活性が有意に改善していた。また, 骨格筋 DHEA および DHT 濃度と Akt/PKC λ/ζ -GLUT4 活性には有意な相関関係が認められた。運動トレーニングによる骨格筋内の性ホルモン濃度の増大が骨格筋の糖取り込み・利用の亢進に影響を及ぼし, 肥満型糖尿病の病態改善に貢献している可能性が示唆された。

III. 自発運動強度の違いが骨格筋内アディポネクチン受容体発現に及ぼす影響

運動後における血中アディポネクチン濃度の低下が報告されている。一方, 骨格筋内のアディポネクチン受容体発現は運動によって増加することが報告されているが, 運動強度の影響に関しては不明な点が多い。Wistar 系雄性ラットに低強度あるいは高強度の自発走運動を 3 週間負荷し, 血中アディポネクチン濃度と骨格筋アディポネクチン 1 型受容体タンパク量を測定した。体脂肪重量は両運動群で同程度低下した。血中アディポネクチン濃度は自発運動で低下したが, 高強度運動は低強度運動に比べてア

ディボネクチン濃度の低下率が高い傾向が見られた。ヒラメ筋重量はいずれの運動によっても増加したが、アディポネクチン1型受容体タンパク量は低強度運動によってのみ増加がみられた。骨格筋アディポネクチン1型受容体タンパク量と累積走行距離との間に有意な負の相関関係がみられた。以上の結果から、高強度運動に比べて低強度運動で骨格筋アディポネクチン1型受容体発現量が増加するが、走行距離の増加に伴い発現量が減少する可能性が示唆された。

〔点検・評価〕

教育活動として、看護学科1年生の体育実技と講義を担当した。また、第三看護専門学校体育実技、教育キャンプ、医学科3年生研究室配属を担当した。医学科1年生の学生アドバイザーを担当し、学生指導・教育に成果を得た。研究活動は国内学会発表7題であった。科学研究費補助金基盤研究Cの研究代表者として最終年度の実績報告書を作成した。また、科学研究費補助金基盤研究B（研究代表者 鈴木政登）、科学研究費補助金挑戦的萌芽（研究代表者 安保雅博）の分担研究者として研究連携を図った。

研究業績

Ⅲ. 学会発表

- 1) 山内秀樹, 竹田夕希, 鶴岡志乃, 安保雅博. 非荷重によって萎縮した若齢および高齢ラット骨格筋のタンパク質発現の特徴と抵抗運動の介入効果. 第87回日本生理学会大会. 盛岡, 5月. [J Physiol Sci 2010; 60: S192]
- 2) 山内秀樹, 刈谷文彦, 安保雅博. 尾部懸垂による筋萎縮と速筋化に及ぼす加齢と間欠的再荷重の影響. 第65回日本体力医学会大会. 市川, 9月. [体力科学 2010; 59(6): 615]
- 3) 山内秀樹, 安保雅博. 非荷重による速筋と遅筋の機能低下に及ぼす加齢と間欠的再荷重の影響. 第127回成医会総会. 東京, 10月. [慈恵医大誌 2010; 125(6): 204]
- 4) 山内秀樹, 湊久美子, 木村真規, 竹田夕希, 鶴岡志乃, 安保雅博. ラット骨格筋のミオスタチン発現量に及ぼす運動トレーニングと蛋白質摂取不足の影響. 第88回日本生理学会/第116回日本解剖学会総会・学術集会合同大会. 横浜(誌上開催), 3月. [J Physiol Sci 2011; 61: S239]
- 5) 安保雅博, 山内秀樹. (シンポジウム5:リハビリテーション医学領域の基礎研究と臨床応用) 4. 脳損傷モデルとその解析. 第47回日本リハビリテーション医学会学術集会. 鹿児島, 5月. [Jpn J Rehabil Med

2010; 47 (Suppl.): S100]

- 6) 木村真規, 山内秀樹, 鈴木政登, 柴崎敏昭, 齋藤英胤. 低負荷および高負荷の自発運動が骨格筋内アディポネクチン受容体発現に及ぼす影響. 第65回日本体力医学会大会. 市川, 9月. [体力科学 2010; 59(6): 863]
- 7) 家光素行, 佐藤幸治, 藤田 聡, 目崎 登, 田畑 泉, 山内秀樹, 湊久美子. 肥満型糖尿病ラットの運動トレーニングによる性ホルモン合成と骨格筋糖代謝調節への影響. 第65回日本体力医学会大会. 市川, 9月. [体力科学 2010; 59(6): 862]

宇宙航空医学研究室

教授：栗原 敏 筋生理学，環境生理学・体力医学
准教授：須藤 正道 航空・宇宙医学，重力生理学，情報科学
講師 豊島 裕子 統合生理学，神経生理学

教育・研究概要

I. 視覚刺激と姿勢に関する研究

姿勢を制御するための情報としての体の向きや重心動揺の情報は、視覚、前庭器からの平衡感覚、筋・腱・関節からの深部感覚や触覚などの体性感覚として脳に伝えられる。

宇宙空間では重力がないため、前庭及び深部感覚情報が少なくなり視覚情報が主になる。そこで視覚情報を刺激したときに姿勢制御がどのように変化するかを研究している。今年度は視覚刺激装置として46インチ大型モニターと、8インチモニター3台を頭部の回りに並べて配置した2種類の装置を作成した。大型モニターでは周辺視野への刺激が少ないが、8インチモニターでは周辺視野への刺激も加えられる。双方の装置で縦縞を描画して異なる速度でスライドさせ、そのときの重心動揺、空間認識機能の変化を観察した。その結果、刺激強度は周辺視野に左右されるため、周辺視野情報のない大型モニターのほうが少なかった。

II. メダカの心電図測定に関する研究

メダカは世代交代が早く、体が透明な固体で体外から心臓、腸管の観察などができる宇宙実験で利用価値の高い脊椎動物であり、国際宇宙ステーションでの実験も予定されている。現在、体外から心臓を観察し、そのゆらぎを観察しているが、画像データと心電図が同期しているかを確認するためのメダカの心電図測定技術を宇宙航空研究開発機構(JAXA)と共同で開発している。

今年度は無麻酔下でメダカの心電図記録を行なった。心電図の誘導は第I誘導、第II誘導、第III誘導、NASA誘導とした。メダカはウロコがあるためヒトのように体表面に電極を装着できないので、針電極を皮下に挿入し心電図測定を試みた。メダカを無麻酔下で仰向けにし、実体顕微鏡下で各誘導条件になるように2本の針電極をメダカの心臓を挟むように挿入した。波形記録は、PowerLab(AD Instruments)を用いて行った。

今回の測定では第I、第II、第III誘導では明確な心電図波形の記録ができなかったが、NASA誘導においてはきれいな心電図波形が記録できた。しかし、電極の挿入状態により心電図波型は大きく変化するため、的確な位置に電極を挿入する技術が今後の課題である。

III. 生理-疫学的研究の試み

生理学的データを疫学的手法で分析する研究を試みた。本年度は、昭和30年代から40年代に心電図を記録した健常男性の、息子が同年代に達した時に心電図を記録させてもらい、親子の心電図所見を統計医学的に比較検討することで、刺激伝導系の親子間での類似性について検討した。結果は、日本生理学会雑誌73巻2号の表紙に掲載された。

IV. 内視鏡医のストレス

職業性ストレスの直接測定を行う研究の手始めとして、内視鏡医が内視鏡手技を行っている際のストレスを、ホルター心電図を用いて測定した。安静時と内視鏡手技中、あるいは内視鏡挿入中と病巣切除中など内視鏡医のストレス状態が明らかに異なることが分かった。結果は第79回日本消化器内視鏡学会で報告し、Best Abstracts 2010賞を受賞した。

V. プログラム開発

視性自覚的垂直位の測定、心拍数解析、体組成計算などのプログラムを作成した。

また、アウトリーチ活動用に実験で用いたプログラムを一般人でも簡単に使えるように変更を加えた。

VI. 宇宙航空医学のアウトリーチ

国際宇宙ステーションに日本人宇宙飛行士が長期滞在し実験を行なっている。このユースにより「宇宙医学」が知られるようになったがまだ知名度が低い。そこで宇宙医学の研究者を獲得するためのアウトリーチ活動に取り組んでいる。その一環として、各種教育活動への参加や展示室の整備を通して、有人宇宙活動の基盤となる宇宙医学研究を広く世間に周知し、その意義と地上生活への還元をアピールする活動をしている。宇宙航空研究開発機構筑波宇宙センターの春秋の特別公開では、航空機を用いたパラボリックフライトで行なった微小重力実験の様子をビデオにより、ベッドレストによる模擬微小重力実験をパネルとマネキンを用いて紹介している。体験型展示として、6度傾いたベッドを作り、ベッド

に頭を下にして寝ることにより宇宙での体液変化を体験できるようにした。また、当研究室で開発した視性自覚的垂直位の測定装置を展示用に改良し、子どもから大人まで簡単に使えるようにして、視性自覚的垂直位の測定を行なった。

Ⅶ. 教育に関して

1. 医学科1年

医療情報・EBMI：コンピュータ、インターネットの仕組みを理解させ、学生が必要なレポート、発表原稿の作成技術、メールの送受信などの最低限必要なレベルの技術を習得させた。また、情報倫理、医療情報システム、病院情報システムについても講義し、理解させた。

医学総論演習：「初めての医学」として、脈拍・血圧測定、聴診法などの実習を行った。

教養ゼミ：宇宙医学入門として宇宙医学、航空医学の基礎を講義し、現在どのような研究が行なわれているかなどについて討論した。

2. 医学科2年生

生体調節：生体機能の自律神経調節、内分泌調節にかかわる講義を行った。

機能系実習「生理学」：呼吸機能および心電図の実習をおこなった。呼吸機能では呼吸の原理を説明し、電子スパイロメーターにより個々のデータの取得と肺機能を計算により求める実習を行なった。心電図実習では心電図の原理、とり方、臨床応用に関する実習を行った。

3. 医学科3年

医学統計学演習：統計ソフトSASを用いて、実際の医学的データを、初歩的な統計手法で解析する実習を行った。

研究室配属：視覚刺激が姿勢維持にどのように影響するかを検討した。JAXA 調布宇宙航空センターで航空機フライトシミュレーターによる航空機操縦、ヘリコプターシミュレーションによる視覚刺激効果を体験した。JAXA 筑波宇宙センターで国際宇宙ステーションのモックアップ見学、宇宙医学生物学研究室の展示室でベッドレスト体験、宇宙メダカの観察などを行った。

事象関連電位記録、近赤外光 imaging、心拍変動周波数解析など、臨床神経学研究に有用な手技の取得を目的とした研究を行った。

4. 医学科6年生

選択実習：視覚刺激による重心動揺の変化を観察した。JAXA つくば宇宙センターの見学に行った。

「点検・評価」

1. 研究について

1) 航空機、ベッドレスト実験で得られたデータの解析と、空間認識測定装置開発などの研究を行ない、成果をあげている。また、宇宙医学に関するアウトリーチ活動を行い、多くの人に宇宙医学を情報提供している。

2) 事象関連電位は、Brain-machine Interfaceにおいても注目される手法であり、われわれの研究をさらに深めれば、機能回復などにも応用可能であると考えられる。

3) 心拍変動周波数解析は、無侵襲に行える簡便な手法であり、今後、職場のストレス評価などに有効に活用できることがわかった。

4) 血栓形成は、日本人の死因の第2位3位を閉める心疾患、脳血管障害の引き金となる現象で、今後の医療に有用な情報を提供できる研究ができた。

2. 教育について

教育面では、医学科6年生の選択実習、3年生の医学統計学演習、症候学演習、研究室配属、2年生の機能系実習、臨床疫学Ⅱ、基礎医科学Ⅱ、1年生の医療情報・EBMI（情報リテラシー）、医学総論Ⅰ演習、教養ゼミなどの講義および演習を担当した。また、看護学科、慈恵看護専門学校、慈恵第三看護専門学校、慈恵柏看護専門学校の1、2年生の講義を担当し、生理学、情報科学、コンピュータ演習の講義・演習を担当した。

1) 情報リテラシー教育では、コンピュータの使用方法を理解し、レポート、発表用原稿、メールのやり取りなど学生生活で必要な最低レベルの技術を習得できた。また、情報倫理、医療情報システム（病院情報システム）について講義し、理解させた。

2) ヒトの体の環境に対する素早い対応を体験し、生体調節機能の優れていることを知ると同時に、それが失われた病的状態の不都合さを身近に感じる事ができた。

3) 統計手法が有用であること、容易に用いることができることを、楽しく学ぶことができ、今後の研究に役立てたいという意欲がわいた。

このように教育面に関して成果をあげている。

このほかに、医学科1、2年生の学生生活アドバイザーとして学生と会食し、学校生活、学業などについて話し合いを行った。

3. その他

社会的活動としては、日本宇宙航空環境医学会の理事長を栗原が、事務局長を須藤が務め、学会運営、事務、会計等学会に対する貢献をした。

研究業績

I. 原著論文

- 1) 戸井輝夫¹⁾, 野村泰之¹⁾, 須藤正道, 池田篤生¹⁾, 増田 毅¹⁾, 飯國美沙子¹⁾, 浅川奈緒子¹⁾, 生井明浩(耳鼻咽喉はくらくクリニック), 嶋原俊太郎¹⁾, 池田稔¹⁾(¹日本大学). 航空性外リンパ瘻と考えられたためまい・難聴の1例. 宇宙航空環境医 2010; 47(3): 25-31.

III. 学会発表

- 1) 豊島裕子, 加藤智弘, 田尻久雄. 消化器内視鏡医の集中とストレスに関する客観的評価. 第79回日本消化器内視鏡学会総会. 東京, 5月. [Gastroenterol Endosc 2010; 52 (Suppl. 1): 935]
- 2) Toshima H, Eguchi A (JA Niigata Medical Center). An epidemiological analysis of an electrocardiogram -Comparison of parent and Child's electrocardiogram-. 20th world congress International Society of Heart Research. Kyoto, May.
- 3) Toshima H, Eguchi A (JA Niigata Medical Center). Epidemiological analysis of electrocardiograms: comparison of electrocardiograms from patients and children. 87th Annual meeting of the physiological society of Japan. Morioka, May. [J Physiol Sci 2010; 60 (Suppl. 1): S165]
- 4) 新堀真希¹⁾, 須藤正道, 岩崎賢一(日本大学), 浅香智美¹⁾, 向井千秋¹⁾(¹宇宙航空研究開発機構). 宇宙医学・宇宙生物学分野におけるアウトリーチ. 日本理科教育学会第60回全国大会. 甲府, 8月. [日本理科教育学会全国大会発表論文集 2010; 8: 415]
- 5) 新堀真希¹⁾, 中尾玲子¹⁾, 松尾智明¹⁾, 須藤正道, 岩崎賢一(日本大学), 浅香智美, 山田 深¹⁾, 向井千秋¹⁾(¹宇宙航空研究開発機構). 宇宙医学生物学分野におけるアウトリーチ. 日本宇宙生物科学会第24回大会. 仙台, 9月.
- 6) 浅香智美¹⁾, 新堀真希¹⁾, 寺田昌弘¹⁾, 尾田正二²⁾, 岩崎賢一(日本大学), 須藤正道, 三谷啓志²⁾(²東京大学), 向井千秋¹⁾(¹宇宙航空研究開発機構). 高速度映像によるメダカ心拍変動解析. 第16回小型魚類研究会. さいたま, 9月.
- 7) 浅香智美¹⁾, 須藤正道, 新堀真希¹⁾, 寺田昌弘¹⁾, 尾田正二(東京大学), 寺井崇二(山口大学), 岩崎賢一(日本大学), 向井千秋¹⁾(¹宇宙航空研究開発機構), 栗原敏. 宇宙環境が生体に与える影響のメダカを用いた解析. 第127回成医会総会. 東京, 10月.
- 8) Toshima H. Brain imaging in Karuta players with near-infrared optical topography and event related potential. 29th International Congress of Clinical Neurophysiology. Kobe, Oct. [Clin Neurophysiol 2010;

121 (Suppl. 1): 124]

- 9) 新堀真希¹⁾, 須藤正道, 山田 深¹⁾, 向井千秋¹⁾(¹宇宙航空研究開発機構). 宇宙医学を題材とした教育・アウトリーチ活動. 第56回日本宇宙航空環境医学会大会. 所沢, 11月. [宇宙航空環境医 2010; 47(4): 62]
- 10) 浅香智美¹⁾, 新堀真希¹⁾, 寺田昌弘¹⁾, 岩崎賢一(日本大学), 須藤正道, 向井千秋¹⁾(¹宇宙航空研究開発機構). メダカを用いたライブ・イメージングによる心拍変動解析. 第56回日本宇宙航空環境医学会大会. 所沢, 11月. [宇宙航空環境医 2010; 47(4): 65]
- 11) 寺田昌弘¹⁾, 浅香智美¹⁾, 新堀真希¹⁾, 河野史倫²⁾, 岩崎賢一(日本大学), 須藤正道, 向井千秋¹⁾(¹宇宙航空研究開発機構), 大平充宣²⁾(²大阪大学). メダカを対象とした骨格筋解析ならびに心電図解析. 第56回日本宇宙航空環境医学会大会. 所沢, 11月. [宇宙航空環境医 2010; 47(4): 66]
- 12) 中尾玲子¹⁾, 寺田昌弘¹⁾, 須藤正道, 新堀真希¹⁾, 浅香智美¹⁾, 向井千秋¹⁾(¹宇宙航空研究開発機構). メダカを用いた筋萎縮モデルに関する研究. 第56回日本宇宙航空環境医学会大会. 所沢, 11月. [宇宙航空環境医 2010; 47(4): 67]
- 13) Toshima H. Influence of mental stress and exercise on platelet aggregation. The Joint Meeting of the 80th Annual Meeting of the Physiological Society of Japan and the 116th Annual meeting of the Japanese Association of Anatomists. Yokohama (誌上開催), Mar. [J Physiol Sci 2011; 61 (Suppl. 1): S152]
- 14) Sudoh M, Terada M¹⁾, Nakao R¹⁾, Majima H (Kagoshima Univ), Yamazaki T¹⁾, Higashibata A¹⁾, Ishioka N¹⁾, Ohira Y (Osaka Univ), Mukai C¹⁾(¹Japan Aerospace Exploration Agency). Biomedical analyses of mice body hair roots as a complement of human research. The Joint Meeting of the 80th Annual Meeting of the Physiological Society of Japan and the 116th Annual meeting of the Japanese Association of Anatomists. Yokohama (誌上開催), Mar. [J Physiol Sci 2011; 61 (Suppl. 1): S242]

スポーツ医学研究室

教授：丸毛 啓史 膝関節外科
(整形外科兼任)
講師：舟崎 裕記 肩関節外科, スポーツ傷害
(整形外科兼任)

教育・研究概要

I. サッカーのキック動作における骨盤の3次元動作解析

昨年に引き続き、サッカーのキック動作における骨盤の3次元動作解析を行い、キックの種類と股関節周囲筋の損傷との関係について考察した。インフロントキックの方がインステップキックより股関節の内転筋にかかる負荷が大きく、また、上半身を使わないキック動作では、その負荷が増大していたことより、上半身との連動性がない本キック動作を反復することが、サッカー選手に好発する内転筋障害の一因となっていることが推測された。

II. 変形性膝関節症(膝OA)における人工膝関節全置換術(TKA)前後の3次元歩行解析—第1報：片側置換術前後の比較—

両側膝OA患者12例において片側のTKAが歩行に及ぼす影響を及ぼすかについて3次元動作解析を用いて検討した。術前のJOAスコアが60点以上の群(8例)では、術後は術前に比べ有意に歩幅の増加と歩隔の減少、歩行速度の増加、手術側の単脚支持期、支持性の増加、膝関節の可動域増加、左右重心動揺性の減少を認めた。非手術側でも歩幅、単脚支持期、膝可動域が増加したものが多かった。一方、60点未満の群(4例)では、これらの歩行因子の改善が得られていなかった。

III. 野球選手とサッカー選手における体幹機能の比較検討

体幹機能評価を簡易的に定量化し、成長期の野球とサッカー選手のコア能力を比較検討した。対象は、それぞれ平均年齢が16歳の20名の男性であった。体幹能力評価はFIFAが推奨するThe BenchとSideways Benchにおける下肢挙上の保持時間を計測した。その結果、The Bench, Sideways Benchともにサッカー選手において有意に長かった。以上より、野球、サッカーの競技特異性により体幹筋力の差を生じている可能性が示唆された。

IV. 当科における中高年のスポーツ従事者に対する治療

スポーツ・ウェルネスクリニックにおいて、スポーツ傷害に対して過去3年間に治療を行った40歳以上のスポーツ従事者597名の疾患の特徴や治療成績を検討した。その結果、中高年のスポーツ従事者に伴うスポーツ傷害は、膝、腰椎などの変性を基盤とする疾患が多く、これらに対しては、注射や投薬のみならず、可動域訓練やバランス訓練を主とするアスレティックリハビリテーションが有効で、競技復帰後もこれらの治療を継続することが重要であった。

V. サッカー選手に発生したリスフラン関節脱臼骨折の1例

サッカープレー中に受傷した第1楔状骨骨折を伴ったリスフラン関節脱臼の14歳の1例を経験し、その診断と受傷機転を中心に考察した。

VI. 重症筋無力症で現役復帰を果たしたプロ競輪選手1例

重症筋無力症を発症し、入院中より当科でアスレティックリハビリテーションを行い、競技復帰を果たしたプロ競輪選手の1例を経験し、その病態に応じたトレーニング方法などについて考察した。

「点検・評価」

プロフェッショナルを含む競技選手、日常生活に積極的にスポーツを取り入れているスポーツ愛好家、さらに学校の部活動やスポーツクラブに従事する成長期の選手を中心に研究を継続しているが、2010年は新たに中高年のスポーツ従事者に対する検討も推進された。

研究業績

I. 原著論文

- 1) 舟崎裕記, 吉田 衛, 菅 巖, 加藤壮紀, 諸橋正行, 笠間憲太郎, 丸毛啓史. 40歳以上の反復性肩関節脱臼に対する鏡視下Bankart修復術. 肩関節 2010; 34(2): 355-8.
- 2) 吉田 衛, 舟崎裕記, 菅 巖, 加藤壮紀, 笠間憲太郎, 丸毛啓史. 腱板断裂に伴う肥厚変性した肩峰下滑液包の遺伝子発現解析. JOSKAS 2011; 36(1): 22-3.
- 3) 林 大輝, 舟崎裕記. 【骨・筋肉・皮膚イラストレイテッド 病態生理とアセスメント】 運動器疾患スポーツ傷害と小児の疾患. スポーツ傷害. ナーシング 2010; 30(5): 134-6.

- 4) 加藤壮紀, 舟崎裕記. 【骨・筋肉・皮膚イラストレイテッド 病態生理とアセスメント】 運動器疾患外傷 肩の骨折, 脱臼. 月刊ナーシング 2010; 30(5): 72-4.
- 5) 菅 巖. 【骨・筋肉・皮膚イラストレイテッド 病態生理とアセスメント】 運動器疾患上肢の疾患 腱板損傷. ナーシング 2010; 30(5): 114-5.
- 6) 吉田 衛. 【骨・筋肉・皮膚イラストレイテッド 病態生理とアセスメント】 症候とアセスメント運動器の症候とアセスメント 肩の痛み. ナーシング 2010; 30(5): 27-9.
- 7) 菅 巖. 【骨・筋肉・皮膚イラストレイテッド 病態生理とアセスメント】 運動器疾患上肢の疾患 反復性肩関節脱臼. 月刊ナーシング. 2010; 30(5): 116-7.

III. 学会発表

- 1) 舟崎裕記, 吉田 衛, 菅 巖, 加藤壮紀, 笠間憲太郎, 丸毛啓史. 全身関節弛緩性を伴った反復性肩関節脱臼に対する鏡視下手術. 第37回日本肩関節学会. 仙台, 10月.
- 2) 白 勝, 舟崎裕記, 加藤 努, 吉村良介, 勝又壮一, 国見ゆみ子, 野村 進, 丸毛啓史. 変形性膝関節症(膝OA)における人工膝関節全置換術(TKA)前後の3次元歩行解析-第1報:片側置換術前後の比較-. 第2回日本関節鏡・膝・スポーツ整形外科学会. 宜野湾, 7月.
- 3) 吉田 衛, 舟崎裕記, 菅 巖, 加藤壮紀, 笠間憲太郎, 丸毛啓史. 拘縮肩の関節滑膜における遺伝子発現解析. 第37回日本肩関節学会. 仙台, 10月.
- 4) 木下一雄, 石井美紀, 北村直美, 舟崎裕記, 岩間 徹, 林 清一, 北村 寛. 日本リトルシニア野球選手権大会におけるメディカルサポート. 第23回日本臨床整形外科学会学術集会. 横浜, 7月.
- 5) 川井謙太郎, 舟崎裕記, 林 大輝, 石井美紀, 佐藤美弥子, 丸毛啓史. スポーツ肩障害に対するコアトレーニングの有用性. 第7回肩の運動機能研究会. 第37回日本肩関節学会. 仙台, 10月.
- 6) 川井謙太郎, 舟崎裕記, 林 大輝, 石井美紀, 佐藤美弥子, 丸毛啓史. 当科における中高年のスポーツ従事者に対する治療. 第127回成医会総会. 東京, 10月.
- 7) 川井謙太郎, 舟崎裕記, 林 大輝, 石井美紀, 佐藤美弥子. 野球選手とサッカー選手における体幹機能の比較検討. 第21回日本臨床スポーツ医学会学術集会. つくば, 11月.
- 8) 舟崎裕記, 加藤壮紀. 鏡視下手術を行った synovial chondromatosis の1例. 第19回関東肩を語る会. 川崎, 1月.
- 9) 加藤壮紀, 舟崎裕記. 鏡視下 Bankart 修復術後の感

染の1例. 第19回関東肩を語る会. 川崎, 1月.

- 10) 林 大輝, 舟崎裕記, 六本木哲, 岩間 徹, 梶原宗介, 小田治男, 加藤晴康, 丸毛啓史. サッカー選手に発生したリスフラン関節脱臼骨折の1例. 第36回日本整形外科スポーツ医学会学術集会. 横浜, 9月.
- 11) 林 大輝, 舟崎裕記, 石井美紀, 川井謙太郎, 佐藤美弥子, 丸毛啓史. 重症筋無力症で復帰をはたしたプロ競輪選手の1例. 第21回日本臨床スポーツ医学会学術集会. つくば, 11月.

IV. 著 書

- 1) 舟崎裕記. 第VI章: 症例検討-私ならこうする 2. 症例2 1. 検討2-(1). 玉井和哉(獨協医科大学)編. 上腕骨近位端骨折: 適切な治療法の選択のために. 東京: 金原出版, 2010. p.166.

総合健診・予防医学センター

センター長 銭谷幹男

教授：銭谷 幹男	肝臓病学
教授：阪本 要一	糖尿病学
教授：和田 高士	健康医学・予防医学
教授：恩田 威一 (産婦人科より出向)	周産期医学
講師：高橋 宏樹	肝臓病学
講師：國安 祐史 (消化器・肝臓内科より出向)	肝臓病学
講師：川瀬 和美 (外科より出向)	乳腺外科学
講師：野木 裕子 (外科より出向)	乳腺外科学

教育・研究概要

I. 教育

[新橋健診センター]

和田高士は、医学科3年生「ヒトの時間生物学」を担当し、加齢による人の身体変化について教育を行っている。医学研究科看護学専攻修士課程では、「がん看護学特論」、「がん看護学演習」を担当することになった。「がん看護学特論」では、巷を席卷するさまざまな情報をどう取舍選択していくか、「がん看護学演習」ではがん治療後の社会復帰について、また代替医療、健康食品をも含め、多くのがん患者が直面する問題をとりあげた。

II. 研究

[新橋健診センター]

メタボリックシンドロームの診断基準の基本は内臓脂肪量を簡便に評価するへそまわり（腹囲）径である。しかし、その基準について多くの議論がある。私どもの施設は日本で最初（1999年）に腹囲測定を人間ドックの基本項目に取り入れた。そこで、3つの観点から腹囲基準の妥当性を評価した。

1. 脂質の観点から：後向きコホート調査より、脂質異常発生の腹囲カットオフ（CO）値を求めた。当センター人間ドック受診者で、2000年度から2008年度間に4年連続して受診した者で、初回は脂質異常を認めなかった者。以後3年間連続基準範囲内であった者を非発症群、 $TG \geq 150$, $HDL-C < 40$ あるいは治療を開始した者を発症群とした。腹囲、BMI、腹囲身長比のROC曲線下面積を算出、最少

距離からCOを決定した。結果：高TG発症のCOは腹囲男性84cm、女性78cm、BMI男性23.5、女性21、腹囲身長比男性0.5、女性0.49。低HDL-C発症のCOは腹囲男性85cm、女性79cm、BMI男性24.0、女性21.5、腹囲身長比男性0.5、女性0.5。曲線下面積は、高TG、低HDL-Cとも腹囲>腹囲身長比>BMIの順であった。

2. 血圧の観点から：前項と同様に、2000年度から2008年度の間で初回は血圧異常を示さなかった3,023名を対象にした。血圧異常の発生は収縮期血圧130mmHg以上もしくは拡張期血圧85mmHg以上もしくは治療開始とした。腹囲は収縮期血圧男性84cm、女性78cm、BMIは男性23.5、女性21.5、腹囲身長比は男性0.5、女性0.49であり、収縮期、拡張期血圧ともに同じ値であった。曲線下面積は収縮期、拡張期血圧ともに腹囲身長比>腹囲>BMIの順であった。

3. 血糖の観点から：前項と同様に、2000年度から2008年度の間で初回は高血糖（HPG）を認めず以後4年連続して受診した者を対象にした。3年間連続検査値に基準範囲内である者を非発症群、 $HPG \geq 110\text{mg/dL}$ 発症または治療を開始した者を発症群とした。HPG発症は、腹囲男性86cm、女性80cm、BMI男性24、女性21.5、腹囲身長比男性0.51、女性0.5であった。曲線下面積は、男性では腹囲>腹囲身長比>BMI、女性では腹囲身長比>腹囲>BMIの順であった。

以上、3つの観点のデータをさらに解析した。メタボリックシンドロームの診断となる高血圧、脂質異常、高血糖のうち、2要素以上の発症は、腹囲男性83cm、女性77cm以上で生じやすいことが明らかにされた。また腹囲、BMI、腹囲/身長比の3つの指標の中で診断能としては腹囲/身長比がもっとも優れていた。そしてメタボリックシンドロームの診断としては、腹囲/身長比0.5以上もしくは腹囲男性85cm、女性80cmが望ましいことが明らかとなった。

「点検・評価」

[新橋健診センター]

教育面では前年と内容に変化はなかった。

研究面では、常勤スタッフが限りなく少なくなったため、学会発表は行えても、論文作成にまで到達していないという問題を抱えた年であった。しかしながら11月より常勤医師が増加し、来年度はある程度の期待ができる。

研究内容は主にメタボリックシンドロームであったが、人間ドックの質には多くの職種が関与していることから、各部門から発表できるように指導を行った。その結果、総合健診・予防医学センターにおけるもっとも主たる学会での日本人間ドック学会では、医師より3演題、臨床検査技師より2演題、保健師から1演題、共同研究を行っている日立製作所中央研究所より1演題の一般演題で研究内容を報告することができた。

予防医学において重要な生活習慣については、睡眠をとりあげた。近年、都市部では女性労働者の増加、そして結婚後も育児をしながら労働することがあたりまえになってきた。その結果、睡眠時間が削られることへの不安が潜在的にある。そこで女性の短時間睡眠が生活習慣病を発症に関与するかを検証するという、新たな切り口での研究が開始された。また、日本腎臓学会より提唱された新しい腎臓機能評価法 eGFR (糸球体ろ過量) を我々の人間ドック健診項目に昨年より取り入れた。そこで、eGFR を悪化させる要因に関する研究も開始された。

喫煙の害についても予防医学においては、重要なテーマである。和田高士は、日本人間ドック学会喫煙対策小委員会委員長に、また17学会が加盟する禁煙推進学術ネットワークの委員に就任した。喫煙に関する学内活動として、呼吸器内科・村松弘康非常勤講師と共同で「卒煙教室」を毎月開催し、喫煙の害を一般市民に教育している。

研究業績

I. 原著論文

- 1) 小池和彦, 銭谷幹男. C型肝炎に合併した自己免疫性肝炎の一例. 治療学 2010; 44(9): 1037-41.
- 2) 穂苅厚史, 長田正久, 銭谷幹男, 田尻久雄. ラット阻血再灌流肝における一酸化窒素合成酵素の役割. 慈恵医大誌 2010; 125(4): 109-14.
- 3) 高橋宏樹, 中川 良, 石田仁也, 中野真範, 北原拓也, 相澤摩周, 鳥巢勇一, 天野克之, 国安祐史, 小池和彦, 石川智久, 穂苅厚史, 銭谷幹男. 自己免疫性肝炎の診断における新旧スコアリングシステムの有用性の検討. 消と免疫 2011; 47: 120-3.
- 4) 福元 耕, 常喜真理, 稲次潤子, 中崎 薫, 橋本博子, 真島香代子, 豊原敬三, 銭谷幹男, 和田高士, 杉森裕樹 (大東文化大学). 非喫煙者における肺年齢の基準範囲. 人間ドック 2010; 25(4): 676-80.
- 5) 鈴木二郎, 種元智洋, 嘉屋隆介, 鈴木美智子, 加藤淳子, 梅原永能, 川口里恵, 和田誠司, 大浦訓章, 恩田威一, 田中忠夫. 弛緩出血のため帝王切開後に膈上部切断術を行った1例. 日産婦東京会誌 2010; 59(2): 249-53.
- 6) 大浦訓章, 小西晶子, 野澤絵理, 川畑絢子, 田沼有希子, 仲田由紀, 加藤淳子, 田中邦治, 種元智洋, 川口里恵, 鈴木啓太郎, 和田誠司, 恩田威一, 田中忠夫. 高齢妊娠における高帝王切開率の関連因子に対する検討. 産婦の実際 2011; 60(3): 483-9.
- 7) 仲田由紀, 大浦訓章, 井上桃子, 平田幸広, 丸田剛徳, 加藤淳子, 田中邦治, 梅原永能, 川口里恵, 種元智洋, 鈴木啓太郎, 和田誠司, 恩田威一, 田中忠夫. 妊娠34週に発症しプロモクリプチン療法が奏功した産褥心筋症の1例. 日産婦東京会誌 2011; 60(1): 72-5.
- 8) 神尾麻紀子, 加藤久美子, 野木裕子, 川瀬和美, 鳥海弥寿雄, 武山 浩, 内田 賢. 膀胱癌からの両側乳腺転移の1例 膀胱癌乳腺転移. 慈恵医大誌 2010; 125(3): 85-8.
- 9) 加藤久美子, 神尾麻紀子, 野木裕子, 川瀬和美, 鳥海弥寿雄, 武山 浩, 池上雅博, 内田 賢. 肉芽腫性乳腺炎の3例 ステロイド治療の検討. 乳癌の臨 2010; 25(5): 593-8.

II. 総 説

- 1) 銭谷幹男. 自己免疫性肝炎 (AIH): の診断と治療. 医事新報 2010; 4488: 45-53.
- 2) 有廣誠二, 銭谷幹男. 【透析患者の検査結果の読み方 検査結果を治療にどのように役立てるか】 上部消化管疾患. 腎と透析 2010; 68(5): 887-90.
- 3) 猿田雅之, 銭谷幹男. 【透析患者の検査結果の読み方 検査結果を治療にどのように役立てるか】 下部消化管疾患. 腎と透析 2010; 68(5): 891-4.
- 4) 小池和彦, 銭谷幹男. 【肝・胆道系症候群 (第2版): その他の肝・胆道系疾患を含めて 肝臓編 (上): 】 自己免疫性肝疾患 自己免疫性肝炎. 日臨 2010; 別冊肝・胆道系症候群 I: 233-8.
- 5) 佐伯千里, 銭谷幹男. 【これだけは知っておきたい検査のポイント】 免疫学的検査 自己免疫関連検査肝腎マイクロゾーム (LKM)-1抗体. Medicina 2010; 47(11): 464-5.
- 6) 佐伯千里, 銭谷幹男. 【これだけは知っておきたい検査のポイント】 免疫学的検査 自己免疫関連検査抗平滑筋抗体. Medicina 2010; 47(11): 466-7.
- 7) 和田高士. 呼吸器内科学 喫煙者は10歳, 喫煙中止しても5歳肺年齢が劣る. 医のあゆみ 2010;

233(11): 1107-8.

- 8) 中崎 薫, 和田高士. 【肥満症 update】肥満症の治療法 EBM 行動療法 パーソナルタイプダイエット. 総合臨 2010; 59(9): 1974-7.
- 9) 恩田威一, 和田誠司, 種元智洋, 梅原永能, 川口里恵, 大浦訓章, 田中忠夫. 【産婦人科検査マニュアル】周産期 母体血清マーカー. 産と婦 2010; 77 (Suppl.): 178-85.
- 10) 川瀬和美. 大学病院における女性医師の労働環境改善への提言. 日臨外会誌 2010; 71(5): 1121-5.

III. 学会発表

- 1) 高橋宏樹, 中野真範, 北原拓也, 鳥巢勇一, 小池和彦, 穂苅厚史, 石川智久, 田尻久雄, 銭谷幹男. 自己免疫性肝疾患研究の進歩自己免疫性肝疾患におけるインスリン抵抗性, 血中アデイボカインの動態と病態との関連. 第46回日本肝臓学会総会. 山形, 5月. [肝臓 2010; 51 (Suppl. 1): A61]
- 2) 中村 稔, 伊東正博, 山本和秀, 銭谷幹男, 大平弘正, 橋本悦子, 金子周一, 上野義之, 菊池健太郎, 恩地森一, 下田慎治, 小森敦正, 滝川 一, 大西三朗, 坪内博仁, 中沼安二, 石橋大海. 自己免疫性肝疾患研究の進歩原発性胆汁性肝硬変における抗 gp210 抗体測定の意義の検証. 第46回日本肝臓学会総会. 山形, 5月. [肝臓 2010; 51 (Suppl. 1): A62]
- 3) 中野真範, 佐伯千里, 及川恒一, 高橋宏樹, 本間 定, 田尻久雄, 銭谷幹男. 自己免疫性肝炎モデルにおける肝内NKT細胞の動態解析. 第46回日本肝臓学会総会. 山形, 5月. [肝臓 2010; 51 (Suppl. 1): A267]
- 4) 銭谷幹男, 中野真範, 佐伯千里, 及川恒一, 鳥巢勇一, 小池和彦, 穂苅厚史, 石川智久, 高橋宏樹. GT2a および GT1a 低ウイルス量 HCV 感染血液透析慢性腎不全症例に対する β IFN 治療の有用性. 第46回日本肝臓学会総会. 山形, 5月. [肝臓 2010; 51 (Suppl. 1): A284]
- 5) 鳥巢勇一, 石川智久, 中川 良, 石田仁也, 会田雄太, 相澤摩周, 北原拓也, 小池和彦, 穂苅厚史, 高橋宏樹, 銭谷幹男, 田尻久雄. 原発性胆汁性肝硬変症における血清 IgM 値と病勢病期との関連. 第46回日本肝臓学会総会. 山形, 5月. [肝臓 2010; 51 (Suppl. 1): A340]
- 6) 石田仁也, 石川智久, 鳥巢勇一, 銭谷幹男, 中川 良, 穂苅厚史, 会田雄太, 青木孝彦, 相澤摩周, 北原拓也, 田尻久雄. 睡眠時無呼吸症候群の重症度と肝機能障害の関連性の検討. 第46回日本肝臓学会総会. 山形, 5月. [肝臓 2010; 51 (Suppl. 1): A378]
- 7) 石川智久, 鳥巢勇一, 銭谷幹男. 肝臓病理 新たなパラダイム 高齢者自己免疫性肝炎診断における組織学的検索の位置づけ. 第14回日本肝臓学会大会. 横浜, 10月. [肝臓 2010; 51 (Suppl. 2): A479]
- 8) 高橋宏樹, 小池和彦, 銭谷幹男. 自己免疫性肝胆道疾患 最近のトピックス 自己免疫性肝炎の診断におけるスコアリング, 抗核抗体測定に関する検討. 第14回日本肝臓学会大会. 横浜, 10月. [肝臓 2010; 51 (Suppl. 2): A433]
- 9) 石川智久, 石黒晴哉, 銭谷幹男, 中川 良, 石田仁也, 鳥巢勇一, 湯浅 愛, 福土朝子, 会田雄太, 相澤摩周, 北原拓也, 穂苅厚史, 田尻久雄. 食物摂取頻度調査による NAFLD の栄養学的不均衡の解析. 第52回日本消化器病学会大会. 横浜, 10月. [日消誌 2010; 107 (臨増大会): A910]
- 10) 一里塚敏子, 和田高士, 銭谷幹男, 福元 耕, 林京子, 滝本千恵子, 阿部郁朗, 軽度・中等度糸球体ろ過量低下に影響する要因. 第51回日本人間ドック学会学術大会. 旭川, 8月. [人間ドック 2010; 25(2): 393]
- 11) 林 京子, 和田高士, 銭谷幹男, 一里塚敏子. 健診における臨床検査技師のリスクマネージメントと対策について. 第51回日本人間ドック学会学術大会. 旭川, 8月. [人間ドック 2010; 25(2): 438]
- 12) 和田高士, 佐藤さとみ, 延兼美咲, 堀川博子, 和気江利子, 長谷川泰隆¹⁾, 大崎高伸¹⁾, 伴 秀行¹⁾(¹日立製作所). 高血圧, 脂質異常, 高血糖を生じやすい腹囲カットオフ値 3年間の後ろ向きコホート研究結果から. 第46回日本循環器病予防学会. 東京, 5月. [日循環器予防誌 2010; 45(2): 113]
- 13) 常喜真理, 福元 耕, 中崎 薫, 真島香代子, 稲次潤子, 豊原敬三, 和田高士, 長谷川泰隆¹⁾, 伴 秀行¹⁾(¹日立製作所). 女性の短時間睡眠は生活習慣病を発症させやすいか. 第51回日本人間ドック学会学術大会. 旭川, 8月. [人間ドック 2010; 25(2): 404]
- 14) 福元 耕, 和田高士, 横井浩文 (日立メディコ), 長谷川泰隆¹⁾, 大崎高伸¹⁾, 伴 秀行¹⁾(¹日立製作所). 脂質異常を発症する腹囲, BMI, 腹囲, 腹囲身長比のカットオフ値. 第51回日本人間ドック学会学術大会. 旭川, 8月. [人間ドック 2010; 25(2): 400]
- 15) 和田高士, 福元 耕, 横井浩文 (日立メディコ), 長谷川泰隆¹⁾, 大崎高伸¹⁾, 伴 秀行¹⁾(¹日立製作所). 高血糖を発症する腹囲, BMI, 腹囲身長比のカットオフ値. 第51回日本人間ドック学会学術大会. 旭川, 8月. [人間ドック 2010; 25(2): 400]
- 16) 長谷川泰隆¹⁾, 大崎高伸¹⁾, 伴 秀行¹⁾(¹日立製作所), 横井浩文 (日立メディコ), 和田高士. 血圧異常の発生を判別する腹囲, BMI, 腹囲身長比のカットオフ値. 第51回日本人間ドック学会学術大会. 旭川, 8月. [人間ドック 2010; 25(2): 400]
- 17) 和田高士. 未病の処方箋 一無・二少・三多. 第17回日本未病システム学会学術総会. 那覇, 11月. [第

17 回日本未病システム学会学術総抄録集 2010 : 46]

- 18) 恩田威一, 嘉屋隆介, 田中邦治, 仲田由紀, 種元智洋, 鈴木啓太郎, 和田誠司, 大浦訓章, 田中忠夫, 石澤将, 横田邦信. 1型糖尿病妊婦の連日血糖値の散布図に移動平均近似曲線追加による血糖管理の提案. 第26回日本糖尿病・妊娠学会年次学術集会. さいたま, 11月. [糖尿病と妊娠 2010 : 10(2) : S-74]
- 19) 川瀬和美, 神尾麻紀子, 加藤久美子, 野木裕子, 鳥海弥寿雄, 武山 浩, 内田 賢. 乳癌と診断された患者の心理的反応 心理的な問題を生じやすい要因の検討. 第72回日本臨床外科学会総会. 横浜, 11月. [日臨外会誌 2010 : 71 (増刊) : 770]

IV. 著 書

- 1) 和田高士. 7. ライフスタイルと肥満予防戦略. 池田義雄 (タニタ体重科学研究所) 編. 肥満の医学. 東京 : 日本評論社, 2011. p.77-85.

V. その他

- 1) 山門 実 (日本人間ドック学会), 高橋英孝, 和田高士, 奈良昌治, 日本人間ドック学会 PMHPS 実行委員会. 閉経後高コレステロール血症予後調査研究 (PMHPS) 結果報告. 日内会誌 2011 ; 100 (Suppl.) : 132.
- 2) 和田高士. 喫煙と糖尿病の関係 (Q&A). 医事新報 2010 ; 4498 : 76-7.
- 3) 和田高士, 須賀万智. 健診・人間ドック項目の有効性のEBM (Q&A). 医事新報 2011 ; 4528 : 60.

医 学 科 国 領 校

生 物 学

教 授：寺坂 治 細胞生物学

講 師：坪塚 理恵 細胞生物学

教育・研究概要

I. スギ花粉に分布するペクチン分解酵素(Cry j 1, Cry j 2)の花粉管伸長に果たす役割

スギ花粉症の主要アレルゲンである Cry j 1 と Cry j 2 はペクチンに対する分解活性を持つことから、花粉の発芽や花粉管伸長の促進に機能すると推測されている。一方、*in vitro* における実験結果が示す分布の仕方より、Cry j 1, Cry j 2 は発芽および伸長促進に対する関与はほとんどないとも考えられている。しかし、いずれのタンパク質も植物の細胞壁に存在するペクチンを分解する酵素であることから、裸子植物の花粉管の通路となる珠心組織のペクチンを分解し、珠心組織を軟化することで、花粉管伸長に関与する可能性が考えられる。本研究ではスギ花粉管における Cry j 1 と Cry j 2 の分布、ペクチンの珠心内での分布について *in vivo* における解析を行い、それらの役割について考察した。

珠心内を伸長中の花粉管において Cry j 2 は花粉管の細胞質と花粉管壁に分布し、さらに花粉管に隣接する珠心細胞や中層にも出現し、*in vitro* との相違を示した。一方、Cry j 1 は花粉の全域において観察されなかった。珠心内のペクチンについて、脱エステル化ペクチンは主に珠心の細胞壁に、メチルエステル化ペクチンは細胞壁と中層に分布した。以上の結果から、Cry j 2 は花粉管で合成された後、花粉管壁を経て細胞外に分泌されること、分泌された Cry j 2 は珠心の細胞壁や中層に存在するペクチンを分解することで、細胞間接着を弱め珠心組織を軟化し、花粉管の伸長を容易にすることが示唆された。また、Cry j 2 は *in vitro* においては花粉管壁に出現しないことから、その合成・分泌には花粉管と珠心細胞の相互作用が必要であることが推測された。一方、Cry j 1 は *in vivo* において花粉管には分布しないことから、花粉管の伸長には関与しないものと考えられる。

「点検・評価」

1. 教育：生命基礎科学実習(生物学)において、昭和51年度以来使用してきた顕微鏡を新機種(オリンパス実習用顕微鏡CX21N-22S)に更新した。これにより操作法が簡略化し、学生の実習に対するモチベーションも向上したように思われる。今後は、本機の利点をさらに発揮できるような課題、指導方法の開発に努める。

2. 研究：これまで、花粉管伸長におけるタンパク質、その他の物質の働きに関する研究は、多くが *in vitro* の系によるものであった。今回の我々の研究は、それらの実験を *in vivo* で行ったものであり、そのことによってはじめて花粉管と胚珠との相互関係によって Cry j 2 というタンパク質の働きが可能になることを明らかにすることができた。しかしながら、なお推測の域を出ない点が多く、今後、さらなる実験の精度向上に努める。

研 究 業 績

I. 原著論文

- 1) Hiratsuka R, Terasaka O. Pollen tube reuses intracellular components of nucellar cells undergoing programmed cell death in *Pinus densiflora*. *Protoplasma* 2011; 248: 339-51.

III. 学会発表

- 1) 坪塚理恵, 寺坂 治. *In vivo* におけるスギの花粉管伸長とペクチン分解酵素 (Cry j 1, Cry j 2) の分布. 日本植物学会第74回大会. 春日井, 9月.

物 理 学

教 授：佐藤 幸一 生物物理学

講 師：加園 克己 統計物理学

教育・研究概要

I. リン脂質膜のリップル相

リン脂質膜のリップル相は、結晶相内に約20%の液晶相が直線状に形成された状態であると解釈することにより、多重層の表面電荷密度と、一層膜の誘電率を矛盾なく説明できることが分かった。

II. ポッツ模型の相転移のシミュレーション

モンテカルロシミュレーションを行い、一次相転移をもつ正方格子強磁性 10 状態ポッツ模型の界面張力を計算した。

「点検・評価」

1. 教育

前期の前半を物理受験者と非受験者のクラスに分け、それぞれのクラスに対して個別レポート指導を行った。物理受験者の学力を伸ばし、非受験者を日常的にサポートすることができた。

2. 研究

リポソームのリップル構造形成に対する解釈が他の測定結果と整合性があることを確認できた。

得られた正方格子の値を用いて、同模型の他の格子との間の普遍性を調べることができる。その準備ができた。

研究業績

III. 学会発表

- 1) 加園克己, クラスタモンテカルロ法を用いた 1 次相転移の解析 II. 日本物理学会第 66 回年次大会. 新潟 (誌上開催), 3 月.

化 学

教授: 岡野 孝 有機化学
准教授: 橋元 親夫 有機化学

教育・研究概要

I. 計算化学的手法による分子間相互作用の解析

遷移金属錯体は、中心金属イオンが同じでも、配位子の違いにより異なる性質を示す。本研究では、平面四角形 Cu (II)-ビス [ジフェニル-1,3-プロパンジケトナート] 錯体において配位子フェニル基にフッ素置換基を有する場合には、結晶中でベンゼン分子を配位子として取り込んで歪んだ正八面体構造になるが、無置換錯体の結晶の場合にはそのようなことが起こらない。この違いの原因を、密度汎関数法 (DFT 法) を用いて調べたところ、ジケトナート配位子のフェニル基のオルト位にフッ素を置換すると、立体反発により錯体平面とフッ素置換芳香環の二面角が広がるので錯体の上下に空間が生じる。二つのベンゼン分子がこの空間を占めて van der Waals 相互作用により安定な分子集合体を形成することがわかった。

II. アミノ酸のアルカリ土類金属塩を利用した N-保護ペプチド酸の合成

カルボキシル基の保護基として金属イオンの利用は、保護基の導入・除去に要する時間を短縮できるだけでなく、エステルで保護した場合に起こる副反応も抑制できると考えられる。また、カルボキシル基のアルカリ土類金属イオンでの保護はアルカリ金属イオンでの保護に比べて有機溶媒中でのカップリングが進行しやすいのではないかと推測される。そこで、種々の有機溶媒中、アミノ酸のアルカリ土類金属塩類と Boc-アミノ酸の活性エステルとのカップリングによる N-保護ペプチド酸の合成について調べた。その結果、アルカリ土類金属イオンとしてはカルシウムイオンが、有機溶媒としては DMF や DMSO が有効であることが判った。今後、これらの条件のもとで、種々のアミノ酸のカルシウム塩を用いた N-保護ペプチド酸の合成を行う。

「点検・評価」

分子間相互作用は、生命の基本原理につながる重要な現象であり、その解析は分子の機能を理論的に予測することになり機能をもった分子の設計につながるができる。計算手法としての密度汎関数法は、比較的短時間でかなり正確に分子構造を予測できることから、最近注目されている方法である。今回の計算結果でも、単結晶 X 線解析で得られた結合距離等の分子構造をよく再現していた。しかし、密度汎関数法には、分子間相互作用を正確に再現できないという欠陥があることが知られている。分子間相互作用を比較的正確に解析するためには、少なくとも Møller-Plesset 二次摂動法 (MP2 法) 程度の計算法を必要とする。しかし、MP2 法は今回計算したような比較的子分子量の大きい分子の計算には膨大な計算時間を要するため実際的ではない。単純 SCF 法・DFT 法・MP2 法をうまく組み合わせるよう検討する。

研究業績

III. 学会発表

- 1) 青山 忠¹⁾, 中岡恭平¹⁾, 滝戸俊夫¹⁾(¹日大), 小泊満生 (芝浦工大), 橋元親夫, 酸・塩基担持試薬存在下ジケトン類およびアリアルチオアセテート類からのアリアルチオフェン類の合成. 2010 年日本化学会西日本大会. 熊本, 11 月.
- 2) 堀 顕子¹⁾, 長沼宏平¹⁾(¹北里大), 岡野 孝, フッ素置換基による, 銅 (II)- β -ジケトナート錯体結晶にお

けるゲスト分子認識制御. 第34回フッ素化学討論会. 札幌, 10月.

V. その他

- 1) 岡野 孝. 構造-活性相関の解明. 平成21年度厚生労働科学研究費補助金医療機器開発推進研究事業総括研究報告書 (H19-ナノ-一般-015): がんを安全・高感度で鮮明に画像化できるナノサイズシュガーボール dendroマー型新規MRI造影剤の開発研究 2010: 350-68.

社会科学

教授: 小澤 隆一 憲法学

教育・研究概要

I. 現代日本の憲法状況

現代日本の憲法状況全般を視野に入れつつ, 特に平和主義, 議会制民主主義, 財政議会主義, 表現の自由, 司法制度, 地方自治をめぐる問題について研究をすすめてきた。

II. 不平等・格差社会とセーフティ・ネットに関する憲法論的検討

日本学術会議の第21期連携会員として法学委員会の「不平等・格差社会とセーフティ・ネット分科会」に所属し, 幹事として活動してきた。

III. 公の構造変化

日本学術会議の第21期連携会員として法学委員会の「公の構造変化分科会」に所属して活動してきた。

「点検・評価」

上記テーマについて, 研究業績欄記載の通りの研究成果を公表してきた。さらに研究を重ねて著書等にまとめていきたい。

研究業績

I. 原著論文

- 1) 小沢隆一. 2. 安保体制と法状況 安保体制と財政統制. 法律時報 2010; 増刊 (安保改定50年: 軍事同盟のない世界へ): 111-6.

IV. 著書

- 1) 小沢隆一. 民主党政権の安保・防衛政策はどこへ向かうのか? 小沢隆一, 丸山重威 (関東学院大学) 編.

民主党政権下の日米安保. 東京: 花伝社, 2011. p.10-22.

- 2) 小沢隆一. 2. 平和と憲法 憲法9条改悪論議の歴史と現状, 3. 人権と憲法 政治活動の自由と民主主義の現在. 日本科学者会議編. 憲法と現実政治. 東京: 本の泉社, 2010. p.83-92, 214-23.

人文科学

教授: 福山 隆夫 西洋哲学・倫理

教育・研究概要

他者との関係性から生命・医療倫理を考える

I. 他者関係と幼児期-「世界に対する基本的信頼感」

幼児虐待の一種にネグレクト(無視)があるが, 産まれたばかりの乳児がこの虐待を受けると, 笑わなくなってしまうという衝撃的なレポートが, 2003年, NHKの番組で報道されたことがある。番組では, 幼児期にケアされた(他者)体験が「世界のほうを向く力」, 「世界の中にいて安心してよい」という, 一言でいうならば「世界に対する基本的信頼感」を形成すると指摘していた。また, それが形成されていない場合, 成長ホルモンが停止したり, 自閉症と同様の障害が残ると言う(齊藤登志夫)。

II. 他者関係のその後の役割-ジュディス・ハーマン『心的外傷と回復』

幼児期における「基本的信頼感」は, 実は単に幼児期のみならず, その人間の一生にわたって, その「生きる力」を支え続ける。それを証示しているのがハーマンである。彼女は, トラウマを生じた患者達, 自然災害, 家庭内暴力の被害者, 戦争帰還兵士, 強制収容所からの生還者などの治療を検討し, その回復には, 治療者との間の信頼関係の再建が不可欠であることを示した。たとえば現代日本におけるいじめの問題をとりあげても, 他者との豊かな関係性を維持することなしに, 一人の人間が独立して生きてゆくことは不可能であるといえるであろう。

このことはさらに, 老年において死を受容する時にも他者関係が重要であることを予想させる。エーリッヒ・フロムの「存在の受容」, ヴィクトール・フランクルにおける「存在価値」の指摘は, 終末期医療のケアのあり方を, 改めて「他者関係」の視点から整理したものにはかならない。人はその一生に

わたって、他者との自由なコミュニケーションの下ではじめて、「世界に対する基本的信頼関係」を全うできるのである。

Ⅲ. 他者関係から見た「自我の特権化」批判

ひるがえって近代哲学の歴史を見ると、「我思う、故に我あり」というデカルトの命題以来、その徹底した「個人の実体化」は、まさに「他者関係による個人形成の論理」の断固たる拒否から始まったと言ってよい。しかしそもそも人間は「あなた」と呼びかけられ続けることによって初めて「私」という自己意識を獲得した。この社会的、コミュニケーション的な関係を貫いて考えねばならない。たとえばカントの義務論とイギリス功利主義を折衷的に組み合わせたビーチャム、チルドレスの『生命医学倫理』の構成は、その立論の2つの根拠そのものが、個人の実体化から出発している点で、すでに構成上の限界をはらんでいたことがあきらかなのである。

生命・医療倫理の発展にとっても、ギリガンなどが提起しているケアの倫理を、たとえば「言語論的転回」以後の語用論的「人称関係論」（トゥーгентハット、藤谷 秀）、所作関係を基軸にしたメルロ＝ポンティの身体論などによってさらに発展させてゆくことができると考える。

「点検・評価」

上記の内容について、本学の「第1回エデュケーションナース研修」で講義を行った。

日本語教育

准教授：野呂幾久子 医療コミュニケーション

教育・研究概要

I. インフォームド・コンセントのための説明文書（IC 説明文書）に関する研究

日本語で書かれたIC説明文書の患者の視点から見た問題点について、わかりやすさ、安心感を中心に、プロトコル分析法により検討した。

II. 医師、患者のジェンダー組み合わせが医療コミュニケーションに与える影響に関する研究

医師、患者のジェンダー組み合わせが医療コミュニケーションに与える影響について調べるため、複数の医療機関における医師と患者の会話を録音収集し、量的分析方法である Roter Interaction Analysis System (RIAS) を用いて分析した。

「点検・評価」

1. インフォームド・コンセントのための説明文書（IC 説明文書）に関する研究

研究成果を、原著論文「インフォームド・コンセントのための説明文書のわかりにくさと不安感－プロトコル分析による研究－」(Ars Linguistica (Linguistic Studies of Shizuoka) 2010 ; 17 : 95-113. 邑本俊亮との共著) として発表した。

2. 医師、患者のジェンダー組み合わせが医療コミュニケーションに与える影響に関する研究成果について学会発表「言語的コミュニケーションの量的評価方法：RIASを用いたコミュニケーション・ジェンダー・満足度の分析」(第2回日本ヘルスコミュニケーション研究会)を行った。

研究業績

I. 原著論文

- 1) 野呂幾久子, 邑本俊亮. インフォームド・コンセントのための説明文書のわかりにくさと不安感－プロトコル分析による研究－. Ars Linguistica (Linguistic Studies of Shizuoka) 2010 ; 17 : 95-113.
- 2) 野呂幾久子, 大場理恵子, 太田昌宏. 【医療系大学等におけるヘルスコミュニケーション教育 現状及びその意義と役割】医療コミュニケーションと日本語の教育 東京慈恵会医科大学の取り組み, 日ヘルスコミュニケーション研究会誌 2010 ; 1(1) : 13-7.

Ⅲ. 学会発表

- 1) 野呂幾久子. ICのための説明文書－わかりやすさ, あたたかさ, 患者アウトカムの関係. 医療コミュニケーション研究会第18回例会, 名古屋, 6月.
- 2) 野呂幾久子. 言語的コミュニケーションの量的評価方法：RIASを用いたコミュニケーション・ジェンダー・満足度の分析. 第2回日本ヘルスコミュニケーション研究会, 京都, 9月.

数 学

教授：横井 勝弥 位相幾何学
講師：白石 博 数理統計学

教育・研究概要

I. 位相的及び代数的な次元に関する研究

多様体や多面体の拡張として、ANR空間のような局所的に良質な空間における次元の振る舞いについての考察を行い、良質空間における次元関数に關しての基礎理論（特に、積空間の次元保存性）を構

築中である。

II. 回帰性についての位相的力学系の研究

群の作用による幾何学的境界の構成が、基本領域への群の反復的作用により定められているという観点から、位相的力学系の立場により研究を進めている。Non-autonomous discrete dynamical system における極限集合についての解析を行っている。1次元空間上の孤立鎖回帰点の最終的周期性についての考察をし、多様体を含めた高次元化について研究を進めた。

III. 最適ポートフォリオの統計的推定

金融資産の収益率過程が時間に従属性のある確率過程に従う場合の最適ポートフォリオの推定量を提案した。特に、収益率過程が非正規線形過程または非正規非線形過程に従う場合に生じる従来の平均-分散最適ポートフォリオ推定量の推定誤差をブートストラップ法を用いて推定し、推定誤差を考慮した新たな最適ポートフォリオ推定量を提案した。

「点検・評価」

1. 教育

1年次における「数学」(微積分学, 線形代数学)において、「生命の物理学(1年)」、「統計学(2年)」、「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」ことを目標とした理論的部分を強調した講義を行った。次年度以降においても「本質がわかる」、「よく考える」ことの大切さを学生に伝える様な講義を進めていきたい。

2年次の学生に対し、検定などの統計学に関する理論的考え方について講義を行った。また Excel を用いて、基本的な統計処理の演習を行った。3年次以降の実践的な統計利用のための基礎的概念を、全ての学生が習得できるよう心掛けた。

また、両者とも他大学における集中講義や非常勤講師を勤めて、数学・統計学教育への社会貢献を行った。

2. 研究

I. II. 高次元空間への力学的応用を図る。III. ポートフォリオ最適化関数は多岐に渡っており、その最適化である最適ポートフォリオを推定するためのさまざまな手法が提案されている。今後は、近年の研究の総括として、収益率定常過程に従う場合に、上記の各推定量の優劣を評価する手法を提案したい。

また、両者とも文部科学省科学研究費が採択され

採択課題に基づいた研究遂行をした。その他、論文の査読、レビューや学術専門誌の編集委員を勤め、数学・統計学会への貢献をした。

研究業績

I. 原著論文

1) Shiraiishi H. Resampling procedure to construct estimation error efficient portfolios for stationary returns of assets. Journal of the Japan Statistical Society 2010; 40(2): 189-206.

II. 総説

1) 横井勝弥. 測度0の鎖回帰集合をもつ写像の通用性について. 京都大学数理解析研究所講義録 2011; 1728: 79-83.

英語

教授: 小原 平 デジタル中世学, 医学英語
准教授: 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・研究概要ならびに点検・評価

I. デジタル中世学, 医学英語 (小原)

15世紀英国のStonor家書簡集に関する書記素と、社会言語学的見地からの語彙に関する研究を行った。英国のリーズ大学で開催された International Medieval Congress 2010において、研究の成果を発表した。これは大学からの研究資金を利用して英国の公文書館から購入したStonor家書簡集のデジタル画像を利用して、行った研究である。この研究の続きの成果は翌年のリーズ大学の学会で発表する予定である。

II. 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)

文部科学省により2011年に、戦後8度目の改訂となる、新学習指導要領が発表された。高等学校の英語の枠組みでは、以前、英語I、英語II、OC、Reading、Writingなど教科がスキル別に分かれていたが、これが再編成され、「コミュニケーション英語I、II、III」という太い柱にまとめられ、4技能の習得がより統合的になった。そして、コミュニケーション(自己発信)重視の度合いが従来よりも強くなった。「授業は英語で行うことを基本とする」と明記され、新語数も増加した。この新教育課程で

の検定教科書（高等学校・コミュニケーション英語Ⅰ～Ⅲ）の編集委員の一員として、英語学習理論に基づいた題材の分析、テーマの選択、シラバスの構成、演習の発案作成、教授用書の執筆を行っている。「コミュニケーション英語Ⅰ～Ⅲ」の教科書は高等学校の1～3学年のそれぞれの各学年に向けて編集され、文部科学省の高等学校向け検定を受けた教科書（英語）として認可を受けるものとなる。そしてまずは「コミュニケーション英語Ⅰ」が2011年1月に編集が完了し、現在は文部科学省による検定審査を受けている過程であり、認可を受ければ2013年4月から採用される。

ほぼ予定どおりに目標を達成できた。

研究業績

Ⅲ. 学会発表

- 1) Ohara O. Stylistic consistency in the letters of Thomas Betson. International Medieval Congress 2010. Leeds, July.

初修外国語

教授：白崎 嘉昭 ドイツ語教育, シラー研究,
能とドイツ文学

教育・研究概要

Ⅰ. 初修ドイツ語

医学科1年生 週2回の演習 120時間

初修ドイツ語の教材を用い、発音から始めてドイツ語初等文法のあらましを学習する、その際言語学的訓練のレベルはいうまでもないが、一方で言語学的ならびに非言語学的コミュニケーションのレベルにおける全体的な言語の訓練を目指している。

Ⅱ. シラー研究

ドイツ古典主義を代表する詩人・劇作家と考えられるフリードリヒ・シラーは、従来古典主義的観念論的文学者とみなされてきた。しかしかれの汎ヨーロッパ的知性ならびに古典古代に通暁した高度の精神性は、歴史的知性を伴って、この作家への新たな対峙を迫っている。本年もその歴史論文を扱いながら、そこにこめられた歴史意識の析出を試みた。

Ⅲ. 能とドイツ文学

わが国の演劇史においてもっとも傑出し、かつ象徴性と言語上の洗練性において世界に類を見ない高

度の意義を有すると考えられる能は、またヨーロッパ演劇に対し少なからざる影響を及ぼしてきた。事実これまで、Yeats (“At the Hawks Well”), Claudel (“La soulier de satin”) など幾多の傑作が残されている。しかしドイツ文学の世界においても、ブレヒトの教育劇『コーカサスの白墨の輪』や、狂言の影響を深く感じさせる『肝っ玉おっかあとその子供たち』などの優れた業績が残されている。

「点検・評価」

本年は従来のドイツ語、フランス語に加え、中国語が始めて選択肢に加えられた。したがって選択に際して、多少の混乱が見られ、また処々の教育機関におけるように、本校においても、己の成績に有利な選択行動が散見された。これが、短期的なものであることを願ってやまない。

〈看護学科〉

基礎看護学

教授：芳賀佐和子 基礎看護学
准教授：平尾真智子 基礎看護学
講師：菊池麻由美 基礎看護学
講師：羽入千悦子 基礎看護学

教育・研究概要

I. 教育方法・評価に関する研究

1. フィジカルアセスメントの教授法

全身の系統的アセスメントの講義や演習の教授法に関する研究を進展させ、臨床実習でのフィジカルアセスメント教育方法について、研究を継続している。

II. 看護援助に関する研究

1. 筋ジストロフィー病棟に関する研究

筋ジストロフィー病棟の歴史の変遷や看護師の臨床状況に対する構えについての研究を行った。

2. ストーマ患者への援助に関する研究

ストーマ増設患者のストーマ長期管理に関して、皮膚色素沈着を評価の視点として継続して研究している。

3. 排泄への援助に関する研究

床上排泄時の排泄姿勢を明らかにするために、ベッド上での腹圧のかかり方について腹部表面筋電図を用いて研究を行った。

III. 看護診断に関する研究

NANDA 看護診断への新しい診断名の提案を目指し、「腹部膨満感」という患者現象の同定を継続して研究している。

IV. 看護歴史に関する研究

ミス・リードについて、明治における日本の看護開拓指導者という点について明らかにした。

〔点検・評価〕

基礎看護学領域としては、「看護基礎教育課程でのフィジカルアセスメント能力の育成」、「症状マネジメント教育のための検討」、「看護技術」について継続的に研究を行っている。

「看護援助」「看護診断」「看護歴史」などそれぞれが研究テーマをもち継続的に研究を行っている。

研究業績

I. 原著論文

1) Hirao M, Haga S, Kohiyama R (Tokyo Woman's Christian University). M.E. Reade: The pioneering educator of nurses in Meiji Japan. *Jikeikai Med J* 2010; 57(4): 113-9.

II. 総説

1) 菊池麻由美. 筋ジストロフィー病棟の歴史の変遷－筋ジストロフィー病棟での療養をめぐる研究の方向を探る. *慈恵医大誌* 2010; 125(5): 143-52.

III. 学会発表

1) 羽入千悦子, 菊池麻由美, 青木紀子, 芳賀佐和子. 臨地実習における学生のフィジカルアセスメント活用状況 2年生と4年生の比較. 日本看護技術学会第9回学術集会. 名古屋, 10月.

2) 芳賀佐和子, 平尾真智子, 蝦名總子. 明治24年濃尾地震における東京慈恵医院の救護・看護活動. 第111回日本医史学会総会・学術大会. 水戸, 6月.

3) 菊池麻由美. 筋ジストロフィー病棟に勤める看護師の臨床状況に対する構え. 第30回日本看護科学学会学術集会. 札幌, 12月. [第30回日本看護科学学会学術集会講演集]

4) 中藤三千代(東京臨海病院), 下舞紀美代¹⁾, 山田紋子²⁾, 林みよ子²⁾, 古川秀敏¹⁾(¹国際医療福祉大学), 菊池麻由美, 杉田理恵(東京衛生学園専門学校), 小泉純子(日本赤十字看護大学大学院), 棚橋康之²⁾, 津田泰伸²⁾, 黒田裕子²⁾(²北里大学). 看護援助を必要とする「腹部膨満感」という患者現象の明確化－消化器疾患患者に焦点をあてて－. 第17回日本看護診断学会学術大会. 神戸, 6月. [看診断 2010; 15(2): 110-1]

5) 羽入千悦子, 江川安紀子, 吉本大樹, 諏訪勝仁, 中島紳太郎, 三浦英一郎, 穴澤貞夫, 大村裕子. 長期管理におけるストーマ周囲皮膚の状況 色素沈着に焦点をあてて. 第28回日本ストーマ・排泄リハビリテーション学会総会. 福岡, 2月.

6) 青木紀子. 便器を挿入し上体挙上角度を変化させた時の腹圧のかかり方の検証. 日本看護技術学会第9回学術集会. 名古屋, 10月.

成人看護学

教授：藤野 彰子	がん看護学，緩和ケア
教授：藤村 龍子	クリティカルケア，周手術期看護
教授：高島 尚美	周手術期看護学，クリティカルケア
講師：渡邊 知映	がん看護学，化学療法とQOL

教育・研究概要

看護系の大学教育においては，臨地実習は重要な学修方法であり，患者を受け持ちながら看護の体験をするため，学生は貴重な経験をすることができる。成人看護領域の実習は6単位（270時間）と実習時間数も多い。

そこで臨地実習の教育的意義を明らかにするために，すでに臨床で働いている大卒看護師について，在学中の成人看護領域での臨地実習で得た重要な学びや経験を調査し，今後の教育活動の基礎資料としたいと考えた。方法として，看護系大学を卒業し，臨床経験3年未満の看護師に対し面接調査を実施し，質的帰納的分析をした。その結果，実習中の看護過程の展開や患者との関わり方などの看護実践の経験の重要性が明らかになった。また臨床現場における看護師を初めとする医療関係者や実習グループ内での人間関係調整能力，自己の健康管理などの要素もあることがわかった。今後はこれらをさらに詳しく分析し，教育内容に反映したいと考えている。

藤野は緩和ケア病棟に勤務する看護師のインタビューを通し，ケアリングタッチの重要性を明らかにしようとしているが，本年度はすべてのデータの分析が終了し，論文を作成している過程である。

高島は，在院日数が短縮した状況下における消化器外科系病棟の看護管理者への全国調査結果を分析し現状を明らかにするとともに，外来看護の現状や胃がんで手術を受けた患者のQOLを分析した。クリニカルパスの活用やセルフケア支援の工夫が実施されている一方で多忙さを極めており，効果的なセルフケア支援等で看護の質を高める必要性を明らかにした。

〔点検・評価〕

成人看護学実習に求められるリスクマネジメント教育のあり方の検討から，看護技術の内容を検討し，点滴の管理，救急蘇生，心電図等を学内演習に

取り入れ，また，手術室，ICU，血液浄化部等の臨地実習をも導入することで，学生の看護技術の見学や体験が増加した。これは学生にとって意義があり本年度も継続している。看護学実習において，学生に看護技術をできるだけ多く体験させるよう，教員は努力し，徐々に成果は上がっている。

成人急性期分野の教授が2名となり，この分野の教育と研究が充実した。

研究業績

I. 原著論文

- 1) 高島尚美，村田洋章，渡邊知映．在院日数短縮に伴う消化器外科系外来における周手術期看護の現状と課題．慈恵医大誌 2010；125(6)：231-8.
- 2) 高島尚美，大江真琴，五木田和枝，渡部節子．成人看護学臨地実習における看護学生のストレスの縦断的变化－心理的ストレス指標と生理的ストレス指標から－．日看研会誌 2010；33(4)：115-21.
- 3) 村田洋章，井上智子．急性呼吸不全患者への非侵襲的陽圧換気療法（NPPV）継続のための看護師の臨床判断に関する研究．日クリティカルケア看会誌 2011；7(1)：36-44.

III. 学会発表

- 1) 村田洋章，井上智子．急性呼吸不全患者への非侵襲的陽圧換気療法（NPPV）継続のための看護師の臨床判断に関する研究．第6回日本クリティカルケア看護学会学術集会．札幌，7月．
- 2) 野中麻衣子，渡邊知映，村田洋章，高島尚美，中田浩二，坪井一人，矢野健太郎，佐々木敏行，三森教雄，柏木秀幸，矢永勝彦．胃切除後早期の食事適応障害により残胃拡張をきたした一例．第40回胃外科・術後障害研究会．東京，11月．
- 3) 村田洋章，渡邊知映，野中麻衣子，高島尚美．胃切除術を受けた患者の術前から退院までの身体活動状況に関する事例研究．第25回日本がん看護学会学術集会．神戸，2月．
- 4) 野中麻衣子，渡邊知映，村田洋章，山田美穂，五木田和枝，平井和恵，渡部節子，高島尚美．胃がん術後2ヶ月においても身体的健康度が回復しない患者の特徴．第25回日本がん看護学会学術集会．神戸，2月．[日がん看会誌]

IV. 著書

- 1) 今村洋二（関西医大），四津良平¹⁾，志水秀行¹⁾（¹慶応大），松本賢治，北野正剛²⁾，太田正之²⁾（²大分大），高島尚美．第2章：心臓および脈管系 II．心臓・脈管系疾患患者の看護．北島政樹，江川幸二編．

老 年 看 護 学

教授：櫻井美代子 老年看護学
准教授：伊達久美子 老年看護学

教育・研究概要

老年看護学の教育は，21年度改正カリキュラムで実習単位数が増えたため，実習内容と方法についての検討を行った。特に認知症高齢者の理解とその対応方法を学ぶために，老人保健施設での実習期間を増やすこと，介護予防に向けた健康教育の実際を体験するために，居宅介護支援事業の実習を取り入れることを提案し，実習施設との交渉を進めた。

研究については，昨年度からの研究を継続している。櫻井は，認知症高齢者の家族へのインタビュー内容を分析しているが，娘と息子では親に対する反応に違いがあることから，さらに新たなフィールドを開発し息子へのインタビューを継続している。伊達は，昨年度に引き続き高齢者の生活習慣との関連および健康行動変容に関する研究を継続している。本年度は，「家庭用健康ゲーム・ソフト」を高齢者が利用する際の基準について検討した。

「点検・評価」

学生は，成人看護学（慢性期）実習でも高齢者を受持っているため，リハビリ病棟で行う老年看護学実習の特徴を明確に打ち出す必要があった。しかし本年度は，実習病棟に高齢患者が非常に少ない状況であり，学生の実習への関心度や満足度が低い結果であったことから，次年度以降は実習病棟の変更を検討する必要がある。

研究活動はこれまでの研究成果を出すことと，次年度に向けて老年看護学の教育に関する研究に取り組みたい。

研究業績

Ⅱ. 総 説

- 1) 櫻井美代子. 老年看護学の理念. 看と情報 2011 ; 18 : 15-20.

精神看護学

教授：川野 雅資 精神看護学
講師：石川 純子 精神看護学

教育・研究概要

精神看護学領域では、教育活動として、学生が講義と実習が連動するように工夫した。特に、3年次のメンタルヘルスケアⅡ-2では、精神看護学の方法論としての内容とし、ロールプレイングを活用して、実際の状況に近い内容で、精神看護に必要な技術を教授し、かつ学生には演習で実技を教授した。更に、前年度から用いている実習病院での実際に近いVTRを活用して、実習のイメージ化と精神障害者への対応の具体的方法を学べる工夫をした。2年次の精神看護対象論では、かがやき会から体験者2名を大学に招いて、実際の病む人の体験を聞き、かつ、輪になって学生と話し合う機会を設けた。学生からの評価は良好であった。実習では、1名の患者を受け持ち、看護過程を展開する内容に、スーパービジョンを取り入れ、学生の理解を促し、重点的な指導を行うこととした。4年次の総合実習では新たに東京武蔵野病院を実習施設として依頼し、4名が実習した。3年次の看護継続ゼミⅢでは、5名の学生が「児童・思春期精神医療」について学習し、都立大塚病院、横浜カメリアホスピタル、国立精神神経医療センター国府台病院で学んだ。

研究活動は、継続して、東京都下板橋区・豊島区・練馬区の児童青年精神医療の資源について調査し、併せて小児科を標ぼうしているクリニックに調査を行った。精神看護における基礎教育と専門教育で求めるコミュニケーション技術に関する研究も継続している。特に、ケアリングの視点で分析することを行った。新たに、日本とタイで農村部に暮らす退院した精神障害者の医療と生活についてインタビュー調査を行った。そのために、共同研究者であるマハーサーラカーン大学があるタイを訪問した。2月にはイギリスの看護教育、地域精神医療の実際を学ぶために、キングス大学フローレンス・ナイチンゲール看護学部、シティ大学ロンドン、スウォンジー大学を訪問し、多くの地域精神医療機関を訪問した。今後の教育・研究活動に役立てていきたい。中国の看護師の「患者中心の看護」について、面接調査を行い、中国の看護師らと共同研究を行った。

「点検・評価」

教育では、空席だった講師のポストに石川講師が7月に着任し、人材が整った。教育活動・内容の見直しに継続的に取り組み、現時点でのカリキュラム構造がほぼ整った。来年度にはある程度完成した内容で教育できるのは、良いことである。また、今後の事態を鑑み、実習病院・病棟の開拓に取り組み、東京慈恵会医科大学病院本院11E病棟での実習の可否について下準備を行ったことは評価できる。今後、実習機関として実現できるように調整を進めていく。総合実習では新たに東京武蔵野病院での実習を開拓し、学生にスーパー救急病棟での実習ができるように整えたのは、先方の協力があったことであるが、良かったと考えている。昨年度作成したVTR教材と教科書がリンクし、実践的な教育が出来たと考えている。更に、今後、精査していきたい。

研究活動は、一貫して精神看護学領域の研究を行い、継続的にそして新規に行っていることは評価ができる。又、国際的な共同研究、国内でも多くの研究者と共同していることは望ましいことである。ただし、学外の研究費の申請を行っていないこと、学術論文として発表していないことは不足している点である。今後は、学会で発表した内容を学術論文として発表していくことが必要である。

研究業績

Ⅱ. 総説

- 1) 川野雅資. 【地域精神科医療に取り組む】地域精神保健のための教育と訓練. 精神 2010; 17(3): 291-4.

Ⅲ. 学会発表

- 1) 揚野祐紀子, 中田涼子, 片山典子, 川野雅資, 櫻井尚子, 塩月玲菜, 朝倉真奈美. タイ国農村部の地域連携精神看護学-タイにおける精神保健福祉と農村部の現状報告-. 第3回日本地域連携精神看護学研究会. 東京, 12月.
- 2) 寺田祐治, 一ノ山隆司, 舟崎起代子, 上野栄一, 川野雅資. 統合失調症患者の退院準備期におけるセルフマネジメントの視点からの援助. 第3回日本地域連携精神看護学研究会. 東京, 12月.
- 3) 明神一浩, 前川哲弥, 森下憂一, 一ノ山隆司, 上野栄一, 川野雅資. 長期入院患者の退院支援に関する地域連携看護の課題. 第3回日本地域連携精神看護学研究会. 東京, 12月.
- 4) 川野雅資, 石川純子, 片山典子. 精神看護学におけるロールプレイングを用いたコミュニケーションスキルの授業展開. 第30回日本看護科学学会学術集会.

札幌, 12月. [日看科学会講集 2010; 30回: 189]

- 5) 石川純子, 川野雅資. 精神科看護師のケアリング実践に関する研究 第2報. 第30回日本看護科学学会学術集会. 札幌, 12月. [日看科学会講集 2010; 30回: 549]
- 6) 安藤満代, 長尾秀美, 川野雅資. 就労支援としての職業能力開発校での訓練を受けた精神障がい者の心理面と必要とされる支援. 第30回日本看護科学学会学術集会. 札幌, 12月. [日看科学会講集 2010; 30回: 280]
- 7) 一ノ山隆司, 舟崎起代子, 村上 満, 上野栄一, 川野雅資. 就労継続支援事業所実習後の学生が捉えた地域支援活動の視点. 第36回日本看護研究学会学術集会. 岡山, 8月. [日看研会誌 2010; 33(3): 319]
- 8) 明神一浩, 一ノ山隆司, 村上 満, 舟崎起代子, 上野栄一, 川野雅資. 精神臨床看護師が捉える急性期看護における患者の暴力行為の予見要因. 第36回日本看護研究学会学術集会. 岡山, 8月. [日看研会誌 2010; 33(3): 146]
- 9) 石川純子. 慢性病患者のケアリングに関する研究の動向と今後の課題. 第4回日本慢性看護学会学術集会. 札幌, 6月. [日慢性看会誌 2010; 4(1): A101]
- 10) 小澤芳子, 岡本佐智子, 後藤桂子, 田村佳士枝, 坂本めぐみ, 石川純子. 看護実践能力を高めるSP(模擬患者)参加型演習の検討-点滴静脈注射の看護技術にOSCEを導入して-. 第20回日本看護学教育学会学術集会. 大阪, 8月. [日看教会誌 2010; 20(学術集会講演集): 250]

IV. 著 書

- 1) 川野雅資. 第9章: 治療評価 ケアとアウトカム. 精神科臨床評価検査法マニュアル. 改訂版. (臨床精神医学第39巻(2010年)増刊号). 東京: アークメディア, 2010. p.784-95.

V. その他

- 1) 川野雅資. 会長講演. 第3回日本地域連携精神看護学研究会. 東京, 12月.

小 児 看 護 学

教授: 濱中 喜代 小児看護学

准教授: 長 佳代 小児看護学

教育・研究概要

I. 小児看護の現場でいきいきと働き続けるための卒前・卒後に行う教育支援プログラムの開発とその検証

これまでの卒前・卒後に行う教育支援プログラムを開発とその検証の研究の成果をまとめ, 学会発表し, 関連雑誌に掲載した。

II. 入院している子どもの教育支援のための教育と医療の連携・協働-病棟師長・主任看護師への全国調査による検証-

小児がんの子どもをはじめとして長期に入院している子どもの教育支援として医療と教育の連携は特に重要であるにもかかわらず, その実態について医療者の側から検証している研究は極めて稀であるため, 今年度, 病棟師長・主任を対象に医療と教育の連携について全国調査に着手した。

III. 子どものヘルスプロモーション促進への基礎教育における外来看護実習と外来看護の構築に関する研究

4年間の活動および調査結果を報告書にまとめた。

「点検・評価」

Iの研究については成果を公表でき意義があった。IIにおいては, 全国レベルのデータ収集を行っており, 今後分析して成果を発表し実践にいかしていきたい。IIIの研究も報告書を提出し, 完成できた。今後の研究に繋げていきたい。

研 究 業 績

I. 原著論文

- 1) 荒川まりえ. 看護師が抱く子どもの死に対する思いターミナルケアの経験から. 東京女医大看会誌 2010; 5(1): 11-9.

II. 総 説

- 1) 濱中喜代, 日沼千尋(東京女子医科大学), 大木伸子(前・東邦大学), 中村由美子(青森県立保健大学), 大矢智子(前・千葉県こども病院), 児玉千代子(東

海大学)。【小児看護における新人教育 プリセプターシップなど新人看護師への支援】看護教員が行う新人看護師への教育的支援 小児看護の現場で働き続けるための教育支援プログラム 開発と実際。小児看護 2010 ; 33(3) : 289-97.

2) 日沼千尋 (東京女子医科大学), 濱中喜代, 大木伸子 (前・東邦大学), 中村由美子 (青森県立保健大学), 大矢智子 (前・千葉県こども病院), 児玉千代子 (東海大学)。【小児看護における新人教育 プリセプターシップなど新人看護師への支援】看護教員が行う新人看護師への教育的支援 小児看護の現場で働き続けるための教育支援プログラム 効果と課題。小児看護 2010 ; 33(3) : 298-303.

III. 学会発表

- 1) 濱中喜代 難病の子どもを在宅で養育中の家族に対する支援システム構築-新たに家族になった両親の語りからの示唆-。日本家族看護学会第17回学術集会。名古屋, 9月。
- 2) 大矢智子 (前・千葉県こども病院), 濱中喜代, 日沼千尋 (東京女子医科大学), 児玉千代子 (東海大学), 荒川まりえ, 大木伸子 (前・東邦大学), 中村由美子 (青森県立保健大学), 及川香織。小児看護の現場で働き続けるための教育支援プログラムの開発-卒前研修受講2年目看護師の適応状況と変化-。日本小児看護学会第20回学術集会。神戸, 6月。[日本小児看護学会第20回学術集会講演集]
- 3) 濱中喜代, 大木伸子 (前・東邦大学), 中村由美子 (青森県立保健大学), 及川香織, 日沼千尋 (東京女子医科大学), 大矢智子 (前・千葉県こども病院), 児玉千代子 (東海大学), 荒川まりえ。小児看護の現場で働き続けるための教育支援プログラムの開発-新人教育担当看護師の指導状況と認識-。日本小児看護学会第20回学術集会。神戸, 6月。[日本小児看護学会第20回学術集会講演集]
- 4) 荒川まりえ, 濱中喜代, 及川郁子 (聖路加看護大学), 川口千鶴 (順天堂大学), 長谷川桂子 (岐阜県看護大学), 山本美佐子 (四日市看護医療大学), 朝野春美 (自治医科大学)。子どものヘルスプロモーション促進に向けた看護プログラムに関わった学生の学び。日本看護学教育学会第20回学術集会。大阪, 7月。[日看教会誌 2010 ; 20 (学術集会講演集) : 191]

母性看護学

教授: 茅島 江子 女性の健康と看護ケア
講師: 細坂 泰子 周産期ケア, DOHaD, 母乳

教育・研究概要

女性のライフスタイル各時期における様々な健康問題について研究し, 母性看護における看護援助のあり方について考察した。

I. スウェーデンのユースクリニックでの助産師活動とわが国における思春期支援

2009年6月にスウェーデンのユースクリニックを現地調査した。ユースクリニックは, 思春期の性感染症や望まない妊娠を予防するために, 助産師とソーシャルワーカーが中心となって活動する公的な施設で, 助産師は性の健康教育, 性感染症検査, コンドーム配布, 緊急避妊薬の処方などを行っていた。ユースクリニックは220ヶ所以上設置されており, 助産師の業務範囲も広く, 若者の性の健康を守る最前線の役割を果たしていた。この結果は, 第29回日本思春期学会, 健やか親子21第1課題幹事会, (財)性の健康医学財団の講演会で報告し, わが国においても助産師を活用した同様の施設を設置し, 若者の性の健康を守るように提言した。

II. 妊産婦の性機能に関する研究の現状と動向

2009年度に, 看護におけるセクシュアリティに関する研究の動向を調査したが, 妊産婦のセクシュアリティに関する研究が少数であったことを踏まえ, 妊産婦の性機能に関して文献検討を行い, 妊産婦の性機能の特徴と性の健康支援のあり方について考察している。

III. 母乳中における細菌学的・免疫学的・栄養学的安全性の検討

搾母乳の保存方法および解凍方法による細菌学的・免疫学的安全性の検討を, 産後1ヶ月の成人褥婦20名を対象に得られた搾母乳および新生児用人工ミルク2検体を対象として行なった。母乳中における細菌は, 常温, 冷凍, 冷蔵の順に多く, 保存方法によって細菌数が減少することが明らかになった。免疫学的な検討はIgAおよびリパーゼを指標に分析を行い, リパーゼでは, どの解凍方法でも有意に値が減少していた。また栄養学的検討では, グルコー

ス、総蛋白、総脂質、総コレステロールの4指標にて分析を行い、総コレステロールでは、電子レンジおよび熱湯解凍で有意に値が減少することが示された。

Ⅳ. 妊婦・やせ妊婦の低出生体重児出産予防に向けた母体体重管理モデルの構築

新生児の出生時体重に影響を与える胎内環境、特に母親の非妊時、および妊娠期の体重増加を指標に大規模調査で明らかにすることを目的に、2010年1月より、全国27の産科施設において、調査を行っている。

Ⅴ. 大学教員の満足度と関連する要因の調査

母性看護学実習における大学教員の満足度とそれに関する要因について、全国の4年制大学の母性看護学教員を対象に、看護系大学教師の実習教育に対する教師効力尺度、職業性ストレス簡易調査票を用いた調査を行った。現在、詳細な分析中である。

〔点検・評価〕

スウェーデンのユースクリニックの調査から、性の健康を守るためには、思春期から身近な地域での性の健康教育や具体的な支援が必要であり、助産師の果たす役割が大きいことが明らかになった。今後は、2011年2～3月に先駆的な助産師活動や助産師教育を行っている英国の周産期施設と助産師養成大学を調査してきたので、その結果をまとめ、わが国における周産期の助産師活動および助産師教育のあり方について検討する。妊産婦の性機能については、妊娠中から育児期までの性機能の特徴を明らかにし、性の健康支援のあり方について考察する。母乳中における細菌学的・免疫学的・栄養学的安全性の検討では、母乳の保存方法および解凍方法による違いが明らかになった。今後はこれらの結果を臨床に反映できるよう、論文を通して普及につなげていく予定である。妊婦・やせ妊婦の低出生体重児出産予防に向けた母体体重管理モデルの構築研究、および大学教員の満足度と関連する要因の調査は、今後集計されたデータを詳細に分析していく予定である。

研究業績

Ⅰ. 原著論文

- 1) 細坂泰子, 抜田博子, 茅島江子. 青年期における月経随伴症状と心身の特性との関連. 思春期学 2010; 28(2): 227-38.

Ⅱ. 総説

- 1) 茅島江子. 身近な地域で性の健康を守る－スウェーデン・ユースクリニックの紹介－. 思春期学 2011; 29(1): 33-7.
- 2) 茅島江子. 講演1: 性の健康を守る－助産師の活動を通じて. 医療従事者・養護教諭のための若者と性教育・性の健康. 東京: 財団法人性の健康医学財団, 2011. p.5-12.

Ⅲ. 学会発表

- 1) 茅島江子. (シンポジウム1: これからの性教育を考える－性感染症や望まない妊娠から思春期の子どもを守るために) 身近な地域で性の健康を守る－スウェーデン・ユースクリニックの紹介－. 第29回日本思春期学会総会・学術集会. 小樽, 8月.

Ⅴ. その他

- 1) 瓜田久美子(聖隷浜松病院), 茅島江子. 助産師のキャリアパス・ラダーの検討活動報告. 平成22年度職能集会検討資料(日本看護協会)2010; 99-100.

地域看護学

教授：奥山 則子 地域看護学
准教授：嶋澤 順子 地域看護学
講師：高橋 郁子 地域看護学

教育・研究概要

地域看護学では、教員が各々に2つの研究テーマについて取り組んでいる。一つは、在宅精神障害者に対する行政保健師の援助方法に関する研究である。大学周辺地域の自治体の保健師の活動を中心に調査を進めている。大学と地域自治体との連携強化に及び実践活動の質の向上を目指している。もう一方は、地域における感染予防を研究テーマとし、現在は高齢者施設で働く介護職員の手指衛生に関する研究を主にしている。

〔点検・評価〕

各研究については、整理した調査データを調査対象者にフィードバックし、さらに各学会でその成果を発表した。

新カリキュラムの進行に即して、講義内容を新しく設定した。また、平成23年度において3年次に実施する新しい実習の開始に向けて、実習内容と実習場所の開拓を進めている。

研究業績

Ⅲ. 学会発表

- 1) 高橋郁子, 尾崎米厚¹⁾, 金田由紀子¹⁾, 鈴木康江¹⁾, 田原文¹⁾, 岡本幹三¹⁾, 岸本拓治¹⁾(¹⁾鳥取大学). 高齢者施設で働く介護職員の感染症に対する認識. 第69回日本公衆衛生学会総会. 東京, 10月. [日公衛会抄集 2010: 69: 442]
- 2) 高橋郁子, 小野順子(福岡県立大学), 原口由紀子(鳥取大学). 高齢者施設の施設種別における感染対策の比較. 日本地域看護学会第13回学術集会. 札幌, 7月. [日本地域看護学会第13回学術集会講演集]
- 3) 嶋澤順子. 個人・地域の文化的側面に着目した在宅精神障害者の地域生活継続を促す保健師の援助. 文化看護学会第3回学術集会. 千葉(誌上開催), 3月. [文化看護学会第3回学術集会抄録集]
- 4) 嶋澤順子. 市町村精神保健福祉担当保健師による精神障害者地域生活支援の方法. 第69回日本公衆衛生学会総会. 東京, 10月. [日公衛会抄集 2010: 69: 424]

在宅看護学

教授：北 素子 在宅看護学
講師：吉田 令子 在宅看護学
講師：遠山 寛子 在宅看護学

教育・研究概要

在宅看護学では、教育研究として、学生が在宅看護学実習をより効果的に進めるためのモバイルラーニング活用に関する研究、在宅看護学における演習型授業の効果的なあり方に関する研究を実施するとともに、各教員の関心テーマに沿った研究を進めた。

Ⅰ. 在宅看護学実習におけるモバイルラーニング活用に関する研究

本学科における在宅看護学の臨地実習では、教員が常に学生の傍らで指導できないという特徴から、平成18年度からeラーニングを活用した実習を実施し効果をあげてきた。一方、実習施設内には学生が自己学習するための十分な資料・教材がなく、実習時間中に効果的な自己学習することができないという課題があった。そこで「いつでも、どこでも、だれでも」必要な情報を収集できるように各実習施設にモバイルパソコンを設置し、学生の疑問をリアルタイムで解決することを目指したモバイルラーニングを試行し、その有効性を検討した。

Ⅱ. 在宅看護学における効果的演習型授業の効果的なあり方に関する研究

在宅看護学の演習では、事例を用いたロールプレイングを実施し、学生の実践力強化を目指した授業展開を行ってきた。今回カリキュラム改正による在宅看護学の授業時間倍増に伴い、より効果的な演習型授業のあり方を検討するため、授業の構成、事例、学生の学習への取り組みについての授業評価を実施した。

Ⅲ. 看護師の薬剤処方権に関する訪問看護師及び在宅療養に携わる医師の意識と課題に関する研究

在宅療養における薬剤処方に関わる現状と看護師薬剤処方権付与についての訪問看護師と医師の考えを明確にするために、在宅療養医と訪問看護師へのヒアリングを実施し分析した。看護師の処方権付与は、看護師も医師も臨床経験と教育が必要であるが、利用者にとっても、医師にとっても利益があることが結果として明確になった。

IV. 要介護高齢者家族の生活安定度を評価するための指標開発

要介護高齢者家族に対する支援のアウトカムを評価する指標のひとつとして、在宅介護を継続している家族の生活安定度を測定する尺度（家族生活安定度尺度）の実践現場における家族支援への適用可能性について検証することを目的として研究を進めた。

V. 在宅で最期を看取る家族の予期悲嘆へのナラティブアプローチによる介入効果

在宅で最期を看取る家族の予期悲嘆に対してナラティブアプローチにより予期悲嘆がどのように変化をしていくのか介入効果を検討するために、余命6カ月以内と診断された療養者の家族へナラティブアプローチを実施し研究を進めた。

「点検・評価」

在宅看護学領域における臨地実習および演習型授業の評価研究から一定の成果を見出すとともに、解決すべき課題も明確になった。これらを元に、教育改善を行ってゆく予定である。また、学生の看護実践能力の育成を目指して、より効果的な教育方法を継続検討してゆく必要がある。

各教員が取り組んでいる訪問看護師の薬剤処方権に関する研究、要介護高齢者の家族支援のアウトカム評価に繋がる指標開発、在宅で最期を看取る家族の予期悲嘆への介入研究など、いずれも在宅看護学領域では重要なテーマであり、これらについても、領域内でサポートしあい、さらに発展的に取り組んでゆきたい。

研究業績

I. 原著論文

- 1) 遠山寛子, 島内 節 (広島文化学園大学). 在宅高齢者を看取った家族の悲嘆に対するケア内容の検討. 家族看研 2010 ; 15(3) : 18-29.

II. 総 説

- 1) 北 素子, 伊藤景一¹⁾, 野口真貴子¹⁾, 秋山美紀 (東京医療保健大学), 大金ひろみ¹⁾ (東京女子医科大学). 臨床に活かすケーススタディ・リサーチ (第1回) 研究としてのケーススタディ. 看実践の科学 2011 ; 36(2) : 64-7.
- 2) 原三紀子 (東京女子医科大学), 宗村弥生 (青森県立保健大学), 北 素子. 看護領域におけるアロマセラピー研究の動向と課題. 看実践の科学 2010 ;

35(8) : 58-65.

- 3) 北 素子. 研究, 教育, 実践の統合へのビジョンを示す書. 看実践の科学 2010 ; 35(8) : 92-3.

III. 学会発表

- 1) 北 素子, 伊藤景一 (東京女子医科大学). 要介護高齢者家族への支援における「家族生活安定度尺度」適用可能性の検証 : 交差妥当性・併存妥当性の検討. 第30回日本看護科学学会学術集会. 札幌, 12月. [日看科学会講集 2010 ; 30回 : 363]
- 2) 北 素子, 谷津裕子 (日本赤十字看護大学). 質的研究における“numbers”に関わる諸問題の検討 : サンプルサイズ, データ分析, 結果の再表現. 第30回日本看護科学学会学術集会. 札幌, 12月. [日看科学会講集 2010 ; 30回 : 197]
- 3) 遠山寛子, 北 素子, 春日広美 (千葉大学大学院). 看護師の薬剤処方権に関する訪問看護師及び在宅療養に携わる医師の意識と課題. 第30回日本看護科学学会学術集会. 札幌, 12月. [日看科学会講集 2010 ; 30回 : 499]
- 4) 吉田令子, 北 素子. 運動教室修了者の6ヶ月後における運動継続者と中断者の運動への態度の比較. 第30回日本看護科学学会学術集会. 札幌, 12月. [日看科学会講集 2010 ; 30回 : 349]

IV. 著 書

- 1) 北 素子. 第5章 : 高齢者をとり巻く家族への看護. 川島みどり (日本赤十字看護大学) 監修. 老年看護学. 東京 : 看護の科学社, 2010. p.269-92.

倫理委員会の年間報告

倫理委員長 本 田 まりこ

本学ではヒトを対象とした研究・疫学・治療に伴う倫理的・社会的問題をチェックするために倫理委員会（倫理委員の構成：基礎医学系教員4名，臨床医学系教員6名，看護学系教員2名，専務理事および外部委員4名）を設置し定例で審査を行っている。

厚生労働省における「臨床研究に関する倫理指針」が平成20年度に全面的に改訂され，新たな臨床研究に関する倫理指針が平成21年度より施行された。

倫理委員会では，研究者が臨床研究を適正に実施するために講師を招聘して教育訓練を2回実施し，受講証を発行した。

（教育訓練実施状況）

1回目 日時：平成22年6月22日

講師：腫瘍・血液内科 薄井紀子 准教授

2回目 日時：平成22年10月6日

講師：国立がん研究センター中央病院 藤原康弘 副院長

また，平成21年度より承認した全ての臨床研究・疫学研究について，進捗状況ならびに有害事象等の実施状況報告書の提出を義務付け，承認後の研究の実施状況の把握に努めている。

平成22年度に倫理委員会で審査した件数は，新規審査件数284件，うち承認239件，再審査後承認17件，修正を要する23件，申請を要しない（付議不要）5件であった。1ヵ月平均約27件の新規研究を審査しており，この他に再申請や内容変更申請を加えると毎月45件前後の申請を処理している。

なお，ヒトゲノム・遺伝子解析に関する研究は，倫理委員会の下部組織であるヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理審査会で重点的に審査している。

今後，臨床研究を安全かつ適切に実施するため，利益相反管理委員会ならびに各附属病院に設置された臨床研究審査委員会と効率よく連携していく。

平成22年度倫理委員会新規申請審査結果

審査区分	承認	再審査後承認	修正を要する	認めない	申請を要しない	総計
臨床研究	160	10	11	0	0	181
疫学研究	21	0	0	0	0	21
ヒトゲノム・遺伝子解析研究	10	1	1	0	0	12
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に準ずる研究	6	2	2	0	0	10
ヒト幹細胞，ES細胞，ヒト特定胚研究	0	0	0	0	0	0
生殖医療・性医療	0	0	0	0	0	0
新しい手技	7	0	0	0	0	7
未承認治療法・適応外使用	7	0	0	0	0	7
移植・人工臓器	0	0	0	0	0	0
脳死・延命措置	0	0	0	0	0	0
その他	28	4	9	0	5	46
総計	239	17	23	0	5	284

学 外 共 同 研 究

平成 22 年度 学外共同研究費補助金申請一覧表

	所属	研究代表者	研 究 課 題	補助額
1	細胞生理学	栗原 敏 教授	筋収縮に関する分子－機能連関の統合的理解を目指して	40 万
2	解剖学	岡部 正隆 教授	ヒトの諸臓器の起源を探る	40 万
3	分子生物学	松藤 千弥 教授	ポリアミンと核酸の共進化（第 9 回）	40 万
4	ウイルス学	近藤 一博 教授	疲労・慢性疲労症候群の機構解明と検査法の確立	40 万
5	内科学 (呼吸器内科)	桑野 和善 教授	Apoptosis inhibitory factor AIM の呼吸器疾患における重要性の検討	15 万
6	内科学 (消化器・肝臓内科)	大草 敏史 教授	進行膵臓癌における塩酸ゲムシタピンと WT1 ペプチドワクチンの併用療法	15 万
7	看護学科	川野 雅資 教授	精神看護で求められる看護基礎教育と専門教育におけるコミュニケーション技術の検討	10 万

合 計 200 万円

あ と が き

編集委員長 兼 平 千 裕

『東京慈恵会医科大学教育・研究年報 2010 年版 (平成 22 年度版)』が発行されました。原稿の執筆ならびに業績データの入力にご協力いただきお礼申し上げます。

本年報は、各講座・研究施設がここ 1 年間に取り組んだ教育と研究の活動が報告され、本学における卒前卒後・大学院教育の改善、特色ある研究などの動きが把握できる内容となっております。また、本年報の内容は本学の学術リポジトリを通してインターネット上にも公開されています。

平成 22 年度は、大学創立 130 年を迎え、創立以来受け継がれてきた「病気を診ずして病人を診よ」という建学の精神を高く掲げ、「医学・看護学の教

育・研究とその実践を通して人類の健康と福祉に貢献する」ことに取り組む年度となりました。

平成 19 年度より研究業績一覧は教員評価システムに登録されている業績データを抽出して作成していますが、入力操作の利便性を高めるためにシステムの若干の更新が予定されております。

講座・研究施設の枠をこえた教育・研究活動の充実に本年報を活用していただければ幸いに存じます。

平成 24 年 2 月 14 日

編集委員長：兼平千裕

編 集 委 員：高木敬三，高橋実貴雄，北川正路

索引

0～9

1型糖尿病	[糖 内]	113
12-HETE	[糖 内]	113
2型糖尿病マウス	[循 内]	107
3-プロモピルビン酸	[生 化]	56
3D マノメトリー	[消 外]	146
3次元動作解析	[スポ医研]	286
3次元歩行解析	[スポ医研]	286
8-ヒドロキシ-デオキシグアノシン (8-OHdG)	[環 保 医]	76

記号

α 2 アドレナリン受容体	[泌]	183
α -actinin-GFP	[細 生]	52
β -ヘルペスウイルス	[ウイルス]	70
β 遮断薬	[循 内]	107
β -TCP	[整 形]	160

A

A型GABA受容体	[解・肉神]	42
ABC現象	[M E]	261
ABMS-C	[リ ハ]	206
Akt	[体 力]	281
Alzheimer病	[神 内]	96
AML	[臨 検 医]	85
Apert症候群	[形 成]	170
ATP	[分 生 理]	48
ATP分泌細菌	[細 菌]	73
AZ1	[分 生 物]	58
AZ2	[分 生 物]	58
アデノウイルスベクター	[D N A]	232
アデノ随伴ウイルスベクター	[糖 内]	113
アディポネクチン	[体 力]	281
アディポネクチン1型受容体	[体 力]	281
亜鉛	[環 保 医]	76
亜鉛欠乏	[環 保 医]	76
悪性リンパ腫	[腫 血 内]	117
アクアポリン	[眼]	188
アクチン	[分 生 理]	48
	[熱 医]	82
	[D N A]	232
悪性グリオーマ	[皮]	136
悪性黒色腫	[皮]	136
悪性末梢神経鞘腫瘍	[皮]	136
アミノ酸のアルカリ土類金属塩	[医 国 領]	292
アミロイドPET	[神 内]	96
アミロイドプローベ	[神 内]	96
アンチザイム (AZ)	[分 生 物]	58
アンチザイムインヒビター (Azin)	[分 生 物]	58
アンチザイムインヒビター1 (Azin1)	[分 生 物]	58
アンジオテンシンII	[循 内]	107
アンジオテンシン受容体拮抗薬	[循 内]	107

アンジオテンシンタイプ1受容体拮抗薬	[細 生]	52
アンカー蛋白断片	[消 内]	91
安定同位体	[臨 検 医]	85
	[循 内]	107
アポトーシス	[呼 内]	121
	[D N A]	232
	[分 生 理]	48
圧迫	[循 内]	107
アップストリーム薬物療法	[糖 内]	113
アラキドン酸カスケード	[熱 医]	82
アレルギー反応	[耳 鼻]	196
アレルギー性鼻炎	[腎 内]	100
アルドステロン	[循 内]	107
	[病 理]	64
アルコール性脂肪肝	[D N A]	232
アルツハイマー病	[精 神]	128
アルツハイマー型認知症	[D N A]	232
アセチル化	[薬 理]	61
アセチルコリン	[精 神]	128
アスベルガー障害	[スポ医研]	286
アスレティックリハビリテーション	[綜 診]	124
アスタキサントニン	[解・肉神]	42
アストロ細胞	[神 經 生 理]	251
アストロサイト	[耳 鼻]	196
アテロコラーゲン	[分 疫]	267
アトピー	[皮]	136
アトピー性皮膚炎	[解・肉神]	42
圧受容反射	[宇 宙]	283
アウトリーチ		

B

Barrett食道	[内 視]	214
BDM	[分 生 理]	48
	[細 生]	52
	[D N A]	232
BDNF	[救 急]	211
BLS	[循 内]	107
BNP	[リ 内]	105
Bv8	[細 菌]	73
バイオフィーム	[感 染]	220
	[細 菌]	73
	[細 菌]	73
	[細 菌]	73
バイオフィーム破壊因子	[臨 検 医]	85
バイオフィーム形成促進	[細 生]	52
バイオフィームマトリックス	[内 視]	214
タンパク質	[眼]	188
バイオ人工肝臓	[宇 宙]	283
バイオマーカー	[体 力]	281
バルーン式小腸内視鏡	[共 用 研]	276
ベーチェット病	[整 形]	160
ベッドレスト		
尾部懸垂		
微細形態研究		
ビスフォスフォネート		

ビタミン A エステル化酵素	[消 内]	91	治療抵抗性	[D N A]	232
ビタミン D	[神 内]	96	聴覚性事象関連電位	[神 内]	96
	[麻 酔]	201	腸管寄生虫	[熱 医]	82
	[分 疫]	267	腸骨筋	[分 生 理]	48
膀胱癌	[病 理]	64	腸内細菌	[細 菌]	73
母乳	[看 護 学]	298	超音波	[D N A]	232
母性看護	[看 護 学]	298		[M E]	261
傍睨島細胞	[糖 内]	113	超音波イメージング	[生 化]	56
ボツリヌス毒素	[リ ハ]	206	超音波内視鏡	[内 視]	214
ボツリヌストキシン	[耳 鼻]	196	(Endoscopic ultrasonography : EUS)		
ブドウ球菌	[感 染]	220	超音波内視鏡下腹腔神経叢ブロック	[内 視]	214
分泌型タンパク質	[薬 理]	61	(EUS-CPB)		
分子疫学	[臨 検 医]	85	超音波内視鏡下穿刺, 吸引法:	[内 視]	214
	[分 疫]	267	EUS-FNA		
分子標的薬	[]	183	超音波診断	[放]	142
	[耳 鼻]	196	中・下咽頭悪性疾患	[内 視]	214
分子間相互作用	[医 国 領]	292	注意欠陥多動性障害	[精 神]	128
分子メカニズム	[解・肉神]	42	中耳腔全圧	[耳 鼻]	196
プトン	[解・肉神]	42	中耳粘膜再生	[耳 鼻]	196
ブートストラップ	[医 国 領]	292	中心窩投射領域	[眼]	188
物理的バリアー	[熱 医]	82	中心性肺気腫	[病 理]	64
			中枢神経	[解・肉神]	42
C					
C 型慢性肝炎	[臨床医研]	257			
c-Myc	[分 生 物]	58	dehydroepiandrosterone	[体 力]	281
Ca リーク	[循 内]	107	dehydrotestosterone	[体 力]	281
Ca ²⁺ 放出チャネル	[細 生]	52	der (1; 7) (q10; p10)	[臨 検 医]	85
Ca ²⁺ イオノフォア	[細 生]	52	Dlx5	[解・組発]	44
Ca ²⁺ 感受性の上昇	[細 生]	52	DNA chips	[消 外]	146
Ca ²⁺ /カルモデュリンキナーゼ II	[細 生]	52	DNA 多型	[法 医]	80
Ca ²⁺ リーク	[細 生]	52	DNA トポイソメラーゼ I	[D N A]	232
Ca ²⁺ トランジェント	[細 生]	52	Dual energy CT	[放]	142
CAP	[精 神]	128	Dyna CT	[脳 外 科]	165
CD147	[生 化]	56	唾液	[ウイルス]	70
CD4 陽性 T 細胞	[ウイルス]	70	大腸 ESD	[内 視]	214
CFS	[ウイルス]	70	大腸癌	[腫 血 内]	117
CGH	[分 疫]	267	大動脈弁	[心 外]	173
CGH array	[小 児]	131	大動脈瘤	[小 血 外]	155
chemically assisted ESD	[内 視]	214		[心 外]	173
Chronic care model	[臨 疫]	269	大学職員の能力開発	[教 育 セ]	37
clinician-researcher	[臨 疫]	269	大規模臨床試験	[循 内]	107
Copy number variant	[小 児]	131		[薬 治]	265
Cre リコンビナーゼ	[解・組発]	44	ダイナミクス	[解・肉神]	42
Cry j 1	[医 国 領]	292	大脳皮質	[薬 理]	61
Cry j 2	[医 国 領]	292	大脳基底核	[薬 理]	61
CT scoring system	[放]	142	ダイオキシン	[臨床医研]	257
Cu (II) 錯体	[医 国 領]	292	代償機能	[リ ハ]	206
地中海型食事	[糖 内]	113	大腿骨近位部転移性腫瘍	[整 形]	160
地域栄養相談システム	[総 診]	124	大腰筋	[分 生 理]	48
地域医療教育	[教 育 セ]	37	脱囊	[熱 医]	82
治験	[薬 治]	265	デジタル中世学	[医 国 領]	292
治験管理室	[薬 治]	265	溺死	[法 医]	80
治験コーディネーター	[薬 治]	265	殿筋	[分 生 理]	48
チーム医療構築ワークショップ	[教 育 セ]	37	電子顕微鏡	[解・肉神]	42
鎮痛薬髄腔内注射	[麻 酔]	201	電子染色法	[共 用 研]	276
チップ	[分 疫]	267	デリバリー	[D N A]	232
D					

データバンク	[救 急]	211	Fugl-Meyer Assessment	[リ ハ]	206
データベース	[総 診]	124	functional Magnetic resonance	[眼]	188
動脈硬化	[総 診]	124	imaging		
ドネペジル	[麻 酔]	201	Fura-2	[循 内]	107
ドーパミン	[薬 理]	61	ファブリー病	[D N A]	232
E					
e-Learning	[教 育セ]	37	ファブリー病	[神 経 病 理]	248
Electroretinogram	[眼]	188	フィードバック調節	[遺 伝 病]	279
Endocytoscopy	[内 視]	214	フィジカルアセスメント	[分 生 物]	58
Endovascular OR	[脳 外 科]	165	フォトンファクトリー	[看 護 学]	298
Esp	[細 菌]	73	不安定型大腿骨転子部骨折	[分 生 理]	48
ET _A 受容体	[細 生]	52	腹部膨満感	[整 形]	160
Evidence-Based Medicine	[臨 疫]	269	腹部表面筋電図	[看 護 学]	298
extra cardiac conduit	[心 外]	173	腹外側延髄	[解・肉 神]	42
エチレングリコール	[分 生 理]	48	腹 囲	[総 予 防セ]	288
英語学習教材	[医 国 領]	292	副腎皮質過形成	[糖 内]	113
英語コミュニケーション教育	[医 国 領]	292	副腎皮質細胞	[薬 理]	61
栄養学	[看 護 学]	298	副甲状腺	[腎 内]	100
栄養状態	[総 診]	124	腹腔鏡下胃部分切除術	[消 外]	146
栄養療法	[消 外]	146	腹腔鏡手術	[消 外]	146
疫学	[糖 内]	113	腹膜透析	[腎 内]	100
疫学調査	[宇 宙]	283	不明熱	[総 診]	124
	[細 菌]	73	不妊症	[産 婦]	178
	[菌]	225	フッ素置換基	[医 国 領]	292
エマルション	[M E]	261	フタトゲチマダニ	[熱 医]	82
エンドセリン-1	[細 生]	52	G		
	[眼]	188	GABA	[解・肉 神]	42
エンドスタチン	[リ 内]	105	gcm2	[解・組 発]	44
嚙下内視鏡検査	[耳 鼻]	196	GCMS	[環 保 医]	76
嚙下造影検査	[耳 鼻]	196	GCP	[薬 治]	265
遠位インターロッキングシステム	[整 形]	160	Glenn 手術	[心 外]	173
遠隔睡眠医療	[耳 鼻]	196	GLUT4	[体 力]	281
遠隔睡眠検査	[耳 鼻]	196	GMFCS	[リ ハ]	206
塩類細胞	[解・組 発]	44	ガイドワイヤー	[放]	142
塩酸ゲムシタピン	[D N A]	232	外反扁平足	[整 形]	160
炎症性サイトカイン	[呼 内]	121	外来看護	[看 護 学]	298
炎症誘発性実験モデル	[循 内]	107	外植片培養	[解・組 発]	44
演習型授業	[看 護 学]	298	外傷性肩関節前方不安定症	[整 形]	160
エンテロウイルス 71	[リ ハ]	206	外照射併用高線量率組織内照射療法	[泌]	183
延髄	[解・肉 神]	42	顎顔面形態	[耳 鼻]	196
	[薬 理]	61	顎発育	[形 成]	170
エピジェネティックス	[解・組 発]	44	顎関節症	[菌]	225
エポキシミシン耐性株	[生 化]	56	学習評価	[教 育セ]	37
エルトロンボパグ療法	[消 外]	146	眼悪性リンパ腫	[眼]	188
エゼチマイブ	[循 内]	107	がん化	[分 生 物]	58
F					
Fabry 病	[病 理]	64	がん化学療法	[D N A]	232
	[小 児]	131	がん看護	[看 護 学]	298
FKBP12.6	[細 生]	52	眼窩底骨折	[耳 鼻]	196
FLI-1	[D N A]	232	眼窩転移性腫瘍	[眼]	188
FnBP	[細 菌]	73	眼窩容積	[形 成]	170
Fontan 手術	[心 外]	173	癌抗体	[消 外]	146
Frank-Starling の心臓の法則	[細 生]	52	眼球温存治療	[小 児]	131
Frequency Doubling Technology	[眼]	188	がんマーカー	[分 生 物]	58
			がん免疫療法	[D N A]	232
			がん診断	[分 生 物]	58

眼振検査	[耳 鼻]	196	発生	[解・組発]	44
がんワクチン	[D N A]	232	発生生物学	[腎 内]	100
画像診断	[放]	142	発癌高危険群	[D N A]	232
月経	[M E]	261	発現	[消 内]	91
ゲムシタピン	[看護学]	298	発現解析	[解・肉神]	42
ゲノム	[消 内]	91	発現障害	[臨床医研]	257
ゲノム薬理学	[分 疫]	267	発達障害	[神経生理]	251
幻視	[薬 治]	265	閉塞型睡眠時無呼吸症候群	[精 神]	128
ゲルゾリン	[神 内]	96	閉塞性黄疸	[病 理]	64
ゲスト分子	[分 生理]	48	平和主義	[消 内]	91
偽陰性群	[医 国 領]	292	ヘモビジランス	[医 国 領]	292
議会制	[歯]	225	変異	[輸 血]	229
偽陽性群	[医 国 領]	292	変異マウス	[解・肉神]	42
極細径内視鏡	[歯]	225	変形性膝関節症	[分 生 物]	58
ゴーシェ病	[内 視]	214	変性	[スポ医研]	286
グリア	[神経病理]	248	扁桃腺	[解・肉神]	42
グリオーマ	[解・肉神]	42	へパリン	[神経生理]	251
グリセリン	[神経生理]	251	ヘルペス	[産 婦]	178
グリシン	[D N A]	232	ヘルペスウイルス	[皮]	136
グルタミン酸	[分 生理]	48	非B非C型肝炎	[ウイルス]	70
グルタミン酸放出	[神 内]	96	非アルコール性の脂肪肝	[消 内]	91
	[解・肉神]	42	非アルコール性脂肪肝疾患	[病 理]	64
	[神経生理]	251	非アルコール性脂肪性肝炎	[消 内]	91
			非びらん性胃食道逆流症=NERD	[病 理]	64
			肥大	[内 視]	214
			皮膚筋炎	[分 生理]	48
			皮膚色素沈着	[リ 内]	105
			日帰り手術	[看護学]	298
			東日本大震災	[耳 鼻]	196
			比重	[救 急]	211
			光架橋	[分 生理]	48
			肥満	[M E]	261
			肥満細胞	[歯]	225
			ヒラメ筋	[薬 理]	61
			疲労	[分 生理]	48
			疲労のメカニズム	[ウイルス]	70
			疲労の測定	[ウイルス]	70
			非正規非線形過程	[ウイルス]	70
			非正規線形過程	[医 国 領]	292
			非浸潤癌	[医 国 領]	292
			非浸潤性乳管癌	[呼乳内外]	152
			ヒスタミン	[病 理]	64
			ヒストン	[薬 理]	61
			ヒストン脱アセチル化酵素	[解・組発]	44
			非定型抗精神病薬	[D N A]	232
			非特異性多発小腸潰瘍	[精 神]	128
			ヒトヘルペスウイルス6	[消 内]	91
			ヒト免疫不全ウイルス (HIV)	[ウイルス]	70
			ヒト乳頭腫ウイルス	[感 染]	220
			ヒトサイトメガロウイルス	[皮]	136
			費用対効果	[耳 鼻]	196
			法中毒	[ウイリス]	70
			法医病理	[環 保 医]	76
			保健師	[法 医]	80
				[法 医]	80
				[看護学]	298

H

HCMV	[ウイルス]	70			
Head up tilt 検査	[神 内]	96			
Healing	[臨 疫]	269			
Helicobacter pylori	[臨 検 医]	85			
HHV-6	[ウイルス]	70			
HHV-7	[ウイルス]	70			
HMG-CoA 還元酵素阻害薬	[循 内]	107			
hnRNP A1/A2	[D N A]	232			
HPLC 法	[臨 検 医]	85			
排虫	[熱 医]	82			
肺動脈弁	[心 外]	173			
肺癌	[呼 内]	121			
	[呼乳内外]	152			
	[分 疫]	267			
肺保護	[心 外]	173			
肺静脈前庭部隔離術	[循 内]	107			
敗血症	[麻 酔]	201			
肺呼吸	[薬 理]	61			
ハイリスク症例	[呼乳内外]	152			
排泄援助	[看護学]	298			
排泄への援助	[看護学]	298			
ハイテクナビゲーション手術	[耳 鼻]	196			
ハイテクナビゲーション手術室	[高 医 研]	254			
白血病幹細胞	[D N A]	232			
反復流産	[産 婦]	178			
反回神経モニタリング	[消 外]	146			
半規管結石症	[耳 鼻]	196			
半盲	[眼]	188			
ハンター病	[神経病理]	248			
ハンター症候群	[遺 伝 病]	279			
播種性血管内凝固症候群	[麻 酔]	201			

訪問看護	[看護学]	298	医療人 GP	[臨床]	269
翻訳フレームシフト	[生物学]	58	医療情報	[環境医]	76
ホルター心電図	[宇宙]	283	医療コミュニケーション	[臨床]	269
放射線治療	[放]	142	医療の質評価	[臨床]	269
放射線化学療法併用療法	[耳鼻]	196	一酸化窒素	[ME]	261
放射線療法	[DNA]	232	遺体	[解・肉神]	42
放射線耐性	[RI]	274	痛みセンター	[麻酔]	201
嚢子形成	[熱医]	82			
表皮ブドウ球菌	[細菌]	73			
表皮剥脱素	[RI]	274			
表在癌	[耳鼻]	196			
I					
I-131	[放]	142			
ICLS	[救急]	211			
IgA 腎症	[病理]	64			
	[腎内]	100			
IgE	[熱医]	82			
	[DNA]	232			
IL-13	[熱医]	82			
IL-31	[薬理]	61			
IMRT	[放]	142			
<i>in vivo</i> 小核試験	[環保医]	76			
Interventional EUS	[内視]	214			
Interventional Radiology	[放]	142			
iPS 細胞	[DNA]	232			
	[遺伝病]	279			
ischemic post conditioning	[心外]	173			
iStroke	[脳外科]	165			
遺伝子	[眼]	188			
遺伝子治療	[ウイルス]	70			
	[耳鼻]	196			
	[DNA]	232			
	[ウイルス]	70			
遺伝子発現	[形成]	170			
遺伝子解析	[精神]	128			
遺伝子研究	[分疫]	267			
遺伝子多型解析	[分生物]	58			
遺伝子トラップ	[医国領]	292			
医学英語	[総診]	124			
医学教育	[消外]	146			
胃癌縮小手術	[医国領]	292			
いじめ	[内視]	214			
胃静脈瘤	[消外]	146			
胃術後障害	[消外]	146			
胃管血流	[高医研]	254			
イメージガイド下手術	[生化]	56			
イムノリポソーム	[内視]	214			
胃内 pH monitoring	[泌]	183			
陰部神経	[医国領]	292			
インフォームド・コンセントのための 説明文書	[消外]	146			
インピーダンス pH メトリー	[臨検医]	85			
インスリン抵抗性	[DNA]	232			
インターロイキン-31	[産婦]	178			
インターロイキン 6	[共研]	276			
一般研究員					
J					
			JAS-R	[DNA]	232
			JATEC	[救急]	211
			ジェンダー	[医国領]	292
			児童精神医学	[精神]	128
			ジフテリア毒素	[熱医]	82
			自我の特権化批判	[医国領]	292
			次元	[医国領]	292
			自家蛍光内視鏡システム (Autofluorescence Imaging: AFI)	[内視]	214
			自家骨格筋芽細胞移植	[泌]	183
			慈恵医大分類	[内視]	214
			磁気	[臨床医研]	257
			実験動物	[実動]	272
			自己会合	[共用研]	276
			自己血	[輸血]	229
			自己免疫性肝炎	[消内]	91
			自己免疫性睪炎	[消内]	91
			軸索	[解・肉神]	42
			軸性疼痛	[整形]	160
			腎不全	[腎内]	100
			腎癌	[遺伝病]	279
			腎移植	[泌]	183
			人工弁	[腎内]	100
			人工眼研究	[心外]	173
			人工腱索	[眼]	188
			人工膝関節置換術	[心外]	173
			人工膝関節全置換術	[整形]	160
			人工蛋白質	[スポ医研]	286
			腎組織の経年変化	[DNA]	232
			腎臓	[病理]	64
			自励振動現象	[腎内]	100
			自律神経	[細生]	52
			自律神経障害	[解・肉神]	42
			次世代	[神内]	96
			次世代シーケンサー	[臨床医研]	257
			磁性ナノ粒子	[熱医]	82
			自走式内視鏡	[総診]	124
			情動	[内視]	214
			褥瘡	[神経生理]	251
			静脈還流	[分生理]	48
			助産師	[分生理]	48
			助産師教育	[看護学]	298
			女性	[看護学]	298
			上肢麻痺	[総予防セ]	288
			樹状細胞	[リハ]	206
				[消内]	91
				[DNA]	232

頸椎症性脊髄症	[整形]	160	抗原ペプチド	[DNA]	232
経頭蓋超音波	[神内]	96	広汎性発達障害	[精神]	128
経頭蓋的	[ME]	261	コホート研究	[臨床]	269
経頭蓋的超音波照射	[脳外科]	165	高次脳機能バルンサー	[リハ]	206
血管外科	[小血外]	155	高次脳機能障害	[小児]	131
血管内治療	[小血外]	155	個人識別	[法医]	80
	[耳鼻]	196	孤児性	[解・肉神]	42
血管内皮平滑筋細胞	[糖内]	113	甲状腺癌	[DNA]	232
血管内皮増殖因子	[リ内]	105	高感度 endotoxin 測定	[内視]	214
	[眼]	188	高感度迅速診断	[臨床医研]	257
血管性認知症	[精神]	128	交感神経	[総診]	124
血管新生	[リ内]	105	交感神経 $\alpha 1$ 受容体	[循内]	107
血管腫	[皮]	136	固形癌	[腫血内]	117
ケミカルハザード物質	[臨床医研]	257	抗癌薬作用	[薬理]	61
健康食品	[分生物]	58	高血圧	[環保医]	76
憲法	[医国領]	292		[腎内]	100
血栓溶解	[ME]	261		[総診]	124
ケトン食療法	[薬理]	61		[薬治]	265
血圧	[薬理]	61	高血圧症	[循内]	107
	[腎内]	100	高血糖	[総予防セ]	288
血圧異常	[総予防セ]	288	高気圧障害	[環保医]	76
血液透析	[腎内]	100	抗菌薬多剤併用 ATM	[消内]	91
血糖変動	[環保医]	76	骨格筋	[分生理]	48
気道上皮細胞	[呼内]	121	黒質	[神内]	96
基本動作	[リハ]	206	呼吸器感染症	[呼内]	121
機械弁	[心外]	173	呼吸器ウイルス感染症	[小児]	131
気管支喘息	[呼内]	121	呼吸リズム形成機構	[薬理]	61
気管支鏡	[呼内]	121	呼吸性ニューロン	[薬理]	61
筋原線維	[分生理]	48	呼吸促進反射	[薬理]	61
筋萎縮	[体力]	281	コミュニケーション	[医国領]	292
筋萎縮性側索硬化症	[神内]	96	更年期障害	[環保医]	76
筋ジストロフィー	[看護学]	298	コピー数異常	[産婦]	178
筋ジストロフィー病棟	[看護学]	298	コピー数多型	[分疫]	267
筋固有知覚	[解・組発]	44	高ポリアミン食	[分生物]	58
機能温存治療	[耳鼻]	196	コラーゲン	[分生理]	48
機能温存手術	[消外]	146	コラーゲン誘導性関節炎	[リ内]	105
機能性 RNA	[分生物]	58	高齢者	[総診]	124
機能性胃腸症	[内視]	214		[リハ]	206
(Functional dyspepsia: FD)			高齢化社会	[呼乳内外]	152
機能的 MRI	[精神]	128	抗リン脂質抗体	[産婦]	178
筋小胞体	[細生]	52	好酸球形副鼻腔炎	[耳鼻]	196
	[循内]	107	光線過敏症	[皮]	136
筋組織	[解・組発]	44	光線力学的療法	[眼]	188
起立性低血圧	[神内]	96	高線量放射線治療	[放]	142
寄生虫感染	[熱医]	82	格子間隔	[細生]	52
寄与因子	[歯]	225	抗腫瘍免疫	[消内]	91
降圧薬	[薬治]	265	酵素補充療法	[DNA]	232
行動科学	[臨床]	269		[遺伝病]	279
高エネルギー加速器研究機構	[分生理]	48	高速液体クロマトグラフィー	[共用研]	276
好塩基球	[熱医]	82	孤束核	[解・肉神]	42
コフィリン	[熱医]	82		[神経生理]	251
興奮性シナプス	[解・肉神]	42	固相ペプチド合成法	[共用研]	276
興奮性シナプス電流	[薬理]	61	抗体	[DNA]	232
興奮収縮連関	[細生]	52	喉頭温存手術	[耳鼻]	196
抗癌戦略	[DNA]	232	喉頭枠組み手術	[耳鼻]	196
膠原病	[皮]	136	後頭葉	[眼]	188

オートファジー	[呼 内]	121	プロテオーム解析	[泌]	183
	[小 児]	131	プロトコル分析法	[医 国 領]	292
	[D N A]	232	プロトン	[分 生 理]	48
	[神経病理]	248	プルキンエ細胞	[薬 理]	61
			プトレッシン	[分 生 物]	58
P					
p38	[D N A]	232		Q	
p53	[小 児]	131	QD	[D N A]	232
	[D N A]	232	quality of life	[臨 疫]	269
Parkinson 病	[神 内]	96		R	
Patient Enablement Instrument	[臨 疫]	269	Rho-kinase	[糖 内]	113
Patient-Prosthesis Mismatch	[心 外]	173	RIAS	[臨 疫]	269
Patient-specific cutting guide	[整 形]	160	Ribavirin	[消 内]	91
Patient-specific templating technique	[整 形]	160	RNA アプタマー	[分 生 物]	58
pCa-張力関係	[細 生]	52	RNA 干渉	[分 生 物]	58
PEG (Percutaneous Endoscopic Gastrostomy)	[内 視]	214	Ross 手術	[D N A]	232
PGC-1	[体 力]	281	Roter Interaction Analysis System (RIAS)	[心 外]	173
phosphodiesteraseIII 阻害剤	[心 外]	173	rt-PA	[医 国 領]	292
Polymerase chain reaction	[眼]	188	ラドン	[M E]	261
PirB	[神 内]	96	ライソゾーム病	[R I]	274
PSA 再発	[放]	142		[小 児]	131
pT1	[病 理]	64	ラジアルフローバイオリアクター	[D N A]	232
PTEN	[D N A]	232	ラマン分光	[神 経 病 理]	248
pulmonary autograft	[心 外]	173	卵巣癌	[遺 伝 病]	279
パッチクランプ	[解・肉神]	42		[生 化]	56
	[神経生理]	251		[分 生 理]	48
	[薬 理]	61		[産 婦]	178
パッチクランプ法	[循 内]	107	卵巣明細胞癌	[分 疫]	267
パッチテスト	[皮]	136	ラリンゴマイクログサージャリー	[生 化]	56
パーキンソン病	[分 疫]	267	裸子植物	[耳 鼻]	196
パニック障害	[精 神]	128	ラテント前立腺癌	[医 国 領]	292
ペクチン分解酵素	[医 国 領]	292	レクチン	[泌]	183
ペプチド接着剤	[共 用 研]	276	レンチウイルスベクター	[熱 医]	82
ペプチドワクチン	[D N A]	232	レニン	[D N A]	232
ブラコード	[解・組発]	44	レニン・アンジオテンシン	[腎 内]	100
ポイントオブケアアセスティング	[総 診]	124	レニン・アンジオテンシン系	[細 生]	52
ボンペ病	[遺 伝 病]	279	レーザー	[循 内]	107
	[神経病理]	248	リアルタイムイメージング	[皮]	136
	[環 保 医]	76		[細 生]	52
ボラブレジンク	[消 内]	91	リバビリン	[高 医 研]	254
ボラブレジンク注腸	[分 生 物]	58	リンパ節転移	[臨床医研]	257
ポリアミン	[分 生 物]	58	臨地実習	[消 内]	91
ポリアミンセンサー	[分 生 理]	48	臨界期	[看 護 学]	298
ポリエチレングリコール	[解・組発]	44	リン酸化	[解・肉神]	42
ポリプテルス	[脳 外 科]	165	臨床疫学	[分 生 物]	58
ポタシウムチャネル	[教 育 セ]	37	臨床評価	[臨 疫]	269
ポートフォリオ	[臨 疫]	269	臨床研究	[歯]	225
プライマリ・ケア	[薬 理]	61	臨床研究コーディネーター	[臨 疫]	269
プリン受容体	[呼 内]	121	臨床試験	[薬 治]	265
プロカルシトニン	[D N A]	232		[D N A]	232
プロオピオメランコルチン	[神 経 病 理]	248	臨床試験支援センター	[薬 治]	265
プロサポシン欠損症	[分 生 物]	58	臨床心理学	[分 疫]	267
プロテアソーム	[細 生]	52		[薬 治]	265
プロテインキナーゼ A	[消 外]	146		[分 疫]	267
プロテオミクス	[D N A]	232		[薬 治]	265
				[精 神]	128

臨床的意志決定	[看護学]	298	酸化インジウム錫	[環 保 医]	76
臨床薬理学	[薬 治]	265	酸化ストレス	[環 保 医]	76
利尿薬	[循 内]	107		[呼 内]	121
リポ蛋白	[臨 検 医]	85		[臨床医研]	257
	[臨床医研]	257	三叉神経核	[薬 理]	61
リポ蛋白分画法	[総 診]	124	サラセミア	[熱 医]	82
リサーチネットワーク	[臨 疫]	269	サルコメア	[細 生]	52
リスフラン関節脱臼骨折	[スポ医研]	286	左心不全ラット	[小 児]	131
リスクファクター	[環 保 医]	76	生物統計学	[臨 疫]	269
リスクマネジメント	[看護学]	298	生後発達	[解・肉神]	42
リウマチ	[放]	142	成人看護学	[看護学]	298
老人性色素斑	[皮]	136	生化学研究	[共 用 研]	276
老化	[分 生 物]	58	生活習慣	[看護学]	298
	[呼 内]	121	性器ヘルペス	[皮]	136
緑内障	[眼]	188	性教育	[看護学]	298
緑膿菌	[感 染]	220	生理学的不眠症	[精 神]	128
緑色蛍光タンパク質	[薬 理]	61	精神分析的精神療法	[精 神]	128
良性過形成	[病 理]	64	精神療法	[精 神]	128
両生類	[薬 理]	61	精神疾患	[ウイルス]	70
			精神腫瘍学	[精 神]	128
			生体弁	[心 外]	173
			生体肝移植	[消 外]	146
			声帯内注手術	[耳 鼻]	196
			生体内凍結法	[神経病理]	248
			声帯ポリープ	[耳 鼻]	196
			世界への基本的信頼感覚	[医 国 領]	292
			赤外線サーモグラフィー	[形 成]	170
			赤痢アメーバ	[熱 医]	82
			脊髄空洞症	[脳 外 科]	165
			脊髄性筋萎縮症	[D N A]	232
			脊髄神経節	[解・組発]	44
			赤血球	[熱 医]	82
			セクシュアリティ	[看護学]	298
			潜伏感染	[ウイルス]	70
			センチネルリンパ節	[呼乳内外]	152
			センチネルリンパ節検索	[消 外]	146
			剪断強度	[共 用 研]	276
			線維化過程	[病 理]	64
			旋毛虫	[熱 医]	82
			染色体異常	[環 保 医]	76
			選択的スプライシング	[分 生 物]	58
			先天性後部尿道弁	[小 児]	131
			先天性運動失調マウス	[解・組発]	44
			社会不安障害	[精 神]	128
			社会的自立過程	[看護学]	298
			脂肪性肝炎	[病 理]	64
			視物質	[眼]	188
			市中肺炎	[呼 内]	121
			紫外線	[分 生 物]	58
			刺激伝導	[宇 宙]	283
			視放線	[眼]	188
			飼育実験	[分 生 物]	58
			視覚応答	[薬 理]	61
			視覚性事象関連電位	[神 内]	96
			視覚刺激	[宇 宙]	283
			視覚短期記憶	[眼]	188

S

SELEX	[分 生 物]	58			
SERMs	[整 形]	160			
shortening	[細 生]	52			
SMN1	[D N A]	232			
SNP	[臨床医研]	257			
SPring-8	[M E]	261			
SPS	[高 医 研]	254			
Sr-89	[放]	142			
SSI	[消 外]	146			
Steap3-2	[解・組発]	44			
SUMO-1	[消 外]	146			
サブユニット	[解・肉神]	42			
細胞治療	[ウイルス]	70			
細胞可視化技術	[分 生 物]	58			
細胞内 Ca ²⁺ 動態	[細 生]	52			
細胞死	[腎 内]	100			
細胞傷害性 T 細胞	[D N A]	232			
細胞周期調節遺伝子	[糖 内]	113			
再閉塞	[M E]	261			
再灌流傷害	[心 外]	173			
再活性化	[ウイルス]	70			
細菌性肺炎	[呼 内]	121			
最高読書速度	[眼]	188			
サイクリン D1	[産 婦]	178			
再生医学	[薬 理]	61			
再生医療	[腎 内]	100			
	[D N A]	232			
最適ポートフォリオ	[医 国 領]	292			
サイトカイン	[熱 医]	82			
	[消 内]	91			
	[産 婦]	178			
	[スポ医研]	286			
サッカーキック動作	[消 外]	146			
サーモグラフィー	[精 神]	128			
産業精神医学	[臨 検 医]	85			
酸化 LDL					

色覚異常	[眼]	188	膝関節	[分生理]	48
糸球体	[腎内]	100	質量分析	[熱医]	82
糸球体上皮細胞	[腎内]	100	質量分析器	[共用研]	276
糸球体内皮細胞	[腎内]	100	質的研究	[臨疫]	269
糸球体ろ過量	[総予防セ]	288	視野	[眼]	188
シミュレーション教育	[教育セ]	37	小胞体ストレス	[D N A]	232
シナプス伝達	[薬理]	61	症状	[総診]	124
	[神経生理]	251	症状マネージメント	[看護学]	298
シナプス除去	[解・肉神]	42	消化管機能内視鏡	[内視]	214
シナプス可塑性	[神経生理]	251	消化管狭窄病変	[消内]	91
シナプス後電流	[解・肉神]	42	消化管粘膜全層切除術	[内視]	214
シナプス後膜	[解・肉神]	42	消化器癌	[分疫]	267
シナプス強化	[解・肉神]	42	消化器疾患患者	[看護学]	298
心房細動	[臨検医]	85	小核	[環保医]	76
	[循内]	107	初期免疫応答	[消内]	91
	[心外]	173	初期診断名	[総診]	124
深部静脈血栓症	[麻酔]	201	症候	[総診]	124
深部血栓症	[泌]	183	食道癌	[放]	142
心電図	[宇宙]	283		[消外]	146
心不全	[循内]	107		[内視]	214
	[総診]	124	食道表在癌	[病理]	64
	[遺伝病]	279		[消内]	91
シングルバルーン小腸内視鏡	[消内]	91	食道内圧検査	[消外]	146
進化	[解・組発]	44	食後高脂血症	[総診]	124
神経伝導検査	[神内]	96	職業性ストレス	[宇宙]	283
神経変性疾患	[精神]	128	小児肥満	[糖内]	113
神経上皮型幹細胞	[薬理]	61	小児科	[小血外]	155
神経回路	[解・肉神]	42	小児リウマチ性疾患	[小児]	131
神経内視鏡	[脳外科]	165	小児特発性ネフローゼ症候群	[小児]	131
神経線維腫症	[皮]	136	小児運動機能	[リハ]	206
神経症	[精神]	128	小脳	[薬理]	61
神経障害性疼痛	[神経生理]	251	踵立方関節固定術	[整形]	160
神経堤細胞	[解・組発]	44	小切開白内障手術	[眼]	188
心筋保護	[心外]	173	小切開硝子体手術	[眼]	188
心筋保護液	[心外]	173	小線源永久挿入療法	[泌]	183
心筋虚血	[循内]	107	組織学的検索	[神経病理]	248
心筋線維化	[細生]	52	初診患者	[総診]	124
心筋症	[分生理]	48	脂質異常	[総予防セ]	288
進行性核上性麻痺	[神内]	96	習癖行動	[歯]	225
心音セミナー	[教育セ]	37	周辺視野	[宇宙]	283
唇裂口蓋裂	[形成]	170	手術ロボット	[呼乳内外]	152
心理教育	[精神]	128	手術シミュレーション	[消外]	146
森林浴	[総診]	124	手術シミュレータ	[高医研]	254
心理的介入	[精神]	128	宿主免疫応答	[熱医]	82
心理テスト	[精神]	128	集積化	[解・肉神]	42
震災時のこころの支援	[精神]	128	珠心組織	[医国領]	292
新生児動脈性脳梗塞	[小児]	131	周手術期看護学	[看護学]	298
滲出性中耳炎	[耳鼻]	196	収縮	[分生理]	48
新薬	[分疫]	267	出土標本	[解・肉神]	42
シリコーンオイル	[R I]	274	腫瘍抗原	[D N A]	232
姿勢	[宇宙]	283	腫瘍マーカー	[泌]	183
視性自覚的垂直位	[宇宙]	283		[D N A]	232
視神経脊髄炎	[眼]	188	僧帽弁	[心外]	173
脂質酸化ストレス	[病理]	64	僧帽弁形成術	[心外]	173
視床下部	[解・肉神]	42	創外固定器	[形成]	170
思春期	[看護学]	298	総合病院精神医学	[精神]	128

総合外来	[総 診]	124	多発性骨髄腫	[腫 血 内]	117
相関解析	[解・肉神]	42	多発性嚢胞腎	[腎 内]	100
早期胃癌	[内 視]	214	タイチン	[細 生]	52
早期診断	[臨床医研]	257	対外受精	[産 婦]	178
速筋化	[体 力]	281	胎児発育不全	[産 婦]	178
ソナゾイド	[呼乳内外]	152	帯状疱疹	[皮 膚]	136
損傷	[解・肉神]	42	体幹機能評価	[スポ医研]	286
走査型電子顕微鏡	[共 用 研]	276	体温	[薬 理]	61
組織学的重症度分類 (活動性と慢性)	[病 理]	64	体組成	[宇 宙]	283
組織プラスミノゲンアクチベーター	[神 内]	96	タイトジャンクション	[共 用 研]	276
すべり	[分 生 理]	48	多階層生体シミュレーション	[共 用 研]	276
スギ	[医 国 領]	292	他覚の視野検査	[眼]	188
スギ花粉症	[D N A]	232	多系統萎縮症	[神 内]	96
睪癌	[消 外]	146	多血性肝細胞癌	[消 内]	91
睡眠時間	[総予防セ]	288	蛋白キナーゼ A 依存性リン酸化	[循 内]	107
睡眠時無呼吸症候群	[消 内]	91	蛋白キナーゼ C	[細 生]	52
	[呼 内]	121	タンパク質分解	[分 生 物]	58
	[耳 鼻]	196	タンパク質ポリマー	[共 用 研]	276
	[歯]	225	胆道癌	[消 外]	146
錐体部真珠腫	[耳 鼻]	196	胆道がん	[D N A]	232
錐体細胞	[薬 理]	61	単一サルコメア	[細 生]	52
推定誤差	[医 国 領]	292	単孔式腹腔鏡手術	[消 外]	146
推定量	[医 国 領]	292	多視	[眼]	188
睪臓がん	[D N A]	232	多焦点眼内レンズ	[眼]	188
スキンドファイバー	[分 生 理]	48	低分子 G 蛋白 Rho	[糖 内]	113
	[細 生]	52	低酸素	[神経生理]	251
スキンケア外来	[皮 膚]	136	低侵襲手術	[消 外]	146
スキルスラボ	[耳 鼻]	196		[呼乳内外]	152
スクリーニング	[歯]	225	低周波数超音波	[小 血 外]	155
スパイク	[解・肉神]	42	低タンパク食適応	[脳 外 科]	165
スペルミジン	[分 生 物]	58	適正抗菌化学療法	[細 菌]	73
スペルミン	[分 生 物]	58	摘出脳幹	[感 染]	220
スプライシング	[D N A]	232	転移過程	[薬 理]	61
スライ病	[神経病理]	248	転移性肝癌	[病 理]	64
スライス	[薬 理]	61	転移性髄膜腫	[消 外]	146
スローロリス	[D N A]	232	てんかん	[病 理]	64
スタチン	[薬 治]	265		[臨 検 医]	85
ステントグラフト	[小 血 外]	155	転写調節	[精 神]	128
ストーマ長期管理	[看 護 学]	298	転写開始点	[分 生 物]	58
ストーマ患者	[看 護 学]	298	転写開始点シークエンス	[分 生 物]	58
ストレス	[ウイルス]	70	鉄沈着	[熱 医]	82
	[宇 宙]	283	頭部外傷	[解・組発]	44
			透過型電子顕微鏡	[救 急]	211
			頭頸部癌	[共 用 研]	276
T 細胞	[眼]	188	統計医学	[分 疫]	267
TGF-β	[臨 検 医]	85	凍結治療	[宇 宙]	283
	[腎 内]	100	特別支援教育	[泌 尿]	183
TGF-β活性化反応	[消 内]	91	糖尿病	[看 護 学]	298
Th2	[D N A]	232	糖尿病性腎症	[総 診]	124
TNF	[熱 医]	82	糖尿病性ポリニューロパチー	[分 疫]	267
TNF-α	[D N A]	232	トランスフェリン受容体 c	[腎 内]	100
TPM1	[小 児]	131	トランスジェニックマウス	[神 内]	96
Tri-modal endoscopy	[内 視]	214	トランスクリプトーム解析	[解・組発]	44
TRPV1 チャネル	[神経生理]	251	トランスポーター	[消 内]	91
タッチング	[看 護 学]	298		[熱 医]	82
ターゲティング	[M E]	261		[臨床医研]	257

東京慈恵会医科大学 教育・研究年報

第30号 (平成22年4月～平成23年3月)

(2010年4月～2011年3月)

〔非売品〕

平成24年3月1日 発行

発行人 栗原 敏

編集責任者 兼 平 千 裕

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)

