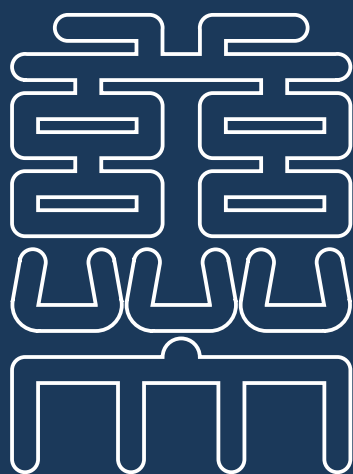


東京慈恵会医科大学

教育・研究年報



2023

東京慈恵会医科大学

教育・研究年報

第 43 号

2023 年 4 月～2024 年 3 月
(令和 5 年 4 月～令和 6 年 3 月)

2 0 2 3

まえがき

学長 松 藤 千 弥

『東京慈恵会医科大学教育・研究年報 2023 年度版（令和 5 年度版）』を刊行いたします。

2023 年 5 月 8 日で新型コロナウイルス感染症は第 5 類扱いとなり、2023 年度は対面での集会や、国内外での往来も復活した 1 年となりました。2020 年に中止となった慈恵-Mayo Clinic ジョイントシンポジウムは 2023 年 7 月に Mayo Clinic から 3 名の講演者を迎えて 3 年ぶりに開催、2024 年 4 月からはメイヨー医科大学での本学学生の実習も再開されました。そのほかにも、2024 年 1 月の上智大学や 2024 年 2 月の東京理科大学など協定校とのジョイントシンポジウムも再開し、活発な意見交換が行われました。

2023 年度は大学基準協会による 7 年ごとの認証評価を受審しました。多くの教職員が入念な資料作成にあたり、実地調査では学生も含む面談が行われた結果、「適合」の認定を受けました。特に「社会連携・社会貢献」では卓越した水準との評価を得ました。また、2022 年度に受審した日本医学教育評価機構（JACME）による医学教育分野別評価について、本学医学科は 2023 年 9 月に「適合」の評価を受けました。

2022 年度に開設 30 周年を迎えた看護学科は、鹿児島大学、宮崎大学と 3 大学連携協定に基づく交換実習を開始しました。また、2018 年度に設立された地域連携看護学研究センター（JANP センター）は、地域における活動を進め、さらに慈恵第三健康推進センター等と連携して、調布市と狛江市での調査研究を行いました。

本学は、文部科学省による大学教育改革支援事業等（GP）を数多く獲得して教育改革に取り組んできました。2023 年度は医学部等教育・働き方改革支援事業の「医師の働き方改革対応」に選定されました。

学校法人慈恵大学内部質保証推進委員会と自己点検・評価委員会が中心となり、大学の各学科・各専攻の事業計画に基づき各部局において PDCA サイクルを回転させていくことにより、本学における内部質保証の活動を推進しています。2023 年 11 月には「理念行動化戦略」の一環として、「慈恵の未来を語ろう！車座トーク」が初めて開催されました。これには、大学執行部 6 名と入職後 8 年以内の若手教職員、医学科・看護学科・看護専門学校の各学生が参加し、組織も立場も超えて和やかに意見交換が行われました。

研究推進会議では、医療情報の二次利用環境整備を目的としたプロジェクトチー

ムでの検討，学内共有可能研究機器を調査し，その利用方法をイントラネットに掲載するなど，研究環境整備の課題解決に向けた検討及び運用整備を行いました。また，研究資金獲得を目的とするクラウドファンディングに関する規程を整備しました。研究環境整備の成果として，大型研究費を中心とした外部資金の獲得や，全学から出版される英文論文数，知的財産の届出・出願件数などが引き続き伸びています。

本年報が，本学らしい教育・研究の一層の発展，学内連携の促進に活用されることを期待します。

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

凡 例

- 教育・研究概要については3,200字以内、点検・評価・改善については1,600文字以内とした。
 - 研究業績については、2020年度版より
 - I. 原著論文
 - II. 総説
 - III. 症例報告
 - IV. 著書
 - V. 研究費
 - VI. 特許
 - VII. 賞
 - VIII. その他（10件以内）
- とした。本学の所属者には、氏名に下線を引いた。
- 年号は西暦を用いた。
 - 教室スタッフの氏名と専攻研究領域の欄は、専任講師以上とした。

目 次

まえがき	学長	松 藤 千 弥	
学事報告			
医学科	医学科長	竹 森 重	1
看護学科	学科長	北 素 子	3
カリキュラムの変遷と現状			
医学科西新橋校	教学委員長	竹 森 重	5
国領校	副教学委員長	横 井 勝 弥	8
2023年度カリキュラムの概要			
看護学科	教学委員長	田 中 幸 子	22
大学院医学研究科医学系専攻博士課程	研究科長	松 藤 千 弥	24
看護学専攻	専攻長	佐 藤 紀 子	30
医学科			
西新橋校			
基礎講座			
解剖学講座	教授	岡 部 正 隆	32
分子生理学講座	教授	竹 森 重	37
細胞生理学講座	教授	南 沢 享	40
生化学講座	教授	吉 田 清 嗣	44
分子生物学講座	教授	松 藤 千 弥	48
薬理学講座	教授	青 木 友 浩	51
病理学講座	教授	下 田 将 之	55
ウイルス学講座	教授	近 藤 一 博	64
細菌学講座	教授	金 城 雄 樹	67
熱帯医学講座	教授	嘉 糠 洋 陸	70
環境保健医学講座	教授	須 賀 万 智	73
法医学講座	教授	岩 楯 公 晴	76
臨床講座（特設診療科を含む）			
内科学講座（消化器・肝臓内科）	教授	猿 田 雅 之	79
内科学講座（脳神経内科）	教授	井 口 保 之	85
内科学講座（腎臓・高血圧内科）	教授	横 尾 隆	92
内科学講座（リウマチ・膠原病内科）	教授	黒 坂 大 太 郎	100
内科学講座（循環器内科）	教授	吉 村 道 博	103
内科学講座（糖尿病・代謝・内分泌内科）	教授	西 村 理 明	110
内科学講座（腫瘍・血液内科）	教授	矢 野 真 吾	114
内科学講座（呼吸器内科）	教授	荒 屋 潤	121
内科学講座（総合診療内科）	教授	平 本 淳	127
精神医学講座	教授	繁 田 雅 弘	130
小児科学講座	教授	大 石 公 彦	139
皮膚科学講座	教授	朝 比 奈 昭 彦	149
放射線医学講座	教授	尾 尻 博 也	156
外科学講座（消化管外科）	教授	衛 藤 謙	160

外科学講座（肝胆膵外科）	教授	池 上 徹	167
外科学講座（呼吸器外科，乳腺・内分泌外科）	教授	大 塚 崇	173
外科学講座（小児外科，血管外科）	教授	大 木 隆 生	178
整形外科学講座	教授	斎 藤 充	182
脳神経外科学講座	教授	村 山 雄 一	188
形成外科学講座	教授	宮 脇 剛 司	194
心臓外科学講座	教授	國 原 孝	198
泌尿器科学講座	教授	木 村 高 広	202
産婦人科学講座	教授	岡 本 愛 光	208
眼科学講座	教授	中 野 匡	213
耳鼻咽喉科学講座	教授	小 島 博 己	221
麻酔科学講座	教授	上 園 晶 一	230
リハビリテーション医学講座	教授	安 保 雅 博	236
救急医学講座	教授	武 田 聡	243
臨床検査医学講座	教授	越 智 小 枝	247
内視鏡医学講座	教授	炭 山 和 毅	255
臨床薬理学講座	教授	志 賀 剛	260
歯科	教授	林 勝 彦	264
感染制御科	教授	吉 田 正 樹	267
輸血部・細胞治療部	准教授	佐 藤 智 彦	271
遺伝診療部	教授	川 目 裕	274
研究室			
体力医学研究室	教授	竹 森 重	278
宇宙航空医学研究室	教授	南 沢 享	280
スポーツ医学研究室	教授	斎 藤 充	283
産学連携講座			
疼痛制御研究講座	教授	上 園 保 仁	285
腎臓再生医学講座	教授	小 林 英 司	290
悪性腫瘍リキッドバイオブシー応用探索講座	教授	穎 川 晋	293
国領校			
自然科学教室			
生物学研究室	教授	橘 木 修 志	294
物理学研究室	教授	植 田 毅	296
化学研究室	教授	小 宮 成 義	299
人間科学教室			
社会科学研究室	教授	小 澤 隆 一	302
人文科学研究室	教授	三 崎 和 志	302
日本語教育研究室	教授	野 呂 幾久子	303
数学研究室	教授	横 井 勝 弥	304
外国語教室			
英語研究室	教授	アラン・M・ハウク	306
初修外国語研究室	教授	鈴 木 克 巳	308
看護学科			
基礎看護学	教授	田 中 幸 子	309
成人看護学	教授	佐 藤 正 美	310
老年看護学	教授	梶 井 文 子	314

精神看護学	教授	小谷野 康 子	317
小児看護学	教授	高 橋 衣	319
母性看護学	教授	松 永 佳 子	322
地域看護学	教授	嶋 澤 順 子	325
在宅看護学	教授	北 素 子	326
健康科学疾病治療学	教授	内 田 満	328
学術情報センター	センター長	南 沢 享	330
生涯学習センター	センター長	安 保 雅 博	334
教育センター	センター長	中 村 真理子	335
臨床研究支援センター	センター長	志 賀 剛	339
総合医科学研究センター	センター長	岡野ジェイムス洋尚	342
遺伝子治療研究部	教授	小 林 博 司	342
悪性腫瘍治療研究部	教授	村 橋 陸 了	345
分子遺伝学研究部	教授	玉 利 真由美	347
医用エンジニアリング研究部	教授	横 山 昌 幸	350
人工知能医学研究部	教授	中 田 典 生	354
神経科学研究部	教授	加 藤 総 夫	356
分子疫学研究部	教授	浦 島 充 佳	359
臨床疫学研究部	教授	松 島 雅 人	360
再生医学研究部	教授	岡野ジェイムス洋尚	364
先端医療情報技術研究部	准教授	高 尾 洋 之	368
次世代創薬研究部	准教授	藤 田 雄	369
プロジェクト研究部			
アミロイド制御研究室・腎臓応用再生医学研究室・免疫細胞治療研究室	教授	岡野ジェイムス洋尚	372
基盤研究施設	教授	鎌ヶ江 裕 美	377
実験動物研究施設	教授	嘉 糠 洋 陸	379
アイソトープ実験研究施設	准教授	箕 輪 はるか	382
細胞加工施設 (JIKEI-CPF)	教授	村 橋 陸 了	385
高次元医用画像工学研究所	准教授	服 部 麻 木	386
臨床医学研究所	教授	岡野ジェイムス洋尚	388
先端医学推進拠点群			
痛み脳科学センター	教授	加 藤 総 夫	393
衛生動物学研究センター	教授	嘉 糠 洋 陸	395
疲労医科学研究センター	教授	近 藤 一 博	396
安定同位体医学応用研究センター	教授	永 森 收 志	398
バイオフィーム研究センター	教授	金 城 雄 樹	402
エクソソーム医学研究センター	准教授	藤 田 雄	405
地域連携看護学実践研究センター	センター長	高 橋 衣	408
東京慈恵会医科大学雑誌	編集委員長	安 保 雅 博	411
Jikeikai Medical Journal	編集委員長	吉 村 道 博	412
倫理委員会	委員長	堀 誠 治	413
		岩 楯 公 晴	413
臨床研究審査委員会	委員長	堀 誠 治	414

再生医療等委員会	委員長	岡野ジェイムス洋尚	415
あとがき	編集委員長	尾 尻 博 也	416

学 事 報 告

医学科

医学科長 竹 森 重

1. 本学の沿革

1881年5月1日、高木兼寛先生が京橋区鎗屋町11番地に成医会講習所を開設し、学理に偏らずに医療の実践をも重視した医学を教授した。これが本学のはじまりである。

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

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

1956年4月、大学院医学研究科博士課程を開設し、1960年4月には医学進学課程を調布市国領に設置した。

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

2009年度から本学独自の地域枠を設けて入学定員を100名から105名に増員し、加えて東京都の医師確保に係る奨学金を受けた東京都地域枠5名を2011年度から2021年度まで受け入れた。

2015年度から診療参加型臨床実習を含めた臨床実習の拡充を行った。

2020年の新型コロナウイルス感染拡大を契機に遠隔授業を本格導入し、これを契機とした教育の変革を現在も進めている。

2. 歴代校長ならびに学長

初代校長	高木 兼寛
第二代校長	実吉 安純
初代学長	金杉英五郎
第二代学長	高木 喜寛
第三代学長	永山 武美
第四代学長	寺田 正中
第五代学長	矢崎 義夫
第六代学長	樋口 一成
第七代学長	名取 禮二
第八代学長	阿部 正和

第九代学長 岡村 哲夫

第十代学長 栗原 敏

第十一代学長 松藤 千弥

3. 卒業生

全ての課程を修了し、本日「卒業証書・学位記」を授与された者は、103名、うち男子55名、女子48名である。1881年、本学創立以来の卒業生総数は14,237名となる。

4. 教職員ならびに学生数

2024年2月1日現在、医学科の教員数は1,418名、その内訳は次の通りである。

名誉教授 31名

教授 192名

客員教授 191名

准教授 97名

講師 183名

助教 724名

一般職員数は4,131名

2024年2月1日現在の学生数は、医学研究科医学系専攻博士課程の大学院生165名、医学科学生650名である。

5. 教授・准教授任命

2023年度における講座担当教授の任命は、次の通りである。

青木 友浩 薬理学講座

2023年4月1日付

荒屋 潤 内科学講座（呼吸器内科）

2023年4月1日付

他、教授16名、名誉教授3名、客員教授18名、臨床専任教授2名、准教授12名、特任准教授6名が任命された。

6. 賞状授与

慈大賞は6年間の成績最優秀者に授与される賞で、前年度までに80名に授与され、本年度は「香取春菜」

に授与された。

同窓会賞は成績優秀者に授与される賞で、本年度は「原田瑠衣」に授与された。

保護者会賞は成績優秀者に授与される賞で、本年度は「馬場有夢」に授与された。

7. 大学院医学研究科医学系専攻博士課程修了者

2023年3月～2024年2月までの大学院修了者は32名である。大学院設置以来現在までの修了者は1,268名となる。

8. 学位受領者

2023年3月～2024年2月までの学位受領者は大学院修了者を含め79名である。現在までに医学博士、または博士(医学)の学位を授与された総数は4,731名となる。

9. 解剖体数

2023年10月28日、第119回解剖諸霊位供養法会が増上寺において執り行われた。前回の供養法会から1年間の解剖体数は、病理解剖27体、司法解

剖と行政解剖を合わせた法医解剖1,065体、学生教育の教材としての系統解剖37体、計1,129体である。現在までの本学取扱い解剖体数は45,612体となる。

10. 附属病院

1922年2月1日、東京病院が本学の附属病院となった。その後、1946年7月に青戸病院が葛飾区青戸に附属病院として開院し、翌1947年4月には東京慈恵会医院が本学附属病院として東京慈恵会から無償貸与され、東京病院とあわせて附属病院本院のもととなった。1950年11月都下狛江に開設された第三病院が1952年1月に本学附属病院とされ、1987年4月には千葉県柏市に柏病院が附属病院として開設された。2012年1月に青戸病院が葛飾医療センターとしてリニューアルオープンし、2020年1月に新外来棟・母子医療センター(N棟)が本院の地にリニューアルオープンした。

附属病院の病床数は、本院：1,075床、葛飾医療センター：371床、第三病院：581床、柏病院：664床、合計2,691床である。

大学附属病院の初代院長は高木喜寛教授で、現在の附属病院長は小島博己教授である。

看護学科

学科長 北 素子

1. 本学科の沿革

1885年より続く慈恵における看護教育の流れの中、1991年12月20日に医学部看護学科として設置が認可された。1992年4月に1期生が入学して以来、29回目の卒業生を送り出すに至った。学生定員数は、開設時30名であったが、2007年度に40名に増員、さらに2013年度から60名に増員した。

看護学科では、人間の尊厳に基づいた心豊かな人間性を形成し、専門的・社会的要請に応じられる看護の基礎的能力を養い、看護学の発展に貢献できる創造性豊かな資質の高い看護実践者を育てることを教育理念としている。この理念に基づき、人々の生活過程を整えるための看護について考え、実践できる保健師・看護師の育成を行っている。2003年度、2009年度にカリキュラム改正を行い、看護専門領域として2004年度に在宅看護学、2007年度に健康科学領域を新設した。2012年度には、保健師助産師看護師養成所指定規則の一部改正を受けて、保健師の教育課程を選択履修制に変更した。また、看護学科の特徴でもある縦断的カリキュラムの看護総合演習では、主体的学習力を促進するために、e-ポートフォリオを用いた教育を2013年度から導入した。2017年度のカリキュラム改正では、今日の日本の社会的要請に応えうる課題解決能力と地域医療連携能力の強化を目指す内容を追加した。2018年度には、看護学科および大学院看護学専攻と地域住民、地方自治体、地域の保健・医療・福祉機関が連携し、地域住民の健康と生きる力を看護の力で支える活動を組織的に展開することを目的として、地域連携看護学実践研究センター（JANPセンター）を創設した。ここでの活動は地域への社会貢献はもちろんのこと、看護学生および大学院生への学修経験の提供を可能とし、地域医療連携能力を備えた看護人材の育成の場となるよう体制整備を進めている。

2021年度は、日本看護学教育評価機構（JABNE）による看護学教育評価を受審し、教育課程や教員組織の在り方などいずれも高い評価を受け、「適合」の総合評価を得ている。

2022年度は、看護学科開設30周年を記念し、記念行事の開催、記念誌の発行を行った。

また2020年度より、新型コロナウイルス感染症の拡大に伴い、e-ラーニングおよびZoomを活用した授業を行ってきたが、2022年度以降は対面授業の割合を大幅に増やす一方、VRを活用したICT教材開発を行うなど、教育方策の拡大にも努めている。

2. 歴代学科長

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

3. 卒業生

保健師・看護師統合カリキュラムを学び、卒業に必要な所定の単位を修得し、2023年度「卒業証書・学位記」を授与された者は、女子52名、男子3名で、1992年の看護学科開設以来の卒業生総数は1,189名となった。

4. 教員ならびに学生数

2024年3月1日現在の教員数は37名で、その内訳は次の通りである。

教授 11名
准教授 7名
講師 9名
助教 10名

2024年3月1日現在の看護学科学生数は240名である。

5. 教授委嘱

なし。

6. 賞状授与

慈大賞は成績最優秀学生に授与される賞で、本年度は「川島舞子」に授与された。同窓会賞は成績優秀学生に授与される賞で、「川村茉奈美」に授与された。2019年度から保護者会賞が設けられ、成績優秀者に授与される賞とし、「林なつ紀」に授与さ

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

カリキュラムの変遷と現状

医学科西新橋校

教学委員長 竹 森 重

1. 教学委員会

2022年度より竹森重医学科長教学委員長のもと、医学科教学委員会の活動がスタートしている。医学科教学委員会は国領校選出委員3名、西新橋校選出14名の計17名で構成し、毎月2回定例で開催された。委員担当は以下の通り。

竹森 重(教学委員長)、横尾 隆(副教学委員長、臨床実習調整委員長)、横井勝弥(副教学委員長)、金城雄樹(学生部長)、衛藤 謙(副学生部長、教育資源委員長)、小宮成義(副学生部長)、嘉糠洋陸(カリキュラム委員長)、石橋由朗(試験委員長)、常喜達裕(臨床実習教育委員長)、中村真理子(教育プログラム評価委員長)、品川俊一郎(学生支援委員長)、草刈洋一郎(症候病態演習委員長、3学年担当)、武田 聡(FD・SD委員長、4学年担当)、宮脇剛司(学生保健指導委員長、5学年担当)、三崎和志(1学年担当)、岡部正隆(2学年担当)、櫻井結華(6学年担当)、柳澤裕之(オブザーバー)。

2. 2023年度医学科進級、卒業者

1年：106名	進級：105名	留級：1名
2年：117名	進級：110名	留級：7名
3年：110名	進級：106名	留級：4名
4年：106名	進級：104名	留級：2名
5年：107名	進級：104名	留級：3名(内、 休学による者1名)
6年：104名	卒業：103名	留級：1名(停学 による)

合計：650名

3. カリキュラム

講義は自律性と効率性のため非同期遠隔で、演習・実習は登校対面を原則としたが、一部は同期遠隔での実施だった。講堂、実習室での密を避けるため、教室や時間帯を分ける対応を継続した。前臨床実習は事前検査や期間短縮等の制約はあったものの、1年次：福祉体験実習、2年次：重症心身障害児療育体験実習、地域子育て支援体験実習、3年次：在

宅ケア自習、病院業務実習、高齢者医療体験実習の全てを現場で実施した。

4、5年次に実施している全科臨床実習について、実習期間を28週から36週に増やし、内科8科を含めた全科での臨床実習を開始した。

4. 共用試験

医学科4年生(105名)を対象に共用試験CBTとPre-CC OSCE、医学科6年生(103名)を対象にPost-CC OSCEを実施した。共用試験CBTとPre-CC OSCEは公的化された初年度の実施であった。

CBTは2023年8月21日(月)、22日(火)の2日間に分けて大学1号館4階講堂で実施した。4名が再試験の対象となり、2名が不合格であった。本試験での本学学生の平均IRT値の顕著な低下がみられた。Pre-CC OSCEでは、医療面接以外は医学科2年生に模擬患者として参加してもらい、2023年8月26日(土)に大学1号館7階実習室、8階演習室で感染対策を講じながら実施した。再試験対象者7名のうち6名は合格(他1名はCBT不合格により受験を辞退)であり、医学科4年生103名がClinical Clerkship Studentとして認定された。

医学科6年生(103名)を対象としたPost-CC OSCEを2023年9月15日(金)、16日(土)に大学1号館6階・7階実習室、8階演習室で実施し、全員合格(うち2名が追試験受験)した。

5. 医学科学生教学検討会

年2回開催の教学委員と学生会委員による学生教学検討会議は、上半期は2023年7月20日(木)、下半期は2023年12月21日(木)に対面で開催した。教学委員、外部委員、学生委員、学生による教員教育評価アンケートワーキンググループメンバー、事務員が参加し、アンケート結果をもとに、学生からは授業の実施方法や診療参加型臨床実習ガイドブック作成に関する要望や、学生が教学委員会に参加することへの意見について報告があり、意見交換した。

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

2023年4月以降の開催と参加者数は以下の通り。

- 1) 共用試験 OSCE 評価者トレーニング
日時：2023年7月29日(土)
場所：大学1号館6階講堂・7階実習室・8階演習室
参加者：54名，実行委員：13名
- 2) Post-CC OSCE 評価者トレーニング
日時：2023年9月2日(土)
場所：大学1号館6階実習室・7階実習室・8階演習室
参加者：69名，実行委員：17名
- 3) 臨床実習指導医養成
日時：2023年12月2日(土)
場所：TV会議システム (Zoom)
参加者：30名，実行委員：7名
- 4) 初年次教育に関するワークショップ
日時：2023年12月9日(土)
場所：国領校本館2階220講義室
参加者：14名，実行委員：7名
- 5) 試験問題作成ワークショップ
日時：2023年12月16日(土)
場所：大学1号館5階講堂・実習室
参加者：27名，実行委員：7名
- 6) 臨床実習現場におけるEBM指導のための教員養成
日時：2024年3月23日(土)
場所：大学1号館6階実習室
参加者：15名，実行委員1名

7. 医師国家試験

試験日(第118回)：2024年2月3日(土)，4日(日)，
合格発表：2024年3月15日(金)
受験者数：109名，合格者：100名，合格率：91.7%
(全国平均92.4%，全国59位，私立25位)
新卒受験者：103名，合格者：98名，合格率：95.1%
(全国平均95.4%)
既卒受験者：6名，合格者：2名

8. 退任記念講義・式典・パーティー

2024年1月31日(水)午後2時より，大学1号館講堂(3階)にて退任記念講義・退任教授挨拶の式典が行われた。その後，午後6時より，東京プリンスホテルにて退任記念懇親会を開催した。

演者及び演題：

- ・松藤千弥教授(分子生物学講座)

「代謝調節に魅せられて」

- ・繁田雅弘教授(精神医学講座)

「アルツハイマー型認知症の人との治療的対話：自尊感情の回復を願い絶望に寄り添う」

- ・南沢 享教授(細胞生理学講座)

「いま，定年を迎えて感じていること」

- ・近藤一博教授(ウイルス学講座)

「古くて新しいウイルス学」

退任記念教授挨拶では松藤千弥教授(分子生物学講座)・繁田雅弘教授(精神医学講座)・南沢 享教授(細胞生理学講座)・近藤一博教授(ウイルス学講座)・加藤総夫教授(総合医学科学研究センター・神経科学研究部)・小澤隆一教授(人間科学教室・社会科学研究室)・大谷卓也教授(整形外科学講座)・海渡 健教授(臨床検査医学講座)・清川貴子教授(病理学講座)・小林一成教授(リハビリテーション医学講座)・郡司久人教授(眼科学講座)・内山眞幸教授(放射線医学講座)・鳥海弥寿雄教授(外科学講座)・増岡秀一教授(内科学講座・腫瘍・血液内科)・和田靖之教授(小児科学講座)・横山啓太郎教授(大学直屬)・二ノ宮邦稔教授(形成外科学講座)・柳澤隆昭教授(脳神経外科学講座)の挨拶が行われ，大学，同窓会，保護者会，学生会から記念品が贈呈された。

9. 医学科オープンキャンパス

2023年8月9日(水)，10日(木)に，2号館講堂で全体説明会，大学1号館で学生企画を開催した。2日間で計1,390名が参加した。

10. 学祖墓参

2023年11月11日(土)に実施し，医学科，看護学科ならびに看護専門学校の学生代表など33名が参列し，高木兼寛先生を偲んだ。墓参後は懇親会が開催された。

11. 4大学間学生教育交流会

本学，昭和大学，東邦大学，東京医科大学で年2回開催している交流会は，2023年度も感染拡大防止の観点からオンライン(Zoom)開催した。

- 1) 2023年7月10日(月)第49回，当番校：東京慈恵会医科大学

テーマは①CBT合格から6年次終了(卒業)までの間の，総合試験や卒業試験，国試模擬試験のスケジュール，②Chat GPTの取り扱い，③診療参加型臨床実習における学生の医行為と個別同意書，④臨床実習学生へのコロナワクチン接種，⑤共用試験

公的化に向けた教職員・学生の動機付け，についてであった。

2) 2023年12月8日(金)第50回，当番校：
東京医科大学

テーマは①共用試験 CBT・Pre-CC OSCE 再試験結果判明までの臨床実習の対応，②進路相談(マッチング対策)，③診療参加型臨床実習，④新モデルコアカリキュラム，についてであった。

医学科国領校

副教学委員長 横井勝弥

1. 教学

1) 6年一貫教育に基づく新カリキュラムが開始されてから22年目を迎え、国領校での1年間の教育体制は定着している。しかし、2020年度より続く新型コロナウイルス感染症の感染拡大により、2023年度も国領校の教育はいくつかの変更を余儀なくされた。

国領校教員が担当する主なコースは、1年次：コース総合教育Ⅰ、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、3年次：コース外国語Ⅲ、4年次：コース外国語Ⅳの4学年8コースである。

2023年度は感染防止とともに、個性を活かした効率的な学びを自律して進める目的で、登校形式と遠隔形式の授業を併用し、主に実習・演習科目で登校、その他は遠隔として授業を実施した。遠隔授業の場合、講義系科目は非同期型（オンデマンド）、演習・実習科目はZoomなどを用いた同期型または非同期型で行った。

2) 学生生活アドバイザー制度は今年度も継続され、国領校教員・西新橋校教員が担当した。遠隔授業による学生の孤立が懸念されたことから、アドバイザーが担当学生と頻りに連絡を取り、教学面だけでなく精神面についてのサポートに努めた。

3) 学生の健康管理として、1年生106名を対象に、学生健康診断・T-spot検査（受診率100%）、小児感染症予防対策ならびにB型肝炎予防対策として1年生全員を対象に抗体検査を実施した。また、他機関接種者等を除く全員に対し、2023年10月26日（木）、27日（金）、30日（月）にインフルエンザの予防接種を実施した。

4) 副学生部長と1年生学生会委員との懇談会は2023年12月22日（金）に開催した。

副学生部長と学生会・各クラブ代表者との懇談会は2024年3月25日（月）に開催した。

5) 国領校教員と学生との会食は、教員と1年生との会食（昼食会、教員1名に対し、学生6～7名（前期）、3～4名（後期））として、前期・後期に2回実施した。

2. 入学式およびオリエンテーション

1) 2023年度入学式は2023年4月6日（木）に挙行した。105名の新入生を迎え、1年生106名が在籍した。これらのうち105名の学生が進級した（1名は原級に留まった）。

新入生オリエンテーションは2023年4月7日（金）に、スタートアップ研修は4月11日（火）に行った。

2) 2010年度より実施している救急医学講座・救急部スタッフによる救急蘇生実習は、2023年4月12日（水）に登校にて実施した。

3. 教学関係委員会

教学委員会：横井勝弥（副委員長）、小宮成義（副学生部長）、三崎和志（学年担当委員）

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

学生部委員会：小宮成義（副学生部長）・鈴木英明・平塚理恵

学生保健指導委員会：竹田 宏（副委員長）、泉祐介（1年担当：内科学）、布村明彦（1年担当：精神医学）

教育研究助成委員会：三崎和志

教育プログラム評価委員会：鈴木克己

図書館国領分館運営委員会：三崎和志、鈴木克己、平塚理恵、加園克己

国領キャンパス防火防災委員：植田 毅（副委員長）、鈴木英明、渡辺文太、長谷川泰子

教授会議出席者：野呂幾久子、鈴木克己、小宮成義

4. 教員の異動

新任：ジェームズ・ストークス講師（非常勤：一般英語Ⅰ）、森 美紀助手、小俣和輝助手、小林優希助手、中塚哉太助手、木原和輝助手、中村基邦助手、島村 蓮助手、利光 陸助手（非常勤：生命基礎科学実習）（2023年4月1日付）

退任：本田浩邦講師、荒巻孝次講師、中野裕二講師、山際勇一郎講師（非常勤：総合教育Ⅰ）、田村不二美講師、デイビッド・ラヒースト講師、ジェームズ・ストークス講師（非常勤：外国語Ⅰ）、森美紀助手、小俣和輝助手、小針佑介助手（非常勤）

生命基礎化学実習) (2024年3月31日付)

2023年6月3日(土)に、15時～看護学科大講堂で開催された。

5. Faculty Development

2023年度FD「初年次教育のためのワークショップ」は、2023年12月9日(土)に開催された。テーマは「初年次教育におけるLGBTQに配慮した授業・教育施設」

川崎協同病院の吉田絵理子先生、NPO法人共生社会をつくる性的マイノリティ支援全国ネットワークの渡邊 歩先生をお招きしてミニ講演を行い、ワークショップ、全体討論・講評を行った。

2) 2023年度国領キャンパス安否確認訓練を2023年11月11日(土)に実施した。災害発生時にe-learningシステムを使用して安否確認できることを確認した。

3) 人間科学教室・社会科学研究室教授の定年退職に伴い医学科国領校教員選考委員会が設置された。(2023年5月10日開催 医学科定例教授会議)

4) 人間科学教室・社会科学研究室 小澤隆一教授・高橋 衣教授の最終講義を2024年1月20日(土)看護学科大講堂で開催した。

6. その他

1) 行事として、医学科保護者会春季総会は

2023年度カリキュラムの概要

1. コース名：医学総論Ⅰ～Ⅵ
2. コース責任者：中村真理子

3. コースの教育活動の概要：医学総論は1年次から6年次までの継続性を持ったプログラムである。コース医学総論Ⅰでは「新入生オリエンテーション」「医学総論Ⅰ演習」「医療総論演習」「Early clinical exposureⅠ」「病院見学実習」「救急蘇生実習」「福祉体験実習」、コース医学総論Ⅱでは「オリエンテーション」「医学総論Ⅱ演習」「学年研修Ⅱ」「重症心身障害児療育体験実習」「地域子育て支援体験実習」、コース医学総論Ⅲでは「オリエンテーション」「医学総論Ⅲ演習」「学年研修Ⅲ」「在宅ケア実習」「病院業務実習」「高齢者医療体験実習」、コース医学総論Ⅳでは「オリエンテーション」「医学総論Ⅳ演習」「学年研修Ⅳ」、コース医学総論Ⅴでは「医学総論Ⅴ演習」「学年研修Ⅴ」「家庭医実習」「医療倫理共修演習」、コース医学総論Ⅵでは「医師国家試験ガイダンス」が必修ユニットである。3年次から6年次に選択必修として「CPC」、自由選択ユニットとしては、1年次から6年次で「プライマリケア・選択学外臨床実習」および「医学研究」、3年次から6年次で「産業医実習」「保健所実習」を開講している。正規のカリキュラムではカバーしきれない臨床体験を得る場である「プライマリケア・選択学外臨床実習」、研究を志向する学生のための「医学研究」では成果主義に基づき単位化しており、履修者は増加の傾向にある。2023年度の医学総論は、原則として以前のような対面形式で実施し、前臨床実習としての各実習も対面で行った。

医学総論では、ボランティア団体「あけぼの会」の協力を得て、低学年から高学年まで順次性を持ったコミュニケーション教育を実施している。単にコミュニケーション技術を身につけるのではなく、コミュニケーションを通じて自分とは違う他者を理解できること、本当の意味で患者の理解と支援ができること、を目標として演習を行なっている。また2023年度は、第31回日本医学会総会の開催に伴い、医学総論演習の中で総会への学生参加を促し、ビッグデータが拓く未来の医学と医療について考える場を提供した。

「医学総論Ⅰ演習」では、病気や一人ひとりの患者の多様性について学ぶ機会を提供し、実践的な演習として血圧測定と手洗い実習を行った。医学研究への動機づけを図るために医学研究について学ぶ機

会も提供した。「医療総論演習」では、医療倫理、コミュニケーション、グループダイナミクス、チーム医療などをテーマとして、協同学修の方略を用いて、医学科と看護学科との共修授業を実施した。「医学総論Ⅱ演習」では、パーソナリティの評価、薬害問題に加え、医療コミュニケーションの継続性を考えて、あけぼの会の方の血圧測定と健康相談を組み入れた。「医学総論Ⅲ演習」では、移植医療、災害医療、健康の社会的決定要因、CADなどをテーマとし、医療の様々な問題について学修する中で、自身のキャリアについて考え、さらには医師の社会的役割について自ら課題を見つけて努力することを目標とした。「医学総論Ⅳ演習」では、医療者コミュニケーション、プロフェッショナルリズム、ワークライフバランスについて考える機会を提供したほか、国領校教員の協力を得て、終末期医療についての倫理的考察の授業を実施した。「医学総論Ⅴ演習」では、医療安全と感染対策、白衣授与式、臨床実習中間報告会、総合診療医のキャリアパス、LGBT、東京都の医療の現状をテーマに実施した。

4. コースの教育活動の「点検・評価・改善」：2023年度は原則、対面での演習や実習とし、現場での学びを重視してきた医学総論として一定の成果を得たと考えられる。

医学総論では、医療の現場における倫理的・社会的問題、多様性の理解や患者への配慮など、人文・社会科学の視点をも含めた教育の取り組みを試みている。また高い言語技術力を求めており、総括的評価としてのレポートでは、必要とする適切な情報を収集し、それを基に論理的な文章を構築できるかを評価している。さらに内省する機会を提供することによって、レポート作成能力向上につながったことを確認している。

あけぼの会の支援を受けての「市民参加の医学教育」という概念での教育は重要な視点であり、着実にその成果を上げている。臨床実習に出ている高学年の学生は、病棟文化の中で学ぶため、患者側の視点が弱くなることが知られている。今後は高学年を含めてどのように「市民参加の授業」を拡充していくのか、その可能性を検討する。

学生生活や学修活動上での困難などについて、学生が主体となって話し合いを計画・実施する「学年研修」であるが、テーマ設定などに困難が生じる場合が散見されるようになっており、教員のある程度

の介入が必要だと考えられる。

医学総論は6年間にわたってカリキュラムが組まれているので、他のユニットとの水平的連携、学年を超えた垂直的連携を柔軟に進めていくことが可能である。さまざまなトピックを取り上げながら、6年間全体の中でプロフェッショナルリズムが体系的に学べるようなカリキュラムを一層進めていく。その際に Programmatic assessment の概念は重要であり、学生を支援する視点での評価、あるいは「卒業時コンピテンス・コンピテンシー」に沿った医療者としての能力の適切な評価、についてもさらなる検討を進めていく。令和4年度改訂版モデル・コア・カリキュラムに対応した教育内容を医学総論の中に取り入れていくことも必要であり、教養ゼミとの連携も含めて人文・社会科学的な要素をさらに深め、医学総論の目標である「内省的実践」を行うことができる基盤を養成できるようにする。

1. コース名：総合教育

2. コース責任者：小澤隆一

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

「数学」2単位必修：線形代数、微分積分

「日本語表現法」2単位必修

「人文科学」2単位選択必修：哲学、倫理学、日本史、西欧史、欧米文学、心理学、比較文化学、教育学、ヨーロッパ文化、文化人類学

「社会科学」2単位選択必修：政治学、法学、経済学、社会学、社会保障学、社会政策学、現代社会論、国際関係論、環境社会論、共生社会論

「教養ゼミ」1単位選択：平和学入門、量子現象入門、有機化合物の分子構造を探索、有機合成化学入門、グローバルヘルス&リーダーシップ、音楽と思想、Mathematicaを用いた生命・医科学シミュレーション、R言語を用いた単一細胞トランスクリプトーム解析、メカノバイオロジー入門、宇宙医科学入門、医療 AI 入門

4. コースの教育活動の「点検・評価・改善」：本来教育評価は教育内容に即して行われるべきところ、本コースおよびユニットは性格の異なる学問を基礎として構成されていること、またユニット「人文科学」および「社会科学」は多くの非常勤講師に

よって担わざるをえないことから、一律の点検・評価は困難である。とはいえ、学生による授業アンケートでの評価はおおむね良好である。今後とも、学生の関心、理解度に応じて目標に適合した教育効果を上げるべく、教育方法や教育システムの改善を図ることとしたい。

1. コース名：外国語 I

2. コース責任者：藤井哲郎

3. コースの教育活動の概要：コース外国語 I の演習活動を行う目的及び意義は、将来の医療及び研究活動に必須とされる言語運用能力の向上と、自律的な学習習慣の養成、自分と異なる文化背景及び価値観を持つ人々を理解しようとする教養ある態度の滋養である。外国語 I は、「一般英語 I」と「初修外国語」の2つのユニットで構成され、それぞれ4単位の必修科目であり合わせて90時間を越える。「一般英語 I」は英語熟達度別のクラス編成をし、日本人講師と英語を母語とする講師の双方によって演習を行ってきた。英語を通して、他者と効果的に意思疎通を図る技能、そして自律した学習方略を身につけることを眼目としている。「初修外国語」はドイツ語、フランス語、中国語のいずれかを選択させた上で週に2クラス、演習を行う。それぞれの言語の基礎構造、語彙、発音の習得はもとより、国際的文化的視野を築かせ、知性を陶冶し、学問世界への道筋を切り開くことも目標にしている。

4. コースの教育活動の「点検・評価・改善」：

「一般英語 I」は、英語コミュニケーション能力の総合的な向上を目指しているが、初年次の英語教育としては、教室外でも自ら英語を学ぶ習慣を身に付けさせ、特に早い時期から英語の音声を多量に聞いて耳から学べる聴解力を付けることが必須である。そのため、TOEFL 読解テキストに準じた語彙とキーセンテンスを読み上げたリスニング教材を作成し、演習とした。また TOEFL リーディングの小テストと、TOEFL 語彙を援用したディクテーションと英作文演習、さらに TOEIC の Part2 形式で医療関連のリスニングクイズにも毎週、全てのクラスで取り組んだ。そして、英語への学習意欲向上のために、従来からの健康関連の英語を扱った教科書に加え、「最強の医学英語学習メソッド」について論じた啓蒙書を採用し、初年度に身に付けるべき学習方略についてのプレゼンテーションを学生全員が行った。また、e-learning 上では、個人のペースで聴解のインプット、そして発音に注意したスピーキング演習、そして、ライティングの試験を行った。これ

らの結果として「一般英語Ⅰ」の学年末のライティング検査では、ほぼ全員が4月に比べてより多くの英文をタイプ打ちで書けるようになり、より良い学習方略を身に付けてきたことが示された。また、スピーキングのテストでも、多くの学生の発音と流暢さが向上したのみならず、スピーチの構成や話の内容にも注意してアウトプットができていた。これらの点を考慮すると、まずリスニング能力の向上を土台にした、読解力、発話力、作文力の向上演習には高い教育効果があったと評価できる。「初修外国語」では、それぞれの言語により学習の重点は多少異なる。ドイツ語・フランス語の文法事項に関しては、おおむね共通の達成目標を設定しやすく、実際に1年間の進捗と達成度はほぼ同じであるといえる。また最終的に比較的長い文章を、辞書を使いながら独力で読み解くことができるようになるという意味では、中国語についても、その道筋は異なるとは言え同様の目標に到達したと言える。ただし、中国語に関しては文法項目が印欧語族に比べて少ないがゆえに、より発展的に音声を識別することにも力を注いだ。昨年度同様に感染対策を十分に取ながら対面授業を行った。新型コロナウイルス感染症者及び濃厚接触者で症状のない学生は、ハイブリッド方式で授業に参加した。また感染症者で発症した学生は、これまで作製した動画(オンデマンド)で不足箇所を補った。また昨年同様にグループワークに多くの時間を割いた。近年初年次の文法項目を少なくする傾向にあるが、コロナ禍にあっても本ユニットではかつて2年間開設されていた時と同じように、すべての文法項目を網羅するよう努めた。基本的文法の習得は、独力での読解の道筋をつけるためには欠かせないと考えるからである。いずれの言語を選択しても、日本語とも英語とも異なる言語の学習は、その言語の背景となる各国の文化や社会にもおのずと関心を抱くようになり、学生の複眼的思考力と倫理的価値観の滋養に寄与している。総じて両ユニットは、教える者と教わる者との相互理解に基づいてきめ細かい指導を行っているが、それは多数を占める非常勤教員の熱意と、教員間の信頼によって成り立っている。教員同士で互いを尊重しながらコミュニケーションを図る模範を学生に示すことはコース運営上の基盤となっている。

1. コース名：外国語Ⅱ～Ⅴ
2. コース責任者：アラン・M・ハウク
3. コースの教育活動の概要：コース外国語Ⅱは、

前期に2回、後期に2回の計4回の必修授業で構成

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

コース外国語Ⅲは、2単位のコースである。英語教員によるユニット「医学実用英語Ⅰ」と、大学・病院の医師・臨床医によるユニット「医学英語専門文献抄読Ⅰ」の2単位で構成されている。学生はそれぞれの科目を半年間受講する。ユニット「医学実用英語Ⅰ」は医師と患者の面接に全重点を置くようになっている。学生たちは、良い雰囲気を作ること、積極的に話を聞くこと、患者の苦悩に共感を示すことなど、さまざまな面接技術を学んだ。この授業は同期型オンラインで行われ、学生は各授業の前に短いビデオを見て、教師と実践する面接テクニックの予習をする。学生は毎回の授業で新しい質問やスキルをいくつか学び、学期末には患者面接を行うための基本的な知識を習得する。ユニット「医学英語専門文献抄読Ⅰ」は、1人の教員が2～4人の小グループを指導するリーディングクラスである。臨床教員はそれぞれの専門分野のリーディングを提供しており、学生は最も興味のある専門分野の先生の下で学ぶことを希望することができる。どちらのクラスも同期型のオンライン学習で行われ、学生の評価は各教員が行う。

コース外国語Ⅳは、前期に行われる1単位の必修科目である。この授業は、学生が自分のペースで学習し、何度でも教材の復習ができる非同期型のオンライン学習で行われる。この授業の目的は、より高度な医学用語を学ぶことである。英語研究室の英語教員が執筆した基礎臨床医学のテキストを読み、そこに出てくる医学用語を学習する。臨床医師の教員がテキストの正確さを検証した。各レッスンには、

2人の教師が医師と患者のロールプレイを行い、特定の病気についての問診を実演するビデオが2本ずつ含まれている。評価は、オンデマンドシステムでの小テストと、年度末の医学用語の期末試験で行う。

コース外国語Vは、後期に行われる1単位の選択科目である。この科目は6年次に海外に行く学生には必修だが、それ以外の学生には選択科目となっている。後期に6回のクラスが持たれた。6人の教員による対面式で行われるため、4、5人のグループに分かれて受講することができ、英語での診察や面接の技能を学ぶ。患者さんへの指示の出し方や医療処置の説明の仕方を学び、先生を患者さんに見立てて脳神経検査や神経反射検査など様々な検査の実習を行う。この授業の教材は全て英語研究室の教員が独自に作成した。授業当日は地方に出張中の学生もいたため、同期ビデオによるライブ中継を行い、5人の教員のうち1人が指導にあたった。

4. コースの教育活動の点検・評価・改善：コース外国語IIは、一般的な語学力の向上が目的であることに変わりはないが、活動は医学的な文脈で行われた。リーディングクラスでは、生理学や解剖学の教材を使用し、医学生にとって興味深い内容にした。リスニング/スピーキングの授業では、学祖高木先生が日本海軍の脚気問題を解決した話など、何らかの形で医学に関連する一般的なトピックを取り上げた。

このクラスは、医療トピックに関する読解ベースの演習から、医療面接に焦点を当てたスピーキングのクラスに変わった。この変更は、面接が実践的に使えるスキルであるため、学生にとって以前のカリキュラムよりも興味深いものであった。したがって秋学期終了時の学生によるコース評価では満足度が高かった。

医学英語専門文献抄読Iのコースは、すでに学生が満足しているため、変更しなかった。

コース外国語IVは、4年生全員を対象に、2人の教員が一度に大人数を大教室で教える講義として設計されていたが、2020年からオンライン授業に切り替えたことで授業が大きく改善された。例えば、学生は何度も医療用語を中心とした教材を見直すことができ、また、2人の講師が行う医者と患者の医療ロールプレイを視聴することもできた。それらは、医師と患者の面接指導の経験を持つ3人の講師が作成したビデオ教材である。

コース外国語Vは、授業形態をオンラインから対面式に変更して以来、英語教師の模擬患者を使って授業を行い、医療面接と診察に重点を置き、クラス

全員への講義と、少人数グループでの演習を組み合わせた、授業を続けている。

1. コース名：生命基礎科学

2. コース責任者：植田 毅

3. コースの教育活動の概要：本コースは、自然科学教室（物理学研究室、化学研究室、生物学研究室）の常勤教員6名による統合型カリキュラムであり、生命現象の理解に必要な自然科学の知識と技能を学修し、医学の学びにつながる科学リテラシーの修得と能動的学習態度の育成を目指す。コースは、ユニット「自然科学入門演習」（1単位）、ユニット「生命の物理学」（2単位）、ユニット「生体分子の化学」（2単位）、ユニット「細胞の生物学」（2単位）、ユニット「生命基礎科学実習」（5単位）の5ユニットで構成され、後述の各々の合格基準を全て満たすことで全12単位が一括認定される。初年次の必修科目の「講義・演習」と「実習」の中で本コースが占める時間数の割合は、前者が22%、後者が70%である。

ユニット「自然科学入門演習」（前期12コマ）は、高等学校での履修が不十分な理科学科を対象としたリメディアル教育科目である。物理学、化学、生物学の中から入学試験において受験しなかった1科目を履修する。8割以上の出席要件を満たした上で課題や定期試験等の評価により可否判定される。

「生命の物理学」、「生体分子の化学」、「細胞の生物学」の3ユニットからなる講義科目は、コースの目的に沿った各分野の知識を通年で体系的に学ぶ。最終的な成績は3ユニットの評価を総合して判定する。「各ユニットの評価点が配点の40%以上」と「3ユニットの得点の合計が配点合計の60%以上」の両条件を満たすことにより合格となる。2022年度から3ユニットともに講義のコマ数が年間20コマとなっている。

実習系必修科目（通年152時間）のユニット生命基礎科学実習（物理系、化学系、生物系）では、生命や自然界の現象をモデル化した実験や生物材料などの観察を通じて自然科学の考え方や科学研究の基本的な成り立ちを体験的に学ぶ。8割以上出席した受講生は、実習レポートや実験ノートなどの提出物や実習態度にもとづいて評価され、配点の60%以上の評価点で合格となる。

4. コースの教育活動の「点検・評価・改善」：演習系ユニット「自然科学入門演習」では、受験時の選択科目に従って、物理系は26名、生物系は84名の受講生を迎えたが、化学系は対象者0名のため、

開講に至らなかった。授業形式に関しては、過去2年間、感染予防のため、eラーニングシステム Moodle 上のオンデマンド授業として実施されたが、その後、感染制御部が定めた教室・講堂での密集の基準が緩和されたことを受け、対面での実施も可能となった。その結果、授業内容に応じた担当者の創意工夫により、対面とオンデマンドを組み合わせた演習が行われた。教育効果に関しては、定期試験等による各学生の成績から見る限り、例年と同等と評価できる。ただし、不当な欠席を続ける自己管理力の未熟な学生に対しては、教育的指導の時期や方法に課題も認められた。

講義系ユニット「生命の物理学」、「生体分子の化学」、「細胞の生物学」は、eラーニングシステム Moodle のオンデマンド配信授業として開講した。担当者は講義動画や PDF 資料などの教材を作成し、原則的に大学の指示に従って配信した。学生は、随意な場所から eラーニングシステムにアクセスし、PDF 資料等を参照しながら講義動画を視聴した。

視聴後に1週間以内に課題レポートを提出し、担当教員は基本的に1週間以内に提出されたレポートに対するフィードバックを行い、授業内容の理解を深めた。オンデマンド配信の授業であるが、化学は時間割上の開講時間に設定講義室で待機し、学生の質問に対応した。幾人かの学生が質問に現れた。本授業ユニットのコマ数は、2022年度から各ユニット20コマとなっており、各々の授業項目はカリキュラムの目的に適う精選したものとなっている。定期試験は前後期とも、昨年度と同様に看護学科大講堂と2つの講義室を用いて広い空間の会場で実施した。最終的な成績は3ユニットとも年間得点の平均値は昨年度なみであったが、標準偏差がユニット「生命の物理学」、ユニット「細胞の生物学」では有意に小さかった。これは、前期試験において前者の平均点が低く、後者の平均点がかなり高かったことにより、学生が後期試験において勉強の重点を調整したためと考えられる。

前期に実施する実習系ユニット「生命基礎科学実習」化学系と生物系では、昨年度よりコロナ前の実習環境、すなわち各学生実験室で実施している。後期に実施する物理系の実習は、2021年度にCOVID-19感染対策のため学生実験室および3つの演習室を用いて実施していたが、9つのグループに分かれて毎週各グループ異なる実験を実施するため、以前より実習に集中して取り組んでいたため教育効果を考え、2022、2023年度も同じ体制で実施した。2023年度も、新型コロナウイルス感染症の影響は

依然として残り、特に感染や濃厚接触で欠席した学生のための補講実習を数多く設定せざるを得ず、研究活動の時間を度々振り替える状況に至った。非常事態への対応ではあるが、今後も続く場合担当者の負担に応じた合理的配慮が必要である。

1. コース名：医療情報・EBM I～IV

2. コース責任者：須賀万智

3. コースの教育活動の概要：本コースは、1年生：医療情報・EBM I，2年生：医療情報・EBM II，3年生：医療情報・EBM III，4年生：医療情報・EBM IVと、4学年にわたり連続して実施される。本コースの目的は、将来、根拠に基づく医療 (Evidence-Based Medicine: EBM) を実践できるように、医学統計学と疫学の基本的な知識・スキルを習得することである。この目的のため、1年生では、情報を取り扱うための基本スキルと統計解析に必要な知識を習得、2年生では、情報技術 ICT や人工知能 AI の有用性と問題点を学習、3年生から4年生では、EBMに必要な疫学の知識と文献収集読解のスキルを習得し、EBMを実践する、というように段階的なプログラムを提供した。

4. コースの教育活動の「点検・評価・改善」：本コースはEBMに必要な基本的な知識・スキルを1年次から4年次まで段階的に修得し、最終的に臨床実習の場でEBMを実践できる能力を涵養する内容となっている。レポートや筆記試験により評価した結果、学生は基本的な知識・スキルを習得できたと考え、海外の論文を収集・理解する力についてはさらなる向上が望まれる。

1. コース名：基礎医科学 I

2. コース責任者：竹森 重

3. コースの教育活動の概要：2年前期の主要コースである基礎医科学 I は、生化学領域の「分子から生命へ」(講義・演習・実習)、解剖学領域の「細胞から個体へ」(講義・実習)、生理学(生物物理化学)領域の「自然と生命の理」(講義・演習・実習)の3領域の8ユニットからなり、ヒトの身体づくりや働きを主題として学ぶ。学びにおいて、1年次までに学んだとくに自然科学系の理解を活かしながらヒトの身体づくりと働きを「考え」て紐解ける学生になるよう、各ユニットがそれぞれの方法で学生に強く働きかけている。

ここに「考える」ことを強調したのは、大学受験までの習慣から、言語レベルでの知識を、実体にあてはめることなくほぼ丸暗記のように獲得して済ま

せようとする学生が年々増えていると感じる危機感に基づく。進化の過程で目的的に形作られてきたヒトの身体づくりや働きは医学の基盤であり、様々な形で疾患のなりたちの理解や医療行為・活動の妥当性を裏付けるものであるから、医療の実践にあたっての基本的な道具として、自在に使えるようになっておかなければならない。2年後期以降のオムニバス形式の授業を成り立たせるためにも、2年前期の基礎医科学Ⅰ各領域の教育において、対応する講座を中心に丁寧に基本的な道具を使いこなせるようにしておくことは重要である。

さらに演習・実習で対面での学びの場への参加を通じて、将来医療者になる人として相応しい態度を身に付けさせることも大きな課題である。とくに、コロナ禍で中学から高等学校にかけて学生間の接触の機会が強く制限されていたことが、学生たちの社会人としての成長に与えた影響を様々に想像して意識しながら教育にあたった。この社会基礎力教育では特に、互いに他を尊重して建設的に議論を展開する能力を涵養し、2年後期以降の症候病態演習や高学年での特に診療参加型臨床実習に求められる力につながるものである。

シラバスにも明らかに現れているように、具体的な教育内容としてはカリキュラム基盤型の教育が行われていた頃の各領域の標準にとらわれすぎずに、6年一貫の医学教育を見通した無理のない教育に向けた取り組みがなされている。

4. コースの教育活動の「点検・評価・改善」：オンデマンド配信される講義を自律的に活用して、ベースとなる知識を対応する演習や実習に間に合わせて身に付けておくことを、個々の学生の責任として求めるようにしているが、その成果を2年後期以降の教育成果の中で検証する必要がある。たとえば基礎医科学Ⅰの演習・実習のなかでの学生間のディスカッションは、2年後期以降の特に症候病態演習に向けた準備の形にもなっていると考えられるので、症候病態演習開始当初の学生のパフォーマンスに注目した評価が可能であろう。昨年度も触れたように、反転授業方式を緩いカリキュラムと学生が勘違いしないよう、さらに精力的に学生の意識改革を進めていく必要があらう。

一方で、カリキュラム基盤型の教育が行われていた頃の標準にとらわれない6年一貫の医学教育の中で、基礎医学領域間や医療との連携を理解するために欠かすことができない要素を教え損ねていないかを、医学教育モデルコアカリキュラムなどを参照しながら慎重に点検していく姿勢も求められる。

1. コース名：基礎医科学Ⅱ

2. コース責任者：岡部正隆

3. コースの教育活動の概要：コース基礎医科学Ⅱは2年生後期に実施され、コース基礎医科学Ⅰに引き続き人体の正常機能・形態を中心とした基礎医学教育を担うものである。解剖学、生理学、薬理学、生化学等の基礎医学を連携させた器官系別のユニットの非同期型オンライン講義と、形態系・機能系の同期型演習・実習を通じて、人体を構成する各器官系および機能調節系について学修し、さらに器官系間の相互関係を学ぶ。各ユニットのオンライン講義はオムニバス形式となり、前期のコース基礎医科学Ⅰの講義に比較しても多様な講師陣が講義を行う。オンライン講義の内容は自ら咀嚼し、他の講師の講義内容との関連を自ら見出しながら学修することになる。また同期型授業として行われる演習・実習の予習としても位置付けられ、演習・実習は基本的な知識が身につけていることを前提に実施される。演習・実習は、自ら学修課題を見出し能動的に学ぶ習慣を身につけることを目標とし、これらの授業を通じて、自己主導型学修習慣と自己研鑽能力を高め、上級学年で必要とされる現場で学ぶ力を養っていくことが、このコースの役割である。基礎医学教育のカリキュラム改変に基づき、2022年度から新カリキュラムが実施され、本年度は2年目であった。本コースを構成するユニットの名称と責任者を示す。「オリエンテーション」(岡部正隆)、「生体と薬物」(青木友浩)、「血液・造血器系」(小笠原洋治)、「循環器系」(南沢 享)、「呼吸器系」(川村将仁)、「消化器系」(西條広起)、「泌尿器系」(南沢 享)、「生殖器系」(岡部正隆)、「感覚器系」(山澤徳志子)、「神経系」(久保健一郎)、「内分泌系」(西 晴久)、「基礎医科学アドバンス」(岡部正隆)、「症候病態演習Ⅰ」(川村将仁)、「形態系実習オリエンテーション」(岡部正隆)、「形態系実習(解剖)」(橋本 透)、「形態系実習(組織)」(岡部正隆)、「形態系実習(神経)」(久保健一郎)、「機能系実習オリエンテーション」(南沢 享)、「機能系実習(薬理)」(青木友浩)、「機能系実習(生理)」(南沢 享)。評価は、基礎医科学Ⅱ総合試験、基礎医科学Ⅱ口頭試験、演習・実習評価として行われる。医学科カリキュラムでは、この基礎医科学Ⅱの評価から総合試験制度を利用している。基礎医科学Ⅱ総合試験は600点満点で採点し、MCQ問題(CBT)が配点の50%、論述問題が配点の50%を占め、60%以上の得点で合格としている。基礎医科学Ⅱ口頭試験では、事前に与えられた課題についての口頭発表を中心に口頭試験を行い、可否

判定を行う。演習評価と実習評価に関しては、「症候病態演習Ⅰ」、「形態系実習」、「機能系実習」のそれぞれ100点満点、200点満点、100点満点で評価し、それぞれの得点が配点の40%以上で、かつ、「症候病態演習Ⅰ」、「形態系実習」、「機能系実習」の合計の点数が実習演習評価の合計の60%以上であることを必要とする。

4. コースの教育活動の「点検・評価・改善」：すべての講義はMoodleを使用したeラーニングにより実施した。各講義では講義内容に関する課題を与えた。すべての講義がPDF化された講義資料や動画として提供された。ユニット症候病態演習ⅠはZoomを用いた同期型オンライン演習として実施した。症候病態演習Ⅰは、演習問題に対して、学生のみで行うグループ学修、教員を含めて行う成果発表、eラーニング上の解説資料を用いた演習後の自己学修により実施した。また、本年度よりグループ学修に対する学生間評価を導入した。学生間評価は「知識」「論理性」「マナー・態度」「積極性」「理解力」の5項目に対してグループ内で最も優れている者を学生間で提示する形式で実施した。評価は学生間評価、教員による成果発表に対する評価、態度評価を総合して行った。ユニット「形態系実習(解剖)」は、今年度からコロナ禍以前と同じように一斉実施とした。「形態系実習(組織)」も同様で顕微鏡実習室で実施した。「形態系実習(神経)」も同様で内容に応じて解剖実習室と顕微鏡実習室で実施した。「形態系実習」においては、実習終了後に自らの実習態度を振り返るため課題を、eラーニング上に設定し、実習当日に回答を求めた。ユニット「機能系実習」では学年を6つのグループに分けて実施した。「機能系実習(薬理)」は大学1号館7階実習室以外にF棟の研究室を利用することで分散して実施した。「機能系実習(生理)」は大学1号館5階実習室、6階実習室および6階講義室を利用することで分散して実施した。総合試験は6日に分けて実施した。前半の2日はCBTによるMCQ問題を出題、後半の4日で記述式の論述問題を出題した。前半のCBTでは学修内容の全体に関して基本的事項を問い、CBT終了後に試験の解答と解説を公開した。後半の記述式論述試験に向けた直前学習にもCBTの復習が生かせるように工夫した。口頭試験は、事前に指定された3つの領域毎の課題のうちの1つの領域について、プレゼンテーションと質疑応答からなる試験を対面にて実施した。評価の基準は、授業内容を咀嚼して知識体系を構築できているか否かとした。各ユニットの講義、「形態系実習(組織)」、「症候病

態演習Ⅰ」、コース外国語Ⅱの学修内容の水平的統合を図った。

1. コース名：臨床基礎医学
2. コース責任者：嘉糠洋陸

3. コースの教育活動の概要：コース臨床基礎医学は、解剖学、組織学、生理学、生化学などの人体の正常構造と機能を学ぶ基礎医学と、患者、疾患を学ぶ臨床医学との間に位置しており、疾患に関連する基礎的事項を学習することを目的としている。このため学ぶべき領域が多岐に亘っているのが特徴である。本コースは、本年度に大幅に再編された。これまでの3年前期・後期に跨る通年の体制から、3年前期に集約する形に変更した。それに伴い、授業内容を大幅に見直し、垂直・水平統合の観点も含めて、授業コマ数の削減を実施した。

コース臨床基礎医学は、23のユニットから構成される。講義系が17、実習系が5、演習系が1である。それらは、病態系のユニット群と感染系のユニット群に分けることができる。

病態系の講義系ユニットには、「病因病態学総論」、「炎症学」、「腫瘍学」、「代謝障害学」、「ヒトの時間生物学」、「栄養科学」、「創傷学」、「行動科学」、「中毒学」、「放射線基礎医学」、「病態と薬物」、「和漢薬概論」、実習・演習系ユニットには「病理学総論」、「症候病態演習Ⅱ」がある。

例年に倣い、病変または疾病の原因、発生機序、組織・臓器の形態的变化および機能的障害、疾病の個体に与える影響、栄養学など、疾患理解の基礎となることが講義された。また、ヒトに対する理解を深めるため、受精、出生、成長、老化の時間的観点からヒトへのアプローチを試みる「ヒトの時間生物学」、人間を心理的、精神的側面から捉える「行動科学」、職業や社会生活ともかかわりの深い「中毒学」なども講義された。また、診断あるいは治療と関連して、放射線医学の基礎、薬物治療の基礎、和漢薬の基礎が講義された。「病理学総論実習」では、病変の基本的組織像、解剖例を使用して、臓器の肉眼や組織像を基礎とした病態について学んだ。

感染系ユニット群は、微生物学を中心とした講義科目と実習科目で構成され、講義系として「免疫と生体防御」、「細菌・真菌と感染」、「ウイルスと感染」、「寄生虫と感染」、「感染症総論」、実習系として「免疫学実習」、「細菌学実習」、「ウイルス学実習」、「寄生虫学実習」からなる。

微生物は生命現象そのものとのつながりが深く、多種多様な感染症の原因となる。現在、難病を含む

多くの疾患は、その原因が不明であり、遺伝子研究などの積極的なアプローチにも関わらず、原因の究明につながる成果は少ない。このため、疾患の原因としての環境要因、特に感染との関係が、最近見直されつつある。この様な状況にあって、微生物学における教育では、単なる感染症の知識の詰め込みに留まらない高度な内容が求められる。

講義系ユニットでは、病原体のもつ性質・特徴を理解し、病原体を通じた生命現象の理解に力を入れている。また、これらの病原体によって生じる感染症の病態、治療法、免疫の基礎、感染制御に関しても学ぶ。これらを理解することで、感染症に関する臨床医学への橋渡しとなるのみならず、原因不明の難病など、微生物が関係すると考えられる疾患の研究に対処するための基礎力を身につけることが本コースのひとつの目標となっている。実習系ユニットでは、講義で学習した内容を、実習を通して実際に確認できるように配慮した。また、将来、臨床現場で使用される微生物・免疫関係の検査法を学ぶことで、検査の意義や限界を自ら考えることにも力を入れた。

「臨床基礎医学アドバンス」は、臨床基礎医学に関連する発展的な内容の講義を集めたユニットである本ユニットの発展的内容の講義を学修することで、各ユニットで学修する内容の重みや深みに気づき、更なる学びの機会につなげることが可能になっている。

講義系ユニットの授業は全てe-ラーニングでのオンデマンド実施で、学生は解説付きの動画もしくはスライド資料を用いて学修した。それぞれの講義ではe-ラーニング上で課題が提示され、学生は理解度を確認するために課題に取り組んだ。演習系ユニットの授業は、ウェブ会議システムを活用し、オンラインでの対面授業とe-ラーニングでの自主学習を併用して実施された。実習系ユニットの授業は対面で実施された。

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

感染系ユニット群の学修内容について、生命科学や疾患の原因究明に関する研究教育としての重要性が増加している。また、その一方で、従来からの感

染症に対処するための基礎的な教育も必要である。このユニット群では、学生が感染関連の知識・技能を集中的に学ぶことに関して、概ね成果を挙げていると考える。

改善点は以下にまとめられる。従前、講義における学生の出席状態は芳しくなく、より魅力的な講義内容へのブラッシュアップ、ユニットで教育する内容の再検討など、新しい医学教育へ向けた取り組みが課題であった。新型コロナウイルス感染症流行に伴い、e-ラーニングによる自己学習体制が導入された。一方で、講義・演習・実習の確実な学修を通じて自身に知を蓄積させることが、将来真摯な態度で患者を診ることにつながることを、学生自らが悟るような教育も求められる。現実には、試験をクリアすればよいと考える学生も多分に存在し、十分な学習をしないまま試験を迎える学生が目についた。上級学年での臨床科目への橋渡しとして、適切な学修態度を身につけるべく新しい工夫が必要であると認識する。具体的には、実習・演習を上位概念とする反転授業の重点化などを検討したい。

1. コース名：社会医学Ⅰ

2. コース責任者：岩橋公晴

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

4. コースの教育活動の「点検・評価・改善」: 新型コロナウイルス感染症の流行以降、講義はすべて遠隔授業として行われている。2022年度からは講義内容のスリム化を図り、他のコース・ユニットと重複していると思われる約2割のコマが削減された。流行前に行っていた約50名ずつでの東京都監察医務院見学は廃止となり、法医学実習（解剖見学）は第三病院の法医学解剖室で約10名ずつの小グループに分かれて行われている。法医学演習は実際の解剖写真を使用するため遠隔でのテュートリアルが不可能なことから対面で行われ、グループディスカッションではなく学生一人一人が個別に行う形式としている。このような方式には長所、短所があり、現時点での評価は難しいが、少なくとも大きな問題はなかったように思われる。むしろ、実習、演習の限られた時間内ではあるが、より少人数ないし個別に

学生と接する時間が増えたのは望ましい傾向であろう。

本来、法医学の授業は実際の症例の写真を多く用いるものだが、それを不特定多数が閲覧可能なwebに上げるのは望ましくなく、遠隔授業のみでは十分な効果を上げることができない。そこで、授業のコマ数を削減する一方で演習のコマ数を増加し、それを補う形とした。遠隔授業は演習や実習を行う前提での予習的な位置づけとして定着しつつあり、今後はさらにそれぞれの役割を明確にし、内容を充実させていきたい。

1. コース名：社会医学Ⅱ

2. コース責任者：須賀万智

3. コースの教育活動の概要：コース社会医学Ⅱはユニット「衛生学公衆衛生学」よりなる。講義内容は、公衆衛生と健康の概念、保健統計、医の倫理、医療関係法規、医療法と医療体制、医療の質、社会保障と医療経済、地域保健、成人保健・健康増進、母子保健、学校保健、高齢者保健、障害者・精神保健福祉、感染症対策、食品保健・栄養、産業保健、環境保健、国際保健、救急・災害・へき地医療である。

4. コースの教育活動の「点検・評価・改善」：講義は主にeラーニングで行い、最終1コマのみ特別講義として対面で実施した。eラーニングは課題提出者が数名に留まる状況が続いている。評価はCBTで代用したが、衛生学公衆衛生学のすべての範囲を網羅しておらず、十分な評価とは言いがたい。衛生学公衆衛生学は臨床医になっても必須の知識であり、本コースを中心とした社会医学の位置づけを再考する必要がある。

1. コース名：研究室配属

2. コース責任者：近藤一博

3. コースの教育活動の概要：本コースは「Early research exposure (ERE)」と「研究室配属」からなり、医学科3年生を対象に、医学研究の基礎を学び、その醍醐味を味わうことを目的としている。また、ユニット「医学研究」とも連動しており、早くから研究活動を開始した学生には連続的に研究活動ができるように配慮している。同時に、「研究室配属」は学生に研究活動へ誘引する大きな契機となることにも期待している。

近年、メディカルイノベーションを起こすシーズの発見は社会的に強く望まれている。そこの医科大学の役割は大きく、研究医の育成が必要で

ある。また、本学学生にとっても、研究志向の学生は増加傾向にあり、その知的好奇心に応えることが求められる。カリキュラムの中でも、本コースは研究マインドを涵養するのに大きな役割を担っている。実施には多くの講座、研究室及び研究者のご協力が不可欠であり、例年ご協力頂いている先生には改めて感謝申し上げたい。

1) Early research exposure (ERE)

EREでは、研究室配属にご参加頂いた講座、研究室の先生に自身の研究内容について、学生向けにご紹介頂いている。コースとしての時間的制約もあり、口頭による発表は研究室の一部に限られているが、そのほかの研究室の紹介は文書にて配布している。口頭による発表の場合、学生にとっては理解が追いつかないことも多いが、研究の一端に触れるという意味では意義のあるものと考えている。口頭での発表を強く希望される場合にはコース責任者までご連絡いただきたい。

新型コロナウイルス感染症の影響で、2020年度から、講義は対面ではなく、非同期型講義で行っている。学生にとって、自由に質問できない点は短所だが、一方で、講義を3年生以外の学生も視聴できるようになったことは利点である。研究志向の強い学生は3年生より以前から、本学で実施している研究に関心を抱いている。そのため、そのような学生にとって、EREの動画を事前に視聴することは研究室見学やユニット「医学研究」(MD-PhDコース)の選択に役立っている。

2) 研究室配属

基礎医学や臨床医学の研究者のもとで終日、研究活動を実施することにより、医学研究の基礎を習得し、研究活動への関心を深めることを目的としている。

2023年度研究室配属は9月19日(火)から11月2日(木)まで、実習形式で行った。ご担当いただいた先生には大きな負担となっていることと思う。研究を完遂するには短い期間だが、医学研究の基礎を学ぶには十分な期間といえる。配属先によって、実施する内容は異なるため、配属先は学生のアンケートによって決定している。希望者が多数の場合は抽選となるが、例外として、研究室配属より以前から、ユニット「医学研究」に登録し、すでに研究活動を開始している学生は優遇し、配属先を決定した。

課題として、2021年度からは、それまでの論文形式のレポートではなく、学会形式でのプレゼンテーションとその抄録作成へ変更となった。学生はPowerPointファイルと文書ファイルをMoodleへ

アップロードすることで、自由にお互いの研究内容を閲覧できるようにした。

例年ご協力頂いている先生に研究室配属参加のお願いをしているが、もし、その連絡がなく、研究室配属で学生を受け入れ、ご指導いただける先生がいいたら、コース責任者までご連絡いただきたい。

4. コースの教育活動の「点検・評価・改善」: 本コースは学生の満足度が高いカリキュラムとなっている。しかし、意欲のある学生とそうでない学生では学修内容に大きな差がある。また、配属先によって実施内容はさまざまであり、それが本コースの特徴でもあるが、同時に課題ともなっている。そのため、次年度から、学生へ課す具体的な研究内容や時間を分かる範囲で研究室の紹介文に明記してもらうこととした。

2022年度から研究室配属終了後から、臨床講義が開始され、膨大な量の学習と暗記が必要となる。そのため、学生にとって、基礎医学の学修や医学研究に立ち返る余裕はなくなるように思う。そのため、研究に興味のある学生には限られた時間のなか、早く研究に触れてもらいたいと思う。

1. コース名: 臨床医学 I

2. コース責任者: 吉村道博

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

本コースでは主に疾病に関する系統的な講義が行われ、各ユニットは単一の科に留まらず関連する複数の科で総合的に構成されている。さらに「病理学各論実習」にて病態の理解を深めることを目指している。また、実習・演習、「病理学各論実習」、「基本的臨床技能実習」を通して、臨床を実践する力やコミュニケーション技能を養い、社会における医学の位置づけや患者中心の職業的倫理観についても学んだ。到達目標として、1) 各ユニットを通じて臨床医学の全体像を把握する。2) 各ユニット間の関連(各臓器や疾患の関連)について理解する。3) 実習・演習、「病理学各論実習」、「基本的臨床技能実習」は目前に迫った臨床実習で直面する内容が多く含まれており、理解を深めて実践できるようにすることであった。学習上の注意点として、ICMの期間が短いことから、その内容は学修に必須の項目

が中心となる。積極的に全ての講義に出席(視聴)すること。自らの理解度に合わせて参考書などを用いて学習することであった。具体的には、「オリエンテーション」、「外科学入門」、「形成再建医学」、「救急医学」、「皮膚」、「眼」、「耳鼻咽喉・口腔」、「運動器」、「精神医学」、「麻酔蘇生医学」、「循環器」、「呼吸器」、「消化管」、「肝・胆・膵」、「腎・泌尿器」、「生殖・産婦人科」、「血液・造血器」、「内分泌・代謝・栄養」、「リウマチ・膠原病」、「脳神経」、「小児医学」、「画像診断学」の各ユニットより構成されている。実習として「病理学各論実習」、「基本的臨床技能実習」が実施された。尚、2022年度から始まった新しい制度として、3年生の後半から臨床医学 I (新)が行われた。

成績評価の方法と基準に関しては、下記の5条件をすべて満たした学生についてコースの単位を一括認定した。(1) ユニット「症候病態演習Ⅲ」に合格していること。(2) 2024年度4年次に臨床実習前OSCEに合格していること。(3) 2023年度3年次に実施する臨床医学 I 総合試験の得点が配点の60%以上、および2024年度4年次に実施する共用試験CBTのIRT標準スコア(能力値)が合格基準に達していること。但し、3年次に実施する臨床医学 I 総合試験の得点が配点の60%未満の場合、総合試験の得点と共用試験CBTのIRT標準スコア(能力値)から算出した合計の得点が合格基準に達していること。(4) 2024年度4年次に実施するユニット「症候病態演習Ⅳ」、「基本的臨床技能実習」に合格していること。(5) 2024年度4年次に実施するユニット「病理学各論実習」の得点が配点の60%以上。

4. コースの教育活動の「点検・評価・改善」: 4年生においては従来通りであり、オンデマンド型のオンライン講義が為された。この形式もCOVID-19流行以降4年目となり、教育する側も受ける側も特に戸惑いもなく大きな支障はなかったと思われる。一方で、3年生にとっては、臨床医学 I (新)が創設されて2年目であった。昨年同様に講義開始前の秋に対面で全3年生に対して説明会を実施した。その後、Web上での講義は特に支障なく続けられ、全講義終了後の総合試験の結果は2022年度に引き続き2023年度も全員が合格であった。

今後、3年生に対する臨床医学 I (新)の講義はこの形式で続けられると思われるが、4年生から3年生へ移行したことで、講義内容は約半分程度に絞られた形になっている。エッセンスが網羅されていると思われるが、さらにブラッシュアップして講義

内容が必要十分であるかも今後も引き続き検討すべきであろう。また、総合試験の出題方法に関してもより効果的な方法を模索すべきであり、予め示される「課題」の内容についてもどのようにするのか関係者で引き続き検討する必要がある。さらには4年生前半において対面での新しい臨床講義を入れることも考えてよいのではないかと意見もある。

1. コース名：臨床医学Ⅱ
2. コース責任者：横尾 隆

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

臨床実習については、2023年度よりカリキュラムが一部改編され、実習週数が36週に拡充された。2023年9月25日（月）に白衣授与式が行われ、小島博己附属病院長、横尾 隆副教学委員長から実習の開始にあたっての心構えについて講話と学生代表による宣誓があった。学生は3～4人毎の約30グループに分かれ、感染対策に十分に留意しながら本院・分院各診療科で1～2週間の臨床実習を行った。

集合教育では、前年度に引き続き、ユニット「症候から病態へ」や「ケースカンファレンス」の演習を含め全ての講義や演習がe-learningやWeb会議システムを使用したオンラインでの実施となった。

「症候から病態へ」では基礎医学系の教員により、臨床実習における基礎医学的知識の重要性について理解を促す講義があったほか、臨床系のチュートリアルや講義を臨床実習と組み合わせることで、活きた知識を身につけることを図った。

4. コースの教育活動の「点検・評価・改善」：臨床実習の評価は、学生自身が記入し、インターネット上で閲覧できるe-ポートフォリオと各科の評価

表に基づいて随時行った。各科の評価がF判定の場合は不合格となるが、C判定またはD判定を受けた学生には、その時点で形成的評価として個別にフィードバックを行い、その後の実習態度を改めることを促した。集合教育の評価に関しては、全ての講義や演習がe-learningやWeb会議システムを使用したオンラインでの実施となったため、講義毎に課題を設け、期限内にe-learningへ提出することで出欠とし、課題の提出状況によって評価を行った。

本コースの修了認定は、臨床医学Ⅱ総合試験の成績ならびに実習評価によって行う。また、実習で低評価評価のついた学生は総合試験後期終了後、形成的評価としてのOSCEを行い、コース臨床医学Ⅲへの態度・技能・知識、心構えを確認した。

1. コース名：臨床医学Ⅲ
2. コース責任者：横尾 隆

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

2023年6月30日（金）、8月23日（水）に、実習オリエンテーションを行い、実習の目標、ローテーション内容、実習の心構えなどにつき、理解を深めた。学生へ臨床現場の状況説明と感染を正しく理解して対応することを繰り返し説明した上で、2023年8月28日（月）よりカリキュラム通り実習を開始した。実習評価はe-ポートフォリオと各科の評価表に基づいて逐次行い、不十分と評価された学生には、フィードバックを行った。実習期間終了後、

Post-CC OSCEにおいて、共用試験実施評価機構により定められた課題（3課題）を含んだ評価を実施する。

4. コースの教育活動の「点検・評価・改善」：
2023年12月18日（月）にクリニカルクラークシップ中間報告会を対面形式にて行い、臨床実習の進捗状況を確認した。新型コロナウイルス感染症の影響はあるものの、現場での指導により大きな問題はなく概ね通常通りの臨床実習が行うことができた。ま

た感染状況により、一時的に実習停止となった場合は、迅速に学内4機関への再配置を行うこと、e-learningやZoom等を用いた遠隔形式の実習への移行することにより、実習が継続できるよう各診療科での緊急対応が定着している。2019年度より開始した教育施設担当者との懇親会は、2023年度もZoomを用いて2023年11月24日（金）に行った。日頃の苦労や問題点について一定の抽出ができたため、今後も継続する方針となった。

看護学科

教学委員長 田中幸子

1. 各種委員会の構成

教学委員会：田中幸子（委員長）、小谷野康子（1学年担当）、嶋澤順子（2年生担当）、梶井文子（3年生担当）、高橋衣（4年生担当）
学生委員会：小谷野康子（学生部長）、内田満（保健担当）、松永佳子、中島淑恵、永吉美智枝、濱田真由美、清水由美子
カリキュラム委員会：高橋衣（委員長）
臨地実習委員会：梶井文子（委員長）
図書委員会：内田満（委員長）
国際交流委員会：内田満（委員長）
ICT教育推進委員会：望月留加（委員長）
看護学科内部質保証推進委員会：嶋澤順子（委員長）
FD・SD委員会：中島淑恵（委員長）
研究委員会：大橋十也（委員長）
教育活動費等運用委員会：白谷佳恵（委員長）
広報委員会：佐藤正美（委員長）
看護学科IR推進委員会：中島淑恵（委員長）
キャリア支援委員会：清水由美子（委員長）
看護学科防火・防災委員会：永野みどり（委員長）
BSCワーキング：濱田真由美（委員長）
地域連携看護学実践研究センター運営委員会：高橋衣（センター長）

2. 入学者及びオリエンテーション

新入生60名（男子4名、女子56名）が入学した。令和5年4月6日（木）、西新橋校2号館講堂において入学式が開催された。昨年まではコロナ禍の影響で参列者を大幅に制限して実施されてきたが、今年度は入学者と保護者（入学者1名につき2名まで）、教職員の参列を得て、感染防止対策を講じながら実施された。オリエンテーションの中で例年実施されているシンポジウムは、数年ぶりに対面で開催された。1年生の救急蘇生実習は、4月12日（水）に医学科と共修で感染予防を徹底して、体育館、大講堂、講義室等4か所に分散して実施した。

3. 2023年度の看護学科在学生（2023年4月1日）

1年生：60名、2年生：63名、3年生：63名、4年生：60名

4. 2023年度カリキュラムの概要

1) 改訂したカリキュラムの現状

ICT教育の強化と自然科学・情報科学の選択の幅を広くすることを目的に、2022年から「人間の生活とICT」、「科学哲学」、「数学」を加え、理科の実験科目を選択制としている。「情報科学」では、昨年からの電気通信大学の大学院生を演習指導に採用し、今年も学生の授業評価は良好であった。「人間の生活とICT」でも電気通信大学の専門家に授業を依頼し、学生は学びを深めることができた。今後も継続していきたい。

2) 各学年のカリキュラム構成

1年次は必修科目である「医療基礎科目」4単位、「人間と生活」「社会と生活」から選択科目を6単位以上10単位以内、「自然科学・情報科学」から4単位以上8単位以内、「外国語」から必修科目を4単位、「看護専門基礎科目」5単位、「看護専門科目」16単位を履修した。2年次は、「外国語」から必修科目と選択科目の4単位、看護専門基礎科目から18単位、看護専門科目から24単位を履修した。3年次は、看護師教育課程と保健師教育課程に分かれ、最終的に看護師教育課程を44名、保健師教育課程を19名が履修した。4年次後期は、「看護の統合と実践」から「看護総合演習Ⅳ」1単位、「総合実習」2単位、「メンバーシップ・リーダーシップ論Ⅱ」1単位、看護専門科目の選択科目2単位以上を履修した。

3) 国際交流、及び他大学との交流

大学間協定を締結しているシンガポール国立大学（NUS）との学生交流では、NUSの学生2名が7月10日（月）～14日（金）に本学で研修を行い、本学学生2名（4年生）が2024年3月11日（月）～15日（金）にNUSで研修を行った。米国ポートランドでの看護研修は2024年3月10日（日）～18日（月）

に本学学生 19 名（2 年生 15 名，3 年生 4 名）がポータランド州立大学及び関連施設で研修を行った。4 年次の英国キングスカレッジロンドン（KCL）の看護実習は，10 月 2 日（月）～10 月 20 日（金），本学学生 3 名がセント・トーマス病院等で行った。KCL の学生 3 名の受け入れは 2024 年 2 月 26 日（月）～3 月 22 日（金）に行われた。大学間協定を締結している国立台湾大学（NTU）との学生交流では，3 月 6 日（水）～10 日（日）に本学学生 2 名（2 年生）が NTU で研修を行い，NTU の学生 2 名は，7 月 24 日（月）～28 日（金）に本学で研修を行った。

鹿児島大学，宮崎大学両校の医学部看護学科との単位互換に関する協定書が締結されたことにより，新たな総合実習コースとして「3 大学交換実習コース」が設置された。十島村役場中之島出張所他（鹿児島大学），ホームホスピス宮崎他（宮崎大学）に本学の学生が，1 名ずつ参加し，本学の行政看護コースに両大学の学生が 1 名ずつ参加した。それぞれ地域特性に応じた保健医療について良い学びを得ることができていた。

5. 学生・教学委員・学生委員・カリキュラム委員会合同 FD・SD 懇談会

7 月 14 日（金）16：30～17：30 大講堂において，懇談会を開催した。学生からは，e-ラーニングへの課題提出ボックスを早めに開いてほしい，学生食堂ベラの再開などが要望され，後日要望に対する回答書を e-ラーニングに掲載した。

6. 拡大カリキュラム情報交換会

12 月 22 日（金），カリキュラム委員会・FD SD 委員会共催で「拡大カリキュラム情報交換会」を Zoom で実施した。内容は，2024 年度カリキュラム改定，3 大学交流交換看護実習コースの実施状況，VR の効果的な活用などが報告され，参加学生と教員とで活発な意見交換が行われた。

7. 保健師・看護師国家試験

看護師は，全国模擬試験を計 4 回実施した。加えて必修模擬試験を 9 月に実施した。保健師模擬試験は，計 3 回実施した。第 113 回看護師国会試験では，55 名が合格し（合格率 96.4%），第 199 回保健師国家試験は 19 名が合格（合格率 100%）することができた。

大学院医学研究科医学系専攻博士課程

研究科長 松 藤 千 弥

本学は1956年、私立大学として初の大学院を設置し、医学研究科博士課程を置いた。以来本課程は、主に医学部卒業生を受け入れて医学研究者を養成する役割を果たしてきたが、1985年度以降、度重なる改革を推し進め、医・歯学部卒業生以外にも門戸を開くとともに2008年度には社会人大学院制度、2017年度には連携大学院制度が加わり、多様な背景を持つ学生が、共通カリキュラム・選択カリキュラムからなる柔軟なカリキュラムを学修する現在の形となった。

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

1. 2023年度入学選抜および入学生

1) 入学試験

第1次募集

出願期間：2022年8月15日(月)～9月10日(土)

試験日：2022年9月24日(土)に外国語(英語)、小論文、面接が行われた。

応募者23名・受験者23名・合格者22名・入学者22名

第2次募集

出願期間：2022年12月12日(月)～2023年1月7日(土)

試験日：2023年1月21日(土)に外国語(英語)、小論文、面接が行われた。

応募者26名・受験者26名・合格者26名・入学者26名

2) 入学生および派遣科

2023年度の入学者は48名(内、社会人20名、連携大学院生10名)となった。また、在籍者数(1～

4年)は165名となった。2023年度新入生の氏名および派遣科、再派遣科は一覧の通りである。(表1)

3) 文部科学省がんプロフェSSIONAL事業「関東がん専門医療人養成拠点」(代表：筑波大学)に加わり、がん研究者の人材養成を推進するため、2018年度より、(1)がんゲノム医療人養成、(2)小児・AYA・希少がん専門医療人養成、(3)包括的ライフステージサポート医療人養成の3コースを設けており、2023年度は計15名の大学院生が新規受講登録をした。

2. 2023年度の主な行事・カリキュラム

1) 2023年度大学院の入学式は2023年4月3日(月)に行われ、その後約4か月にわたり共通カリキュラム必修科目が実施され、選択科目も2024年1月20日(土)まで実施された。社会人入学生に配慮し、講義形式の科目では多くの授業科目で遠隔授業が実施された。

2) 選択カリキュラムは、2024年3月末日まで各派遣科および再派遣科において実施され、それぞれの研究施設において研究指導が行われた。

3) 2023年7月14日(金)にオンライン(Zoom)で、学内講師による大学院特別講義を開催した。(表2)

4) 2023年7月14日(金)にカリキュラム内容の意見交換の場である大学院特別セミナーをオンライン(Zoom)で開催し、1年生を主とした大学院生51名、教員27名が参加した。

5) 大学院生研究発表会が2023年11月25日(土)と2023年12月16日(土)の計2回、オンライン(Zoom)で開催された。第1回および第2回で各12名、計24名の大学院生による研究発表があり、活発な質疑応答が行われた。

6) 国立がん研究センター連携大学院生による研究発表会を2024年1月16日(火)にオンライン(Zoom)で開催し、5名の連携大学院生、および国立がん研究センターに再派遣されている大学院生1名が研究発表を行った。

3. 2023年度におけるその他の主な審議・報告事項

1) リサーチ・アシスタント 46名、ティーチング・アシスタント 24名を採用承認した。

2) 業務目的の診療行為実施に伴い、附属病院リサーチ・レジデントとして46名と雇用契約を結んだ。

3) 研究科教員の新規任用（新任講座担当教授を除く）

岩瀬 忠行教授：授業細目「分子診断・治療学」（2023年4月1日付）

戸谷 直樹教授：授業細目「血管外科学」（2023年6月1日付）

齋藤 健教授：授業細目「腫瘍・血液学」（2023年7月1日付）

藤井 智子教授：授業細目「麻酔科学・侵襲防御医学」（2023年8月1日付）

山澤徳志子教授：授業細目「分子診断・治療学」「筋生理学」（2023年12月1日付）

4) 大学雇用のポスト・ドクトラル・フェローについて、4月1日付で新規申請1名、継続申請1名を採用した。

5) 2023年度における学位取得者は、大学院修了による33名、論文提出による45名の計78名であった。

6) 論文提出資格取得のための外国語試験を2回実施した。第1回（通算71回）試験は2023年5月20日（土）に行い、出願者46名、受験者44名、合格者36名であった。第2回（通算72回）試験は2023年10月21日（土）に行い、出願者45名、受験者43名、合格者35名であった。また、外部試験結果に基づいた試験免除による合格者は第1回および第2回で、それぞれ1名であった。

7) 東京慈恵会医科大学学外共同研究費補助として、8件を採択した。（表3）

8) 東京慈恵会医科大学同窓会振興資金による海外派遣助成について、10名（大学院生8名、助教2名）を同窓会に推薦した。

9) 東京慈恵会医科大学大学院研究助成金を20名に交付した。（表4）

10) 第9回東京慈恵会医科大学伊達会賞受賞者を2022年度学位取得者から3名選出した。（表5）

11) 2023年度は3名の国立がん研究センターの連携大学院生が課程を修了（学位取得）した。12月12日（火）にオンライン（Zoom）にて、第6回大学院・研究に関するワーキンググループを開催し、連携大学院制度の拡充、連携大学院教員（有期）の

運用整備について、検討を行った。学位論文審査においては、連携大学院教授の学位論文審査委員会審査委員（副査）への任用も行われた。

12) 2021年度より国立精神・神経医療研究センターと連携大学院制度を開始し、2023年度は2名の連携大学院生が入学した。2024年2月8日（木）にオンライン（Zoom）にて、第2回の教育・研究に関する協議会を開催し、研究発表会開催に向けて運用整備を行った。学位論文審査においては、連携大学院教授の学位論文審査委員会審査委員（副査）への任用も行われた。

13) 入学試験改革として、入学試験および論文提出のための外国語試験について、2026年度より外部試験結果を活用することとし、外部試験の種類、基準を決定した。

カリキュラムの変遷と現状

表1 新入生名簿

	氏名	派遣科	再派遣科	
1	森 啓輔	精神医学	-	
2	皆川 暁信	整形外科学	東京大学大学院理学系研究科生物科学専攻	
3	北村 晃	分子疫学	-	社会人
4	小澤 瑞生	包括がん医学	-	社会人
5	日吉 史一	脳病態制御学	-	社会人
6	長尾 彩加	包括がん医学	-	社会人
7	松下 豊	耳鼻咽喉科学	再生医学研究部	
8	石黒 瑞稀	糖尿病・内分泌内科学	-	
9	瀧澤 玲央	循環生理学	-	社会人
10	西岡 彩子	呼吸器内科学	-	
11	山本修太郎	泌尿・生殖科学	東京女子医科大学 先端生命医科学研究所	
12	吉田 賢司	小児科学	細胞生理学講座	
13	奥平 朋子	臨床薬理学	-	社会人
14	今井 亨	包括がん医学	-	社会人
15	岸本 悠司	耳鼻咽喉科学	解剖学講座	
16	池上 拓	整形外科学	細菌学講座	
17	長尾 健	産婦人科学	-	
18	笹沼 宏年	地域医療プライマリケア医学	-	社会人
19	野々山葉月	小児科学	-	
20	原田 佳奈	遺伝医学・遺伝カウンセリング学	-	社会人
21	福里壮一郎	耳鼻咽喉科学	分子疫学研究部	
22	湊 真弥	地域医療プライマリケア医学	-	社会人
23	松本百奈美	地域医療プライマリケア医学	-	社会人
24	鈴木 彩子	皮膚科学	-	
25	鈴木 貴士	脳神経外科学	先端医療情報技術研究部	社会人
26	住吉 那月	消化器内科学	-	
27	加集 英里	糖尿病・内分泌内科学	森山記念病院 病理診断科	
28	向田 凧沙	腎臓内科学	-	
29	高橋恵里沙	耳鼻咽喉科学	解剖学講座	
30	赤岡 宗紀	肝胆膵外科学	遺伝子治療研究部	
31	犬養 舜	呼吸器内科学	-	
32	近藤 洋史	分子疫学	-	社会人
33	大谷 理了	人体・実験病理学	-	
34	當銘 玲央	包括がん医学	-	社会人
35	小寺 啓太	消化管外科学	東京医科歯科大学大学院 医歯学総合研究科 医歯学専攻 分子腫瘍医学分野	
36	丸木 雄太	分子腫瘍学	-	社会人
37	大木悠太郎	腎臓内科学	-	
38	栗野 世奈	産婦人科学	国立成育医療研究センター 再生医療センター	
39	下山皓太郎	腎臓内科学	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 内臓機能生理学	
40	林 綾香	腎臓内科学	分子疫学研究部	

カリキュラムの変遷と現状

41	小倉 望	包括がん医学	-	社会人
42	田藏 昂平	包括がん医学	-	
43	末廣 耀平	腎臓内科学	-	
44	和田 賢二	循環器外科学	-	
45	久保 英祐	腎臓内科学	横浜市立大学大学院医学研究科医科学専攻 循環器・腎臓・高血圧内科学	
46	金井 郁子	脳病態制御学	-	
47	木村慎太郎	包括がん医学	-	
48	甲斐 亘	消化管外科学	生化学講座	

表2 共通カリキュラム特別講義

科目	実施方法	講師
特別講義Ⅰ	Zoomによる遠隔授業	横山啓太郎 教授
特別講義Ⅱ	Zoomによる遠隔授業	大石 公彦 教授
特別講義Ⅲ	Zoomによる遠隔授業	下田 将之 教授

表3 学外共同研究費補助金採択

	所属	研究代表者	研究課題	補助額
1	分子生物学講座	松藤 千弥 教授	ポリアミンと核酸の共進化 (第20回)	40万円
2	形成外科学講座	二ノ宮邦稔 教授	有限要素解析を用いた顔面骨折の治療戦略	10万円
3	心臓外科学講座	國原 孝 教授	第二回カルシウム・センシタイザー研究会	40万円
4	分子生理学講座	竹森 重 教授	筋肉研究の分子から個体レベルにおよぶ諸分野を機能的につないで統合する (筋生理の集い)	40万円
5	解剖学講座	岡部 正隆 教授	Tokyo Vertebrate Morphology Meeting (第11回)	40万円
6	臨床検査医学講座	越智 小枝 教授	次世代マルチプレックス臨床検査法開発研究	40万円
7	神経科学研究部	加藤 総夫 教授	痛覚変調性疼痛研究分科会 第1回学術集会	40万円
8	基盤研究施設	岩瀬 忠行 教授	光免疫技術を用いた新規マイコプラズマ排除法の開発-宮崎大学との共同研究開発推進基盤の構築-	10万円

表4 大学院研究助成金採択

	学年	氏名	派遣科	再派遣科	研究課題
1	2	三田村康衣	脳病態制御学	-	Parental Thoughts and Behaviors Checklist 日本語版の開発及び信頼性・妥当性の検証
2	2	大橋 慎史	糖尿病・内分泌内科学	-	血管内皮 ROCK2 による肥満制御機構の解明と治療的化
3	2	オウ バイ	循環生理学	-	新たな起源を持つ組織マクロファージの心臓における役割の解明
4	2	吉田 啓晃	リハビリテーション医学	-	高齢患者の立ち上がり動作中の足底圧測定の臨床的意義と治療戦略
5	2	光吉 悦子	糖尿病・内分泌内科学	-	糖尿病腎症における概日リズム破綻と外因性メラトニンによる病態制御
6	2	石津 賢一	包括がん医学	-	上部胃癌 (食道胃接合部癌を含む) の至適術式の研究
7	2	梅本 育恵	脳病態制御学	-	精神疾患に対する効率型認知行動療法の有効性及び実施可能性に資する研究

カリキュラムの変遷と現状

8	2	角井真名美	分子診断・治療学	国立感染症研究所 AMR 研究センター	伴侶動物由来 Staphylococcus aureus の薬剤耐性 トレンド解析～流行株の系統把握を目的とした Genomic surveillance～
9	3	大野 隆行	糖尿病・内分泌内科学	—	1 型糖尿病患者における持続血糖モニタリングシ ステムを用いた至適血糖時間割合と糖尿病合併症 と偶発症に関する検討
10	3	松林 沙知	呼吸器内科学	—	オートファジー・リソソーム系を介した細胞老化 治療による COPD 病態制御の可能性
11	3	辻本 裕紀	糖尿病・内分泌内科学	—	下垂体腺腫術後の成人成長ホルモン分泌不全症を 甲状腺ホルモン動態から予測できるか
12	3	西田ひかる	小児科学	—	Slc25a13 遺伝子ノックアウトマウスを用いたアセ トアミノフェンの薬剤性肝障害の評価
13	3	岡久 将暢	包括がん医学	—	EGFR エクソン 20 挿入変異陽性の非小細胞肺癌 (NSCLC) 患者の臨床的特性、臨床経過の検討及 び amivantamab の有効性の検討：LC-SCRUM- Asia の臨床ゲノムデータベースを用いた後方視 的研究
14	3	北村 直也	産婦人科学	国立成育医療研究セ ンター 再生医療セ ンター	胎児期の免疫寛容を利用した低ホスファターゼ症 に対する新規治療法の開発
15	3	小笠原律子	分子疫学	—	血中 soluble PD-L1 等レベルの多寡が妊娠高血圧 症候群及び妊娠合併症を予測し得るかを明らかに するための研究
16	3	加藤 一彦	腎臓内科学	分子疫学	慢性腎不全患者における骨・ミネラル代謝と認知 機能との関連調査
17	3	佐野 圭	眼科学	東海大学 医学部基 盤診療学系 衛生学 公衆衛生学	緑内障とライフスタイルの関連
18	3	林 友則	筋生理学	—	ハイスピードカメラを用いた骨格筋の収縮動態評 価
19	3	山口 曜	包括がん医学	—	EGFR 遺伝子変異陽性進行非小細胞肺癌に対す る EGFR-TKI 耐性後のアテゾリズマブ+ペバシ ズマブ+カルボプラチン+パクリタキセル併用療 法の治療効果と安全性に関する多施設共同観察研 究
20	4	二口 俊樹	消化器内視鏡 診断治療学	—	Texture and Color Enhancement Imaging を用い た胃腫瘍性病変に対する視認性の検討

表5 第9回東京慈恵会医科大学伊達会賞受賞者

氏名	学位番号	学位取得日	論文名	雑誌名
河合 裕成	甲1220号	2022年7月13日	Sphingosine-1-phosphate promotes tumor development and liver fibrosis in mouse model of congestive hepatopathy (うっ血肝モデルマウスにおいてスフィンゴシン1リン酸は肝線維化と腫瘍増大を促進する)	Hepatology
伊藤 晶彦	甲1235号	2023年2月22日	Involvement of Parkin-mediated mitophagy in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease-related sarcopenia (COPD合併サルコペニア発症へのParkin介在性マイトファジーの関与)	The Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle
中拂 一彦	乙3421号	2023年3月8日	Association between a low response to rubella vaccination and reduced anti-severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 immune response after vaccination with BNT162b2: a cross-sectional study (風疹ワクチンへの低反応性とBNT162b2ワクチン接種後の抗SARS-CoV-2免疫反応低下との関連:横断的研究)	Clinical Microbiology and Infection

大学院医学研究科看護学専攻

専攻長 佐藤 紀子

1. 教育課程の目的

2019年度4月より、看護学専攻では、博士後期課程が開設され、これまでの修士課程は博士前期課程と名称変更された。博士前期課程における教育の目的は、大学院設置基準第3条に基づき、広い視野に立って精深な学識を授け、専攻分野における研究能力又はこれに加えて高度の専門性が求められる職業を担うための卓越した能力を培うことにより高度に専門化した知識と技術を備えた看護の高度職業専門職を養成することである。分野には、先進治療看護学分野・基盤創出看護学分野・母子健康看護学分野・地域連携保健学分野があり、高度実践看護師教育課程（38単位）も有している。高度実践看護師教育課程（38単位）においては、4つの領域（クリティカルケア看護学領域・がん看護学領域・小児看護学領域・在宅看護学領域）で専門看護師を育成している。

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

2. 2023年度入学生

博士前期課程の2023年度入学生は7名である。領域別入学生は、クリティカルケア看護学4名、母性看護学1名、精神看護1名、在宅看護学1名である。

博士後期課程の2023年度の入学生は2名である。領域別入学生は、予防推進看護学1名、地域包括看護学1名である。

在籍者数は、博士前期課程19名、博士後期課程9名で、合計28名となった。

3. 2024年度入学選抜および入学生

入学説明会を2023年7月11日（火）に実施し、参加者は20名であった。入学試験出願期間は2023年7月20日（木）から8月21日（月）であった。出願資格認定審査は2023年9月2日（土）に実施し、志願者は1名であり合格した。博士前期試験の入学試験は、2023年9月9日（土）に専門科目と外国語（英語）および面接を実施した。その結果、9名の応募があり、9名が合格した。後期課程の入学試験は、2023年9月2日（土）に専門科目と外国語（英語）および面接を実施した。その結果、1名の応募があり、1名が合格した。

4. 研究計画発表会および大学院研究助成

博士前期課程研究計画発表会を2024年1月13日（土）に開催し、博士前期課程の学生合計7名の研究発表があり活発な質疑が行われた。発表した学生は、「大学院（看護学専攻）研究助成」の2024年度公募に応募し、審議の結果6名に交付を決定した。残る1名についても、再度研究計画発表会を行い、2024年度中に応募する予定である。（表1）

また、博士後期課程研究計画発表会・経過報告会を2024年1月12日（金）に開催し、1年次2名が研究計画の発表を、3年次7名が研究の進捗状況について報告を行った。

5. 2023年度修了生

修士論文発表会を2024年2月17日（土）に開催し、博士前期課程学生6名の研究発表があり、活発な質疑が行われた。また、修士論文が2024年3月2日（土）に提出され、2022年度中に修士論文を完成させた1名を加え、7名が修士（看護学）を取得した。（表2）

6. 看護学専攻 Faculty Development 講演会

2023年7月31日（月）に看護学科との共催で、「リアルワールドデータを用いた、看護研究の現状と可能性」をテーマに、森田光治良氏（東京大学大学院

医学研究科附属グローバルナースングリサーチセンター特任講師）を招聘し、Web形式（Zoom）にて講演会を実施した。看護系教員と大学院学生を含む52名が受講した。

表1 研究助成採択者一覧（博士前期課程）

氏名	専攻分野	研究テーマ
河邊 壮太	先進治療看護学	非がん性呼吸器疾患の急性増悪によりICU入室経験のある患者の呼吸療法の選択と体験
小嶋万里奈	先進治療看護学	初回急性心筋梗塞発症から心臓カテーテル検査開始までの救急初療における患者の体験
吉田 早苗	先進治療看護学	治療の判断に対するICU看護師の思考と看護実践
高梨 和恵	母子健康看護学	「もう一度、産んでみたい」と思える出産体験
牧之 瀬稔	地域連携保健学	精神に障害をもつピアスタッフが就労継続支援事業所B型での働き始めに感じた困難感と対処方略
萩野 裕夏	地域連携保健学	人工呼吸器装着を目的として入院したALS患者の入退院支援

表2 2023年度修了生

氏名	専攻分野	研究テーマ
弓田志津子	先進治療看護学	浮腫を生じたICU入院患者における皮膚障害の発生要因
永瀬 亜樹	先進治療看護学	経口抗がん薬治療中の外来患者の自己効力感に関連する要因
守本 実由	先進治療看護学	外来がん薬物療法を受ける消化器がん患者の気がかりの関連要因
川口美貴子	母子健康看護学	軽症の頭部打撲を経験した乳幼児の家庭内での転倒転落に対する母親の認識
中村 沙織	母子健康看護学	小児慢性疾患をもつ患者へ移行期支援を行う外来看護師による就労支援に関する質的記述的研究
田中 旬子	地域連携保健学	COVID-19流行を機に在宅勤務導入となった労働者の在宅勤務時の労働衛生の現状と健康状態の関連
細貝 知世	地域連携保健学	在宅療養を希望する独居認知症高齢患者の娘介護者の関わりのプロセス—認知機能障害を疑う時期から認知症グループホーム入所まで—

医 学 科

西新橋校

基 礎 講 座

解剖学講座

講座担当教授：	岡部 正隆	解剖学，発生学
教 授：	久保健一郎	神経解剖学，神経発生学
准 教 授：	橋本 透	肉眼解剖学，放射線解剖学
講 師：	重谷 安代	神経発生学，進化発生学
講 師：	辰巳 徳史	発生学，機能形態学，進化学
講 師：	西條 広起	組織学

教育・研究概要

I. 大脳皮質の発生過程における分子細胞機構の解明

大脳皮質の発生過程において、大脳新皮質と海馬の錐体細胞は移動様式が異なることを我々は以前に見出した (Kitazawa A, et al. 2014)。移動様式の違いを生じる要因を明らかにするため、大脳新皮質と海馬の移動細胞で発現が異なる遺伝子の探索を行ったところ、候補として *Cux* が検出された。このため、*Cux* に注目して、遺伝子発現の変化が及ぼす影響の解析を進めた。

子宮内電気穿孔法を用いて大脳新皮質の錐体細胞で *Cux* のノックダウンを行ったところ、移動様式が海馬型に変化した。また、海馬の錐体細胞で *Cux* の強制発現を行ったところ、移動様式が大脳新皮質型に変化した。この結果、*Cux* が大脳新皮質と海馬の移動様式の違いを生じる分子スイッチであることが示された。さらに、ゲノム編集技術の一種である *i*-GONAD 法を用いて *Cux* ノックアウトマウスを作成したうえで、大脳新皮質の細胞移動様式に変化が生じるかどうかについて、解析を進めている。

これらの解析を進めるなかで、発生過程の海馬に特異的であると考えていた移動様式に類似した移動様式が、大脳新皮質の発生過程においても一過性に観察されることを見出した。両者の移動様式がどの

程度類似しているのか、詳細な解析を行い、結果について成医学会や解剖学会で学会発表を行った。

また、大脳皮質の発生過程における病態機構の解明として、独自に確立した胎児期虚血のモデルマウス (Kubo K, et al. 2017) を基にした解析を進めている。加えて、発達障害を生じる要因として注目される母体の免疫活性化が大脳皮質の組織構築に与える影響について共同研究を行い、論文発表を行った (Sasaki M, et al. 2023)。

II. 統合失調症患者死後脳の解析

昨年に引き続き、統合失調症の分子病理学の解明を目指して、精神疾患ブレインバンクから提供された統合失調症と正常対照者の死後脳組織の解析を進めた。単一細胞 (核) RNA シークエンスや空間情報を保持したまま網羅的に遺伝子解析を解析する技術 (空間トランスクリプトミクス) (吉永と久保, 2023) である Visium や GeoMx WTA といった手法を用いて患者死後脳を解析し、その分子的な特徴の変化について、検討を進めている。いくつかの細胞群でのトランスクリプトミクスに興味深い変化を見だし、形態学的解析につなげている。また、この死後脳解析に基づいた病因妥当性の高いマウスモデルを作成し、因果関係を含めて、死後脳所見を深化していくことに着手した。研究結果のうち、5 シークエンスによる単一細胞 (核) RNA シークエンスの結果の一部は、プレプリントサーバーに掲載された (Jonathan G, et al. 2023)。

III. 遺体を用いた研究

放射線医学講座の行っているフォトンカウンティング CT と従来の CT における骨梁描出能の差異についての研究に参画した。Thiel 法で固定した遺体の正常および人為的に骨損傷を加えた橈骨手根関節の、両 CT における骨梁描出能の差異を評価し、その結果についての報告を学術誌に発表した。

形成外科学講座の行っている母指の腱および手指の変形性関節症についての研究に参画した。解剖学講座に献体された遺体 40 体の手の解剖所見、X 線

写真, 組織切片標本から, 母指の腱のバリエーションと, 各指の関節軟骨の状態を観察・評価し, 母指の腱のバリエーションについての報告を学術誌に発表した。引き続き現在, 関節軟骨の損傷部位の評価について検討・考察中である。

IV. 硬骨魚の側線鱗形成における神経堤細胞の関与
ポリプテルス *Polypterus senegalus* (Ps) の側線鱗形成に関与する神経堤細胞は背外側移動経路を通ることから, この経路を標識する目的で *PsMitf* 遺伝子の調節領域に *EGFP* を繋いだコンストラクトの作製を試みた。これを Tol2 システムによりポリプテルス受精卵に顕微注射し発現させて咽頭胚期にて観察した結果, 間葉系神経堤細胞と思しき細胞と表皮にまだら状に蛍光標識が見られた。これは *Mitf* を発現する黒色素芽細胞に分化する神経堤細胞が背外側移動経路を通り, さらに表皮に侵入したことを表していると思われた。さらに3日経過した幼生では表皮の標識はより強くなった。なおマウス *Mitf* の調節領域を用いたコンストラクトはポリプテルスでは働かないことが分かった。

V. 腎不全マウスの副甲状腺細胞のシングルセルトランスクリプトーム解析

副甲状腺は甲状腺内に存在する非常に小さい臓器で, パラトルモンを分泌することで血中カルシウム濃度の調整を行っている。慢性腎不全 (CKD) により, 副甲状腺の機能が亢進することが知られており, 腎臓病において副甲状腺の機能制御が重要な課題の1つとなっている。これまで, 我々は副甲状腺が *EGFP* で可視化できる *Gcm2-EGFP* マウスを用いて正常な副甲状腺のシングルセルトランスクリプトームを行い, 副甲状腺を構成する細胞の研究を行っており, その手法を用いて, CKD マウスの副甲状腺のシングルセルトランスクリプトームを試みた。CKD マウスはアデニン試料を与えることで作製した。CKD マウスの血清データでは腎不全を引き起こしていることが確認できた。このCKD マウスから副甲状腺を単離し, シングルセルにして, トランスクリプトーム解析を行った。現在は正常マウス副甲状腺細胞と比較し, CKD を起因とする副甲状腺の機能亢進の原因の解明を目指して解析中である。

VI. 副甲状腺培養細胞を用いた *Gcm2* の機能解析

副甲状腺に必須な因子として知られる *Gcm2* の機能解析を行う中で, 我々は *Gcm2* が副甲状腺の

増殖と機能維持に重要な役割を果たすことを明らかにしてきた。しかしながら, *Gcm2* がどのようにして副甲状腺の増殖や機能を調節しているのかは明らかでない。そこで我々は副甲状腺のオープンリーディング領域を明らかにするため ATAC-seq と RNA-seq を試みた。マウス由来の副甲状腺では大きさが非常に小さく RNA-seq は可能であるものの, ATAC-seq の試料の調整が困難なことが明らかとなった。そこで, rat 由来の副甲状腺培養細胞である Pt-r 細胞を用いて, ATAC-seq と RNA-seq を試みた。様々な条件検討の結果, *Gcm2* 発現細胞と *Gcm2* ノックアウト細胞から ATAC-seq および RNA-seq 用のサンプルを調整し, 両者の解析を行った。現在, 解析結果から *Gcm2* と *Mafb* および *Pth* といった副甲状腺関連因子がきちんと動いていることが明らかになっており, この実験結果の詳細な解析により, *Gcm2* の副甲状腺における機能が明らかにできると考えられた。

VII. Dextran sulfate sodium 大腸炎誘発時における大腸粘膜内微小循環の解析

デキストラン硫酸ナトリウム (DSS) は, 潰瘍性大腸炎 (UC) 研究のためにマウスの大腸炎誘発に用いられているが, その正確なメカニズムは未だ不明である。これまでの研究では, 大腸粘膜の微小循環障害が DSS 誘発性大腸炎に関与していることが示唆されていたが, 局所血管系の早期構造変化は見逃されてきた。本研究において, DSS 大腸炎における出血の初期原因を明らかにし, マウス大腸における微小循環と粘膜障害の関連を解析した。その結果, DSS 投与により大腸炎に先行し上腸間膜動脈と下腸間膜動脈の境界領域で血管が障害され, 出血が誘発された。さらにこの血管障害は粘膜深部の動脈叢に由来していることが明らかとなった。

このような血管障害を理解することは, IBD の病態に光を当て, ヒトの UC の早期発見と介入戦略に役立つ可能性がある。

VIII. 転写因子 *GCM1* を発現する細胞の進化に関する研究

哺乳類の胎盤絨毛の発生に必須である *GCM1* が原始的条鰭類であるポリプテルスの鰓と体表で発現することをこれまで報告した。本年度は, 系統種間における *Gcm1* の発現パターンについて比較解析し, 顎口類における *Gcm1* 発現細胞の進化的プロセスについて考察を試みた。その結果, 軟骨魚類トラザメ, 軟質類チョウザメ, 両生類アホロートルとツメガエ

ルにおける鰓の上皮細胞での Gcm1 の発現を明らかにした。一方で、鰓や体表で Gcm1 を発現している液胞様細胞はポリプテルスだけが有する特殊な細胞であることを示唆した。これらの結果より、種間で保存される鰓や体表での Gcm1 の発現が、顎口類の進化過程における新たな細胞の獲得に寄与してきた可能性が考えられた。

IX. 膨張顕微鏡法を用いた筋-腱-骨複合体の微細形態解析

ゼブラフィッシュの成魚期の胸びれは、筋長約 2mm の内転筋群・外転筋群により運動器として機能するが、ヒトのアブミ骨筋長（腱を含めて約 5mm）と比べても小さい。したがって肉眼解剖観察は難しく、またホルマウント標本は比較的分厚いために、顕微鏡の高倍率対物レンズを用いた深部の微細構造観察がしづらい。我々は膨張顕微鏡法の改良版 (Sim J, et al. *bioRxiv* 2021) を参考に、胸びれのホルマウント蛍光染色標本を体積約 70 倍の相似立体へと膨張させ、低倍率対物レンズのまま共焦点レーザー顕微鏡による三次元再構築を行った。内転筋・外転筋の筋束の多くは骨を挟んで平行に走る一方で、他と異なる停止位置の筋、他と直交した走向の筋など、遊泳運動の考察に重要な立体構造を高精細に捉えることが可能となった。

X. カラーユニバーサルデザイン (CUD) の推進の支援

学校法人慈恵大学カラーユニバーサルデザインポリシーの策定を支援した。先天色覚異常のみならず、網膜疾患や白内障でも色の見え方が変化することが知られており、色覚には多様性が存在する。情報がなるべく多くの人に正しく伝わるように、多様な色覚に配慮したデザインを推奨するため、このポリシーを策定した。さらにこのポリシーの実質化を支援する目的で、多様な色覚のメンバーによる慈恵 CUD チームを立ち上げた。

「点検・評価・改善」

1. 講座運営について

今年度より 2 名の本学耳鼻咽喉科学講座に所属する医学研究科博士課程大学院生の再派遣を受け入れた。学外からは東京医薬専門学校の生徒 1 名を研究実習生として受け入れた。3 月末日付で西條講師が辞職した。

2. 教育について

解剖学講座の教員は複数の学年の教育を担当して

いる。医学科のコース医学総論 I のユニット「医療総論演習」、ユニット「医学総論 I 演習」、コース基礎医科学 I ユニット「細胞から個体へ」、およびユニット「細胞から個体へ実習」、コース基礎医科学 II ユニット「オリエンテーション」「循環器系」「呼吸器系」「消化器系」「泌尿器系」「生殖器系」「神経系」「内分泌系」「感覚器系」の講義、ユニット「形態系実習」の 3 つのサブユニット（解剖・組織・神経）、コース臨床基礎医科学 I のユニット「症候病態学演習 II」、コース研究室配属、コース外国語 III ユニット「医学英語専門文献抄読」、コース臨床医学 II ユニット「症候から病態へ」を担当した。コース研究室配属においては医学科 3 年生 7 名を受け入れて実習を行った。コース医学総論のユニット「医学研究」を当講座で選択履修する学生は、医学科 3 年生 5 名、4 年生 5 名、5 年生 2 名、6 年生 4 名であった。看護学科においては、看護専門基礎科目「解剖生理学 I」の講義と見学解剖実習を担当し、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においては、それぞれの人体の構造の講義と見学解剖実習を担当した。また学外の医療系教育機関 2 大学 7 専門学校（東京都立大学、東京工科大学、郡山健康科学専門学校、関東リハビリテーション専門学校、読売理工医療福祉専門学校、横浜実践看護専門学校、浦和専門学校、葛飾区医師会付属看護専門学校、富士市立看護専門学校）の見学解剖実習を担当した。

3. 研究について

解剖学講座の教員は、各自独自の研究テーマを持ち研究を実施している。定期的開催される研究報告会にて研究の進捗状況を報告し、研究内容の客観的評価を受け、各自研究を進めている。今年度は所属する教員 10 名のうち 8 名が科学研究費補助金の助成を受けているが、コロナ禍を事由とした補助事業期間延長によるものが含まれている。民間の研究助成金獲得にも尽力した。各種学内研究費の支援も受け、今後更なる学外競争的研究資金の獲得に繋げていきたい。今年度は積極的な学会発表とともに、英文原著論文 6 報を発表することができた。吉永助教が日本神経化学会奨励賞を受賞したほか、久保教授が慶應医学会より第 10 回野村達次賞を受賞した。当講座で研究活動に励む医学科学生においては、医学科 3 年生冠城佳奈が第 129 回日本解剖学会総会全国学術集会において学部学生セッション 123 演題中トップ 5 に選ばれ、学部学生セッション（ポスター）優秀発表賞を受賞した。医学科 4 年生の内藤礼は第 140 回成医会総会で成医会優秀ポスター賞

を受賞した。今後も、原著論文の発表、国内外の学会における成果発表を積極的に行いたい。

4. その他

2019年以來コロナ禍で開催を見送っていた Tokyo Vertebrate Morphology Meeting (TVMM) については、再開の要望が多く寄せられ、第11回となる会議を7月15日(土)に2号館講堂において開催し、学内外の研究者を中心にして101名が参加した。この研究会の開催に際しては東京慈恵会医科大学学外共同研究費の助成を受けた。アウトリーチ活動として中高生向けの研究室見学を受け入れた。11月7日に太田女子高等学校、11月8日に桐朋高等学校・桐朋女子高等学校、11月25日に横浜サイエンスフロンティア高等学校附属中学校の生徒が訪れた。さらに、耳鼻咽喉科学講座のCadaver Surgical Training (CST)を支援した他、脳神経外科学講座、リハビリテーション医学講座、麻酔科学講座、整形外科学講座の医師たちの解剖実習を支援した。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Sasaki M, Mitsunashi T, Goto F, Shibata S, Kubo K, Oku S, Owashi A, Takahashi T. Maternal immune activation by polyinosinic-polycytidylic acid exposure causes cerebral cortical dysgenesis through dysregulated cell cycle kinetics of neural stem/progenitor cells. *Dev Neurosci* 2023; 45(3): 115-25.
- 2) Okamoto M, Omori-Miyake M, Kuwahara M, Okabe M, Eguchi M, Yamashita M. The inhibition of glycolysis in T cells by a Jak inhibitor ameliorates the pathogenesis of allergic contact dermatitis in mice. *J Invest Dermatol* 2023; 143(10): 1973-82. e5.
- 3) Nishihara H, Toda Y, Kuramoto T, Kamohara K, Goto A, Hoshino K, Okada S, Kuraku S, Okabe M, Ishimaru Y. A vertebrate-wide catalogue of T1R receptors reveals diversity in taste perception. *Nat Ecol Evol* 2024; 8(1): 111-20.
- 4) Nishimura R, Hashimoto T, Yano T, Bo H, Maeda K, Okabe M, Miyawaki T. Variations in the extensor pollicis brevis-extensor pollicis longus tendon complex. *Cureus* 2024; 16(1): e52249.
- 5) Fukuda T, Yonenaga T, Akao R, Hashimoto T, Maeda K, Shoji T, Shioda S, Ishizaka Y, Ojiri H. Comparison of Bone Evaluation and Metal Artifact between Photon-Counting CT and Five Energy-Integrating-Detector CT under Standardized Conditions Using Cadaveric Forearms. *Diagnostics (Basel)* 2024; 14(4): 350.
- 6) Udagawa T, Takahashi E, Tatsumi N, Mutai H, Saijo H, Kondo Y, Atkinson PJ, Matsunaga T, Yoshikawa M, Kojima H, Okabe M, Cheng AG. Loss of Pax3 causes reduction of melanocytes in the developing mouse cochlea. *Sci Rep.* 2024; 14(1): 2210.

II. 総説

- 1) 米永健徳, 福田健志, 伊藤隆一, 橋本 透. 【絶対苦手分野にしない】肩関節の画像診断. *臨画像* 2023; 39(1): 6-16.
- 2) 吉永怜史. 大脳皮質発生を分子・細胞・メタ細胞群の時空間ダイナミクスとして理解する. *神経化学* 2023; 62(2): 56-62.

V. 研究費

- 1) 岡部正隆. 上陸時の器官進化の保守と革新を可視化するGCM2複合体標的遺伝子座の網羅比較解析. 科学研究費助成事業・基盤研究(C). 2019~2023年度.
- 2) 岡部正隆. 多次元分析から観た病態へ至る副甲状腺細胞の立ち居振る舞い. 日本私立学校振興・共済事業団 学術研究振興資金. 2023~2024年度.
- 3) 久保健一郎. 死後脳組織を用いた解析による精神神経疾患の病態メカニズムの解明. 科学研究費助成事業・基盤研究(B). 2021~2025年度.
- 4) 久保健一郎. 脳組織の空間的遺伝子発現解析にもとづいた統合失調症の病態解明. 令和5年度東京慈恵会医科大学 戦略的重点配分研究費. 2023年度.
- 5) 久保健一郎. 先駆的な空間的遺伝子発現解析による精神疾患の病態解明. 内藤記念生命科学財団・第54回(2022年度)内藤記念科学奨励金・助成金. 2022~2024年度.
- 6) 辰巳徳史. 副甲状腺の機能維持に関わる新たな細胞(PMCs)の同定と腺構成細胞の再検討. 科学研究費助成事業・基盤研究(C). 2020~2023年度.
- 7) 西條広起. 潰瘍性大腸炎を惹起する初期血管透過性亢進のメカニズムの解明. 科学研究費助成事業・若手研究. 2019~2023年度.
- 8) 庄野孝範. 哺乳類の胎盤絨毛の起源を原始的条鰭類魚類ポリプテルスの胚に探す. 文部科学省科学研究費助成事業・基盤研究(C). 2020~2023年度.
- 9) 矢野十織. 魚類の鱗に見いだされた微小形態「鱗節間関節」の構造と機能. 科学研究費助成事業・基盤研究(C). 2020~2024年度.
- 10) 吉永怜史. 患者死後脳の空間的発現解析とマウスモデルの融合アプローチによる精神疾患病態解明. 科学研究費助成事業・若手研究. 2022~2025年度.
- 11) 北澤彩子. マウス脳発生期における海馬CA1錐体細胞の移動制御要因の解明. 科学研究費助成事業・基盤研究(C). 2020~2023年度.

12) 北澤彩子. マウス脳発生期の錐体細胞の移動を制御する分子機構の解明. (後期) 東京慈恵会医科大学研究活動復帰支援研究費. 2023 年度.

Ⅶ. 賞

- 1) 吉永怜史. 2023 年度奨励賞. 日本神経化学会. 大脳皮質発生を分子・細胞・メタ細胞群の時空間ダイナミクスとして理解する. 2023 年 7 月.
- 2) 内藤 礼, 笠井祐登, 中村孝祐, 吉永怜史, 北澤彩子, 久保健一郎. 成医会優秀ポスター発表賞. 第 140 回成医会総会. 発生過程における大脳新皮質中間帯での神経細胞の移動様式の解析. 2023 年 10 月.
- 3) 久保健一郎. 第 10 回野村達次賞. 慶應医学会. 神経細胞移動に注目した脳の正常発生と疾患病態の解析 (Analysis of brain development and pathophysiology of diseases focusing on neuronal migration). 2023 年 11 月.
- 4) 冠城佳奈. 学部学生セッション (ポスター) 優秀発表賞. 第 129 回日本解剖学会総会・全国学術集会. Tbx4 肺エンハンサーから見る肺から鰓への進化の軌跡. 2024 年 3 月.

Ⅷ. その他

- 1) 西村礼司, 橋本 透, 矢野十織, 赤石 渉, 坊 英明, 稲葉暁子, 岡部正隆, 宮脇剛司. 短母指伸筋-長母指伸筋複合体の多様性. 第 66 回日本形成外科学会総会学術総会. 長崎. 4 月.
- 2) 西村礼司, 橋本 透, 矢野十織, 前田和洋, 湯川充人, 永峯祐二, 坊 英明, 斎藤 充, 岡部正隆, 宮脇剛司. 短母指伸筋-長母指伸筋複合体の多様性. 第 66 回日本手外科学会学術総会. 東京. 4 月. [日手外科会誌 2023; 40(1): O18-2]
- 3) 久保健一郎, 園田愛莉, 角田安優, 植松優毅, 内藤礼, 稲見元太, 森本桂子, 林 周宏, 吉永怜史, 北澤彩子, 井上 健, 出口貴美子, 仲嶋一範. 超早産児に生じる脳障害の新規マウスモデルの解析. 第 65 回日本小児神経学会学術集会. 岡山. 5 月. [脳と発達 2023; 55(Suppl): S202]
- 4) 吉永怜史, レオンフリオ, 日野瑞城, 安藤吉成, ムーディージョナサン, 長岡敦子, 北澤彩子, 林 周宏, 仲嶋一範, ホンチュンチャウ, 國井泰人, シンジェイ, 久保健一郎. 空間トランスクリプトームで解明する統合失調症における分子変化. 第 64 回日本神経病理学会総会学術研究会/第 66 回日本神経化学会大会 合同大会. 神戸. 7 月.
- 5) 内藤 礼, 笠井祐登, 中村孝祐, 吉永怜史, 北澤彩子, 久保健一郎. 発生過程における大脳新皮質中間帯での神経細胞の移動様式の解析. 第 140 回成医会総会. 東京. 10 月.

- 6) 庄野孝範, 岡部正隆. ポリプテルス胚の体表における胎盤特異的転写因子 Gcm1 の遺伝子発現パターン. 第 46 回日本分子生物学会年会. 神戸. 12 月.
- 7) 庄野孝範, 岡部正隆. ポリプテルスの体表で Gcm1 遺伝子を発現している液胞様構造を持つ細胞の観察. 第 129 回日本解剖学会総会・全国学術集会. 那覇. 3 月.
- 8) 矢野十織, 服部研人, 田中智之, 寺西奈保美, 水口祐子, 齊藤 成, 川上浩一, 橋本尚詞, 大野伸彦, 岡部正隆. (公募シンポジウム 14: 体幹-前肢形態の多様性を肉眼解剖学・発生学から再考する) 魚類を用いた運動器形態学への誘い: ヒレは手ほどにものを語るか. 第 129 回日本解剖学会総会・全国学術集会. 那覇. 3 月.
- 9) 内藤 礼, 笠井祐登, 吉永怜史, 北澤彩子, 仲嶋一範, 久保健一郎. 発生過程における大脳新皮質中間帯での神経細胞の移動様式の解析. 第 129 回日本解剖学会総会・全国学術集会. 那覇. 3 月.
- 10) 冠城佳奈, 辰巳徳史, 岡部正隆. Tbx4 肺エンハンサーから見る肺から鰓への進化の軌跡. 第 129 回日本解剖学会総会・全国学術集会. 那覇. 3 月.

分子生理学講座

講座担当教授：竹森 重 生理学, 生物物理学,
体力医学
准 教 授：山口 眞紀 生理学, 生物物理学,
体力医学

教育・研究概要

I. 骨格筋線維上を伝搬する伸長波と収縮波のハイ
スピードカメラ観察

収縮する筋肉は「筋音」を発する。これは多数の運動単位が発生する圧波が重畳して生体筋表面に起こす振動である。活動電位が重畳する筋電現象とは異なり、筋音は筋の運動単位群の機械的活動による信号であるから、筋疲労や神経筋疾患に伴う筋の収縮性の直接評価につながると期待される。

現在までの多くの研究では随意的に収縮させた筋から体表面で記録される筋音を解析対象としている。筋音の源となる圧波は細胞膜上の終板から活動電位より速く伝搬する伸長波（機械的縦波）と活動電位を追って遅く伝搬する収縮波の二つの要素からなるとする説が、単一運動単位の収縮に伴う生体皮膚上での圧波測定から提唱されている。生理的な筋細胞の収縮時において筋節はほぼ等容積を保つことが知られており、筋節を伸縮させる二つの波がいずれも筋線維の太さ変化を随伴すると考えられるからである。すなわちこの説では、終板部で先行する収縮による長軸方向の筋節短縮は筋細胞周囲径の拡大を伴う一方で、遠位部でまだ収縮していない筋節は機械的に受動伸展され、筋細胞周囲径の縮小を起こす。そして収縮部と未収縮部の境界が収縮波の伝搬に連れて終板から両側の遠位部に移動していくことになるとしている。

この説の検証においては、筋線維上を伝搬する速い伸長波と収縮波が確かに存在するかどうかを確認する必要がある。とくに筋線維上を伝播する、収縮波より速い伸長波の存否を直接観測で確認することがぜひとも必要である。そこでこの速い伸長波をハイスピードカメラで直接検出することを企図した。

実験標本には、筋細胞が太く形態変化が捉えやすいことから、カエルの縫工筋を使用した。刺激はパルス幅 0.5ms の単一刺激とし、収縮が起こる最小電圧を選んで活動する運動単位の数を最小にした。観察では筋表面の動きを画像上で検出しやすくするために、幅 20-30 μ m 程度のカーボン粒子を筋表面に複数付着させ、その動態を実体顕微鏡に接続したハ

イスピードカメラ (30,000fps) で記録した。カーボン粒子の動きが始まるタイミングを筋線維に沿って画像上で解析した。

解析の結果、収縮波の伝播に先行する伸長波の伝搬が確かに存在することが分かった。カーボン粒子の位置と、その点で伸長が始まったタイミングの関係から、伸長波の伝播速度を求めてみると 9 ~ 10m/s 程度であることがわかった。同一の実験環境でカエルの縫工筋上を伝播する活動電位の速度を計測したところ、室温で 5 ~ 6m/s であったことから、伸長波は収縮波に確かに先行するものであることが裏付けられた。

伸長波が確かに既収縮部から未収縮部に伝播する機械的な縦波であることを確認するために、筋標本の一部を針金で圧迫して観測を行った。期待した通り、圧迫部より遠位の部分への伸長波の伝播が阻害され、時間差をもって圧迫部より遠位での伸長波の伝播が再開した。圧迫部より神経筋接合部側での伸長波の伝播速度と、圧迫部より遠位での伸長波の伝播速度は概ね一致した。実験後に行ったアセチルコリンエステラーゼ染色から見積もった神経筋接合部の位置から圧迫部までの距離を推定し、圧迫部での伸長波の遅れ時間を神経筋接合部から圧迫部までの収縮波伝播に要した時間と考えると、収縮波の伝播速度を求めると、1 ~ 3m/s 程度だった。活動電位の伝播速度より少し遅い見積もりとなったが、針金で圧迫した筋表面より深部での機械的な縦波の伝播を抑制し切れていなかった効果などがその要因として考えられた。

II. 実験動物の自発運動量を深層学習を利用して測定する方法の開発

加齢に伴う筋萎縮の要因の一つとして、身体活動の低下が知られている。高齢マウスでは若齢マウスと比較して神経筋接合部の 3分の2 以上で神経支配が部分的もしくは完全に失われているという報告もある (Jang et. al., 2011) が、このような神経筋接合部レベルでの加齢性変化も、個体としての活動性の低下がそもそもの引き金になっている可能性がある。このような神経原性の骨格筋変化の要因となり得る個体の活動性を、実験動物について簡易かつ安価に記録して評価する方法を開発した。

安価な一般向け防犯カメラを用いて白い床敷上の白い ICR 系雄性マウスを終日撮影した。従来、このような動画の解析は背景と動物のコントラストの強い「白い床敷上の黒いマウス」を対象として背景差分法により行われてきた。しかしこの方法は、様々

な実験動物系統での解析を制約することになる。そこで、深層学習を用いて低コントラストでも個体の活動を検出できないか検討した。Facebook AIが開発した深層学習による物体検出アルゴリズム Detectron2を用い、昼夜に撮影した動画からランダムに抽出した画像400枚にRoboflow社のツールでラベル付けをし、事前学習済みモデルMask R-CNN-R50-FPNを調整した。こうして深層学習したモデルが自動検出した正常マウスの1秒ごとの重心位置は、モニタ画像から検者が推定したものと1cm以上の差異を認めなかった。また、自動検出された昼の運動量は約27m/hrで夜間の運動量の半分程度であり、これは背景差分法による評価と同等であった(Poffé et. al., 2018)。これらから、本システムで検出したラットの活動記録は信頼できると考えた。

次に神経原性筋萎縮を起こすため下肢の除神経処置を行ったマウスの活動を自動検出した。CT撮影により測定した下肢筋量は2週間で3割程度低下していたが、測定された個体運動量には処置前と処置後で有意な差を認めなかった。これは、処置側の肢を処置されていない肢が代償しており、測定された全身の運動量には処置の効果が顕れていないからではないかと考えた。そこでそれを確かめるために、次に歩行解析を実施した。アクリル板で底面を透明にした容器の中でマウスを歩かせ、撮像動画を深層学習を用いたトラッキングソフトであるDeepLabCutで解析し、歩行時の左右の前肢・後肢および尾の付け根の移動を追跡した。尾の付け根を基準とした前肢の位置は除神経の前後で変わらないのに対して、除神経側の後肢は個体の移動に伴って対側よりも体の後ろに行きにくいことがわかった。つまり、除神経側の後肢の歩幅は対側よりも小さく、動きが制限されていた。

以上より、汎用カメラと深層学習を利用することで、簡易かつ安価に実験動物個体の自発運動の総量や動作を評価できることが示された。

Ⅲ. 収縮様式と収縮強度がシグナルタンパク活性と筋微細構造に及ぼす影響

サルコペニアは社会的な問題であり、安全で効果的な筋力トレーニングの処方が求められている。我々は、伸張性収縮を安全にリハビリテーションに応用するために、筋損傷を起こさずに筋肥大シグナルタンパクの活性化をなるべく強く誘導する最適収縮強度を健康ラットを対象として探索してきた。本年度は、対象を萎縮筋として収縮様式と強度の影響を評価した。

6週齢のラットを7日間尾部懸垂して筋萎縮を誘導した後に、足底筋を麻醉下に筋血流を維持したまま割出し、3秒に1回、300msecの矩形波電気刺激を神経に加えて筋を収縮させた。等尺性収縮負荷群(ISO)、低強度伸張性収縮負荷群(50Hz)、高強度伸張性収縮負荷群(100Hz)を、収縮負荷を課さない対照群(CON)と比較した。50Hz群の収縮回数は30回とし、ISOと100Hz群は、50Hz群と張力-時間積分が同等になるように収縮回数を調整した。収縮負荷60分後に足底筋を摘出し、一部はウェスタンブロットにてシグナルタンパクを検出し、残りはX線回折で筋節の微細損傷を検討した。

p38MAPKは、50Hz群と100Hz群がCON群、ISO群より有意に活性化し、SAPK/JNKはISO群でCON群より有意な活性化を示したが、50Hz群と100Hz群はISO群よりさらに有意に活性化した。mTORC1について、rpS6は50Hz群と100Hz群がCON群やISO群より有意に活性化した。X線回折ではミオシン反射強度が100Hz群でCON群より有意に低下した。トロポニン反射強度も100Hz群でCON群より有意に低下した。

X線回折で100Hz群ではミオシンとトロポニンの反射強度が低下を示し、筋節内微細構造の規則性の乱れを示したが、50Hz群では保たれていたから、50Hzの遠心性収縮はより安全に筋肥大シグナルを誘導できると考えられた。

「点検・評価・改善」

1. 教育

1) 基礎医科学Iでは「自然と生命の理」を担当した。講義では昨年度に引き続き、各回毎に提出する課題の内容に対して文章表現に関する問題点も含めて個別に繰り返しフィードバックを行った。演習では講義内容および発展的内容を題材とし、各回の演習への参加条件を「該当する講義課題に合格していること」とした。演習の冒頭では、「確認問題」をテスト形式で解かせることで基礎的事項の理解を確かめた。昨年度とは異なり事前に課題を配布しないことで、学生が課題内容にのみ焦点を絞った予習をする昨年度までの問題点は改善され、授業内容を包括的に咀嚼して演習に臨む姿勢が育まれた。

実習では対面方式と遠隔方式を併用し、課題実験として2人一組で触覚の二点弁別閾を調べる実験を実施した。結果の評価に際しては、1年次に履修した医学統計学の内容を踏まえて統計的处理を行うよう指導した。

選択実験では、生命現象に関わるテーマのもとで

1名または2名のグループごとに学生自身が実験プロトコルを組み立てて小研究を実施した。テーマのうち1年次に履修する生命基礎科学実習のテーマと連続しているものについては、これらの実習を担当している教員（国領校自然科学教室化学研究室小宮成義教授，渡辺文太講師と分子生理学講座山口眞紀准教授）が関連する実習に相互に参加することで、垂直統合を強化した。

2) 基礎医科学Ⅱでは「感覚器系」ユニットを担当した。ユニット内での内容連携を強化するとともに、神経系ユニットとの内容の擦り合わせを昨年度に引き続き実施した。

2. 研究

1) 伸長波と収縮波のハイスピードカメラ観察

ヒトの骨格筋の筋音から推定された伸長波の伝播速度は30m/s程度で、筋線維上の活動電位の伝搬速度の10倍程度の速さと想定されている。伸長波を観測しやすくするために、両生類の生理的な温度よりも高温で実験をしていることなどからこの実験での伸長波の伝播はより遅かったものと考えられるが、その検証は今後の課題である。

また、次年度は伸長波の伝播に伴う筋細胞周囲経の変化を計測し、運動単位での筋音の発生源が伸長波と収縮波に伴う筋線維の太さ変化であるとする説の更なる検証を目指す。このために筋標本をより細かい筋線維束とし、その中の筋線維の太さと筋節長の変化から筋節の容積変化を算出して、筋節が確かに等容積性に振舞っているかどうかを検討することを計画している。

2) 実験動物の自発運動量測定法の開発

今年度は除神経処置による神経原性筋萎縮モデルマウスの歩行解析により除神経側と対側の歩行様式の違いを検出できたが、歩行動作の詳細な解析を深層学習モデルはできなかった。次年度は側面からマウスを撮影して後肢の持ち上げ方などの解析が自動解析できるかどうかを検討したい。また、今回は神経原性筋萎縮モデルマウスを用いたが、この手法を生来不活動な系統のモデルマウスに対して行い実践的な解析を実施することを予定している。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Ishii S, Oyama K, Kobirumaki-Shimozawa F, Nakanishi T, Nakahara N, Suzuki M, Ishiwata S, Fukuda N. Myosin and tropomyosin-troponin complementarily regulate thermal activation of muscle. *J Gen Physiol* 2023; 155(12): e202313414.

V. 研究費

- 1) 中原直哉. 筋萎縮過程の解明を目指した構造・機能同時測定～in vivo骨格筋2次元X線回折. 科学研究費助成事業・基盤研究 (C). 2022～2024年.
- 2) 平野和宏. 血流と代謝状態を維持した骨格筋のX線回折法による伸張性収縮後の筋節内微細構造評価. 科学研究費助成事業・基盤研究 (C). 2022～2024年.
- 3) 山口眞紀. 新生筋線維の機能獲得過程：サテライト細胞が胎児型筋線維を経て成熟筋線維になるまで. 科学研究費助成事業・基盤研究 (C). 2021～2023年.

VIII. その他

- 1) 草刈洋一郎, 中原直哉, 中村真理子. 同期型オンラインPBL演習実施に伴う中央モニタリングシステム構築の試み. *医教育* 2023; 54(6): 575-7.
- 2) 石田行知, 渡邊賢, 中原直哉, 竹森重. (ポスター) モルモット盲腸紐における純水による張力反応：Triton X-100の抑制作用. 第65回日本平滑筋学会総会. 東京. 8月.
- 3) 寺西奈保美, 中原直哉, 竹森重. (口頭) 除神経後の自発運動量変化を自動測定評価する-深層学習システムの試用-. 第175回日本体医学会関東地方会. 山梨, 9月. [体医医学 2023; 72(6): 402-3]
- 4) 山口眞紀, 栗原貫, 中原直哉, 山内秀樹, 平野和宏, 山口舞, 山澤徳志子, 大野哲生, 竹森重, 八木直人. (ポスター) X線回折法と張力測定法によるウサギ外眼筋の構造・機能特性. 日本生物物理学会第61回年会. 名古屋. 11月.
- 5) 平野和宏, 山内秀樹, 中原直哉, 山口眞紀, 竹森重. 萎縮筋に対する収縮様式と収縮強度がシグナルタンパク活性と筋節内微細構造に及ぼす影響. (ポスター) 第28回日本基礎理学療法学会学術大会. 広島. 12月
- 6) 石田行知, 渡邊賢, 中原直哉, 竹森重. (ポスター) モルモット盲腸紐における水張力反応に対する温度の影響. 第101回日本生理学会大会. 北九州. 3月.
- 7) 平野和宏, 山内秀樹, 中原直哉, 山口眞紀, 林友則, 竹森重. (ポスター) 軽度萎縮筋に対する収縮様式と収縮強度がシグナルタンパク活性とサルコメア構造に及ぼす影響. 第101回日本生理学会大会. 北九州. 3月.
- 8) 山内秀樹, 竹森重. (ポスター) 非荷重で萎縮するラットヒラメ筋のポリアミン代謝. 第101回日本生理学会大会. 北九州. 3月.
- 9) 寺西奈保美, 中原直哉, 竹森重. (ポスター) 除神経後マウスの運動量変化-深層学習を用いた検出システムの応用-. 第101回日本生理学会大会. 北九州. 3月.
- 10) 中原直哉, 山内秀樹, 山口眞紀, 林友則, 平野和宏, 竹森重. (ポスター) 赤筋における血流を保つ

た状態での X 線サルコメア構造解析. 第 101 回日本
生理学会大会. 北九州. 3月.

細胞生理学講座

講座担当教授：南沢 享 循環生理, 病態学
教 授：中野 敦 心血管発生, 発達循
環器学
准 教 授：福田 紀男 筋生理学
講 師：井上 天宏 循環生理, 病態学

教育・研究概要

I. 教育概要

2023 年度に本講座は以下の課目を担当した。

医学科：コース基礎医科学Ⅱ(ユニット「循環器」,
「泌尿器」,「呼吸器」,「機能系実習(生理)」, コー
ス臨床基礎医学(ユニット「症候学演習」), コース
研究室配属, 英語論文抄読演習, コース臨床医学Ⅱ
(ユニット「症候から病態へ」), 医学研究コース

看護学科：解剖生理学Ⅲ, 情報科学

看護専門学校(慈恵看護専門学校, 慈恵柏看護専
門学校): 解剖生理学講義

II. 研究概要

1. 大血管の発生と機能獲得・維持の機序解明

1) 肺静脈系の特殊性と病態生理の解明

肺静脈は高濃度酸素血に曝されること, 左心房と
接合する肺静脈部位は心房細動を引き起こす異所性
刺激発生部位になることなど, 体静脈とは異なる特
殊な低圧系血管であるが, その血管特性の理解は進
んでいない。2023 年度も引き続き, 肺静脈・左心
房に特異的に発現するとされる転写因子 Pitx2 の心
房特異的ノックアウトマウスの表現型の解析を行った。

2) 動脈管閉鎖機序の解明

動脈管は, 肺動脈と大動脈を連結し, 血液をバイ
パスする胎生期特有の大血管であり, 生後に閉鎖す
る。我々は, 動脈管が生後に閉鎖する分子機序を,
ラット胎仔, ニワトリ胚, ヒト標本を用いて検討し
ている。2023 年度はビタミン A やエンドセリンが
動脈管リモデリングに及ぼす影響を検討した。

3) 血管平滑筋細胞の発生起源が及ぼす上行大動 脈脆弱化の分子機序

上行大動脈は胸部大動脈の中でも動脈瘤の形成や
大動脈解離におけるエントリーの好発部位であるが,
それはこれまで左室から拍出された血液の機械的ス
トレスが原因であると考えられてきた。しかしなが
ら最近の研究で, 大血管基部の構成にあたり胎児期
における起源の異なる 2 つの血管平滑筋細胞, つま
り心臓神経堤由来と第 2 心臓領域由来の細胞が関与

しており、またこれらの細胞は動脈壁3層において偏在性をもって存在していることが分かってきた。我々はこの点に着目し、上行大動脈および肺動脈幹から抽出した血管平滑筋細胞を培養して脱分化型(増殖型)平滑筋細胞に誘導したのちPGEで刺激すると、ヒアルロン酸の産生が有意に高いことを見出した。これは上行大動脈では動脈硬化や炎症によって惹起される血管障害が容易に進展し、血管の脆弱性を生み出すことを裏付ける事象と考えている。つまり上行大動脈の脆弱性には、血管平滑筋細胞の発生活源つまり第2心臓領域由来の血管平滑筋細胞が有する独自の特性あるいは心臓神経堤由来の血管平滑筋細胞との間で引き起こされる負の相互関係が関与しているという仮説を立て、新規的な視点から今後の研究を行う方針である。

4) 心臓組織マクロファージの産生メカニズムと生涯における役割

昨年度から引き続き、我々は心臓の組織マクロファージの新たな起源として胎生期の心内膜細胞から起こる造血の分子制御メカニズムをscRNA-seqにより解明し、2023年秋に原著論文とそれに関するコメントリーを発表した。また、日本・アメリカ・チリの国際共同研究では筋系組織の老化に寄与するマクロファージサブタイプが存在を示唆した論文をAging誌にて発表した。

マクロファージ研究の次の展開として、我々は、目的の組織にマクロファージを誘導する新規マウスモデルを作製した。胎生期にできた組織マクロファージは、生後もそれぞれの場所に定住して組織の恒常性を保っている。このモデルを用いることで、臓器形成におけるマクロファージの意義の追及から、加齢に伴うマクロファージの形質変化が組織へ与える影響まで、幅広い研究が可能となる。2023年度には、公開されている一細胞RNAシーケンスデータに基づいて同定した老化関連マクロファージサブタイプについて、我々のマクロファージ誘導マウスモデルを用いて、臓器の老化における役割を検証した。

2. 筋細胞内Ca²⁺制御機構およびサルコメア収縮機構の解明(福田, 小比類巻)

1) 骨格筋と心筋の精製タンパク質を用い、両者の性質の違いを一分子レベルで検討した。その結果、骨格筋の筋収縮システムが、心臓の筋収縮システムよりも約2℃高くないと活性化しない一方、体温付近では、温度の上昇に対して心臓よりも1.6倍ほど鋭敏に応答した。この結果は、常に拍動している心臓とは異なり、骨格筋には「不要な時は動かず、必要な時は必要な力を瞬時に出す性質」が備わってい

ることを示す。さらに本成果は、運動前のウォーミングアップが筋肉のパフォーマンスを高めるメカニズムを、タンパク質のレベルで新たに説明する。

2) 量子ビーム架橋凹凸ゲル上にラット幼若心筋細胞やヒトiPS心筋細胞を培養すると、心筋細胞やサルコメアの配向性が正常化され、サルコメアの短縮率や同調性が向上することを見出した。現在、心筋再生医療の課題を克服する新たな心筋シートの作製に挑んでいる。

3) 国立精神・神経医療研究センターとの共同で、時期特異的にActn2-AcGFPを発現するマウスの作出に成功した。心筋特異のプロモーター下流にCre遺伝子を持つマウスを掛け合わせれば心筋のZ線が標識され、骨格筋特異のプロモーターであれば骨格筋が標識される。今後、このマウスをin vivo ナノイメージングやその他のin vitro 実験に利用し、筋生理学研究に大きなブレークスルーをもたらしたいと考えている。

「点検・評価・改善」

1. 教育

2023年度は5月からの新型コロナウイルス感染症の制限緩和に伴い、学生の教育においても従来の実習形態に戻すなど、若干の変更がなされた。医学科・コース基礎医科学Ⅱ(ユニット「循環器」, 「泌尿器」, 「呼吸器」)において、講義は全てオンデマンド型で行った。看護学科・解剖生理学Ⅲでは原則的に対面での講義が求められた。オンデマンド講義にはオンデマンドならではの利点もあり、今後はオンデマンド講義と対面講義の良い部分を取り入れて、学生の教育に益する講義のあり方の検討が必要である。

コース基礎医科学Ⅱのユニット「機能系実習(生理)」では、新型コロナウイルス感染症流行前の方式に戻したが、大きな混乱はなく、学生には好評であった。後期の試験とレポート提出のメ切りが近いために十分なレポートのフィードバックができていないことへの改善案はまだ見出せてなく、課題として残った。

コース研究室配属では昨年度同様に9~10月の6週間で実施した。宇宙航空医学研究室への配属2名、本講座配属1名の学生を指導した。例年度同様に個々の学生に研究テーマを持たせて取り組ませるとともに、3名全員の学生に対し、配属開始と終了時に研究プレゼンテーションを行わせ、相互評価を行った。

医学研究コースには4名の学生が所属して、それ

それが個別の研究テーマをもって、実験を行った。学生の取り組み方は実に多様なため、個々に適した指導を行ってゆく必要がある。

2. 研究

上述した研究テーマは、各教員が自ら発案し、小規模な研究グループを形成して、独自性を保ちつつ、研究を推進している。本講座主催の「心血管研究の最前線セミナー」を継続している。2023年度は2回実施したが、さらに多くのセミナーを今後も継続的に実施することが望まれる。

2023年度においても各教員が科研費などの獲得・継続によって、資金面では比較的安定した研究活動を行うことができた。さらなる研究発展のため、大型の外部資金の獲得や科研費の新規採択を確実にできるよう、今後も研究成果を確実にあげてゆく必要がある。

研究活動の成果として、2023年は原著英文論文4編を発表した。ただ、特定の教員に依存する傾向があり、講座全体で活発に発表できるよう、各教員のさらなる奮起が望まれる。

3. その他の学内活動

医学教育の啓蒙（アウトリーチ）活動においては、新型コロナウイルス感染症の影響を引きずってしまったために、目立った活動ができなかった。研究成果を社会還元してゆくために、「ひらめき☆ときめきサイエンス」の実施や研究内容のわかりやすい紹介の方法（例えばホームページ上での研究内容の紹介など）などで、情報公開を促進する必要がある。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Liu N, Kawahira N, Nakashima Y, Nakano H, Iwase A, Uchijima Y, Wang M, Wu S, Minamisawa S, Kurihara H, Nakano A. Notch and retinoid acid signals regulate macrophage formation from endocardium downstream of Nkx2-5. *Nat Commun* 2023; 14(1): 5398.
- 2) Nakano A, Liu N. Response to matters arising: Intercellular genetic tracing of cardiac endothelium in the developing heart. *Dev Cell* 2023; 58(16): 1513-4.
- 3) Liu N, Butcher JT, Nakano A, Del Campo A. Changes in macrophage immunometabolism as a marker of skeletal muscle dysfunction across the lifespan. *Aging (Albany NY)* 2023; 15(10): 4035-50.
- 4) Ishii S, Oyama K, Kobirumaki-Shimozawa F, Nakanishi T, Nakahara N, Suzuki M, Ishiwata S, Fukuda N. Myosin and tropomyosin-troponin complementari-

ly regulate thermal activation of muscles. *J Gen Physiol* 2023; 155(12): e202313414.

II. 総説

- 1) Kurihara S, Fukuda N. Regulation of myocardial contraction as revealed by intracellular Ca^{2+} measurements using aequorin. *J Physiol Sci* 2024; 74(1): 12.
- 2) Fukuda N, Granzier H, Ishiwata S, Morimoto S. Editorial: Recent Advances on Myocardium Physiology, Volume II. *Front Physiol*. 2023 Mar 13; 14: 1170396.

IV. 著書

- 1) 南沢 享（編集委員）、井上天宏、草刈洋一郎、谷端 淳、本郷賢一、暮地本宙己、南沢 享（執筆著者）。日本生理学会監修、日本生理学会用語委員会編。生理学会用語ハンドブック。東京：丸善出版、2024。

V. 研究費

- 1) 南沢 享. 動脈管閉鎖の分子機構解明. 科学研究費助成事業・基盤研究 (B). 2021~2023 年度.
- 2) 中野 敦. 心血管形成と代謝環境. 科学研究費助成事業・国際共同加速基金 (帰国発展研究). 2021~2023 年度.
- 3) 福田紀男. 心臓ナノ生理学の医療応用に向けた基盤研究. 科学研究費助成事業・基盤研究 (B). 2020~2023 年度.
- 4) 福田紀男. 熱パルス照射を用いた心筋収縮増強デバイスの基盤技術の開発. 科学研究費助成事業・挑戦的研究 (萌芽). 2021~2023 年度.
- 5) 小比類巻生. In vivo ナノ解析による心筋収縮のリズム調節機構の解明. 科学研究費助成事業・基盤研究 (C). 2021~2023 年度.
- 6) 井上天宏. 低侵襲化を目指した心筋保護液の開発～虚血合併心筋に対する虚血許容時間の延長～. 科学研究費助成事業・若手研究. 2021~2023 年度.
- 7) 劉 孟佳. 大血管リモデリングにおける組織定住マクロファージの役割. 科学研究費助成事業・若手研究. 2021~2023 年度.
- 8) 瀬谷大貴. 遺伝子改変マウスモデルを用いた肺静脈性肺高血圧症の病態解明および新規治療法の探索. 科学研究費助成事業・若手研究. 2022~2024 年度.

VII. 賞

- 1) 劉 孟佳. Young Investigator Award. 第40回国際心臓研究学会日本部会. 2023年12月.
- 2) 劉 孟佳. 第14回入澤宏・彩記念若手研究奨励賞. 日本生理学会大会. 心臓の形態形成に重要な組織マクロファージの分化機構の解明. 2024年3月.

- 3) 瀬谷大貴, K-MEDI hub Young Investigator Award/ Young Investigator Travel Grant. FAOPS 2023.
- 4) 王 玫, 優秀ポスター発表賞, 第 140 回成医学会総会. 動脈管閉鎖に局所常在組織マクロファージは関与するか. 2023 年 10 月
- 5) 多田 祈, 学生ポスター発表賞, 第 140 回成医学会総会. Nkx2-5 系譜マクロファージは出生後に僧帽弁リモデリングを促進する. 2023 年 10 月.
- A, Uchijima Y, Wu S, Minamisawa S, Kurihara H, Nakano A. (シンポジウム) 心臓の形態形成に重要な組織マクロファージの分化機構の解明. 第 101 回日本生理学会大会. 北九州. 3 月.
- 10) 小比類巻生, 大山智子, 大山廣太郎, 田口光正, 福田紀男. (シンポジウム) サルコメア同調性は生きたマウスの心臓において左心室の収縮力を制御している. 第 101 回日本生理学会大会. 北九州. 3 月.

VIII. その他

- 1) Liu N, Kawahira N, Nakashima Y, Nakano H, Iwase A, Uchijima Y, Wu S, Minamisawa S, Kurihara H, Nakano A. (poster) Notch and retinoid acid signals regulate macrophage formation from endocardium downstream of Nkx2-5. 2023 Weinstein Cardiovascular Development and Regeneration Conference. San Diego. May.
- 2) 南沢 享. (シンポジウム 2 : 臨床につなげる血管系の臨床研究) 心筋筋小胞体カルシウムポンプの制御機序-いかに臨床につなげるか. 第 44 回日本循環制御医学会総会・学術集会. 弘前. 6 月. [日循環制御医学会抄集 2023 ; 44 : 34]
- 3) Seya D, Inoue T, Baba S, Akaike T, Minamisawa S. (poster) Pitx2c-conditional knockout mice may become a useful model to elucidate the pathogenesis of post-capillary pulmonary hypertension. AHA 2023. Philadelphia. Nov. [Circulation 2023 ; 148 (Suppl. 1) : Abstract 16402]
- 4) Liu N, Kawahira N, Nakashima Y, Nakano H, Iwase A, Uchijima Y, Wu S, Minamisawa S, Kurihara H, Nakano A. (Late Breaking, poster) Notch and retinoic acid signals regulate macrophage formation from endocardium downstream of Nkx2-5. AHA 2023. Philadelphia. Nov. [Cir Res 2023 ; 133(12) : e54-e68]
- 5) Seya D, Inoue T, Baba S, Akaike T, Minamisawa S. (oral) Pitx2c-conditional knockout mice may become a useful model to elucidate the pathogenesis of post-capillary pulmonary hypertension. FAOPS 2023. Daegu. Nov.
- 6) Kogo M, Akaike T, Inoue T, Minamisawa S. The connection between resveratrol and early closure of fetal ductus arteriosus. FAOPS 2023. Daegu. Nov.
- 7) Liu N, Nakano A. Notch and retinoic acid signals regulate macrophage formation from endocardium downstream of Nkx2-5. (ISHR-YIA セッション) 心血管代謝週間 (CVMW) 2023. 神戸. 12 月.
- 8) 南沢 享. (教育講演) 心血管の発達生理. 第 101 回日本生理学会大会. 北九州. 3 月.
- 9) Liu N, Kawahira N, Nakashima Y, Nakano H, Iwase

生化学講座

講座担当教授：吉田 清嗣 分子腫瘍学
 准 教 授：山田 幸司 分子腫瘍学
 講 師：奥五沢里美 分子腫瘍学
 講 師：吉田 彩舟 発生学

教育・研究概要

I. 大腸癌において DYRK2 は DNA 損傷後に p53 依存性アポトーシスを介して抗癌剤感受性を促進する

我々は、これまでリン酸化酵素 DYRK2 の機能解析を行ってきた。これまでの解析から、DYRK2 は、DNA 損傷に応答して核内の p53-Ser46 のリン酸化を介してアポトーシスを誘導するプロアポトーシスキナーゼとして機能することが報告されている。また、臨床的に大腸癌において DYRK2 低発現は予後不良と相関していることが報告されている。しかしながら、大腸癌における DYRK2 の発現と DNA 損傷を誘発する細胞障害性抗癌剤の感受性の関係については、未だ十分に検討されていない。本研究では、DYRK2 が大腸癌における 5-FU とオキサリプラチンの効果を予測するための新規マーカーとなり得るかを検討した。

初めに、大腸癌化学療法における DYRK2 の機能を評価するため、CRISPR/Cas9 ゲノム編集法を用いて DYRK2 欠損 (DYRK2-KO) HCT116, RKO, DLD-1, SW480 細胞を作製した。抗癌剤による DNA 損傷のない生理的条件下では、p53-Ser46 のリン酸化レベルは親株細胞と DYRK2-KO 細胞で同程度であった。次に、生理的条件下で親株細胞と DYRK2-KO 細胞の増殖能を比較するために細胞増殖アッセイを行ったところ、DYRK2-KO 細胞の増殖は親株細胞と比較して同程度であった。同様に、コロニー形成および創傷治癒アッセイにおいても、親株細胞と DYRK2-KO 細胞の間に有意差は認められなかった。これらの結果から、DYRK2 は抗癌剤による DNA 損傷のない生理的条件下では大腸癌細胞の増殖および遊走に関与しないことが示唆された。

次に、DNA 損傷を誘導する抗癌剤 5-FU とオキサリプラチンを添加した大腸癌細胞株の生存率を評価した。p53 野生型大腸癌細胞株 (HCT116, RKO) において DYRK2-KO 細胞は親株細胞と比較して 5-FU およびオキサリプラチンに対する感受性が低下した。一方で、p53 変異大腸癌細胞株 (DLD-1,

SW480) においては DYRK2-KO 細胞と親株細胞の間に抗癌剤感受性の差は認めなかった。これらの結果から、大腸癌細胞株において DYRK2 が p53 ステータスに依存して 5-FU とオキサリプラチンに対する感受性を促進させることが示唆された。また、親株 HCT116 において 5-FU およびオキサリプラチンを添付すると濃度依存的な p53-Ser46 リン酸化の誘導が検出された。一方で、DYRK2-KO HCT116 では、5-FU およびオキサリプラチンを添加しても p53-Ser46 リン酸化は誘導されなかった。これらの結果から、DYRK2-KO が p53 野生型大腸癌細胞における DNA 損傷後の p53-Ser46 リン酸化を阻害し、5-FU およびオキサリプラチンに対する感受性低下に寄与していることが示唆された。

次に、大腸癌における抗癌剤を介したアポトーシスと DYRK2 の関係性を評価するために、親株細胞と DYRK2-KO 細胞におけるアポトーシスの割合とアポトーシス関連分子の発現を評価した。p53 野生型親株 HCT116 および RKO 細胞では、5-FU およびオキサリプラチン添加後に phospho-p53-Ser46, cleaved-PARP, cleaved-caspase 3 が検出されたが、DYRK2-KO 細胞ではこれらの発現レベルが減弱した。また、アポトーシスの割合は親株細胞の方が DYRK2-KO 細胞よりも有意に多かった。これらの結果から、5-FU とオキサリプラチンを添加した p53 野生型大腸癌細胞において、DYRK2 が DNA 損傷に応答してアポトーシスを促進することが示唆された。さらに、アデノウイルスベクターを用いた DYRK2 の過剰発現と 5-FU およびオキサリプラチンの併用は、HCT116 細胞において p53-Ser46 のリン酸化を介して抗癌剤感受性を促進した。

In vitro で得られた知見を in vivo へ発展させるために、マウス皮下異種移植腫瘍モデルを用いて親株および DYRK2-KO HCT116 細胞に対する 5-FU ならびにオキサリプラチンの感受性を検討した。抗癌剤を腹腔内投与 4 週間後、5-FU ならびにオキサリプラチン投与群において DYRK2-KO 細胞では親株細胞に比して、腫瘍体積が有意に増大した。同様に、5-FU ならびにオキサリプラチン投与群において DYRK2-KO 細胞の腫瘍重量は親株細胞に比して有意に増加した。さらに、マウス皮下異種移植腫瘍モデルにおいて DYRK2 は抗癌剤投与によるアポトーシスを誘導するかを明らかにするために、移植腫瘍を免疫組織化学的に解析した。細胞増殖マーカーである Ki-67 陽性細胞の割合は、5-FU ならびにオキサリプラチン投与群では DYRK2-KO 細胞において親株細胞に比べて有意に上昇した。一方で、

アポトーシス誘導マーカーである cleaved-caspase 3 陽性の親株細胞の割合は、5-FU ならびにオキサリプラチン投与群では DYRK2-KO 細胞において親株細胞に比べて有意に低下した。これらの結果から、*in vitro* と同様に生体内においても DYRK2-KO が p53 野生型大腸癌細胞株における 5-FU およびオキサリプラチンに対する感受性を低下させることが示された。

本研究結果から、大腸癌細胞において DYRK2 は DNA 損傷を誘導する細胞障害性抗癌剤の感受性を促進することを明らかにした。*In vitro* および *in vivo* における結果から、DYRK2 による抗癌剤感受性は大腸癌細胞の p53 ステータスに依存しており、DYRK2/p53 経路が大腸癌の抗癌剤治療における DNA 損傷に応答したアポトーシスに重要な役割を果たしていることが示唆された。従って、p53 野生型大腸癌において DYRK2 は FOLFOX や CapeOX などの 5-FU およびオキサリプラチンをベースとした抗癌剤の効果を促進し、抗癌剤治療効果を予測する新規マーカーとなり得ることが示された。

II. Hedgehog シグナルにおける正のマスターレギュレーターの解明

組織発生は、シグナル分子の時空間的発現パターンにより決定付けられている。これらシグナル伝達は、構成分子の遺伝子発現だけでなく、リン酸化をはじめとする翻訳後修飾により厳密に制御される。Hedgehog シグナルは、個体発生ならびに発がんに関与することが知られる。その制御機序に関して、負のマスターレギュレーターである PKA ならびに SUFU を中心とした抑制メカニズムが詳細に解明されている。しかし、Hedgehog リガンド刺激により誘導される G タンパク質共役受容体 Smoothed (SMO) の活性化以降の分子メカニズムは不明であり、2010 年以降、明確なブラックボックスとして認識されている。

最近、我々は *Dyrk2* の欠損マウスが、Hedgehog シグナルの抑制を介し、組織形成異常を呈することを報告した。この知見は、Hedgehog シグナルの活性化機構に DYRK2 が翻訳後修飾レベルで関与していることを示している。そこで、本研究では、Hedgehog シグナル活性化機構における DYRK2 の分子メカニズムを明らかにすることを目的とした。

網羅的遺伝子発現解析 (RNA-seq) ならびに相互作用分子探索 (近位依存性バイオチン標識系 (BioID-MS)) をはじめとするマルチオミックス解析から、DYRK2 の新規なリン酸化基質として、Hedgehog

シグナル制御の中核を担う転写因子 GLI2/GLI3 を同定した。さらに、変異体を用いた生化学的解析から、GLI2/GLI3 の分子間、ならびに生物種間で高度に保存されたリン酸化サイト (GLI2^{S252}/GLI3^{S313}) を同定した。

DYRK2 によるリン酸化 (GLI2^{S252}/GLI3^{S313}) の生物学的意義を解析した結果、本リン酸化は、Hedgehog リガンド刺激による SMO の活性化依存的に誘導されること、さらに、GLI2/GLI3 に結合する抑制性のアダプター-SUFU を乖離させ活性化型 GLI2/GLI3 へ変換することを見出した。

また、*Dyrk2* 欠損マウス胚の初代培養細胞に対し、GLI2^{S252} リン酸化をミミックしたコンストラクトを導入することで、Hedgehog シグナルの活性化と細胞増殖の回復を確認した。

以上のことから DYRK2 は、これまで Hedgehog シグナル活性化機構のブラックボックスであった SMO 下流の活性化機構を制御する「正のマスターレギュレーターである」ことを証明した。本知見は、がんをはじめとする Hedgehog シグナル依存性の疾患に対する、新たな治療薬開発に発展が可能である。

III. 肺がんにおける DYRK2 の *in vivo* での機能解析

肺がんにおける DYRK2 の機能を解析するために、遺伝子改変マウスを用いた *in vivo* での解析を試みた。マウスは、DYRK2 flox/flox x *Kras* mutant/+ マウス (マウス①) もしくは DYRK2 flox/+ x *Kras* mutant/+ マウス (マウス②) を用いた。マウス①とマウス②に Cre recombinase アデノウイルスベクターを経鼻投与することで肺特異的に *Kras* を変異させ、肺がんを誘発させた。そして、DYRK2 が肺での発がん、腫瘍増殖に及ぼす影響を解明すべく解析を行った。その結果、マウス①とマウス②の両肺で DYRK2 の mRNA 量およびタンパク質量が、野生型マウスの正常な肺と比較して減少していた。このことから、肺がんでは DYRK2 の発現低下が生じる可能性が示唆された。

IV. 大腸がんでの PKC δ の *in vivo* での機能解析

大腸がんにおける PKC δ の機能を解析するために、遺伝子改変マウスを用いた *in vivo* での解析を試みた。マウスは、CDX2-CreERT2 flox/flox x PKC δ flox/flox マウス (マウス③) を用いた。マウス③にアゾキシメタンとデキストラン硫酸ナトリウムを腹腔内投与し、大腸がんを誘発させた。そして、PKC δ が大腸での発がん、腫瘍増殖に及ぼす影響を解明すべく解析を行った。その結果、マウス③にコーン

オイルを腹腔内投与したコントロールとマウス③にタモキシフェンを投与したマウスのPKC δ のmRNA量とタンパク質量に変化がなく、実験系が成り立っていないことがわかった。この原因を追究した結果、今回用いたPKC δ floxマウスであるC57BL/6-Prkcd<tmlShb>は、PKC δ flox/floxの遺伝子型になると、タモキシフェンの投与に関係なく、PKC δ のmRNA量とタンパク質量が野生型のマウスの正常な大腸と比較して減少していた。そのため、C57BL/6-Prkcd<tmlShb>を今回の研究に用いることは、不適切であることがわかった。

V. 型破り分泌の機能解析

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

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

「点検・評価・改善」

1. 研究

発癌機構の解明と癌治療への応用を主たるテーマ

として研究活動を展開しており、その成果をコンスタントに発信できるようになってきた。研究活動において特記すべき事項としては、様々な組織特異的DYRK2欠損マウスを作成し、発癌との関連を調べている。但し多大な労力と研究費を要することから、何をどこまで明らかにするかについて、コンパクトに絞った研究課題に改善する必要がある。

2. 教育

主に医学科2年生、3年生、及び看護学科2年生の教育に携わっている。2年生前期の基礎医科学I「分子から生命へ」では、講義・演習・実習を担当している。演習や実習では、少人数による「議論を通じて考えて理解する」能動的な学習を促すよう周到な準備のもと実施しており、多大な教員の負担はあるものの、充分それに見合う教育効果が得られていると考えている。演習については、コロナ禍のためe-learningによる教育を余儀なく強いられており、同期型を導入した双方向の演習形態を模索している。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Shimoyama Y, Yamada K, Yoshida S, Kawamura A, Hannya Y, Imaizumi Y, Kumamoto T, Takeda Y, Shimoda M, Eto K, Yoshida K. Inhibition of protein kinase C delta leads to cellular senescence to induce anti-tumor effects in colorectal cancer. *Cancer Sci* 2023; 114(6): 2471-84.
- 2) Kamioka H, Yogosawa S, Oikawa T, Aizawa D, Ueda K, Saeki C, Haruki K, Shimoda M, Ikegami T, Nishikawa Y, Saruta M, Yoshida K. Dyrk2 gene transfer suppresses hepatocarcinogenesis by promoting the degradation of Myc and Hras. *JHEP Reports* 2023; 5(7): 100759.
- 3) Yamada K, Hannya Y, Oikawa T, Yoshida A, Katagiri K, Yoshida S, Koizumi R, Tago N, Shimoyama Y, Kawamura A, Mochimaru Y, Eto K, Yoshida K. Extended-synaptotagmin 1 enhances liver cancer progression mediated by the unconventional secretion of cytosolic proteins. *Molecules* 2023; 28(10): 4033.
- 4) Takano Y, Yogosawa S, Imaizumi Y, Kamioka H, Kanegae Y, Eto K, Yoshida K. DYRK2 promotes chemosensitivity via p53-mediated apoptosis after DNA damage in colorectal cancer. *Cancer Sci* 2023; 114(12): 4558-70.
- 5) Nakagawa C, Oikawa T, Yamada K, Tsubota A, Saeki C, Katagiri K, Tago N, Kamioka H, Ueda K, Haruki K, Furukawa K, Nakano M, Torisu Y, Ikegami T,

Yoshida K, Saruta M. Protein kinase C delta enhances the diagnostic performance of hepatocellular carcinoma. *Biomarkers* 2024; 29(2) : 55-67.

- 6) Kamii Y, Hayashizaki K, Kanno T, Chiba A, Ikegami T, Saito M, Akeda Y, Ohteki T, Kubo M, Yoshida K, Kawakami K, Oishi K, Araya J, Kuwano K, Kronenberg M, Endo Y, Kinjo Y. IL-27 regulates the differentiation of follicular helper NKT cells via metabolic adaptation of mitochondria. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2024; 121(9) : e2313964121.
- 7) Harada E, Yoshida S, Imaizumi Y, Kawamura A, Ohtsuka T, Yoshida K. Dual-specificity tyrosine-regulated kinase 2 exerts anti-tumor effects by induction of G1 arrest in lung adenocarcinoma. *Biochim Biophys Acta Gen Subj* 2024; 1868(6) : 130600. Epub 2024 Mar 18.

II. 総説

- 1) Yamada K, Yoshida K. Cancer-related unconventional protein secretion: a new role of the endoplasmic reticulum. *DNA Cell Biol* 2023; 42(5) : 225-8.
- 2) Mochimaru Y, Yoshida K. Functional roles of DYRK2 as a tumor regulator. *Curr Issues Mol Biol* 2023; 45(10) : 8539-51.

V. 研究費

- 1) 吉田清嗣. 一次繊毛と細胞外小胞分泌を特性とするがん幹細胞の新規概念創出とその生物学的意義. 科学研究費助成事業・挑戦的研究(萌芽). 2023~2024年度.
- 2) 山田幸司. 早期肝がんに対する PKC δ を用いた新規高感度診断法の開発. AMED・革新的がん医療実用化研究事業. 2021~2023年度.
- 3) 山田幸司. 抗 PKC δ 抗体を用いた新規肝がん治療法の開発. AMED・橋渡し事業シーズA. 2022~2023年度.
- 4) 山田幸司. 新規タンパク質分泌機構 CUPS を標的としたがん治療薬の研究開発. AMED・次世代がん医療加速化研究事業. 2023~2024年度.
- 5) 山田幸司. 新規タンパク質分泌機構 CUPS を標的としたがん創薬研究. 持田記念研究助成金. 2023年.
- 6) 山田幸司. 肝がんにおける型破り分泌の分子機構の解明. 武田科学振興財団医学系研究継続助成. 2023年.
- 7) 山田幸司. 細胞質タンパク質を分泌する小胞体の新規機能の解明と発がん研究. 岸本基金研究助成. 2023年.
- 8) 奥五沢里美. 大腸癌の悪性化進展を抑制する新しい制癌シグナルの解明. 科学研究費助成事業・基盤研究(C). 2022~2024年度.
- 9) 吉田彩舟. 一次繊毛を介して組織発生を制御する新規リン酸化酵素 DYRK2 の標的分子解明. 科学研究費助成事業・基盤研究(C). 2021~2023年度.

10) 吉田彩舟. 一次繊毛による下垂体の形成制御機構の解明. 山口内分泌疾患研究振興財団助成金. 2022~2023年度.

11) 吉田彩舟. 「Hedgehog シグナルの新たな活性化機構に基づくがん幹細胞の制御. 武田科学振興財団医学系研究助成 2023年度.

12) 持丸雄太. 大腸がんモデルマウスを用いた大腸腫瘍における PKC δ の機能の解明. 科学研究費助成事業・若手研究. 2023~2025年度.

VI. 特許

- 1) 学校法人慈恵大学. 山田幸司, 吉田清嗣. 新規肝臓マーカー. 特許第 7267527 号. 2023年.
- 2) 学校法人慈恵大学. 山田幸司, 木澤隆介, 吉田清嗣. 細胞外の PKC δ を標的とする肝臓細胞増殖抑制剤及びそれを含む新規肝臓治療薬. 特許第 7357347 号. 2023年.

分子生物学講座

講座担当教授：松藤 千弥 生化学，分子生物学
 准 教授：村井 法之 生化学，分子生物学
 講 師：小黒 明広 分子生物学

教育・研究概要

I. 教育概要

今年度は以下の講義・演習・実習を担当した。

医学科

コース基礎医科学Ⅰ ユニット「分子から生命へ」
 (2年生)

コース基礎医科学Ⅰ ユニット「分子から生命へ演習」(2年生)

コース基礎医科学Ⅰ ユニット「分子から生命へ実習」(2年生)

コース基礎医科学Ⅰ ユニット「自然と生命の理」
 (2年生)

コース基礎医科学Ⅰ ユニット「自然と生命の理演習」(2年生)

コース基礎医科学Ⅱ ユニット「泌尿器系」(2年生)

コース基礎医科学Ⅱ ユニット「症候病態演習Ⅰ」
 (2年生)

コース臨床基礎医学 ユニット「症候病態演習Ⅱ」
 (2年生)

コース臨床基礎医学 ユニット「研究室配属」(3年生)

コース外国語Ⅲ ユニット「医学英語専門文献抄読」(3年生)

コース医学即論Ⅰ ユニット「医学総論Ⅰ演習」
 (1年生)

コース生命基礎科学 ユニット生命基礎科学実習・生物系(1年生)

大学院医学系専攻 共通カリキュラム「医の倫理」
 (大学院)

看護学科

看護専門基礎・人間と健康「生化学」(2年生)

II. 研究概要

ポリアミンは細胞増殖に必須の生理活性物質であり、個体発生や発がん深く関わっている。高等動物では、プトレシン、スベルミジン、スベルミンの3つのポリアミンが機能する。最近では、ポリアミンは長寿(老化抑制)、記憶へ関連していること、また直近では、脂肪酸酸化を直接活性化することが

報告され注目を集めている。細胞内では、ポリアミンはオルニチンから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)によってプトレシンが合成され、スベルミジン、スベルミンへと代謝される。ポリアミンの細胞内濃度は、ポリアミンにより誘導されるタンパク質アンチザイム(AZ)によってODCがプロテアソームで分解促進されるというフィードバック機構により調節されている。当講座では、このAZの機能とポリアミンによるAZの翻訳フレームシフト促進機構、またポリアミンが関連する疾患やポリアミンの疾患治療への応用などの研究を進めている。本年度の研究内容を以下に示す。

1. 創薬開発を目的とした構造解析のためのAZ2およびMYCNタンパク質の発現と精製
 これまでの研究において細胞内のポリアミンの濃度を調節するタンパク質アンチザイム(AZ)のファミリーであるAZ2が、がん原遺伝子産物MYCNをユビキチン非依存的に分解促進することを発見した。小児のがんである神経芽腫では、このMYCNの遺伝子が増幅するハイリスクタイプがあり、MYCNタンパク質が高発現することによりがん細胞の増殖が促進され予後不良となる(5年生存率40~50%)。MYCNの高発現を抑えることができれば、がん細胞の増殖を抑制できると考えられる。そこでAZ2によるMYCN分解促進の系を利用し、がん細胞に高発現したMYCNを積極的に分解できるような分子標的薬を開発したいと考えている。そのためにはAZ2とMYCNの相互作用部位の構造解析が重要である。本研究では、ヒトAZ2およびMYCNタンパク質を大腸菌で発現させ精製するためにT7プロモーターの下流にHAあるいはFLAGタグを付加し、また精製後にタグを除去できるようにタグと目的タンパク質の間にプロテアーゼ認識配列を導入し、IPTGで発現誘導可能なコンストラクトを作製し発現を試みた。両タンパク質とも発現はするものの、インクルージョンボディとなってしまう可溶性画分として精製できなかった。そこでコピー数の異なるベクターに入れ替えて再度発現を試みると、ベクターのコピー数が一番少ないベクターを使用した場合のみ可溶性画分に発現が確認された。今後このコンストラクトでの発現精製を試みる予定である。

2. ポリアミンが誘導するリピート病の発症機構の解明

リピート病は、遺伝子の3~6塩基単位の繰り返すリピート配列の異常伸長を特徴とする難治性の疾

患群である。特定のリピート配列においてリピート関連非 AUG 翻訳 (RAN 翻訳) と呼ばれる特殊な翻訳が誘導され、リピート病発症の原因となるが、その分子機構は未解明である。昨年度までに、筋強直性ジストロフィー 2 型の原因となる CCUG リピート由来の RAN 翻訳に対して、ポリアミン、特にスベルミンが RAN 翻訳を促進することを無細胞タンパク質合成系で明らかにした。今年度はスベルミンの効果の解明する目的で、CCUG リピート RNA 熱融解温度 (T_m 値) の解析を行った。その結果、スベルミンはスベルミジンよりも 500~1,000 倍薄い濃度で効果を発揮することがわかった。このスベルミンの高い安定化能が、より効率的な RAN 翻訳の促進につながっていることが示唆された。

3. ポリアミンの肺サーファクタント界面活性増強効果と急性呼吸窮迫症候群治療薬／予防薬としての可能性の検証

吸気時に肺が膨らみ、呼気終末時に肺胞が虚脱せずに維持されるのは、肺サーファクタントシステムによる界面活性による。我々は肺胞という細胞外空間にポリアミンが存在することを見だし、呼吸機能との関連性について解析を行ってきた。今までに、ウシ肺サーファクタント *in vitro* 希釈系へポリアミンを添加すると肺サーファクタント界面活性が増強すること、*in vivo* 実験においては生理食塩水で肺胞洗浄した急性呼吸性窮迫症候群 (ARDS) モデルラットにポリアミンを肺胞洗浄投与すると肺の含気を改善させることを確認してきた。肺胞滲出液成分による肺サーファクタント阻害に対するポリアミンの効果を調べるため、本年度はヘモグロビン存在下におけるポリアミンの影響を *in vitro* 実験で検証した。使用したある濃度のポリアミンは、1~50mg/ml の濃度のヘモグロビンによる肺サーファクタント活性阻害を 25~100% 抑制した。今後、適当な *in vivo* 実験系を用いて、ポリアミンの ARDS 治療薬／予防薬としての可能性を引き続き検証していく。

4. 脂質メディエーター解析による疾病バイオマーカー／治療法の開発

生理活性脂質メディエーターとして、炎症促進作用のある n-6 系多価不飽和脂肪酸 (エイコサノイド) の酸化代謝物であるプロスタグランジン・ロイコトリエンについては、生体内での役割が良く知られている。一方、抗炎症作用を有する n-3 系エイコサノイドの酸化代謝物プロテクチン D1・レゾルビン D などについては、まだ生体内での役割について充分解明が進んでいない。我々はこれらの物質がアルツハイマー病や動脈硬化症をはじめとする様々な疾

患のバイオマーカーとなる可能性を見出した。培養細胞を用いたメカニズム解析で、動脈硬化に対してはバイオマーカーとしてだけでなく、予防や治療にも有効である可能性が明らかとなった。現在はそのメカニズムを解明している。

5. AZ と ATP クエン酸リアーゼの相互作用の解析

AZ 結合タンパク質の探索から新たに ATP クエン酸リアーゼ (ACLY) を同定し解析を進めてきた。ACLY はアセチル CoA 生成を触媒する酵素で、脂質代謝と細胞内成分のアセチル化に関与している。これまでに、がん細胞内で AZ1 と AZ2 は ACLY と結合し、ACLY の活性を増加させることがわかった。AZ は細胞内ポリアミンを負に制御するタンパク質であるが、ACLY を活性化することでポリアミン異化の基質であるアセチル CoA の供給を促していると考えられる。本年度はポリアミン過剰発現株である EXOD-1 細胞に ACLY の発現または siRNA によるノックダウン処理を行い、細胞内外のポリアミン量の変化を解析した。現在も ACLY を介するポリアミンの制御機構について解析を進めている。

「点検・評価・改善」

1. 教育

講座としての主な教育は、基礎医科学 I 「分子から生命へ」講義、演習、実習である。これらの 3 つは互いに関連・連携している。講義 (オンデマンド) では生化学・分子生物学分野の基礎知識を分かり易く解説し、演習では身につけた知識を活かし、生体内で機能する様々なタンパク質の誕生 (合成) から死 (分解) までを他の人に分かり易くわかり説明できるプレゼンテーション能力を身につけさせるよう指導した。また Web 上のデータベースから遺伝子やタンパク質あるいは化学物質の危険性に関する情報を収集する方法習得させた。これらの講義、演習で習得した知識やデータ収集能力をベースに、実習では、「マウス体色発現メカニズム」をテーマとし、チロシナーゼ遺伝子の 1 塩基変異で体色が変化するマウスを使用して、1 塩基変異で表現型が変化するメカニズムを、実験を通して理解させた。特に実験データの解析、結果や考察において学生同士や教員とのディスカッション時間を増やし、学生自身で結果の解釈や結論を導きだせるよう指導した。実習最終日に口頭試験を行い、レポート提出と併せて実習の理解度を評価した。COVID-19 が 5 類に移行し制約解除後の初めての対面実習となり、直接コミュ

ニケーションしながらできたことは学生、教員双方にとって対面型教育の重要性を再確認できた。実習終了時に学生に対して行われるアンケートや実習独自のカリキュラム評価では、高評価を得られ学生の満足度は高かった。引き続きこのレベルを持続できるよう努力していきたい。研究室配属では複数名の学生の受け入れがあり、1ヵ月半という短い期間ではあるが、将来研究を行うときに必要な実験計画の立て方、実験技術そして結果の解釈の仕方を体験させた。その他教育概要に挙げた演習等を担当し、これらにおいては、学生同士のディスカッションで自分の考えや意見を積極的に発言するように指導した。

2. 研究

今年度は講座主体の学術雑誌論文を発表できなかったが、投稿準備中の論文が複数あり来年度には発表できる予定である。学会発表に関しては、複数の招待講演や口頭発表を行い国内外含め積極的に活動できた。さらに多くの論文を発表できるように努力したい。また競争的資金の獲得に関しては、まだ少ないため科研費に限らず財団などにも積極的に応募していきたい。

研究業績

V. 研究費

- 1) 小黒明弘, ポリアミンが誘導するリピート病の発症機構とその制御による病態抑制効果の解明. 科学研究費助成事業・基盤研究 (C). 2022~2024 年度
- 2) 田島彩沙, ドコサヘキサエン酸の酸化代謝物による抗動脈硬化作用の分子生物学的機序の解析. 科学研究費助成事業・若手研究. 2022~2023 年度

VIII. その他

- 1) Tajima A, ATP citrate lyase suppresses the cell death of ornithine decarboxylase-overproducing cell line. Gordon Research Conference on Polyamines. Waterville Valley, June.
- 2) 村井法之. (シンポジウム 1S13e: ポリアミン研究の最前線) イントロダクション. 第 96 回日本生化学会大会 福岡, 10 月.
- 3) 村井法之. (シンポジウム 1S13e: ポリアミン研究の最前線) 神経芽腫におけるポリアミン制御タンパク質アンチザイム 2 の発現と腫瘍細胞増殖との関連. 第 96 回日本生化学会大会. 福岡, 10 月. [日生化会講要 2023; 96: 1S13e-01]
- 4) 村井法之. (シンポジウム 3AS-07: ポリアミン研究の最前線) ポリアミン制御タンパク質アンチザイム 2 の神経芽腫における発現と腫瘍細胞増殖との関連 第

46 回日本分子生物学会年会. 神戸, 12 月.

- 5) 田島彩沙. ポリアミン過剰産生が引き起こす細胞死における ATP クエン酸リアーゼの役割. 日本ポリアミン学会第 14 回年会. 東京, 12 月.

薬理学講座

講座担当教授：青木 友浩	循環薬理学
准 教 授：石川 太郎	神経薬理学
准 教 授：川村 将仁	神経薬理学
講 師：西 晴久	内分泌薬理学
講 師：中村 行宏	神経薬理学
講 師：志牟田美佐	神経薬理学
講 師：鈴木江津子	神経薬理学

教育・研究概要

I. 教育

薬理学講座では、以下の講義・演習・実習を担当した。

- ・コース基礎医科学Ⅱ ユニット「生体と薬物」
- ・コース基礎医科学Ⅱ ユニット「機能系実習(薬理学系)」
- ・コース基礎医科学Ⅱ ユニット「呼吸器系」
- ・コース基礎医科学Ⅱ ユニット「生殖器系」
- ・コース基礎医科学Ⅱ ユニット「内分泌系」
- ・コース基礎医科学Ⅱ ユニット「神経系」
- ・コース基礎医科学Ⅱ ユニット「形態系実習(神経)」
- ・コース基礎医科学Ⅱ ユニット「症候病態演習Ⅰ」
- ・コース基礎医科学Ⅱ ユニット「基礎医科学Ⅱアドバンス」
- ・コース臨床基礎医学 ユニット「病態と薬物」
- ・コース臨床基礎医学 ユニット「症候病態演習Ⅱ」
- ・コース研究室配属 ユニット「研究室配属」
- ・看護学科「薬理学」

II. 研究

薬理学講座では、講座担当教授青木の着任に伴い青木が専門とする脳血管研究を新たに立ち上げたとともに、従来から継続されてきた研究を実施した。

1. 脳動脈瘤の病態解明研究と創薬研究, その展開
我々は、ヒトの脳動脈瘤の発生, 増大, 破裂を再現可能なモデル動物を独自技術として確立し, 脳動脈瘤病態の解明を実施してきた。一連の解析の中で, ①脳動脈瘤の発生増大がマクロファージ依存的な慢性炎症反応により制御されること, ②脳動脈瘤の破裂過程では炎症反応による低酸素環境下での病変部での新生血管誘導とそれを介した好中球の浸潤による発生増大過程とは構造的かつ質的に異なる炎症の

微小環境が構築され破裂を誘導すること, ③病変部で生じる炎症反応を誘導制御する因子として血流と心拍に伴う血管壁構成細胞への力学的負荷が存在すること, ④病変部での炎症反応の慢性化には複数の機構が誘導される必要があること, ⑤モデル動物においては炎症慢性化制御因子や血流負荷に応答する因子を標的とすることで脳動脈瘤の病態が抑制可能である事, を明らかとした。すなわち, 脳動脈瘤の病態が, 血流負荷依存的な慢性炎症反応とその構造的かつ質的変容により制御されていることを明らかとした。また, 血流負荷応答機構や慢性炎症反応を標的とした脳動脈瘤の薬物治療法や診断法開発の可能性を見出してきた。

本年度は, 上記の研究の継続として, ①どのように血流負荷依存的に慢性炎症局面が形成され変容していくのかの詳細を4次元かつ単細胞の解像度で明らかとするための空間情報を付した単細胞網羅の遺伝子発現解析系およびライブイメージング解析系のセットアップ, ②病態を誘発する血管内皮細胞における血流負荷感受因子の同定, ③血管病を抑制するための創薬標的としての慢性炎症仲介因子の同定, を実施した。また, 検討を脳動脈瘤にとどまらずその破裂の結果生じるくも膜下出血へも展開し, 新規の薬物治療法の標的因子の同定を行った。さらに, 血管病研究から視野を広げ, 脳卒中を標的疾患として新規の病態制御機構の解明を目指し髄液還流システムであるGlymphatic Systemの解剖学的構造の解明に新規に取り組んだ。これらの過程で, 臨床開発に向けて新規に特許出願を行った。

2. 脳活動状態の脳大脳小脳連関への影響

睡眠中に大脳皮質と小脳の活動がどのようにに関連するかを検討した。マウスを用いて自然な睡眠サイクル中の脳活動を大脳及び小脳の複数箇所から計測し, 睡眠, 覚醒, 麻酔状態について比較した。その結果, 非REM睡眠中に大脳皮質と小脳皮質間の活動の相関が高まることを明らかとした。このことは, 小脳の記憶形成に睡眠が役割を果たすときに, 非REM睡眠が特に重要であることを示唆している。

3. 絶食・ケトン食療法におけるケトン体の脳内移行調節機構の解明

ケトン食療法(低炭水化物・高脂肪食)は疑似絶食状態を引き起こし体内のケトン体を増加させる, 小児てんかんの治療法である。近年では, 自閉症スペクトラム障害などの難治性中枢神経系疾患への適応拡大も期待されている。しかし, 絶食およびケトン食療法により肝臓で産生されたケトン体の体内動態および抗けいれん作用との関連については未解明

な点も多い。そのため、絶食およびケトン食療法をラットに施行し、抗けいれん作用、血中・脳脊髄液中ケトン体濃度およびグルコース濃度の経時的な変化を観察した。その結果、①脳脊髄液中ケトン体濃度の上昇は血中ケトン体濃度の上昇より遅れること、②脳脊髄液中ケトン体濃度の上昇が抗けいれん作用の発現に関連すること、を明らかとした。また、血液-脳-関門におけるケトン体の中枢移行性を検討するために培養細胞モデルを用いて研究を行った結果、③ケトン体の中枢移行性が低く制限されていること、④脳内への移行はケトン体を透過する輸送体の一種である MCT1 を介していること、を明らかとした。

上記の①～④の結果から、絶食・ケトン食療法により末梢で増加したケトン体は、血液-脳-関門において MCT1 を介して脳内に移行した後に抗けいれん作用を引き起こすことが示唆された。

4. 副腎皮質束状層細胞におけるプリン受容体発現制御機構に関する研究

ウシ副腎皮質束状層細胞において、コルチゾール産生を誘導する cAMP の蓄積が、プリン受容体の発現を抑制することを明らかにした。プリン受容体がコルチゾール産生促進に関与することから、この cAMP によるプリン受容体の発現抑制機構の存在は、副腎皮質においてストレス応答機構であるコルチゾール産生が過剰になるのを自己抑制する経路が内在することを意味する。本経路の存在により、過剰なストレス応答が抑制され、生体の恒常性が維持されていることが示唆された。

5. 肥満細胞におけるプリン受容体依存的脱顆粒促進機構に関する研究

肥満細胞において、同細胞に発現するプリン受容体の脱顆粒への寄与を検討した。その結果、プリン受容体による脱顆粒が PI3K δ /Akt 経路により正に制御されることが示唆された。また、プリン受容体依存的な脱顆粒促進機構が、アレルギー反応の増悪と関連することを示唆する知見を得た。

6. GABAB 受容体刺激によるシナプス小胞の神経活動依存的動員

間脳手綱核から脚間核へのアセチルコリン作動性神経伝達は、GABAB 受容体刺激により増強されるのみならず、強直性から相直性へ質的にも変化することを明らかにした。本研究により、薬物によって伝達様式が変化し得ることを初めて明らかとした。

7. アセチルコリンシナプス伝達に関する研究

脳内の遊離アセチルコリン量は老化に伴い減少することが報告されているが、その制御機構は不明である。加齢依存的な遊離アセチルコリン量の減少を

制御する機構を明らかとするために、加齢に伴うアセチルコリン量の減少が特に著しい線条体において唯一のアセチルコリン源として機能しているコリン作動性介在ニューロンを対象として選択し、その自発発火特性の加齢依存的な変化について脳スライスをを用いた電気生理学的手法により検討した。その結果、コリン作動性介在ニューロンの自発発火の頻度が、加齢依存的に低下することを明らかとした。一方でコリン作動性介在ニューロンの数は中年マウスと老齢マウスとで有意な差が認められなかった。よって、コリン作動性介在ニューロンの数的減少ではなく、自発発火頻度の減少が加齢依存的な遊離アセチルコリン量減少に寄与していることが示唆された。

「点検・評価・改善」

1. 教育

本年度の講義及び実習は、昨年度を踏襲し実施した。

講義においては、薬理学という分野のため仕方ない点多々あるも、薬物名等膨大な知識の羅列になってしまう場面も多く、学生の興味を棄損したりポイントがわかりにくく臨床講義にうまく結びつけられていないことを次年度以降解決すべき問題点として見出した。そのため次年度より講義の改善に取り組む。まずは、より臨床医学に役立つ基本的な要点を明確に学生に伝え、学生の意欲を削がず臨床講義に繋げることが出来る講義に改良していく。さらに、臨床現場に行っても役立つ知識を身に着けるために、できるだけ臨床現場での薬物の使用のされ方や使用の注意点等を教えていくとともに、どのような病態で使用していくかを薬物の作用機序から考えさせることで基礎医学の様々な知識を復習し統合する機会となるように配慮していく。

薬理学実習においても、より学生の興味を引き付けるとともに臨床講義や臨床実習に有用であるべきであると感じた。また、実習は、自らの手を動かして経験することで定着した知識を得ることが出来る非常に貴重な機会である。そのために次年度以降、コロナ禍の制限が解除されるに従い、学生の主体的参加の機会をさらに充実させるべく実習内容の改変に取り組む。

2. 研究

研究面では、電気生理学的手法をはじめ独自性の高い技術を有する構成員が多数おり、その点で独自性の高い研究活動が展開できている。一方で、それぞれの研究がうまく融合できておらず個人プレイと

なっている点も多く、研究内容やデータの相互議論も乏しいことも相まって、研究としての発展性や新規性の創出が困難な状況に陥っていることを現状の問題点として見出した。また、共同研究が乏しく講座外にあまり開かれておらず、そのためにややマンネリ化しているという観点でも改善が必要であると思われた。また、これらの問題点は、筆頭ないし責任著者での研究業績が少ない事、シンポジウム発表などそれぞれの分野で認知される研究成果の公表が乏しい事、予算獲得が少ない事に表れている。

そのため次年度は、個々の実験系の改良と研究の深化とともに、講座内では血管病研究と神経生理学的研究の融合による研究の発展や病態研究への展開、研究費取得や論文文化のための中長期戦略の構築、本学の各講座や他学との積極的な共同研究への展開、等により、研究活動をより高い次元へ昇華させより社会へのアピールが強く還元性のある成果を得るような体制構築を開始する。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Ono I, Kayahara T, Kawashima A, Okada A, Miyamoto S, Kataoka H, Kurita H, Ishii A, Aoki T. Hypoxic microenvironment as a crucial factor triggering events leading to rupture of intracranial aneurysm. *Sci Rep* 2023; 13(1): 5545.
- 2) Kawamura M Jr., Sekino Y. Adenosine A₁ receptor antagonist-induced facilitation of postsynaptic AMPA currents in pyramidal neurons of the rat hippocampal CA2 area. *Purinergic Signal* 2023; 19(4): 623-32.
- 3) Cayron AF, Bejuy O, Vargas MI, Colin DJ, Aoki T, Lövblad KO, Bijlenga P, Kwak BR, Allémann E, Morel S. Time-of-flight and black-blood MRI to study intracranial arteries in rats. *Eur Radiol Exp* 2024; 8(1): 3.
- 4) Koppensteiner P, Bhandari P, Önal C, Borges-Merjane C, Monnier E, Roy U, Nakamura Y, Sadakata T, Sanbo M, Hirabayashi M, Rhee J, Brose N, Jonas P, Shigemoto R. GABA_B receptors induce phasic release from medial habenula terminals through activity-dependent recruitment of release-ready vesicles. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2024; 121(8): e2301449121.
- 5) Okada A, Shimizu K, Kawashima A, Kayahara T, Itani M, Kurita H, Miyamoto S, Kataoka H, Aoki T. C5a-C5AR1 axis as a potential trigger of the rupture of intracranial aneurysms. *Sci Rep* 2024; 14(1): 3105.
- 6) Arai M, Suzuki E, Kitamura S, Otaki M, Kanai K, Yamasaki M, Watanabe M, Kambe Y, Murata K, Takada Y, Arisawa T, Kobayashi K, Tajika R, Miyazaki T, Yamaguchi M, Lazarus M, Hayashi Y, Ito-hara S, d'Exaerde AK, Nawa H, Kim R, Bitto H, Momiyama T, Masukawa D, Goshima Y. Enhancement of haloperidol-induced catalepsy by GPR143, an L-DOPA receptor, in striatal cholinergic interneurons. *J Neurosci* 2024; 44(11): e1504232024.

II. 総説

- 1) Schulman ES, Nishi H, Pelleg A. Degranulation of human mast cells: modulation by P2 receptors' agonists. *Front Immunol* 2023; 14: 1216580.
- 2) 栢原智道, 井谷理彦, 青木友浩. 脳動脈瘤を例に炎症を考える. *Neurol Surg* 2023; 51(5): 931-40.

IV. 著書

- 1) 鈴木江津子. 第6章 動物の学習から探る: どのように学び、忘れるのか? 6-1. 物を覚えるときの頭の中は? 小川園子, 富原一哉, 岡田 隆編. 動物心理学入門: 動物行動研究から探るヒトのこころの世界. 東京: 有斐閣, 2023. p.98-9.
- 2) 志牟田美佐. 13章 学術と科学 研究者のジェンダー比率. ジェンダー事典編集委員会. 東京: 丸善出版, 2024. p.460-1.
- 3) 石川太郎 (執筆). 日本生理学会監修, 日本生理学会用語委員会編. 生理学用語ハンドブック. 東京: 丸善出版, 2024.

V. 研究費

- 1) 青木友浩. 炎症細胞浸潤に注目したくも膜下出血発症急性期の二次脳損傷予防のための新規薬物治療法の開発研究. AMED・橋渡し研究戦略的推進プログラム・シーズ A. 2023~2024年度.
- 2) 青木友浩. 脳動脈瘤治療用の新規医療機器開発に関する基礎検討. 株式会社カネカ・共同研究経費. 2023~2024年度.
- 3) 青木友浩. 学際的研究による血行力学応力負荷による血管病の発症機構の解明. 公益財団 先進医薬研究振興財団・循環医学分野 一般研究助成. 2023~2024年度.
- 4) 青木友浩. 脳のドレナージシステムである Glymphatic System と神経細胞機能の同時ライブイメージング解析系の確立による, 脳卒中における Glymphatic System の病態増悪因子として位置づけの検証. 学内萌芽的共同研究推進費. 2023年度.
- 5) 鈴木江津子. 発達・加齢によるコリン作動性神経伝達の変化メカニズムの解明. 科学研究費助成事業・基盤研究 (C). 2023~2025年度.

- 6) 榎山俊彦. 大脳基底核ニューロン・シナプス再生における直接路および間接路の特異的機能解明. 科学研究費助成事業・基盤研究 (C). 2022~2024 年度.
- 7) 石川太郎. 大脳小脳連関の多角的機能解析. 科学研究費助成事業・基盤研究 (C). 2021~2023 年度.
- 8) 中村行宏. 中枢神経シナプス前終末 Ca スパークの発生機序と生理的意義の解明. 科学研究費助成事業・基盤研究 (C). 2021~2023 年度.
- 9) 志牟田美佐. 大脳からのバーチャル刺激は小脳での運動学習を強化するか. 科学研究費助成事業・基盤研究 (C). 2021~2023 年度.
- 10) 川村将仁. ケトン食療法におけるケトン体の脳内移行調節機構の解明. 科学研究費助成事業・基盤研究 (C). 2020~2023 年度.

VI. 特許

- 1) 国立研究開発法人国立循環器病研究センター, 学校法人慈恵大学, 学校法人東京理科大学. 青木友浩, 寺島裕也. くも膜下出血発症後の二次性脳損傷の予防薬. 特願 2024-006700.
- 2) 国立研究開発法人国立循環器病研究センター, 日本ケミファ株式会社. 青木友浩. 脳動脈瘤の予防又は治療の医薬組成物. 特願 2024-049250.
- 3) 学校法人日本医科大学, 学校法人慈恵大学, 社会医療法人禎心会. 青木友浩, 太田伸郎, 亦野文宏, 松山琴音. 組織プラスミノーゲンアクチベーターの新規用途. 特願 2024-053288.

VII. その他

- 1) 青木友浩. (シンポジウム 1: 画像による脳動脈瘤増大・破裂リスクの評価) 脳動脈瘤のリスク層別化指標としてのマクロファーゼイメージング法の可能性と開発の現状. 第 32 回脳ドック学会総会. 盛岡, 6 月.
- 2) Ishikawa T. (招待講演) Influence of the Neocortical State and Activity on Cerebellar Afferents. Gordon Research Conference (Cerebellum). Lewiston, Aug.
- 3) 青木友浩. (シンポジウム 24: 脳血管障害基礎研究のフォアフロント) 脳動脈瘤と炎症. 第 82 回日本脳神経外科学会学術総会. 横浜, 10 月.
- 4) 井谷理彦, 小野功朗, 片岡大治, 荒川芳輝, 青木友浩. (口頭) 脳動脈瘤発生を制御する因子としてのずり応力センサー P2RX4 の同定. 第 82 回日本脳神経外科学会総会. 横浜, 10 月.
- 5) Suzuki E, Momiyama T. (ポスター) 老齢マウスにおける線条体コリン作動性介在ニューロンの自発発火頻度の減少 Decrease of spontaneous firing of striatal cholinergic interneurons in aged mice. 第 97 回日本薬理学会年会. 神戸, 12 月.

- 6) 西 晴久, 浅沼 叡, 望月拓未. (ポスター) ウシ副腎皮質束状帯細胞のプリン受容体 発現-cAMP 蓄積による発現抑制. 第 97 回日本薬理学会年会. 神戸, 12 月.
- 7) Nakamura Y. Ca channel-release coupling in pre-synaptic terminals of the developing sensory system. (oral) Neuroscience Symposium "The past and the future of synaptic physiology". Onna, Feb.
- 8) 栢原智道, 栗田浩樹, 青木友浩. (口頭) 脳動脈瘤破裂を制御する分子機序の解明と破裂予防のための新規診断治療法開発の展望. 第 53 回日本脳卒中の外科学会学術集会. 横浜, 3 月.
- 9) Suzuki E, Momiyama T. (ポスター) Diminished spontaneous firing of striatal cholinergic interneurons in aged mice. 第 101 回日本生理学会大会. 北九州, 3 月.
- 10) Shimuta M, Konno D, Sasaki T, Ishikawa T. (ポスター) Influence of neocortical states on cerebellar communication. 第 101 回日本生理学会大会. 北九州, 3 月.

病理学講座

講座担当教授：	下田 将之	実験病理学，人体病理学
教 授：	清川 貴子 (病院病理部に outward)	人体病理学：産婦人科の病理
教 授：	鷹橋 浩幸 (病院病理部に outward)	人体病理学：泌尿生殖器の病理，分子病理学，診断病理学
臨床専任教授：	池上 雅博 (病院病理部に outward)	人体病理学：消化管の病理
准 教 授：	野村 浩一 (病院病理部に outward)	人体病理学
准 教 授：	原田 徹 (病院病理部に outward)	人体病理学：呼吸器疾患，肝疾患の病理
講 師：	遠藤 泰彦 (富士市立中央病院に outward)	人体病理学
講 師：	鹿 智恵	分子病理学
講 師：	小峯 多雅 (厚木市立病院に outward)	人体病理学：肝臓，腎臓の三次元的構造解析
講 師：	佐藤 峻 (病院病理部に outward)	人体病理学：泌尿器，男性生殖器の病理

教育・研究概要

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

I. 消化管に関する研究

慈恵医大における大腸神経内分泌腫瘍において、Grade 分類および腫瘍径や深達度、SM 浸潤距離、脈管侵襲等の臨床病理学的特徴や予後との関連性に関し検討し、論文にまとめている。

II. 肝胆膵に関する研究

1. 外科学講座と共に、肝細胞癌に対する手術検体のパラフィンブロック切片を用いて、腫瘍浸潤リンパ球の評価を行っている。

2. 肝生検の形態診断において、小葉形態の歪みや、門脈域での胆管・門脈と静脈系の各関係性の異変、実質での巣状壊死や interface hepatitis に代表される病徴的観察が主体で、これらのパラメーター

による判断に終始している。近年は肝組織を構成する種々の成分を免疫組織化学染色にて検索する手段が進歩し、肝組織での機能形態情報の再検討が問われている。CK7, CD10 を中心に、肝組織形態の基本情報を描出し、殊に肝細胞索～細胆管・胆管系の機能形態の変貌が、各疾患群でどのように生じているかを調査した。

III. 呼吸器に関する研究

これまでに、肺癌の発生と関連する責任遺伝子が 3p に存在する可能性を見出した。これを基にして、既知の遺伝子を含む、合計 6 個の遺伝子 (MLH1, FHIT, VHL, RARβ, ROBO1 及び, ATP2B2) を候補遺伝子として突き止めた。昨年度から、肺癌における上記の候補遺伝子に関連する蛋白質の発現を検討することを計画していた。そのため、すでに免疫染色用の一次抗体を購入しており、肺癌における候補遺伝子の蛋白発現を検索する準備が終了している。そして、小細胞癌を対象として、数症例で条件設定を行ってみたが、対照症例との間に有意な差が得られなかった。また、候補遺伝子の塩基配列の解析を行なう準備も終了している。

IV. 腎臓に関する研究

1. TCN スコアと ILES スコアが IgA 腎症扁桃炎の指標となり、前者は糸球体の活動性半月体にて、後者は慢性分節性硬化に関連しており、急性期ならびに慢性期において扁桃・糸球体連関が示唆された、さらに、活動性半月体と関連する T nodule score が パルス療法の影響を受けなかったことにより、IgA 腎症治療においてパルス療法に併用される扁桃摘出の役割が示唆された。

2. 一次性膜性増殖性糸球体腎炎 (MPGN) と C3 腎症との関連に関する研究 (前年度続き)：一次性 MPGN を電顕 PAM により形態学的に正確に亜型分類し、各症例について免疫染色の結果から C3 腎症および非 C3 腎症と対応を検討した。結果 (1) 一次性 MPGN を電顕 PAM 染色により正確に形態分類した、(2) 一次性 MPGN の I 型と III 型 Anders/Strife 亜型では、C3 腎症か否かを問わず、透過電子顕微鏡における沈着物の特徴が類似し、それは感染関連腎炎の沈着物とも類似していた。一次性 MPGN I 型・III 型 Anders/Strife 型は、ループス腎炎に代表される免疫複合体性 MPGN (Immune complex; IC-mediated MPGN) とは形態学的に区別して Ig-mediated MPGN という概念にまとめることができると提唱した。上記研究結果を論文投稿

した。

3. 成人の腎血管炎の臨床病理相関に関する研究(前年度続き): 慈恵医大病院と柏病院の症例について、臨床データと病理所見を取得しており、統計学的解析を開始した。結果を検討し、追加のデータ収集の是非を検討する。データ収集が必要なければ、論文作成に入る予定である。

4. IgA 腎症の多施設共同前向き研究: IgA 腎症の腎病理所見と予後の関連に関する前向き多施設共同研究(J-IGACS)ワーキンググループに加わった。J-IGACSは既に一次研究をほとんど終えており、データを用いて二次研究に参加する予定である。

V. 女性生殖器に関する研究

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

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

3. 子宮頸部扁平上皮癌の病理学的予後因子に関する国際共同研究に参加し、ヒトパピローマウイルス(HPV)非依存性扁平上皮癌の頻度は1.6% (6/361)であること、患者年齢はHPV 関連扁平上皮癌に比して高齢で進行癌が多いことを明らかにした。

4. 子宮頸部腺癌の診断に関する国内の多施設研究に参加し、生検とその後の手術検体で組織亜型に関する診断一致率が高いこと(91%)を明らかにした。

VI. 神経病理に関する研究

1. 脳神経外科と共同研究を行っている。膠芽腫をはじめとする神経膠腫、髄膜腫、転移性脳腫瘍等における組織学的な評価、特に免疫組織化学を用いた微小環境や腫瘍血管の評価を行っている。2023年度はERGという血管内皮の成熟度と関連するマーカーに着目し、初発膠芽腫におけるERGの発現レベルおよびベバシズマブ投与や再発時におけるERG発現の変化を評価した。論文投稿中である。

2. 心臓交感神経系の関与する α シヌクレイノパチーの進展様式及び他疾患との関連の調査に関して、 α シヌクレイノパチーは不溶性 α シヌクレイン(α -Synuclein; α S)が認められることを特徴とする疾患単位であり、神経細胞主体のLewy小体病(incidental Lewy body disease, パーキンソン病, Lewy小体型認知症, 純粋自律神経不全症), グリア細胞主体の多系統萎縮症が含まれる。特にLewy小体病

発症時には心臓交感神経系への不溶性 α S蓄積が必発すると言われている。本研究では未発症時を含む心臓交感神経系関与の度合い、発病要因等を明らかにすることを目的とする。

VII. 乳腺に関する研究

1. 乳腺の扁平上皮癌を優勢成分とする化生癌の遺伝子解析にもとづく腫瘍進化機構に関する研究に関して論文が掲載された。

2. 乳腺線維上皮性腫瘍の腫瘍進化と組織診断に関する研究: 当院で切除された葉状腫瘍55例、線維腺腫100例を集積した。公開されている2件の遺伝子発現データベースにおいて、線維腺腫と良性葉状腫瘍の間で有意に発現が異なる遺伝子を同定した。今後さらに検証を行っていく。

3. 乳癌の新しい組織学的リンパ球浸潤スコアを作成し、その臨床病理学的意義を検討した。現在、論文投稿中である

VIII. がん間質に関する基礎的研究

がん関連線維芽細胞の分子生物学的検討: がん関連線維芽細胞について解析作業を行った。肺癌組織から単離した線維芽細胞のマイクロアレイ発現データをRとpythonを用いて解析し、転移促進能が高い線維芽細胞において発現が高い遺伝子群を同定、エンリッチメント解析を行った。また、特定の線維芽細胞において発現することが確認された分子について、公開されているシングルセルデータを入手し、様々な疾患における発現を検討した。現在候補分子の解析を進めている。

「点検・評価・改善」

新型コロナウイルス渦の影響も軽減され、本年度はコロナ禍前に近い実習を実施することができた。病理学講座における卒前教育では、昨年と同様に、講義はオンデマンド形式で行われ、病理学総論(3年生)・各論(4年生)の実習に関しては、会場を1会場に統一して実施した。本教育環境の整備に関しては、教学委員会や解剖学講座の諸先生方のお力添えなくしては成しえず、ここに感謝申し上げる次第である。また、昨年と同様にクラウドバーチャルスライドシステムを活用し、教育環境の一層の充実化を図った。本システムを通じて、学生は学内外において実習スライドを閲覧し勉強することが可能となるとともに、劣化の進む貴重な標本スライドの半永久的な保存用としても非常に有用になるものと考えている。

診療面では、附属4病院病院病理部での診断件数は、昨年に引き続き増加傾向を示してきた。診療面においてもコロナ禍による影響は軽減され、回復の兆しがみえつつある。各臨床科とのカンファレンスに関しては、対面式に代わりwebでの開催が定着化し、引き続き活発に症例検討が行われている点は意義深い。また、新人医師3名を迎え入れることができ、諸先生方のご尽力により、新人の教育も順調に進んでいる。また、9月には新たに3名の病理専門医が誕生した。今後診療体制の一層の充実化が期待される。

研究面では、研究室のセットアップがようやく完成し、基礎的研究のデータも蓄積しつつある。また、様々な診断領域から研究活動の成果が発表されたことは、まさに講座全体のパワーの結晶であったと感じている。また、新人を含む若手スタッフは症例報告や学会発表などを継続的に遂行し、多くの経験を積んでいる。今後も臨床と基礎の融合した病理学講座の構築を目指したい。現在の医師スタッフ年齢構成は、40歳以下の医師が約7割を占めており、残り3割のベテラン医師の大半は55歳以上という構成となっており、今後は中堅・若手医師の専門領域の確立とともに、学内外へ新知見を発信できる人材の育成が病理学講座の更なる発展において不可欠である。

研究業績

I. 原著論文

- 1) [Tanaka Y](#), [Nagoshi T](#), [Takahashi H](#), [Oi Y](#), [Yasutake R](#), [Yoshii A](#), [Kimura H](#), [Kashiwagi Y](#), [Tanaka TD](#), [Shimoda M](#), [Yoshimura M](#). URAT1 is expressed in cardiomyocytes and dotinurad attenuates the development of diet-induced metabolic heart disease. *iScience* 2023; 26(9) : 107730.
- 2) [Kamioka H](#), [Yogosawa S](#), [Oikawa T](#), [Aizawa D](#), [Ueda K](#), [Saeki C](#), [Haruki K](#), [Shimoda M](#), [Ikegami T](#), [Nishikawa Y](#), [Saruta M](#), [Yoshida K](#). *Dyrk2* gene transfer suppresses hepatocarcinogenesis by promoting the degradation of Myc and Hras. *JHEP Rep* 2023; 5(7) : 100759.
- 3) [Takabayashi K](#), [Shimoda M](#), [Iwao Y](#), [Kanai T](#). Subepithelial lesion-like carcinoma occurred in ulcerative colitis. *Intern Med* 2023; 62(20) : 3085-6.
- 4) [Takei J](#), [Kamata Y](#), [Tanaka T](#), [Fukasawa N](#), [Gomisawa K](#), [Satake M](#), [Mori R](#), [Yamamoto Y](#), [Suzuki T](#), [Oda A](#), [Murahashi M](#), [Fukuda T](#), [Shimoda M](#), [Murayama Y](#), [Akasaki Y](#). Prognostic survival biomarkers of tumor-fused dendritic cell vaccine therapy in patients with newly diagnosed glioblastoma. *Cancer Immunol Immunother* 2023; 72(10) : 3175-89.
- 5) [Shimoyama Y](#), [Yamada K](#), [Yoshida S](#), [Kawamura A](#), [Hannya Y](#), [Imaizumi Y](#), [Kumamoto T](#), [Takeda Y](#), [Shimoda M](#), [Eto K](#), [Yoshida K](#). Inhibition of protein kinase C delta leads to cellular senescence to induce anti-tumor effects in colorectal cancer. *Cancer Sci* 2023; 114(6) : 2471-84.
- 6) [Negishi Y](#), [Adili A](#), [de Vega S](#), [Momoeda M](#), [Kaneko H](#), [Cilek MZ](#), [Yoshinaga C](#), [Takafuji K](#), [Otsuka Y](#), [Shimoda M](#), [Negishi-Koga T](#), [Ishijima M](#), [Okada Y](#). IL-6 reduces spheroid sizes of osteophytic cells derived from osteoarthritis knee joint via induction of apoptosis. *Am J Pathol* 2024; 194(1) : 135-49.
- 7) [Yanagisawa T](#), [Miki J](#), [Matsukawa A](#), [Iwatani K](#), [Sato S](#), [Hayashida Y](#), [Okada Y](#), [Shimoda M](#), [Takahashi H](#), [Shariat SF](#), [Kimura T](#). ASO author reflections: Is T1HG bladder cancer a good candidate for en bloc resection? *Ann Surg Oncol* 2023; 30(6) : 3829-30.
- 8) [Yanagisawa T](#), [Sato S](#), [Hayashida Y](#), [Okada Y](#), [Fukuokaya W](#), [Iwatani K](#), [Matsukawa A](#), [Shimoda M](#), [Takahashi H](#), [Kimura T](#), [Shariat SF](#), [Miki J](#). Clinical impact of detrusor muscle in en bloc resection for T1 bladder cancer. *Urol Oncol* 2023; 41(12) : 484. e7-484. e15.
- 9) [Sato S](#), [Yanagisawa T](#), [Miki J](#), [Hayashida Y](#), [Okada Y](#), [Iwatani K](#), [Matsukawa A](#), [Kimura T](#), [Egawa S](#), [Shimoda M](#), [Takahashi H](#). pT1 Subclassification Predicts Progression-Free Survival in En Bloc Resection of Bladder Tumor Specimens. *Arch Pathol Lab Med* 2024; 148(5) : 573-80. Epub 2023 Sep 5.
- 10) [Takahashi K](#), [Sakashita Y](#), [Murahashi M](#), [Kubota H](#), [Shimoda M](#), [Ishikawa Y](#), [Tanishima Y](#), [Kuroguchi T](#), [Yano F](#), [Eto K](#). Tumor-infiltrating lymphocytes in patients undergoing esophagectomy following neoadjuvant DCF therapy. *J Surg Oncol* 2024; 129(4) : 700-7.
- 11) [Suzuki T](#), [Takei J](#), [Fukasawa N](#), [Suzuki K](#), [Ogawa D](#), [Yamamoto Y](#), [Akasaki Y](#), [Murayama Y](#), [Shimoda M](#), [Miyake K](#), [Tanaka T](#). ¹⁸F-Fluoromisonidazole-Positron emission tomography and immunohistochemistry verified tumor oxygenation, stemness, and immunosupportive microenvironment after preoperative neoadjuvant bevacizumab for newly diagnosed glioblastoma. *World Neurosurg* 2023; 175 : e1364-74.
- 12) [Komatsu K](#), [Masuda Y](#), [Iwauchi A](#), [Kubota H](#), [Iida M](#), [Ichihara K](#), [Iwamoto M](#), [Kawai K](#), [Yamamoto N](#), [Shimoda M](#), [Nakano T](#). Lens capsule pathological

- characteristics in cases of intraocular lens dislocation with atopic dermatitis. *J Cataract Refract Surg* 2024; 50(6) : 611-7. Epub 2024 Feb 5.
- 13) Kodani N, Chujo D, Terakawa A, Ito K, Inagaki F, Takemura N, Matsumoto S, Tajima T, Ohmagari N, Ajima K, Takaki T, Yamashita Y, Shinohara K, Kajio H, Awata T, Shimoda M. Graft failure after allogeneic islet transplantation in a patient with type 1 diabetes and a high anti-glutamic acid decarboxylase antibody titer. *J Diabetes Investig* 2023; 14(5) : 725-9.
- 14) Yanagisawa T, Sato S, Hayashida Y, Okada Y, Matsukawa A, Iwatani K, Shimoda M, Takahashi H, Kimura T, Shariat SF, Miki J. Prognostic value of micrometric substaging in pT1 bladder cancer patients treated with en-bloc transurethral resection. *Histopathology* 2024; 85(1) : 92-103. Epub 2024 Mar 13.
- 15) Kawasaki E, Awata T, Ikegami H, Imagawa A, Oikawa Y, Osawa H, Katsuki T, Kanatsuna N, Kawamura R, Kozawa J, Kodani N, Kobayashi T, Shimada A, Shimoda M, Takahashi K, Chujo D, Tsujimoto T, Tsuchiya K, Terakawa A, Terasaki J, Nagasawa K, Noso S, Fukui T, Horie I, Yasuda K, Yasuda H, Yanai H, Hanafusa T, Kajio H; Japanese Type 1 Diabetes Database Study (TIDE-J). Prediction of future insulin-deficiency in glutamic acid decarboxylase autoantibody enzyme-linked immunosorbent assay-positive patients with slowly-progressive type 1 diabetes. *J Diabetes Investig* 2024; 15(7) : 835-42. Epub 2024 Mar 7.
- 16) Fukasawa N, Maeda M, Sugiyama Y, Fukuda T, Shimoda M. Distribution of proteinase K-resistant anti- α -synuclein immunoreactive axons in the cardiac plexus is unbiased to the left ventricular anterior wall. *Pathol Int* 2024; 74(1) : 1-12.
- 17) Nagayoshi Y, Yamada K, Kiyokawa T, Fukasawa N, Kuroda T, Noguchi D, Okamoto A. Clinical features of borderline ovarian seromucinous tumor. *Cancer Diagn Progn* 2023; 3(3) : 360-4.
- 18) Saito R, Kuroda T, Yoshida H, Sudo K, Saito M, Tanabe H, Takano H, Yamada K, Kiyokawa T, Yonemori K, Kato T, Okamoto A, Kohno T. Genetic characteristics of platinum-sensitive ovarian clear cell carcinoma. *Jpn J Clin Oncol* 2023; 53(9) : 781-90.
- 19) Stolnicu S, Allison D, Praiss AM, Tessier-Cloutier B, Momeni Boroujeni A, Flynn J, Iasonos A, Serrette R, Hoang L, Patrichi A, Terinte C, Pesci A, Mateoiu C, Lastra RR, Kiyokawa T, Ali-Fehmi R, Kheil M, Oliva E, Devins KM, Abu-Rustum NR, Soslow RA. Incidence and clinicopathologic characteristics of human papillomavirus-independent invasive squamous cell carcinomas of the cervix: A morphologic, immunohistochemical, and human papilloma-virologic study of 670 cases. *Am J Surg Pathol* 2023; 47(12) : 1376-89.
- 20) Kawakami F, Yanai H, Teramoto N, Miyama Y, Yasuda M, Minamiguchi S, Iwamoto M, Kiyokawa T, Mikami Y. Concordance between biopsy and resection diagnoses of uterine cervical adenocarcinoma according to the updated World Health Organization 2020 Classification: a multi-institutional study elucidating real-world practice in Japan. *Arch Pathol Lab Med* 2024 Jan 29. [Epub ahead of print]
- 21) Stolnicu S, Hoang L, Zhou Q, Iasonos A, Terinte C, Pesci A, Aviel-RS, Kiyokawa T, Alvarado CI, Oliva E, Park KJ, Soslow RA. Cervical adenosquamous carcinoma: Detailed analysis of morphology, immunohistochemical profile, and outcome in 59 cases. *Int J Gynecol Pathol* 2023; 42(3) : 259-69.
- 22) Praiss AM, Allison D, Tessier CB, Flynn J, Iasonos A, Hoang L, Patrichi A, Terinte C, Pesci A, Mateoiu C, Lastra RR, Puscasiu L, Kiyokawa T, Ali-Fehmi R, Kheil M, Oliva E, Devins KM, Abu-Rustum NR, Soslow RA, Stolnicu S. Extensive versus focal lymphovascular invasion in squamous cell carcinoma of the cervix: a comprehensive international, multicenter, retrospective clinicopathologic study. *Gynecol Oncol* 2023; 176 : 147-54.
- 23) Miyajima K, Suzuki H, Urabe F, Iwatani K, Imai Y, Yasue K, Yanagisawa T, Kimura S, Tashiro K, Tsuzuki S, Koike Y, Miki J, Yuen S, Sasaki T, Aoki M, Sato S, Takahashi H, Miki K, Kimura T. Clinical characteristics of secondary bladder cancer developing after low-/high-dose-rate brachytherapy to treat localized prostate cancer. *Int J Clin Oncol* 2023; 28(9) : 1200-6.
- 24) Imai Y, Urabe F, Iwatani K, Nakazono M, Tashiro K, Honda M, Aoki M, Sato S, Takahashi H, Miki K, Kimura T. Comparison of outcomes in high-risk prostate cancer patients treated with low-/high-dose-rate brachytherapy plus external beam radiotherapy. *Int J Clin Oncol* 2023; 28(5) : 698-706.
- 25) Enei Y, Urabe F, Miki K, Suzuki H, Iwatani K, Tashiro K, Tsuzuki S, Furuta A, Sasaki T, Sato S, Takahashi H, Aoki M, Kimura T. Effect of adequate local radiation dose on oncological outcomes in localized prostate cancer patients treated with low-dose-rate brachytherapy. *Anticancer Res* 2023; 43(7) : 3159-66.

- 26) Imai Y, Urabe F, Iwatani K, Nakazono M, Tashiro K, Honda M, Aoki M, Sato S, Takahashi H, Miki K, Kimura T. Correction to : Comparison of outcomes in high-risk prostate cancer patients treated with low-/high-dose-rate brachytherapy plus external beam radiotherapy. *Int J Clin Oncol* 2023; 28(12) : 1697.
- 27) Suzuki H, Urabe F, Iwatani K, Miyajima K, Imai YU, Tashiro K, Tsuzuki S, Honda M, Koike Y, Aoki M, Sato S, Takahashi H, Miki K, Kimura T. Treatment results of high-dose-rate brachytherapy and external beam radiation with long-term androgen deprivation therapy for patients with metastatic prostate cancer. *Anticancer Res* 2023; 43(7) : 3135-43.
- 28) Nakazono M, Urabe F, Iwatani K, Imai Y, Tashiro K, Honda M, Koike Y, Shimomura T, Sato S, Takahashi H, Miki K, Aoki M, Kimura T. Patients with PSA below 0.2ng/mL at 8years post high-dose-rate brachytherapy have an extremely low risk of subsequent recurrence. *Int J Urol* 2023; 30(12) : 1147-54.
- 29) Kadena S, Urabe F, Iwatani K, Suzuki H, Imai Y, Tashiro K, Tsuzuki S, Honda M, Koike Y, Shimomura T, Aoki M, Sato S, Takahashi H, Miki K, Kimura T. The prognostic significance of the clinical T stage and Grade Group in patients with locally advanced prostate cancer treated via high-dose-rate brachytherapy and external beam radiation. *Int J Clin Oncol* 2023; 28(8) : 1092-100.
- 30) Kurokawa G, Mori K, Sasaki H, Nakano J, Takahashi Y, Iwatani K, Urabe F, Tsuzuki S, Koike Y, Sato S, Takahashi H, Miki K, Kimura T. Effectiveness of magnetic resonance imaging/ultrasound-guided target biopsy in detecting clinically significant prostate cancer. *Anticancer Res* 2024; 44(2) : 679-86.
- 31) Suhara Y, Urabe F, Yoshihara K, Kurawaki S, Fukukaya W, Iwatani K, Imai Y, Sakanaka K, Hisakane A, Kurauchi T, Kayano S, Onuma H, Mori K, Kimura S, Tashiro K, Tsuzuki S, Miki J, Sato S, Takahashi H, Kimura T; JIKEI YAYOI Collaborative Group. Prognostic significance of subclassifying pathological T3 upper tract urothelial carcinoma: Results from a multicenter cohort study. *Int J Urol* 2024; 31(2) : 125-32.
- 32) Urabe F, Iwatani K, Hashimoto M, Suzuki H, Miyajima K, Murakami M, Tashiro K, Tsuzuki S, Furuta A, Sato S, Takahashi H, Kimura T. Presurgical immune-oncology/tyrosine kinase inhibitor combination therapy for renal cell carcinoma with a vena cava tumor thrombus: a single-institution case series. *Transl Androl Urol* 2023; 12(8) : 1321-5.
- 33) Uchida N, Urabe F, Suhara Y, Goto Y, Yoshihara K, Sadakane I, Yata Y, Kurawaki S, Miyajima K, Ishikawa M, Takahashi K, Iwatani K, Imai Y, Sakanaka K, Nakazono M, Hisakane A, Kurauchi T, Kayano S, Onuma H, Mori K, Aikawa K, Yanagisawa T, Tashiro K, Tsuzuki S, Miki J, Furuta A, Sato S, Takahashi H, Kimura T. Effect of a variant histology on the oncological outcomes of Japanese patients with upper tract urothelial carcinomas after radical nephroureterectomy: a multicenter retrospective study. *Transl Androl Urol* 2024; 13(3) : 414-22.
- 34) Honma S, Sato N, Sakaguchi R, Hashiguchi A, Uesugi N, Nakamura Y, Sasano H, Joh K. Morphological and etiological analyses of C3 and non-C3 glomerulonephritis in primary membranoproliferative glomerulonephritis using periodic acid-methenamine silver stain electron microscopy: a retrospective multicenter study. *Med Mol Morphol* 2024; 57(1) : 23-34.
- 35) Koike K, Kawamura T, Hirano K, Nishikawa M, Shimizu A, Joh K, Katafuchi R, Hashiguchi A, Yano Y, Matsuzaki K, Matsushima M, Tsuboi N, Maruyama S, Narita I, Yokoo T, Suzuki Y. Clinicopathological prognostic stratification for proteinuria and kidney survival in IgA nephropathy: a Japanese prospective cohort study. *Clin Kidney J* 2023; 17(1) : sfad294.
- 36) Kawamura T, Hirano K, Koike K, Nishikawa M, Shimizu A, Joh K, Katafuchi R, Hashiguchi A, Matsuzaki K, Maruyama S, Tsuboi N, Narita I, Yano Y, Yokoo T. Associations of corticosteroid therapy and tonsillectomy with kidney survival in a multicenter prospective study for IgA nephropathy. *Sci Rep* 2023; 13(1) : 18455.
- 37) Karasawa T, Sato R, Imaizumi T, Fujita M, Aizawa T, Tsugawa K, Mattinzoli D, Kawaguchi S, Seya K, Terui K, Joh K, Tanaka H. Expression of interferon-stimulated gene 20 (ISG20), an antiviral effector protein, in glomerular endothelial cells, possible involvement of ISG20 in lupus nephritis. *Ren Fail* 2023; 45(1) : 2224890.
- 38) Suehiro Y, Ueda H, Motohashi S, Honma S, Nobayashi H, Ueda R, Maruyama Y, Horino T, Ogasawara Y, Joh K, Tsuboi N, Yokoo T. Interferon-gamma Release Assay-positive Granulomatous Interstitial Nephritis in a Patient with a History of Diffuse Large B Cell Lymphoma. *Intern Med* 2023; 62(12) : 1795-800.
- 39) Kawakami H, Ozaki A, Kaneda Y, Asano S, Inai K, Hirooka S, Katoono A, Takagi R, Kosaka M, Muraya-

- ma A, Sawano T, Shimamura Y, Tsubokura M, Kurokawa T, Tachibana K, Wada M, Tanimoto T, Ohtake T, Kitamura N, Ejiri T, Magome H, Shimmura H, Kanzaki N. Telepathology in intraoperative frozen section consultation of breast cancer sentinel node biopsy in Fukushima, Japan following the 2011 triple disaster: diagnostic accuracy and required time during the early implementation phase. *Rural Remote Health* 2023; 23(4): 8496.
- 40) Kawachi K, Tang X, Kasajima R, Yamanaka T, Shimizu E, Katayama K, Yamaguchi R, Yokoyama K, Yamaguchi K, Furukawa Y, Miyano S, Imoto S, Yoshioka E, Washimi K, Okubo Y, Sato S, Yokose T, Miyagi Y. Genetic analysis of low-grade adenosquamous carcinoma of the breast progressing to high-grade metaplastic carcinoma. *Breast Cancer Res Treat* 2023; 202(3): 563-73.
- 41) Ito K, Yamamoto T, Hayashi Y, Sato S, Nakayama J, Urabe F, Shimasaki T, Nakamura E, Matui Y, Fujimoto H, Kimura T, Egawa S, Ochiya T, Yamamoto Y. Osteoblast-derived extracellular vesicles exert osteoblastic and tumor-suppressive functions via SERPINA3 and LCN2 in prostate cancer. *Mol Oncol* 2023; 17(10): 2147-67.
- 42) Tsutsumi Y, Omura K, Kijima Y, Kobayashi M, Fukasawa N, Takeda T, Ebihara T, Aoki S, Otori N, Kojima H, Aoki M. The impact of multidisciplinary approaches on the outcomes of olfactory neuroblastoma treated with postoperative radiotherapy. *Cancer Med* 2024; 13(5): e6943.
- 43) Baba A, Matsushima S, Kessoku H, Omura K, Kurokawa R, Fukasawa N, Takeshita Y, Yamauchi H, Ogino N, Kayama R, Uchihara K, Yoshimatsu L, Ojiri H. Radiological features of thyroid-like low-grade nasopharyngeal papillary adenocarcinoma: case series and systematic review. *Neuroradiology* 2024; 66(2): 249-59.
- 44) Kano R, Igarashi T, Kikuchi R, Ojiri H, Katsube A, Yano S. Evaluation of the correlation between multiple organ calcification on CT and disease severity in patients with TAFRO syndrome. *Jpn J Radiol* 2023; 41(7): 723-32.
- 45) Michimoto K, Kikuchi R, Suzuki T, Hasumi J, Kisaki S, Ashida H, Ojiri H. Polymerization properties of n-butyl cyanoacrylate mixed with ethiodized oil in the lymphatic system: in vivo investigation in a rabbit model. *J Vasc Interv Radiol* 2023; 34(8): 1416-23.
- 46) Nishimura Y, Ryo E, Inoue S, Kawazu M, Ueno T, Namikawa K, Takahashi A, Ogata D, Yoshida A, Yamazaki N, Mano H, Yatabe Y, Mori T. Strategic approach to heterogeneity analysis of cutaneous adnexal carcinomas using computational pathology and genomics. *JID Innov* 2023; 3(6): 100229.
- 47) Okumura M, Ogata D, Namikawa K, Takahashi A, Nishimura Y, Mori T, Yoshida H, Akiyama M, Yamazaki N. Adenosquamous carcinoma of the Bartholin gland treated with surgery and radiotherapy. *Eur J Dermatol* 2023; 33(3): 309-11.
- 48) Futakuchi T, Dobashi A, Horiuchi H, Furuhashi H, Matsui H, Hara Y, Kobayashi M, Ono S, Tamai N, Gomisawa K, Yamauchi T, Suka M, Sumiyama K. Texture and color enhancement imaging improves the visibility of gastric neoplasms: clinical trial with image catalogue assessment using conventional and newly developed endoscopes. *BMC Gastroenterol* 2023; 23(1): 389.

II. 総説

- 1) 下田将之. 皮膚老化・美容に関わる生体内ヒアルロン酸代謝機構の解明. *コスメトロジー研究報告* 2023; 31: 115-8.
- 2) 下田将之, 久保田星歩. 【大腸腫瘍に対する外来内視鏡治療を極める】総論 病理から見た外来内視鏡治療の課題と要望. *消内視鏡* 2023; 35(10): 1392-8.
- 3) 下田将之, 中島 真, 岩男 泰. 【分類不能腸炎 (IBDU) の現状と将来展望】病理組織学的所見からみた分類不能腸炎 (IC/IBDU) の特徴. *胃と腸* 2023; 58(6): 713-24.
- 4) 清川貴子. 【婦人科癌取扱い規約病理編の改訂ポイント】卵巣腫瘍・卵管癌・腹膜癌取扱い規約病理編の改訂ポイント. *日産婦会誌*. 2023; 75(5): 596-602.
- 5) 清川貴子. 【子宮I-子宮頸部-】子宮頸部扁平上皮病変 SIL および扁平上皮癌. *病理と臨* 2023; 41(11): 1139-44.
- 6) 佐藤 峻, 鷹橋浩幸. 臨床「前立腺癌取扱い規約第5版」改訂ポイント. *Espoir* 2023; 6(1): 19-24.
- 7) 佐藤 峻, 鷹橋浩幸. 【前立腺癌-病理と臨床のクロストーク-】前立腺癌取扱い規約第5版 病理学的時候の改訂点 組織学的分類と報告事項. *病理と臨* 2023; 41(5): 477-83.
- 8) 本間志功, 坂口涼子, 城 謙輔. 【SLEとAAVの新展開】治療の新展開に対応する病理組織分類の貢献. *腎と透析* 2023; 94(6): 903-9.
- 9) 岩谷洗介, 占部文彦, 佐藤 峻, 木村高弘. 【前立腺癌-病理と臨床のクロストーク-】泌尿器科医が求めている前立腺病理診断報告書. *病理と臨* 2023; 41(5): 470-6.
- 10) 岩本雅美. 【子宮頸がんの包括的戦略-ワクチン・検

- 診・診断から最新治療まで-】診断 子宮頸部腺癌の病理-HPV 関連腺癌と HPV 非依存性腺癌. 産と婦 2023 ; 90(11) : 1213-7.
- 11) 岩本雅美. 【病理診断クイックリファレンス 2023】女性生殖器 高カルシウム結晶型小細胞癌. 病理と臨 2023 ; 41(臨増) : 173.
 - 12) 岩本雅美. 【病理診断クイックリファレンス 2023】女性生殖器 線維腫, 茨膜細胞腫. 病理と臨 2023 ; 41(臨増) : 170.
 - 13) 岩本雅美. 【病理診断クイックリファレンス 2023】女性生殖器 顆粒膜細胞腫. 病理と臨 2023 ; 41(臨増) : 169.
 - 14) 岩本雅美, 清川貴子. 【図表・チャートでパッと理解! ここまでわかった産婦人科の病態生理】腫瘍卵巣境界悪性腫瘍. 産と婦 2023 ; 90(Suppl.) : 190-4.
 - 15) 前田未来. 【病理診断クイックリファレンス 2023】内分泌 褐色細胞腫/傍神経節腫. 病理と臨 2023 ; 41(臨増) : 217.
 - 16) 前田未来. 【病理診断クイックリファレンス 2023】内分泌 アルドステロン産生腺腫. 病理と臨 2023 ; 41(臨増) : 215.
 - 17) 前田未来. 【病理診断クイックリファレンス 2023】内分泌 コルチゾール産生腺腫. 病理と臨 2023 ; 41(臨増) : 216.
 - 18) 二口俊樹, 玉井尚人, 貴家功輔, 鶴飼なつこ, 炭山和毅. 内視鏡の読み方 早期大腸がんの深達度診断と IEE. 臨消内科 2024 ; 39(2) : 224-9.
- ### Ⅲ. 症例報告
- 1) Yamada C, Baba A, Yamauchi H, Ogino N, Nagaoaka M, Iwauchi A, Maeda M, Fukasawa N, Shimoda M, Mori T, Ojiri H. A rare case of epithelial-myoepithelial carcinoma ex pleomorphic adenoma of the parotid gland: Radiologic-pathologic correlation. Radiol Case Rep 2023 ; 18(11) : 4160-6.
 - 2) Oka K, Hasegawa A, Mikuni H, Miyazaki R, Kumamoto T, Takeda Y, Ukai N, Kiyokawa T, Samura O, Okamoto A. Recurrent severe anemia associated with a jejunal arteriovenous malformation in pregnancy: a case report. Case Rep Womens Health 2023 ; 40 : e00559.
 - 3) Nakada T, Arihiro S, Gunji T, Ogasawara Y, Kato M, Kato T, Ikegami M, Yano S, Hokari A, Saruta M. A rare case of Epstein-Barr virus-positive diffuse large B-cell lymphoma, not otherwise specified, in a patient with ulcerative colitis. Clin J Gastroenterol. 2023 ; 16(4) : 543-9.
 - 4) Kohno S, Ikegami M, Yamamoto SR, Aoki H, Ogaawa M, Yano F, Eto K. A rare case of colorectal metastasis found 8 years and 10 months after gastrectomy for advanced gastric cancer: A case report and literature review. Oncol Lett 2023 ; 25(5) : 203.
 - 5) Miura S, Katayama K, Joh K, Fujimoto M, Yamakawa M, Akiyama E, Nishida J, Yasutomi M, Ishikawa E, Dohi K. Renal medullary angitis associated with cutaneous leukocytoclastic vasculitis: a case report. Int Med 2024 ; 63(12) : 1757-63. Epub 2023 Nov 6.
 - 6) Higashihara M, Kawamura T, Miyazaki Y, Yokoo T, Joh K. Granulomatosis with polyangiitis presenting as a solitary renal mass: a case report. BMC Nephrol 2023 ; 24(1) : 223.
 - 7) Miyake M, Sakata S, Tsuyama N, Togashi Y, Noguchi M, Tsukada N, Kumagai T, Mishima Y, Takeuchi K. Eosinophil-rich variant of nodal marginal zone lymphoma: a clinicopathological study of 11 cases. Histopathology 2023 ; 83(3) : 443-52.
 - 8) 當真由芽乃, 九穗尚子, 太田有史, 木村寛子, 原田徹. 顔面に生じた Clear cell Acanthoma の 1 例. 皮膚臨床 2024 ; 66(1) : 94-7.
 - 9) 高塚真規子, 戸根一哉, 下山宣之, 森山昌利, 大藤洋介, 平山愛里彩, 佐藤 怜, 北山貴章, 古部 暖, 稲木俊介, 合地美奈, 高木正道, 吉田 博, 廣岡信一, 楨村浩一, 河端美則, 浮地太郎, 桑野和善. 全身性エリテマトーデス治療中に致死経過を辿った播種性クリプトコックス症の 1 例. 感染症誌 2023 ; 97(3) : 104-10.
 - 10) Baba Y, Ashizuka S, Kaji S, Sugihara T, Uchida G, Ohashi S, Kurobe M, Toya T, Ohki T, Maeda M. Midline cervical branchial fistula with a branchial cyst in the sublingual space: A case report. J Pediatr Surg Case Rep 2023 ; 96 : 102692.
 - 11) 西島麗美, 林 孝彰, 久保田淳, 三輪沙織, 平野大志, 高島典子, 坂口良子, 城 謙輔, 中野 匡. 学校検尿による尿糖・蛋白尿要請を契機に尿細管間質性腎炎ぶどう膜炎 (TINU) 症候群と診断された女児. 眼臨紀 2023 ; 16(6) : 429-34.
 - 12) Suhara Y, Urabe F, Hashimoto M, Nakazono M, Iwatani K, Tsuzuki S, Sato S, Takahashi H, Kimura T. A case of eosinophilic cystitis coexisting of superficial bladder cancer, mimicking muscle-invasive cancer. IJU Case Rep 2023 ; 6(4) : 230-4.
 - 13) Miyajima K, Urabe F, Tsuzuki S, Sato S, Takahashi H, Asano K, Yanagaki M, Matsumoto M, Ikegami T, Kimura T. A case of urinary bladder metastasis of hepatocellular carcinoma following use of immunotherapy/tyrosine kinase inhibitor. IJU Case Rep 2023 ; 6(6) : 370-2.
 - 14) Miyajima K, Urabe F, Nakano J, Iwatani K, Tashiro

- K, Tsuzuki S, Sato S, Takahashi H, Kimura T, Miki K. Novel technique for cognitive magnetic resonance imaging-transperineal ultrasound fusion transperineal prostate biopsy with injection of bubbled jelly into urethra after abdominoperineal excision. IJU Case Rep 2023; 6(6) : 365-9.
- 15) Miyazaki R, Ueda H, Okabe M, Shimizu A, Joh K, Tsuboi N, Yokoo T. Neural epidermal growth factor-like 1 protein (NELL1)-associated membranous nephropathy with heterogeneous underlying diseases: a case report. CEN Case Rep 2024; 13(3) : 188-93. Epub 2023 Oct 28.
- 16) Kasa K, Ohki T, Ito E, Fukasawa N, Shukuzawa K, Shimoda M. Immunoglobulin G4-related hepatic artery aneurysm. J Vasc Surg Cases Innov Tech 2023; 10(1) : 101377.
- 17) Kumagai N, Oikawa Y, Nakayama M, Kasajima A, Joh K. A pediatric case of Cogan's syndrome with tubulointerstitial nephritis and vasculitis: lessons for the clinical nephrologist. J Nephrol 2024; 37(3) : 807-10. Epub 2024 Mar 21.
- IV. 著書**
- 1) 岩本雅美. 第4部 II. 卵巣腫瘍の術中迅速診断. 清川貴子, 三上芳喜編. 腫瘍病理鑑別診断アトラス 卵巣腫瘍・卵管癌・腹膜癌. 改訂・改題第2版. 東京: 文光堂, 2024. p.234-8.
- 2) 岩本雅美. 第1部 検鏡前の確認事項 II. 病理検体の取り扱い方 1. 検体の固定から提出. 柳井広之, 笹島ゆう子編. 腫瘍病理鑑別診断アトラス 子宮体癌. 第2版. 東京: 文光堂, 2023. p.11-2.
- 3) 岩本雅美. 第1部 検鏡前の確認事項 II. 病理検体の取り扱い方 2. 切出しの基本. 柳井広之, 笹島ゆう子編. 腫瘍病理鑑別診断アトラス 子宮体癌. 第2版. 東京: 文光堂, 2023. p.13-6.
- 4) 岩本雅美. 第1部 検鏡前の確認事項 II. 病理検体の取り扱い方 3. がんゲノム検査への配慮. 柳井広之, 笹島ゆう子編. 腫瘍病理鑑別診断アトラス 子宮体癌. 第2版. 東京: 文光堂, 2023. p.17-9.
- 5) 清川貴子. 第3部 鑑別ポイント VII. 平滑筋腫瘍の悪性度評価 1. 紡錘形細胞で構成される平滑筋腫瘍の悪性度評価. 柳井広之, 笹島ゆう子編. 腫瘍病理鑑別診断アトラス 子宮体癌. 第2版. 東京: 文光堂, 2023. p.208-12.
- 6) 清川貴子. 第3部 鑑別ポイント VII. 平滑筋腫瘍の悪性度評価 2. 類上皮平滑筋腫瘍と類粘液平滑筋腫瘍の悪性度評価. 柳井広之, 笹島ゆう子編. 腫瘍病理鑑別診断アトラス 子宮体癌. 第2版. 東京: 文光堂, 2023. p.213.
- 7) 清川貴子. 第3部 鑑別ポイント VII. 平滑筋腫瘍の悪性度評価 3. 悪性度不明な平滑筋腫瘍とその意義. 柳井広之, 笹島ゆう子編. 腫瘍病理鑑別診断アトラス 子宮体癌. 第2版. 東京: 文光堂, 2023. p.214.
- 8) 清川貴子. 第3部 鑑別ポイント VII. 平滑筋腫瘍の悪性度評価 4. 診断の手順の例と注意点. 柳井広之, 笹島ゆう子編. 腫瘍病理鑑別診断アトラス 子宮体癌. 第2版. 東京: 文光堂, 2023. p.214-7.
- 9) 三宅美佐代, 竹内賢吾. 第2部各論 V. その他の反応性病変・境界性病変等 Follicular reactivelymphoid hyperplasia/Lymphoma-like lesion of the female genital tract. 佐藤康晴, 竹内賢吾編. 非腫瘍性疾患病理アトラス リンパ組織. 東京: 文光堂, 2023. p.255-9.
- 10) 小松鉄平, 深澤 寧, 井口保之. 第2部各論 I. 循環障害・血管病変 3. ラクナ梗塞・分岐粥腫病. 新井信隆編. 非腫瘍性疾患病理アトラス 中枢神経. 東京: 文光堂, 2024. p.43-5.
- 11) 前田未来, 深澤 寧. 第2部各論 III. 感染症 1. 細菌性感染 1) 細菌性髄膜炎・脳膿瘍. 新井信隆編. 非腫瘍性疾患病理アトラス 中枢神経. 東京: 文光堂, 2024. p.79-83.
- 12) 岩内 藍, 深澤 寧. 第2部各論 III. 感染症 2. 真菌感染症 1) アスペルギルス症. 新井信隆編. 非腫瘍性疾患病理アトラス 中枢神経. 東京: 文光堂, 2024. p.86-7.
- 13) 岩内 藍, 深澤 寧. 第2部各論 III. 感染症 3. 寄生虫・原虫感染症 1) トキソプラズマ症. 新井信隆編. 非腫瘍性疾患病理アトラス 中枢神経. 東京: 文光堂, 2024. p.90-1.
- 14) 前田未来, 深澤 寧. 第2部各論 III. 感染症 3. 寄生虫・原虫感染症 3) Chagas 病. 新井信隆編. 非腫瘍性疾患病理アトラス 中枢神経. 東京: 文光堂, 2024. p.94-5.
- 15) 岩内 藍, 深澤 寧. 第2部各論 III. 感染症 4. ウイルス感染症 6) サイトメガロウイルス感染症. 新井信隆編. 非腫瘍性疾患病理アトラス 中枢神経. 東京: 文光堂, 2024. p.108-9.
- 16) 前田未来, 深澤 寧. 第2部各論 III. 感染症 4. ウイルス感染症 7) 水痘帯状疱疹ウイルス感染症. 新井信隆編. 非腫瘍性疾患病理アトラス 中枢神経. 東京: 文光堂, 2024. p.110-1.
- 17) 本間志功. 4章: 糸球体疾患: 尿検査異常の原点 17 FSGS 多彩な糸球体病変に隠されたポドサイト障害. 南学正臣, 高野秀樹編. 腎臓内科診療の掟. 東京: 中外医学社, 2023. p.122-8.
- 18) 清川貴子, 三上芳喜. 第1部 I. 卵巣腫瘍の分類と分子病理. 清川貴子, 三上芳喜編. 腫瘍病理鑑別診断アトラス 卵巣腫瘍・卵管癌・腹膜癌. 改訂・改題第2版. 東京: 文光堂, 2024. p.2-5.

- 19) 清川貴子. 第2部 I-A-(2). 粘液性腫瘍. 清川貴子, 三上芳喜編. 腫瘍病理鑑別診断アトラス 卵巣腫瘍・卵管癌・腹膜癌. 改訂・改題第2版. 東京: 文光堂, 2024. p.37-48.
- 20) 清川貴子. 第2部 III. 腹膜の腫瘍および腫瘍様病変. 清川貴子, 三上芳喜編. 腫瘍病理鑑別診断アトラス 卵巣腫瘍・卵管癌・腹膜癌. 改訂・改題第2版. 東京: 文光堂, 2024. p.185-94.
- 21) Kiyokawa T. Secondary Tumors, Pathology of the Ovary. In: Stolnicu S, Ali-Fehmi R. eds. Gynecologic Pathology. Encyclopedia of Pathology. Cham: Springer Nature, 2023. p.531-7.

V. 研究費

- 1) 岩本雅美. Napsin A 発現に関わる転写因子解析結果を基盤とした卵巣明細胞癌発生機序解析. 科学研究費助成事業・若手研究. 2021~2023年度.
- 2) 下田将之. 個細胞空間的 degradome 解析に基づくプロテアーゼを介したがん免疫制御の解明. 科学研究費助成事業・基盤研究 (B). 2022~2025年度.
- 3) 下田将之. 個細胞解析に基づくがん関連線維芽細胞の多様性理解とその機能解析. 慈恵大学研究推進費. 2023年度.
- 4) 下田将之. ヒアルロン酸代謝異常からみた老化防止に関する研究. 一般財団法人代謝異常治療研究基金研究助成金. 2023年度.
- 5) 下田将之. ヒアルロン酸代謝による皮膚老化機構の解明と老化予防医薬の探索. 公益財団法人テルモ生命科学振興財団 研究開発助成金. 2023年度.
- 6) 下田将之. 新規ヒアルロン酸代謝系に着目した老化機構の解明と老化防止薬の探索. 公益財団法人三越厚生事業団 第51回三越医学研究助成. 2023年度.
- 7) 下田将之. 時空間的単一細胞解析による大動脈解離発生機序の解明. 上原記念生命科学財団 研究推進特別奨励金. 2023年度.

VII. 賞

- 1) 佐藤 峻. 第112回日本病理学会総会学術奨励賞. 日本病理学会. 日本人前立腺癌における病理学的予後因子の網羅的検討-低侵襲治療の適応拡大に向けて. 2023年4月.

VIII. その他

- 1) 鶴飼なつこ, 清川貴子, 廣島健三, 鷹橋浩幸, 河内香江, 佐竹真理, 澤田亮一, 猿田雅之, 下田将之. 腹膜二相型中皮腫の一剖検例. 第112回日本病理学会総会. 下関, 4月. [日病理会誌 2023; 112(1): 332]
- 2) 下田将之. 細胞外マトリックス代謝から紐解く病理形態の理解. 第112回日本病理学会総会. 下関, 4月.

[日病理会誌 2023; 112(1): 151]

- 3) Kiyokawa T. In Partnership with ISGyP. Essential Issues for Clinicians to Know About New ICCR Pathology Cancer Reporting Guidelines -Cervical Cancer-. International gynecologic cancer Society 2023 (IGCS 2023). Seoul, Nov.
- 4) 坂口涼子, 城 謙輔, 小此木英男, 中里 毅, 橋口明典, 片渕律子, 清水 章, 小池健太郎, 平野景太, 坪井伸夫. J-IGACSを用いたIgA腎症Oxford分類を構成する病変の組み合わせと治療反応性との関連の検討. 第66回日本腎臓学会学術総会. 6月, 横浜. [日腎会誌 2023; 65(3): 320]
- 5) 本間志功, 清水昭博, 三浦 茜, 池田雅人, 上田裕之, 坪井伸夫, 坂口涼子, 城 謙輔, 横尾 隆. 巣状分節性硬化様病変を伴う特発性膜性腎症2例の臨床病理学的検討. 第51回日本腎臓学会東部学術大会. 9月. 東京. [日腎会誌 2023; 65(6-E): 599]
- 6) 佐藤 峻. (シンポジウム12: 腫瘍と非腫瘍: 鑑別は可能か?-膀胱・前立腺-) 膀胱・前立腺における非腫瘍性病変と腫瘍性病変の鑑別のポイント 病理学的視点から. 第43回日本画像医学会学術集会. 東京, 2月.
- 7) 深澤 寧. 外傷性脳損傷. 第18回日本神経病理学会コアカリキュラム教育セミナー. 神戸, 7月.
- 8) 前田未来, 石井雄道, 辻本裕紀, 松島理士, 井下尚子, 岩内 藍, 坂口涼子, 深澤 寧, 下田将之. 消化管間質腫瘍の下垂体転移と null cell PitNET の鑑別に苦慮した一症例. 第27回日本臨床内分分泌病理学会総会. 大分, 9月.
- 9) 菊地 亮, 西村優基, 久保田星歩, 鶴飼なつこ, 大谷理了, 五味澤一隆, 下田将之, 鹿 智恵, 伏見 淳, 野木裕子. 乳癌における腫瘍浸潤リンパ球評価の検討. 第113回日本病理学会総会. 3月. 名古屋. [日病理会誌 2024; 113(1): 404]
- 10) 五味澤一隆, 西村優基, 菊地 亮, 川村 武, 川村統勇, 下田将之. 真皮への浸潤を示した乳房 Paget 病の一例. 第113回日本病理学会総会. 3月. 名古屋. [日病理会誌 2024; 113(1): 404]

ウイルス学講座

講座担当教授：近藤 一博	ウイルス学, 分子生物学
准 教 授：小林 伸行	ウイルス学, 精神医学
講 師：嶋田 和也	ウイルス学, 分子生物学
講 師：岡 直美	ウイルス学, 分子生物学

教育・研究概要

I. 教育概要

1. 医学科講義・実習

ウイルス学講座として、医学科3年生を対象に臨床基礎医学「ウイルスと感染」の講義を12コマと「ウイルス学実習」を5コマ担当した。講義では、ウイルス学の基礎とウイルスを理解するための基本的な内容を中心に扱っている。実習においては、医学科3年生の最初にウイルス学実習を行うため、実験操作の基礎を含めた、基礎的な内容を重視した。「症候病態演習Ⅱ」では、臨床的に重要となる、ウイルス感染症の基礎的な内容を取り上げた。基礎医学全般に言えることと思うが、カリキュラムの改変で講義時間が削減されたため、ウイルス学では全体的に難易度を下げ、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。これは、学生が応用的な内容を学習しても習得できなければ無意味であるという考えに基づくもので、研究者を目指す学生にとっては少々物足りない内容であったかもしれない。

それに対して、学生の研究者指向に答えるユニットとして、「研究室配属」がある。ウイルス学講座としては、「Early research exposure」,「研究室配属」も担当し、感染症学としてのウイルス学のみならず、医学者として、原因不明の疾患の研究に対応できる基礎力や応用力を身につけられるように医学研究への理解を深めることに努めた。

なお、2023年度は新型コロナウイルス感染症の影響が以前に比べて緩和されているが、学生も新たな学修方法に慣れてきていると感じる。講義はeラーニングによる非同期型授業、演習はzoomを利用した同期型授業で行い、実習のみ対面で行った。

2. 看護学科講義

看護学科2年生の「微生物学」のうち、ウイルス

学に関連する講義を6コマ担当した。2023年度も講義はeラーニングによる非同期型授業によって行った。

3. 慈恵看護専門学校講義

慈恵看護専門学校1年生の「感染と免疫」のうち、ウイルス学、免疫学に関連する講義を16コマ担当した。2023年度の講義は対面で行った。

II. 研究概要

ウイルス学講座では感染症学に基づく研究というよりも、ウイルスを、生命現象を紐解くモデル生物・ツールとして捉え、研究を行っている。具体的には、潜伏感染することでヒトと共存するヘルペスウイルスを探求することで、疲労のメカニズム、うつ症状の発症機序や神経変性への影響を検討している。

1. うつ病を引き起こすヒトヘルペスウイルス6 (HHV-6) の検討

突発性発疹の原因ウイルスであるヒトヘルペスウイルス6 (HHV-6) はほぼ全てのヒトに感染している。われわれは潜伏感染時にHHV-6が発現するタンパクSITH-1を発見し、これがうつ症状を引き起こすことを明らかにした。さらに、詳細な分子メカニズムを明らかにするために、関連する脳の回路や部位の検討を行っている。なお、これに関連した研究で科学研究費助成事業・基盤研究(B)、基盤研究(C)の研究費を獲得している。

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

近年、新型コロナウイルス感染症の後遺症としてうつ症状や疲労が生じることが問題となっている。この疲労の発症機序と我々が明らかにしたうつ症状の発症機序が関連すると考えた。そのため、新たに、新型コロナウイルス感染症の後遺症として生じるうつ症状と疲労の予防および治療を目指した発生機構解明の研究を開始した。AMED新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業に分担研究として参加し、一定の研究成果を収めている。

3. アルツハイマー病や老化と関連するDNAメチル化の解析

われわれは、アルツハイマー病(AD)で健常高齢者と比較し、さまざまな領域で血液中のDNAメチル化量が変化していることを明らかにした。これは、老化やアルツハイマー病の発症に関連することが想定された。そのうち、補酵素A合成酵素をコードするCOASY遺伝子プロモーター領域のDNAメチル化量(COASY me)はADを診断する血液パ

イオマーカーとなると考えられた。そのため、この知見に関連する技術に関して、特許出願を行った。また、COASY me が単純ヘルペスウイルス 1 型感染によって変化することを明らかにし、論文として発表した。なお、この研究はユニット「医学研究」として当講座で研究を行った学生の成果でもある。

4. 先天性サイトメガロウイルス感染症の発症機序に関する研究

われわれはサイトメガロウイルスの潜伏感染時に発現する ORF152 を発見している。ORF152 は神経病原性を発揮し、先天性サイトメガロウイルス感染症の発症に関連することを明らかにした。この成果により、第 139 回成医会ポスター賞を受賞した。また、これに関連する研究で科学研究費助成事業・基盤研究 (C) に採択されている。

5. 共同研究

アルツハイマー病や加齢に関する研究を本学精神医学講座と、脳動脈瘤の発生機序に関する研究を本学脳神経外科学講座と共同で行っている。学外研究施設との共同研究として、脳内に潜伏感染するヘルペスウイルスを検出する研究を東京都健康長寿医療センター高齢者ブレインバンク/神経病理と、荒川区で行っている高齢者コホート研究で、高齢者での血液 DNA メチル化変化に関する研究を慶應義塾大学 精神・神経科学教室と行っている。

「点検・評価・改善」

1. 教育

2022 年度も 2021 年度と同様、新型コロナウイルス感染症の影響により、講義や演習はオンラインで行い、実習のみ対面で行うこととなった。しかし、この形態も 3 年目となり、教員、学生双方に、新しい学習方法として受け入れられているように思う。しかし、学習形式が多様化し、それをうまく活用できている学生とそうでない学生間で学力の差が広がってきている印象がある。講義内容や資料に関しては、学生のニーズに応えるべきことは応えるように改良している。また、当講座では、2022 年度と同様、新たにユニット「医学研究」を希望した学生を 1 人受け入れた。このような研究志向をもつ学生には可能な限り支援を行いたいと考えている。

教育への学生からの要望として、将来医師として役立つことを学びたいということが寄せられる。とくに、医学科 3 年生の講義ではウイルス学のほかにも感染症学やさまざまな疾患について学び始め、医師に至る心構えを育むのに重要である。ウイルス学はすべてが解明されているわけではなく、新たな情

報や研究結果により日々学修内容が変化するため、暗記のみに頼らない応用力、新しい情報に対する好奇心や探求心を身につけることが重要である。これらのことは研究マインドを涵養するのに役立つものでもあり、是非学生に学修していただきたいところである。同時に、ウイルスがどのような疾患を引き起こすか、記憶しておくことも必要である。しかし、時間的制約やほかの科目との学修内容のバランスを取る意味でも、以前よりも基礎的な内容に重点を置いている。これが学生にとって、最適解かどうかは現時点では判断しかねる。4 年生以降や卒後の経過を鑑みて、講義内容を模索していきたいと思う。

2. 研究

研究に関しては、新型コロナウイルス感染症の影響が続くなか、その影響を最小限にしながら、研究を推進できていると思う。学会等への現地参加も徐々に制限がなくなってきた。さらに、オンライン開催でも発表を聴講することができるようになり、学会参加の方法も多様化してきた。そのため、今後、研究活動にもより効率性が求められるものと考え、それに対処するべく検討を重ねている。

また、2022 年度もまた、教員 5 名のうち、4 名が科研費を獲得している。次年度以降も続くように研究を推進していきたい。今後、これらの研究成果を論文文化していく。また、教育と研究のエフォート分配は常に課題となるが、学生や若手研究者の育成は両者にとって大きな利益となる。研究と教育は相反するものではなく、両者を推進していくことが課題である。

なお、近藤は 2023 年度で退任する。新しいウイルス講座の発展に期待したい。

研究業績

I. 原著論文

- 1) [Kobayashi N, Shimada K, Ishii A, Osaka R, Nishiyama T, Shigeta M, Yanagisawa H, Oka N, Kondo K.](#) Identification of a strong genetic risk factor for major depressive disorder in the human virome. *iScience* 2024; 27(3): 109203.
- 2) [Oka N, Shimada K, Ishii A, Kobayashi N, Kondo K.](#) SARS-CoV-2 S1 protein causes brain inflammation by reducing intracerebral acetylcholine production. *iScience* 2023; 26(6): 106954.
- 3) [Nagata T, Shinagawa S, Kobayashi N, Kondo K, Shigeta M.](#) Alterations of neuropsychiatric symptoms in dementia patients during hospitalization in a dementia ward. *Psychogeriatrics: the official journal of*

the Japanese Psychogeriatric Society 2023; 23(5): 888-90.

- 4) Matsumoto S, Otaki Y, Yoshida Y, Kobayashi N, Oka N, Yanagisawa H, Kondo K. Relationship between human herpesvirus 6 infection and inflammatory bowel disease using novel biomarker. JGH Open 2023; 7(11): 790-6.

V. 研究費

- 1) 近藤一博. ヘルペスウイルス再活性化による COVID-19 罹患後症状のモデルマウスの作製と発症機構解明および診断用バイオマーカー開発. AMED・新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業. 2023 年度.
- 2) 近藤一博. うつ病の危険因子 HHV-6 SITH-1 がストレスレジリエンスに与える影響の解明. 科学研究費助成事業・基盤研究 (B). 2022~2024 年度.
- 3) 小林伸行. アルツハイマー病を発症前診断・早期診断する技術の事業化検証. JST・プロジェクト推進型ビジネスモデル検証支援. 2023 年度.
- 4) 小林伸行. アルツハイマー病におけるエピゲノム異常の原因とその神経変性への影響の解明. 科学研究費助成事業・基盤研究 (C). 2021~2023 年度.
- 5) 嶋田和也. 先天性サイトメガロウイルス感染症発症機序の解明と長期観察モデルマウスの開発. 科学研究費助成事業・基盤研究 (C). 2022~2024 年度.
- 6) 岡直美. 脳内潜伏感染ウイルスによるストレス感受性の上昇を介したうつ病発症メカニズムの解明. 科学研究費助成事業・基盤研究 (C). 2022~2024 年度.

VI. 特許

- 1) 学校法人慈恵大学. 小林伸行. アルツハイマー病を発症する可能性を判定するためのデータ収集方法及びキット. PCT/JP2023/036475.

VII. その他

- 1) 小林伸行. (シンポジウム 5 新しいうつ病の病態仮説 Beyond monoamines: 創薬を見据えて) うつ病とウイルス感染. 第 53 回日本神経精神薬理学会. 東京, 9 月.
- 2) 小林伸行. (シンポジウム 10 うつ病, その病態の複雑系: overlap/difference/interaction) ヘルペスウイルスの潜伏感染によるうつ病発症リスクの増大. 第 45 回日本生物学的精神医学会. 名護, 11 月.
- 3) 岡直美, 石井 梓, 小林伸行, 近藤一博. (シンポジウム 1 ウイルス感染後の疲労遷延メカニズムの解析から予防治療へのストラテジー) 新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) 罹患後症状のモデルマウスを用いた病態解析とその実態. 第 19 回日本疲労学会

総会・学術集会. 成田, 6 月.

- 4) 小高文聰, 山崎龍一, 岡直美, 石井 梓, 石井洵平, 松田勇紀, 鬼頭伸輔, 近藤一博, 繁田雅弘. 治療抵抗性うつ病における血漿中 SITH-1 抗体価と抑うつ症状との関連. 第 119 回日本精神神経学会学術総会. 横浜, 6 月.
- 5) 岡直美, 嶋田和也, 石井 梓, 平畑光一, 小林伸行, 近藤一博. 新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) 罹患後症状メカニズムの解析. 第 70 回日本ウイルス学会学術集会. 仙台, 9 月.
- 6) 岡直美, 小林伸行, 嶋田和也, 石井 梓, 近藤一博. ヒトヘルペスウイルス 6 (HHV-6) によるうつ病発症メカニズムの解明 — ストレスによる脳内炎症誘導との関係 —. 第 45 回日本生物学的精神医学会年会. 名護, 11 月.

細菌学講座

講座担当教授：金城 雄樹 感染症免疫学，細菌学，真菌学
 准 教 授：杉本 真也 細菌学，分子生物学
 講 師：田嶋重紀子 細菌学，分子生物学
 講 師 千葉 明生 細菌学，分子生物学

教育・研究概要

I. 新規I. 肺炎球菌ワクチンの免疫血清を用いた抗体依存性補体沈着活性の解析

肺炎は本邦での主な死因の1つであり，市中肺炎および医療・介護関連肺炎の原因菌として最も多いのが肺炎球菌である。肺炎球菌は肺炎のみならず，中耳炎や副鼻腔炎の起炎菌としても重要であり，時に菌血症や髄膜炎などの侵襲性肺炎球菌感染症 (invasive pneumococcal diseases; IPD) を起こす。年齢別の IPD 罹患率は5歳未満および65歳以上で多く，二峰性の分布を示し，5歳未満では1歳前後が特に多い。肺炎球菌の菌体表層に存在する莢膜は，好中球やマクロファージなどの食細胞の貪食に抵抗性を示す主な病原因子である。肺炎球菌は莢膜の主な構成成分であるポリサッカライドの構造の違いにより，約100種類の血清型に分類される。現在用いられているワクチンはポリサッカライドベースワクチンであり，23種類の血清型の莢膜ポリサッカライドを含む23価肺炎球菌莢膜ポリサッカライドワクチン (23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine; PPSV23) と13種類の血清型の莢膜ポリサッカライドと変異型毒素タンパクを結合した13価肺炎球菌結合型ワクチン (13-valent pneumococcal conjugate vaccine; PCV13) が，それぞれ65歳以上成人および小児に対して定期接種されている。小児では肺炎球菌ワクチンの定期接種導入により IPD 罹患率の低下を認めた。しかし，近年，小児および成人において肺炎球菌ワクチンに含まれない血清型 (非 PCV13, 非 PPSV23) による IPD が増加している。

当講座では，現行肺炎球菌ワクチンの感染防御効果を多角的に解析する目的で，細菌学・免疫学的観点から，23価肺炎球菌ポリサッカライドワクチン (PPSV23) 免疫血清を介した補体の沈着活性を解析した。今年度は国立感染症研究所から種々の成人 IPD 由来菌株を入手して，これまでに構築した方法を用いて解析を行った。PPSV23 血清型のうち，成人 IPD 症例から分離された20血清型の菌株を用い

て解析を行った結果，一部の血清型の菌株を除いて，多くの血清型の菌株にて PPSV23 免疫血清による補体 C3 沈着の増加を認めた。但し，まだ菌株数が少ない血清型があり，継続した解析が必要である。引き続き解析を行うことで，PPSV23 免疫血清が菌体への補体沈着に及ぼす影響を明らかにしたい。

II. 新規肺炎球菌ワクチンの作用基盤である濾胞性ヘルパー-NKT 細胞誘導機構の解明

我々はこれまでに，T細胞亜集団のナチュラルキラーT(NKT) 細胞の活性化を利用した新規肺炎球菌ワクチンを樹立した。当該ワクチンはNKT細胞を特異的に活性化させることのできる糖脂質がアジュバントとして含有されており，ワクチン抗原に特異的な抗体産生応答を誘導し強力な感染防御作用を示すことを明らかにした。NKT細胞は活性化に伴い様々なサイトカインを迅速かつ多量に産生することで強力な免疫賦活作用を示すことが知られているが，当該ワクチン投与によるNKT細胞の詳細な機能に関しては明らかになっていなかった。我々は，当該ワクチン投与後のリンパ節におけるNKT細胞を詳細に解析したところ，NKT細胞が濾胞性ヘルパー-NKT(NKT_{FH}) 細胞へと機能分化していることがわかった。過去の報告からNKT_{FH}細胞は抗体産生応答に寄与することが報告されていたが，単にNKT細胞を糖脂質で活性化させてもNKT_{FH}細胞への機能分化は誘導されない。よって，何らかの因子や細胞の存在が機能分化に重要である事が示唆された。NKT_{FH}細胞誘導早期のリンパ節をイメージング解析したところ，NKT細胞の多くがGr-1陽性細胞と共局在する様子が散見された。そこで，Gr-1陽性細胞を特異的な抗体により除去することでNKT_{FH}細胞分化における重要性を検討したところ，Gr-1陽性細胞除去群ではNKT_{FH}細胞への分化が著しく障害をうけることがわかった。この障害はワクチン投与後早期にGr-1陽性細胞を除去した際に限定的にみられるものであり，免疫応答早期にGr-1陽性細胞がなんらかの因子を介してNKT_{FH}細胞分化を制御している可能性が考えられた。制御因子を同定する目的でGr-1陽性細胞のRNAシーケンス解析を行ったところ，インターロイキン-27(IL-27)が免疫応答早期にGr-1陽性細胞から一過性に産生されることがわかった。さらに，IL-27の中和抗体投与によりNKT_{FH}細胞への分化障害がGr-1陽性細胞除去時と同様に認められたことから，Gr-1陽性細胞由来のIL-27が当該ワクチン応答の作用基盤であるNKT_{FH}細胞誘導機構に必要な不可欠であ

ることを明らかにした。

Ⅲ. 黄色ブドウ球菌の細胞壁のアセチル化による溶菌促進の機序の解明

黄色ブドウ球菌は、膜タンパク質である O-acetyltransferase A (OatA) によりペプチドグリカン層がアセチル化され、溶菌酵素のリゾチームに対して抵抗性を獲得する。本研究では、OatA に着目し、細胞壁のアセチル化が黄色ブドウ球菌の生態に与える影響について検討した。黄色ブドウ球菌 RN4220 株を親株として、OatA 発現プラスミドを形質転換した。OatA の発現量に依存して、バイオフィルムの形成量は低下した。また、共焦点レーザー顕微鏡によるバイオフィルムの観察では、死菌が増加していた。これらの結果から、OatA の発現により溶菌が促進することが示唆された。また、OatA 発現株は高温環境下での増殖が抑制されていたことから、細胞壁タイコ酸 Wall teichoic acid (WTA) の減少が示唆された。そこで、WTA を抽出し検出したところ、OatA 発現株では WTA が著明に減少していた。さらに、カイコを用いた感染実験では、OatA 発現株の病原性が低下していた。本来、リゾチームの耐性化という生存性の向上に関わる OatA の高発現は、溶菌を促進するという逆説的な現象を示した。この現象は、OatA のアセチル化部位と WTA の結合部位が同じであるため、競合的な阻害により WTA が減少し、その結果溶菌の促進や病原性が低下したと想定される。本成果は、新たな溶菌機序の発見であり、新規の感染制御法の開発につながると考えられる。

Ⅳ. 常在細菌による抗菌作用 脂肪酸による細菌間競合作用の調節

脂肪酸は、抗菌作用を有するとともに様々な生理活性を持ち、細胞の代謝やシグナル伝達などに関与していることが知られている。これまでに殺菌作用を示さない低濃度の脂肪酸存在下において、常在細菌が、病原細菌（黄色ブドウ球菌）の増殖を抑制するようになることを見出しており、有用な新規抗菌物質の発掘に繋がる可能性が考えられた。抗菌メカニズムを明らかにするため、抗菌作用の原因遺伝子の同定を試みた。生合成遺伝子 (BGCs) に着目し、ゲノム配列から予測された生合成遺伝子クラスターについて欠変異株を作製したところ、抗菌活性の消失が認められた。アミノ酸配列から予測される遺伝子クラスター内の各遺伝子の機能や局在は、シグナル配列を持つ前駆体ペプチド、膜貫通ドメインを

有するタンパク、酵素であることが示唆された。遺伝子クラスターはオペロン構造を含み、自身の抗菌物質から身を守る自己耐性遺伝子の存在が確認された。以上より、抗菌作用は、オペロン構造を持つ生合成遺伝子群が担っていることが明らかになり、今後、新たな抗菌因子が判明することが期待される。

「点検・評価・改善」

1. 教育について

教育に関しては、医学科3年次学生の臨床基礎医学(ユニット「細菌・真菌と感染」およびユニット「免疫と生体防御」)の講義を担当した。細菌学実習では、110名を12班に分け、8名のスタッフが学生に、臨床上重要な細菌を用いた性状解析、グラム染色、顕微鏡解析、薬剤感受性試験などの指導を行った。免疫学実習でも当講座の教員が参加し、学生の指導を行った。また、演習に関しては、症候病態演習にて、全ての教員がチューターとして参画した。また、細菌感染症例を取り上げ、グループで意見を出しながら、症候、病態、診断や治療などについて考えて、理解を深めるように指導を行った。

医学科3年次学生の研究室配属では4名の学生を受け入れ、多岐にわたる研究指導を行った。また医学研究コースの医学科学生を9名受け入れ研究指導を行った。指導した学生が日本細菌学会関東支部会にて優秀学生発表賞、成医会にて学生優秀ポスター賞を受賞しており、若手研究者の育成という観点からも本講座の取り組みが実を結んでいる。

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

大学院教育では、医学研究科医学系専攻博士課程の大学院生4名の研究指導を行った。

2. 研究について

基礎的細菌学研究、感染免疫学研究およびワクチンの開発研究を行った。学内の研究室(呼吸器内科、内視鏡科、感染症科、リハビリテーション科、整形外科、皮膚科、総合医科学研究センター等)および学外の研究機関(国立感染症研究所、東北大学、千葉大学、かずさDNA研究所、熊本大学、筑波大学、産業技術総合研究所等)と積極的に共同研究を実施し、研究を推進した。特に、バイオフィルムの研究、細菌学的研究、肺炎球菌感染症、免疫に関する研究等に関して、共同研究を実施した。肺炎球菌の感染防御をもたらすワクチンの免疫機構の解析において、100年以上の歴史がある米国の学術誌に論文を

発表するなど、研究成果を上げている。また、種々の関連学会にて、教育講演、宿題講演、シンポジウムや一般演題で研究成果を発表した。さらに、競争的研究資金の申請を積極的に行い、文部科学省科学研究費、厚生労働科学研究費、各種財団助成金および学内の競争的研究費の獲得に繋がっている。引き続き、学内外の研究室との共同研究を推進し、最新の研究成果を発表していくとともに、当該分野の若手研究者の育成に努めたい。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Kunoh T, Yamamoto T, Ono E, Sugimoto S, Takabe K, Takeda M, Utada AS, Nomura N. Identification of *lthB*, a gene encoding a putative glycosyltransferase family 8 protein required for *Leptothrix* sheath formation. *Appl Environ Microbiol* 2023; 89(4): e0191922.
- 2) Kamii Y, Hayashizaki K, Kanno T, Chiba A, Ikegami T, Saito M, Akeda Y, Ohteki T, Kubo M, Yoshida K, Kawakami K, Oishi K, Araya J, Kuwano K, Kronenberg M, Endo Y, Kinjo Y. IL-27 regulates the differentiation of follicular helper NKT cells via metabolic adaptation of mitochondria. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2024; 121(9): e2313964121.

II. 総説

- 1) 林崎浩史, 金城雄樹. iNKT 細胞による感染防御、臨免疫・アレルギー科 2023; 80(3): 305-10.
- 2) 杉本真也. バイオフィルムの解析技術. *アグリバイオ* 2023; 7(10): 13-7.
- 3) 杉本真也. バイオフィルムを数秒で透明化. *光アライアンス* 2023; 34(8): 26-9.
- 4) 杉本真也, 尾花 望. バイオフィルムにおける集団性と社会性. *遺伝: 生物の科* 2023; 77(6): 428-35.
- 5) 杉本真也, 金城雄樹. バイオフィルム透明化法 iCBiofilm の開発と透明化ライブセルイメージングへの応用. *慈恵医大誌* 2023; 138(6): 131-8.

IV. 著書

- 1) 金城雄樹. グラム陽性偏性嫌気性球菌, アクチノミセス属 (放線菌属), 敗血症の病態. 錫谷達夫, 松本哲哉編集. *標準微生物学* 第 15 版. 東京: 医学書院, 2024. p.137-8, 250-3, 586-8.

V. 研究費

- 1) 金城雄樹. 高親和性抗体の産生及び持続をもたらす免疫応答の解明とワクチンへの応用. 科学研究費助成

事業・基盤研究 (B). 2022~2024 年度.

- 2) 金城雄樹. 骨髄 NKT 細胞が担う骨恒常性維持機構の解明. 東京慈恵会医科大学萌芽の共同研究推進費. 2023 年度.
- 3) 杉本真也. iCB 法を用いたポストコッホ微生物集団の活写. 科学研究費助成事業・新学術領域研究 (研究領域提案型). 2022~2023 年度.
- 4) 杉本真也. バイオフィルム形成における菌体外マトリクス成分のムーンライト機能の解明. 科学研究費助成事業・基盤研究 (B). 2020~2023 年度.
- 5) 杉本真也. アミロイドーシスの発症を誘導する腸内細菌由来機能性アミロイドの探索. 科学研究費助成事業・挑戦的研究 (萌芽). 2020~2023 年度.
- 6) 杉本真也. アミロイドの制御分子から開拓する感染症・神経変性疾患の融合領域研究. JST 創発的研究支援事業. 2023~2025 年度
- 7) 田嶋亜紀子. 常在細菌からの創薬~宿主誘導性の抗菌作用の解析と応用. 科学研究費助成事業・基盤研究 (C). 2023~2025 年度.
- 8) 林崎浩史. 長期抗体産生を誘導する機能的 NKT 細胞の発生機序の解明. 科学研究費助成事業・基盤研究 (C). 2021~2023 年度
- 9) 金城雄樹. バイオフィルム形成機構の解明及び制御法の開発. 大山健康財団 学術研究助成金. 2018 年度~2023 年度
- 10) 杉本真也. DnaK シャペロンシステムの機能的ヒエラルキーを規定する分子基盤の解明. 発酵研究所一般研究助成. 2023~2024 年度.
- 11) 杉本真也. ペリプラズム局在プロテアーゼによる菌体外アミロイド線維形成タンパク質の分解機構の解明. 熊本大学発生医学研究所 共同研究費旅費. 2023 年度.

VII. 賞

- 1) 高泉 優. 学生ポスター発表賞. 第 140 回成医会. 二次胆汁酸による閉塞胆管ステント由来腸球菌のバイオフィルム形成と凝集の促進. 2023 年 10 月.
- 2) 奈良萌子. 第 106 回日本細菌学会関東支部総会 優秀発表賞. 日本細菌学会関東支部総会. 細胞外アミロイド線維 Curli の産生における分子シャペロン DnaK のヌクレオチド交換因子 GrpE の必須性の解析. 2023 年 10 月.

VIII. その他

- 1) 千葉明生, 金城雄樹. (口頭) 黄色ブドウ球菌の細胞壁のアセチル化は壁タイコ酸を減少させる. 第 97 回日本感染症学会総会・学術講演会・第 71 回日本化学療法学会学術集會 合同学会. 横浜, 4 月.
- 2) 林崎浩史, 上井康寛, 菅野俊生, 樗木俊聡, 遠藤裕介, 金城雄樹. (口頭) IL-27 はミトコンドリア代謝

- 促進を介して濾胞性ヘルパー-NKT 細胞分化を制御する。第 32 回 Kyoto T cell conference. 京都, 6 月.
- 3) 山田ほのり, 千葉明生, 佐々木優子, 猿田 健, 馬場有夢, 小貫友暉, 金城雄樹. (口頭) 黄色ブドウ球菌の色素 Staphyloxanthin の蓄積による影響. 第 37 回日本バイオフィーム学会学術集会. 松戸, 8 月.
- 4) 林崎浩史, 上井康寛, 菅野俊生, 遠藤裕介, 川上和義, 金城雄樹. (口頭) 濾胞性ヘルパー-NKT 細胞の分化誘導機構の解明. 第 34 回日本生体防御学会学術総会. 京都, 9 月.
- 5) 高泉 優, 杉本真也, 古橋広人, 二口俊樹, 一志公夫, 炭山和毅, 金城雄樹. (ポスター) 二次胆汁酸による閉塞胆管ステント由来腸球菌のバイオフィーム形成と凝集の促進. 第 140 回成医会総会. 東京, 10 月.
- 6) 金城雄樹. (教育講演) バイオフィーム感染症研究の現状と今後の展開. 第 72 回日本感染症学会東日本地方会学術集会・第 70 回日本化学療法学会東日本支部総会 合同学会. 東京, 10 月.
- 7) 奈良萌子, 大瀧琴音, 藤田かのん, 重盛林太郎, 杉本真也, 金城雄樹. (口頭) 細胞外アミロイド繊維 Curli の産生における分子シャペロン DnaK のヌクレオチド交換因子 GrpE の必須性の解析. 第 106 回日本細菌学会関東支部総会. 松戸, 10 月.
- 8) 杉本真也. (招待講演) バイオフィームを瞬時に透明にする iCBiofilm 法の開発と応用. 第 72 回日本放線菌学会学術講演会. 東京, 11 月.
- 9) 杉本真也, 山中邦俊, 谷 直記, 金城雄樹. (ポスター) 大腸菌ペリプラズムにおけるアミロイド繊維形成タンパク質 CsgA の分解機構. 第 46 回日本分子生物学会年会. 神戸, 12 月.
- 10) Hayashizaki K, Kamii Y, Kanno T, Kubo M, Ohteki T, Kawakami K, Endo Y, Kinjo Y. (口頭) The metabolic adaptation is necessary for iNKT cells to differentiate into the follicular subset, which is regulated by Gr-1+ cells. 第 52 回日本免疫学会学術集会. 千葉, 1 月.

熱帯医学講座

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

教育・研究概要

I. 消化管寄生線虫感染モデルによる好塩基球の発生過程の解析

好酸球, 好塩基球とマスト細胞は生理的条件下では僅少な存在であるものの, 過敏症および寄生虫感染などでは局所的な 2 型免疫応答に重要な働きをする細胞として認識されつつある。とくに好塩基球は近年, 慢性アレルギー炎症, IgG 型アナフィラキシー, さらにマダニに対する皮膚での吸血阻止の誘導に深く関与していることが明らかにされてきた。我々は経皮感染する消化管寄生線虫に対して, 再感染した皮膚において IgE 依存性に早期に好塩基球が浸潤し, 感染幼虫の肺への遊走を阻止することを報告した。この研究過程で, 浸潤細胞中に通常骨髄に存在するプレ好塩基球が含まれていることを認め, 好塩基球の発生と絡めて感染局所へ浸潤する好塩基球をさらに解析した。その結果, 好塩基球の発生過程において, このプレ好塩基球が従来から知られているプレ好塩基球・マスト細胞前駆細胞と成熟好塩基球の橋渡しをする位置にあることを明らかにした。さらに, このプレ好塩基球はおそらく IL-3 介在性に骨髄での保持が阻害されることで感染局所へ遊走すること, 増殖性が高く, 成熟好塩基球と比較して抗原特異的 IgE 刺激にはあまり反応しないものの, 非 IgE 刺激によく反応することを示した。免疫応答における 2 型免疫応答は生体にとって有益のみならず有害となる場合もあり, この 2 型免疫応答に深く関わる好塩基球の発生と生体応答における役割の理解に 2 型免疫応答を強力に誘導する消化管寄生線虫感染モデルが貢献できたと考える。

II. 病原体媒介蚊からの vDNA 検出法の開発

蚊は様々なウイルス感染症を媒介する。蚊媒介感染症のコントロールにおいては, ヒト・蚊における病原体の循環の態様を正確かつリアルタイムに明らかにすることが重要である。近年, その手法として,

蚊などの媒介節足動物からヒト病原体の DNA/RNA/タンパク質等を検出して感染症流行状況把握を試みるゼノモニタリング (xenomonitoring) が注目されている。一方で、蚊媒介蚊が媒介するヒト病原性ウイルスの多くは、フラビウイルス科フラビウイルス属に含まれる RNA ウイルスである。従前の蚊の監視 (ゼノモニタリング) では、ウイルスゲノム RNA が易分解性であることが、蚊からの RNA ウイルス検出によるサーベイランスにおける障壁の 1 つとなっていた。2023 年度は、黄熱を対象疾患とし、蚊が体内に保有する黄熱ウイルスを迅速簡便・高感度に検出する方法の確立を目指し研究を実施した。検出標的はウイルス感染蚊体内で産生されるウイルス由来 DNA (vDNA)、検出法は LAMP (Loop-mediated Isothermal Amplification) とし、黄熱ウイルスを検出するための vDNA-LAMP 法を開発した。ガーナ国で分離された黄熱ウイルス 4 株、および黄熱ワクチン株である 17D-204 株の遺伝子配列情報等を基に、検出プライマーの設計と反応条件の検討をおこなった。次いで、ガーナ国内の黄熱流行地に生息する野外蚊の DNA を用いて、vDNA-LAMP 法による蚊からの黄熱ウイルス vDNA の検出を試みた。この結果、ガーナ国の野生蚊の一部が、黄熱ウイルス vDNA を持つことを明らかにした。これにより、確立した vDNA-LAMP 法が、黄熱媒介蚊に対するゼノモニタリングへ応用できる可能性を示した。今後、さらに多くの野生蚊について試験を実施し、その結果を基に vDNA-LAMP 法を最適化することにより、実際のゼノモニタリングへと展開するための基盤とする計画である。

Ⅲ. マダニの二酸化炭素に対する反応とハラール氏器官の関与

吸血性節足動物であるマダニは、ヒトや動物感染症の原因となる病原体を媒介する。マダニは、宿主から放出される要素 (熱・匂い・二酸化炭素等) によって誘引され、宿主の皮膚に付着し、適切な吸血場所に移動した後、吸血を開始する。マダニの宿主探索に必要な、標的認識システムを明らかにする目的で、我々はマダニの誘引要素の一つである二酸化炭素に着目した。我々はこれまでの研究で、活動期のマダニは二酸化炭素濃度を急激に変化させると運動量が顕著に増加すること、第 1 脚に存在するハラール氏器官と気体との接触を阻害すると、二酸化炭素濃度変化に伴う運動量の変動が消失することを明らかにした。そこで、日本優占種であるフタトゲチマダニ (*Haemaphysalis longicornis*) の生活環にお

いて、活動期 (動物探索行動をする時期) と活動停止期など、複数のポイントで第 1 脚から RNA を抽出し、それぞれ次世代シーケンス解析により発現変動遺伝子を精査した。その結果、他の生物で二酸化炭素認識への関与が報告されている味覚受容体 (GR) とイオンチャネル型受容体 (IR) のホモログ遺伝子を同定し、RT-PCR 法によりハラール氏器官特異的に発現している分子を特定した。また、フタトゲチマダニハラール氏器官の構造について、ほとんど報告が見受けられないことから、現在、構造解析を進めるとともに、ハラール氏器官におけるこれらの分子の局在解析を進めている。今後、ハラール氏器官で二酸化炭素認識システムに関与する分子の機能を明らかにすることで、マダニがヒトや動物が放散する二酸化炭素の感知システムを明らかにするための重要な手がかりとなる。

Ⅳ. 共生細菌ボルバキアによるデングウイルス増殖抑制機構の解明

ヤブカ等の節足動物は、細胞内共生細菌ボルバキアの共生によりデングウイルス等のプラス鎖 RNA ウイルスに対する抵抗性が上昇する。この現象にはこれまで知られている宿主の免疫機構は関与しないことから、未知の抗ウイルス機構が関与している可能性が考えられる。我々は、このボルバキアのウイルス抑制機構の解明に取り組み、これまでに、ボルバキアがヤブカ細胞において細胞自律的にデングウイルスの複製を阻害していることを明らかにしてきた。RNA ウイルスの複製には、適切なゲノム RNA の二次構造の形成が必要であることが知られている。そのことから、本年度は、ボルバキア共生細胞ではウイルス RNA の二次構造形成が阻害されている可能性について検証を行った。ヤブカ培養細胞に感染させたデングウイルス RNA の DMS-seq 解析を行った結果、ボルバキア共生細胞内のウイルス RNA には、非共生細胞内で形成している構造が見られないことがわかった。また、この変化は細胞から抽出したウイルス RNA を解析した際にも見られたことから、ボルバキアによってウイルス RNA の性質が変化している可能性が示された。今後、精製したウイルス RNA の生化学的解析を行い、RNA の性質変化を伴う未知の抗ウイルス機構の全容解明を目指す。

「点検・評価・改善」

1. 研究について

熱帯医学は、寄生虫学・医動物学・感染症学など

を内包し、その研究対象も多岐に渡る。講座が対象とする研究領域は、主に衛生動物学・寄生虫学・免疫学の各分野と密接に関係する。研究対象となる病原体は、ウイルス、細菌、原虫、蠕虫と多岐に渡り、終宿主・中間宿主等を取り揃えていること、感染実験に特化した各種実験室を有していることなどの特色を生かして、各種病原体の生活環全体を俯瞰的に構築できることが最大の強みとなっている。加えて、創傷治療等に使用されるウジ虫治療（マゴットセラピー）、豚鞭虫を用いた寄生虫卵内服療法など、臨床に応用可能な研究課題も扱っている。本年度も、AMED・文部科学省科研費・各種財団助成金等を継続および獲得することで、講座の研究遂行体制が維持・強化されている。新規研究課題の立ち上げや既存課題の進展に際し、研究材料の導入や技術の習得、共同研究の受入等を躊躇しない姿勢は本年度も堅持され、各研究テーマが十分に深化したと評価する。節足動物種における CRISPR/Cas9 によるゲノム編集システムを活用することで、病原体・宿主間相互作用や、媒介節足動物の神経科学・生理学的特徴などの解析を目指した関連実験の幅が飛躍的に広がっている。西アフリカでの研究活動も活発に行われ、本学サテライトラボが設置されているブルキナファソ（ジョセフ・キゼルボ大学）、およびガーナ（ガーナ大学・野口記念医学研究所）の研究者と連携して、デングウイルスおよび黄熱ウイルスを対象にした研究を実施した。また、あらたに JST 戦略的創造研究推進事業（CREST）の研究開発課題を開始し、豚鞭虫・芽殖孤虫を対象にした機能付加を試みている。当講座は、伝統的に講座構成員が個別の課題に取り組む姿勢を堅持している。感染症が研究対象に含まれるゆえ、重要な課題は時々刻々と変化し、また研究そのものの技術革新も進んでいることから、より普遍的で新しい概念を常に模索する姿勢が肝要である。具体的には、新しい解析技術・方法の積極的な導入とアップデートが求められる。また、新型コロナウイルス感染症のように、突如出現する新興・再興感染症について、社会の公衆衛生学的需要に応え、流動的に対応できる研究実践力を身に付けることが望ましい。これまでに取り扱っていない新規の病原体を研究対象にすることなどが考えられる。

2. 教育について

全教員がユニット「寄生虫と感染」の講義と実習、ユニット「症候病態演習Ⅱ」およびユニット「研究室配属」を、一部教員がユニット「免疫と生体防御」の講義と実習等を担当した。寄生虫症自体はマイ

ナーな鑑別疾患でありながら、何れの診療科にも患者が現れる可能性があるステルス型疾患であることから、従来のコアカリキュラムに準拠しつつも医療現場のニーズに則した講義・実習を心掛けた。加えて、寄生虫症等感染症の国内での疾病構造の急激な変化、および国際社会の発展に伴う熱帯由来感染症のボーダーレス化を踏まえ、講義内容と実習内容の再検討を実施した。現在、講義系授業が全てeラーニングとなっている。本講座では、昨年度に引き続き、eラーニング上のスライド毎に解説を併記するスタイルで統一し、学修速度・深度に対する利便性を図った。実習では、学生数増への対応と教育効果上昇を指向したグループ別のローテーション型実習に適宜改良を加えて実施した。新規に1名の医学科学生が、本講座でのユニット「医学研究」に登録し、黄熱ウイルスに関する研究を実施した。改善点は、ユニット「寄生虫と感染」の内容の抜本的な見直しである。授業で扱う寄生虫疾患の数が増加しており、知識の詰め込みとなっている懸念がある。総論を重点化し、その理解を基に代表的な各論を学修するスタイルへの転換が求められる。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Sakuma C, [Maekawa E](#), [Kanuka H](#). Automated long-term monitoring of the heat-seeking behavior of mosquitoes. *Cold Spring Harb Protoc* 2023; 2023(11): 108173.
- 2) Sakuma C, [Maekawa E](#), [Kanuka H](#). Key features and considerations for using automated long-term monitoring of heat-seeking behavior of mosquitoes. *Cold Spring Harb Protoc* 2023; 2023(11): 107665.
- 3) Miyake K, Ito J, Nakabayashi J, Shichino S, [Ishiwata K](#), Karasuyama H. Single cell transcriptomics clarifies the basophil differentiation trajectory and identifies pre-basophils upstream of mature basophils. *Nat Commun* 2023; 14(1): 2694.

V. 研究費

- 1) 嘉糠洋陸. 第三者微生物のパラトランスジェネシスによる病原体媒介蚊のコンピテンシー制御. 科学研究費助成事業・基盤研究 (B). 2022~2024 年度.
- 2) 嘉糠洋陸. 冬眠宿主におけるマラリア原虫の生存システムの解明. 科学研究費助成事業・挑戦的研究 (萌芽). 2022~2023 年度.
- 3) 嘉糠洋陸. vDNA を標的とした黄熱ウイルス媒介蚊のゼノモニタリング技術の開発. AMED・新興・再興感染症研究基盤創生事業. 2022~2024 年度.

- 4) 山地佳代子. 家畜病原体媒介マダニにおける二酸化炭素及び温度認識システムの解明. 科学研究費助成事業・基盤研究 (C). 2022~2024 年度.
- 5) 山地佳代子. マダニ標的認識システムの解明. 一般財団法人ホワイトロック財団・ホワイトロック財団第 5 回助成研究. 2023 年度.
- 6) 大手 学. 共生細菌ボルバキアによるウイルス抑制・宿主操作の基盤となる分子機構の解明. 科学研究費助成事業・基盤研究 (B). 2022~2024 年度.
- 7) 大手 学. アルボウイルスの特殊なゲノム RNA 構造の解析と媒介性の規定要因としての検証. 科学研究費助成事業・挑戦的研究 (萌芽). 2022~2023 年度.
- 8) 石渡賢治. 致死的経過をとる芽殖孤虫症に対する診断と治療法の確立. 大学間共同研究プロジェクト研究費. 2023 年度

VIII. その他

- 1) 山地佳代子, 嘉糠洋陸. ハラー氏器官によるフタトゲチマダニの行動制御の仕組み. 第 32 回日本ダニ学会大会. 札幌, 9 月.
- 2) 青沼宏佳. 蚊媒介ウイルス感染症制御に向けた vDNA 検出法. 第 31 回病害動物の生理分子生物談話会. 東京, 4 月. [衛動物 2023; 74(Suppl): 86]
- 3) 鈴木美菜, 大手 学, 嘉糠洋陸, 青沼宏佳. 黄熱ウイルス vDNA を標的とした媒介蚊ゼノモニタリング技術の開発. グローバルヘルス合同大会 2023. 東京, 11 月. [グローバルヘルス抄集 2023; 2023: 234]
- 4) 大手 学, 嘉糠洋陸. 共生細菌ボルバキアにより昆虫のウイルス抵抗性が誘導される仕組みの解明. 第 75 回日本衛生動物学会大会. 東京, 4 月. [衛動物 2023; 74(Suppl): 62]
- 5) 大手 学, 嘉糠洋陸. 共生細菌ボルバキアが宿主昆虫にウイルス抵抗性を賦与する仕組みの解明. 第 46 回日本分子生物学会年会. 神戸, 12 月.

環境保健医学講座

講座担当教授：須賀 万智 疫学, 予防医学
 准 教授：山内 貴史 疫学, 予防医学
 講 師：木戸 尊将 毒性学, 免疫学

教育・研究概要

I. 実験研究

1. 架橋型アクリル酸系水溶性高分子化合物を取り扱う労働者に発生した呼吸器疾患に関する研究

架橋型アクリル酸系水溶性高分子化合物（以下、CWAAP）製造工場にて間質性肺炎や肺気腫などの肺疾患が発生した。本研究では、CWAAP の気管内投与を施した動物モデルを用いて、1) 化学構造と肺障害の関係と 2) デキサメタゾンの有効性を検討した。

1) 化学構造と肺障害の関係

CWAAP の化学構造を分析し、架橋度と粘度が異なるポリマーを合成した。全 5 種類のポリマーを F344 ラットに単回気管内投与し、肺の病理組織学的変化を比較した。研究の結果、架橋度が高いポリマーほど、肺組織内に長期間残留し、組織変化が強く残りやすいと考えられた。

2) デキサメタゾンの有効性

CWAAP を F344 ラットに単回気管内投与し、生じた肺障害に対して、デキサメタゾンを継続的に腹腔内投与し、肺の病理組織学的変化を比較した。研究の結果、デキサメタゾン投与は初期の急性炎症を強力に抑制し、その後の線維増生を一定程度軽減できる可能性が示唆された。

2. 亜鉛欠乏が免疫機能に与える影響

食生活の変化・偏りにより必須微量元素「亜鉛」の欠乏が指摘されている。近年のトレンドである腸管免疫に着目し、亜鉛欠乏ラットを用いて、腸管バリアーである分泌 IgA とその産生に関与する免疫細胞の影響を検討した。その結果、亜鉛欠乏ラットの小腸では、T 細胞・B 細胞／形質細胞数が減少し、腸管内の分泌 IgA 濃度が低下することが明らかになった。

さらに、この B 細胞の減少の原因を探究するために、B 細胞の産生を行う骨髄中に着目し研究を行った。その結果、B 細胞の基となる造血幹細胞数の減少および B 細胞の転写過程に関与する Zn フィンガータンパクが低下していることを発見した。

3. 亜鉛欠乏が中枢神経系に与える影響の解析

亜鉛欠乏により現れる症状のひとつに抑うつや気分障害がある。脳における亜鉛は大脳皮質や海馬に多く存在し、欠乏による抑うつ病態形成への関与が疑われている。中枢神経系の免疫応答による神経炎症に着目し影響を解析した。亜鉛欠乏ラットは、オープンフィールド試験から抑うつや気分障害を呈することが明らかになり、脳ではミクログリア数、interleukin-1 陽性細胞数が増加していた。

4. A549細胞を用いたナノ粒子の変異原性に関する検討

酸化アルミニウムナノ粒子 (Al_2O_3)、酸化亜鉛ナノ粒子 (ZnO) および酸化セリウムナノ粒子 (CeO_2) の変異原性についてヒト肺上皮細胞由来 A549 細胞を用いて *in vitro* 小核試験 (連続処理法および非代謝活性化系) を行った。その結果、 Al_2O_3 および CeO_2 についてはいずれの方法においても小核の誘発は認められなかったが、 ZnO については非代謝活性化系において小核の誘発が認められた。現在は、代謝活性化系について検討中である。

II. 疫学研究

1. 外来化学療法患者における食嗜好の変化

化学療法は口腔内トラブルを始め、食べることに関わる副作用を生じやすいが、大局的な視点から食べることに問題を調査した研究は報告されていない。本研究では、外来化学療法患者に質問紙調査を行い、食嗜好の変化 (食物嫌悪) と日常生活への影響 (生活支障) の発生状況を調べた。対象患者 1,086 名中 581 名 (53%) から回答を得られ、このうち初回調査が化学療法開始から 12 週間以内であった 243 名を分析した。食物嫌悪は 56 名 (23%) に見られ、食物嫌悪があった者の 3 人にひとりには日常生活に支障を生じていた。

2. COVID-19 流行前・後の自損行為による救急搬送悉皆統計の分析

本研究では、川崎市における 2018 年～2021 年の自損行為による救急搬送悉皆データを分析することにより、COVID-19 流行下での自損行為の動向変化の有無を傷病程度別に明らかにすることを試みた。コロナ禍以前と比較して、2021 年では女性の軽症の自損行為による救急搬送、特に 20 代の搬送が増加傾向であった。コロナ禍での女性における自殺の超過死亡の背景のひとつとして、若年層を中心とした女性の自損行為のリスク増加が考えられた。

3. メンタルヘルスプロモーション行動実施の関連要因の検討

心の健康増進に貢献する行動である、メンタルヘ

ルスプロモーション行動の実施を予測する心理・社会的変数について検討した。労働者 1,556 名を対象とした分析の結果、不本意非正規雇用労働者は、他の雇用形態の労働者と比較して、メンタルヘルスの状態が悪く、メンタルヘルスプロモーション行動も実施できていなかった。そのため、不本意非正規雇用労働者を対象とした心理的ケアの提供、ならびに健康教育に関する研究・実践が今後の課題であると考えられた。

「点検・評価・改善」

1. 教育

教育に関しては、コース社会医学Ⅱのユニット「衛生学公衆衛生学」、コース臨床基礎医学のユニット「中毒学」、「腫瘍学Ⅰ」、コース医療情報・EBMⅡのユニット「情報社会における医学・医療」、コース医療情報・EBMⅢのユニット「Evidence-based clinical practiceⅠ」、コース臨床医学Ⅱのユニット「ケースカンファレンス」「予防医学」、コース医学総論Ⅲ～Ⅴのユニット「産業医実習」「保健所実習」の講義・演習・実習を担当した。

講義・演習は e-ラーニング形式で行い、実習は e-ラーニング、Zoom によるリモート授業、登校による対面授業を併用した。講義科目については、課題の提出状況が不良であり、改善が必要と考えられた。実習科目については、毎年度、最終日に学生にアンケート調査を行い、その結果を翌年度の改善に反映しており、学生からの評価は良好であった。

2. 研究

実験研究では、架橋型アクリル酸系水溶性高分子化合物を取り扱う労働者の肺障害に関する研究や、亜鉛欠乏モデルラットを用いた研究が行われた。疫学研究では、外来化学療法患者における食嗜好の変化、自損行為による救急搬送悉皆統計の分析、メンタルヘルスプロモーションなど幅広いテーマに取り組んだ。研究成果は複数の原著論文や学会報告を通じて公表された。

研究業績

I. 原著論文

- Okoshi H, Yamauchi T, Suka M, Yanagisawa H, Fujii M, Nishigori C. Loss of social independence in patients with neurofibromatosis type 2: A follow-up study using a national registry in Japan. *Environ Health Prev Med* 2023; 28: 46.
- 今川記恵, 廣田栄子, 島崎崇史, 山内貴史, 須賀万智. 高齢人工内耳装用者のコミュニケーションストラ

- テジー実行についての検討. コミュニケーション障害 2023 ; 40(2) : 107-14.
- 3) Yamauchi T, Hashimoto K, Shimazaki T, Suka M, Takeshima T. Analysis of all non-fatal self-harm cases in an urban area of Japan during pre- and pandemic periods of COVID-19: a population-based study. *Environ Health Prev Med* 2023 ; 28 : 65.
 - 4) Yamauchi T, Suka M. Quality of life in patients with neurofibromatosis type 1: a nationwide database study in Japan from 2015 to 2019. *Environ Health Prev Med* 2023 ; 28 : 77.
 - 5) Suka M, Shimazaki T. Effectiveness of using humor appeal in health promotion materials:evidence from an experimental study in Japan. *Arch Public Health* 2023 ; 81(1) : 212.
 - 6) NCD Risk Factor Collaboration. Global variation in diabetes diagnosis and prevalence based on fasting glucose and hemoglobin A1c. *Nat Med* 2023 ; 29(11) : 2885-901.
 - 7) 関 良子, 柳澤裕之, 須賀万智. フラーレン C60 のチャイニーズ・ハムスターの肺組織由来の線維芽細胞 (CHL/IU) 細胞を用いる in vitro 小核試験による変異原性の検討. *慈恵医大誌* 2023 ; 138(4) : 75-81.
 - 8) Nakamura A, Kido T, Seki Y, Suka M. Zinc deficiency affects insulin secretion and alters insulin-regulated metabolic signaling in rats. *J Trace Elem Micro Biol* 2024 ; 83 : 127375. Epub 2023 Dec 23.
 - 9) Kido T, Sugaya C, Hano H, Yanagisawa H, Suka M. Intratracheal administration of cross-linked water-soluble acrylic acid polymer is associated with inducible bronchi-related lymphoid tissue formation and allergic inflammation. *Immunology* 2024 ; 171(2) : 251-60.
 - 10) 茂木伸之, 吉川 徹, 佐々木毅, 山内貴史, 高田琢弘, 高橋正也. 公立小中学校教員の公務災害による過労死等の実態. *労安全衛研* 2023 ; 16(2) : 165-72.
 - 11) 島崎崇史. 身体活動とウェルビーイング:障がい者スポーツから自然体験活動まで. *Rehabil Engineering* 2024 ; 39(1) : 2-8.
- 解明と予測ツール開発. 科学研究費助成事業・基盤研究 (C). 2020~2023 年度.
- 2) 須賀万智. 一般成人における必須微量元素-亜鉛の充足レベルと生活習慣病の発症リスクの評価. 日本総合健診医学会・学術奨励助成. 2022 年度.
 - 3) 山内貴史. ポストコロナを見据えた職場風土と治療と仕事の両立支援の申出に関する前向き研究. 科学研究費助成事業・基盤研究 (C). 2022~2024 年度.
 - 4) 山内貴史. 川崎市自殺対策計画及び評価に関する自殺統計分析. 川崎市自殺対策計画及び評価に関する自殺統計分析事業. 2023 年度.
 - 5) 木戸尊将. 亜鉛欠乏の腸管免疫機構-バクテリアルトランスロケーションに着目した炎症惹起の解明. 科学研究費助成事業・若手研究. 2021~2023 年度.
 - 6) 島崎崇史. 心の健康格差是正を意図したメンタルヘルスプロモーション行動支援ツールの開発と評価. 科学研究費助成事業・若手研究. 2020~2023 年度.

Ⅶ. 賞

- 1) Shimazaki T, Iio M. American Psychological Association 2023 Division 52, International Psychology, Poster Contest, Second Placing. Facilitators of mental health promotion behaviors in Japan. Aug. 2023.
- 2) 木戸尊将. 奨励賞. 日本微量元素学会. 亜鉛欠乏が「胸腺」と「脾臓」の免疫担当細胞に及ぼす影響の機序解明. 2023 年 9 月.
- 3) 須賀万智, 島崎崇史. ヘルソコミュニケーションウィーク 2023 最優秀演題賞. パブリックヘルソコミュニケーションへのユーモアの活用~調査結果に基づく提言. 2023 年 9 月.

Ⅷ. その他

- 1) 山内貴史, 島崎崇史, 須賀万智. 職場風土と労働者の援助希求行動. *産業医ジャーナル* 2023 ; 46(3) : 77-81.
- 2) Inoue K, Takeshima T, Yamauchi T, Fukunaga T. An urgent problem: the major revisions of suicide statistics in Japan greatly hamper the research. *Lancet Reg Health West Pac* 2023 ; 39 : 100852.
- 3) 島崎崇史. 誌上公開講座: 習慣形成の健康心理学. *心理学ワールド (公益社団法人日本心理学会雑誌)* 2023 ; 104 : 28-9.

Ⅱ. 総説

- 1) Yamauchi T, Shimazaki T, Yanagisawa H, Suka M. Formal and informal help-seeking intentions/behaviors among students and workers during the COVID-19 pandemic: a scoping review. *Environ Health Prev Med* 2023 ; 28 : 53.

V. 研究費

- 1) 須賀万智. 化学療法による食嗜好の変化の病態機序

法医学講座

講座担当教授：岩橋 公晴 法医病理学
 准 教 授：杉本 紗里 法医病理学
 講 師：前橋 恭子 法中毒学

教育・研究概要

I. 法医病理学

1. 死後検体におけるアクロレイン測定の有用性
 死後検体におけるアクロレイン濃度を測定し、死後脳卒中診断に対する有用性を検討した。血清中アクロレイン濃度は脳梗塞、クモ膜下出血、脳出血例で有意に上昇し、それぞれのカットオフ値は 117. 1nmol/ml, 119. 9nmol/ml, 130. 3nmol/ml だった。尿中アクロレイン濃度はクモ膜下出血と脳出血例で低下し、尿量増加による濃度希釈の影響が考えられた。血清アクロレイン濃度は死後経過時間に影響を受けることなく、死後検体においても血清アクロレイン濃度の測定は脳卒中診断に対し有効であることを示した。

2. 死後尿中のヒト脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 端フラグメント (NT-proBNP) とヒト心臓由来脂肪酸結合蛋白 (HFABP) 濃度の比較

死後採取された尿中の NT-proBNP と HFABP を測定し、死後診断への有用性を検討した。NT-proBNP は急性心筋梗塞、うっ血性心不全、敗血症、熱中症症例で対照症例と比較し、有意に高値となり、HFABP はうっ血性心不全、敗血症、熱中症症例で有意に高値となった。また、尿中 NT-proBNP と HFABP に相関を認めしたが、NT-proBNP はうっ血性心不全と敗血症で高い傾向を示し、HFABP は熱中症で高い傾向を示した。死後の尿中での NT-proBNP と HFABP 測定の死後診断への有用性が示唆された。

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

2. 陳旧度の極めて高い試料からの DNA 抽出法
 死後 75 年以上が経過している戦没者の歯牙、あ

るいは骨からの DNA 抽出法を検討した。陳旧度が極めて高く、保存環境の劣悪な試料から抽出される DNA は、低分子化と、Taq polymerase の阻害物質の汚染が問題となる。そこで、QIAamp DNA Stool Mini Kit (QIAGEN 社) を使用し、添付のマニュアルによるプロトコールの一部を改変し、InhibitEx Tablet を用いた Taq polymerase 阻害物質の除去と、それに引き続く QIAamp Spin Column での精製・抽出を試みた。その結果、STR 型判定への影響の少ない DNA の抽出が可能であった。

III. 法医中毒学

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

2. LC-MS/MS を用いた薬物スクリーニングのメソッドを構築している。最近承認され、広く使用されるようになった薬物や、摂取後、分解や代謝が速いものについては代謝物の分析も重要であることから、代謝物の追加を行っている。

3. アセタミプリド中毒死事例を経験し、アセタミプリドおよびその代謝物である IM-2-1 について、LC-MS/MS を用いて分析した。ネオニコチノイド系殺虫剤であるアセタミプリドは、欧米では安全性が問題視されているが、日本では未だに使用されており、アセタミプリドによる急性中毒の事例は多数報告されているが、死亡例の報告は少ない。剖検試料からアセタミプリドおよび代謝物 IM-2-1 が検出され、アセタミプリドによる中毒死と判断した。アセタミプリド濃度に比較し、代謝物 IM-2-1 濃度は低いことから、摂取から死亡までの時間は短かったと推測された。

4. 選択的セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬 (SNRI) Venlafaxine による中毒死例を経験した。Venlafaxine による急性中毒の事例は海外では報告されているものの、本邦での死亡例の報告は見当たらない。Venlafaxine およびその代謝物である O-Desmethylvenlafaxine について、LC-MS/MS を用いて定量分析を行った結果、致死濃度の Venlafaxine が血液から検出された。他に死因と

なるような所見が観察されなかったことから、本事例の死因は Venlafaxine による中毒と判断された。

IV. 放射性炭素分析

1. 生年推定法の確立

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

「点検・評価・改善」

1. 教育について

社会医学 I の講義、実習、演習の他、臨床基礎医学(「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」と研究室配属で学生を受け入れた。

2. 研究について

従来の研究を継続するとともに、新たなテーマにも着手し、少しずつ成果が現れてきている。

3. 実務について

第三病院法医解剖室で行われる法医解剖件数は年間 900 件前後となっている。2015 年度より警視庁日野警察署管内、2018 年度より多摩中央署管内、2020 年度より町田署管内の死体検案業務も開始した。また、2019 年度より解剖室に CT が導入され、死後画像診断に役立てられている。その他、厚生労働省の戦没者遺骨返還事業や、警察庁の法医専門研究科研修(検視官育成のためのプログラム)、東京都および医師会主催の多摩地域の検案業務サポート事業への協力なども行い、社会貢献の一助を担っている。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Takasu S, Matsumoto S, Kanto Y, Shimmura S, Iwadate K, Iwadate K. Postmortem pericardial fluid sLOX-1 levels and LOX-1 immunostaining in forensic specimens: Relation to cause of death. *Forensic Sci Int* 2023; 347: 111686.
- 2) Hisamura W, Takasu S, Iwadate K. Usefulness of Heart-type fatty acid-binding protein measurement in postmortem urine specimens. *Am J Forensic Med Pathol* 2024; 45(1): 26-32.

III. 症例報告

- 1) Takasu S, Ariizumi M, Matsumoto S, Kanto Y,

Iwadate K. COVID-19 and aortic dissection. *Romanian Journal of Legal Medicine* 2023; 31(2): 102-5.

- 2) 坂本圭菜, 前橋恭子, 杉本紗里, 岩橋公晴. 向精神薬などの処方薬および市販薬乱用による急性薬物中毒死の 1 例. *中毒研究* 2023; 36(4): 381-4.

V. 研究費

- 1) 高須翔志郎. 腎臓組織に対する NT-proBNP 免疫染色の法医診断への有用性の検討. 日本法医学病理学会若手研究助成 2023 (The JSFP Rising Stars Grant). 2023 年度.
- 2) 高須翔志郎. 可溶性レクチン様酸化 LDL 受容体-1 を指標とした虚血性心疾患の死後診断の試み. 科学研究費助成事業・若手研究. 2020~2023 年度.
- 3) 杉本紗里. 剖検検体における腫瘍マーカー測定による新しい悪性新生物診断法の確立. 科学研究費助成事業・若手研究. 2022~2024 年度.
- 4) 杉本紗里. 剖検例における新しい熱中症診断法の確立. 東京慈恵会医科大学研究活動復帰支援研究費. 2023 年.

VIII. その他

- 1) 杉本紗里, 坂本圭菜, 西 健喜, 菅藤裕子, 中川裕士, 高須翔志郎, 岩橋公晴. (ポスター) 下腸間膜動脈に局限した解離により結腸壊死が生じた 1 例. 第 107 次日本法医学学術全国集会. 小田原, 6 月.
- 2) 高須翔志郎, 杉本紗里, 菅藤裕子, 新村涼香, 岩橋響子, 岩橋公晴. (口頭) 死後尿中の NT-proBNP と HFABP 濃度の比較. 第 107 次日本法医学学術全国集会. 小田原, 6 月.
- 3) 高須翔志郎, 杉本紗里, 岩橋公晴. (口頭) 糖尿病性ケトアシドーシスと低体温症により著明な上部消化管粘膜所見を呈した 1 剖検例. 第 6 回日本法医学病理学会学術全国集会. 久留米, 9 月. [法医学病理 2023; 29(2): 49-50]
- 4) 杉本紗里, 高須翔志郎, 菅藤裕子, 岩橋公晴. (ポスター) 乳癌に対するドセタキセル投与後に好中球減少性腸炎の発症が疑われた 1 剖検例. 第 92 回日本法医学学会学術関東地方集会. 川崎, 10 月.
- 5) 坂本圭菜, 高須翔志郎, 前橋恭子, 岩橋公晴. (口頭) グストプロロー吸引後に窒息死した 1 例. 第 37 回日本中毒学会東日本地方会. つくば, 2 月.
- 6) 佐藤悠太, 入井俊昭, 岩橋公晴. STR 分析のための必要尿量の検討. (ポスター) 第 92 回日本法医学学会学術関東地方集会. 川崎, 10 月.
- 7) 前橋恭子, 岩橋桜子, 坂本圭菜, 岩橋公晴. (ポスター) ネオニコチノイド系農薬アセタミプリド中毒の 1 例. 第 107 次日本法医学学会学術全国集会. 小田原, 6 月. [第 107 次日本法医学学会学術全国集会講演要旨集 2023:

93]

- 8) 前橋恭子, 坂本圭菜, 岩楯公晴. (ポスター) SNRI 抗うつ薬 Venlafaxine 中毒死の一部検例. 日本法中毒学会 第42年会. 東京. 6月. [日本法中毒学会 第42年会 2023: 77]
- 9) 前橋恭子. (特別講演) ダイエットサプリメント中の覚醒剤類似物質について. 第11回法医中毒研究会勉強会. 小田原. 6月.
- 10) 前橋恭子. (教育講演) アムロジピン処方歴のある法医剖検例における血液中アムロジピン濃度. 第13回法医中毒研究会セミナー. 大阪. 3月.

臨床講座

内科学講座

消化器・肝臓内科

講座担当教授	猿田 雅之	消化管病学(消化管)
教授	穂苅 厚史	消化器病学(肝臓・胆・膵)
准教授	小池 和彦	消化器病学(肝臓・胆・膵)
准教授	有廣 誠二 <small>(東急病院に出向中)</small>	消化管病学(消化管)
准教授	内山 幹	消化管病学(消化管)
准教授	木下 晃吉	消化器病学(肝臓・胆・膵)
准教授	鳥巢 勇一	消化器病学(肝臓・胆・膵)
准教授	及川 恒一	消化器病学(肝臓・胆・膵)
講師	山崎 琢士	消化管病学(消化管)
講師	光永 真人	消化管病学(消化管)
講師	佐伯 千里	消化器病学(肝臓・胆・膵)
講師	中野 真範	消化器病学(肝臓・胆・膵)
講師	櫻井 俊之	消化管病学(消化管)

教育・研究概要

I. 消化管領域に関する研究（消化管班）

1. 寛解期潰瘍性大腸炎（UC）の内視鏡的寛解判定における尿中プロスタグランジン E 主要代謝産物（PGE-MUM）の有用性の検討
PGE-MUM の有用性と、便中カルプロテクチン、免疫学的便潜血などの既存バイオマーカーに対する非劣性を示した。本成果を基に、2024 年 1 月に UC 活動性評価目的のバイオマーカーとして保険収載された。
2. クロウン病（CD）における尿中 PGE-MUM の有用性の検討
3. 炎症性腸疾患（IBD）における尿中 PGE-MUM と他バイオマーカーの比較検討
4. CD におけるカプセル内視鏡検査（CE）の有用性・安全性に関する多施設共同前向き研究（SPREAD-J 研究）
CD における CE の有用性や安全性について、当

科が事務局となり全国多施設共同前向き登録研究を実施し、CE の有用性と安全性が示され論文化した。

5. ヒト小腸における尿酸分泌と尿酸トランスポーター遺伝子との関連性の検討

36 例の検討で、ヒト小腸からの尿酸分泌を初めて証明し、尿酸トランスポーター ABCG2 遺伝子の変異により分泌量が変化することも明らかにした。

6. 光免疫療法による病態制御法の開発

当科の光永らが開発した光免疫療法は、世界に先駆け本邦で 2020 年に保険適応となり、頭頸部がん患者を対象とした治療が行われている。本治療を消化管悪性腫瘍や難治性良性疾患へ応用するための基礎研究を行っている。

7. 腸管上皮を標的とした新規炎症性腸疾患治療の開発

ヒト腸内細菌代謝産物の中から腸管上皮バリア機能を強化し得る化合物としてアミノ安息香酸を見いだし、IBD モデルマウスで腸炎減弱効果を証明した。現在腸管上皮細胞間透過性のメカニズムを検証している。

8. UC の病態における microRNA-155 (miR-155) の役割解明

UC 大腸粘膜において miR-155 を高発現する T 細胞集団を明らかにし、その欠損はマウス実験腸炎において腸炎減弱に寄与することを示した。

9. 自己組織化ペプチドハイドロゲル PuraStat を用いた粘膜治療促進治療の試み

10. および Nudix-Type Motif 15 (NUDT15) の遺伝的多型がアザチオプリン製剤の体内動態に及ぼす影響に関する研究—中間代謝産物チオイノシンヌクレオチドの測定—

11. 自己免疫性胃炎（A 型胃炎）の早期診断の検討

12. 好酸球性消化管疾患の病態の検討

13. 最適な酸分泌抑制治療の検討

14. 炎症性腸疾患における腸内細菌叢のメタゲノム解析およびメタボローム解析と喫煙、食餌による変化

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

16. 臨床的寛解期の潰瘍性大腸炎患者に対する栄養指導による便中カルプロテクチン値の低下と寛解維持の検討

17. 腸内細菌叢による炎症性腸疾患治療の効果予測
18. マルチマトリクス型および pH 依存型メサラジン製剤の尿中代謝産物濃度測定をもちいた服薬アドヒアランス指標の確立ならびに便中排泄リスク因子の検討
19. 消化器腫瘍における腸内細菌の影響
20. IBD に関する多施設共同研究

「潰瘍性大腸炎の診断における特異的バイオマーカー抗インテグリン $\alpha\beta 6$ 抗体の有用性に関する多機関共同研究 (UCV6-Dx study)」、 「潰瘍性大腸炎患者におけるヤヌスキナーゼ阻害薬に関する多機関共同後方視的観察研究」が進行し、「日本人炎症性腸疾患患者における COVID-19 ワクチン接種に対する免疫応答と安全性の検討によるワクチン接種の適正化：多施設共同前向き研究 (J-COMBAT)」は論文化した。

21. 厚生労働省科学研究費 難治性疾患政策研究事業 難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班のレジストリ研究

「高齢者炎症性腸疾患患者レジストリ構築【RAD-DAR-J [81]】」、 「IBD 患者における妊娠・出生児のレジストリ構築【RADDAR-J [81]】」、 「ベーチェット病の病態解明および治療法の開発を目的とした全国レジストリ (RADDAR-J)」が進行している。

II. 肝臓領域に関する研究（肝臓班）

1. 肝癌幹細胞を標的とした治療開発（生化学教室と共同研究）

ヒト肝癌組織でリン酸化酵素 DYRK2 発現が顕著に低下し、低発現例は予後不良で、マウス肝癌モデルの *dyrk2* 遺伝子導入は肝癌発症、進展抑制効果があることを示した。

2. 肝癌における早期診断バイオマーカーの開発（生化学教室、基盤研究施設と共同研究）

血清 PKC delta は肝癌患者で有意に高く、超早期診断能に関して AFP や PIVKA-II より優れていることを示した。今後、多施設共同研究の実施を計画している。

3. 慢性肝疾患におけるサルコペニアとオステオサルコペニアに関連する臨床的特徴についての検討
4. 進行肝細胞癌患者に対する薬物療法に関する観察研究
5. 肝硬変患者に対するリファキシミン投与に関する観察研究

6. 肝疾患に関する多施設共同研究

「C 型肝炎ウイルス排除症例に対するウイルス排除の認識に対する調査」、 「C 型非代償性肝硬変に対する Sofosbuvir/Velpatasvir 併用療法の有効性と安全性に関する検討」、 「B 型肝炎ウイルス陽性者の長期予後解析」、 「慢性肝疾患における Vitamin D の濃度とサルコペニアの関連」、 「肝性脳症患者におけるリファキシミンの安全性に関する検討」、 「利尿剤抵抗性の腹水患者における集学的治療の現状に関する検討」、 「水利尿薬反応例におけるループ利尿薬の肝・腎機能に与える影響に関する検討」、 「2 型糖尿病合併非アルコール性脂肪性肝疾患における各種血糖降下薬の有効性と安全性の検討」、 「疾患レジストリを利用した原発性硬化性胆管炎の病態・自然経過・予後因子の解明」が進行中である。

III. 胆道・膵臓領域に関する研究

1. 単純 CT における限局性膵萎縮所見の分類と経時的変化に注目した膵癌発症に関する後方視的検討
2. 膵腫瘍性病変への超音波内視鏡下穿刺吸引法 (EUS-FNA) における残余検体に対する液状化細胞診 (LBC) の意義
3. 進行膵臓癌に対する WT1 樹状細胞ワクチンと標準化学療法の併用

現在、第 I 相臨床試験臨床試験を実施し、安全に進行している。

4. びまん性肝疾患に対する EUS 下肝生検の有用性の検討
5. 自己免疫性膵炎と糖尿病の関連についての後方視的検討
6. 高齢自己免疫性膵炎患者の治療意義についての検討

IV. 化学療法領域に関する研究

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

「Neo RAS 野生型切除不能進行・再発大腸癌に対するパニツムマブ、イリノテカン併用療法の安全性と有効性を評価する第 II 相臨床試験」、 「未治療切除不能進行・再発胃癌に対するマイクロサテライト不

安定性を評価する観察研究」, 「がん化学療法後に増悪した根治切除不能な進行・再発食道扁平上皮癌に対する Nivolumab 療法におけるバイオマーカー探索を含む前向き観察研究」, 「WJOG13320GPS 未治療切除不能進行・再発胃癌に対するマイクロサテライト不安定性を評価する観察研究」, 「高齢者臨床病期 IB-III 食道癌に対する Paclitaxel と放射線同時併用療法 (PTX-RT) の第 I/II 相試験」, 「Hybrid 試験の予後追跡調査および大腸がんに対する抗 EGFR 抗体薬の効果予測バイオマーカーの探索を行う観察研究」が進行中である。

「点検・評価・改善」

1. 臨床・研究

質の高い臨床を支えるためには、研究の活性化は欠かせないもので、2023 年度は、英文原著論文計 18 編、英文総説 3 編、和文総説 2 編、英文症例報告 2 編、和文症例報告 2 編、著書・著書分担執筆 6 編、学会発表は国際学会 10 件、国内学会 30 件、各学会の地方会 15 件と、昨年と同様に高水準で維持し、さらに臨床研究の成果を健全に学会発表ならびに論文文化できている。

2016 年に当科は、それまでのいわゆるナンバリング研究室から、領域別の研究室へと大きく組織改編を行い、「消化管班」、「肝臓班」、「胆膵班」、「腫瘍班」を新規に設立し、消化器領域全ての疾患に対する診療および研究が可能な体制へ移行した。各班の主要研究課題は以下の通りである。「消化管班」は、UC や CD に代表される IBD の病態解明と有用なバイオマーカーおよび治療法の確立を目指しているが、長年取り組んできた尿中 PGE-MUM は、UC の疾患活動性評価に有用であることが示され、当科の研究成果を基に評価が行われ、2024 年 1 月に保険掲載された。また、病態解明にむけ大腸陰窩の培養細胞やヒト腸内細菌代謝産物を用いた腸管粘膜の防御機構や破綻機構についての基礎研究も継続して行っている。「がんに対する光免疫療法」の研究も、消化管腫瘍の臨床応用に向けて継続して取り組んでいる。「肝臓班」は、新規肝臓癌の腫瘍マーカーとなりうる PKC delta の検討を継続し、臨床応用に向けた最終段階の検討に入っている。また、慢性肝障害患者に併発するサルコペニア/フレイルの検討も並行して行っている。「胆膵班」は、最も予後不良な疾患の一つである膵癌の早期診断に向けた専門性の高い診断力と治療技術の確立、発生機序解明の研究を行っており、WT1 ペプチドを用いた樹状細胞ワクチンは新規治療としての確立を目指し標準化学

療法と併用した第 I 相臨床試験臨床試験へと発展している。「腫瘍班」は、近年の分子標的薬の登場により、既存の殺細胞性抗がん剤と比べ劇的に治療成績が向上したが、免疫機序を介した予期せぬ副作用も認めるため、安全に実施するための工夫や副作用の発生機序の解明を行っている。これらの臨床的な課題は、臨床講座の医師のみの研究で達成することは困難であるため、学内外の基礎医学講座や研究施設との橋渡し研究 (translational research) を積極的に取り入れている。

2. 教育

消化器・肝臓内科の外来・病棟における診療実績数は病院内で常に上位であり、日常診療が極めて多忙であるが、大学病院に勤務する医師にとって、診療、教育、研究をバランスよく行うことは個々のモチベーションの向上にも直結するため、スタッフによる教育・指導にも力を入れている。具体的には、診療部長の総回診、毎週医局会で開催される症例検討会だけでなく、外科医、内視鏡科医、放射線科医、看護師、栄養士、薬剤師などを招いた専門性の高い診療班別の多職種カンファレンスの「IBD カンファレンス」、「肝臓カンファレンス」、「胆膵カンファレンス」、「腫瘍カンファレンス」も毎週開催している。さらに、診療科が開催する研究会では国内著名研究者を招聘し、研究班別にも研究発表会や抄読会を実施し、学ぶ機会を大切にしている。国内・国際学会への出席・発表にも注力し、若手医師に積極的に発表の機会や論文執筆する機会を提供し、確実に実績を残している。また、内視鏡医学講座との人事の相互交流は定着し、若手医師が幅広く知識と技術の修得する機会となっている。当科は、常に卒前・卒後教育を重視していることから、学生や研修医からの評価も非常に高く、この 5 年間は 2019 年 11 名、2020 年 9 名、2021 年 3 名、2022 年 9 名、2023 年 7 名と、毎年多くの新入医局員をむかえ、医局全体も活性化している。今後は、臨床と研究をバランスよく出来る人員の育成をさらに強化し、大学院への進学率の向上、国内外への研究留学を積極的に推進する予定である。

研究業績

I. 原著論文

- 1) [Sakurai T](#), [Omori T](#), [Tanaka H](#), [Ito T](#), [Ando K](#), [Yamamura T](#), [Nanijo S](#), [Osawa S](#), [Takeda T](#), [Watanabe K](#), [Hiraga H](#), [Yamamoto S](#), [Ozeki K](#), [Tanaka S](#), [Tajiri H](#), [Saruta M](#); SPREAD-J group. Multicenter prospective registration study of efficacy and safety of

- capsule endoscopy in Crohn's disease in Japan (SPREAD-J study). *J Gastroenterol* 2023; 58(10): 1003-14.
- 2) Komatsu A, Toyonaga T, Sumiyoshi N, Tanaka M, Shibuya N, Saruta M. Endoscopic healing is associated with a reduced risk of biologic treatment failure in patients with ulcerative colitis. *Sci Rep* 2024; 14(1): 303.
 - 3) Kamioka H, Yogosawa S, Oikawa T, Aizawa D, Ueda K, Saeki C, Haruki K, Shimoda M, Ikegami T, Nishikawa Y, Saruta M, Yoshida K. *Dyrk2* gene transfer suppresses hepatocarcinogenesis by promoting the degradation of Myc and Hras. *JHEP Rep* 2023; 5(7): 100759.
 - 4) Kamioka H, Saeki C, Kinoshita A, Nakagawa C, Kanai T, Ueda K, Nakano M, Oikawa T, Torisu Y, Saruta M, Tsubota A. Low geriatric nutritional risk index predicts poor prognosis in patients with cirrhosis: a retrospective study. *Front Nutr* 2023; 10: 1269399.
 - 5) Saruta M, Kawaguchi I, Ogawa Y, Sanchez Gonzalez Y, Numajiri N, Tang X, Miller R. Assessing the economics of biologic and small molecule therapies for the treatment of moderate to severe ulcerative colitis in Japan: a cost per responder analysis of upadacitinib. *J Med Econ* 2024; 27(1): 566-74.
 - 6) Suzuki S, Uchiyama K, Motoi Y, Yoshii Y, Inoue Y, Kubota T, Odahara S, Ohtaki Y, Takami S, Ito Z, Sato N, Ohkusa T, Koido S, Saruta M. Analysis of the NUDT15 gene and metabolites of azathioprine in Japanese patients with inflammatory bowel disease. *BMC Gastroenterol* 2023; 23(1): 239.
 - 7) Saeki C, Kanai T, Ueda K, Nakano M, Oikawa T, Torisu Y, Saruta M, Tsubota A. Insulin-like growth factor 1 predicts decompensation and long-term prognosis in patients with compensated cirrhosis. *Front Med (Lausanne)* 2023; 10: 1233928.
 - 8) Nakagawa C, Oikawa T, Yamada K, Tsubota A, Saeki C, Katagiri K, Tago N, Kamioka H, Ueda K, Haruki K, Furukawa K, Nakano M, Torisu Y, Ikegami T, Yoshida K, Saruta M. Protein kinase C delta enhances the diagnostic performance of hepatocellular carcinoma. *Biomarkers* 2024; 29(2): 55-67.
 - 9) Saeki C, Saito M, Tsubota A. Plasma pentosidine as a useful biomarker of sarcopenia, low gait speed, and mortality in patients with cirrhosis. *Front Med (Lausanne)* 2023; 10: 1212899.
 - 10) Saeki C, Kanai T, Ueda K, Nakano M, Oikawa T, Torisu Y, Saruta M, Tsubota A. Osteosarcopenia predicts poor survival in patients with cirrhosis: a retrospective study. *BMC Gastroenterol* 2023; 23(1): 196.
 - 11) Saeki C, Kanai T, Ueda K, Nakano M, Oikawa T, Torisu Y, Saruta M, Tsubota A. Prognostic significance of sarcopenia and severe vitamin D deficiency in patients with cirrhosis. *JGH Open* 2023; 7(5): 351-7.
 - 12) Hagiwara S, Abe N, Hosoi K, Hara T, Ishige T, Shimizu H, Mizuochi T, Kakiuchi T, Kunisaki R, Matsuoka R, Kondou H, Kakuta F, Nakayama Y, Kimura T, Maeyama T, Honma H, Hirano D, Saruta M, Yoshida T, Okayasu I, Etani Y. Utility of a rapid assay for prostaglandin E-major urinary metabolite as a biomarker in pediatric ulcerative colitis. *Sci Rep* 2023; 13(1): 9898.
 - 13) Naganuma M, Kobayashi T, Kunisaki R, Matsuoka K, Yamamoto S, Kawamoto A, Saito D, Nanki K, Narimatsu K, Shiga H, Esaki M, Yoshioka S, Kato S, Saruta M, Tanaka S, Yasutomi E, Yokoyama K, Moriya K, Tsuzuki Y, Ooi M, Fujiya M, Nakazawa A, Abe T, Hisamatsu T; Japanese UC Study Group. Real-world efficacy and safety of advanced therapies in hospitalized patients with ulcerative colitis. *J Gastroenterol* 2023; 58(12): 1198-210.
 - 14) Matsuoka K, Yamazaki H, Nagahori M, Kobayashi T, Omori T, Mikami Y, Fujii T, Shinzaki S, Saruta M, Matsuura M, Yamamoto T, Motoya S, Hibi T, Watanabe M, Fernandez J, Fukuhara S, Hisamatsu T. Association of ulcerative colitis symptom severity and proctocolectomy with multidimensional patient-reported outcomes: a cross-sectional study. *J Gastroenterol* 2023; 58(8): 751-65.
 - 15) Watanabe K, Nojima M, Nakase H, Sato T, Matsuura M, Aoyama N, Kobayashi T, Sakuraba H, Nishishita M, Yokoyama K, Esaki M, Hirai F, Nagahori M, Nanjo S, Omori T, Tanida S, Yokoyama Y, Moriya K, Maemoto A, Handa O, Ohmiya N, Tsuchiya K, Shinzaki S, Kato S, Uraoka T, Tanaka H, Takatsu N, Nishida A, Umeno J, Nakamura M, Mishima Y, Fujiya M, Tsuchida K, Hiraoka S, Okabe M, Toyonaga T, Matsuoka K, Andoh A, Hirota Y, Hisamatsu T; J-COMBAT study group. Trajectory analyses to identify persistently low responders to COVID-19 vaccination in patients with inflammatory bowel disease: a prospective multicentre controlled study, J-COMBAT. *J Gastroenterol* 2023; 58(10): 1015-29.
 - 16) Yamada S, Honzawa Y, Yamamoto S, Matsuura M, Kitamoto H, Okabe M, Kakiuchi N, Toyonaga T, Kobayashi T, Hibi T, Seno H, Nakase H. Single nucleotide polymorphisms of the mefv gene e148q are high-

ly associated with disease phenotype in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2024; 30(6): 970-80. Epub 2023 Nov 10.

- 17) Zhang W, Xu Y, Wang X, Oikawa T, Su G, Wauthier E, Wu G, Sethupathy P, He Z, Liu J, Reid LM. Fibrolamellar carcinomas-growth arrested by paracrine signals complexed with synthesized 3-O sulfated heparan sulfate oligosaccharides. *Matrix Biol* 2023; 121: 194-216.
- 18) Yamada K, Hannya Y, Oikawa T, Yoshida A, Katagiri K, Yoshida S, Koizumi R, Tago N, Shimoyama Y, Kawamura A, Mochimaru Y, Eto K, Yoshida K. Extended-synaptotagmin 1 enhances liver cancer progression mediated by the unconventional secretion of cytosolic proteins. *Molecules* 2023; 28(10): 4033.

II. 総説

- 1) Iwase T, Ito K, Nishimura T, Miyakawa K, Ryo A, Kobayashi H, Mitsunaga M. Photoimmunotechnology as a powerful biological tool for molecular-based elimination of target cells and microbes, including bacteria, fungi and viruses. *Nat Protoc* 2023; 18(11): 3390-412.
- 2) Sakurai T, Saruta M. Positioning and usefulness of biomarkers in inflammatory bowel disease. *Digestion* 2023; 104(1): 30-41.
- 3) Saeki C, Saito M, Tsubota A. Association of chronic liver disease with bone diseases and muscle weakness. *J Bone Miner Metab*. 2024 Feb 1.
- 4) 櫻井俊之, 猿田雅之. 【潰瘍性大腸炎について基本から最新まで改めて学んでみよう】UCの疾患活動性を理解する上で、バイオマーカーにはどのようなものがあり、どう役立つのか？ 消クリニカルアップデート. 2023; 5(2): 160-4.
- 5) 澁谷尚希, 猿田雅之. 連載企画 今日のカンファレンス 家族性地中熱海 (MEFV 遺伝子関連腸炎). 消クリニカルアップデート. 2023; 5(1): 75-82.
- 6) 猿田雅之. 治療法の再整理とアップデートのために 専門家による私の治療 急性出血性直腸潰瘍. *医事新報* 2023; 5163: 43-4.
- 7) 宮崎亮佑, 猿田雅之. カロテグラストメチル. *日病薬師会誌* 2023; 59(5): 525-9.
- 8) 穂苅厚史. 【血液症候群（第3版）-その他の血液疾患を含めて-】赤血球の異常 貧血 その他の貧血 肝疾患に伴う貧血. *日臨 別冊血液症候群 I* 2023; 402-5.

III. 症例報告

- 1) Nakada T, Arihiro S, Gunji T, Ogasawara Y, Kato

M, Kato T, Ikegami M, Yano S, Hokari A, Saruta M. A rare case of Epstein-Barr virus-positive diffuse large B-cell lymphoma, not otherwise specified, in a patient with ulcerative colitis. *Clin J Gastroenterol* 2023; 16(4): 543-9.

- 2) Kosumi T, Kobayashi M, Shimodaira S, Sugiyama H, Koido S. Dendritic cell vaccination in combination with erlotinib in a patient with inoperable lung adenocarcinoma: a case report. *J Med Case Rep* 2024; 18(1): 88.
- 3) 山崎吉人, 野口正朗, 宮下春菜, 秋田義博, 中野真範, 猿田雅之. 胆道シンチグラフィで胆嚢運動機能異常症と原発性胆汁性胆管炎 (primary biliary cholangitis: PBC) の進行を診断した1例. *胆道* 2023; 37(4): 803-10.
- 4) 藤井理美, 百瀬まみ, 太田真由美, 梅澤慶紀, 朝比奈昭彦, 木下勇次, 猿田雅之. イキセキスマブ投与中にヒト腸管スピロヘータ症を生じた乾癆性関節炎の1例. *皮膚臨床* 2023; 65(11): 1685-8.

IV. 著書

- 1) 猿田雅之. 過敏性腸症候群. 福井次矢, 高木 誠, 小室一成編集. 今日の治療指針. 2024年版. 東京: 医学書院, 2024. p.496-8.
- 2) Uchiyama K. Case13, Case 49, Case 53, Case 65. In: Hokari R, Hisamatsu T, eds. Atlas of Cronkhite-Canada Syndrome. Singapore: Springer, 2022. p.54-5, 104-5, 110-1,120.

V. 研究費

- 1) 豊永貴彦. 国立研究開発法人AMED・医療分野国際科学技術共同研究開発推進事業. シーズ開発・研究基盤プロジェクト (Interstellar Initiative) 2023年度.
- 2) 澁谷尚希. Farnesoid X receptor (FXR) アゴニストが炎症性腸疾患の大腸上皮に与える影響の解明. 日本応用酵素協会・Innovative Research Group of Gastroenterologyに関する研究助成 (IRGG). 2023年度.
- 3) 田中美帆. 原発性硬化性胆管炎の病態における腸内細菌代謝産物の役割解明. 日本応用酵素協会・Innovative Research Group of Gastroenterologyに関する研究助成 (IRGG). 2023年度.
- 4) 及川恒一. 肝癌特異的な細胞外分泌蛋白を用いた新規早期診断法確立とその実用化に向けた検証研究. 科学研究費助成事業・基盤研究 (C). 2022~2024年度.
- 5) 小井戸薫雄. 進行膵癌における腫瘍免疫微小環境の再構築を目指した複合的免疫化学療法の開発. 科学研究費助成事業・基盤研究 (C). 2022年~2024年度.
- 6) カンシン. 膵臓がんにおける腫瘍抗原発現制御機序に関するPD-L1の関与. 科学研究費助成事業・若手

研究. 2020～2023 年度.

Ⅶ. 賞

- 1) 田中美帆. 若手奨励賞. 第 31 回 日本消化器関連学会週間 (JDDW2023). 炎症性腸疾患における予測メタゲノム解析を用いた新規治療薬の探索. 2023 年 11 月.
- 2) 澁谷尚希. 優秀演題, 若手奨励賞. 第 31 回 日本消化器関連学会週間 (JDDW2023). クロウン病における腸内細菌機能変化を介したケノデオキシコロール酸代謝異常の解明. 2023 年 11 月.
- 3) 住吉那月. The Best Presenter Award in International Session. 第 31 回 日本消化器関連学会週間 (JDDW2023). Clinical features of eosinophilic enterocolitis mimicking inflammatory bowel disease. 2023 年 11 月.

Ⅷ. その他

- 1) Sumiyoshi N, Toyonaga T, Shumway A, Nakagawa F, Tanaka M, Saeiki C, Furey T, Sheikh S, Sethupathy P, Saruta M. (Guided Poster Session) MicroRNA-155-5p contributes to the development of Ulcerative Colitis by regulating T lymphocyte proliferation and functions. ECCO2024 (19TH Congress of European Crohn's and Colitis Organisation). Stockholm, Feb.
- 2) Tanaka M, Toyonaga T, Nakagawa F, Sumiyoshi N, Shibuya N, Iwamoto T, Minemura A, Ariyoshi T, Matsumoto A, Oka K, Shimoda M, Saruta M. (Guided Poster Session) Accelerated degradation of gut barrier-protecting 3-aminobenzoic acid exacerbate colitis in inflammatory Bowel Disease. ECCO2024. Stockholm, Feb.
- 3) Saruta M, Danese S, Takatori Y, Kaise T, Rudolph C, Ferrante M, Hibi T. (Guided Poster Session) Baseline disease severity of patients with Ulcerative Colitis influences rapid symptom relief under filgotinib treatment: post hoc analysis of the phase 2b/3 SELECTION study. ECCO2024. Stockholm, Feb.
- 4) Mitsunaga M, Nishimura T, Saijo H, Saruta M. (poster) Near-infrared photoimmunotherapy for colitis-associated colorectal cancer in a mouse model. APDW (Asian Pacific Digestive Week). Bangkok, Dec. [J Gastroenterol Hepatol 2023; 38 (Suppl. 3): 332]
- 5) Tanaka M, Toyonaga T, Nakagawa F, Shibuya N, Saruta M. (ePoster) Accelerated degradation of fecal aminobenzoic acid disrupts intestinal epithelial barrier function in patients with inflammatory bowel disease. Digestive Disease Week (DDW) 2023. Chicago, May. [Gastroenterology 2023; 164 (6Suppl.): S917]

- 6) Sakurai T, Shibuya N, Miyazaki R, Sakayori C, Kikuchi I, Toyonaga T, Kato T, Saruta M. (Poster) Upadacitinib improves patient-reported outcomes quickly in patients with ulcerative colitis. Asian Organization for Crohn's & Colitis (AOCC) 2023. Busan, Apr.
- 7) 酒寄千晶, 櫻井俊之, 小松 暁, 菊池伊都香, 澁谷尚希, 宮崎亮佑, 豊永貴彦, 加藤智弘, 猿田雅之. (パネルディスカッション 3: リアルワールドデータからみる UC 新田分子標的治療・外科治療の位置づけ) 潰瘍性大腸炎患者に対する JAK 阻害剤 3 剤のリアル・ワールド・データと有効性. 第 14 回日本炎症性腸疾患学会学術集会 (JSIBD2023). 神戸, 12 月.
- 8) 宮崎亮佑, 櫻井俊之, 小松 暁, 酒寄千晶, 菊池伊都香, 澁谷尚希, 秋田義博, 中野春菜, 大橋勇紀, 加藤智弘, 岩本武夫, 市田公美, 猿田雅之. (シンポジウム 4: 小腸の生理・病態に迫る基礎研究の最前線) ヒト小腸における尿酸分泌の検討. 第 61 回日本小腸学会学術集会. 京都, 11 月.
- 9) 櫻井俊之, 猿田雅之. (International Session (Panel Discussion) 1) Prostaglandin E-major Urinary Metabolite (PGE-MUM): A novel biomarker for the diagnosis of endoscopic activity and mucosal healing in patients with ulcerative colitis. JDDW2023 (第 65 回日本消化器病学会大会). 神戸, 11 月.
- 10) 及川恒一, 猿田雅之, 坪田昭人. (ワークショップ 3: 肝疾患におけるバイオマーカー) 血清 PKC δ は既存マーカーを補完し, かつ早期発見に有用な肝細胞癌特異的バイオマーカーである. 第 59 回日本肝臓学会総会. 奈良, 6 月. [肝臓 2023; 64 (Suppl. 1): A140]

内科学講座

脳神経内科

講座担当教授：	井口 保之	脳血管障害
教 授：	鈴木 正彦	神経核医学
准 教 授：	谷口 洋	嚥下障害
准 教 授：	河野 優	変性疾患
	(富士市立中央病院に出向中)	
准 教 授：	三村 秀毅	神経超音波
准 教 授：	仙石 鎌平	神経病理
准 教 授：	大本 周作	変性疾患
講 師：	梅原 淳	変性疾患
講 師：	坂井健一郎	脳血管障害
講 師：	作田 健一	脳血管障害
講 師：	小松 鉄平	脳血管障害

教育・研究概要

当科の研究は、脳血管障害とパーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) を中心とする変性疾患の臨床研究・基礎研究に関して様々なテーマで行なっている点の特徴である。

I. 脳血管障害に関する臨床研究

1. 循環器病のデジタルヘルスの推進に関する研究

日本脳卒中学会、日本循環器学会等の基幹施設・教育施設を対象に、循環器病に対するデジタルヘルス（遠隔診療や施設間連携等）に関する質問票による横断調査を実施する。脳卒中診療における遠隔医療 (Telestroke) の診療指針を策定しその普及を図る。

2. 若年性脳梗塞における危険因子に対する治療介入と予後の検討

若年性脳梗塞における危険因子に対する治療介入と予後を明確にするため、多施設共同・症例登録研究で得られた情報を解析した。若年性脳梗塞症例では危険因子に対して治療介入がある例では予後が良い傾向が認められた。

3. 経皮的卵円孔開存閉鎖術後残存シャントの経時的变化

頸部貼付型超音波を用いて経皮的卵円孔開存閉鎖術後 24 時間以内、1 ヶ月後、3 ヶ月後、6 ヶ月後、12 ヶ月後に残存シャント量を測定した。13 症例の解析で残存シャントは 12 ヶ月後に 23% 認めた。

4. 院内発症脳卒中に対応する e ラーニングの影響調査

若年性脳梗塞の発症に関連する生活環境因子なら

びに危険因子を明確にするため、多施設共同で症例登録研究を行った。若年性脳梗塞症例では従来の動脈硬化関連因子だけではなく、生活環境因子が重要であることが明らかとなった。

5. 主幹動脈閉塞を伴う急性期脳梗塞患者における全身 CT の有用性

急性期脳梗塞が疑われる患者に初期対応のスクリーニング検査として実施している体幹部の造影 CT を用いて、臓器塞栓症の有無を検証した。脳主幹動脈の閉塞を有する患者の 13% で臓器塞栓症を認め、脾梗塞が最多であった。

6. 急性期脳梗塞に対する病巣側高頻度反復性経頭蓋磁気刺激の検証

発症 7 日以内に入院した急性期脳梗塞で、発症 7 日目に NIHSS スコア 1 点以上の麻痺が上下肢どちらかある症例を前向きに登録し病巣側高頻度反復性経頭蓋磁気刺激を施行した。ヒストリカルコントロール群との比較では、90 日後転帰を改善し、合併症はなかった。

7. 脳梗塞発症前の多剤併用が急性期脳梗塞の転帰不良因子となり得る

急性期脳梗塞で入院した患者の多剤併用を含む入院時臨床背景因子と重症度及び転帰を評価した。急性期脳梗塞発症前の多剤併用は重症度及び転帰に役立つ可能性がある。

8. マッチドコホートを用いたアテローム性脳梗塞と塞栓性脳梗塞に対する血栓回収療法の比較

アテローム性と塞栓性脳梗塞に対する血栓回収療法の転帰は同等とする報告が多いが、発症時の重症度でコホートを調整して、両者の転帰を比較した。アテローム血栓性脳梗塞の方が、再開通率が低く予後不良の頻度が有意に多かった。

II. 変性疾患に関する臨床研究

1. 喉頭内視鏡検査による ALS と MG の球症状の鑑別

喉頭内視鏡検査により ALS と MG の球症状を鑑別できるか後方視的に検討した。発声と嚥下における鼻咽腔閉鎖の解離は両疾患の鑑別に有用であった。

2. 新規パーキンソン病の自律神経症状の検討 ALS における喉頭ファイバーを用いた神経診察

第三病院で新規でパーキンソン病と診断された患者を対象に自律神経検査を網羅的に実施し、自律神経症状出現率等を検討した。

3. 労働者における心理、身体的要因による認知

機能低下の検知における認知機能チェックツールの有用性の検討

スマートフォンへの音声返答により認知機能低下の有無を検知するソフトウェア（ONSEI）を用いて労働者の心理、身体的要因による認知機能低下が検出可能か検討した。その結果、ONSEIの陽性反応は、当日の不安や気分の落ち込みと関連し、前日の睡眠不足や飲酒量とは関連はなかった。

4. レビー小体型認知症における末梢免疫と臨床徴候の関連性の検討

健常者とレビー小体型認知症の白血球分画の比較検討し、レビー小体型認知症の臨床徴候の関連性を検討した。レビー小体型認知症では健常者と比べリンパ球数と好塩基球の減少を認めた。好塩基球数は運動重症度と黒質線条体ドパミン濃度と関連していた。

5. 鼻咽腔閉鎖の発声と嚥下の解離は偽性球麻痺の特徴である

健常者と比較し、偽性球麻痺では発声と嚥下の際の鼻咽腔閉鎖に解離を認める事が多い。高解像度マノメトリーを用いて鼻咽腔閉鎖圧を評価することで、この解離を定量的に証明できた。発声と嚥下の明瞭な解離は、偽性球麻痺を示唆する所見である。

6. 認知機能障害の進行に伴う cingulate island sign の鑑別能の変化

アルツハイマー病とレビー小体型認知症に対する cingulate island sign の鑑別能の、MMSE に応じた変化を解析した。MMSE が 20 から 24 点の場合、19 点以下または 25 点以上の場合より、顕著に高い鑑別能が示された。

7. パーキンソン病患者に特異的な嗅素の同定

パーキンソン症候群は疾患が進行して初めて確定診断がつくことが少なくない。パーキンソン症候群の中でも内服効果が得られやすいパーキンソン病を早期に抽出し加療を行うことが出来るように、パーキンソン病患者の嗅覚障害の特徴を OSIT-J を用いて検討した。

Ⅲ. 基礎研究

1. X 線視認性血栓とカテーテルを用いた新規

ラット脳梗塞モデルの開発胎含有ファイバーを用いた新規ラット脳梗塞モデル開発

二酸化ジルコニウムを含んだ血栓を作製し、血管撮影装置で目視の上、経カテーテル的に中大脳動脈に血栓を塞栓し、24時間後に組織学的評価を行った。脳梗塞の大きさ・領域の再現性が高く、かつ短時間に作成可能な血栓塞栓性モデルであった。

2. TDP-43 変異導入 iPS 細胞由来ニューロンを

用いた筋萎縮性側索硬化症の病態解明

健常人由来ヒト iPS 細胞に TDP-43 変異を導入し、運動・感覚ニューロンを分化誘導させ、ニューロンの形態や機能などを解析した。過酸化水素による酸化ストレス負荷を行うと、TDP-43 変異導入運動ニューロンでストレス顆粒形成やアポトーシスが誘導される傾向にあった。

3. VPS35 遺伝子 D620N 変異家族性パーキンソン病モデルニューロンの病態解析

VPS35 遺伝子 D620N 変異家族性パーキンソン病患者由来 iPS 細胞をドパミンニューロンに分化誘導し、オートファジーに関する病態解析を行った。

「点検・評価・改善」

1. 脳血管障害に関する臨床研究

1) 循環器病のデジタルヘルスの推進に関する研究

都市部および医療過疎地（僻地・島嶼等）におけるデジタルヘルス運用の課題抽出が急務である。

2) 若年性脳梗塞における危険因子に対する治療介入と予後の検討

治療介入の程度に関して多変量解析を行うことが今後の課題である。

3) 経皮的卵円孔開存閉鎖術後残存シャントの経時的変化

閉鎖術施行症例が少数であり、患者登録を他施設含めて促進していく。

4) 院内発症脳卒中に対応する e-ラーニングの影響調査

e-ラーニングの受講により脳卒中を疑う症例が脳卒中専門医へ連絡するまでの時間は短縮したが、正診率は上昇しなかった。今後は症例を蓄積し院内発症脳卒中の転帰改善に寄与するかを検討していく。

5) 主幹動脈閉塞を伴う急性期脳梗塞患者における全身 CT の有用性

対象患者を拡大し、主幹動脈閉塞以外の脳卒中患者においてもその頻度を確認していく。

6) 急性期脳梗塞に対する病巣側高頻度反復性経頭蓋磁気刺激の検証

交絡因子が多数あるため、経頭蓋磁気刺激の効果を検証するためには、二重盲検無作為化比較試験が必要である。

7) 脳梗塞発症前の多剤併用が急性期脳梗塞の転帰不良因子となり得る

脳梗塞発症前の多剤併用や発症前の内服薬が脳梗塞発症後の病型に関連するか症例を増やし更なる研究を続けていく。

8) マッチドコホートを用いたアテローム性脳梗塞と塞栓性脳梗塞に対する血栓回収療法の比較

アテローム血栓性脳梗塞の定義が再閉塞例を含めており、動脈解離や塞栓性が含まれている可能性がある。症例数が少ない。さらに症例を蓄積する必要がある。

2. 変性疾患に関する臨床研究

1) 喉頭内視鏡検査による ALS と MG の球症状の鑑別

発声と嚥下における鼻咽腔閉鎖の解離が ALS の診断精度を高められるか検討していく。

2) rTMS による進行期パーキンソン病の運動症状改善効果の検証

パーキンソン病の症例数が少なく、またパーキンソン病の病型によって刺激効果が異なる可能性や服薬内容の影響等の課題が指摘された。今後更なる症例を追加して検証する必要がある。

3) 労働者における心理、身体的要因による認知機能低下の検知における認知機能チェックツールの有用性の検討

ONSEI は器質性認知症の検知に用いられるツールであり、今回の用途に適したプログラムへの修正を行い再度検討することが望ましい。

4) レビー小体型認知症における末梢免疫と臨床徴候の関連性の検討

レビー小体型認知症の症例数が少ないため今後更に増やしていく必要がある。

5) 鼻咽腔閉鎖の発声と嚥下の解離は偽性球麻痺の特徴である

評価した症例数が少ないため今後更に増やしていく必要がある。また発声・嚥下の解離と、身体所見（上位運動ニューロン徴候）との比較も検討していきたい。

6) 認知機能障害の進行に伴う cingulate island sign の鑑別能の変化

症例数が少なく、結果の頑健性を得るためには対象例を増やして更なる解析を行うことが望ましい。

7) パーキンソン病患者に特異的な嗅素の同定

パーキンソン病患者で特に正答率が低い嗅素が判明した。パーキンソン病以外のパーキンソン症候群患者の症例数が少ないため今後更に症例を蓄積する必要がある。

得られた結果から今後の症状出現が予測される可能性が示された。

3. 基礎研究

1) X 線視認性血栓とカテーテルを用いた新規

ラット脳梗塞モデルの開発
含有ファイバーを用いた新規ラット脳梗塞モデル開発
開発した脳梗塞モデルを血栓溶解薬の開発研究に応用する。

2) TDP-43 変異導入 iPS 細胞由来ニューロンを用いた筋萎縮性側索硬化症の病態解明
過酸化水素以外の他の酸化ストレス負荷条件や長期培養可能なオルガノイドでの検証も必要と考えられる。

3) VPS35 遺伝子 D620N 変異家族性パーキンソン病モデルニューロンの病態解析
新規オートファジーについて、神経細胞死や α シヌクレイン蓄積との関連の解析を行うことができた。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Sato T, Okumura M (common first author), Takahashi J, Kokubu T, Tanabe M, Onda A, Komatsu T, Sakuta K, Sakai K, Umehara T, Mitsumura H, Matsushima M, Iguchi Y. Arachidonic acid level is related to early motor recovery following intracerebral hemorrhage with severe motor paralysis. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids 2024; 200: 102603.
- 2) Okumura M, Sato T, Ishikawa T, Kokubu T, Takahashi J, Kitagawa T, Nakada R, Takatsu H, Onda A, Komatsu T, Sakuta K, Sakai K, Umehara T, Mitsumura H, Matsushima M, Iguchi Y. Deep and infratentorial cerebral microbleeds are related to wake-up stroke by large-artery atherosclerosis and cardioembolism. J Neurol Sci 2024; 456: 122813.
- 3) Okumura M, Sato T, Takahashi J, Kokubu T, Nakada R, Kitagawa T, Tanabe M, Takatsu H, Onda A, Komatsu T, Sakuta K, Sakai K, Umehara T, Mitsumura H, Iguchi Y. Small ischemic lesions accompanying intracerebral hemorrhage: The underlying influence of old lacunes and polyunsaturated fatty acids. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2024; 34(5): 1157-65. Epub 2024 Jan 5.
- 4) Ozawa M, Murakami H, Shiraishi T, Umehara T, Omoto S, Iguchi Y. Rapid eye movement sleep behavior disorder is associated with decreased quality of life and stigma in people with Parkinson's disease. Acta Neurol Belg 2023; 123(3): 1073-9.
- 5) Ozawa M, Morishima R, Shimizu T, Takahashi K. Correlation with sympathetic skin response, ^{123}I -MIBG scintigraphy, and ^{123}I -FP-CIT SPECT in Parkinson's disease. Neurophysiol Clin 2024; 54(4):

102956. Epub 2024 Feb 28.

- 6) Kida H, Sakai K, Sato T, Nakada R, Kitagawa T, Takatsu H, Komatsu T, Sakuta K, Mitsumura H, Iguchi Y. Follow-Up diffusion-weighted image reveals delayed appearance of ischemic lesions in suspected transient ischemic attack. *Cureus* 2023; 15(10) : e47405.
- 7) Shiraishi T, Bono K, Hiraki H, Manome Y, Oka H, Iguchi Y, Okano HJ. The impact of VPS35 D620N mutation on alternative autophagy and its reversal by estrogen in Parkinson's disease. *Cell Mol Life Sci* 2024; 81(1) : 103.
- 8) Shiraishi T, Yoshimaru D, Umehara T, Ozawa M, Omoto S, Okumura M, Kokubu T, Takahashi J, Sato T, Onda A, Komatsu T, Sakai K, Mitsumura H, Murakami H, Okano HJ, Iguchi Y. Interactive effect of orthostatic hypotension on gray matter atrophy associated with hyposmia and RBD in de novo Parkinson's disease. *J Neurology* 2023; 270(12) : 5924-34.
- 9) Kitagawa T, Mitsumura H, Sato T, Takatsu H, Komatsu T, Sakuta K, Sakai K, Iguchi Y. Relation between severity of cerebral small vessel disease and pulsatility index of internal carotid artery in small vessel occlusion. *Clin Neurol Neurosurg* 2024; 237 : 108127
- 10) Sato T, Matsushima S, Okumura M, Maku T, Kitagawa T, Tanabe M, Takatsu H, Komatsu T, Sakai K, Sakuta K, Umehara T, Murakami H, Mitsumura H, Matsushima M, Iguchi Y. Possible occurrence of delayed leukoencephalopathy following acute ischemic stroke with large-vessel occlusion. *Stroke: Vascular and Interventional Neurology* 2024; 4(1) : e000995.
- 11) Yamashiro K, Sato T, Nito C, Ueno Y, Kawano H, Chiba T, Nishihira T, Mizuno T, Ishizuka K, Iguchi Y, Kimura K, Kitagawa K, Koga M, Hirano T, Kameda T, Takekawa H, Urabe T, Taneichi A, Fujiwara H, Fujimoto S, Hattori N, Tanaka R. Stroke in patients with common noncancerous gynecologic diseases: a multicenter study in Japan. *Neurol Clin Pract* 2023; 13(3) : e200165.
- 12) Fischer U, Koga M, Strbian D, Branca M, Abend S, Trelle S, Paciaroni M, Thomalla G, Michel P, Nedelchev K, Bonati LH, Ntaios G, Gattringer T, Sandset EC, Kelly P, Lemmens R, Sylaja PN, Aguiar de Sousa D, Bornstein NM, Gdovinova Z, Yoshimoto T, Tiainen M, Thomas H, Krishnan M, Shim GC, Gumbinger C, Vehoff J, Zhang L, Matsuzono K, Kristoffersen E, Desfontaines P, Vanacker P, Alonso A, Yakushiji Y, Kulyk C, Hemelsoet D, Poli S, Paiva Nunes A, Caracciolo N, Slade P, Demeestere J, Salerno A, Kneihsl M, Kahles T, Giudici D, Tanaka K, Rätzy S, Hidalgo R, Werring DJ, Gödlin M, Arnold M, Ferrari C, Beyeler S, Fung C, Weder BJ, Tatlisumak T, Fenzl S, Rezny-Kasprzak B, Hakim A, Salanti G, Bassetti C, Gralla J, Seiffge DJ, Horvath T, Dawson J; ELAN Investigators (Sato T, Iguchi Y). Early versus later anticoagulation for stroke with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2023; 388(26) : 2411-21.
- 13) Asahara Y, Suda M, Omoto S, Kobayashi K, Atsuchi M, Nagashima H, Suzuki M. Predictive ability of frontal assessment battery for cognitive improvement after shunt surgery in individuals with idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Cogn Behav Neurol* 2023; 36(4) : 228-36.
- 14) Asahara Y, Kameyama M, Ishii K, Ishibashi K. Diagnostic performance of the cingulate island sign ratio for differentiating dementia with lewy bodies from Alzheimer's disease changes depending on the minimal state examination score. *J Neurol Sci* 2023; 455 : 122782.
- 15) Onda-Ohto A, Hasegawa-Ogawa M, Matsuno H, Shiraishi T, Bono K, Hiraki H, Kanegae Y, Iguchi Y, Okano HJ. Specific vulnerability of iPSC-derived motor neurons with TDP-43 gene mutation to oxidative stress. *Mol Brain* 2023; 16(1) : 62.
- 16) Sonoo M, Kanbayashi T, Kobayashi S, Matsuno H, Nakayama T, Imafuku I, Ando T, Fukutake T. Weak gluteus maximus and weak iliopsoas with normal gluteus maximus: Two complementary new signs to diagnose lower limb functional weakness. *Brain Behav* 2023; 13(8) : e3135.
- 17) Komatsu T, Okumura M, Kida H, Ozawa M, Mimori M, Kokubu T, Takahashi J, Kurihara S, Maku T, Motegi H, Takahashi M, Shiraishi T, Nakada R, Akiyama S, Kitagawa T, Sato T, Takatsu H, Sakai K, Umehara T, Omoto S, Murakami H, Mitsumura H, Iguchi Y. Urinary immunoglobulin G is a novel biomarker for atherosclerotic burden in mild acute ischemic stroke patients. *J Atheroscler Thromb* 2024; 31(3) : 306-15.
- 18) Komatsu T, Okumura M, Kida H, Takahashi J, Maku T, Kitagawa T, Sato T, Takatsu H, Sakuta K, Sakai K, Umehara T, Mitsumura H, Oseto H, Iguchi Y. Thin aortic arch plaque is associated with the development of atrial fibrillation for embolic stroke of undetermined source in patients with an insertable cardiac monitor. *Int J Cardiol* 2024; 399 : 131769.

- 19) Miyagawa S, Yaguchi H, Kunieda K, Ohno T, Fujishima I. Speech-swallow dissociation of velopharyngeal incompetence with pseudobulbar palsy: evaluation by high-resolution manometry. *Dysphagia*. 2024 Mar 16. [Epub ahead of print]
- 20) Sakuta K, Yaguchi H, Nakada R, Miyagawa S, Hasegawa I, Okuno K, Teshigawara A, Fuga M, Shimizu K, Iguchi Y. Yield of whole body computed tomography in hyper-acute stroke patients with large vessel occlusion. *Vasc Endovascular Surg* 2024; 58(3) : 287-93. Epub 2023 Oct 19.
- 21) Sakai K, Suda S, Iguchi Y, Abe A, Yagita Y, Kanazawa T, Okuba S, Fujimoto S, Kimura K. High pre-stroke CHADS2 score predicts unfavorable functional outcome in acute cardioembolic stroke patients prescribed oral anticoagulant therapy: A sub-analysis of the PASTA registry study. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2024; 33(2) : 107519.
- 22) Motoda A, Matsubara T, Tanei ZI, Sakashita Y, Yamazaki M, Kawakami I, Sengoku R, Arai T, Maruyama H, Saito Y, Murayama M. Morphological study of the phrenic nerve to determine a reference value for the myelinated fiber density in elderly individuals. *Neuroptology* 2023; 43(2) : 129-34.
- 23) Yaguchi H, Miyagawa S, Mukai T, Sakuta K. Palatal prolapse during nasal expiration in patients with myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2024; 69(2) : 222-6.
- 9) 三村秀毅, 井口保之. 脳梗塞（2023年改定版）. 今日の臨床サポート. 東京：エルゼビア・ジャパン, 2023. <https://clinicalsup.jp/contentlist/91.html>
- 10) 谷口 洋. 免疫チェックポイント阻害薬とMG. *Clin Neurosci* 2023; 41(11) : 1505-7.

Ⅲ. 症例報告

- 1) 去川裕基, 高橋麻葵, 河野 優. 妊娠13週にアクアポリン4抗体陽性視神経脊髄炎スペクトラム障害と診断されステロイドパルス療法と免疫吸着療法を実施した1例. *神経治療* 2023; 40(2) : 128-32.
- 2) Mimori M, Sakuta K, Miyagawa S, Yaguchi H. Recurrent watershed infarction without evident intracranial arterial stenosis due to antiphospholipid syndrome: a case report. *Cureus* 2023; 5(12) : 50201.
- 3) Kida H, Sakuta K, Miyagawa S, Yaguchi H. Reduced likelihood of infarction in crescendo transient ischemic attack caused by vasculitic middle cerebral artery stenosis. *Intern Med* 2024; 63(11) : 1627-9. Epub 2023 Oct 20.
- 4) 中田遼志, 寺澤由佳, 佐藤建朗, 高津宏樹, 海渡信義, 井口保之. 病初期の発作頻度増加に伴い髄液IL-6上昇を認めたCryptogenic new-onset refractory status epilepticus (NORSE)の1例. *臨神経* 2023; 63(12) : 843-6.
- 5) 神津実咲, 佐藤健朗, 三森雅広, 奥村元博, 梅原 淳, 井口保之. 垂直方向に長大な病変を呈し発症早期に中枢性呼吸障害を伴った延髄外側梗塞の1例. *脳卒中* 2024 Jan 31. [Epub ahead of print]
- 6) Matsumura S, Sato T, Matsushima S, Kokubu T, Umehara T, Komatsu T, Sakai K, Mitsumura H, Iguchi Y. Retropharyngeal abscess due to *Fusobacterium necrophorum* complicated by progressive internal carotid artery stenosis and multiple cranial nerve palsies. *Head Neck* 202; 46(5) : E57-E60. Epub 2024 Feb 20.
- 7) Ikeda T, Sato T, Komatsu T, Sakai K, Umehara T, Omoto S, Murakami H, Mitsumura H, Matsushima S, Makishima R, Takahashi H, Ishibashi T, Murayama Y, Iguchi Y. Aortogenic emboli might play an important role in the development of delayed leukoencephalopathy after mechanical thrombectomy. *Neurol Clin Neurosci* 2023; 11(2) : 103-6.
- 8) 林 孝彰, 飯田由佳, 高津宏樹, 増田直仁, 丹野有道. 片眼視神経炎の13年後に僚眼に発症した抗アクアポリン4抗体陽性視神経炎の1例. *臨眼* 2024; 78(3) : 318-26.
- 9) 小山睦美, 林 孝彰, 福永直子, 飯田由佳, 徳久照朗, 高津宏樹, 大本周作, 丹野有道, 中野 匡. 未治

Ⅱ. 総説

- 1) 浅原有揮, 鈴木正彦. Prodromal LBDの画像診断. *脳神経内科* 2024; 100(3) : 286-91.
- 2) Kaneko N, Sakuta K, Imahori T, Gedion H, Ghovvati M, Tateshima S. Devices and Techniques. *J Neuroendovasc Ther* 2023; 17(11) : 257-62.
- 3) 坂井健一郎. 脳神経疾患とめまい. *耳鼻展望* 2023; 66(2) : 87-90.
- 4) 梅原 淳. Parkinson病の自律神経障害. *脳神経内科* 2023; 99(1) : 52-9.
- 5) 仙石鍊平. 【未病における脳神経内科の意義】フレイルと未病. *脳神経内科* 2024; 100(1) : 73-7.
- 6) 仙石鍊平. 高齢化するParkinson病診療 高齢者Parkinson病の病態を知る 病理から診た特徴. *神経治療* 2023; 40(4) : 463-6.
- 7) 仙石鍊平. 【パーキンソン病2023-基礎・臨床の最新動向-】パーキンソン病の新しい治療・トピックス 神経病理のup-to-date. *日臨* 2023; 81(8) : 1276-83.
- 8) 仙石鍊平. 【硬すぎず, ゆるすぎない やさしい便秘・下痢サポート術】おさらい編 いまさら聞けない? 脳腸相関. *薬局* 2023; 74(6) : 1154-8.

療2型糖尿病に発症した両眼性抗アクアポリン4抗体陽性視神経炎にサトラリズマブを導入した1例. 臨眼 2024; 78(3): 327-35.

- 10) 岡本圭史, 宮川晋治, 國枝顕二郎, 大野友久, 金沢英哲, 野本亜希子, 重松 孝, 北條京子, 藤島一郎. 輪状咽頭筋の協調不全が疑われた食道入口部通過不全に対してバルーン嚥下同期引き抜き法が有効であった延髄外側症候群の1症例. 嚥下医学 2023; 12(2): 198-205.
- 11) 宮川晋治, 宮澤 渉, 谷口 洋. 1枚の写真: 末梢性舌下神経麻痺による腫瘍性病変. 嚥下医学 2024; 13(1): 25-7.
- 12) Takekawa T, Chino T, Yamada N, Watanabe S, Abo M, Sengoku R. Multimodal treatment, including extracorporeal shock wave therapy, for refractory chorionic tension-type headache: a cases report. J Med Case Rep 2023; 17(1): 478.
- 13) Marumori M, Sakuta K, Miyagawa S, Yaguchi H. Sudden bilateral hearing loss due to vertebral artery dissection. Neurol Clin Neurosci 2023; 11(5): 268-70.
- 14) 篠原大輔, 林 孝彰, 須田真千子, 鈴木正彦, 中野匡. 遅発性に顔面神経麻痺を合併した Fisher 症候群の1例. あたらしい眼科 2023; 40(3): 404-9.

IV. 著書

- 1) 小松鉄平, 竹下康平, 井口保之. モバイルアプリ Join[®]を用いたチーム医療. 日本神経学会将来構想委員会 IT 活用プロジェクトチーム編. 脳神経内科領域における IT 活用事例 第2版. 東京: 一般社団法人日本神経学会, 2023. p.30-3.
- 2) 小松鉄平, 深澤 寧, 井口保之. 第2章: 各論 I-3. ラクナ梗塞・分枝粥腫病. 非腫瘍性疾患病理アトラス中枢神経. 東京: 文光堂, 2024. p.43-5.
- 3) 作田健一, 井口保之. B: 脳血管障害 3. 出血性脳卒中. 下畑享良編著. 脳神経内科診断ハンドブック. 改訂2版. 東京: 中外医学社, 2024. p.32-8.
- 4) 作田健一. 脳神経: 脳内出血. 最新の臨床 WEB なにをやるかがすぐわかる. 東京: 南江堂, 2023. <https://www.nankodo.co.jp/pages/rinsho.aspx>.
- 5) 谷口 洋. 第1章9. 認知症における嚥下障害の診かた. 三品雅洋, 浦上克哉編著. 認知症診断のための神経所見のとおり方. 東京: ワールドプランニング; 2023. p.85-92.
- 6) 鈴木正彦. 第15章: 神経・筋疾患 特発性正常圧水頭症. 福井次矢, 高木 誠, 小室一成総編集. 今日の治療指針. 2024年版. 東京: 医学書院, 2024. p.994-5.
- 7) 井口保之. 第15章: 神経・筋疾患 急性期脳梗塞 (ブレインアタック). 福井次矢, 高木 誠, 小室一成

総編集. 今日の治療指針. 2023年版. 東京: 医学書院, 2023. p.907-9.

V. 研究費

- 1) 白石朋敬. オートファジー障害に着目したパーキンソン病モデル iPS 細胞の解析. 科学研究費助成事業・特別研究員奨励費. 2022~2023年度.
- 2) 松野博優. 近位筋優位遺伝性運動感覚ニューロパチーの患者由来 iPS 細胞を用いた病態解明. 科学研究費助成事業・研究活動スタート支援. 2021~2023年度.
- 3) 小松鉄平. 間葉系幹細胞を含有した X 線視認性ファイバーによる脳梗塞カテーテル治療. 科学研究費助成事業・若手研究. 2022~2024年度.
- 4) 小松鉄平. 抗フィブリン抗体と変異ウロキナーゼの融合体による急性期脳梗塞に対する新規血栓溶解剤の開発. 東京慈恵会医科大学萌芽的共同研究推進費. 2023年度.
- 5) 小松鉄平. 抗フィブリン抗体と変異ウロキナーゼの融合体による急性期脳梗塞に対する新規血栓溶解剤の開発. 公益財団法人 MSD 生命科学財団研究助成 2023年度 生活習慣病領域(循環器分野) 若手研究者. 2024年1月~2025年12月.
- 6) 作田健一. アテローム性主幹動脈閉塞による脳梗塞診療の発展. 2023年度日本神経学会海外派遣プログラム支援金. 2023年度.
- 7) 作田健一. アテローム性主幹動脈閉塞による脳梗塞診療の発展. 2023年度東京慈恵会医科大学学外研究員. 2023年度.
- 8) 三村秀毅. 頸部貼付型超音波による PFO を伴う潜在性脳梗塞の診断と PFO 閉鎖術の効果判定. 科学研究費助成事業・基盤研究 (C). 2020~2023年度.

VI. 賞

- 1) 北川友通. 関東地方会指導医賞. 日本内科学会. Ramsay Hunt 症候群治療後に罹患した亜急性性連合性脊髄変性症の47歳男性例. 2023年9月.
- 2) 高尾洋之, 竹下康平, 坂井健一郎, 小松鉄平, 坂野哲平, 藤原武男, 浦島充佳. 東京都医師会グループ医学賞. 東京都医師会. 医療 DX を推進する遠隔医療・パーソナルヘルスレコード (PHR) アプリとその新型コロナ対策への展開. 2023年4月.
- 3) 浅原有揮. 若手研究奨励賞臨床優秀賞. 日本脳血管・認知症学会. 認知機能障害の進行に伴う CIS ratio によるレビー小体型認知症とアルツハイマー病の鑑別能の変化. 2023年8月.

VII. その他

- 1) Okumura M, Sato T, Kokubu T, Takahashi J, Kitagawa T, Maku T, Nakada R, Kitagawa T, Takat-

- su H, Onda A, Komatsu T, Sakuta K, Sakai K, Umehara T, Mitsumura H, Matsushima M, Iguchi Y. The Impact of Cerebral Microbleeds on the Development of Wake-up Stroke. International Stroke Conference 2024. Phoenix, Feb.
- 2) Kida H, Sato T, Nakada R, Kitagawa T, Komatsu T, Sakai K, Sakuta K, Mitsumura H, Iguchi Y. Slower Early Mitral Inflow Velocity and Lesion in Anterior Circulation Is Associated With Right-to-Left Shunt in Embolic Stroke of Undetermined Source. International Stroke Conference 2024. Phoenix, Feb. [Stroke 2024; 55 (Suppl. 1) : ATP259]
- 3) Nakada R, Sakuta K, Okumura M, Kida H, Kitagawa T, Takatsu H, Sato T, Miyagawa S, Komatsu T, Sakai K, Mitsumura H, Yaguchi Y, Iguchi Y. Impact Intracranial Atherosclerotic Disease on Thrombectomy Outcome in Acute Cerebral Infarction with Large Vesel Occlusion. International Stroke Conference 2024. Phoenix, Feb. [Stroke 2024; 55 (Suppl. 1) : ATP195]
- 4) Sato T, Okumura M, Ishikawa T, Takahashi J, Komatsu T, Sakuta K, Sakai K, Umehara T, Mitsumura H, Iguchi Y. Acute ischemic stroke with atrial fibrillation : Relation between $\omega 3/\omega 6$ poly unsaturated fatty acids. International Stroke Conference 2024. Phoenix, Feb. [Stroke 2024; 55 (Suppl. 1) : AWP 242]
- 5) Komatsu T, Ohta H, Takeda M, Matsumura Y, Yokoyama M, Wang Z, Okano H, Iguchi Y. A Novel Model of Ischemia in Rats with Middle Cerebral Artery Occlusion Using a Radiopaque Blood Clot and a Microcatheter under Fluoroscopy. International Stroke Conference 2024. Arizona, Feb. [Stroke 2024; 55 (Suppl. 1) : ATMP110]
- 6) Sakuta K, Sato T, Nakada R, Kitagawa T, Sato T, Takatsu H, Fuga M, Miyagawa S, Komatsu T, Sakai K, Mitsumura H, Yaguchi Y, Okuno K, Ishibashi T, Murayama Y, Iguchi Y. The REMIT Scale : A Novel Prediction Scale for Embolism in Hyperacute Stroke with Large Vessel Occlusion. 9th European Stroke Organisation Conference. Munich, May.
- 7) Sakuta K. Diagnosis and emergent therapy of acute ischemic stroke -thrombolytic therapy-. The 5th International Webinar collaboration between APKKM and JMICA. Web, Sept.
- 8) Sakuta K. JSNET (Training the thrombectomy workforce in Japan). Global NeuroInterventional Coalition (GNIC) SVIN MT Joint Symposium. Miami, Nov.
- 9) Sakuta K, Hanaoka Y, Ghovvati M, Imahori T, Tateshima S, Kaneko N. Impact of Microguide wire Stiffness on Microcatheter and Aspiration Catheter Navigation in Tortuous Vessels. International Stroke Conference 2024. Phoenix, Feb. [Stroke 2024; 55 (Suppl. 1) : ATP201]
- 10) Umehara T, Kokubu T, Takahashi J, Shiraishi T, Sato T, Onda A, Komatsu T, Sakai K, Mitsumura H, Iguchi Y. Association between supine hypertension and plasma free triiodothyronine in drug-naïve Parkinson's disease. 2023 International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders. Copenhagen (Virtual), Aug. [Mov Disord 2023; 38 (Suppl. 1) : S226]

内科学講座

腎臓・高血圧内科

講座担当教授：	横尾 隆	腎臓病学一般，腎再生
教授：	山本 裕康	腎臓病学一般，腎不全，腎移植
教授：	横山啓太郎	腎臓病学一般，透析療法，副甲状腺疾患
教授：	宮崎 陽一	腎臓病学一般，腎発生学，ネフローゼ
教授：	池田 雅人	腎臓病学一般，透析療法
准教授：	三枝 昭裕	腎臓病学一般 <small>(新宿健診プラザに outward)</small>
准教授：	高添 一典	腎臓病学一般 <small>(航空医学研究センターに outward)</small>
准教授：	雨宮 守正	腎臓病学一般 <small>(さいたま赤十字病院に outward)</small>
准教授：	小小木英男	腎臓病学一般，高血圧 <small>(厚木市立病院に outward)</small>
准教授：	坪井 伸夫	腎臓病学一般，腎炎，ネフローゼ症候群
准教授：	大城戸一郎	腎臓病学一般，透析療法，電解質異常
講師：	島田 敏樹	腎臓病学一般 <small>(全日本空輸に outward)</small>
講師：	中野 広文	腎臓病学一般 <small>(かしま病院に outward)</small>
講師：	早川 洋	腎臓病学一般 <small>(全日本空輸に outward)</small>
講師：	石川 匡洋	腎臓病学一般，高血圧 <small>(川口市立医療センターに outward)</small>
講師：	大塚 泰史	腎臓病学一般 <small>(日本航空に outward)</small>
講師：	平野 景太	腎臓病学一般 <small>(足利赤十字病院に outward)</small>
講師：	岡本日出数	腎臓病学一般 <small>(益子病院に outward)</small>
講師：	丸山 之雄	腎臓病学一般，透析療法，貧血
講師：	松尾 七重	腎臓病学一般，透析療法
講師：	上田 裕之	腎臓病学一般，腎炎，ネフローゼ症候群
講師：	宇田川 崇	腎臓病学一般，透析療法 <small>(日本鋼管病院に outward)</small>
講師：	山本 泉	腎臓病学一般，腎移植

教育・研究概要

I. 腎病理班

1. IgA 腎症の臨床研究

厚労省進行性腎障害研究班のIgA腎症前向きコホート研究を主導，1,000例以上の登録症例を前向きに追跡し，腎予後判定の識別・治療法選択の妥当性を検証した。また，同研究班が2012年から展開した多施設大規模後ろ向きコホートを解析し，本邦において広く行われている扁桃摘出術とステロイドの併用治療の有効性を検証，その有効性を支持する結果を報告した。IgA腎症の生検診断時の約2割に認められる腎機能低下例に対する各種治療介入の有効性についても解析を進めている。本前向き研究は一時研究を終了し，二次研究について参加多施設から公募を行っている。

2. ネフロン数研究

これまで剖検腎の解析に依存していた腎臓あたりの総ネフロン数の計測を臨床応用するため，単純CT画像検査と腎生検組織標本から総ネフロン数を臨床的に計測する新規法を独自に開発した。各種腎疾患における各種腎疾患の病態および長期腎予後との関連やネフロン数をもとに得られる単一ネフロン指標の臨床応用に向けた新たな切り口からの臨床研究を展開している。さらにAIを用いたネフロン計測により効率化と客観性を高めるべく研究を進めている。

3. 腎移植に関する研究

東京女子医科大学，九州大学との共同研究：Japan Academic Consortium of Kidney Transplantation (JACK)に参加し，腎移植患者を対象とする多施設共同研究を行っている。また，北海道大学，自治医科大学，当院輸血部との共同研究を実施し，ABOiでのFCTX陽性メカニズムを検証している (Front Immunol 2022; 13: 862652)。再発性IgA腎症の検証で，扁桃腺摘出術が再発を抑制すること (Front Immunol 2020; 11: 2068)，メサンギウムC1q陽性例が多いこと (Nephron 2023; 147 Suppl 1: 80-8)を報告した。現在扁桃腺や腎組織の遺伝子発現網羅解析をnCounterおよびRosalindで検証中である。また，感染症に関する臨床研究として，「腎移植患者における新型コロナウイルスの抗体保有率と感染リスクの調査」 (Front Microbiol 2022; 13: 922042/Sci Rep 2023; 13(1): 9976)，「腎移植後移植後リンパ球数とCMV感染症に関する解析」を報告した (Transplant Proc 2023; 55(7): 1594-7)。

基礎研究では、ラット腎移植モデルにおける抗体関連型拒絶反応での内皮細胞形質変化、制御性T細胞の役割、ヒト腎近位尿管細胞の培養細胞を用いた様々な条件下の遺伝子・蛋白発現に関する検証を実施している。

4. マウス胎仔腎前駆細胞を用いた、ヒト誘導ネフロン前駆細胞のキメラ腎オルガノイド形成能の評価

末期腎不全患者の数は世界中で年々増加しており、腎移植のドナー不足によって問題はさらに悪化している。我々の以前の研究では、異種胎仔の腎形成領域への腎前駆細胞移植がネフロンの発生を誘導できることを示した。また、薬剤によって特定の腎前駆細胞を除去できるトランスジェニックマウスも開発した。これら2つの技術を組み合わせることで、マウス胎仔からヒトとマウスのキメラ腎臓を作製することに成功した。これらの技術を再生医療へ応用していくことを検討している。キメラ腎臓の作製にはヒト多能性幹細胞由来のネフロン前駆細胞（NPC）の品質が重要であるが、現時点ではヒトNPCのキメラ形成能を簡易に評価するシステムはない。本研究では、マウス腎前駆細胞の再凝集が、単一細胞に融合した場合でもネフロン形成に使用できるという事実焦点を当てた。まず、マウスの再凝集時にネフロン形成が起こりやすい条件を調べ、次に多能性幹細胞由来のヒトNPCの分化能を向上させるために、Integrin subunit alpha 8 (ITGA8) を使用してNPCを選別した。最後に、最適な条件下で精製したマウス細胞、選択的に誘導されたヒトNPCを混合することにより、異なる種間のキメラ形成を実証した。我々は腎臓発生のさまざまな段階におけるこれらのヒト-マウスのキメラ構造について学ぶために、さまざまな時点でこれらのキメラオルガノイドを観察し、キメラ形成速度がヒトNPCの純度および使用した細胞比率に影響されることを発見した。また、単純なモデルを使用して、遠く離れた種間でもキメラネフロンを生成できることを実証した。このヒトとマウスの腎前駆細胞の混合は、NPCのキメラ形成能力の評価に応用できる可能性のある有望な技術であると考えている。

5. 前駆細胞から作製した長期生存可能なキメラネフロンは、シスプラチン誘発毒性の信頼できるモデルである

腎臓オルガノイドは評価ツールとして有望であるが、*in vitro*での成熟にはまだ限界がある。成体マウスへの移植は成熟に役立っているが、尿路との接続がないため、長期生存には限界がある。そのため、

長期間生存可能なネフロンの作製は実証されていない。本研究では、マウスおよびラットの腎前駆細胞を新生児マウスの発育中の腎臓に注入し、宿主の尿路と一体化したキメラネフロンを作製するという、アプローチしやすい方法を紹介する。これらのキメラネフロンは、宿主ネフロンと同様の成熟、排泄・再吸収機能を有する長期生存性、およびシスプラチン誘発腎障害を急性期・慢性期ともに示すことが、単一細胞RNAシーケンシングによって確認された。さらに、誘導されたヒトネフロン前駆細胞は、新生児腎臓内でネフロンに分化した。総合すると、新生児注射は*in vivo*ネフロン生成の有望なアプローチであり、腎臓再生、薬剤スクリーニング、病理学的解析への応用が期待される。

6. ブタ胎児臓器由来細胞を再生医療研究に活用するための保存法の探索

ヒト多能性幹細胞はオルガノイドの作製に用いられてきたが、胎仔の臓器に比べて未成熟であり、すべての構成細胞型の誘導に限界があることが課題として残されている。ブタ胎仔前駆細胞は、再生医療や異種移植研究において、ヒト前駆細胞との共培養の有望な候補として浮上している。本研究では、ブタ胎仔の腎臓、心臓、肝臓の適切な保存方法を特定することに焦点を当て、細胞源としての可能性を最適化することを目指した。マイクロミニブタ(MMP)胎仔から取り出したこれらの臓器は、凍結保存-融解の前後に分離され、その後細胞の品質が評価された。臓器ごとガラス化凍結した後に分離・凝集させた腎臓細胞は、*in vivo*で糸球体と尿管への分化に成功した。対照的に、分離前に心臓と肝臓を凍結した場合には、最適とはいえない結果が得られた。分離後に凍結した心臓細胞は、非凍結心臓と同様に脈動する心筋細胞を示した。肝細胞については、直接組織灌流法を開発し、高生存率の肝実質細胞を得ることに成功した。分離肝細胞を凍結すると、非凍結肝細胞に劣るものの、コロニー形成能は維持された。本研究で得られた知見は、腎臓、心臓、肝臓のブタ胎仔細胞の適切な保存方法に関する貴重な知見を提供し、再生医療や異種移植の進歩に貢献するものである。

II. 腎生理・代謝班

1. CKD-MBD

腎不全患者・透析患者を対象にカルシウム・リンなどの骨・ミネラル代謝に関与する因子がどのように生命予後、骨折などに影響を与えるか各種コホート研究で調査している。また血液透析患者を対象に

骨・ミネラル代謝が認知機能に関与するか、各種認知症検査、認知機能バイオマーカーとの関連を調査している。腎不全の進行や有病率に骨・ミネラル代謝と関連があるかレセプトベースのRWDを用いて調査を行い、早期の治療介入の手立てになる可能性を模索している。

2. 腹膜透析に関する研究

透析医と腹膜透析患者さんとで重要なアウトカムは異なる可能性が高いため、患者さんにとって重要なアウトカムを特定するアンケート調査を行う。腹膜透析の重大な合併症である腹膜透析関連腹膜炎の予防手段を模索している。腎代替療法研究会（EARTH研究会）の事務局として、腹膜透析・血液透析併用療法の前向き研究結果を英文誌で報告した。手術を行うことなく、腹膜透析用カテーテルから腹腔内を観察できるデバイスである腹膜透析用極細内視鏡の臨床的有用性を評価する臨床研究を行う。また、重炭酸含有腹膜透析液の臨床効果、インクレメンタルPDの有用性、腹膜病理についての研究を行っている。

Ⅲ. 高血圧班

1. 原発性アルドステロン症の病態追跡と治療における影響の検討

原発性アルドステロン症（PA）は本態性高血圧に比し心血管イベントの合併が高率であることが知られており、それにはミネラルコルチコイド受容体（MR）の活性が関与するといわれている。MRの活性は塩分摂取や交感神経により修飾されることが明らかとなっている。また、PAの患者に対し、ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬（MRB）により治療した場合、治療後の血漿レニン活性（PRA） \geq 1ng/ml/hrを達成できることによって予後が良いという報告があるが、塩分摂取に影響される可能性があり、生理食塩水負荷試験前後での血圧や心拍数の変動、MRBによる治療後のPRAの推移と塩分摂取の関連を合わせて検討しPA患者の交感神経活性の変化や塩分摂取状況と生命予後との関連を評価する。

〔点検・評価・改善〕

1. 腎病理班

1) IgA腎症の臨床研究

厚労省の進行性腎障害研究班を主導し、コホート観察データによる研究成果が着実に蓄積されつつある。国際的にも類をみない大規模な長期前向き研究であり、本疾患の新たな治療指針の策定に重要な知

見をもたらすことが期待できる。

2) ネフロン数研究

総ネフロン数を臨床的に評価することにより、腎機能低下を呈しやすい高リスク群の早期同定が期待できる。さらに、腎機能の維持に重要となる単一ネフロンGFRを推算することが初めて可能になり、各種治療反応性や長期腎予後など、臨床腎臓病学において未解決となっている様々な多様性について重要な知見をもたらすことが期待できる。

3) 腎移植に関する研究

腎移植領域におけるアンメットニーズである拒絶反応、再発腎炎・腎症、感染症に対する基礎および臨床研究を展開している。今後も、継続的に新たな技術を取り入れつつ、他施設共同研究を通して、新しい診断法や治療法の開発が期待できる。

4) マウス胎仔腎前駆細胞を用いた、ヒト誘導ネフロン前駆細胞のキメラ腎オルガノイド形成能の評価/前駆細胞から作製した長期生存可能なキメラネフロンは、シスプラチン誘発毒性の信頼できるモデルである/ブタ胎児臓器由来細胞を再生医療研究に活用するための保存法の探索

2023年度は異種再生医療を実現するために、キメラオルガノイド作成やその構成細胞の評価、新規遺伝子改変システムを用いたキメラネフロンの作成と評価などを中心に研究を展開した。また、ブタなどの大型動物を用いた解析においても、臓器や細胞の保存に関する検討を重ね、腎臓再生医療のヒト臨床応用に一步近づけることができた。

2. 腎生理・代謝班

私たちの研究は、慢性腎臓病に伴う骨・ミネラル代謝、腹膜透析、腎性貧血、嚢胞腎の分野において、我が国のこの領域をリードしている。多くの海外学術雑誌に掲載され、内外に高い評価を得ている。今後、腹膜透析、CKD-MBD、嚢胞腎、腎性貧血のコホート研究をさらに発展していく予定である。

3. 高血圧班

原発性アルドステロン症は二次性高血圧の中で圧倒的に頻度の高い疾患であり、特に心血管合併症の多い疾患である。薬物治療と減塩による生活習慣の改善が治療に大切であり、塩分摂取による病勢への影響や交感神経への影響を評価することが重要であるのみならず、治療を行うことによる他臓器への治療効果を多面的に把握することができると考えられる。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Morimoto K, Yamanaka S, Koda N, Yamamoto S, Kinoshita Y, Inage Y, Matsui K, Matsumoto K, Ozawa K, Wada S, Kobayashi E, Yokoo T. Challenge for xeno renal regenerative therapy for fetus. *Transplantation* 2023; 107(10S2) : 206.
- 2) Ueda H. Response to the letter to the editor entitled "Adding cases to the study of bucillamine-associated neural epidermal growth factor like1-positive membranous nephropathy". *Kidney Int Rep* 2023; 8(8) : 1699.
- 3) Matsui K, Sekine H, Ishikawa J, Enosawa S, Matsumoto N, Inage Y, Kinoshita Y, Morimoto K, Yamamoto S, Koda N, Yamanaka S, Yokoo T, Kobayashi E. Exploration of preservation methods for utilizing porcine fetal-organ-derived cells in regenerative medicine research. *Cells* 2024; 13(3) : 228.
- 4) Matsui K, Yamanaka S, Chen S, Matsumoto N, Morimoto K, Kinoshita K, Inage Y, Saito Y, Takamura T, Fujimoto T, Tajiri A, Matsumoto K, Kobayashi E, Yokoo T. Long-term viable chimeric nephrons generated from progenitor cells are a reliable model in cisplatin-induced toxicity. *Commun Biol* 2023; 6(1) : 1097.
- 5) Koike K, Kawamura T, Hirano K, Nishikawa M, Shimizu A, Joh K, Katafuchi R, Hashiguchi A, Yano Y, Matsuzaki K, Matsushima M, Tsuboi N, Maruyama S, Narita I, Yokoo T, Suzuki Y. Clinicopathological prognostic stratification for proteinuria and kidney survival in IgA nephropathy: a Japanese prospective cohort study. *Clin Kidney J* 2023; 17(1) : sfad294.
- 6) Okabe M, Koike K, Yamamoto I, Tsuboi N, Matsusaka T, Yokoo T. Early growth response 1 as a podocyte injury marker in Human glomerular diseases. *Clin Kidney J* 2023; 17(1) : sfad289.
- 7) Marumoto H, Tsuboi N, Sasaki T, Okabayashi Y, Haruhara K, Kanzaki G, Ichida K, Yokoo T. Single-nephron assessment of urate excretion in patients with IgA nephropathy. *Clin Kidney J* 2024; 17(3) : sfad036.
- 8) Kawamura T, Hirano K, Koike K, Nishikawa M, Shimizu A, Joh K, Katafuchi R, Hashiguchi A, Matsuzaki K, Maruyama S, Tsuboi N, Narita I, Yano Y, Yokoo T, Suzuki Y. Associations of corticosteroid therapy and tonsillectomy with kidney survival in a multicenter prospective study for IgA nephropathy. *Sci Rep* 2023; 13(1) : 18455.
- 9) Kawabe M, Kuroda T, Yamamoto I, Kobayashi A, Ohki Y, Hayashi A, Urabe F, Miki J, Yamada H, Kimura T, Matsuo N, Tanno Y, Horino Y, Ohkido I, Yamamoto H, Yokoo T. Booster effect of the third dose of SARS-CoV-2 mRNA vaccine in Japanese kidney transplant recipients. *Sci Rep* 2023; 13(1) : 9976.
- 10) Kuno H, Kanzaki G, Sasaki T, Okabayashi Y, Haruhara K, Yokote S, Koike K, Ueda H, Tsuboi N, Yokoo T. Fractional excretion of total protein predicts renal prognosis in Japanese patients with primary membranous nephropathy. *Clin Kidney J* 2024; 17(5) : sfad071.
- 11) Kato K, Yaginuma T, Kobayashi A, Nakashima A, Ohkido I, Yokoo T. Long-term effects of denosumab on bone mineral density and turnover markers in patients undergoing hemodialysis. *J Bone Miner Metab* 2024; 42(2) : 264-70.
- 12) Matsumoto N, Yamanaka S, Morimoto K, Matsui K, Nishimura S, Kinoshita Y, Inage Y, Fujimori K, Kuroda Y, Saito Y, Takamura T, Fujimoto T, Tajiri S, Matsumoto K, Inoue M, Kobayashi E, Yokoo T. Evaluation of the ability of human induced nephron progenitor cells to form chimeric renal organoids using mouse embryonic renal progenitor cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2023; 662: 18-25.
- 13) Yokote S, Tsuboi N, Shimizu A, Okabe M, Haruhara H, Sasaki T, Ueda H, Yokoo T. Predictors of Gross Hematuria After SARS-CoV-2 mRNA Vaccination in Patients with IgA Nephropathy. *Kidney360* 2023; 4(7) : 943-50.
- 14) Okabayashi Y, Tsuboi N, Marumoto H, Sasaki T, Haruhara K, Kanzaki G, Koike K, Ueda H, Shimizu A, Puelles VG, D'Agati V, Yokoo T. Single-nephron GFR in different glomerular basement membrane stages of membranous nephropathy. *Kidney360* 2023; 4(6) : e777-86.
- 15) Okabe M, Tsuboi N, Haruhara K, Yokote S, Shimizu A, Sasaki T, Ueda H, Yokoo T. Clinical impact of severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 infection on IgA nephropathy. *Nephrology (Carlton)* 2023; 28(7) : 408-9.
- 16) Hayashi A, Kawabe M, Yamamoto I, Ohki Y, Kobayashi A, Ueda H, Tanno Y, Urabe F, Miki J, Yamada H, Kimura T, Okido I, Tsuboi N, Yamamoto H, Yokoo T. Clinical and Pathological Significance of Mesangial C1q Deposition in Kidney Transplant Recipients with Recurrent IgA Nephropathy and Patients with Native IgA Nephropathy. *Nephron* 2023; 147 Suppl 1 : 80-8.
- 17) Yamamoto H, Yamada T, Miyazaki K, Yamashita

- T, Kato T, Ohara K, Nkamura Y, Akizawa T. Treatment satisfaction with molidustat in CKD-related anemia in non-dialysis patients: a post-hoc analysis of two clinical trials. *Clin Exp Nephrol* 2023; 27(8): 651-9.
- 18) Kato K, Nakashima A, Ohkido I, Kasai K, Yokoo T. Association between serum phosphate levels and anemia in non-dialysis patients with chronic kidney disease: a retrospective cross-sectional study from the Fuji City CKD Network. *BMC Nephrol* 2023; 24(1): 244.
- 19) Fukui A, Takeshita T, Nakashima A, Maruyama Y, Tsuboi N, Hoshina T, Yokoo T. The relation between proteinuria and the severity of COVID-19. *Clin Exp Nephrol* 2024; 28(3): 235-44.
- 20) Shiina Y, Kawabe M, Suehiro Y, Katsumata H, Nakada Y, Kobayashi A, Yamamoto I, Urabe F, Miki J, Yamada H, Kimura T, Tanno Y, Ohkido I, Yamamoto H, Yokoo T. Peripheral blood absolute lymphocyte count as a predictor of cytomegalovirus infection in kidney transplant recipients. *Transplant Proc* 2023; 55(7): 1594-7.
- 21) 小川恭平. 症例による透析患者の画像診断 遅発性に腸管穿孔を起こしたPD患者の1例. *臨透析* 2023; 39(6): 684-6.
- II. 総説**
- 1) Kuriyama S, Nakayama M. Editorial: Recent advancement of the cardio-renal protective effects of SGLT2 inhibitors in people with and without diabetes. *Front Med (Lausanne)* 2023; 10: 1293372.
- 2) Nakayama M, Miyazaki M, Hamada C, Ito Y, Honda K. Peritoneal Biopsy Study Group of the Japanese Society for Peritoneal Dialysis. Pathophysiology of encapsulating peritoneal sclerosis: lessons from findings of the past three decades in Japan. *Clin Exp Nephrol* 2023; 27(9): 717-27.
- 3) Tsuboi N, Bertram JF. Birth weight and renal functional reserve in adults. *Kidney Int Rep* 2023; 8(8): 1700.
- 4) Tsuboi N. Assessment of chronic kidney disease risk category transition. *Am J Med* 2023; 136(9): e184.
- 5) Tsuboi N, Bertram JF, Hoy WE. Regarding: clinical findings and kidney morphology in chronic kidney disease of unknown cause in India. *J Intern Med* 2024; 295(1): 116-7.
- 6) Tsuboi N. Susceptibility to diabetic nephropathy. *Pediatr Nephrol* 2024; 39(6): 1957. Epub 2024 Jan 19.
- 7) Haruhara K, Kubo E. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitor as a promising therapy for congestive kidney injury. *Hypertens Res* 2024; 47(2): 568-70.
- 8) Koda N, Matsumoto K, Maruyama Y, Ishikawa N, Tsuboi N, Kawamura T, Yokoo T. A pregnant woman with IgA nephropathy showing histological pre-eclampsia findings without hypertension treated with steroids: a case report and literature review. *Intern Med* 2023; 62(8): 1195-202.
- 9) 横尾 隆. 腎臓再生医療の現状. *ぜんじんきょう* 2023; 319: 16-7.
- 10) 栗山 哲, 松本 啓, 平尾磨樹, 川口良人. 高血圧と糖尿病性腎臓病に対する新規アルドステロン拮抗薬. *薬理と治療* 2023; 51(7): 1071-87.
- 11) 笠井健司, 中山昌明, 櫻田 勉, 伊藤恭彦, 丸山之雄, 金井英俊. 腹膜透析は何年実施可能かを考える. *腎と透析* 2023; 95 (別冊 腹膜透析): 23-8.
- 12) 笠井健司. 【腹膜透析の展開-生き残りをかけた在宅医療】腹膜透析はいつまで継続が可能なのか? 被嚢性腹膜硬化症回避の視点から. *臨透析* 2023; 39(8): 1005-6.
- 13) 中山昌明. 真に快適な透析ライフの実現を目指して. *腎不全を生きる* 2023; 68: 3.
- 14) 市田公美. 高尿酸血症・痛風の基礎から臨床まで. *人間ドック* 2023; 38(3): 467-80.
- 15) 横山啓太郎. CKD-MBD管理の課題 現行ガイドラインの課題. *腎と透析* 2023; 95(3): 307-13.
- 16) 岡本日出数, 川村哲也. 【病因・病態生理から読み解く腎・泌尿器疾患のすべて】全身性疾患に伴う腎障害 肥満関連腎症. *腎と透析* 2023; 95 (増刊): 202-13.
- 17) 丹野有道. 【腎臓病外来: マネジメントとコツ】透析期再診のコツ 腹膜透析 (併用療法も含めて). *腎と透析* 2023; 94(4): 563-8.
- 18) 松尾七重. 【腎と妊娠】妊娠時の腎生理. *日腎会誌* 2023; 65(4): 377-81.
- 19) 福井 亮. 【腎臓病外来: マネジメントとコツ】慢性腎臓病再診のコツ 地域医療連携. *腎と透析* 2023; 94(4): 552-7.
- 20) 川邊万佑子, 山本 泉. 再発性IgA腎症. *日臨腎移植会誌* 2023; 11(2): 124-8.
- 21) 松本直人, 山中修一郎, 横尾 隆. 再生医療, 異種移植, 異種再生医療の現状. *発達腎研会誌* 2023; 30(1): 22-6.
- 22) 増田直人, 丹野有道. 【新型コロナウイルス感染症の検証-腎疾患診療を中心に】慢性腎臓病および透析患者の治療 腹膜透析患者におけるCOVID-19の治療戦略. *腎と透析* 2023; 95(4): 524-30.

- 23) 大庭梨葉. 【保存期慢性腎臓病と透析期のステージに応じた診療のポイント】 [Chapter 3] 保存期CKD患者・透析患者への薬剤の使い方 鎮痛薬と疼痛管理. 内科 2023 ; 132(1) : 81-5.
- 24) 久野秀明, 清水 章. 【腎移植 2023 : 最新の動向とトピックス】 最新の動向 Banff 分類からみた移植腎病理のあゆみと最新の話. 腎と透析 2023 ; 95(6) : 770-5.
- 25) 森本啓太, 山中修一郎. 【腎臓学この1年の進歩】 異種腎臓移植の躍進. 日腎会誌 2024 ; 66(1) : 310-4.
- 26) 下山皓太郎, 長浜正彦. 【急性腎障害 (AKI) 新たな局面に向けて】 臨床における AKI 治療の考え方 AKI 患者の専門家へのコンサルト. Med Pract 2023 ; 40(8) : 1238-43.
- 27) 川井麗奈, 丸山之雄. 【CKD 患者の栄養管理 update】 栄養障害の特徴 腹膜透析患者. 腎と透析 2024 ; 96(1) : 46-50.
- 28) 相澤千晴, 坪井伸夫. 【リウマチ性疾患に伴う腎病変】 シェーグレン症候群に伴う腎病変の診断と治療. リウマチ科 2023 ; 70(1) : 42-6.

III. 症例報告

- 1) Ueda H, Okabe M, Shimizu A, Yokote A, Nakashima A, Tsuboi N, Ikeda M, Miyazaki Y, Yokoo T. Gross hematuria following SARS-CoV-2 infection in IgA nephropathy: a report of 5 cases. *Kidney Med* 2023 ; 5(6) : 100627.
- 2) Higashihara M, Kawamura T, Miyazaki Y, Yokoo T, Joh K. Granulomatosis with polyangiitis presenting as a solitary renal mass: a case report. *BMC nephrology* 2023 ; 24(1) : 223.
- 3) Ohki Y, Kawabe M, Yamamoto I, Kobayashi A, Kanzaki G, Koike K, Ueda H, Tanno Y, Urabe F, Miki J, Yamada H, Kimura T, Ohkido I, Tsuboi N, Yamamoto H, Yokoo T. Early recurrence of immunoglobulin a nephropathy after kidney transplantation in a patient with Down syndrome. *Nephron* 2023 ; 147 Suppl 1 : 35-40.
- 4) Yamauchi M, Kamejima S, Ueda R, Nakashima A, Urabe F, Yamamoto I, Ohkido I, Yokoo T. Marked metabolic acidosis due to a transverse stoma after urethroplasty for congenital epispadias. *Intern Med* 2023 ; 62(24) : 3663-8.
- 5) Yamauchi M, Kamejima S, Yamamoto I, Ohkido O, Araya J, Yokoo T. A case of pulmonary hyalinizing granuloma characterized by pseudo hyponatremia due to hyperproteinemia. *Respir Med Case Rep* 2023 ; 43 : 101854.
- 6) Kuno H, Kanzaki G, Sasaki T, Haruhara K, Okabe

- M, Yokote S, Koike K, Tsuboi N, Yokoo T. High albumin clearance predicts the minimal change nephrotic syndrome relapse. *Kidney360* 2023 ; 4(6) : e787-95.
- 7) Kuno H, Fujimaru T, Kadota N, Konishi K, Sekiguchi M, Watanabe K, Ito Y, Nagahama M, Taki F, Hifumi T, Otani N, Nakayama M. Severe lactic acidosis with euglycemic diabetic ketoacidosis due to metformin overdose. *CEN Case Rep* 2023 ; 12(4) : 408-12.
- 8) Nobayashi H, Kanzaki G, Bamba H, Shibata Y, Fujimoto Y, Matsuo N, Maruyama Y, Yokoo T. Early diagnosis leading to improvement of critical illness polyneuropathy associated with severe Staphylococcus aureus infection in a patient on hemodialysis: a case report. *CEN Case Rep* 2024 ; 13(1) : 26-31.
- 9) Shimoyama K, Kanzaki G, Okubo A, Nakashima A, Sakurai K, Maruyama Y, Tsuboi N, Yokoo T. Foreign body granuloma with crystals, recurrent kidney stones, in a patient with adenine phosphoribosyltransferase deficiency. *QJM* 2023 ; 116(7) : 536-7.

IV. 著書

- 1) 横尾 隆. 3次元臓器再生による次世代腎不全治療法開発. 深川雅史, 滝川 一, 矢富 裕編. 再生医療の最前線. 東京: H. U. グループホールディングス, 2023. p.90-109.
- 2) 丸山之雄, 横尾 隆. 痛風腎. 柏原直樹, 金子一成, 南学正臣, 柳田素子編. 専門医のための腎臓病学. 第3版. 東京: 医学書院, 2023. p.546-51.

V. 研究費

- 1) 横尾 隆. 段階的胎生臓器補完による網羅的慢性腎不全の抜本的治療法の開発. AMED・再生医療実現拠点ネットワークプログラム (再生・細胞医療・遺伝子治療研究開発課題 (非臨床 PoC 取得研究課題)). 2022~2026 年度.
- 2) 山中修一郎. 臓器再生早期実現に向けた誘導前駆細胞による胎仔カメラ作製とマルチカメラ腎臓の開発. AMED・再生・細胞医療・遺伝子治療実現加速化プログラム. 2023~2025 年度.
- 3) 横尾 隆. iPSC 細胞由来再生腎臓による臨床応用への最終基盤研究. 科学研究費助成事業・基盤研究 (C). 2021~2024 年度.
- 4) 坪井伸夫. ネフロン数と単一ネフロンパラメータの臨床応用. 科学研究費助成事業・基盤研究 (C). 2021~2023 年度.
- 5) 上田裕之. IgA 腎症における CARD9 遺伝子多型が糸球体腎炎の進展に与える影響についての検討. 科学研究費助成事業・基盤研究 (C). 2023~2026 年度.

- 6) 山本 泉. 腎移植後の交感神経再生性変化と間質線維化に関する網羅解析. 科学研究費助成事業・基盤研究 (C). 2021~2023 年度.
- 7) 松本 啓. 遺伝子改変低ネフロンナンバーマウスを用いた腎生理機能と組織学的解析. 科学研究費助成事業・基盤研究 (C). 2023~2025 年度.
- 8) 岡部匡裕. EGR-1 を用いた回復可能な傷害ポドサイトの検出. 科学研究費助成事業・若手研究. 2021~2023 年度.
- 9) 中島章雄. ビタミン D を介した腎不全患者における感染症予防の治療戦略. 科学研究費助成事業・若手研究. 2023~2025 年度.
- 10) 神崎 剛. 糸球体過剰濾過によるメカニカルストレスと慢性腎臓病の進展機序. 科学研究費助成事業・若手研究. 2021~2025 年度.
- 11) 春原浩太郎. ポドサイト指標に基づいた腎硬化症の病態解明と治療標的の探索. 科学研究費助成事業・若手研究. 2022~2024 年度.
- 12) 亀島佐保子. Gcm2 をターゲットとした, 二次性副甲状腺機能亢進症の治療効果の検証. 科学研究費助成事業・若手研究. 2023~2025 年度.
- 13) 木戸口慧. 肝細胞がんにおける体液・電解質異常の機序の解明. 科学研究費助成事業・若手研究. 2021~2023 年度.
- 14) 森澤紀彦. 腎交感神経が心拍数を制御するメカニズムの解明. 科学研究費助成事業・若手研究. 2021~2025 年度.
- 15) 藤本俊成. ネフロン前駆細胞置換によるヒト iPS 細胞由来の機能ネフロンの再生. 科学研究費助成事業・若手研究. 2023~2025 年度.
- 16) 佐々木峻也. ヒト生体における単純 CT 画像と病理組織画像を用いた単一糸球体濾過量と腎予後. 科学研究費助成事業・若手研究. 2023~2026 年度.
- 17) 齋藤弥積. ヒト臨床応用に向けたネフロンと腎間質も含めた腎臓再生法の確立. 科学研究費助成事業・研究活動スタート支援. 2022~2023 年度.
- 18) 山中修一郎. 異種体内ヒト腎臓による腎再生医療の実装と薬剤性腎障害の克服. 国立研究開発法人科学技術振興機構 (JST) 2021 年度創発的研究支援事業. 2021~2027 年度.
- 19) 小林亜理沙. 血液透析患者における性差が骨代謝や骨折発症リスクに与える影響についての検討. 一般社団法人日本透析医学会 TSUBASA PROJECT. 2023 年度.
- 20) 山本 泉. 血液透析患者におけるグルココルチコイド受容体の遺伝子多型と患者背景および生命予後の関連調査. 一般財団法人土谷記念医学振興基金. 2022~2024 年度.
- 21) 中島章雄. CKD-MBD によるインスリン抵抗性への治療法の確立. 一般財団法人土谷記念医学振興基金研究助成. 2023~2025 年度.
- 22) 内山威人. PSG 遺伝子群が二次性副甲状腺機能亢進症の発症と進展に与える影響. 一般財団法人守谷奨学財団 研究助成金. 2023 年度.
- 23) 加藤一彦. 血液透析患者における CKD-MBD とアルツハイマー病の関連性の解明. 公益財団法人日本腎臓財団 令和 5 年度 CKD (慢性腎臓病) 病態研究助成. 2023 年.
- 24) 山中修一郎. 新規マウスを用いた腎動脈狭窄腎不全モデルにおける老化細胞除去の腎機能改善効果の解析. 公益財団法人石橋由紀子記念基金助成金. 2023 年度.
- 25) 久保英祐. シスプラチン腎症における腎尿細管レニンアンジオテンシン系に着目した病態解明と治療法の探索. 公益財団法人石橋由紀子記念基金助成金. 2023 年度.
- 26) 松井賢治. Development of a System for the Replacement of Animal Fetal Kidneys with Human Nephrons: Towards Clinical Application. 公益財団法人加藤記念バイオサイエンス振興財団 第 35 回 (2023 年度) 加藤記念国際交流助成金. 2023 年度.
- 27) 川邊万佑子. IgA 腎症における扁桃腺組織解析に着目した病態解明. 公益社団法人日本透析医会 JADP Grant. 2022~2024 年度.
- 28) 松本 啓. 薬剤誘導遺伝子改変マウスを用いた早産児低ネフロンナンバーモデルマウスの作成と解析. 日本腎臓病協会・ベーリンガーインゲルハイム共同研究事業・研究助成金. 2021~2023 年度.
- 29) 松本 啓. iCaspase9 システムを用いた低ネフロンナンバーモデルマウスの構築と糖尿病性腎症糸球体過剰濾過の解析. 日本イーライリリー イノベーション研究助成. 2023 年度.
- 30) 神崎 剛. 腎生検 LVSEM 研究会 研究助成. 2023~2024 年度.
- 31) 齋藤弥積. ヒト臨床応用に向けたネフロンと腎間質も含めた腎臓再生法の確立. iPS アカデミアジャパン 研究助成 2022 年度 iPS アカデミアジャパン 研究助成. 2022~2023 年度.

Ⅶ. 賞

- 1) 松井賢治. 一般演題優秀演題賞 (基礎). 第 66 回日本腎臓学会学術総会. 新生仔マウスの腎発生ニッチを足場としたキメラネフロンの長期生着. 2023 年 6 月.
- 2) 林 綾香. 症例報告論文賞. 第 20 回日本女性腎臓病医の会総会. CASE REPORT: Serial cases of false-positive flow-cytometry T cell crossmatch associated with anti-blood type antibodies in patients undergoing ABO-incompatible kidney transplantation. 2023 年 6 月.

- 3) 松井賢治. 優秀発表賞. 日本腎臓学会 若手基礎研究フォーラム 2023. 安全かつ高効率なネフロン前駆細胞除去システムのマウスモデルでの検証. 2023年8月.
 - 4) 土谷千子. 優秀演題賞. 第29回日本腹膜透析医学会学術集会・総会. 当院および関連施設におけるPD関連腹膜炎の起因菌についての検討. 2023年9月.
 - 5) 小川恭平. Young Investigator賞. 第29回日本腹膜透析医学会学術集会・総会. Upward-directed swan-neck catheter may be the best for both easy-to-see and disinfect exitsite and prevention of exitsite infection. 2023年9月.
 - 6) Morimoto K. 2023 IXA Scientific Congress Award. International Xenotransplantation Association. Challenge for xeno renal regenerative therapy for fetus. 2023年10月.
 - 7) 相澤千晴. 優秀演題賞. 第55回臨床体液研究会. 偽性アルドステロン症で重症代謝性アルカローシス・低K血症を来し急性血液浄化を行った1例. 2023年10月.
 - 8) 横尾 隆. 学術賞. 公益財団法人日本腎臓財団. iPS細胞由来腎臓再生法の開発. 2024年2月.
 - 9) 高橋康人. 優秀演題賞. 第57回日本痛風・尿酸核学会. 新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) の重症化と血清尿酸値との関連性. 2024年2月.
 - 10) 松井賢治. 優秀若手基礎研究者賞候補演題選出. 第1回 日本腎臓学会若手基礎研究フォーラム. 内因性アポトーシス経路を活用したネフロン前駆細胞誘導死マウスの開発とその応用. 2024年2月.
 - 11) 森本啓太. 優秀演題賞. 第26回日本異種移植研究会. 子宮内胎仔への異種胎仔腎臓移植法の開発—先天性腎疾患患児を想定したラットモデルでの検討. 2024年2月.
 - 12) 横尾 隆. 2024年度日本再生医療学会賞(臨床部門). 一般社団法人日本再生医療学会. 異種胎仔腎臓を足場としたiPS細胞由来腎臓再生による抜本的腎不全治療法開発. 2024年3月.
 - 13) 小林賛光. 優秀演題賞. 第20回日本インターベンショナルネフロジー学会. 腎臓内科医が透析アクセス関連手術手技を習得するために: 術者目線動画を取り入れた集中的トレーニングプログラムの実践経験. 2024年3月.
- Ⅷ. その他**
- 1) Yokoo T. (Oral) Mucosa targeting therapy: Upper respiratory mucosa. 17th International Symposium on IgA Nephropathy (IIGANN2023). Tokyo. Sept.
 - 2) Morimoto K, Yamanaka S, Koda N, Yamamoto S, Kinoshita Y, Inage Y, Matsui K, Matsumoto K, Ozawa K, Wada S, Kobayashi E, Yokoo T. (Poster) Chal-
- lenge for xeno renal regenerative therapy for fetus. IPTA-IXA-CTRMS JOINT CONGRESS. San Diego. Oct.
 - 3) Yokote S, Tsuboi N, Shimizu A, Okabe M, Haruhara K, Sasaki T, Ueda H, Yokoo T. (Poster) The severity of microscopic hematuria in IgA nephropathy correlates with the incidence of gross hematuria following SARS-CoV-2 mRNA vaccination. American Society of Nephrology Kidney Week 2023. Philadelphia. Nov.
 - 4) Okabe M, Koike K, Tsuboi N, Matsusaka T, Yokoo T. (Poster) Podocyte Injury Marker EGRI in Lupus Nephritis. American Society of Nephrology Kidney Week 2023. Philadelphia. Nov.
 - 5) Haruhara K, Okabayashi Y, Sasaki T, Kubo E, D'Agati VD, Bertram JF, Tsuboi N, Yokoo T. (Poster) Podocyte density, rather than podocyte number per glomerulus, is associated with kidney outcomes in obesity-related glomerulopathy. American Society of Nephrology Kidney Week 2023. Philadelphia. Nov.
 - 6) Matsui K, Yamanaka S, Kobayashi E, Yokoo T. (Poster) Development of a System for the Replacement of Animal Fetal Kidneys with Human Nephrons: Towards Clinical Application. American Society of Nephrology Kidney Week 2023. Philadelphia. Nov.
 - 7) Miura A, Okabe M, Sasaki T, Okabayashi Y, Haruhara K, Tsuboi N, Yokoo T. (Oral) Single-Nephron Dynamics in Patients with Overt Diabetic Nephropathy. American Society of Nephrology Kidney Week 2023. Philadelphia. Nov.
 - 8) Kato K, Nakashima A, Kobayashi A, Ohkido I, Yokoo T. (Poster) Serum magnesium levels and cognitive function in hemodialysis patients: A cross-sectional study. American Society of Nephrology Kidney Week 2023. Philadelphia. Nov.
 - 9) Oba R, Kanzaki G, Yokoo T, Nagase M. (Poster) The association between mechanosensitive ion channel Piezo2 expression and fibrogenesis in hypertensive diabetic kidney disease. American Society of Nephrology Kidney Week 2023. Philadelphia. Nov.
 - 10) Kobayashi A, Nakashima A, Kato K, Yaginuma T, Ohkido I, Yokoo T. (Poster) Denosumab and fracture events in patients on hemodialysis. American Society of Nephrology Kidney Week 2023. Philadelphia. Nov.

内科学講座

リウマチ・膠原病内科

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

教育・研究概要

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

I. 関節リウマチ (rheumatoid arthritis: RA) における prokineticin2-receptor 系の役割の解明

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

我々は，コラーゲン誘導性関節炎 (collagen-induced arthritis: CIA) マウスにおいて，血管新生関連物質である prokineticin 2 (PK2) が関節炎において高発現していることを報告した。PK2 は心臓，精巣，骨髄に高発現しており，血管新生作用の他，ケモカイン，サーカディアンリズム，痛みの閾値低下などとも関連している。PK2 のレセプターは PKR1, PKR2 の 2 種類が存在し，特に PKR2 の発現が CIA マウスの関節炎において亢進していた。そこで，PK2 のレセプターアンタゴニストである PKRA7 を CIA マウスに投与し関節炎にどのように関与しているか検討した。その結果，PKRA7 は CIA マウスにおける関節炎を有意に抑制した。さらに解析を進めるために複数の組織特異的 PKR2 ノックアウトマウスの作製を試み，成功した。関節炎誘導刺激に対する中枢神経系の炎症反応が減弱していることが明らかとなった。一方で末梢の組織や血清中のサイトカインの反応は明確な減弱はなく，これらを介さない何らかの機序で関節炎やその周辺症状が抑制されていることが想定された。現在，想定しうる具体的な機序についてさらなる解析を進

めている。関節リウマチ患者の滑膜中においては変形関節症患者と比較し関節液中の PK2 の濃度が高値であることを発見した。現在，関節液中の PK2 濃度と関節痛，炎症の程度との関連性の検討を行っている。

II. RA における蛋白のシトルリン化とその機能に関する研究

アミノ酸の翻訳後修飾であるシトルリン化は，Peptidylarginine Deiminase (PAD) によって蛋白質中のプラス電荷を持つアルギニン残基が中性電荷のシトルリン残基に変換される反応であり，カルシウムによって触媒される。抗シトルリン化蛋白抗体 (anti-citrullinated protein antibody: ACPA) は PAD によってシトルリン化された蛋白に対する自己抗体であり，RA に極めて特異性が高い。ACPA は，RA 発症 10 年以上前から検出され得ることが報告されている。また，ACPA 陽性者は 5 年以内に RA を発症することが多く，ACPA の陽転化は RA 発症に関与する重要な現象の一つである。しかしその一方で，ACPA 陰性の RA 患者においても PADI4 遺伝子の RA 感受性ハプロタイプが独立した骨関節破壊の危険因子であることが報告されており，PAD の ACPA 誘導以外の役割も RA の病態形成に関与していると考えられている。シトルリン化は蛋白質の折りたたみ構造の展開，蛋白質分解や分子内相互作用の喪失などに関与することが知られており，この反応により蛋白質の機能が変化することは容易に予想できる。また，最近では，in vitro で PAD がお互いをシトルリン化する自己シトルリン化反応も報告されている。自己シトルリン化によって本来酵素である PAD の機能がどのように変化するか検討した結果，PAD の自己シトルリン化後，単球を遊走させるケモカイン様の作用を有することが分かった。また，人においてシトルリン化 PAD を検出するために当研究室で開発した ELISA を用いて，RA 患者の関節液中シトルリン化 PAD4 レベルを測定した。その結果，RA 患者の関節液シトルリン化 PAD4 レベルは，変形性関節症患者と比較して有意に高く，抗 CCP 抗体陽性例のみならず陰性例においても検出された。このことは，PAD4 の自己シトルリン化が血清反応陰性 RA の病態にも関与していることを示唆している。さらに，シトルリン化 PAD4 をマウスの関節に投与し，関節炎が誘導されるか検討した結果，関節炎が惹起され，滑膜組織に浸潤した炎症細胞は炎症に寄与する M1 マクロファージが優位であることが分かった。今後，シト

ルリン化PAD4がRAのバイオマーカーとなり得るかを検討する予定である。

Ⅲ. リウマチ性疾患における疼痛の研究

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

中枢性感作とは中枢神経系での疼痛閾値の低下により同じ刺激に対する痛みの反応性が増強することであり、慢性疼痛の病態の一因と言われている。近年、中枢性感作のスクリーニングツールとして自記式質問票 Central Sensitization Inventory (CSI) が開発され、臨床的有用性が報告されている。RA患者における疼痛も中枢性感作が関連している可能性があるが、実際のところはわかっていない。われわれはこのような観点から、CSIを用いてRA患者の中枢性感作をスクリーニングし、長期罹患RA患者における中枢性感作の頻度を明らかにした。そして、中枢性感作とRAにおける神経障害性疼痛が関連していることを明らかにした（Clin Exp Rheumatol 2022；40(5)：980-7）。また、関節リウマチ患者において中枢性感作による疼痛と炎症による疼痛の表現型の差を明らかにした。さらに関節リウマチ患者における patient global assessment と evaluator global assessment の差より中枢性感作の存在が予測できることを明らかにした（Clin Exp Rheumatol 2022；40(11)：2119-24）。今後はRAの急性期における中枢性感作の評価、シェーグレン症候群や脊椎関節炎患者においても中枢性感作の評価を行う予定である。同時に関節炎モデルマウスの中枢神経系の変化を組織学的に解析する予定である。

Ⅳ. 炎症性筋疾患の筋膜炎に関する研究

皮膚筋炎（DM）は主に骨格筋をはじめとし、皮膚や肺に炎症をきたす原因不明の自己免疫疾患である。我々は、DMの炎症部位として筋組織よりも筋

膜が重要であり、炎症細胞浸潤は筋膜から起こり筋組織に波及していくことを経時的なMRIと筋膜を含む筋生検で示した（Arthritis Rheum 2010；62：3751-9）。また、DMや多発性筋炎（PM）を含む炎症性筋疾患の骨格筋MRI所見を解析した結果、MRI画像所見のみでDMとPMを診断できるスコアリングシステムを開発した。これら骨格筋MRIのパターンは筋炎特異的自己抗体や臨床症状、合併症と関連しており、抗MDA5抗体陽性症例においては間質性肺炎の予後と関連していることが分かった（Rheumatology (Oxford). 2024；63(12)：e003271）。

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

Ⅴ. 関節炎モデルマウスにおける中枢神経系の変化に関する研究

これまで我々は中枢神経系におけるprokineticin2-receptor系の関節炎病態への関与や関節炎モデルにおける脳室周囲器官の変化に関して研究を行ってきた。既報においても関節炎病態において中枢神経系の器質的変化が存在することを示唆するデータが集積している。これらのことから、関節炎モデルマウスにおいて中枢神経系がどのように変化するのかグリア細胞マーカーや炎症性サイトカインの発現という観点から検討を行った。その結果、関節炎病態下においては脳内の広範な領域でグリア細胞マーカーや炎症性サイトカインの発現上昇が生じることが明らかとなった（Neuroimmunomodulation 2023；30(1)：277-90）。特筆すべき結果は、関節炎モデルマウスの嗅球においては、関節炎発症前から、持続したinterleukin-6のmRNA発現上昇を認めたことである。さらにこの発現上昇は摂食量の低下や体重減少といった関節炎の周辺症状の程度とよく相関していた。関節リウマチでも嗅球の萎縮は既に報告があり、関節炎モデルマウスで認めた中枢神経系の変化は、関節リウマチに伴う種々の精神神経症状を説明しうる変化の一部である可能性がある。

「点検・評価・改善」

当内科は、臨床のみならず研究・教育分野へも力

を注いでおり、バランスのとれた体制作りを目指している。RA 患者に対する疼痛の研究、筋膜炎の研究に関しては、多くの患者さんの協力を得て展開中である。基礎研究においても関節炎モデルでの関節炎発症の機序や新たな治療法の開発に関する研究を行い、得られた成果の一部は学会や論文などで発表している。臨床研究においてはさらに研究を推進するために多施設共同研究が必要と考えている。基礎研究を推進するためのマンパワーが不足しており研究を継続するため若手研究者の育成が急務となっている。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Ito H, Yoshida K, Fukuda T, Noda K, Ukichi T, Kurosaka D. Comparison of characteristics of muscle magnetic resonance imaging findings in patients with antineutrophilic cytoplasmic antibody-associated vasculitis and polyarteritis nodosa. *Int J Rheum Dis* 2024; 27(3): e15116.
- 2) Shimoyama T, Yoshida K [equally contributed], Muro Y, Ito H, Matsushita T, Oto Y, Ukichi T, Noda K, Kurosaka D. Magnetic resonance imaging patterns revealing muscle pathology and clinical features in idiopathic inflammatory myopathies. *Rheumatology (Oxford)* 2024; keae125. [Epub ahead of print]
- 3) Oto Y, Yoshida K, [equally contributed], Fukuda T, Fukuda T, Ukichi T, Noda K, Ito H, Kurosaka D. Intramuscular lesions in musculoskeletal MRI as a favourable prognostic sign in patients with anti-MDA5 antibody-positive dermatomyositis. *RMD Open* 2023; 9(3): e003271.
- 4) Yoshida K, Ito H, Kurosaka D, Ikeda R, Noda K, Saito M, Kurosaka D. Autocitrullination confers monocyte chemotactic properties to peptidylarginine deiminase 4. *Sci Rep* 2023; 13(1): 7528.
- 5) Otani K, Yoshiga M, Hirano M, Matsushita T, Noda K, Kurosaka D. Olfactory bulbs in arthritis model mouse persistently express interleukin-6 before the onset of arthritis: Relationship to food intake. *Neuroimmunomodulation* 2023; 30(1): 277-90.

II. 総説

- 1) 伊藤晴康, 黒坂大太郎. 【豊富な処方例でポイント解説！ 耳鼻咽喉科・頭頸部外科処方マニュアル】唾液腺の感染症/炎症 シェーグレン症候群. *耳鼻・頭頸外科* 2023; 95(5): 126-8.

III. 症例報告

- 1) Moriyama M, Noda K, Ito H, Matsushita T, Kurosaka D. Clinical features of newly diagnosed systemic lupus erythematosus after SARS-CoV-2 vaccination. *Mod Rheumatol Case Rep* 2023; 8(1): 63-8.
- 2) Noda K, Fukuda T, Matsushita T, Yoshida K, Kurosaka D. Clinical Images: Muscular lesion in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis detected using dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *ACR Open Rheumatol* 2024; 6(4): 169-70. Epub 2023 Dec 28.

V. 研究費

- 1) 吉田 健. 炎症性筋疾患の筋膜における CXCL13 発現細胞の局在と細胞種の同定. 科学研究費助成事業・基盤研究 (C). 2022~2025 年度.
- 2) 野田健太郎. リウマチ性疾患における自覚症状に神経可塑性が及ぼす影響の検討. 科学研究費補助事業・基盤研究 (C). 2022~2024 年度.
- 3) 浮地太郎. 骨格筋 MRI による特発性炎症性筋疾患の予後予測への挑戦. 科学研究費助成事業・若手研究. 2022~2026 年度.
- 4) 大谷一博. 神経炎症と神経新生因子 prokineticin2 に着目した関節リウマチの病態解明. 科学研究費助成事業・若手研究. 2021~2023 年度.
- 5) 大藤洋介. 皮膚筋炎の早期標的臓器である筋膜における神経・免疫連関の解明. 科学研究費助成事業・若手研究. 2020~2023 年度.

VIII. その他

- 1) 吉田 健, 伊藤晴康, 野田健太郎, 松下嵩之, 大藤洋介, 浮地太郎, 室 慶直, 黒坂大太郎. (口頭) 皮膚筋炎における筋膜組織の遺伝子発現解析と in situ hybridization による CXCL10 産生細胞の同定. 第 67 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 福岡, 4 月. [日リウマチ会抄集 2023; 67 回: 725]
- 2) 伊藤晴康, 松下嵩之, 守山昌利, 吉田 健, 黒坂大太郎. (ポスター) SARS-CoV2 ワクチン接種後に血管炎が疑われた 4 例. 第 67 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 福岡, 4 月. [日リウマチ会抄集 2023; 67 回: 893]
- 3) 野田健太郎, 伊藤晴康, 大谷一博, 大藤洋介, 浮地太郎, 吉田 健, 黒坂大太郎. (ポスター) 自己免疫疾患に合併した筋・筋膜病変における筋痛と炎症細胞, 感覚神経線維の分布の関連の検討. 第 67 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 福岡, 4 月. [日リウマチ会抄集 2023; 67 回: 853]
- 4) 下山宜之, 吉田 健, 伊藤晴康, 浮地太郎, 野田健太郎, 室 慶直, 黒坂大太郎. (口頭) 骨格筋 MRI に

よる特発性炎症性筋疾患での筋病理学的所見の予測。
第 67 回日本リウマチ学会総会・学術集会。福岡，4 月。
[日リウマチ会抄集 2023；67 回：644]

- 5) 大藤洋介，吉田 健，福田健志，浮地太郎，野田健太郎，守山昌利，伊藤晴康，黒坂大太郎。（口頭）抗 MDA5 抗体陽性皮膚筋炎における骨格筋 MRI の解析。第 67 回日本リウマチ学会総会・学術集会。福岡，4 月。[日リウマチ会抄集 2023；67 回：644]
- 6) 大谷一博，吉賀真之，松下嵩之，野田健太郎，黒坂大太郎。（口頭）関節炎モデルマウスの脳の可塑的变化に関連する遺伝子発現の時空間的解析 関節炎形成期の広範な遺伝子発現と，関節炎発症以前に存在し臨床症状と関連する嗅球特異的遺伝子発現。第 67 回日本リウマチ学会総会・学術集会。福岡，4 月。[日リウマチ会抄集 2023；67 回：616]
- 7) 大谷一博，吉賀真之，松下嵩之，野田健太郎，黒坂大太郎。（ポスター）関節炎モデルマウスの脳の可塑的变化に関連する遺伝子発現の時空間的解析 関節炎形成期の広範な遺伝子発現と，関節炎発症以前に存在し臨床症状と関連する嗅球の IL6 発現。第 51 回日本臨床免疫学会総会。東京，10 月。[日臨床免疫会抄集 2023；51 回：120]
- 8) 野田健太郎，大藤洋介，伊藤晴康，吉田 健，黒坂大太郎。（口頭）炎症性筋疾患における筋痛と筋・筋膜における感覚神経の分布の関連について。第 16 回日本運動器疼痛学会。富山，11 月。[J Musculoskelet Pain Res 2023；15(4)：S47]
- 9) 三森愛理，松下嵩之，佐竹真理，前田未来，伊藤晴康，黒坂大太郎。（口頭）EBV 持続感染を呈した IgG4 関連疾患の一例。第 63 回関東リウマチ研究会。東京，7 月。
- 10) 野田健太郎。【医療相談】あなたの悩みを専門医にきく。流 2023；382：39-41。

内科学講座

循環器内科

講座担当教授：	吉村 道博	循環器学
教 授：	山根 禎一	循環器学
教 授：	本郷 賢一	循環器学
教 授：	芝田 貴裕	循環器学
准 教 授：	小武海公明	循環器学
准 教 授：	小川 崇之	循環器学
講 師：	森 力	循環器学
准 教 授：	南井 孝介	循環器学
准 教 授：	名越 智古	循環器学
講 師：	小川 和男	循環器学
講 師：	香山 洋介	循環器学
講 師：	森本 智	循環器学
講 師：	徳田 道史	循環器学
講 師：	山下 省吾	循環器学
講 師：	柏木 雄介	循環器学
講 師：	吉田 純	循環器学
講 師：	木村 悠	循環器学
講 師：	徳竹 賢一	循環器学

教育・研究概要

I. 研究概要

循環器内科では，日々の臨床で遭遇した様々な未知の現象や疑問に対して，新しい仮説を立てながら皆で自由闊達な議論を展開している。症例のデータベースを用いた臨床研究と実験室での基礎研究を平行して行うことで Bench to Bedside と Bedside to Bench の双方向性で研究を進めている。以下に各研究班の研究内容を紹介する。

1. 虚血性心疾患研究班

最近のステントやデバルキングデバイスの進歩により，冠動脈インターベンション（PCI）の手技は成熟しつつある。また，本院では 3 次救急が本格始動し，今まで以上に急性冠症候群（ACS）や院外心停止の症例が増加してきている。緊急 PCI のみならず，症例によっては Impella や ECMO などのメカニカルサポートも積極的に導入している現状にある。今後は救命率や急性期予後の改善に向けて，メカニカルサポートの適切な導入ができるよう，プロトコルの導入も検討している。

一方で，様々な臨床データやガイドラインなどで示されているように，特に慢性冠症候群（CCS）に対する PCI 適応は年々厳しくなっている。薬物治療の進歩もあり，昨今では，心カテによる虚血評価

を受けるに至る症例は、以前よりも高齢化や重症化しているケースが目立つ。特に、重度石灰化病変は、PCIに残されたアキレス腱ともいべき課題である。石灰化病変に対するPCIでは、2023年より、Intravascular Lithotripsy (IVL) カテーテルが使用可能となり、すでに使用されているRotablator, Diamondback, カuttingバルーンなどのデバイスと併せて、治療の選択肢も増えている。しかし、これらのデバイスを駆使しても、再治療を要する症例も一定数経験している。症例の検討や解析を行い、その治療戦略を模索するとともに、学会発表も行っている。

また、本院では、PCI後の患者の中長期的な予後評価についても、原則としてPCI後5年間の外来フォローアップを行っており、短期予後のみならず、長期予後についても、様々な観点から検証を行えるよう、データベースのアップデートも行い、今後の研究につなげていきたいと考えている。

2. 不整脈研究班

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

発作性心房細動に関しては現在バルーン技術が向上し、冷凍バルーン、ホットバルーンその他、レーザーバルーンが使用可能であり、より短時間で高周波アブレーションと同等の有効性が得られる治療が可能になっている。さらに新しい治療方法としてパルスフィールドアブレーションの国際試験に参加し、その結果は2023年のACCにおいて発表された。

一方、持続性及び慢性心房細動に対するアブレーション方法は未だ確立されていないため、様々なマッピングシステムを用いて心房細動メカニズムの解明に取り組むと共に、心房細動基質の同定とその修飾法並びに治療効果を検討することで成功率の向上に努めている。現在は北米（カナダ）を中心とした国際ランダム化比較試験であるSTAR-AF3研究に参加中である。

治療の安全性や長期成績の検討は十分ではないため、手技に伴う合併症（肺静脈狭窄、横隔神経障害、食道損傷、無症候性脳梗塞など）の頻度やそのリスク因子、及び各治療法の特徴並びに長期的治療効果

を比較検討することで患者毎の最適な治療法を明らかにすることに努めている。肺静脈狭窄症例に対する静脈拡張術を虚血性心疾患研究班とともに施行しており、全国から治療希望症例が集まっている。

3. 心不全研究班

日々行われている、心臓カテーテル検査を行った症例は全員空腹時採血を行っている。そのデータは7589例を数え、それをデータベース化する事で数多くの臨床研究が想起されている。統計手法として、共分散構造分析やベイズ推定を用いるなどして、今年度も吉村道博主任教授ご指導の元、多くの発表や論文投稿中である。また若手医師の研究をサポートする事により、学位の取得ならびに研究や論文の書き方の指導などにも貢献している。

現在進行形の研究として、心拍数と心不全の関係やスワンガンツカテーテルを行った心不全患者における混合静脈血酸素飽和度(SvO₂)と肺動脈収縮期圧(sPAP)の関係やSvO₂と肺動脈楔入圧(PAWP)、左室拡張末期圧(LVEDP)の研究。またSvO₂と尿酸の関係など現在統計解析や論文投稿など行っている。

その他、ACSとビリルビンの関係などの臨床研究も現在行っており、日常診療の検査項目から、新たな知見を見出し、研究、発表を行っている。

今後もデータベースから様々な統計手法を用いて、急性、慢性心不全の病態に関する詳細なデータ解析を継続し、実臨床に役立つ新たな報告を行えるように、新しい視点で研究を推進していく。

4. 画像（イメージング）研究班

2022年度は経皮的僧帽弁接合不全修復術(MitraClip)が当院で実施可能となったことは既報の通りである。近年、安静時に重症僧帽弁閉鎖不全症(MR)は存在しないにも関わらず、負荷にてMRが顕在化する症例が存在することが認知されてきている。当院心エコー班としても、潜在的に存在する重症MRの患者さんの治療につながるよう、ハンドグリップ運動負荷心エコーにて取り組んでいる。実際、運動負荷心エコーにて重症MRと診断された患者さんに対し僧帽弁接合不全修復術(MitraClip)をすることにより心不全再入院を回避できた症例を経験した。今後も運動負荷心エコーの必要性は増すと思われ、ハンドグリップ以外のモダリティも導入して取り組んでいくことを検討している。学術面では、2023年度心不全学会において、宇野剛輝先生が“Functional Mitral Regurgitation in Patients with Atrial Fibrillation: Three-Dimensional Echocardiographic Analyses”の演題

名で3D心臓超音波を用いた心房性僧帽弁閉鎖不全症のメカニズムについて報告した。また、同学会で多賀宇太郎先生が心筋シンチに関する症例報告を行い、Advanced Cardiac Imaging Laboratory (ACIL) においても伊東哲史先生と多賀宇太郎先生それぞれ症例報告を行うなど画像班として活躍をされている。今後も日常診療に貢献するべく画像診断技術の向上と学会活動などに精進していきたい。

5. 分子生物学研究班

分子生物学研究班は吉村道博主任教授の指導の元に臨床で得られた知見を元に基礎医学研究を通して実験的検証を行い、新しい視点の形成に取り組んでいる。動脈硬化による器質的狭窄あるいは血管攣縮による冠動脈血流障害が主要因の虚血性心疾患であるが、一方でその病態生理の根幹をなすのは心臓エネルギー代謝障害である。心筋におけるエネルギー産生は主に脂肪酸代謝にゆだねているが、急性冠症候群 (ACS) や重症心不全急性期では心筋ではエネルギー産生効率の上で遊離な糖代謝への substrate switching が生じる。したがって、この糖代謝を促進する中心的なシステムの一つであるインスリンシグナルをいかに効率よく活性化させるか、という事がこれらの疾患の治療に重要と考えられる。しかし、急性期虚血性灌流障害、重症心不全においてはインスリンシグナルの外部刺激に対する反応が低下しており（心臓組織インスリン抵抗性）、最終的に細胞傷害、心機能低下を引き起こす一因となっている。

心筋エネルギー代謝においてミトコンドリアで産生された ATP は最終的にキサンチンオキシダーゼにより尿酸へと代謝される。虚血性心疾患患者において尿酸と左室駆出率は負の相関関係にある事を明らかにし、この関係性を説明する要因として不全心筋の心臓組織におけるキサンチンオキシダーゼが活性化している事を明らかにした (Tanaka Y, Sci Rep 2017/Free Radic Biol Med 2021)。更には生体内で尿酸動態を制御しているもう一つの大きな因子として腎臓近位尿管に発現している URAT1 に着目し、URAT1 が尿酸を腎臓で再吸収するだけでなく肝臓、脂肪組織、心臓組織に発現している事を明らかにした。更に、URAT1 選択的阻害薬は脂肪肝、褐色脂肪の白色化を改善する事により全身のインスリン抵抗性を改善する事を明らかにした。更にメタボリックシンドロームの構成要素である飽和脂肪酸の1種であるパルミチン酸が心筋細胞で URAT1 発現を誘導する positive regulator であり、パルミチン酸による心筋傷害は URAT1 から MAPK のリン酸化を介してアポトーシス、炎症、酸化ストレスを

惹起している事を明らかにした (Tanaka Y. iScience 2023; 26(9): 107730/Mol Metab 2022; 55: 101411)。

2023年度には分子生物学研究班で研究をしてきた医局員が科研費を始めとした研究費の獲得に成功しており、リサーチマインドを忘れる事無く各々が医学の更なる発展に貢献できるように努力していきたいと考えている。

6. 心筋生理研究班

我々は、小児科との共同研究で、成人ファブリー病患者における心病変の臨床的特徴や酵素補充療法・薬理的シャペロン療法による効果について検討を行っている。本年度は、学会報告として日本人ファブリー病患者における心臓超音波検査での global longitudinal strain (GLS) 測定の早期心病変検出に対する有用性の検討、GLSによる日本人ファブリー病患者早期心病変の特徴の検討、また、ファブリー病患者の診断、経過観察及び治療における各種検査の特徴や有用性に関する総説、についてそれぞれ日本循環器学会学術集会にて発表を行った。

II. 教育

1. 講義

医学科講義は、コース 臨床医学 I (医学科4年生)、臨床医学 I (新) (医学科3年) のユニット「循環器」を担当した。

2. 実習

医学科学生実習では、コース医学総論のユニット「Early clinical exposure」(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。

「点検・評価・改善」

本院では2つの心臓カテーテル検査室がフル稼働しているが、虚血性心疾患ならびに不整脈に対するそれぞれのデータベースが構築されており、日々新しいものに更新されている。入力作業には医局のほぼ全スタッフが協体制を取っており、今年も作業が実施された。この貴重な臨床データベースを用いて複数の臨床研究が進行していることは高く評価できる点である。また、統計解析手法に共分散構造分析やベイズ推定を導入したが、これが功を奏して今年度も引き続き数々の論文がアクセプトされた。

当科では臨床研究のみならず基礎研究も積極的に行っている。臨床で得た疑問に対して基礎的にアプローチする姿勢を育成している。特に心臓内分泌代謝研究に関して、国内外で数多くの発表を行い、高

く評価されている。

我々の教室の主たる対象学会は、日本循環器学会、日本心臓病学会、日本心不全学会、日本不整脈学会、CVIT、アメリカ心臓病学会、ヨーロッパ心臓病学会、日本病態生理学会、日本心血管内分泌代謝学会、日本心エコー図学会、日本心臓リハビリテーション学会、日本老年病学会などであり、それぞれで積極的に学会活動を行った。中でも特筆すべきは、2023年10月6日（金）～8日（日）にパシフィコ横浜ノースにて第27回日本心不全学会学術集会在吉村道博主任教授を大会長として開催されたことである。過去最高となる約3,700名の参加者を得て成功裡に終了した。本会は教室の多くのスタッフの協力を得て成し得た事業であり、深い感謝の意を表したい。

学生教育においては、COVID-19の影響が薄れつつあり、通常の教育体制にほぼ戻った。一方で、コロナ禍で培われたオンライン講義も充実しており、実習の参考資料として有効に活用されたと思われる。さらに将来はバーチャルでの講義も増えていくものと思われることから、近未来型のデジタル医学教育資材をさらに充実していく必要があるだろう。

研究業績

I. 原著論文

- 1) [Oh T](#), [Ogawa K](#), [Nagoshi T](#), [Minai K](#), [Ogawa T](#), [Kawai M](#), [Yoshimura M](#). Relationship between haemodynamic indicators and haemogram in patients with heart failure. *ESC Heart Fail* 2023; 10(2) : 955-64.
- 2) Tsutsui H, Albert NM, Coats AJS, Anker SD, Bayes-Genis A, Butler J, Chioncel O, Defilippi CR, Drazner MH, Felker GM, Filippatos G, Fiuzat M, Ide T, Januzzi JL Jr, Kinugawa K, Kuwahara K, Matsue Y, Mentz RJ, Metra M, Pandey A, Rosano G, Saito Y, Sakata Y, Sato N, Seferovic PM, Teerlink J, Yamamoto K, [Yoshimura M](#). Natriuretic peptides: role in the diagnosis and management of heart failure: a scientific statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Heart Failure Society of America and Japanese Heart Failure Society. *J Card Fail* 2023; 29(5) : 787-804.
- 3) Tsutsui H, Albert NM, Coats AJS, Anker SD, Bayes-Genis A, Butler J, Chioncel O, Defilippi CR, Drazner MH, Felker GM, Filippatos G, Fiuzat M, Ide T, Januzzi JL Jr, Kinugawa K, Kuwahara K, Matsue Y, Mentz RJ, Metra M, Pandey A, Rosano G, Saito Y, Sakata Y, Sato N, Seferovic PM, Teerlink J, Yamamoto K, [Yoshimura M](#). Natriuretic peptides: role in the

diagnosis and management of heart failure: a scientific statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Heart Failure Society of America and Japanese Heart Failure Society. *Eur J Heart Fail* 2023; 25(5) : 616-31.

- 4) Hokimoto S, Kaikita K, Yasuda S, Tsujita K, Ishihara M, Matoba T, Matsuzawa Y, Mitsutake Y, Mitani Y, Murohara T, Noda T, Node K, Noguchi T, Suzuki H, Takahashi J, Tanabe Y, Tanaka A, Tanaka N, Teragawa H, Yasu T, [Yoshimura M](#), Asaumi Y, Godo S, Ikenaga H, Imanaka T, Ishibashi K, Ishii M, Ishihara T, Matsuura Y, Miura H, Nakano Y, Ogawa T, Shiroto T, Soejima H, Takagi R, Tanaka A, Tanaka A, Taruya A, Tsuda E, Wakabayashi K, Yokoi K, Minamino T, Nakagawa Y, Sueda S, Shimokawa H, Ogawa H; Japanese Circulation Society and Japanese Association of Cardiovascular Intervention and Therapeutics and Japanese College of Cardiology Joint Working Group. JCS/CVIT/JCC 2023 Guideline focused update on diagnosis and treatment of vasospastic angina (coronary spastic angina) and coronary microvascular dysfunction. *Circ J* 2023; 87(6) : 879-936.
- 5) Tsuda T, Kato T, Usuda K, Kusayama T, Usui S, Sakata K, Hayashi K, Kawashiri MA, Yamagishi M, Takamura M, Otsuka T, Suzuki S, Hirata A, Murakami M, Takami M, Kimura M, Fukaya H, Nakahara S, Shimizu W, Iwasaki YK, Hayashi H, Harada T, Nakajima I, Okumura K, Koyama J, [Tokuda M](#), [Yamane T](#), Momiyama Y, Tanimoto K, Soejima K, Nonoguchi N, Ejima K, Hagiwara N, Harada M, Sonoda K, Inoue M, Kumagai K, Hayashi H, Satomi K, Yazaki Y, Watari Y, Arai M, Watanabe R, Yokoyama K, Matsumoto N, Nagashima K, Okumura Y; AF Ablation Frontier Registry and the Hokuriku-Plus AF Registry Investigators. Effect of catheter ablation for atrial fibrillation in heart failure with mid-range or preserved ejection fraction - pooled analysis of the AF frontier ablation registry and Hokuriku-plus AF registry. *Circ J* 2023; 87(7) : 939-46.
- 6) [Kashiwagi Y](#), [Nagoshi T](#), [Kimura H](#), [Tanaka Y](#), [Oi Y](#), [Inoue Y](#), [Ogawa K](#), [Kawai M](#), [Yoshimura M](#). Effects of angiotensin receptor-neprilysin inhibitor on insulin resistance in patients with heart failure. *ESC Heart Fail* 2023; 10(3) : 1860-70.
- 7) [Ogawa T](#), [Inoue Y](#), [Aizawa T](#), [Morimoto S](#), [Ogawa K](#), [Nagoshi T](#), [Minai K](#), [Kawai M](#), [Yoshimura M](#). Investigation of the small-balloon technique as a method for retrieving dislodged stents. *Cardiovasc Interv*

- Ther 2023; 38(3) : 309-15.
- 8) [Tanaka Y](#), [Nagoshi T](#), [Takahashi H](#), [Oi Y](#), [Yasutake R](#), [Yoshii A](#), [Kimura H](#), [Kashiwagi Y](#), [Tanaka TD](#), [Shimoda M](#), [Yoshimura M](#). URAT1 is expressed in cardiomyocytes and dotinurad attenuates the development of diet-induced metabolic heart disease. *iScience* 2023; 26(9) : 107730.
 - 9) [Ouchi K](#), [Sakuma T](#), [Higuchi T](#), [Yoshida J](#), [Narui R](#), [Nojiri A](#), [Yamane T](#), [Ojiri H](#). Prediction of spontaneous echocardiographic contrast within the left atrial appendage in cardiac computed tomography of patients with atrial fibrillation. *Heart Vessels* 2023; 38(9) : 1138-48.
 - 10) [Kusano K](#), [Yamane T](#), [Inoue K](#), [Takegami M](#), [Nakai M](#), [Kanaoka K](#), [Tonegawa-Kuji R](#), [Miyamoto K](#), [Iwasaki YK](#), [Takatsuki S](#), [Nakamura K](#), [Iwanaga Y](#), [Shimizu W](#); J-AB registry investigators. The Japanese Catheter Ablation Registry (J-AB) : annual report in 2021. *J Arrhythm* 2023; 39(6) : 853-9.
 - 11) [Aizawa T](#), [Inoue Y](#), [Ito S](#), [Morimoto S](#), [Ogawa K](#), [Nagoshi T](#), [Minai K](#), [Ogawa T](#), [Kawai M](#), [Yoshimura M](#). Time-dependent changes in P2Y12 reaction unit values for predicting the different types of cardiovascular events in patients with ischemic heart disease. *Heart Vessels* 2023; 38(10) : 1218-27.
 - 12) [Hiraki N](#), [Nagoshi T](#), [Okuyama T](#), [Tanaka TD](#), [Oi Y](#), [Kashiwagi Y](#), [Inoue Y](#), [Ogawa K](#), [Minai K](#), [Ogawa T](#), [Kawai M](#), [Yoshimura M](#). Inhibitory action of B-type natriuretic peptide on adrenocorticotrophic hormone in patients with acute coronary syndrome. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2023; 325(4) : H856-65.
 - 13) [Goya M](#), [Hirao K](#), [Aonuma K](#), [Nogami A](#), [Yamane T](#), [Yamauchi Y](#), [Okishige K](#), [Yotsukura A](#), [Kimura M](#), [Naito S](#), [Kato R](#), [Nitta J](#), [Inaba O](#), [Satomi K](#), [Morita N](#), [Kobayashi Y](#), [Inden Y](#), [Yoshida Y](#), [Kakita K](#), [Kobori A](#), [Kusano K](#), [Inoue K](#), [Masuda M](#), [Hiroshima K](#), [Koyama J](#), [Kumagai K](#), [Okumura K](#); HeartLight study investigators. Initial multicenter clinical experience with the first-generation endoscopic guided laser balloon in Japan. *J Interv Card Electrophysiol* 2023; 66(7) : 1713-21.
 - 14) [Hokimoto S](#), [Kaikita K](#), [Yasuda S](#), [Tsuji K](#), [Ishihara M](#), [Matoba T](#), [Matsuzawa Y](#), [Mitsutake Y](#), [Mitani Y](#), [Murohara T](#), [Noda T](#), [Node K](#), [Noguchi T](#), [Suzuki H](#), [Takahashi J](#), [Tanabe Y](#), [Tanaka A](#), [Tanaka N](#), [Teragawa H](#), [Yasu T](#), [Yoshimura M](#), [Asaumi Y](#), [Godo S](#), [Ikenaga H](#), [Imanaka T](#), [Ishibashi K](#), [Ishii M](#), [Ishihara T](#), [Matsuura Y](#), [Miura H](#), [Nakano Y](#), [Ogawa T](#), [Shiroto T](#), [Soejima H](#), [Takagi R](#), [Tanaka A](#), [Tanaka A](#), [Taruya A](#), [Tsuda E](#), [Wakabayashi K](#), [Yokoi K](#), [Minamoto T](#), [Nakagawa Y](#), [Sueda S](#), [Shimokawa H](#), [Ogawa H](#); Japanese Circulation Society and Japanese Association of Cardiovascular Intervention and Therapeutics and Japanese College of Cardiology Joint Working Group. JCS/CVIT/JCC 2023 guideline focused update on diagnosis and treatment of vasospastic angina (coronary spastic angina) and coronary microvascular dysfunction. *J Cardiol* 2023; 82(4) : 293-341.
 - 15) [Itakura R](#), [Kuramitsu S](#), [Kikuchi J](#), [Kawase Y](#), [Mizukami T](#), [Shinozaki T](#), [Horie K](#), [Takashima H](#), [Terai H](#), [Kikuta Y](#), [Ishihara T](#), [Saigusa T](#), [Sakamoto T](#), [Suematsu N](#), [Shiono Y](#), [Asano T](#), [Tsuji K](#), [Masamura K](#), [Dojiri T](#), [Toyota F](#), [Ogita M](#), [Kurita T](#), [Matsuo A](#), [Harada K](#), [Yaginuma K](#), [Sonoda S](#), [Yokoi H](#), [Tanaka N](#), [Matsuo H](#); J-CONFIRM investigators. Prognostic impact of renal function on 5-year outcomes after fractional flow reserve-guided deferral of revascularization. *J Am Heart Assoc* 2023; 12(20) : e030886.
 - 16) [Tokuda M](#), [Yamashita S](#), [Shiomi S](#), [Sakurai R](#), [Sato H](#), [Oseto H](#), [Yokoyama M](#), [Tokutake K](#), [Kato M](#), [Narui R](#), [Tanigawa SI](#), [Yoshimura M](#), [Yamane T](#). Pulmonary vein stenosis after catheter ablation of atrial fibrillation using a cryoballoon, hot balloon, or laser balloon. *Circ J* 2023; 87(12) : 1711-9.
 - 17) [Yasaka M](#), [Yokota H](#), [Suzuki M](#), [Asakura H](#), [Yamane T](#), [Ogi Y](#), [Kimoto T](#), [Nakayama D](#). Idarucizumab for emergency reversal of the anticoagulant effects of dabigatran : final results of a Japanese postmarketing surveillance study. *Cardiol Ther* 2023; 12(4) : 723-40.
 - 18) [Fujii S](#), [Nagayoshi S](#), [Miyamoto T](#), [Ogawa K](#), [Yoshimura M](#). The beneficial effects of balloon pulmonary angioplasty for patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension are accompanied by increased body mass index and improved nutritional status. *Pulm Circ* 2024; 14(1) : e12347.
 - 19) [Hasegawa K](#), [Yoneda ZT](#), [Powers EM](#), [Tokutake K](#), [Kurata M](#), [Richardson TD](#), [Montgomery JA](#), [Shen S](#), [Estrada JC](#), [Saavedra PJ](#), [Emerson A](#), [Walker ML](#), [Tandri H](#), [Michaud GF](#), [Kanagasundram AN](#), [Stevenson WG](#). Safety of ventricular arrhythmia radiofrequency ablation with half-normal saline irrigation. *Europace* 2024; 26(2) : euae018.
 - 20) [Hasegawa K](#), [Yoneda ZT](#), [Powers EM](#), [Tokutake K](#), [Kurata M](#), [Richardson TD](#), [Montgomery JA](#), [Shen S](#), [Estrada JC](#), [Saavedra PJ](#), [Emerson A](#), [Walker ML](#),

Tandri H, Michaud GF, Kanagasundram AN, Stevenson WG. Stroke and bleeding risks of endocardial ablation for ventricular arrhythmias. JACC Clin Electrophysiol 2024; 10(2): 193-202.

shimura M, Yamane T. A rare case of modified superior vena cava isolation by using the ultra-high-resolution mapping system. Pacing Clin Electrophysiol 2024; 47(3): 437-9.

II. 総説

- 1) 山根禎一. 循環器内科学 心房細動アブレーションビッグデータの解析からみる日本の最新状況. 医のあゆみ 2023; 285(4): 278-9.
- 2) 吉村道博. 心機能の評価に関する議論 巻頭言. 循環器内科 2023; 93(5): 495-6.
- 3) 小川和男, 吉村道博. 循環器疾患の失神, めまい, 耳鼻展望 2023; 66(3): 134-41.
- 4) 木村 悠, 吉村道博. 【臨床冠動脈疾患学-冠動脈疾患の最新治療戦略-】冠動脈疾患の治療 薬物療法 Ca拮抗薬の最前線. 日臨 2023; 81 (増8 臨床冠動脈疾患学): 300-5.
- 5) 吉村道博, 小川崇之. 【冠縮性狭心症と冠微小循環障害: 新たな知見】ALDH2 遺伝子多型とアルコール代謝. 循環器内科 2023; 94(4): 399-402.
- 6) 田中寿一, 吉村道博. 【もう迷わない! 循環器薬物処方~若手医師へ贈る熟練医の処方の考え方】循環器薬の特徴について識る 強心薬 (ジギタリス製剤・カテコラミン製剤・PDEIII 阻害薬). Heart View 2023; 27(12): 42-5.
- 7) 徳田道史. 【フレッシュャーズからベテランまで いま知りたい心房細動治療】リズムコントロール アブレーションの適応と注意点. 診断と治療 2024; 112(1): 81-6.
- 8) 名越智古. 【HFpEF を紐解く~診断・治療の標準化のために必要なこと~】治す RAAS 阻害薬で HFpEF を治す. Heart View 2024; 28(2): 194-9.
- 9) 小川崇之. 当院における心血管インターベンション治療の現状. 港区医師会報 2024; 155: 140-2.
- 10) 吉村道博. 高血圧および心不全治療におけるナトリウム利尿ペプチドの応用. 港区医師会報 2024; 155: 151-2.

III. 症例報告

- 1) Tokuda M, Yamashita S, Sato H, Tokutake K, Yoshimura M, Yamane T. Raise-up technique to achieve better stability and contact with the roof line during cryoballoon ablation. HeartRhythm Case Rep 2023; 9(9): 646-8.
- 2) Sakurai R, Yamashita S, Oseto H, Tokutake K, Yoshimura M, Yamane T. A case of concealed inferior vena cava bigeminy in a patient of atrial fibrillation. HeartRhythm Case Rep 2024; 10(3): 227-30.
- 3) Yamashita S, Oseto H, Morita T, Tokutake K, Yo-

IV. 著書

- 1) 高橋弘武, 吉村道博. XIV: その他の病態と循環器診療のテーマ6. 甲状腺疾患と心臓. 伊藤 浩, 山下武志編. 循環器疾患最新の治療 2024-2025. 東京: 南江堂, 2023. p.434-7.
- 2) 永嶋孝一, 新井 陸, 深谷英平, 徳田道史. EP 大学 3ステップで学ぶ心電図. EP 大学, 2023.
- 3) 山根禎一 (班員), 山下吾吾 (協力員). 日本循環器学会, 日本不整脈心電学会編. 2024 年 JCS/JHRS ガイドライン フォーカスアップデート版 不整脈治療.

V. 研究費

- 1) 吉村道博. 数理統計学を導入した循環器疾患のトランスレーショナルリサーチの試み. 科学研究費助成事業・基盤研究 (C). 2022~2024 年度.
- 2) 名越智古. 体温と代謝をつなぐ神経体液性因子の心不全病態生理への関わりと治療応用. 科学研究費助成事業・基盤研究 (C). 2023~2025 年度.
- 3) 徳田道史. 頸部貼付型超音波を用いた心房細動アブレーション中の潜因性脳塞栓の発生機序の解明. 科学研究費助成事業・若手研究. 2022~2024 年度.
- 4) 柏木雄介. 心臓エネルギー代謝におけるケトン体とナトリウム利尿ペプチドの関与. 科学研究費助成事業・若手研究. 2021~2023 年度.
- 5) 木村 悠. ナトリウム利尿ペプチドによる熱産生作用とインスリン抵抗性改善効果. 科学研究費助成事業・若手研究. 2021~2023 年度.
- 6) 田中祥朗. 新規のインスリン抵抗性増悪因子 URAT1 の病態生理学的意義の解明. 科学研究費助成事業・若手研究. 2022~2024 年度.
- 7) 名越智古. 心不全の病態における生体温度調節と代謝制御に関する基礎的・臨床的研究. 先進医薬研究振興財団 循環医学分野. 2023 年度.
- 8) 田中祥朗. メタボリックシンドロームにおける URAT1 のインスリン抵抗性の制御機構の解明. 日本応用酵素協会・成人病の病因・病態の解明に関する研究助成 (TMFC). 2023 年度.
- 9) 田中祥朗. メタボリックシンドロームにおける心臓組織 URAT1 の病態生理学的意義の解明. 公益財団法人 MSD 生命科学財団 生活習慣病領域 若手研究者. 2023 年度.

Ⅶ. 賞

- 1) 山下省吾. Best Abstract 賞. カテーテルアブレーション関連秋季大会 2023. 肺静脈隔離術後に生じた高度肺静脈狭窄に対する経皮的肺静脈形成術の有効性と安全性. 2023 年 11 月.
- 2) 名越智古. 第 140 回成医会総会 宿題報告 (感謝状). 心不全の病態解明に向けた心臓内分泌代謝研究の試み. 2023 年 10 月.
- 3) 平木那奈. YIA 優秀賞. 第 27 回日本心不全学会学術集会. Inhibitory action of B-Type natriuretic peptide on adrenocorticotrophic hormone in patients with acute coronary syndrome. 2023 年 10 月.

Ⅷ. その他

- 1) Shiomi S, Tokuda M, Sakurai R, Matsumoto T, Sato H, Oseto H, Yokoyama M, Tokutake K, Kato M, Narui R, Tanigawa S, Yamashita S, Yoshimura M, Yamane T. (Oral) Incidence of pulmonary vein stenosis between two types of cryoballoon systems. 第 69 回日本不整脈心電学会学術大会. 札幌, 7 月.
- 2) 宇野剛輝, 吉田 純, 小川和男, 名越智古, 川井 真, 吉村道博. (シンポジウム 13: 心不全診療における画像診断 (心エコー)) 心房細動患者における機能性僧帽弁逆流: 3D 心エコー解析. 第 27 回日本心不全学会学術集会. 横浜, 10 月.
- 3) 小武海公明, 久保田健之, 吉田 律, 木下浩司, 福島啓介, 山本裕大, 新島 旭, 松本拓也, 中山 稜, 渡邊政人, 吉村道博. (シンポジウム 3: 心不全と悪性腫瘍) 心不全患者における痛と栄養. 第 27 回日本心不全学会学術集会. 横浜, 10 月.
- 4) 高橋弘武, 名越智古, 木村 悠, 田中祥朗, 安武れい, 大井悠平, 吉井 顕, 田中寿一, 柏木雄介, 吉村道博. (口頭) 心血管系と甲状腺ホルモン代謝産物に関する現在の知見. 第 27 回日本心不全学会学術集会. 横浜, 10 月.
- 5) 山下省吾. (パネルディスカッション 5: 心不全と不整脈) 心不全合併心房細動患者に対するカテーテルアブレーションの適応. 第 27 回日本心不全学会学術集会. 横浜, 10 月.
- 6) Tanaka Y, Nagoshi T, Yoshimura M. (Poster) URAT1 is expressed in cardiomyocytes and dotinurad attenuates the development of diet-induced metabolic heart disease. 第 7 回日本循環器学会基礎研究フォーラム. 神戸, 12 月.
- 7) Hiraki N, Nagoshi T, Okuyama T, Oi Y, Kashiwagi Y, Tanaka T, Ogawa K, Minai K, Ogawa T, Kawai M, Yoshimura M. (Poster) B-type natriuretic peptide negatively regulates adrenocorticotrophic hormone during a severe ischemic attack of acute myocardial

infarction. 第 88 回日本循環器学会学術集会. 神戸, 3 月.

- 8) 大瀬戸宏綱, 山下省吾, 高戸羽衣, 山崎吉人, 塩見怜子, 櫻井竜太郎, 松本拓也, 佐藤秀範, 徳竹賢一, 加藤美香, 徳田道史, 宮永 哲, 山根禎一, 吉村道博. (ポスター) Impact of high-density mapping catheters on cerebral embolisms in paroxysmal atrial fibrillation catheter ablation. 第 88 回日本循環器学会学術集会. 神戸, 3 月.
- 9) 森本 智, 野尻明由美, 奥山虎章, 袋 瑛子, 阿南郁子, 川井 真, 吉村道博, 本郷賢一. (ポスター) Role of global longitudinal strain to evaluate cardiac involvement in fabry disease. 第 88 回日本循環器学会学術集会. 神戸, 3 月.
- 10) Ito S, Inoue Y, Nagoshi T, Kashiwagi Y, Morimoto S, Ogawa K, Ogawa T, Yoshimura M. (Oral) The investigation of GNRI in the prognosis of patients with acute myocardial infarction based on left ventricular ejection fraction. 第 88 回日本循環器学会学術集会. 神戸, 3 月.

内科学講座

糖尿病・代謝・内分泌内科

講座担当教授	西村 理明	糖尿病, 内分泌
教授	根本 昌実	糖尿病
教授	横田 太持	糖尿病
准教授	藤本 啓	糖尿病
准教授	的場圭一郎	糖尿病, 内分泌
講師	加藤 秀一	糖尿病
講師	佐野 浩斎 (津南病院に出自中)	糖尿病
講師	金澤 康 (川口市立医療センターに出自中)	糖尿病
講師	山城 健二	糖尿病, 内分泌
教授	大橋謙之亮	糖尿病, 内分泌

教育・研究概要

糖尿病・代謝・内分泌内科では、糖尿病（1型、2型）を中心とした代謝性疾患、および甲状腺、下垂体、副腎などの内分泌疾患を対象とした幅広い診療を行っている。継続的に診療している外来患者数は1ヶ月平均約12万人を数え、年々増加傾向にある。このような背景から、当科では、糖尿病学および内分泌学の進歩に貢献するのみならず、患者一人ひとりに還元することが出来る質の高い基礎的・臨床的研究を行っている。また学生教育においては本学学生にとどまらず、国内外から広く希望者を受け入れている。若手医師には積極的な学会発表や論文執筆を促し、指導を行っている。

I. 疫学に関する研究

1. 持続血糖モニターを用いた糖尿病の病態把握・臨床研究

1型糖尿病ならびに2型糖尿病患者における血糖変動パターンを評価し論文化してきた。薬物を用いた臨床研究や、低血糖の予防にも取り組んでいる。以上のデータを用い、治療の最適化に向けた研究や合併症予防を目指した血糖変動パラメーターのカットオフ値推定にも取り組む予定である。

2. 地域住民の生活習慣病ならびにインスリン抵抗性に関する研究

新潟県津南町（豪雪で有名かつ新潟県屈指の長寿町）において、住民健診のデータを解析して生活習慣病の特徴を明らかにすることを目的に研究を行っている。また、小学6年生及び中学3年生を対象に空腹時採血を行うことにより、インスリン抵抗性・インスリン分泌能や脂肪肝に関連する因子、さらに

はCOVID19の影響について検討している。

3. 病院データベースについての検討

東京慈恵会医科大学 糖尿病・代謝・内分泌内科の4附属病院外来に通院中のデータベースを作成中である。外来患者の血糖コントロールの状況、処方状況ならびにこれらの動向を解析し、我が国屈指のデータベースとして活用する予定である。

II. 糖尿病合併症に関する研究

1. 糖尿病腎症におけるROCKシグナルの意義

低分子量G蛋白Rhoの標的分子であるRho-kinase(ROCK)は糖尿病状態で活性化され、血管合併症の病態進行に関与している。糖尿病における過剰なROCK活性化は、網膜の血管新生増生や腎臓の線維化を誘導する。当科では、ROCK1, ROCK2という両ROCKアイソフォームが腎構成細胞のエネルギー代謝と糖尿病性腎症の悪化に深く関与することを報告してきた。これまでの検討結果から、糖尿病による血管合併症は臓器毎に進展するものではなく、ROCKの活性化を主体とした共通の機序が存在すると考えている。これは同時にROCKが有効な治療標的となる事を示唆するものであり、臨床に対する還元を意識して研究を進めている。

2. メラトニンシグナル解明による医療シーズ創出

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

III. 膵ランゲルハンス島の分子生物学的研究

2型糖尿病は、長らく相対的なインスリン分泌不全とインスリン抵抗性が原因であると考えられてきた。しかし、近年では、グルカゴン受容体や膵 α 細胞を欠損させたマウスにstreptozotocinを用いて膵 β 細胞を破壊し、インスリン分泌を枯渇させたにもかかわらず、耐糖能が悪化しないことが報告された。これより、糖尿病における耐糖能障害にグルカゴンが極めて重要な役割を果たすことが示唆され、グルカゴンシグナルの解明が強く求められている。

一方、近年では、糖尿病の細小血管障害や耐糖能、膵 β 細胞死におけるProtein kinase C (PKC) δ の関与が注目を集めている。2022年、我々はこのPKC δ に注目し、膵 α 細胞特異的PKC δ ノックアウトマウスを用いて、アルギニン応答性グルカゴン分泌に

PKC δ が関与することを明らかにした。現在では、この研究成果をヒトを対象とした臨床研究に応用し、アルギニン応答性グルカゴン分泌におけるPKC δ の役割を追及している。

IV. 内分泌に関する研究

近年、内分泌疾患の臨床は、古典的なホルモン産生腫瘍に関する診療だけにとどまらず、高血圧、耐糖能異常といった生活習慣病や、不整脈、骨粗鬆症、さらには代謝異常に関連する脂肪性肝疾患(MASLD)といった様々な疾患・病態とホルモンの関連が指摘されている。特に、アルドステロンやレプチンに関しては、具体的な生活習慣病との結びつきが解明されつつある。そのため単にホルモンの過剰・低下に対する治療だけでなく、広く内科診療を行う上で、内分泌学的な視点を持つ事が大切である。

当研究班では、希少な内分泌疾患を1症例ごとに丁寧に解析、報告するとともに、各診療科と連携しながらデータベースを構築し、その解析により、新たな知見の探究に努めている。また、様々な病態におけるホルモンの役割の解明について取り組んでいる。

1. 基礎研究

糖尿病黄斑浮腫におけるミネラルコルチコイド受容体の作用に関する研究

2. 臨床研究

- 1) 内分泌疾患患者のデータベース
- 2) 副腎腫瘍（無機能腺腫・原発性アルドステロン症）に関する臨床研究
- 3) 稀少症例に関する症例報告
- 4) 成長ホルモン分泌不全症の臨床像に関する研究
- 5) 代謝疾患における成長ホルモンの役割に関する研究
- 6) 健診データを用いた甲状腺ホルモンと代謝異常に関する研究

〔点検・評価・改善〕

1. 長所

先述のように、糖尿病・代謝・内分泌内科では、糖尿病を中心とした代謝性疾患、および甲状腺、下垂体、副腎などの内分泌疾患を対象とした幅広い診療を行っている。糖尿病においてはAutomated Insulin deliverly (AID：アルゴリズムによるインスリンの自動注入)等の先進的な治療をいち早く取り入れており、また内分泌疾患においては脳神経外科、泌尿器科および乳腺・内分泌外科とは緊密な連

携を組んでいる。近年、他施設からの紹介患者も増加していることから、この領域における国内をリードする臨床・研究施設となった。さらに、研究環境の整備が進み、質の高い論文発表や学会発表が増加している。

2. 問題点

外来診療体制が充実した反面、入院患者が減少した。これはCOVID-19の影響に加えて、近年、糖尿病治療薬の相次ぐ導入で治療の選択肢が広がったことや、外来でのインスリン導入可能な体制の構築等による結果であるともいえる。しかし、一定数の入院患者数の維持は大きな課題であり、内分泌疾患の精査目的の症例を増やす等、該当症例の抽出に引き続き努力を行いたい。当科の特性として、他科で入院中の糖尿病症例の依頼を受けて診る、いわゆる兼科症例数は月1,000件前後と突出しており、外来患者数の増加も加わり、医局員の診療にかかる負担が増大している。一方で働き方改革の中、限られた時間で質の高い研究成果を生み出す方策も必要である。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Okamura T, Tsukamoto K, Arai H, Fujioka Y, Ishigaki Y, Koba S, Ohmura H, Shoji T, Yokote K, Yoshida H, Yoshida M, Deguchi J, Dobashi K, Fujiyoshi A, Hamaguchi H, Hara M, Harada-Shiba M, Hirata T, Iida M, Ikeda Y, Ishibashi S, Kanda H, Kihara S, Kitagawa K, Kodama S, Koseki M, Maezawa Y, Masuda D, Miida T, Miyamoto Y, Nishimura R, Node K, Noguchi M, Ohishi M, Saito I, Sawada S, Sone H, Takemoto M, Wakatsuki A, Yanai H. Japan Atherosclerosis Society (JAS) guidelines for prevention of atherosclerotic cardiovascular diseases 2022. J Atheroscler Thromb 2024; 31(6): 641-853. Epub 2023 Dec 19.
- 2) Matsudaira T, Sano H, Miyashita Y, Tajima N, Shirasawa T, Ochiai H, Kokaze A, Nishimura R. Association of adipocytokines and adipocytokine ratios with cardiovascular risk factors in Japanese preadolescents. J Pediatr Endocrinol Metab 2023; 36(7): 674-82.
- 3) Suganuma Y, Takahashi H, Sano H, Hayashi Y, Nishimura R. Changes in insulin resistance, body mass index and degree of obesity among junior high school students: a comparison before and after the outbreak of the COVID-19 pandemic. Pediatr Obes 2023; 18(10): e13065.

- 4) Ishiguro M, Ando K, Nishimura R. Exploring time in tight range targets (TITR) in drug-naïve Japanese individuals with type 2 diabetes. *Acta Diabetol* 2024; 61(7) : 933-6. Epub 2024 Mar 19.
- 5) Hayashino Y, Izumi K, Origasa H, Nishimura R, Tajima N. Causes of death in Japanese people with type 2 diabetes and factors associated with all-cause mortality from a large registry in Japan: the Japan Diabetes Complication and its prevention. prospective (JDCP) study 9. *Diabetol Int* 2023; 14(3) : 272-9.
- 6) Nishimura R, Takeshima T, Iwasaki K, Aoi S. Prescription patterns and therapeutic effects of second-line drugs in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: analysis of claims data for metformin and dipeptidyl peptidase 4 inhibitors as the first-line hypoglycemic agents. *Expert Opin Pharmacother* 2023; 24(8) : 969-76.
- 7) Bouchi R, Kondo T, Ohta Y, Goto A, Tanaka D, Satoh H, Yabe D, Nishimura R, Harada N, Kamiya H, Suzuki R, Yamauchi T. Correction: a consensus statement from the Japan Diabetes Society (JDS) : a proposed algorithm for pharmacotherapy in people with type 2 diabetes. *Diabetol Int*. 2023; 14(4) : 446.
- 8) Goto A, Ohashi K, Noda M, Noto H, Oshima M, Fujibayashi K, Tsuji A, Ueki K, Inoue M, Nishimura R, Takahashi S, Ioka T, Kodaira M, Tamakoshi A, Mimori K, Tanabe Y, Hara E, Matsuo K, Murakami Y, Watada H. Third report of the Japan Diabetes Society/Japanese Cancer Association Joint Committee on Diabetes and Cancer: summary of the results of a questionnaire survey of oncologists and diabetologists—secondary publication. *Cancer Sci* 2024; 115(2) : 672-81.
- 9) Nishimura R, Shimada A, Abiru N, Matsuhisa M, Takahashi Y, Ikegami H. Association between glycaemic control and patient-reported outcomes in adults with type 1 diabetes. in Japan: the SAGE study sub-analysis. *Diabetol Int* 2023; 15(2) : 212-22.
- 10) Kamiya H, Himeno T, Watarai A, Baba M, Nishimura R, Tajima N, Nakamura J. Prevalence and characteristics of diabetic symmetric sensorimotor polyneuropathy in Japanese patients with type 2 diabetes: The Japan Diabetes Complication and its Prevention Prospective study (JDCP study 10). *J Diabetes Investig* 2024; 15(2) : 247-53.
- 11) Takahashi H, Suganuma Y, Ohno T, Nishimura R. Correction: Trends in clinical characteristics and factors associated with initial prescription of SGLT2 inhibitors in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetol Int* 2023; 15(1) : 141.
- 12) Kamiya H, Himeno T, Watarai A, Baba M, Nishimura R, Tajima N, Nakamura J. Prevalence and characteristics of diabetic symmetric sensorimotor polyneuropathy in Japanese patients with type 2 diabetes: the Japan Diabetes Complication and its Prevention Prospective study (JDCP study 10). *Diabetol Int* 2024; 15(1) : 19-27.
- 13) Goto A, Ohashi K, Noda M, Noto H, Ueki K, Inoue M, Nishimura R, Takahashi S, Ioka T, Oshima M, Fujibayashi K, Tsuji A, Kodaira M, Tamakoshi A, Mimori K, Tanabe Y, Hara E, Matsuo K, Murakami Y, Watada H. Third Report of the Japan Diabetes Society (JDS)/Japanese Cancer Association (JCA) Joint Committee on diabetes and cancer: summary of the results of a questionnaire survey of oncologists and diabetologists—secondary publication. *Diabetol Int* 2024; 15(1) : 5-18.
- 14) 山城健二, 高橋 紘, 林野泰明, 折笠秀樹, 泉 和生, 田嶋尚子, 西村理明. 糖尿病合併症の実態とその抑制に関する大規模観察研究 追跡期間における癌発症とそのリスク因子. JDCP study 11. *糖尿病* 2023; 66(8) : 655-66.
- 15) 後藤 温, 大橋 健, 野田光彦, 能登 洋, 植木浩二郎, 井上真奈美, 西村理明, 高橋 信, 井岡達也, 大島正伸, 藤林和俊, 辻 晃仁, 公平 誠, 玉腰暁子, 三森功士, 田辺裕子, 原 英二, 松尾恵太郎, 村上善則, 綿田裕孝. 糖尿病と癌に関する合同委員会報告(第3報) がん主治医 糖尿病専門医へのアンケート調査より. *糖尿病* 2023; 66(9) : 705-14.
- 16) 坊内良太郎, 近藤龍也, 太田康晴, 後藤 温, 田中大祐, 佐藤博亮, 矢部大介, 西村理明, 原田範雄, 神谷英紀, 鈴木 亮, 山内敏正. 日本糖尿病学会コンセンサスステートメント策定に関する委員会. 2型糖尿病の薬物療法のアルゴリズム(第2版). *糖尿病* 2023; 66(10) : 715-33.
- 17) 西村理明. わが国における糖尿病合併症に関するエビデンス JDCP study. *糖尿病合併* 2023; 37(2) : 249-53.

II. 総説

- 1) 西村理明. インスリン イコデクの分子薬理学的研究 ナラティブレビュー. *新薬と臨* 2023; 72(11) : 915-21.
- 2) 石黒瑞稀, 西村理明. 【糖尿病の注射薬療法の実際 インスリンとGLP-1 GIPの作動薬】 4. CGM データを活用したインスリン治療の最適化. *糖尿病・内分泌プラクティス Web* 2023; a0081.
- 3) 大野隆行, 菅沼由佳, 西村理明. リアルタイム

CGMの保険適用拡大. *Diabetes J* 2023; 50(4): 149-53.

- 4) 石黒瑞稀, 高橋 紘, 西村理明. 注目のデバイス ミニメド770Gシステム（インスリンポンプ）. 診断と治療 2023; 111(12): 1663-7.
- 5) 萱沼由佳, 西村理明. 【成人1型糖尿病の成因, 診断, 治療アップデート】各種CGMの長所, 短所. 糖尿病・内分泌代謝科 2023; 57(4): 446-53.
- 6) 萱沼由佳, 高橋 紘, 西村理明. 知っておきたいこの検査 持続血糖モニター（CGM）. *Medical Technol* 2023; 51(4): 414-7.
- 7) 大野隆行, 高橋 紘, 西村理明. 【豊富な処方例でポイント解説！ 耳鼻咽喉科・頭頸部外科処方マニュアル】併用薬への対処法 糖尿病薬. 耳鼻・頭頸外科 2023; 95(5): 48-51.

Ⅲ. 症例報告

- 1) Tsujimoto Y, Nagai Y, Nishimura R. Unexpected acute hyperglycemia following pre-surgical discontinuation of sgl2 inhibitors in a type 1 diabetic patient. *Am J Case Rep* 2023; 24: e940190.

V. 研究費

- 1) 的場圭一郎. ROCKシグナルの完全遮断による糖尿病性腎症の進展抑制. 科学研究費助成事業・基盤研究(C). 2023~2025年度.
- 2) 的場圭一郎. ROCKシグナルによる腎糸球体システム障害の統合的理解. 公益財団法人アステラス病態代謝研究会 研究助成金. 2023~2024年.
- 3) 的場圭一郎. 血管内皮シグナルによる脂肪組織インスリン抵抗性の病態制御. 公益財団法人日本糖尿病財団 サノフィ研究助成. 2023年度.
- 4) 的場圭一郎. 糖尿病腎症におけるROCKシグナルの時間的空間的作用の全貌解明. 公益財団法人持田記念医学薬学振興財団 研究助成金. 2023年.
- 5) 的場圭一郎. ROCKシグナルの包括的解説による糖尿病性腎症の治療法開発. 公益財団法人金原一郎医学医療振興財団 第37回基礎医学医療研究助成金. 2022年10月~2023年9月.
- 6) 大村有加. 電子媒体化したBDHQの食事調査に基づく糖尿病に対する個別化栄養指導の有効性. 公益財団法人ロッセ財団 第10回(2023年度)「奨励研究助成」A. 2023~2025年度.

Ⅶ. 賞

- 1) 的場圭一郎. 第43回2023年度（令和5年度）日本内分泌学会 研究奨励賞. 日本内分泌学会, 腎糸球体硬化を制御するROCKシグナルの機能解明と糖尿病性腎症治療薬シーズの探索. 2023年6月.

2) 大橋謙之亮. 令和5年（第17回）日本糖尿病眼学会学術奨励賞「福田賞」. 日本糖尿病眼学会. 糖尿病網膜症（黄斑浮腫）におけるミネラルコルチコイド受容体シグナルに関して. 2023年7月.

3) 石黒瑞稀. 第28回日本小児・思春期糖尿病学会「若手優秀演題賞」. 日本小児・思春期糖尿病学会. COVID-19流行下の日本人中学生における脂肪肝指数とインスリン抵抗性の関連性. 2023年7月.

4) 富木美結. 日本内科学会 第691回 関東地方会 指導医賞. 日本内科学会関東地方会. 低張性低Na血症の鑑別に苦慮し, 治療経過から鉱質コルチコイド反応性低Na血症が疑われた1例. 2023年11月.

5) 川嶋龍太郎. 日本内科学会 第692回 関東地方会 指導医賞. 日本内科学会関東地方会. 画像所見上で副腎癌が疑われた, 術後病理で腺腫と診断されたQushing症候群の1例. 2023年12月.

Ⅷ. その他

1) 西村理明. (シンポジウム36: より良い糖尿病治療アルゴリズムを目指して) 心血管疾患. 第66回日本糖尿病学会年次学術集会. 鹿児島, 5月.

2) 的場圭一郎. (シンポジウム12: 糖尿病性腎症(基礎からの展開)). ROCKシグナルによる腎糸球体効果の進展機構. 第66回日本糖尿病学会年次学術集会. 鹿児島, 5月.

3) 石黒瑞稀, 萱沼由佳, 高橋 紘, 西村理明. 中学生を対象としたインスリン抵抗性指数, BMI, 肥満度のCOVID-19による影響について. 第66回日本糖尿病学会年次学術集会. 鹿児島, 5月.

4) 大橋慎史, 的場圭一郎, 関口賢介, 光吉悦子, 永井洋介, 竹田裕介, 宇都宮一典, 西村理明. 血管内皮特異的ROCK2欠損は脂質合成の抑制と褐色化の促進を介して, 脂肪組織リモデリングをもたらす. 第66回日本糖尿病学会年次学術集会. 鹿児島, 5月.

5) 光吉悦子, 的場圭一郎, 大橋慎史, 関口賢介, 宇都宮一典, 西村理明. メラトニンは腎糸球体メサンギウム細胞におけるROCK活性化を抑制する. 第66回日本糖尿病学会年次学術集会. 鹿児島, 5月.

6) 大野隆行, 石黒瑞稀, 萱沼由佳, 高橋 紘, 西村理明. 日本人1型糖尿病患者におけるCGMから得られた血糖変動指標と最大追跡期間15年における糖尿病合併症の発症との関連. 第66回日本糖尿病学会年次学術集会. 鹿児島, 5月.

7) 萱沼由佳, 高橋 紘, 大野隆行, 西村理明. SAP使用中の1型糖尿病患者に対するSGLT2阻害薬の血糖改善効果における長期効果に関して. 第66回日本糖尿病学会年次学術集会. 鹿児島, 5月.

8) 関口賢介, 的場圭一郎, 大橋慎史, 光吉悦子, 永井洋介, 竹田裕介, 宇都宮一典, 西村理明. 腎尿細管特

異的 ROCK2 欠損は腎線維化を抑制する。第 66 回日本糖尿病学会年次学術集会。鹿児島，5 月。

- 9) 辻本裕紀，山城健二，高橋 紘，渡邊侑衣，林 毅，石井雄道，西村理明。非機能性下垂体腺腫術後における AGHD と、その予測因子としての甲状腺ホルモンの可能性に関する検討。第 96 回日本内分泌学会学術総会。名古屋，6 月。
- 10) 本間 遥，浅野 裕，赤嶺友代，山城健二，西村理明。50 歳での妊娠経過中に高血圧緊急症をきたした原発性アルドステロン症の 1 例。第 96 回日本内分泌学会学術総会。名古屋，6 月。

内科学講座

腫瘍・血液内科

講座担当教授：	矢野 真吾	血液腫瘍学，造血幹細胞移植学
教 授：	土橋 史明	血液腫瘍学
教 授：	増岡 秀一	血液腫瘍学 (輸血・細胞治療部に出向中)
教 授：	西脇 嘉一	血液腫瘍学，造血幹細胞移植学
教 授：	齋藤 健	血液腫瘍学，造血幹細胞移植学
教 授：	宇和川 匡	臨床腫瘍学，がん薬物療法 (外科学講座より出向中)
准 教 授：	香取美津治	血液腫瘍学
講 師：	塩田 祐子	血液腫瘍学，緩和医療
講 師：	大場 理恵	血液腫瘍学，臨床血液学
講 師：	永崎栄次郎	臨床腫瘍学，がん薬物療法
講 師：	鈴木 一史	血液腫瘍学

教育・研究概要

腫瘍・血液内科では、良性血液疾患、造血器悪性腫瘍、固形がん、緩和ケアの診療を行っている。「誰一人取り残さないがん対策を推進し、全ての国民とがんの克服を目指す」は第 4 期がん対策推進基本計画の目標であり、造血器悪性腫瘍に対する薬物療法と造血幹細胞移植療法、固形がんに対する集学的治療と緩和ケアを中心に血液学および腫瘍学の教育と研究を担当する。エビデンスに基づいた標準治療から最新の研究的治療まで、患者さんの病態に応じた最適な医療を提供できるように努め、全国規模の臨床研究に積極的に参加している。卒前教育においては魅力のある臨床実践の教育を重視しており、実際のベッドサイドで患者さんから医学を学ぶカリキュラムを取り入れている。卒後研修医・専修医に対しては、医局会や学会で症例報告を経験し、プレゼンテーション能力を高めるように指導している。

I. 急性白血病の臨床研究

日本成人白血病治療共同研究グループ (Japan Adult Leukemia Study Group: JALSG) に参加し、多施設共同で質の高い臨床研究を行っている。特に急性骨髄性白血病の症例登録数は全国でも有数で、

当科における臨床研究の activity の高さを示している。

1. 急性骨髄性白血病（AML）

AMLの重要な予後因子は染色体核型と遺伝子異常である。予後良好なAMLはがん薬物療法または分化誘導療法により、5年生存率は60%程度得られるが、予後中間群と不良群はHLA一致の血縁者ドナーがいる場合は同種造血幹細胞移植が推奨されている。当科では適切な医療を提供するため、AML細胞の遺伝子解析を積極的に行い、予後を正確に分析することにより最適な治療を提供している。治療は防護環境病棟で行い、同種造血幹細胞移植療法が必要な患者に対しては十分に説明を行い移植医療の適切な提供に努めている。多施設共同臨床試験としては、GML219-Molecular, APL219R, RR-FLT3-AML220, CBF-AML220, APL220などの臨床試験に参加している。このほか、bcl2阻害薬であるvenetoclaxの臨床薬理動態試験にも参加し、抗がん薬の薬理動態を解析し臨床成績の評価を行っている。

2. 急性リンパ性白血病（ALL）

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

先のJALSGにおいてはPhALL219試験を主幹研究機関として研究主導した。ALLは総じて小児ALL型と呼ばれる治療強度の強い治療法の成人ALLへの導入と、治療介入早期の微小残存病変消失を目指した戦略により成績の向上が示唆されており、これを検討するJALSGとJPLSGとの共同研究ALL B-19, ALL T-19にも参加している。

II. 慢性骨髄性白血病（CML）の臨床研究

CMLは、9番染色体と22番染色体の相互転座によって生じるフィラデルフィア染色体上でc-abl遺伝子とbcr遺伝子が融合し、BCR/ABLキメラ蛋白が産生される。BCR/ABLは強いチロシンキナーゼ活性によって増殖シグナルを促進し、これがCML発症の主な原因と考えられている。CMLに対する初期治療は、特異的チロシンキナーゼ阻害薬のイマチニブ、ニロチニブ、ダサチニブ、ボスチニブ、ポナチニブである。治療効果はEuropean Leukemia

Netの基準に準じて判定し、細胞遺伝学的効果と分子遺伝学的効果を評価している。しかしELNの治療効果基準よりも、より早くより深い奏効が長期間にわたり維持できる症例では、チロシンキナーゼ阻害薬を中止できることが知られている。こうした薬剤中止の可能性を検討する臨床試験JALSG CML-RESTOP試験にも参加している。

III. 造血幹細胞移植の臨床研究

当院における造血細胞移植は、小児科が1982年に開始し、内科は1989年から遂行している。近年当科での移植件数は年間40件を超えるようになってきている。原疾患や患者の全身状態に合わせて、自家末梢幹細胞移植併用大量がん薬物療法、同種造血幹細胞移植、臍帯血移植、骨髄非破壊的前処置による同種移植、HLA半合致移植の中から最適な移植医療を選択している。

日本造血・免疫細胞療法学会認定の造血細胞移植認定医が中心となって、関東造血幹細胞移植共同研究グループや厚労科研造血細胞移植合同班会議に参加し、多施設臨床研究に積極的に取り組んでいる。現在進行中の多施設共同前方視的臨床試験は、KSGCT1701（同種造血幹細胞移植後長期生存者患者の骨塩量の評価KSGCTにおける横断的観察研究）、liquid biopsyを血液がんに対しても応用した臨床試験であるKSGCT1702（AML）、KSGCT1901（ALL）などである。再発・難治FLT3-ITD陽性AMLに対するキザルチニブの単独療法を予定している患者の観察研究であるQuiche試験は産学共同研究で、当科が研究代表者を務め、real-world dataの構築を目指している。造血幹細胞移植はGVHDや感染症に対する支持療法が患者の予後を左右する。新規抗ウイルス薬や抗真菌薬の臨床治験に参加し新規薬剤の開発に協力している。

IV. 悪性リンパ腫の臨床研究

悪性リンパ腫は血液腫瘍の一疾患という位置づけであるにも関わらず、多彩な組織像を呈する疾患群で、ホジキンリンパ腫と非ホジキンリンパ腫に分類される。ホジキンリンパ腫はABVD療法を、非ホジキンリンパ腫はCHOP療法を基本レジメンとしているが、組織像、細胞表面抗原、遺伝子変異により、抗体療法、免疫調節薬、分子標的薬などの新規薬剤を組み入れた治療、病態に沿ったがん薬物療法や造血細胞移植療法を行っている。日本臨床腫瘍研究グループであるJCOGに参加し、多施設共同研究も積極的に行っている。また、当科は2021年に

CAR-T 細胞療法の提供可能施設に認定され、CAR-T 細胞療法の適応がある患者に対する臨床研究を行っている。

V. 多発性骨髄腫の臨床研究

多発性骨髄腫は、形質細胞が腫瘍性に増殖し、血清中や尿中に M 蛋白を認め、腫瘍に関連した臓器障害を呈する疾患である。多発性骨髄腫は治癒率が極めて低い疾患であり、質の高い生活を維持しながら長期生存を目指した治療が行われる。しかし新規薬剤の登場により、どの年代に対しても生存率の改善が期待できるようになった。本邦では、3 種類のプロテアソーム阻害薬、3 種類の免疫調整薬、3 種類のモノクローナル抗体薬などが使用でき、最近では BCMA を標的とした CAR-T 細胞療法、二重特異性抗体薬が承認され、臨床応用されている。質の高い臨床試験の結果を基に、患者の年齢、臓器機能、病期などを十分に考慮し、多診療科間連携、多職種連携を大切しながら、適切な治療方針を選択していくことが重要である。当科でもエビデンスに則った最適な治療の確立を目指した臨床研究、および新薬の治験も積極的に行っている。また、臨床データを丁寧に解析し、論文文化を進めた。

VI. 固形がんの臨床研究

1. 膵・胆道がん

多施設共同研究として「膵臓癌化学療法における獲得耐性メカニズムの解明－リキッドバイオプシーと微小検体からの高精度シークエンス解析－」を行っている。自施設研究としては「切除不能胆道癌に対する塩酸ゲムシタピン・シスプラチン・S-1 併用化学療法－臨床第Ⅱ相試験－」,「局所進行膵臓癌に対する術前化学放射線療法の安全性と有用性の検討：Phase I / II」を行っている。

2. 乳がん

乳がんの治療ではチーム医療が重要であり、乳腺・内分泌外科、放射線科、形成外科と定期的なカンファレンスで情報共有し、慈恵医大乳腺グループとして診療にあたっている。

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

れている。当院の OMBC 症例を後方視的に検討し、20 年 Overall survival が 28%, 20 年無再発率が 27% であり、特に転移個数と転移臓器数が少ないほど予後が良いという結果であった ((Breast Cancer 2021; 28(5): 1051-61)。現在前向き観察研究が進行中である。

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

3. その他

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

VII. 緩和ケアの臨床研究

緩和ケア診療部では、自施設の臨床研究として「当院における難治性がん疼痛に対するメサドンの使用解析」を行い、メサドンの適正使用や先行の強オピオイドからメサドンへのローテーションについて解析した。また国立がん研究センター中央病院の緩和医療科の介入研究に参加し、がん疼痛治療におけるメサドン治療の実臨床における有効性、安全性および効果的な使用方法について検討する介入研究である「緩和ケア介入中のがん患者の難治性がん疼痛におけるメサドンの有効性・安全性に関する多機関共同前向き観察研究」を行う予定にしている。さらに、造血器悪性腫瘍である急性骨髄性白血病の長期生存患者における緩和ケアの必要性について、「初発急性骨髄性白血病に対する寛解導入療法+自家末梢血幹細胞移植療法の 20 年－長期観察研究」を通して検討している。

「点検・評価・改善」

1. 教育

卒前教育については、基本的臨床技能実習、臨床医学講義、全科臨床実習、診療参加型臨床実習を行っ

た。当科が担当する講義内容は広範に及び、講義は講師以上の教員が担当し、臨床実習は医局員全員で担当している。系統講義は医学を基礎から理解してもらうことに努め、国家試験出題基準に沿った内容を盛り込むように統一した。臨床実習は、問題解決型の能力を養うことを目指し、プレゼンテーション能力の育成にも時間をかけ、受け持った症例に対する病歴要約を作成することで全人的に患者を把握する能力を養えるようにした。また系統的に学習できるよう、クルズスにも時間を割き充実した内容になるように努めている。

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

カンファレンスでは自分が担当している患者のプレゼンテーションを行い、臨床的な問題点、今後の治療方針について議論できる能力を養った。さらに修了時には担当した1症例を医局会で発表し、質疑応答により臨床的な考察能力を高めている。さらに貴重な症例は日本内科学会や日本血液学会の地方会で症例発表をさせて、プレゼンテーション能力が向上するように教育している。

2. 研究

1) 臨床研究

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

造血幹細胞移植の多施設共同研究は、KSGCTと日本造血・免疫細胞療法学会のWGで行っている。KSGCTでは、造血幹細胞移植の前向き研究と後ろ向き研究を行っており、当科も積極的に参加している。当科が研究代表者を務める研究もあり、研究を通じて当院の造血幹細胞移植のactivityと質の向上に役立っている。また日本造血・免疫細胞療法学会のWGでは、全国の施設が日本造血・免疫細胞療法学会に登録した膨大な移植データを疾患別に解析している。当科からもWGに参加しているが、成

人急性骨髄性白血病のWG（成人AML-WG）ではWG責任者を4年間務めた経緯があり、他施設のメンバーが解析した研究の指導を行った。2020年度の研究成果は、世界的に評価の高いJournalへ多数掲載されている。固形腫瘍に対しては腫瘍センターを核に、診療科横断的な臨床研究が推進されている。改善すべき課題としては、研究成果の論文化をさらに進めていく必要がある。

2) 基礎研究

造血器悪性腫瘍およびがんは遺伝子の変異が原因で発症すると考えられている。各種腫瘍の遺伝子解析を行うことにより、腫瘍の発症機序を理解し、また新規薬剤の適応を考察することができるようになる。当科は他施設と連携をとり、白血病、悪性リンパ腫、がんの遺伝子パネル研究を遂行している。

急性白血病はがん薬物療法に反応し70%の患者は完全寛解に達するが、循環血液に微小残存腫瘍が検出されると再発のリスクが高くなる。そこで東京大学医科学研究所と共同で、腫瘍由来循環DNAを用いた微小残存腫瘍に関する多施設共同研究を始めた。また、2名の医局員が国内留学し、造血器悪性腫瘍の遺伝子解析とスプライシング因子変異の研究を行っている。研究成果の報告が待たれ、また当科での研究活動を継続できる環境作りが必要と考える。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Asada N, Ando J, Takada S, Yoshida C, Usuki K, Shinagawa A, Ishizawa K, Miyamoto T, Iida H, Dobashi N, Okubo S, Honda H, Soshin T, Nishimura Y, Tsutsui A, Mukai H, Yamamoto K. Venetoclax plus low-dose cytarabine in patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia ineligible for intensive chemotherapy: an expanded access study in Japan. *Jpn J Clin Oncol* 2023; 53(7): 595-603.
- 2) Nishiwaki S, Sugiura I, Fujisawa S, Hatta Y, Atsuta Y, Doki N, Kurahashi S, Ueda Y, Dobashi N, Maeda T, Taniguchi Y, Tanaka M, Kako S, Ichinohe T, Fukuda T, Ohtake S, Ishikawa Y, Kiyoi H, Matsumura I, Miyazaki Y. High-risk combinations of additional chromosomal abnormalities in Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: JALSG Ph⁺ ALL TKI-SCT Study. *Hemasphere* 2023; 7(6): e899.
- 3) Hidaka M, Inokuchi K, Uoshima N, Takahashi N, Yoshida N, Ota S, Nakamae H, Iwasaki H, Watanabe

- K, Kosaka Y, Komatsu N, Meguro K, Najima Y, Eto T, Kondo T, Kimura S, Yoshida C, Ishikawa Y, Sawa M, Hata T, Horibe K, Iida H, Shimomura T, Dobashi N, Sugiura I, Makiyama J, Miyagawa N, Sato A, Ito R, Matsumura I, Kanakura Y, Naoe T. Development and evaluation of a rapid one-step high sensitivity real-time quantitative PCR system for minor BCR-ABL (e1a2) test in Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph⁺ ALL). *Jpn J Clin Oncol* 2024; 54(2) : 153-9.
- 4) Nishiwaki S, Sugiura I, Fujisawa S, Hatta Y, Atsuta Y, Doki N, Kurahashi S, Ueda Y, Dobashi N, Maeda T, Matsumura I, Tanaka M, Kako S, Ichinohe T, Fukuda T, Ohtake S, Ishikawa Y, Miyazaki Y, Kiyoi H; Japan Adult Leukemia Study Group. Utility of allogeneic stem cell transplantation for adult Ph⁺ ALL with complete molecular remission. *Am J Hematol* 2024; 99(5) : 806-15. Epub 2024 Feb 5.
- 5) Suzuki T, Maruyama D, Machida R, Kataoka T, Fukushima N, Takayama N, Ohba R, Omachi K, Imai-zumi Y, Tokunaga M, Katsuya H, Yoshida I, Sunami K, Kurosawa M, Kubota N, Morimoto H, Kobayashi M, Yamamoto K, Kameoka Y, Kagami Y, Tabayashi T, Maruta M, Kobayashi T, Iida S, Nagai H. Prognostic impact of the UK Myeloma Research Alliance Risk Profile in transplant-ineligible patients with multiple myeloma who received a melphalan, prednisolone, and bortezomib regimen: a supplementary analysis of JCOG1105. *Hematol Oncol* 2023; 41(3) : 590-3.
- 6) Uryu H, Mishima Y, Ishihara Y, Shirouchi Y, Yamauchi N, Hirano M, Hirano K, Teramoto Y, Yoshida K, Maruyama D. Complex karyotype determined using conventional cytogenetic analysis is a poor prognostic factor in patients with multiple myeloma. *J Clin Exp Hematop* 2024; 64(1) : 10-20.
- 7) Suzuki K, Gunji T, Kawashima M, Uryu H, Nagao R, Momoki M, Yokoyama H, Ishii H, Tanoue S, Saito T, Nishiwaki K, Yano S. Contribution of post-transplantation therapy to sustained MRD negativity in multiple myeloma: a retrospective analysis. *Int J Hematol* 2024; 119(1) : 39-49.
- 8) Suzuki K, Matsumoto M, Hiramatsu Y, Takezako N, Tamai Y, Suzuki K. NK and T-lymphocyte kinetics predict outcome in myeloma patients treated with Elotuzumab, Lenalidomide plus Dexamethasone. *Cancer Diagn Progn* 2024; 4(2) : 97-104.
- 9) Suzuki K, Shimazu Y, Minakata D, Ikeda T, Takahashi H, Tsukada N, Kanda Y, Doki N, Nishiwaki K, Miwa A, Sawa M, Kataoka K, Hiramoto N, Ota S, Itagaki M, Ichinohe T, Atsuta Y, Yano S, Kawamura K; working group of the Japan Society for Transplantation and Cellular Therapy. Efficacy of autologous stem cell transplantation for myeloma patients with suboptimal response: a multicenter retrospective analysis. *Transplant Cell Ther* 2023; 29(11) : 688. e1-688. e13.
- 10) Akahoshi Y, Nakasone H, Takenaka K, Yamasaki S, Nakamura M, Doki N, Tanaka M, Ozawa Y, Uchida N, Ara T, Nakamae H, Ota S, Onizuka M, Yano S, Tanaka J, Fukuda T, Kanda Y, Atsuta Y, Kako S, Yanada M, Arai Y. CMV reactivation after allogeneic HCT is associated with a reduced risk of relapse in acute lymphoblastic leukemia. *Blood Adv* 2023; 7(12) : 2699-708.
- 11) Hirabayashi S, Kondo T, Nishiwaki S, Mizuta S, Doki N, Fukuda T, Uchida N, Ozawa Y, Kanda Y, Imanaka R, Takahashi S, Ishikawa J, Yano S, Nakamae H, Eto T, Kimura T, Tanaka J, Ichinohe T, Atsuta Y, Kako S. Impact of MRD on clinical outcomes of unrelated hematopoietic stem cell transplantation in patients with Ph⁺ ALL: A retrospective nationwide study. *Am J Hematol* 2023; 98(10) : 1606-18.
- 12) Kano R, Igarashi T, Kikuchi R, Ojiri H, Katsube A, Yano S. Evaluation of the correlation between multiple organ calcification on CT and disease severity in patients with TAFRO syndrome. *Jpn J Radiol* 2023; 41(7) : 723-32.
- 13) Koresawa-Shimizu R, Suzuki R, Uehara Y, Hiramoto N, Sawa M, Fukuda T, Kataoka K, Kanda Y, Oyake T, Kubota Y, Uchida N, Yano S, Kobayashi H, Tanaka J, Atsuta Y, Kondo E. Comparison of MEAM, MCEC and LEED high-dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma: data from the Japan Society for Hematopoietic and Cellular Therapy Registry. *Bone Marrow Transplant* 2024; 59(1) : 125-27.
- 14) Shimizu H, Najima Y, Kako S, Tanaka M, Fujiwara SI, Mori T, Usuki K, Gotoh M, Hagihara M, Tsukada N, Oniduka M, Takada S, Sakaida E, Fujisawa S, Onoda M, Aotsuka N, Yano S, Ohashi K, Takahashi S, Okamoto S, Kanda Y. Clinical significance of late CMV disease in adult patients who underwent allogeneic stem cell transplant. *J Infect Chemother* 2023; 29(12) : 1103-8.
- 15) Sumiyoshi R, Koga T, Fukui S, Furukawa K, Momoki M, Ichinose K, Yano S, Kawakami A. Exploring

the role of insulin-like growth factor binding protein-1 in identifying idiopathic multicentric Castleman's disease types: Implications for the mTOR signaling pathway. *Clin Immunol* 2023; 256: 109798.

- 16) Usuki K, Ohtake S, Honda S, Matsuda M, Wakita A, Nawa Y, Takase K, Maeda A, Sezaki N, Yokoyama H, Takada S, Hirano D, Tomikawa T, Sumi M, Yano S, Handa H, Ota S, Fujita H, Fujimaki K, Mugitani A, Kojima K, Kajiguchi T, Fujimoto K, Asou N, Usui N, Ishikawa Y, Katsumi A, Matsumura I, Miyazaki Y, Kiyoi H. Real-world data of MDS and CMML in Japan: results of JALSG clinical observational study-11 (JALSG-CS-11). *Int J Hematol*. 2024; 119(2): 130-45.
- 17) Usuki K, Ohtake S, Honda S, Matsuda M, Wakita A, Nawa Y, Takase K, Maeda A, Sezaki N, Yokoyama H, Takada S, Hirano D, Tomikawa T, Sumi M, Yano S, Handa H, Ota S, Fujita H, Fujimaki K, Mugitani A, Kojima K, Kajiguchi T, Fujimoto K, Asou N, Usui N, Ishikawa Y, Katsumi A, Matsumura I, Kiyoi H, Miyazaki Y. Real-world data of AML in Japan: results of JALSG clinical observational study-11 (JALSG-CS-11). *Int J Hematol*. 2024; 119(1): 24-38.
- 18) Yamauchi H, Momoki M, Kamiyama Y, Gunji T, Yokoyama H, Saito T, Boutboul D, Oksenhendler E, Yano S. Hodgkin lymphoma-related inflammatory modification-displayed castleman disease-like histological features and positron emission tomography/computed tomography usefulness for the differential diagnosis. *Intern Med* 2024; 63(7): 993-8. Epub 2023 Aug 9.
- 19) Yanada M, Yamasaki S, Konuma T, Mizuno S, Uchida N, Onai D, Fukuda T, Tanaka M, Ozawa Y, Eto T, Ikegame K, Sawa M, Katayama Y, Kawakita T, Onizuka M, Kanda Y, Ichinohe T, Atsuta Y, Yano S. Age and allogeneic hematopoietic cell transplantation outcomes in acute myeloid leukemia. *Int J Hematol* 2023; 117(3): 398-408.

II. 総説

- 1) 川島雅晴, 矢野真吾. Hematologic Malignancies/Pediatric Malignancies 血液・リンパ系腫瘍 特殊なB細胞性リンパ腫の治療指針 II. 精巣原発リンパ腫の治療指針. *癌と化療* 2023; 50(5): 595-8.
- 2) Suzuki K, Yano S. Treatment strategy for ultra-high-risk multiple myelomas with chromosomal aberrations considering minimal residual disease status and bone marrow microenvironment. *Cancers (Basel)* 2023; 15(9): 2418.

- 3) Suzuki K, Yano S. IMiD-Free interval and IMiDs sequence: which strategy is better suited for lenalidomide-refractory myeloma? *Life (Basel)* 2023; 13(11): 2229.
- 4) 矢野真吾. Onco-cardiology ガイドライン 国内ガイドライン動向. *癌と化療* 2023; 50(9): 943-9.
- 5) 矢野真吾. Hematologic Malignancies/Pediatric Malignancies 血液・リンパ系腫瘍 特殊なB細胞性リンパ腫の治療指針. *癌と化療* 2023; 50(5): 589-90.
- 6) 郡司匡弘. 【Onco-cardiology ガイドライン-最新ガイドラインと今後の課題-】がん薬物療法施行中に発生する心機能障害を評価する検査の使い方は? 医のあゆみ 2023; 287(8): 561-5.

III. 症例報告

- 1) Nakada T, Arihiro S, Gunji T, Ogasawara Y, Kato M, Kato T, Ikegami M, Yano S, Hokari A, Saruta M. A rare case of Epstein-Barr virus-positive diffuse large B-cell lymphoma, not otherwise specified, in a patient with ulcerative colitis. *Clin J Gastroenterol* 2023; 16(4): 543-9.

IV. 著書

- 1) 大場理恵. 骨髄異形性症候群 (6) 芽球増加を伴う骨髄異形成症候群. 別冊 日本臨床 領域別症候群シリーズ No.29 血液症候群 (第3版) IV. 東京: 日本臨床社, 2024. p.127-31.
- 2) 田上 晋. (協力委員) 日本臨床腫瘍学会編. 発熱性好中球減少症 (FN) 診療ガイドライン. 改訂第3版. 南江堂, 2024

V. 研究費

- 1) 石井敬人. 造血幹細胞移植後晩期に発症する帯状疱疹ウイルスの再活性化に関する研究. 日本血液学会 関東甲信越地方会 臨床研究支援. 2023年度.
- 2) 矢野真吾. 効率的でドナーの負担軽減に資する末梢血幹細胞採取法の確立と非血縁者間末梢血幹細胞移植の治療成績向上のための研究. 厚生労働科学研究費 移植医療基盤整備研究事業. 2023年度.

VIII. その他

- 1) 郡司匡弘. (日本ガンサポーターティブケア学会共同企画シンポジウム: がん患者に起こる心血管イベントの予防と早期発見-チーム医療の役割-) 腫瘍内科医の立場から. 第6回日本腫瘍循環器学会学術集会. 神戸, 9月.
- 2) Uryu H, Kawashima K, Suzuki K, Fukushima R, Gunji T, Ishii H, Momoki M, Nagao R, Yokoyama

- H, Katsube A, Tanoue S, Sakayori Y, Kamitani I, Nakamura T, Ohba R, Tsukamoto K, Hattori D, Mochizuki Y, Katori M, Saito T, Masuoka H, Nishiwaki K, Dobashi N, Yano S. (Oral) Clinical impact of soluble interleukin-2 receptor level at relapse in diffuse large B-cell lymphoma. 第85回日本血液学会学術集会. 東京, 10月. [日血会 2023; 85: 781]
- 3) 長尾 陸, 西脇嘉一, 田上 晋, 香取美津治, 鈴木一史, 福島僚子, 桃木真美子, 神谷 育, 増岡秀一, 矢野真吾. (ポスター) 同種造血幹細胞移植後に難治性の癒着性イレウスを合併した2例の検討. 第45回日本造血・免疫細胞療法学会総会. 名古屋, 2023年2月.
- 4) 塩田祐子, 上田響子, 宮沢祐太, 菊田奨之, 須田奈美, 神山祐太郎, 仲野 彩, 川久保孝, 矢野真吾. (ポスター) 当院における難治性がん疼痛に対するメサドンの使用解析. 第28回日本緩和医療学会学術大会. 神戸, 6月-7月.
- 5) 鈴木一史, 郡司匡弘, 長尾 陸, 川島雅晴, 瓜生英樹, 香取美津治, 福島僚子, 石井敬人, 桃木真美子, 横山洋紀, 勝部敦史, 田上 晋, 酒寄 葉, 神谷 育, 中村 嵩, 齋藤 健, 増岡秀一, 土橋史明, 西脇嘉一, 矢野真吾. (口頭) DRd療法におけるグラツマブ、デキサメタゾンの相対投与量の生存期間に対する影響. 第85回日本血液学会学術集会. 東京, 10月. [日血会 2023; 85: 640]
- 6) 川島雅晴, 郡司匡弘, 福島僚子, 瓜生英樹, 鈴木一史, 石井敬人, 桃木真美子, 長尾 陸, 塚本公瑠美, 齋藤 健, 横山洋紀, 勝部敦史, 田上 晋, 酒寄 葉, 神谷 育, 中村 嵩, 大場理恵, 望月泰孝, 増岡秀一, 香取美津治, 西脇嘉一, 土橋史明, 矢野真吾. (口頭) 子宮に病変を有するびまん性大細胞型B細胞性リンパ腫の臨床的特徴. 第85回日本血液学会学術集会. 東京, 10月. [日血会 2023; 85: 1231]
- 7) 田上 晋, 横山洋紀, 仲野 彩, 細羽梨花, 神谷 育, 勝部敦史, 鈴木一史, 川島雅晴, 酒寄 葉, 中村 嵩, 齋藤 健, 矢野真吾. (ポスター) 急性リンパ性白血病に対する寛解期移植における前処置強度と移植成績に対する検証. 第85回日本血液学会学術集会. 東京, 10月. [日血会 2023; 85: 884]
- 8) Kamitani I, Yokoyama H, Ishii H, Tanoue S, Hattori D, Saito T, Yano S. (Poster) Geriatric nutritional risk index is an important predictor of survival in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. 65th ASH annual meeting & Exposition. San Diego. Dec.
- 9) 石井敬大, 川島雅晴, 郡司匡弘, 横山洋紀, 勝部敦史, 鈴木一史, 田上 晋, 酒寄 葉, 神谷 育, 大場理恵, 齋藤 健, 土橋史明, 矢野真吾. (口頭) ベンダムスチン・オピヌツズマブ併用療法後に赤芽球癆が持続した濾胞性リンパ腫の2例. 第20回日本血液学会関東甲信越地方会. 東京, 3月. [臨血 2024; 65(4): 302]
- 10) 望月泰孝, 瓜生英樹, 郡司匡弘, 服部大樹, 塚本公瑠美, 大場理恵, 土橋史明, 矢野真吾. (ポスター) 球後視神経炎で発症し失明に至った急性前骨髄性白血病 (APL) 中枢神経再発の1例. 第20回日本血液学会関東甲信越地方会. 東京, 3月. [臨血 2024; 65(4): 301]

内科学講座

呼吸器内科

講座担当教授：	荒屋 潤	呼吸器内科学，間質性肺炎，COPD
教授：	高木 正道	呼吸器内科学，肺癌
教授：	原 弘道	呼吸器内科学，間質性肺炎，COPD
教授：	沼田 尊功	呼吸器内科学，間質性肺炎，COPD
准教授：	皆川 俊介	呼吸器内科学，間質性肺炎，COPD
講師：	北村 英也	呼吸器内科学
	<small>(町田市市民病院へ出向)</small>	
講師：	関 好孝	呼吸器内科学，肺癌
講師：	高坂 直樹	呼吸器内科学，呼吸器感染症，肺癌
講師：	和久井 大	呼吸器内科学，肺癌
講師：	竹越 大輔	呼吸器内科学
講師：	伊藤 三郎	呼吸器内科学，間質性肺炎，COPD
講師：	齋藤 善也	呼吸器内科学
	<small>(厚木市立病院へ出向)</small>	
講師：	戸根 一哉	呼吸器内科学
講師：	金子 由美	呼吸器内科学

教育・研究概要

I. 教育

呼吸器病学では、感染症、肺癌、気管支喘息、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、間質性肺炎などが主要な呼吸器疾患である。高齢化に伴い、加齢関連肺疾患の重要性は増しており、COPD、特発性肺線維症、肺癌などの多くの呼吸器病態は、加齢や細胞老化との関連性が解明されてきている。さらには近年のCOVID-19パンデミックは、いみじくも呼吸器病学の重要性を再認識する機会となったとも言える。

当科の教育カリキュラムは、内科認定医の取得から、呼吸器専門医から呼吸器指導医の資格を取得できる指導體制と研修システムである。呼吸器疾患は、高齢者が多く、直接生死に関わるコモンでかつ重篤な疾患が多い。気管支鏡、胸腔ドレナージ、人工呼吸器など体得すべき専門的技術も多い。内科学と呼吸器学全般を習得することはもちろんであるが、腫瘍、免疫、生理、生化、分子生物など基礎医学を学び、肺癌、アレルギー、COPD、間質性肺炎、感染症など、いずれかのエキスパートとなるため、大学

院や留学による研究も奨励している。当科の教育目標は、臨床と研究を通じて、幅広く内科学を習得し、呼吸器内科学を専門とする実力ある内科医を育成し、社会に貢献することである。

学生、研修医、レジデント、スタッフ一体となった入退院症例のカンファレンスは、毎週3時間以上をかけて行い、症例プレゼンテーションは、主に学生と研修医が行い、厳しく質の高い質問が参加者よりなされる。日頃の臨床より得た疑問を自分で解決する時間を作り、自己研鑽による成長を促している。回診、呼吸器内視鏡カンファレンス、肺癌カンファレンス、放射線科、呼吸器外科合同のカンファレンス、さらに病理科を交えた multidisciplinary discussion (MDD) は、実際の症例をもとに、専門的思考力と診断力を磨くチャンスである。本院、分院含めて出席する年2回の慈大呼吸器疾患研究会では、呼吸器外科や病理、放射線科など呼吸器に関する科が一堂に会して行う。症例検討や著名な講演者を迎えての講演会は、最新の臨床及び研究を学ぶ機会である。同様に年2回開催している慈恵呼吸器疾患画像診断研究会では、本院、分院含めてテーマに沿った画像所見の症例を提示し、画像所見からみた呼吸器病態を理解する貴重な機会となっている。

II. 研究

1. 基礎研究

臨床講座の使命の一つに、臨床検体を用いた基礎的研究による病態解明と、新たな治療法の開発がある。当科の基礎研究のテーマは、恒常性維持機構による細胞老化制御の加齢関連肺疾患における役割の解明と、それを応用した治療法の開発である。COPDと肺線維症は加齢関連肺疾患であり、特に細胞老化や慢性炎症が病態で重要な役割を果たしている点に注目した研究を行っている。

1) COPD

COPD患者では、幹細胞を含め、肺上皮細胞、肺血管内皮細胞や線維芽細胞に細胞老化が認められる。肺気腫の形成には肺上皮細胞の細胞死が関与するが、細胞老化により上皮細胞の修復が不十分であるために肺気腫が進行する。細胞老化の制御機構は十分に解明されているとは言えないが、喫煙曝露は肺上皮細胞老化を誘導しCOPD病態に関与する。COPD患者の肺組織において、オートファジーによる分解が不十分であるため細胞老化が亢進している。ミトコンドリア特異的なオートファジー（マイトファジー）機能低下による傷害ミトコンドリアの蓄積は、過剰な活性酸素産生を誘導し、細胞老化や

DNA 傷害を惹起する。

この不十分なマイトファジーは、COPD の全身併存症であるサルコペニア進展にも関与する。喫煙刺激は、筋組織においてマイトファジーの制御分子である Parkin 発現を抑制し、結果ミトコンドリア由来活性酸素種（ROS）産生が増強する。ミトコンドリア ROS により E3 ユビキチンリガーゼである Muscle Ring Finger 1（MuRF-1）が活性化され、myosin heavy chain（MHC）の分解が筋線維の萎縮を誘導し、結果サルコペニアが進展する。

この不十分なオートファジーを改善する方法として、オートファジー・リソソーム系のマスター制御因子である TFEB に着目し、その発現誘導・活性化による新規抗老化治療の開発に着目している。具体的には drug repositioning により、高脂血症の治療薬に TFEB 発現誘導作用があり、抗老化作用を示して COPD 病態モデルの改善につながることを見出している。今後社会実装に向けさらに検討を進めている。

シングルセル RNA シーケンシングによる解析は、新規細胞集団の同定に有用である。正常、非 COPD 喫煙者、COPD 患者由来のそれぞれの肺組織を用いたシングルセル RNA シーケンシング解析から、2 型肺胞上皮細胞には 3 つの異なる細胞集団が存在することが明らかとなった。そのうちの 1 つは COPD 患者肺で有意な増加を認め、ケモカインである CXCL1 や CXCL8 を高発現し、いわゆる炎症の表現型を強く持つ集団であることが示された。この集団は inflammatory AT2（iAT2）と命名され、従来の 2 型肺胞上皮細胞から 1 型肺胞上皮細胞へ分化するのは異なる系譜で、出現する細胞集団であることが明らかとなった。

肺線維芽細胞の中に lipofibroblast という集団が存在し、II 型肺胞上皮細胞のニッチ細胞として作用し、パラクライン因子により増殖や幹細胞性の制御に作用していると考えられている。我々は従来の報告を参考に、代謝系薬剤によりこの lipofibroblast が誘導できることを明らかにした。そしてこの lipofibroblast の分泌するエクソソームに着目し検討を行い、抗老化作用、抗線維化作用、そして II 型肺胞上皮細胞に対する増殖作用を持つことを明らかにした。長期喫煙曝露モデルにおいても、lipofibroblast 由来エクソソームを投与することで、COPD 様表現型の発現を抑制できることを明らかにしている。lipofibroblast 由来エクソソームを用いた新規 COPD 治療の開発に向けた検討を進める予定である。

2）特発性肺線維症（IPF）

IPF の患者数は加齢とともに増加する。疾患の進行を抑制する抗線維化薬は使用されているが、根本的な治療薬が待たれている。IPF 肺では、蜂巣肺の内腔を覆う上皮細胞（bronchiolization を含む）、肺胞 II 型上皮細胞や、fibroblastic foci を覆う扁平な上皮細胞が細胞老化に陥っている。肺胞上皮細胞が ROS、TGF β 、Fas などの刺激により、アポトーシスに陥る一方で、アポトーシス抵抗性の上皮細胞が、増殖、遊走し、cuboidal metaplasia や、bronchiolization など異常な再生上皮となり、細胞老化が誘導されながら、筋線維芽細胞の増生を誘導する。この現象にサイトカインやエクソソームを介した aberrant epithelial-mesenchymal interaction が関与し、これら細胞表現型の規定において蛋白恒常性維持機構、とくにオートファジーが関与することを明らかにしてきた。

細胞から分泌されたエクソソーム中には、元の細胞由来の蛋白、核酸をはじめとするさまざまな物質が含まれ、標的となる細胞へ運搬されパラクライン因子として作用する。我々は、正常な上皮細胞由来の細胞外小胞が、TGF- β -WNT クロストークを抑制することで、IPF の新規治療となる可能性を示しており、社会実装に向けた検討が進んでいる。

IPF 患者肺から分離培養した肺線維芽細胞が分泌するエクソソームが正常な上皮細胞に取り込まれた場合には、ミトコンドリアにおいて Sirtuin family の SIRT3 発現を抑制し、ミトコンドリア ROS 産生亢進により細胞老化を誘導することを見出している。さらに IPF 肺線維芽細胞が分泌するエクソソームには腫瘍細胞の増殖を亢進させる作用があることも見出している。エクソソーム内の miR-19a が、c-Myc を活性化することがその機序であり、今後 IPF 合併肺癌患者における治療法開発の手掛かりとなりうる。

2. 臨床研究

人口増加と高齢化の進行により、近い将来全世界において COPD、肺炎、肺癌が、死亡原因の上位を占めることが予想されている。また気管支喘息は有病率が人口の 8 から 10% といわれ、医療経済的にも重要な疾患である。臨床研究の対象疾患として、加齢性肺疾患における新規治療法の開発を目指している。

1）当院における重症気管支喘息に対する生物学的製剤による治療効果の検討

実臨床において気管支喘息に対して生物学的製剤投与による治療効果を明らかにすることを目的とした検討を行った。好酸球性副鼻腔炎を合併した軽症

から中等症の気管支喘息患者に対する Dupilumab の有効性を forced oscillation technique (FOT) を含めて検討した。62名の患者で評価し、FOT 評価は治療前、3か月後、1年後に行った。呼吸機能検査、治療 step、症状スコアは Dupilumab 投与により有意な改善を認めた。呼気 NO 値や血清 IgE 値が高いことが、1秒率改善との関連性が認められた。非重症喘息患者でも Dupilumab の有効性が示された。

また生物学的製剤による長期的な有効性の検討も行った。2018年7月から2022年7月までに当院で benralizumab を投与した23症例について、後方視的検討を行った。平均治療期間は38.2か月で、呼吸機能改善は約2年かにわたり認められた。臨床症状の改善や経口プレドニンの減量効果は3年にわたり認められた。また5名の患者で臨床的寛解を認めた。また末梢血好塩基球が高値の症例で、臨床的寛解が得られやすい傾向をみとめた。

2) CT 所見の変化から見た肺 Mycobacterium abscessus (Mab) 症活動性の評価

胸部 CT 所見は、様々な肺基礎疾患の影響を受けており肺 Mab 症の活動性を評価するのが困難な場合が多い。2015年1月から2021年7月までに慈恵医大本院及び第三病院で肺 Mab 症と診断された患者肺 CT 所見と、細菌学的及び血清学的検査所見との関連性を検討した。CT 所見をスコア化し評価した結果、診断時の CT スコアは喀痰塗抹 Gaffky 号数や CRP とは関連性を認めなかったが、CT スコアの変化量はそれらと相関が認められた。CT 所見の経時的な変化が、より疾患活動性を反映していると考えられた。

「点検・評価・改善」

1. 教育

卒前教育については、e-ラーニング講義内に、より実践的で臨床像がイメージしやすい症例や画像所見に加え、卒業試験や国家試験に必要な知識を盛り込むように内容を充実させている。学生、研修医、レジデント、スタッフ一体となった新入院・退院患者症例のカンファレンスでは、患者のプレゼンテーションを若手医師が行い、スタッフによる質疑を重ねることによって臨床力の研鑽に努めている。学生も一人につき一人の患者を担当し、毎週のカンファレンス時にプレゼンテーションを行っている。気管支鏡カンファレンス、放射線科、呼吸器外科、病理科との共同のカンファレンスでは、教育的症例や、診断に迷う症例、及び手術前検討、手術後症例

を用いて、臨床と画像、及び病理所見との比較を行い、臨床レベルの向上に加え実践的な知識を得ることが可能である。

呼吸器臨床研究に関する著名な講演者を迎えての講演会でも、知識の拡充と医療レベルの維持だけでなく、新たな臨床研究のシーズ獲得に努めている。Up to Date の抄読会、毎週水曜夕方に行うリサーチカンファレンスによって、臨床、研究面での最先端の知識を学び、考え理解を深めるよう指導している。第三病院、柏病院、葛飾医療センターにおいても同様の目的で、回診、カンファレンス、抄読会を行っている。また、貴重な症例は、日本内科学会、日本呼吸器学会において症例発表や誌上発表を行っている。毎年確実に学会発表や誌上発表数は増加している。現在講演会は現地開催も増えつつあるが、遠隔地から参加可能な Web 配信のメリットもある。今後講演会への参加者の増加のための方策としてハイブリッド形式を増やしたいと考えており、具体的には慈大呼吸器疾患研究会に関してはハイブリッド形式とし、参加者も増加している。

2. 研究

1) 臨床研究

本院では気管支喘息や非結核性菌症、肺癌など臨床研究も徐々に増加して、論文数も増加を認めている。第三病院呼吸器内科は、肺癌、結核や非結核性抗酸菌症の学会発表や誌上発表を良く行っている。柏病院は、急性期の患者が多く、様々な疾患の症例報告を数多く行っている。葛飾医療センターは肺癌患者がほとんどである地域特殊性を生かした臨床研究や基礎研究を行っている。全体として日本内科学会、日本呼吸器学会、日本結核・非結核性抗酸菌症学会、日本肺癌学会、などにおいて発表を行っているが、発表の論文文化も増加している。さらなる臨床研究の推進のため、疾患別に本院と分院を全体で1つの研究組織とするような共同研究体制を構築した。具体的には悪性腫瘍、びまん性肺疾患、感染症・気管支拡張症、アレルギー・COPD グループを作り、本院と分院かかわらず複数のグループに所属し、現在臨床試験の推進に向けた話し合いを開始したところである。

2) 基礎研究

基礎の研究者による講演会を開催し、最新の分子生物学に理解に加え、新たな研究テーマとなる知識を得ることに心がけている。本院においては、「細胞老化を標的とした新規治療法の開発」、「老化細胞除去による加齢関連呼吸器病態治療」「オートファジーと呼吸器疾患」、「細胞間情報伝達としてのエク

ソゾーム」,「エクソソームによる呼吸器疾患の治療」といったプロジェクトが進行中である。国際学会や国内の総会にて発表し, 順調に論文はアクセプトされている。学会においても注目されており, 多くの学会や研究会において優秀演題に送られる賞を受賞している。今後も論文の作成を着実に進めていく。

研究業績

I. 原著論文

- 1) [Numata T](#), [Okuda K](#), [Miyagawa H](#), [Minagawa S](#), [Ishikawa T](#), [Hara H](#), [Araya J](#). Clinical features in patients with COVID-19 treated with biologics for severe asthma. *J Allergy Clin Immunol Glob* 2024; 3(2) : 100219.
- 2) [Saito Z](#), [Yoshida M](#), [Uchiyama S](#), [Nishioka S](#), [Tamura K](#), [Tamura N](#). Usefulness of high-resolution computed tomography for macrolide therapy of idiopathic bronchiectasis. *Open Respir Med J* 2023; 17: e187430642307250.
- 3) [Saito Z](#), [Uchiyama S](#), [Nishioka S](#), [Tamura K](#), [Tamura N](#), [Kuвано K](#). Predictors of in-hospital mortality in elderly unvaccinated patients during SARS-CoV-2 Alpha variants epidemic. *Infect Prev Pract* 2024; 6(1) : 100341.
- 4) [Yamakawa H](#), [Takemura T](#), [Sato S](#), [Takatsuka M](#), [Ohta H](#), [Nishizawa T](#), [Oba T](#), [Kawabe R](#), [Akasaka K](#), [Horikoshi M](#), [Amano M](#), [Kuвано K](#), [Matsushima H](#). Can transbronchial lung cryobiopsy benefit adaptive treatment strategies in connective tissue disease-associated interstitial lung disease? *BMC Pulm Med* 2023; 23(1) : 126.
- 5) [Yamakawa H](#), [Sato S](#), [Ohta H](#), [Takatsuka M](#), [Kusano K](#), [Kawabe R](#), [Oba T](#), [Akasaka K](#), [Amano M](#), [Araya J](#), [Sasaki H](#), [Matsushima H](#). Clinical significance of para-carinal air cysts in patients with pleuroparenchymal fibroelastosis: the relationship with pneumomediastinum and pneumothorax. *Clin Respir J* 2023; 17(8) : 805-10.
- 6) [Hasegawa T](#), [Ariyasu R](#), [Tanaka H](#), [Saito R](#), [Kawashima Y](#), [Horiike A](#), [Sakatani T](#), [Tozuka T](#), [Shiihara J](#), [Saiki M](#), [Tambo Y](#), [Sonoda T](#), [Miyazaki A](#), [Uematsu S](#), [Tsuchiya-Kawano Y](#), [Yanagitani N](#), [Nishio M](#). Subsequent treatment for locally advanced non-small-cell lung cancer that progressed after definitive chemoradiotherapy and consolidation therapy with durvalumab: a multicenter retrospective analysis (TOPGAN 2021-02). *Cancer Chemother Pharmacol* 2023; 92(1) : 29-37.
- 7) [丸山智也](#), [石黒 卓](#), [高久洋太郎](#), [柳田絢子](#), [杉田英章](#), [三宮 忠](#), [磯野泰輔](#), [高柳 昇](#). 生物学的製剤を使用したアレルギー性気管支肺アスペルギルス症の8例. *日呼吸会誌* 2023; 12(4) : 179-85.
- 8) [Tamura K](#), [Yoshida T](#), [Masuda K](#), [Matsumoto Y](#), [Shinno Y](#), [Okuma Y](#), [Goto Y](#), [Horinouchi H](#), [Yamamoto N](#), [Ohe Y](#). Comparison of clinical outcomes of osimertinib and first-generation EGFR-tyrosine kinase inhibitors (TKIs) in TKI-untreated EGFR-mutated non-small-cell lung cancer with leptomeningeal metastases. *ESMO Open* 2023; 8(4) : 101594.
- 9) [Tomomatsu K](#), [Yasuba H](#), [Ishiguro T](#), [Imokawa S](#), [Hara J](#), [Soeda S](#), [Harada N](#), [Tsurikisawa N](#), [Oda N](#), [Katoh S](#), [Numata T](#), [Sugino Y](#), [Yamada M](#), [Kamimura M](#), [Terashima T](#), [Okada N](#), [Tanaka J](#), [Oguma T](#), [Asano K](#). Real-world efficacy of anti-IL-5 treatment in patients with allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Sci Rep* 2023; 13(1) : 5468.
- 10) [Takata S](#), [Morikawa K](#), [Tanaka H](#), [Itani H](#), [Ishihara M](#), [Horiuchi K](#), [Kato Y](#), [Ikemura S](#), [Nakagawa H](#), [Nakahara Y](#), [Seki Y](#), [Bessho A](#), [Takahashi N](#), [Hayashi K](#), [Endo T](#), [Takeyama K](#), [Maekura T](#), [Takigawa N](#), [Kawase A](#), [Endoh M](#), [Nemoto K](#), [Kishi K](#), [Soejima K](#), [Okuma Y](#), [Yoshimura K](#), [Saigusa D](#), [Kanai Y](#), [Ueda K](#), [Togashi A](#), [Matsutani N](#), [Seki N](#). Prospective exosome-focused translational research for afatinib (EXTRA) study of patients with nonsmall cell lung cancer harboring EGFR mutation: an observational clinical study. *Ther Adv Med Oncol* 2023; 15: 17588359231177021.
- 11) [Torasawa M](#), [Horinouchi H](#), [Yagishita S](#), [Utsumi H](#), [Okuda K](#), [Takekoshi D](#), [Ito S](#), [Wakui H](#), [Murata S](#), [Kaku](#), [Okuma K](#), [Matsumoto Y](#), [Shinno Y](#), [Okuma Y](#), [Yoshida T](#), [Goto Y](#), [Yamamoto N](#), [Araya J](#), [Ohe Y](#), [Fujita Y](#). Exploratory analysis to predict pneumonitis during durvalumab consolidation therapy for patients with locally advanced non-small cell lung cancer from proteomic profiling of circulating extracellular vesicles. *Thorac Cancer* 2023; 14(29) : 2909-23.
- 12) [Barnes JL](#), [Yoshida M](#) [equally contributed], [He P](#), [Worlock KB](#), [Lindeboom RGH](#), [Suo C](#), [Pett JP](#), [Wilbrey-Clark A](#), [Dann E](#), [Mamanova L](#), [Richardson L](#), [Polanski K](#), [Pennycuik A](#), [Allen-Hyttinen J](#), [Herczeg IT](#), [Arzili R](#), [Hynds RE](#), [Teixeira VH](#), [Haniffa M](#), [Lim K](#), [Sun D](#), [Rawlins EL](#), [Oliver AJ](#), [Lyons PA](#), [Marioni JC](#), [Ruhrberg C](#), [Tuong ZK](#), [Clatworthy MR](#), [Reading JL](#), [Janes SM](#), [Teichmann SA](#), [Meyer KB](#), [Nikolić MZ](#). Early human lung immune cell development and its role in epithelial cell fate. *Sci Immunol* 2023; 8(90) :

eadf9988.

- 13) Hamada Y, Nakatani E, Watai K, Iwata M, Nakamura Y, Ryu K, Kamide Y, Sekiya K, Fukutomi Y. Effects of raw seafood on the risk of hypersensitivity reaction recurrence in patients with an Anisakis allergy: a retrospective observational study in Japan. *Allergol Int* 2024 Jan; 73(1): 171-3.

II. 総説

- 1) 高坂直樹, 保坂悠介, 荒屋 潤, 桑野和善. 【高齢者呼吸器疾患-診断・治療の最新動向-】抗老化, 抗線維化, 抗 COPD としてのメトホルミンの可能性. *日臨* 2023; 81(5): 746-51.
- 2) 田村賢太郎, 後藤 悌. 【肺癌に対する薬物治療の最前線】進展型・再発小細胞癌の治療展望と免疫療法の進化. *医のあゆみ* 2023; 287(7): 515-21.
- 3) Matsubayashi S, Ito S, Araya J, Kuwano K. Drugs against metabolic diseases as potential senotherapeutics for aging-related respiratory diseases. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2023; 14: 1079626.
- 4) Kizawa R, Araya J, Fujita Y. Divergent roles of the Hippo pathway in the pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis: tissue homeostasis and fibrosis. *Inflamm Regen* 2023; 43(1): 45.
- 5) 山川英晃. 【膠原病肺-呼吸器内科とリウマチ膠原病内科, 見えている景色はどう違うか?】関節リウマチ関節リウマチ-呼吸器科医の視点から (1). *呼吸器ジャーナル* 2024; 72(1): 37-47.

III. 症例報告

- 1) Takasaka N, Chida K, Ishikawa T, Kuwano K. Simultaneous diagnosis of allergic bronchopulmonary aspergillosis and *Mycobacterium avium* complex lung disease. *BMJ Case Reports* 2023; 16(9): e255845.
- 2) Yamakawa H, Adachi A, Amano M, Matsushima H. Pulmonary hyalinizing granuloma with radiological cystic lesion. *Intern Med* 2024; 63(1): 143-4.
- 3) Tamura K, Uchimura K, Furuse H, Imabayashi T, Matsumoto Y, Tsuchida T. Mucoepidermoid carcinoma cured by a combination of high-frequency snare and photodynamic therapy: a case report. *Thorac Cancer* 2023; 14(14): 1306-10.
- 4) 高塚真規子, 戸根一哉, 下山宜之, 守山昌利, 大藤洋介, 平山愛里彩, 佐藤 怜, 北山貴章, 古部 暖, 稲木俊介, 合地美奈, 高木正道, 吉田 博, 廣岡信一, 横村浩一, 河端美則, 浮地太郎, 桑野和善. 全身性エリテマトーデス治療中に致死経過を辿った播種性クリプトコックス症の1例. *感染症誌* 2023; 97(3): 104-10.

- 5) 高塚真規子, 山川英晃, 太田啓貴, 赤坂圭一, 天野雅子, 松島秀和. 初診時より脾機能亢進による著明な血小板減少と呼吸不全を呈し, 気管支肺胞洗浄で肺胞出血を確認した肺静脈閉塞症の1例. *気管支学* 2023; 45(5): 313-7.
- 6) Maruyama T, Nishida T, Ishiguro T, Kanauchi T, Shimizu Y, Takayanagi N. A 74-year-old woman with dyspnea, diffuse bilateral thickened bronchovascular bundle, multiple small nodules, and a thin-walled cavity. *CHEST Pulm* 2024; 2(1): 100028.
- 7) Maruyama T, Ishiguro T, Takano K, Shimizu Y. A case of angioimmunoblastic T-cell lymphoma presenting with migration of lung shadows. *Respir Med Case Rep* 2023; 47: 101972.
- 8) Ohta H, Yamakawa H, Takemura T, Matsushima H. Pulmonary artery pseudoaneurysm as a complication of transbronchial lung cryobiopsy. *Am J Respir Crit Care Med* 2023; 208(4): e27-8.

V. 研究費

- 1) 荒屋 潤. Lipofibroblast 分化誘導による新規 EV 肺線維症治療薬の開発. 科学研究費助成事業・基盤研究 (B). 2022~2024 年度.
- 2) 原 弘道. COPD 病態における cGAS-STING の重要性. 科学研究費助成事業・基盤研究 (C). 2022~2024 年度.
- 3) 皆川俊介. 難治性気管支喘息に対する Senotherapy の開発. 科学研究費助成事業・基盤研究 (C). 2023~2025 年度.
- 4) 和久井大. 老化細胞可視化モデルによる慢性閉塞性病態の解明と Senotherapy への応用. 科学研究費助成事業・基盤研究 (C). 2023~2025 年度.
- 5) 伊藤三郎. 特発性肺線維症における核膜恒常性破綻の関与について. 科学研究費助成事業・若手研究. 2021~2023 年度.
- 6) 竹越大輔. 肺線維化病態での老化細胞の同定と senotherapy 評価モデルの確立. 科学研究費助成事業・若手研究. 2023~2025 年度.
- 7) 藤田 雄. COPD における新規 2 型肺胞上皮細胞サブグループを介した病態解明. 科学研究費助成事業・基盤研究 (B). 2021~2023 年度.
- 8) 宮川英恵. 喫煙による喘息難治化におけるフェロトキシスの役割. 科学研究費助成事業・基盤研究 (C). 2022~2024 年度.

VI. 特許

- 1) 藤田 雄, 荒屋 潤, 藤本翔太. 慢性呼吸器疾患治療薬. PCT/JP2023/043834. 2023 年.

Ⅶ. 賞

- 1) 吉田昌弘. 2023年海外日本人研究者ネットワーク論文賞（UJA論文賞）[免疫アレルギー部門]. Local and systemic responses to SARS-CoV-2 infection in children and adults. 2023年5月.
- 2) 藤本祥太. ポスター奨励賞. 第10回日本細胞外小胞学会学術集会. Lipofibroblast由来細胞外小胞を用いた慢性閉塞性肺疾患に対する新規治療法の開発. 2023年10月.
- 3) 藤本祥太. 第32回Pneumo Forum優秀賞. 日本呼吸器学会. Lipofibroblast由来細胞外小胞を用いた慢性閉塞性肺疾患に対する新規治療法の開発. 2023年10月.
- 4) 松林沙知. 学術講演会演題賞優秀賞. 第63回日本呼吸器学会. オートファジー・リソソーム系を介した細胞老化治療によるCOPD病態制御の可能性. 2023年4月.

Ⅷ. その他

- 1) 荒屋潤. (口頭) 老化関連肺疾患の病態解明と新規治療. 第63回日本呼吸器学会学術講演会. 東京, 4月.
- 2) 沼田尊功, 山田堯徳, 山田千枝里, 根本暉久, 斉藤晋, 内山翔太, 奥田慶太郎, 渡部淳子, 高橋直子, 宮川英恵, 内海裕文, 竹越大輔, 伊藤三郎, 和久井大, 皆川俊介, 原弘道, 荒屋潤, 桑野和善. (ポスター) 重症好酸球性喘息に対するベンラリズムブの長期効果と臨床的寛解の検討. 第63回日本呼吸器学会学術講演会. 東京, 4月.
- 3) Kazuyori T, Sato A, Morimoto Y, Ito A, Kuwano K. (Poster) Analysis of SARS-CoV-2 Vaccine against COVID-19. APSR2023 (The 27th Congress of the Asian Pacific Society of Respiriology). Singapore, Nov.
- 4) 吉田昌弘. (口頭) Local and systemic responses to SARS-CoV-2 in children and adults. Web講演, 5月.
- 5) 山川英晃, 高塚真規子, 野牧萌, 太田啓貴, 草野賢次, 塚原雄太, 川辺梨恵, 西沢知剛, 大場智広, 佐藤新太郎, 赤坂圭一, 天野雅子, 松島秀和. (ポスター) 上葉優位型肺線維症における傍気管・気管支嚢胞の臨床的意義の検討. 第63回日本呼吸器学会学術講演会. 東京, 4月.
- 6) 保坂悠介, 高坂直樹, 鈴木雄大, 柴田駿, 新福響太, 山田真紗美, 山中友美絵, 長谷川司, 劉楷, 竹田宏, 石川威夫, 桑野和善. (ポスター) 当院における非HIVニューモシスチス肺炎の臨床的特徴. 第63回日本呼吸器学会学術講演会. 東京, 4月.
- 7) Tamura K, Horinouchi H, Miyake M, Masuda K, Shinnno Y, Okuma Y, Yoshida T, Goto Y, Yamamoto N, Ohe Y. (Poster) Impact of sarcopenia on the out-

come of patients with locally advanced non-small cell lung cancer treated with chemoradiotherapy followed by durvalumab. ESMO Asia 2023. Singapore, Dec.

- 8) 新福響太, 原弘道, 高坂直樹, 石川威夫, 荒屋潤, 桑野和善. (ポスター) 肺アブセッサス症における経時的CTスコア変化量, 変化率の有用性. 第63回日本呼吸器学会学術講演会. 東京, 4月.
- 9) 松林沙知, 保坂悠介, 伊藤三郎, 荒屋潤, 平野悠太, 藤本祥太, 川本浩徳, 渡邊直昭, 藤田雄, 竹越大輔, 皆川俊介, 原弘道, 沼田尊功, 桑野和善. (口頭) オートファジー・リソソーム系を介した細胞老化治療によるCOPD病態制御の可能性. 第63回日本呼吸器学会学術講演会. 東京, 4月.
- 10) 平野悠太, 中山淳, 山元智史, 藤田雄, 荒屋潤, 山本雄介. (ポスター) Differential characteristics of fibroblasts between lung adenocarcinoma and squamous cell carcinoma. 第82回日本癌学会総会. 横浜, 9月.

内科学講座 総合診療内科

教授：平本 淳	内科学，総合診療，消化器病学
教授：根本 昌実	総合内科学，糖尿病学
教授：常喜 達裕	総合診療，脳神経外科学
教授：花岡 一成	内科学，腎臓病学，透析療法
教授：古谷 伸之	総合診療，医学教育
講師：関 正康	内科学，医学教育

教育・研究概要

I. 附属病院（本院）

1. 教育

1) 臨床実習では医療面接の実際，診断学・症候学的な見地から診療を指導した。

2) 文部科学省大学教育再生戦略推進費「ポストコロナ時代の医療人材養成拠点形成事業」に採用された「地方と都市の地域特性を補完して地域枠と連動しながら広がる医師養成モデル事業～KANEHIRO プログラム：病気を診ずして病人を診よ～」(代表校：宮崎大学／連携校：東京慈恵会医科大学)の一環として，「地域医療ブラッシュアップセミナー」を開き，地域医療教育の実践について討議を行った。

3) 本学看護学科大学院講義「医療者教育論」「保健医療システム論」を担当した。

4) 臓器別専門医として医療の経験を積んだ医師が，地域でプライマリケア医や家庭医として診療する際に活用されることを目的とした，case-based learning 形式の家庭医療ブラッシュアッププログラムを継続的に開催している。

2. 研究

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

II. 葛飾医療センター

1. 教育

5, 6年生の参加型臨床実習の選択科として学生を受け入れて指導した。内科レジデントが入院患者の主治医を担当した。ケースカンファレンスを隔週に開催し，学生，内科レジデントがプレゼンテーショ

ンを行い，症例の見方，症例のまとめ方について指導を行った。

2. 研究

1) 外来，入院患者の治療経験から得られた症例を総括し解析を行った。多くの感染症や不明熱疾患を経験し，詳細な検討を行った。

2) 炎症性疾患における生体ガスバイオマーカーに関する研究を継続している。炎症の有無に伴い変動する呼気成分の同定をするため，リウマチ性炎症疾患患者の呼気を採取し検討を行った。研究を推進するため，島津製作所との共同研究を開始した。

III. 第三病院

1. 教育

5, 6年生の参加型臨床実習の選択科として学生を受け入れ指導した。研修医・レジデントは選択希望者を受け入れ病棟管理および救急対応に関して指導した。また毎週，受け持ち症例をプレゼンテーションさせ症例のまとめ方，発表方法の指導をした。初期臨床研修2年目の全医師を対象に，内科初診外来の場を利用して外来診療の指導を行った。NST, ICT, 緩和ケアチーム，認知症サポートチーム，抗菌薬適正使用チーム，呼吸管理チームの一員として教育指導を行った。

2. 研究

外来患者，入院患者治療経験から得られた症例を中心とした検討を行った。

1) 膿尿を伴う発熱患者において，腎盂腎炎か否かを判断するために有用なバイオマーカーの検討を行い原著論文として報告した。

2) 抗インターフェロン γ 自己抗体陽性の播種性Mycobacterium avium complex 症を経験し，症例報告した。

IV. 柏病院

1. 教育

1) 羽田野助教は，本学医学科4年生講義「臨床実習入門」のうち，「ROSと身体診察」のセッションを担当した。

2) 古谷教授・羽田野助教は，文部科学省大学教育再生戦略推進費「ポストコロナ時代の医療人材養成拠点形成事業」に採用された「地方と都市の地域特性を補完して地域枠と連動しながら広がる医師養成モデル事業～KANEHIRO プログラム：病気を診ずして病人を診よ～」(代表校：宮崎大学／連携校：東京慈恵会医科大学)の一環として，「あすなる医塾 ONLINE」と題して，総合診療分野に限らず，

広く医師としての心構えを考えるオンラインセミナーを開催した。

2. 研究

1) 羽田野助教は、代謝・栄養内科学講座と共同し、ビタミンB1欠乏症や慢性疼痛についての探索的研究を継続した。また、第45回日本臨床栄養学会-第44回日本臨床栄養協会(第21回第連合大会)、第88回日本循環器学会での学会発表において、共同研究者として協力した。

「点検・評価・改善」

1. 本院

1) 教育

(1) 定期的に医学生を受け入れ、外来診療の現場における医療面接の実際、診断学・症候学的な見地から診療の実際を教育している。

(2) 前述の文部科学省事業について、地域医療の関する臨床実習プログラムの構築と、新しいeポートフォリオシステムの構築を目指し、地域医療教育実践の支援を模索していく。

(3) 前述の看護学大学院講義について、内容を再検証し継続担当する予定である。

2) 研究

(1) 失神外来に関する受診調査を継続し、質の高い診療を維持すべく反映させていく。

(2) 家庭医療ブラッシュアッププログラムは、報告した質的研究の内容を踏まえ、受講者や取り巻く社会のニーズに応えるべく継続開催していく。

2. 葛飾医療センター

1) 教育

学生、内科レジデントは、外来、入院患者の診療を通して内科一般の診療と治療に関して、基礎的なアプローチ法を経験した。

2) 研究

生体ガスバイオマーカー研究の進捗を東京慈恵会医科大学島津製作所2023年度研究発表進捗報告会で報告し、研究成果を「GC-MS analysis of exhaled gas for fine detection of inflammatory diseases」をAnalytical Biochemistryに投稿し掲載された。

3. 第三病院

1) 教育

他診療部では少ない診断のついていない疾患へのアプローチについての教育、患者の病態を考えた診療の教育が好評であった。また、退院後の生活を見据えての診療が身についたとの評価を得た。当科は緩和ケア病床も有しており、希望者には緩和医療の指導を行ったが、他診療部では経験できないスピリ

チュアルペインへの対応や多職種連携を通じたトータルマネジメントを実践できたとの評価を得た。

2) 研究

(1) リウマチ性多発筋痛症および巨細胞性動脈炎に関する診断精度研究を予定している。

(2) 血液培養陽性患者における抗生剤選択に関し、て後ろ向き研究を検討している。

4. 柏病院

1) 教育

(1) 「あすなろ医塾 ONLINE」開催後のアンケート調査では概ね高評価であったことから、引き続き参加者のニーズに合った教育を提供できているものと思われる。しかし、参加者が少ない状況が続いているため、宮崎大学や本学の参加学生に協力してもらい、引き続き広く参加者を募ることとしている。

2) 研究

(1) 前述の研究を継続実施するとともに、今後の研究結果は関連学会での発表を予定している。

研究業績

I. 原著論文

1) Yamashita R, Izumi Y, Nakada K, Hiramoto J, Utility of urinary presepsin in the diagnosis of pyelonephritis: a cross-sectional study. BMC Infect Dis 2023; 23(1): 365.

2) Kataoka H, Shimada Y, Kimura T, Nishio S, Nakatani S, Mochizuki T, Tsuchiya K, Hoshino J, Hattanda F, Kawano H, Hanaoka K, Hidaka S, Ichikawa D, Ishikawa E, Uchiyama K, Hayashi H, Makabe S, Manabe S, Mitobe M, Sekine A, Suwabe T, Kai H, Kurashige M, Seta K, Shimazu K, Moriyama T, Sato M, Otsuka T, Katayama K, Shimabukuro W, Fujimaru T, Miura K, Nakanishi K, Horie S, Furuichi K, Okada H, Narita I, Muto S. Correction to: Public support for patients with intractable diseases in Japan: impact on clinical indicators from nationwide registries in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. Clin Exp Nephrol 2024; 28(1): 82-3. Erratum for: Clin Exp Nephrol 2023; 27(10): 809-818.

3) Kataoka H, Shimada Y, Kimura T, Nishio S, Nakatani S, Mochizuki T, Tsuchiya K, Hoshino J, Hattanda F, Kawano H, Hanaoka K, Hidaka S, Ichikawa D, Ishikawa E, Uchiyama K, Hayashi H, Makabe S, Manabe S, Mitobe M, Sekine A, Suwabe T, Kai H, Kurashige M, Seta K, Shimazu K, Moriyama T, Sato M, Otsuka T, Katayama K, Shimabukuro W, Fujimaru T, Miura K, Nakanishi K, Horie S, Furuichi K,

Okada H, Narita I, Muto S. Public support for patients with intractable diseases in Japan: impact on clinical indicators from nationwide registries in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin Exp Nephrol* 2023; 27(10): 809-18. Erratum in: *Clin Exp Nephrol* 2024; 28(1): 82-3.

- 4) Tsutsui K, Nemoto M, Kono M, Sato T, Yoshizawa Y, Yumoto Y, Nakagawa R, Iwamoto T, Wada H, Sasaki T. GC-MS analysis of exhaled gas for fine detection of inflammatory diseases. *Anal Biochem* 2023; 671: 115155.

II. 総説

- 1) 関 晋吾, 根本昌実. 尿酸の健康における臨床的意義. *慈恵医大誌* 2023; 138(3): 59-64.

III. 症例報告

- 1) 泉 祐介, 吉田 博, 山下 諒, 平本 淳. 抗インターフェロン γ 自己抗体陽性の播種性 *Mycobacterium avium* complex 症の 1 例. *日病総合診療医会誌* 2023; 19(4): 288-94.
- 2) 篠原大輔, 林 孝彰, 大庭好弘, 筒井健介, 根本昌実, 中野 匡. 眼科受診を契機に診断された化膿性脊椎炎を伴う猫ひっかき病の 1 例. *あたらしい眼科* 2023; 40(4): 544-51.

VIII. その他

- 1) 宮本佳武, 西村優樹, 大橋龍太郎, 桑原直孝, 小林孝史, 高根啓輔, 山下 諒, 井村峻暢, 泉 祐介, 平本 淳. 著明な腹水を契機に診断されたびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫の 1 例. 第 690 回日本内科学会関東地方会. 東京, 10 月.
- 2) 西村優樹, 大橋龍太郎, 桑原直孝, 小林孝史, 井村峻暢, 高根啓輔, 山下 諒, 村瀬樹太郎, 泉 祐介, 平本 淳. 腰痛と発熱を主訴とした亜急性甲状腺炎の 1 例. 第 690 回日本内科学会関東地方会. 東京, 10 月.
- 3) 井村峻暢, 村瀬樹太郎, 中村明穂, 瀬戸悠介, 平本淳. 患者が病状告知を拒否したことで治療や療養の方針決定に苦慮したがん末期の 1 例. 第 28 回日本緩和医療学会学術大会. 神戸/Web, 6 月.
- 4) 花岡一成. (教育講演 6) ADPKD の進行度の多様性と遺伝カウンセリング. 第 53 回日本腎臓学会東部学術大会. 仙台. 9 月.
- 5) 桑原直孝, 山下 諒, 小林孝史, 井村峻暢, 高根啓輔, 村瀬樹太郎, 泉 祐介, 平本 淳, 吉田 博. 大網の生検で診断し得た特発性好酸球増多症候群の 1 例. 第 27 回日本病院総合診療医学会学術総会. 東京, 8 月.
- 6) 大庭好弘, 浅野滉祐, 関 晋吾, 根本昌実. 左下腿浮腫で発症した IgG4 関連後腹膜線維症が疑われた 1

例. 第 129 回成医会葛飾支部例会 東京, 12 月.

- 7) 根本昌実. 呼気の GC/MS 分析によるリウマチ性炎症性疾患へのアプローチ. 東京慈恵医科大学島津製作所 2023 年度研究発表進捗報告会. 東京, 3 月.
- 8) 松井貞子, 藤本 啓, 羽田野貴裕, 友野義晴, 的場圭一郎, 吉田 博. 高齢 2 型糖尿病患者における栄養障害リスクと血清ホモシステイン濃度との関連. 第 45 回日本臨床栄養学会-第 44 回日本臨床栄養協会(第 21 回第連合大会). 大阪, 11 月
- 9) Yoshida H, Hadano T, Matsui S, Hiraishi C, Fujimoto K, Matoba K. Association of renal function and homocysteine with HDL cholesterol efflux capacity in patients with type 2 diabetes mellitus. 第 88 回日本循環器学会. 神戸, 3 月.

精神医学講座

講座担当教授	： 繁田 雅弘	老年精神医学
教 授	： 忽滑谷和孝	総合病院精神医学
教 授	： 布村 明彦	老年精神医学
教 授	： 山寺 亘	精神生理学, 睡眠学
教 授	： 鬼頭 伸輔	精神生理学, ニュー ロモデュレーション

(国立精神神経医療研究センターに出自中)

准 教 授	： 館野 歩	森田療法, 比較精神 療法
-------	--------	------------------

准 教 授	： 品川俊一郎	老年精神医学
准 教 授	： 井上 祐紀	児童思春期精神医学, 神経生理学

(福島県立ふくしま医療センターに出自中)

准 教 授	： 小高 文聰	精神薬理学, 神経画 像学
-------	---------	------------------

講 師	： 石井 一裕	精神薬理学, 精神病 理学
-----	---------	------------------

講 師	： 稲村 圭亮	老年精神医学
-----	---------	--------

講 師	： 曾根 大地	臨床脳波学, てんか ん学, 神経画像学
-----	---------	-------------------------

講 師	： 石井 洵平	精神薬理学
-----	---------	-------

講 師	： 岩下 正幸	精神生理学, 睡眠学
-----	---------	------------

教育・研究概要

I. 老年精神医学研究会

老年精神医学研究会では、老年期の疾患を通じて精神症状のメカニズムの解明と病態モデルの構築を目指すこと、そしてそれらを治療戦略に応用し、患者と社会に還元することを目的として、基礎研究と臨床研究を行っている。

繁田雅弘は医療の枠にとらわれず、認知症の人をいかに支えるべきかの追求を継続して行っている。布村明彦は附属第三病院において、認知症発症過程における神経保護的ストレス反応調節因子 REST と酸化ストレスの研究を継続して行っている。品川俊一郎は本学ウイルス学講座との共同研究として DNA メチル化を指標とした認知症のバイオマーカーの研究を継続している。また、前頭側頭葉変性症の早期診断法開発および自然歴に影響する臨床・遺伝因子の探索に関する多施設共同研究を継続している。さらに慶應義塾大学との共同研究による地域在住高齢者の認知症発症リスクの研究、東京都医学総合研究所との共同研究による前頭側頭葉変性症の縦断的画像・病理研究にも携わっている。稲村圭亮

は軽度認知障害および軽度アルツハイマー病患者における認知症の行動・心理症状と関連因子の調査を行い、互健二は量子科学技術研究開発機構において精神神経疾患におけるタウイメージング研究や、そこから繋がる脳画像-体液バイオマーカー関連に関する多施設連携研究を継続して行っている。強力な布陣で今後もさらに一層の研究を推進していきたいと考えている。

II. 森田療法研究会

森田療法を立脚点にした精神病理学的・精神療法的研究を本院と第三病院で継続している。2023年度は館野が第119回日本精神神経学会学術集会以シンポジストとして発表した。第11回国際森田療法学会では、久保田は二演題・館野は一演題 シンポジストとして発表した。第40回日本森田療法学会は本学精神医学講座繁田雅弘主任教授が大会長、事務局長館野で2023年12月2日(日)～3日(土)、東京慈恵会医科大学・大学1号館にて開催され、約300名が参加した。大会開催に伴い精神医学講座医局員をはじめ多数の方々のご協力に感謝の意を表したい。館野は第40回日本森田療法学会でシンポジウム、国際シンポジウム、一般演題で発表をし、2023年度アルコール・薬物依存関連学会合同学術総会のシンポジウムで発表した。久保田は第40回日本森田療法学会の国際シンポジウムでレクチャーを行い、シンポジウムで指定発言を行った。半田が第40回日本森田療法学会において一般演題で発表をした。市川は第40回日本森田療法学会のプレコングレスで症例提示をした。

矢野は9月23日(土)李江波先生の招聘を受け、中国安徽省芜湖市にて「近年における森田療法の臨床的工夫」(「中日森田療法理論技術及び人文医学訓練クラス」)の講演を行った。約80名参加し質疑応答が活発に行われた。久保田は日本森田療法学会の事業として、外来治療の効果研究を推進・継続した。館野は本院で身体症状症に対する森田療法についての研究、マインドフルネスを取り入れた認知行動療法との比較研究を継続している。また館野は第三病院・中央検査部の中田浩二と機能性ディスペプシアに対する森田療法の研究を継続した。館野はアルコール依存症に対する森田療法の研究を開始した。矢野は高齢者の患者に対する森田療法の応用について、谷井はうつ病の森田療法に関する研究を進めている。金子は外来森田療法を基盤とした集団精神療法(外来森田療法グループ)の治療的意味に関する研究を継続した。半田は金子と共同で集団外来森田

療法における作業体験の心拍変動を用いた評価研究を開始した。

Ⅲ. 薬理・生化学研究会

薬理・生化学研究会（薬理研）は「精神疾患の生物・社会的視点からの治療」をテーマに、臨床、研究、教育を進めている。臨床精神薬理研究では、東京慈恵会医科大学附属 4 病院薬物療法レジストリ（JP4DR）を用いた基礎研究を行い、メンバーそれぞれが興味のあるテーマを分析している。令和 5 年度は森啓輔が大学院に進学し、薬物療法レジストリを用いた初めての論文を公刊された。森啓輔は、今後の AI 時代を見据え、処方履歴から治療抵抗性病態を抽出する手法の確立を進め、治療抵抗性うつ病における抗うつ薬の特徴について第 33 回臨床精神神経薬理学会で報告を行った。石井洵平と酒井祥行はうつ病性障害の併存不眠症の薬物療法のうち、ベンゾジアゼピン系睡眠薬の減少要因に関する報告を第 33 回日本臨床精神神経薬理学会で行った。亀山洋は引き続き心電図と精神疾患の病態について解析を進めているが、今年度は当講座で高良賞を受賞、さらに第 119 回日本精神神経学会でも発表優秀賞を受賞した。2 本目の論文も今年度公刊された。新しく研究班に参加した小林珠代は精神疾患に罹患した患者の妊娠時の精神科医の処方変更について興味を持ち、データベースを用いた研究を行い、妊娠したうつ病患者では抗うつ薬の処方率とベンゾジアゼピン系薬剤の処方率が低いことを発見した。この内容は第 33 回臨床精神神経薬理学会で報告し、現在は産科学講座と共同で縦断調査を行っている。同じく今年度から研究班に参加した松澤友斗は、ニューロモデュレーション研究会との共同研究で、反復経頭蓋磁気刺激療法を受けた患者では脳の構造変化が起こることを発見し、第 120 回日本精神神経学会で発表予定である。病態研究では、治療抵抗性うつ病における各種バイオマーカーの検証を進めている。昨今のメガデータを用いたエビデンス創出やメタ解析も重要だが、身近な臨床からヒントを見つけ、新しいエビデンスの萌芽を創出する流れを大事にしていきたいと考えている。

Ⅳ. 臨床脳波学研究会

2023 年度は、プログラム委員を務めた第 56 回日本てんかん学会（JES）学術集会在無事東京にて開催され、盛況の後に幕を閉じた。また、編集委員を務めるいくつかの国際学術誌で、人工知能やバイオマーカー、および小児の希少神経疾患に関する

Special Issue の企画編集を担当し、それぞれ興味深い研究を多く出版することができた。2024 年度も新たな特集企画を予定しているほか、Springer Nature 社より学術書籍「Molecular Imaging for Brain Diseases」を編集・出版する機会を頂き、ほぼ原稿が出揃って出版に進む段階となっている。慈恵医大からご寄稿頂いた小高文聰先生を始めとして、北米、欧州、アジアの各著者の先生方に御礼申し上げたい。本院での新規抗てんかん発作薬 Cenobamate の治験も継続している。

臨床研究では、てんかんにおける脳形態異常の進行パターンを分類した原著論文が、Brain 誌に full paper として出版された。その他のてんかん・脳画像研究についても国際専門誌への論文出版と国内・国際学会での発表を続け、これまでの研究をまとめた総説等も国内誌・国際誌にいくつか出版した。現在は、てんかん原性病変の画像同定のための国際共同多施設研究である The Multi-centre Epilepsy Lesion Detection (MELD) project に日本から唯一参画しており、今後の成果が待たれる。また、functional seizures の脳構造 MRI を解析する国際共同多施設研究では、最初の結果がロンドンで発表され、共同研究者の Matt Butler (KCL) が Alywn Lishman Award を受賞した。ILAE および JES の公式若手団体である Young Epilepsy Section (YES-Japan) も引き続き精力的に活動しており、更なる多施設共同研究を計画中である。2024 年度も引き続き、質の高い研究を目指していきたい。

脳波てんかん研究会では、ロンドン大学や国立精神・神経医療研究センター等とも連絡を取りながら、脳波のみならず様々なモダリティを用いて、脳の病態解明や治療指標の構築に迫る研究を目指している。また、2024 年度からは国際的に著名な海外講師を招いて、レクチャーを受ける機会も設けている。臨床面では、第 4 土曜日に定期的な合同カンファレンスを小児科、脳外科、脳波室等と共に行い、他科の中枢神経スペシャリストと意見や情報を交換する機会を設けている。

Ⅴ. 精神生理学研究会

本研究会の名称は、脳波、心電図、筋電図、眼球運動、呼吸運動などの電気生理学的指標を同時測定する終夜睡眠ポリグラフ (polysomnography) を、精神医学の主な研究方法とすることに由来する。精神生理学に加えて、概日リズムを対象とする時間生物学、さらには、睡眠学 (Somnology) を立脚点としている。睡眠学は、①睡眠科学、②睡眠医歯薬学、

③睡眠社会学から構成される。精神医学が生物学的・心理学的・社会的側面を有するのと同様に、広範な研究対象および手法が存在する。

本年度は、昨年度に引き続き、各種研究補助金を受けて、当講座各研究会、本学他講座や他学、特に久留米大学医学部神経精神医学講座と連携して、以下のテーマに沿って研究活動が継続された。その成果は、さまざまな学会で報告され、専門雑誌に掲載されている。隔月の頻度で、研究会メンバーによるZOOM ミーティングを開催して、最新の文献抄読、研究課題の企画と立案、研究結果の解析、論文投稿に関する検討がなされている。

1. 睡眠薬減量を目的とした動機付け短時間動画が減薬意思に与える影響
2. 不眠症に対する認知行動療法の効果予測因子
3. 客観的短時間睡眠を示す慢性不眠障害の臨床的特徴
4. 精神科入院患者の睡眠障害に対する集団認知行動療法の治療効果
5. 精神疾患を併存する慢性不眠障害に対する個人認知行動療法の治療効果

VI. ニューロモデュレーション研究会

ニューロモデュレーションは、電気・磁気・薬物によって神経機能を修飾し、症状を緩和させることである。精神神経科領域では、特に電気・磁気によるモダリティをさすことが多い。班のミッションは、おもに侵襲性の低い反復経頭蓋磁気刺激 (rTMS) を選択し、国内外の企業と連携しながら、アンメットニーズに応じた医療機器開発およびレギュラトリーサイエンス研究を推進している。現在、取り組んでいる課題は次の通りである。

1. 双極性障害抑うつエピソードへの新規刺激条件の開発と適応拡大を目指した先進医療による検証的試験に関する研究
 2. 神経画像による rTMS の抗うつ機序の解明および治療効果に関するバイオマーカーの探索に関する研究
 3. 維持 rTMS 療法の開発と保険適用を目指した先進医療に関する研究
 4. 診療ガイドラインの作成と治療戦略に関する研究
 5. 磁気けいれん療法 (MST) の開発
 6. 精神疾患への統合的プレジジョンニューロモデュレーション療法 (iPNT-UB) に関する研究
 7. うつ病への CBT-VR の開発に関する研究
- 双極性障害抑うつエピソードに対して、MagPro

R30 を用いた先進医療による検証的試験を実施している。同意取得数は、34/96 例である。

抗うつ薬による薬物療法に反応しない中等症以上のうつ病患者を対象に NeuroStar TMS による保険診療を実施している。

rTMS の急性期治療後の維持療法への医療ニーズは大きい。治療抵抗性うつ病を対象とした多施設、前向き、非無作為化縦断研究を先進医療として開始した。計 20 施設が参画し、同意取得数は、45/300 例である。また、プロトコル論文を公表した。

日本うつ病学会治療ガイドライン作成ワーキンググループメンバーとして、うつ病ガイドラインの作成を行っている。治療抵抗性うつ病を対象とした MST の検証的試験を実施するため、PMDA とプロトコル相談を行った。マイレジストリ (<https://miregistry.jp/>) を活用した医師主導治験の実施を目指す。治療抵抗性うつ病、双極性障害抑うつエピソード、統合失調症、強迫性障害を対象とした rTMS、TBS、ECT、MST などの介入を行う探索的マスタープロトコル試験を進めている。治療抵抗性うつ病を対象とした CBT-VR に関するフィジビリティ試験を特定臨床研究として開始した。また、Last Patient In を達成し、次年度に向けて検証的試験の準備を進めている。

班活動の成果は、Mol Psychiatry, Asian J Psychiatry, Psychiatr Res, BMC Psychiatry, JMIR Res Protoc, Psychiatr Res Clin Pract の各誌に投稿され、受理されているほか、関連する学会や研究会等で報告している。

VII. 総合病院精神医学研究会

本研究会では、うつ病の再発予防、緩和ケア、コンサルテーション・リエゾン、認知症をテーマとして月に一度研究会を開催している。本院では伊藤達彦非常勤診療医長のスーパーバイズの下、中西玲佳がコンサルテーション・リエゾン活動を実施している。濱谷 (旧姓小川) 佳那、鮫島大輔と忽滑谷が緩和ケア等の活動を続けているが、コロナの影響でその活動は制限を受け、うつ病再発予防教室、認知症家族教室は一度も開催できなかった。その中で電子カルテが導入された 2015 年からの認知症診療を振り返り、MCI 患者の長期経過を調べ、認知症に移行するリスク、認知症に至らない集団の特徴について分析を松原 (旧姓古川) はるこが中心に継続して行い、その成果を第 38 回日本老年精神医学会秋季大会にて発表した。来年度から抗アミロイド抗体治療が本格的始動するにあたり、MCI や早期 AD に

関する研究は重要になると思われる。

また、亀山 洋は引き続き早期最分極パターンに着目し、統合失調症や気分障害における心電図の特徴についていくつかの学会で発表し第119回日本精神神経学会学術総会の優秀発表賞を受賞した。英文での論文化することもできた。精神科領域の疾患と心電図の関係に関する研究はまだ少なく、これから更に注目をされる領域と思われる。

うつ病に関しては、忽滑谷が日本うつ病学会の高齢者における治療のガイドラインの精神療法の領域での作成に関わり、2023年度うつ病のガイドラインの最新化を行ない、その過程を第119回日本精神神経学会学術総会で発表した。他にも、総合病院精神医学会の地方会である千葉総合病院精神科研究会と成医会柏市部会に総合病院で経験した症例発表することができた。

Ⅷ. 精神病理・精神療法，児童精神医学研究会

2022度を以て前任の研究チーフの川上正憲先生が淑徳大学総合福祉学部教授へのご栄転され、令和5年度は小野和哉客員教授のお力添えを頂き、精神病理・精神療法，児童精神医学研究会の開催を継続することができた。2023年度は7回の精神分析セミナーが開催され、精神医学の基礎となる精神病理学、精神療法を学ぶ貴重な機会となり若手の医局員にとっても多いに刺激になったと考える。また、館野歩准教授がコーディネーターとなり小野和哉客員教授と日本精神神経学会総会119回総会でシンポジウム、あるがままとマインドフルネスの間-東洋と西洋の精神療法の相違について一を行った。立ち見のでの盛況で注目を集めた。次年度200回総会でも同様のシンポジウムを企画し採択されている。令和6年度からは、新しく鬼頭伸輔主任教授のもと、精神病理・精神療法だけではなく、児童精神医学についても学ぶ機会を得られるよう、2022年度より本格的に始まりまった子どものこころ専門医取得のための研修体制を模索している。

Ⅸ. 臨床心理学研究会

本年度は、本院、葛飾医療センター、第三病院、柏病院の心理士が参加して、毎月1回定例の研究会を行った。昨年同様、オンライン形式で開催し、心理療法・心理アセスメントの事例検討、研究活動や研修会参加の報告を行った。9月には外部講師を招いての講演会を開催した。コロナ禍以前に年1回開催していた「心理臨床の集い」は今年度も見送られたが、それに準じた研修の機会となった。講演会は

ハイブリッド形式で開催し、本院ペインクリニック臨床心理士の平子雪乃先生を講師にお迎えして、「慢性疼痛に関する基礎知識・集学的治療の実践・心理的介入について」というテーマでレクチャー頂いた。

本院では、帝京大学大学院修士課程2年生1名、帝京平成大学大学院修士課程1年生2名を受け入れて、外来・病棟にて「公認心理師育成カリキュラムに即した心理実践実習」を行った。第三病院では、法政大学大学院生、聖徳大学学生を受け入れて、森田療法を中心とした心理実習を行った。また、本年度の人事異動として、第三病院の赤川直子先生が退職された。臨床心理士は、各々の臨床現場のニーズに応えられるよう研鑽に励み、「森田療法、認知行動療法、心理アセスメント、リエゾン活動、SST/心理教育、学生/教職員の心理相談、認知症・統合失調症や発達障害」等、各々研究テーマを持ちながら、各自真摯に心理臨床の業務に取り組んだ。

「点検・評価・改善」

2023年度も、9部門の研究会をベースに臨床研究を中心とした活動がスタートした。COVID-19の影響も徐々に緩和され、各研究班での研究活動は活発に行われ、学会発表や学生教育などにそれぞれ成果を残すことが出来た。特に今年度は、筆頭著者となった原著論文も20本近く、共著者分も含めると50本近く出版することができた。この数年のコロナ禍の間にも研究計画・解析など活動を進めてきた結果が実を結んだものと考え。自身の生活にも制約がかかる中でも、継続した研究活動を積極的に行ってきた各医局員には改めて深く感謝申し上げる。感染予防のために海外の学会発表の報告は少なくなっていたが、国内学会での業績は徐々に増えており、COVID-19の影響が緩和されてきたことから今後更に活動発表の場は増えることが期待できる。

教育面に関しては、対面式の講義・学生実習に加えて、配信用講義動画による補足を行っている。レジデントを含めた若手医局員向けには抄読会・研究会を対面とWebのハイブリッドで開催し、各研究分野の専門医の指導を受けるなど、各医局員の協力を得ながら教育活動を継続した。病棟での実習も、感染予防に注意しながらであるが、治療チームの一員として診察・カルテ記載などをこまめに行うようにしながら、少人数での個別指導を行っている。現場での実際の診察・治療を通じた学びと教えは、知識の指導のみでは代替しがたい。診療の場面に共にして、同時に診たものを症候として吟味し診断をし、治療を診立てることが最も重要な精神医学の教育で

あるという信念は引き続き持ち続けながら学生・若手医局員への教育を行っていく所存である。今後も感染状況に注意しながら、病棟・外来実習を充実させていけるよう、講座内だけでなく病院・大学の協力・指導を得て、指導体制を構築していく必要があるだろう。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Hasegawa N, Yasuda Y, Yasui-Furukori N, Yamada H, Hori H, Ichihashi K, Takaesu Y, Iida H, Muraoka H, [Kodaka F](#), Iga JI, Hashimoto N, Ogasawara K, Ohi K, Fukumoto K, Numata S, Tsuboi T, Usami M, Hishimoto A, Furihata R, Kishimoto T, Nakamura T, Katsumoto E, Ochi S, Nagasawa T, Atake K, Kubota C, Komatsu H, Yamagata H, Ide K, Takeshima M, Kido M, Kikuchi S, Okada T, Matsumoto J, Miura K, Shimazu T, Inada K, Watanabe K, Hashimoto R. Effect of education regarding treatment guidelines for schizophrenia and depression on the treatment behavior of psychiatrists : a multicenter study. *Psychiatry Clin Neurosci* 2023 ; 77(10) : 559-68.
- 2) Hashimoto N, Yasui-Furukori N, Hasegawa N, Ishikawa S, Hori H, Iida H, Ichihashi K, Miura K, Matsumoto J, Numata S, [Kodaka F](#), Furihata R, Ohi K, Ogasawara K, Iga JI, Muraoka H, Komatsu H, Takeshima M, Atake K, Kido M, Nakamura T, Kishimoto T, Hishimoto A, Onitsuka T, Okada T, Ochi S, Nagasawa T, Makinodan M, Yamada H, Tsuboi T, Yamada H, Inada K, Watanabe K, Hashimoto R. Change of prescription for patients with schizophrenia or major depressive disorder during admission : real-world prescribing surveys from the effectiveness of guidelines for dissemination and education psychiatric treatment project. *BMC Psychiatry* 2023 ; 23(1) : 473.
- 3) Hirata K, Matsuoka K, [Tagai K](#), Endo H, Tatebe H, Ono M, Kokubo N, Oyama A, Shinotoh H, Takahata K, Obata T, Dehghani M, Near J, Kawamura K, Zhang MR, Shimada H, Yokota T, Tokuda T, Higuchi M, Takado Y. Altered brain energy metabolism related to astrocytes in Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 2023 Sep 13. [Epub ahead of print]
- 4) Ichijo K, Takahata K, Kurose S, Watanabe T, Nagase Y, Endo H, [Tagai K](#), Ishitobi M, Higuchi M. Late-life mood disorder as the initial presentation of progressive supranuclear palsy : a case series. *PCN Rep* 2024 ; 3(1) : e178.
- 5) Ito A, Hiyoshi F, Kanie A, Maruyama A, Oba MS, [Kito S](#). Feasibility Study of virtual reality-based cognitive behavioral therapy for patients with depression : Protocol for an open trial and therapeutic intervention. *JMIR Res Protoc* 2023 ; 12 : e49698.
- 6) Ito S, Ohi K, Yasuda Y, Fujimoto M, Yamamori H, Matsumoto J, Fukumoto K, [Kodaka F](#), Hasegawa N, Ishimaru K, Miura K, Yasui-Furukori N, Hashimoto R. Better adherence to guidelines among psychiatrists providing pharmacological therapy is associated with longer work hours in patients with schizophrenia. *Schizophrenia (Heidelb)*. 2023 ; 9(1) : 78.
- 7) Izuhara M, Matsui K, Yoshiike T, Kawamura A, [Utsumi T](#), Nagao K, Tsuru A, Otsuki R, Kitamura S, Kuriyama K. Association between sleep duration and antibody acquisition after mRNA vaccination against SARS-CoV-2. *Front Immunol* 2023 ; 14 : 1242302.
- 8) [Kameyama H](#), Sugimoto K, [Kodaka F](#), Okuno K, Masaki T, [Nukariya K](#), [Shigeta M](#). Association between the early repolarization pattern and nocturnal suicide attempts. *Neuropsychopharmacol Rep* 2024 ; 44(2) : 410-6. Epub 2024 Mar 17.
- 9) [Kameyama H](#), [Tagai K](#), [Takasaki E](#), Kashibayashi T, Takahashi R, Kanemoto H, [Ishii K](#), Ikeda M, [Shigeta M](#), [Shinagawa S](#), Kazui H. Examining frontal lobe asymmetry and its potential role in aggressive behaviors in early Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2024 ; 98(2) : 539-47.
- 10) Kishi T, Ikuta T, Sakuma K, Hatano M, [Matsuda Y](#), [Kito S](#), Iwata N. Repetitive transcranial magnetic stimulation for bipolar depression : a systematic review and pairwise and network meta-analysis. *Mol Psychiatry*. 2024 ; 29(1) : 39-42.
- 11) Kishi T, Ikuta T, Sakuma K, Hatano M, [Matsuda Y](#), Esumi S, Miyake N, Miura I, Kato M, Iwata N. Safety profile of antidepressant for Japanese adults with major depressive disorder : a systematic review and network meta-analysis. *Psychiatry Clin Neurosci* 2024 ; 78(2) : 142-4.
- 12) Kishi T, Sakuma K, Hatano M, [Matsuda Y](#), Esumi S, Miyake N, Miura I, Hori H, Kato M, Iwata N. Newer antidepressant for Japanese adults with major depressive disorder : a systematic review and meta-analysis. *Neuropsychopharmacol Rep*. 2024 ; 44(1) : 216-20.
- 13) Kishi T, Sakuma K, [Matsuda Y](#), [Kito S](#), Iwata N. Intermittent theta burst stimulation vs. high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation for major depressive disorder : a systematic review and

- meta-analysis. *Psychiatry Res* 2023; 328 : 115452.
- 14) [Kodaka F](#), [Ohi K](#), [Yasuda Y](#), [Fujimoto M](#), [Yamamori H](#), [Hasegawa N](#), [Ito S](#), [Fukumoto K](#), [Matsumoto J](#), [Miura K](#), [Yasui-Furukori N](#), [Hashimoto R](#). Relationships between adherence to guideline recommendations for pharmacological therapy among clinicians and psychotic symptoms in patients with schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2023; 26(8) : 557-65.
- 15) [Kodaka F](#), [Noro T](#), [Kishimoto N](#), [Kurosawa M](#), [Itoh Y](#), [Ogawa S](#), [Watanabe T](#), [Kubota M](#), [Hori K](#), [Shigeta M](#), [Nakano T](#). Personality traits associated with treatment choice with an explicit statistical prediction after an explanation in a negative context : a study in patients with glaucoma. *Clin Ophthalmol* 2023; 17 : 3685-91.
- 16) [Kubota M](#), [Endo H](#), [Takahata K](#), [Tagai K](#), [Suzuki H](#), [Onaya M](#), [Sano Y](#), [Yamamoto Y](#), [Kurose S](#), [Matsuoka K](#), [Sekki C](#), [Shinotoh H](#), [Kawamura K](#), [Zhang MR](#), [Takado Y](#), [Shimada H](#), [Higuchi M](#). *In vivo* PET classification of tau pathologies in patients with frontotemporal dementia. *Brain Commun* 2024; 6(2) : fcae075.
- 17) [Matsumoto H](#), [Tagai K](#), [Endo H](#), [Matsuoka K](#), [Takado Y](#), [Kokubo N](#), [Shimada H](#), [Goto T](#), [Goto TK](#), [Higuchi M](#). Association of tooth loss with Alzheimer's disease tau pathologies assessed by positron emission tomography. *J Alzheimers Dis* 2023; 96(3) : 1253-65
- 18) [Matsumoto J](#), [Fukunaga M](#), [Miura K](#), [Nemoto K](#), [Okada N](#), [Hashimoto N](#), [Morita K](#), [Koshiyama D](#), [Ohi K](#), [Takahashi T](#), [Koeda M](#), [Yamamori H](#), [Fujimoto M](#), [Yasuda Y](#), [Ito S](#), [Yamazaki R](#), [Hasegawa N](#), [Narita H](#), [Yokoyama S](#), [Mishima R](#), [Miyata J](#), [Kobayashi Y](#), [Sasabayashi D](#), [Harada K](#), [Yamamoto M](#), [Hirano Y](#), [Itahashi T](#), [Nakataki M](#), [Hashimoto RI](#), [Tha KK](#), [Koike S](#), [Matsubara T](#), [Okada G](#), [Yoshimura R](#), [Abe O](#), [van Erp TGM](#), [Turner JA](#), [Jahanshad N](#), [Thompson PM](#), [Onitsuka T](#), [Watanabe Y](#), [Matsuo K](#), [Yamasue H](#), [Okamoto Y](#), [Suzuki M](#), [Ozaki N](#), [Kasai K](#), [Hashimoto R](#). Cerebral cortical structural alteration patterns across four major psychiatric disorders in 5549 individuals. *Mol Psychiatry* 2023; 28(11) : 4915-23.
- 19) [Matsumoto J](#), [Ito S](#), [Yamazaki R](#), [Nemoto K](#), [Fukunaga M](#), [Kodaka F](#), [Takano H](#), [Hasegawa N](#), [Miura K](#), [Hashimoto R](#). No changes in cerebral cortical and subcortical structures before and after SARS-CoV-2 infection : case reports of a patient with schizophrenia and a patient with major depressive disorder. *PCN Rep* 2023; 2(2) : e108.
- 20) [Matsuoka K](#), [Hirata K](#), [Kokubo N](#), [Maeda T](#), [Tagai K](#), [Endo H](#), [Takahata K](#), [Shinotoh H](#), [Ono M](#), [Sekki C](#), [Tatebe H](#), [Kawamura K](#), [Zhang MR](#), [Shimada H](#), [Tokuda T](#), [Higuchi M](#), [Takado Y](#). Investigating neural dysfunction with abnormal protein deposition in Alzheimer's disease through magnetic resonance spectroscopic imaging, plasma biomarkers, and positron emission tomography. *Neuroimage Clin* 2024; 41 : 103560. Epub 2023 Dec 22.
- 21) [Miyata M](#), [Takahata K](#), [Sano Y](#), [Yamamoto Y](#), [Kurose S](#), [Kubota M](#), [Endo H](#), [Matsuoka K](#), [Tagai K](#), [Oya M](#), [Hirata K](#), [Saito F](#), [Mimura M](#), [Kamagata K](#), [Aoki S](#), [Higuchi M](#). Association between mammillary body atrophy and memory impairment in retired athletes with a history of repetitive mild traumatic brain injury. *Sci Rep* 2024; 14(1) : 7129.
- 22) [Mori K](#), [Kodaka F](#), [Yamamoto A](#), [Yamazaki R](#), [Ishii J](#), [Yamadera W](#), [Miyata H](#), [Shigeta M](#). Characteristics of patients with anxiety disorder without selective serotonin reuptake inhibitor prescription over a two-year period of pharmacotherapy. *Neuropsychopharmacol Rep*. 2024; 44(1) : 67-72.
- 23) [Nagao K](#), [Yoshiike T](#), [Okubo R](#), [Matsui K](#), [Kawamura A](#), [Izuhara M](#), [Utsumi T](#), [Hazumi M](#), [Shinozaki M](#), [Tsuru A](#), [Sasaki Y](#), [Takeda K](#), [Komaki H](#), [Oi H](#), [Kim Y](#), [Kuriyama K](#), [Takahashi H](#), [Miyama T](#), [Nakagome K](#). Association between health anxiety dimensions and preventive behaviors during the COVID-19 pandemic among Japanese healthcare workers. *Heliyon* 2023; 9(11) : e22176.
- 24) [Nagata T](#), [Shinagawa S](#), [Kobayashi N](#), [Kondo K](#), [Shigeta M](#). Alterations of neuropsychiatric symptoms in dementia patients during hospitalization in a dementia ward. *Psychogeriatrics* 2023; 23(5) : 888-90.
- 25) [Noda Y](#), [Miyashita C](#), [Komatsu Y](#), [Kito S](#), [Mimura M](#). Cost-effectiveness analysis comparing repetitive transcranial magnetic stimulation therapy with antidepressant treatment in patients with treatment-resistant depression in Japan. *Psychiatry Res* 2023; 330 : 115573.
- 26) [Ota M](#), [Sone D](#), [Shigemoto Y](#), [Kimura Y](#), [Matsuda H](#), [Sato N](#). Glymphatic system activity and brain morphology in patients with psychogenic non-epileptic seizures. *Cureus* 2024; 16(1) : e53072.
- 27) [Okoshi A](#), [Shinagawa S](#), [Takasaki E](#), [Susa Y](#), [Inamura K](#), [Shigeta M](#). Risk factors of frontotemporal dementia compared with Alzheimer disease : Single psychiatric hospital-based research in Japan. *Geriatr*

- Gerontol Int 2023; 23(12): 932-7.
- 28) Saitoh K, Yoshiike T, Kaneko Y, Utsumi T, Matsui K, Nagao K, Kawamura A, Otsuki R, Otsuka Y, Ariake-Okada S, Kaneita Y, Kadotani H, Kuriyama K, Suzuki M. The effect of nonrestorative sleep on incident hypertension 1-2 years later among middle-aged Hispanics/Latinos. BMC Public Health 2023; 23(1): 1456.
- 29) Sone D, Young A, Shinagawa S, Tsugawa S, Iwata Y, Tarumi R, Ogyu K, Honda S, Ochi R, Matsuhita K, Ueno F, Hondo N, Koreki A, Torres-Carmona E, Chan N, Koizumi T, Kato H, Kusudo K, de Luca V, Gerretsen P, Remington G, Onaya M, Noda Y, Uchida H, Mimura M, Shigeta M, Graff-Guerrero A, Nakajima S. Disease progression patterns of brain morphology in schizophrenia: more progressed stages in treatment resistance. Schizophr Bull 2024; 50(2): 393-402.
- 30) Takaesu Y, Sakurai H, Aoki Y, Takeshima M, Ie K, Matsui K, Utsumi T, Shimura A, Okajima I, Kotorii N, Yamashita H, Suzuki M, Kuriyama K, Shimizu E, Mishima K, Watanabe K, Inada K. Treatment strategy for insomnia disorder: Japanese expert consensus. Front Psychiatry 2023; 14: 1168100.
- 31) Yoshiike T, Kawamura A, Utsumi T, Matsui K, Kuriyama K. A prospective study of the association of weekend catch-up sleep and sleep duration with mortality in middle-aged adults. Sleep Biol Rhythms 2023; 21(4): 409-18.
- 32) Tanii K, Kubota M, Nakamura K, Nunomura A, Shigeta M. A qualitative study on the recovery process and its associated factors in Morita therapy for inpatients with mood disorders. J Clin Med 2023; 12(18): 6016.
- 33) Xiao F, Caciagli L, Wandschneider B, Sone D, Young AL, Vos SB, Winston GP, Zhang Y, Liu W, An D, Kanber B, Zhou D, Sander JW, Thom M, Duncan JS, Alexander DC, Galovic M, Koeppe MJ. Identification of different MRI atrophy progression trajectories in epilepsy by subtype and stage inference. Brain 2023; 146(11): 4702-16.
- 34) Yamamoto Y, Takahata K, Kubota M, Takeuchi H, Moriguchi S, Sasaki T, Seki C, Endo H, Matsuoka K, Tagai K, Kimura Y, Kurose S, Mimura M, Kawamura K, Zhang MR, Higuchi M. Association of protein distribution and gene expression revealed by positron emission tomography and postmortem gene expression in the dopaminergic system of the human brain. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2023; 50(13): 3928-36.
- 35) Yamazaki R, Matsuda Y, Oba M, Oi H, Kito S. Maintenance repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) therapy for treatment-resistant depression: a study protocol of a multisite, prospective, non-randomized longitudinal study. BMC Psychiatry 2023; 23(1): 437.
- 36) Yamazaki R, Matsumoto J, Ito S, Nemoto K, Fukunaga M, Hashimoto N, Kodaka F, Takano H, Hasegawa N, Yasuda Y, Fujimoto M, Yamamori H, Watanabe Y, Miura K, Hashimoto R. Longitudinal reduction in brain volume in patients with schizophrenia and its association with cognitive function. Neuropsychopharmacol Rep 2024; 44(1): 206-15.
- 37) Yamazaki R, Ohbe H, Matsuda Y, Kito S, Shigeta M, Morita K, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H. Effectiveness of medical fee revisions for psychotropic polypharmacy in patients with mood disorders in Japan: An interrupted time-series analysis using a nationwide inpatient database. Asian J Psychiatr 2023; 84: 103581.
- 38) 西村 浩, 佐野英孝, 松永直樹, 高橋敏治. ロサンゼルスからの精神障害患者帰国への同行経験. 宇宙航空環境医 2023; 60(2): 85-8.

II. 総説

- 1) Sone D. White matter structural connectivity and its impact on psychogenic non-epileptic seizures: an evidence-based review. Neuropsychiatr Dis Treat 2023; 19: 1573-9.
- 2) 内海智博, 吉池卓也. 【高齢者の睡眠問題と先制医療の取り組み】睡眠問題に着目した自殺予防. 睡眠医療 2023; 17(3): 325-34.
- 3) 館野 歩. 【身体症状症 レジデントが知っておきたい診断や治療のコツ!】森田療法. 精神科 Resident 2023; 4(4): 311-2.
- 4) 鬼頭伸輔. 【プラセボを究める】ニューロモデュレーションとプラセボ効果. 臨精薬理 2023; 26(9): 845-50.
- 5) 鬼頭伸輔. メンタルヘルスの広場 反復経頭蓋磁気刺激 (rTMS) の普及と課題. 心と社会 2023; 54(4): 125-31.
- 6) 鬼頭伸輔. よくわかる! 精神疾患対応これ1冊: 内科医と精神科医の連携のために. 第8部 知っておきたい最近の精神疾患関連トピックス. 反復経頭蓋磁気刺激療法. 診断と治療 2024; 112 (Suppl): 344-7.
- 7) 久保田幹子. 社交不安症に対する森田療法. 認知療法研究 2023; 16(2): 139-41.
- 8) 繁田雅弘. 【老年期のメンタルヘルス-人生100年時代のこころの健康を守る】老年期のメンタルヘルスの

- 不調をめぐって. カレントセラピー2023; 41(1): 8-11.
- 9) 繁田雅弘. 認知症者・家族をさまざまな観点や立場から支えるコミュニケーションスキル (第5回) 支持的療法からの観点から. 総合リハ2024; 52(1): 69-73.
- 10) 繁田雅弘. 【エキスパートの知識と技に学ぶ】認知症の人の家族の想いをめぐって. 福岡行動医誌2023; 29(1): 39-41.
- 11) 繁田雅弘. 【精神疾患回復の時間経過を見通す】認知症疾患の長期経過. 精神医学2023; 65(11): 1521-8.
- 12) 繁田雅弘. 【高齢の人に向き合う前に知っておきたい15のこと】認知症のある人との対話に求められる姿勢. 精神科治療2023; 38(10): 1135-40.
- 13) 繁田雅弘. 認知症者・家族をさまざまな観点や立場から支えるコミュニケーションスキル (第1回) エッセンスとピットフォール. 総合リハ2023; 51(9): 1011-4.
- 14) 繁田雅弘. 【認知症を取り巻く環境を俯瞰するー知の蓄積と新しい技術で次世代を切り拓くー】日常から医療へ 認知症早期診断に伴う診断後支援の在り方. クリニシャン2023; 70(2): 139-43.
- 15) 繁田雅弘, 今井幸充. 【アルツハイマー病-研究と治療の最前線】臨床・治療薬 認知症ケアと共生社会. 医のあゆみ2023; 287(13): 1095-8.
- 16) 酒井祥行, 品川俊一郎. めまいを呈する精神疾患の日常診療におけるとらえ方 耳鼻咽喉科医と精神科医の連携. 耳鼻展望2023; 66(4): 182-8.
- 17) 品川俊一郎. 【認知症高齢者の食行動へのアプローチ】認知症高齢者に見られる食行動の傾向と, アセスメント・支援のポイント. コミュニティケア2023; 25(4): 12-7.
- 18) 品川俊一郎. 食品・サプリメントと認知機能 効果のエビデンスを探る (第5回) イチョウ葉エキスの認知症予防効果. 保健の科学2023; 65(5): 341-4.
- 19) 品川俊一郎. 【診断の糸口はここにある 手がかりから紐解く臨床推論】(第10章) 神経 [Case7] 社会的に誤った行動 夫:妻がスーパーからアイスクリームを万引きしてきました. 内科2023; 132(3): 674-7.
- 20) 品川俊一郎. 【焦燥が強い病態とその治療】前頭側頭型認知症の神経精神症状としての焦燥. Dementia Jpn 2024; 38(1): 64-9.
- 21) 島崎勇人. 【森田療法の新たな理解と実践】森田療法と精神物理学の関連性についての検討. 最新精神医. 2023; 28(5): 399-404.
- 22) 曾根大地. 【てんかん診療においてまだまだ活躍する精神科】精神科医が行うてんかん領域での研究. 臨精医2024; 53(2): 201-7.
- 23) 曾根大地. てんかんと認知症. Medical View Point. 2024; 45(1): 3-4.
- 24) 曾根大地. 目でみるてんかん 先端的脳画像解析技術. Epilepsy 2023; 17(1): 6-8.
- 25) 曾根大地. 【てんかん レジデントが知っておきたい診断や治療のコツ!】Vignette 2 診断 診断. 精神科 Resident 2023; 4(2): 103-5.
- 26) 曾根大地, 黒田直生人. 【2024年医療トピックス】てんかん YES-JapanとILAE-YESの取り組みと今後の展望. クリニシャン2024; 71(1): 10-6.
- 27) 曾根大地, 松田博史. 検査からみる神経疾患 側頭葉 てんかんのMRI診断 (非正規分布拡散MRI). Clin Neurosci 2023; 41(6): 866-8.
- 28) 曾根大地, 森本 悟, 中島振一郎, 品川俊一郎. 精神神経医療における Disease-Modifying Therapy: 現在地と可能性を探る. 精神誌2023; 125(7): 569-78.
- 29) 垂石七星, 松田勇紀, 鬼頭伸輔. 【電気けいれん療法 (ECT) と経頭蓋直流電気刺激 (tDCS) の最先端】うつ病に対する反復経頭蓋磁気刺激 (rTMS) 療法の臨床総論. 精神2023; 43(4): 425-30.
- 30) 永田智行, 品川俊一郎. 【老年精神医学分野におけるエビデンス】BPSDに対する薬物療法のエビデンス. 老年精医誌2023; 34(8): 738-45.
- 31) 永田智行, 品川俊一郎. 【Quetiapineを再考する】QuetiapineによるBPSD治療戦略を再考する. 臨精薬理2024; 27(3): 281-7.
- 32) 名越泰秀, 富永敏行, 酒井美枝, 館野 歩. 身体症状の治療戦略 難治例へのテーラーメイド治療. 精神誌2023; 125(12): 1010-22.
- 33) 布村明彦. 認知レジリエンスの概念と関連要因. Dementia Jpn 2024; 38(1): 17-27.
- 34) 野田隆政, 鬼頭伸輔. 臨床におけるNIRSの役割. 精神医2024; 66(2): 167-71.
- 35) 馬場 元, 忽滑谷和孝. 【老年精神医学分野におけるエビデンス】高齢者のうつ病に対する治療エビデンス. 老年精医誌2023; 34(8): 726-30.
- 36) 三浦雄介, 根本清貴, 東 晋二, 繁田雅弘, 新井哲明. 認知症の遠隔連携診療について [D to P with C] 方式の検討. 老年精医誌2024; 35(増): 48-55.
- 37) 矢野勝治. 認知症におけるせん妄予防・治療について教えてください. Geriatr Med 2022; 60(9): 823-6.
- 38) 矢野勝治, 布村明彦. 認知機能の評価法. 臨精医2023; 52(10): 1213-8.
- 39) 山寺 亘. 不眠症の認知行動療法. Suzuken Medical 2023; 26(3): 7-10.
- 40) 山寺 亘. 不眠症 Text Revision からみえてくる近未来. 睡眠医療2023; 17(4): 467-71.
- 41) 山寺 亘. 睡眠医療における患者面接 森田療法に着目して. 睡眠医療2023; 17(4): 543-7.

IV. 著書

- 1) Tateno A, Morita Therapy and [Acceptance and

Commitment Therapy] (ACT) Comparative study through cases of Somatic Symptom Disorder and Differences in the process of establishment. London: LAP LAMBERT Academic publishing, 2023.

- 2) Tateno A. Morita-Therapie und [Akzeptanz- und Commitment-Therapie] (ACT): Vergleichende Studie ueber Faelle von somatischer Symptomstoerung und Unterschiede im Prozess der Feststellung. Berlin: Verlag Unser Wissen, 2023.
- 3) Tateno A. Terapia Morita e [Terapia dell'accettazione e dell'impegno] (ACT): Studio comparativo attraverso casi di Disturbo da Sintomi Somatici e differenze nel processo di instaurazione. Roma: Edizioni Sapienza, 2023.
- 4) Tateno A. Terapia Morita e [Terapia de Aceitação e Compromisso] (ACT): Estudo comparativo através de casos de Perturbação de Sintomas Somáticos e Diferenças no processo de estabelecimento. Lisboa: Edições Nosso Conhecimento, 2023.
- 5) Tateno A. Terapia Morita y [Terapia de Aceptación y Compromiso] (ACT): Estudio comparativo a través de casos de Trastorno de Síntomas Somáticos y Diferencias en el proceso de instauración. Madrid: Ediciones Nuestro Conocimiento, 2023.
- 6) 品川俊一郎. 3章: 認知症の症候学 前頭側頭型認知症. 池田 学編. 講座 精神疾患の臨床 5. 神経認知障害群. 東京: 中山書店, 2023. p.206-14.
- 7) 品川俊一郎. 第三章 9. 食行動異常. 池田 学編著. 症候学から見極める認知症. 東京: 新興医学出版社, 2024. p.142-8.
- 8) 松田勇紀. (システムティックレビュー) 維持療法. 気分障害の治療ガイドライン検討委員会・双極性障害委員会編. 日本うつ病学会診療ガイドライン双極性 2023. 東京: 医学書院, 2023. p.93-114.
- 9) 布村明彦. 1章: 概念・疫学. 疾病概念と分類の歴史. 軽度認知障害 (MCI). 池田 学編. 講座 精神疾患の臨床 5. 神経認知障害群. 東京: 中山書店, 2023. p.26-39.

V. 研究費

- 1) 石井洵平. 神経保護のストレス反応調節因子「REST」を用いたうつ病のリハビリ判定. 科学研究費助成事業・若手研究. 2022~2024 年度
- 2) 稲村圭亮. 手段的日常生活技能に着目した軽度認知機能障害患者に対する早期介入および予後の検討. 科学研究費助成事業・若手研究. 2021~2024 年度.
- 3) 小高文聰. 治療抵抗性うつ病における「共活性化」現象を介した前帯状皮質膝下部の機能障害の解明. 科学研究費助成事業・基盤研究 (C). 2022~2024 年度

- 4) 小高文聰. rTMSによる顕著性回路を介したアンヘドニアの治療メカニズムの解明. 科学研究費助成事業・基盤研究 (C). 2018~2023 年度.
- 5) 鬼頭伸輔. 治療抵抗性うつ病への反復経頭蓋磁気刺激療法 (rTMS) による維持療法: 多施設, 前向き, 非無作為化縦断研究. 帝人ファーマ株式会社. 2021~2025 年度.
- 6) 鬼頭伸輔. うつ病患者に対するヴァーチャル・リアリティを活用した認知行動療法 (CBT-VR) のフィジビリティ試験. 株式会社ジョリーグッド. 2023 年度.
- 7) 品川俊一郎. DNA メチル化を指標としたアルツハイマー病患者の行動・心理症状評価の再構築. 科学研究費助成事業・基盤研究 (C). 2021~2023 年度.
- 8) 曽根大地. 脳 MRI 解析を用いた, てんかんの精神・行動合併症における神経基盤の解明. 科学研究費助成事業・若手研究. 2021~2025 年度.
- 9) 曽根大地. マルチモダル脳画像解析によるてんかん予防/臨床指標. 上原記念生命科学財団 研究奨励金. 2021~2023 年度.
- 10) 曽根大地. 機械学習と先端的脳画像解析技術を用いた, てんかんの病態解明及び臨床指標の構築. 公益財団法人てんかん治療研究振興財団 研究助成. 2022~2024 年度.

VII. 賞

- 1) 内海智博. 国際学会発表賞 (個人発表部門). 日本精神神経学会. Association of Subjective-Objective Discrepancy in Sleep Duration with All-Cause Mortality in Community-Dwelling Older Men. 2023 年 11 月.
- 2) 亀山 洋. 第 10 回優秀発表賞 (一般演題). 日本精神神経学会学術総会. 早期再分極所見における ST 部分の形状パターンと自殺行動との関連に関する予備的検討. 2023 年 6 月.
- 3) 互 健二. 国際学会発表賞 (個人発表部門). 日本精神神経学会. Development and Comparison of a Novel Mid-Region Directed p-Tau 181 Assay with Tau Positron Emission Tomography in Alzheimer's Disease. 2023 年 11 月.

VIII. その他

- 1) Tateno A. (Keynote Symposium2-3) Finding the Uniqueness of Outpatient Morita Therapy through Comparison with Acceptance and Commitment Therapy (ACT). The 11th International Congress of Morita Therapy. Vancouver/WEB, Sept.
- 2) Sone D. (Michael Prize session) Epilepsy, Neuropsychiatry, and Neuroimaging. 35th International Epilepsy Congress, Dublin, Sept.
- 3) 鬼頭伸輔. (シンポジウム 43: うつ病への rTMS 治

療の今後の発展への取り組み) 治療抵抗性うつ病への
反復経頭蓋磁気刺激による維持療法. 第119回日本精神
神経学会学術総会. 横浜, 6月.

- 4) 小高文聰, 石井洵平, 森 啓輔, 佐伯ちひろ, 酒井
祥行, 小林珠代, 山崎龍二, 繁田雅弘. 有効治療トラ
イアルの点数化による治療抵抗性うつ病の抽出法の妥
当性の検討. 第20回日本うつ病学会総会/第39回日
本ストレス学会・学術総会. 仙台, 7月.
- 5) 小林珠代, 小高文聰, 石井洵平, 森 啓輔, 酒井祥
行, 松澤友斗, 常泉陽介, 繁田雅弘. 精神疾患を合併
した妊産婦における抗うつ薬, 抗不安・睡眠薬の非使
用と重症度の関連. 第33回日本臨床精神神経薬理学会.
愛媛, 9月.
- 6) 品川俊一郎. (シンポジウム1: 認知症前駆段階に
おける神経精神症状) 前頭側頭型認知症の前駆状態に
おける神経精神症状. 第38回日本老年精神医学会春
季大会. 横浜, 6月.
- 7) 忽滑谷和孝, 鮫島大輔, 岡部 究, 小川佳那, 濱口
明彦, 千田 操, 石井晃子, 田村伸子. 大学病院にお
けるせん妄対策の現状とその課題 (合同シンポジウム
4: 多職種がかかわる基幹病院での高齢者医療の展開)
第33回日本老年学会総会・第38回日本老年精神医学
会春季大会. 横浜, 6月.
- 8) 布村明彦. (大会長講演) 認知症と酸化ストレス,
そして認知レジリエンス. 第38回日本老年精神医学
会秋季大会. 東京, 10月. [老年精医誌 2023; 34 (増
刊号-II): 74]
- 9) 岩下正幸, 山寺 亘. (シンポジウム10: 精神科領
域における不眠に対する認知行動療法の活用) 精神疾
患併存不眠症に対する認知行動療法の効果. 日本睡眠
学会第45回定期学術集会・第30回日本時間生物学会
学術大会合同大会. 横浜, 9月.
- 10) 山寺 亘. 薬物療法. 令和5年度厚生労働省認知行
動療法研修: 不眠症に対する認知行動療法研修 (CP
23-7). 東京, 10月.

小児科学講座

講座担当教授:	大石 公彦	先天代謝異常学
教 授:	浦島 充佳	臨床疫学 (分子疫学研究部に外向中)
教 授:	和田 靖之	小児感染疫病学
教 授:	勝沼 俊雄	小児アレルギー学
教 授:	宮田 市郎	小児内分泌学
教 授:	加藤 陽子	小児血液腫瘍学 (輸血部に外向中)
教 授:	小林 博司	先天代謝異常学 (遺伝子治療研究部に外向中)
准 教 授:	田知本 寛	小児アレルギー学
准 教 授:	小林 正久	先天代謝異常・新生 児学
准 教 授:	秋山 政晴	小児血液腫瘍学
准 教 授:	栗原 まな	小児神経学 (神奈川県総合リハビリテーションセンターに外向中)
准 教 授:	小林 尚明	小児血液腫瘍学 (康心会汐見台病院に外向中)
准 教 授:	浜野晋一郎	小児神経学 (埼玉県立小児医療センターに外向中)
准 教 授:	星野 健司	小児循環器学 (埼玉県立小児医療センターに外向中)
准 教 授:	清水 正樹	新生児学 (埼玉県立小児医療センターに外向中)
准 教 授:	黒澤 健司	小児遺伝学 (神奈川県立こども医療センターに外向中)
准 教 授:	浦島 崇	小児循環器学 (愛育病院に外向中)
准 教 授:	河合 利尚	小児感染疫病学 (国立成育医療研究センターに外向中)
講 師:	高島 典子	小児消化器学
講 師:	日暮 憲道	小児神経学
講 師:	平野 大志	小児腎臓病学
講 師:	櫻井 謙	先天代謝異常学
講 師:	今井 祐之	小児神経学 (東京都北療育医療センターに外向中)
講 師:	藤原 優子	小児循環器学 (町田市市民病院に外向中)
講 師:	南谷 幹之	小児神経学 (東京都立北療育医療センターに外向中)
講 師:	湯坐 有希	小児血液腫瘍学 (東京都立小児総合医療センターに外向中)
講 師:	山崎 知克	小児精神学 (浜松市子どものこころ診療所に外向中)
講 師:	田嶋 朝子	小児内分泌学 (埼玉県立小児医療センターに外向中)
講 師:	菊池健二郎	小児神経学 (埼玉県立小児医療センターに外向中)
講 師:	大矢 幸弘	小児アレルギー学 (国立成育医療研究センターに外向中)
講 師:	窪田 満	先天代謝異常学, 消 化器学, 小児総合診

療学

(国立成育医療研究センターに outward)

- 講 師：野村伊知郎 小児アレルギー学
(国立成育医療研究センターに outward)
- 講 師：小穴 慎二 小児救急学
(西埼玉中央病院に outward)
- 講 師：伊藤 怜司 小児循環器学

教育・研究概要

I. 感染免疫研究班

先天性免疫異常症、自己炎症性疾患、リウマチ膠原病、感染症、ワクチンなど感染免疫に関連する臨床研究を行っている。新生児マスキリーニングでは、重症複合免疫不全症とB細胞欠損症を追加した拡大マスキリーニングが開始され、診断の確定から根治療法まで迅速な診断治療フローを構築した。また、網羅的遺伝子検査による遺伝病の診断も行い、遺伝子変異と疾患関連性について検討した。国立成育医療研究センター免疫科では、炎症性肉芽腫の病態により発症する慢性肉芽腫症腸炎に対する新たな治療法の開発のため、医師主導治験を実施している。

II. 神経研究班

基礎研究は主に発達性てんかん性脳症の一つであるドラベ症候群について、モデルラットの脳活動の変化を高解像度MRIにより解析する研究を進めている。病態と関連が推定される脳領域の特定や、発症初期の有熱発作の脳機能予後への影響を確認し、さらなる論文文化を進めている。

臨床研究では、脳室周囲白質軟化症を病因に持つ乳児てんかん性スパズムに対するACTH療法の長期予後、Dravet症候群に対するフェンフルラミンの有効性のまとめ、など小児神経分野の主要疾患であるてんかんに関する臨床的課題について論文報告を行った。

III. 循環器研究班

循環器研究室では基礎研究として疾患モデルを外科的に作成し、肺動脈絞扼術によるラット右室圧負荷モデルを用いた心室順応と心筋代謝機構の解明、肺低形成に伴う肺高血圧病態の研究、心房Pitx2c過剰発現マウスによる心房細動発現機序の研究を行っている。臨床研究はQT延長、WPW症候群や血管輪に対する新規管理方法の確立、超低出生体重児の心筋成熟化に関するコホート研究、小児心不全における他臓器連関に対する影響因子の検討を行っている。

IV. 血液腫瘍研究班

先天性プロテインS欠乏症の家系について、新規遺伝子変異の機能解析を行い報告した。切除不能の叢状神経線維腫を有する小児神経線維症1型患者に対するSelumetinib治療のフェーズ1臨床試験が終了し、論文発表した。

V. 内分泌研究班

基礎研究では大学院生がFao細胞を用いた検討にて「肝細胞においてアミノ酸欠乏に反応して産生されるFGF21はGH抵抗性誘導にはindependentである」ことを明らかにした。この結果をまとめた論文がBBRCに受理され、近日中に掲載予定である。また、「動物モデルを用いた1型糖尿病の誘発におけるICA6g抗原の役割に関する研究」も継続しており、英文投稿を予定している。一方、臨床研究では多施設共同による「わが国における胎児甲状腺腫性甲状腺機能低下症の実態調査」において興味深い結果が得られたため、現在Endocrine Journalに投稿中である。

VI. 新生児研究班

教育では若手小児科医への新生児医療研修を本学附属病院および埼玉県立小児医療センターで行っており、研修後は大学関連施設でのハイリスク新生児医療を担ってもらっている。基礎研究では低出生体重児における腎臓糸球体発生に関する研究、新生児腸内細菌に関する研究、流体力学を応用した新しい気流体メカニズムによる呼吸補助装置バイパスネーザルCPAP素子の研究(東京大学地震研究所と共同開発)、透過型時間分解分光法による脳組織酸素飽和濃度測定法の開発研究(浜松フォトニクス社と共同研究)、AMED研究として新生児低酸素性虚血性脳症(Hypoxic ischemic encephalopathy, HIE)の重症度マーカーおよび治療創薬としてのLOX-1の研究(国立精神神経センター神経研究所と共同研究)、多能性幹細胞Multilineage-differentiating Stress Enduring (Muse)細胞を用いたHIEに対する細胞治療に関する研究(名古屋大学小児科と共同研究)、NIRSを用いた発達障害と脳血流に関する研究(東京大学定量生命科学研究所)を行なっている。臨床研究では米国Maunt Sinai Hospitalが主導するNICUにおける音楽心理療法に関する国際共同研究、経母乳先天性サイトメガロウイルス感染症予防に関する研究、超低出生体重児のMicroBiome(腸内細菌叢)に関する研究、新生児高血糖症に対する尿中c-ペプチドに関する研究などを行っている。

る。その他「重症仮死児の長期予後・発達障害に関する研究」、「哺乳運動に関する研究」、「遠隔診断支援システムを用いた超音波胎児診断に関する研究」を行っている。

Ⅶ. アレルギー研究班

アレルギー研究班は、東京慈恵会医科大学附属病院、葛飾医療センター、第三病院、国立病院機構模原病院、国立研究開発法人成育医療研究センターにて教育・研究を行っている。それぞれの施設が日本アレルギー学会アレルギー専門医教育研修施設となっており、若手医師がアレルギー専門医・指導医を取得するために臨床研修を実施している。研究は、アレルギー性鼻炎の嗅覚障害調査、アトピー性皮膚炎に対するネモリズマブの有効性の検討、母親の卵摂取が乳児の卵アレルギーリスクに与える影響度調査、そば・ピーナッツアレルギーの経口負荷試験の評価、マカダミアナッツアレルギーの解析など、幅広い領域をカバーしている。これらの研究は小児アレルギー疾患の理解と治療に貢献している。

Ⅷ. 腎臓研究班

今年は COVID-19 感染が落ち着いたことにより、オンラインでの学会参加が可能となった。教育としては、日本小児腎臓病学会主催で年に1回行っている研修医に対する web 勉強会を担当し、IgA 血管炎に対して勉強会を企画した。また、それに伴って、IgA 血管炎の腎合併症の危険因子探索のための臨床研究を立ち上げて、多施設のデータを収集している。

Ⅸ. 代謝・消化器・遺伝研究班

代謝班では、シトリン欠損症の病態解析、臨床応用へ向けたムコ多糖症 2 型の遺伝子治療の基礎研究を行っている。

シトリン欠損症は、肝ミトコンドリア内膜に局在するアスパラギン酸-グルタミン酸輸送体（シトリン）をコードする *SLC25A13* 遺伝子の機能喪失変異により生じる日本国内での患者頻度が高い先天代謝異常症である。我々は、モデルマウスを用いてシトリン欠損症における尿素サイクルの代謝病態を明らかにし、今後論文発表を行う予定である。

ムコ多糖症 2 型は、特徴的な顔貌、関節拘縮、呼吸障害を認める先天代謝異常症であり、重症例では精神発達遅滞を合併する。ムコ多糖症 2 型マウスモデルに対するレンチウイルスベクターを用いた *ex vivo* 遺伝子治療についての研究を行っており、ヒトへの臨床応用の実用化に向け医師主導治験の準備

段階である。

「点検・評価・改善」

本講座は 1922 年に創設され、2022 年 2 月 11 日に創立 100 周年を迎えた。2021 年 8 月には、米国マウントサイナイ医科大学で 20 年以上のキャリアを築いてきた大石公彦が第 8 代教授に就任し、更に活発な横断的診療・研究・教育体制が構築されている。診療面では 2020 年に母子医療センターが開院以来、外科系など他の関連診療科との連携が強化され、複数の専門分野にまたがる症例や、集中治療を要する重症例などを積極的に受け入れ、基本的に紹介患者を断らない診療姿勢を明示し、大学病院として地域の医療ニーズに対応可能な体制を現在も維持している。コロナ禍を経て学会発表数は回復傾向にあり、論文業績も和文・英文業績含め安定して出すことができている。また、若手教育や医局員全体の学び直しの機会を積極的に設け、その一環として医局全体として翻訳作業を担った「CASE FILES 小児科」が 2022 年 11 月に出版されるなど、本学小児科学講座のプレゼンスを全国に向けて発信することにも注力している。各研究班の点検・評価は以下の通りである。

感染免疫研究班は、先天性免疫異常症、自己炎症性疾患、リウマチ膠原病、感染症、ワクチンに関する研究を行い、学術集会での発表、論文報告を行った。主に臨床研究に関する報告であるが、臨床応用の可能性を検討する探索的な基礎研究に関連する研究成果も報告できた点は、昨年度からの改善点と考える。今後も、エビデンス構築に資する研究成果を示せるように改善に努める方針である。

神経研究班は、基礎研究において新たな手法を応用し新規の病態知見を見出したことは評価できる点であり、早期の論文文化を進めていく必要がある。臨床研究は継続的にてんかん診療を中心とした論文報告が実施されており評価できる点である。すべての研究班員の研究推進が改善点に挙げられる。

循環器研究班は、2023 年度は日本小児循環器学会・分科会を中心に学術活動を行った。後ろ向き研究を中心に学会発表を行い、少しずつではあるが論文文化が可能となった。臨床業務に忙殺されがちではあるが、指導者が随時進捗状況を確認し、無理なく並行して遂行できる様にワークシェアを進めていく。特に心エコーや心臓 MRI などの非侵襲的な心機能解析を中心に新規研究を他領域と協力し臨床研究を開始していく予定である。

血液腫瘍研究班は、研究では引き続き小児先天奇

形症候群と悪性腫瘍の合併例からその発症メカニズム解明を進める。また、先天性凝固異常症についても遺伝学的解析に基づく遺伝カウンセリングが行えるように体制を整える。定期的に業績達成度評価を行う。

内分泌研究班は、今年度も新たな若手の加入があり、学会発表や論文発表は徐々に増加傾向にある。特に基礎研究においては Impact Factor 3 点以上の英文誌への掲載が続いており、今後も継続していくことが重要である。

アレルギー研究班は、臨床研究を中心にそれぞれの施設で研究成果を積極的に発表している。現在、保湿剤の有効性研究などの論文作成を行っており、「慈恵発の臨床研究」をさまざまなテーマで発信している。臨床面では、アレルギー学の急速な発展の中で各医療機関に分散しているため、若手医師との連携が課題である。勉強会などを積極的に開催しながら小児アレルギー疾患について学ぶ機会を増加させていく予定である。

腎臓研究班は、学会発表や書物、論文発表はコンスタントに行えているが、班員も増えてきたことから、今後は研究費獲得などさらに学術活動を進めていく予定である。

代謝・消化器・遺伝研究班は、第 63 回日本先天代謝異常学会において 9 題の演題を発表し、研究のアクティビティを示すことができた。

研究業績

I. 原著論文

1) Miyamoto T, Izawa K, Masui S, Yamazaki A, Yamasaki Y, Matsubayashi T, Shiraki M, Ohnishi H, Yasumura J, Kawabe T, Miyamae T, Matsubara T, Arakawa N, Ishige T, Takizawa T, Shimbo A, Shimizu M, Kimura N, Maeda Y, Maruyama Y, Shigemura T, Furuta J, Sato S, Tanaka H, Izumikawa M, Yamamura M, Hasegawa T, Kaneko H, Nakagishi Y, Nakano N, Iida Y, Nakamura T, Wakiguchi H, Hoshina T, Kawai T, Murakami K, Akizuki S, Morinobu A, Ohmura K, Eguchi K, Sonoda M, Ishimura M, Furuno K, Kashiwado M, Mori M, Kawahata K, Hayama K, Shimoyama K, Sasaki N, Ito T, Umebayashi H, Omori T, Nakamichi S, Dohmoto T, Hasegawa Y, Kawashima H, Watanabe S, Taguchi Y, Nakaseko H, Iwata N, Kohno H, Ando T, Ito Y, Kataoka Y, Saeki T, Kaneko U, Murase A, Hattori S, Nozawa T, Nishimura K, Nakano R, Watanabe M, Yashiro M, Nakamura T, Komai T, Kato K, Honda Y, Hiejima E, Yonezawa A,

Bessho K, Okada S, Ohara O, Takita J, Yasumi T, Nishikomori R; Japan CAPS Working Group. Clinical characteristics of cryopyrin-associated periodic syndrome and long-term real-world efficacy and tolerability of canakinumab in Japan: results of a nationwide survey. *Arthritis Rheumatol* 2024; 76(6): 949-62. Epub 2024 Mar 7.

2) Ishikawa T, Uejima Y, Okai M, Shiga K, Shoji K, Miyairi I, Kato M, Morooka S, Kubota M, Tagaya T, Tsuji S, Aoki S, Ide K, Niimi H, Uchiyama T, Onodera M, Kawai T. Melting temperature mapping method in children: rapid identification of pathogenic microbes. *J Infect Chemother* 2024; 30(6): 475-80. Epub 2023 Nov 29.

3) Takeuchi I, Tanase-Nakao K, Ogawa A, Sugawara T, Migita O, Kashima M, Yamazaki T, Iguchi A, Naito Y, Uchiyama T, Tamaoki J, Maeda H, Shimizu H, Kawai T, Taniguchi K, Hirata H, Kobayashi M, Matsumoto K, Naruse K, Hata K, Akutsu H, Kato T, Narumi S, Arai K, Ishiguro A. Congenital anaemia associated with loss-of-function variants in DNA polymerase epsilon 1. *J Med Genet* 2024; 61(3): 239-43.

4) Uchiyama T, Kawai T, Nakabayashi K, Nakazawa Y, Goto F, Okamura K, Nishimura T, Kato K, Watanabe N, Miura A, Yasuda T, Ando Y, Minegishi T, Edasawa K, Shimura M, Akiba Y, Sato-Otsubo A, Mizukami T, Kato M, Akashi K, Nunoi H, Onodera M. Myelodysplasia after clonal hematopoiesis with APO-BEC3-mediated CYBB inactivation in retroviral gene therapy for X-CGD. *Mol Ther* 2023; 31(12): 3424-40.

5) Takeuchi I, Yanagi K, Takada S, Uchiyama T, Igarashi A, Motomura K, Hayashi Y, Nagano N, Matsuoaka R, Sugiyama H, Yoshioka T, Saito H, Kawai T, Miyaji Y, Inuzuka Y, Matsubara Y, Ohya Y, Shimizu T, Matsumoto K, Arai K, Nomura I, Kaname T, Morita H. STAT6 gain-of-function variant exacerbates multiple allergic symptoms. *J Allergy Clin Immunol* 2023; 151(5): 1402-9. e6.

6) Kanegane H, Ishimura M, Kawai T, Okada S, Okamoto N, Go M, Noto S. Patient-reported outcomes in patients with primary immunodeficiency diseases in Japan: baseline results from a prospective observational study. *Front Immunol* 2023; 14: 1244250.

7) Matsuura R, Hamano SI, Hirata Y, Takeda R, Takeuchi H, Koichihara R, Kikuchi K, Oka A. Long-term analysis of adrenocorticotropic hormone monotherapy for infantile epileptic spasms syndrome with

- periventricular leukomalacia. *Seizure* 2023; 109: 40-4.
- 8) Ikemoto S, Pana R, von Ellenrieder N, Gotman J. Electroencephalography-functional magnetic resonance imaging for clinical evaluation in focal epilepsy. *Epilepsia Open* 2024; 9(1): 84-95.
- 9) Horiguchi A, Koichihara R, Kikuchi K, Nonoyama H, Daida A, Oba D, Hirata Y, Matsuura R, Ohashi H, Hamano SI. Efficacy of antiseizure medications in Wolf-Hirschhorn Syndrome. *Neuropediatrics* 2023; 54: 339-43.
- 10) 栗原まな, 吉橋 学, 飯野智恵子, 安西里恵, 田辺仁彦. 6歳以下で交通事故による重症脳外傷を受傷した19例の長期予後. *神経外傷* 2023; 46(2): 70-7.
- 11) 竹内博一, 松浦隆樹, 菊池健二郎, 竹田里可子, 平田佑子, 小一原玲子, 浜野晋一郎. 小児重症筋無力症に対する急性期における免疫グロブリン静注療法の有効性について. *脳と発達* 2024; 56(2): 119-24.
- 12) Murakoshi Y, Hoshino K. Treatment strategy for acute myocarditis in pediatric patients requiring emergency intervention. *BMC Pediatr* 2023; 23(1): 384.
- 13) Chida-Nagai A, Masaki N, Maeda K, Sasaki K, Sato H, Muneuchi J, Ochiai Y, Murayama H, Tahara M, Shiono A, Shinozuka A, Kono F, Machida D, Toyooka S, Sugimoto S, Nakamura K, Akagi S, Kondo M, Kasahara S, Kotani Y, Koizumi J, Oda K, Harada M, Nakajima D, Murata A, Nagata H, Yatsunami K, Kobayashi T, Matsunaga Y, Inoue T, Yamagishi H, Nakagawa N, Ohtani K, Yamamoto M, Ito Y, Hokosaki T, Kuwahara Y, Masutani S, Nomura K, Wada T, Sawada H, Abiko M, Takahashi T, Ishikawa Y, Okada S, Naitoh A, Toda T, Ando T, Masuzawa A, Hoshino S, Kawada M, Nomura Y, Ueno K, Ohashi N, Tachibana T, Cao Y, Ueda H, Yanagi S, Koide M, Mitsushita N, Higashi K, Minosaki Y, Hayashi T, Okamoto T, Kuraishi K, Ehara E, Ishida H, Horigome H, Murakami T, Takei K, Ishii T, Harada G, Hirata Y, Maeda J, Tatebe S, Ota C, Hayabuchi Y, Sakazaki H, Sasaki T, Hirono K, Suzuki S, Yasuda M, Takeda A, Sawada M, Miyaji K, Kitagawa A, Nakai Y, Kakimoto N, Age-matsu K, Manabe A, Saiki Y. Use of the index of pulmonary vascular disease for predicting long-term outcome of pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease. *Front Cardiovasc Med* 2023; 10: 1212882.
- 14) Barnes EA, Ito R, Che X, Alvira CM, Cornfield DN. Loss of prolyl hydroxylase 1 and 2 in SM22 α expressing cells prevents hypoxia-induced pulmonary hypertension. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2023; 325(6): L741-L755.
- 15) 河内貞貴, 星野健司, 百木恒太, 西岡真樹子, 古河賢太郎, 橘高恵美. 動脈管に対する Amplatzer[®] Piccolo Occluder 留置の現状. *J JCIC*. 2023; 8(1): 1-4.
- 16) Nagaya S, Togashi T, Akiyama M, Imai Y, Matsu-moto H, Moriya H, Meguro-Horike M, Yasuda I, Kikuchi Y, Kuwajima Y, Horike SI, Watanabe A, Morishita E. Protein S deficiency caused by cryptic splicing due to the novel intron variant c. 346+5G>C in PROS1. *Thromb Res*. 2023; 229: 26-30.
- 17) Suenobu S, Terashima K, Akiyama M, Oguri T, Watanabe A, Sugeno M, Higashimori M, So K, Nishida Y. Selumetinib in Japanese pediatric patients with neurofibromatosis type 1 and symptomatic, inoperable plexiform neurofibromas: An open-label, phase I study. *Neurooncol Adv* 2023; 5(1): vdad054.
- 18) Saito M, Nishi H, Takahashi S, Hakuno F and Miyata I. Growth hormone resistance induced by amino acid deprivation in Fao cells is independent of FGF21. *Biochem Biophys Res Commun* 2024; 709: 149811. Epub 2024 Mar 22.
- 19) 菅野雅美, 川畑 建, 清水正樹. 単一施設における低酸素性虚血性脳症(HIE)に対する低体温療法の変遷. *埼玉小児医療センター医誌* 2023; 40: 3-9.
- 20) Imanishi T, Sumiya W, Kanno C, Kanno M, Kawabata K, Shimizu M. Relationship of cerebral blood volume with arterial and venous flow velocities in extremely low-birth-weight infants. *Eur J Pediatr* 2023; 182(6): 2821-32.
- 21) 細井健司, 清水正樹, 網塚貴介. エアーカーテンとエントレイメントを利用した Nasal-CPAP の Biphasic CPAP 特性の予測. *医療機器学* 2023; 93(1): 50-8.
- 22) 小竹悠子, 早川美佳, 竹内千仙, 三枝英人, 南谷幹之, 今井祐之. 重症心身障害児(者)における声門閉鎖術後の長期予後の検討. *脳と発達* 2023; 55(6): 452-5.
- 23) Suzuki R, Mori E, Iwasaki H, Shimamura Y, Shigeta Y, Sagara N, Aota A, Akashi K, Toyoda K, Katsunuma T. Olfactory dysfunction in Japanese children with moderate-to-severe allergic rhinitis. *Auris Nasus Larynx* 2023; 50(6): 904-10.
- 24) Igarashi A, Katsunuma T, Matsumura T, Komazaki H. Nemozumab-JP04 Study Group. Efficacy and safety of nemozumab in pediatric patients aged 6-12 years with atopic dermatitis with moderate-to-severe pruritus: Results from a phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre study. *Br J Dermatol* 2023; 190(1): 20-8.
- 25) Nagakura KI, Sato S, Shinahara W, Kido H, Fujita

- H, Yanai T, Akiyama N, Futamura M, Koga H, Fujiwara M, Kaneko H, Taniguchi H, Makita E, Takahashi K, Yanagida N, Ebisawa M, Urashima M. Effect of maternal egg intake during the early neonatal period and risk of infant egg allergy at 12 months among breastfeeding mothers: a randomized clinical trial. *JAMA Netw Open* 2023; 6(7): e2322318.
- 26) Horimukai K, Kinoshita M, Takahata N. Predicting the outcome of the buckwheat oral challenge test: A first evaluation assuming a single serving of boiled buckwheat noodles. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2023 Sep 15. [Epub ahead of print].
- 27) Horimukai K, Kinoshita M, Takahata N. Low-Dose oral challenge test in pediatric patients with peanut allergy: Tolerance assessment of a trace 5 mg peanut test after symptom induction with a 500 mg test. *Cureus* 2023; 15(7): e42245.
- 28) Hayashi D, Yoshida K, Akashi M, Kajita N, Tatumoto C, Ishii T, Koike Y, Horimukai K, Kinoshita M, Hamahata Y, Nishimoto H, Sakihara T, Arakaki Y, Hara M, Noguchi E, Morita H. Differences in characteristics between patients who met or partly met the diagnostic criteria for food protein-induced enterocolitis syndrome (FPIES). *J Allergy Clin Immunol Pract* 2024; 12(7): 1831-9. e1. Epub 2024 Mar 14.
- 29) 青田明子, 勝沼俊雄, 藤多 慧, 鈴木亮平, 相良長俊, 近藤康人, 赤司賢一. マカダミアナッツアレルギー2例のアレルゲン解析. *日小児アレルギー会誌* 2023; 37(1): 99-104.
- 30) Takemasa Y, Fujinaga S, Nakagawa M, Sakuraya K, Hirano D. Adult survivors of childhood-onset steroid-dependent and steroid-resistant nephrotic syndrome treated with cyclosporine: a long-term single-center experience. *Pediatr Nephrol* 2024; 39(2): 473-82.
- 31) Hirano D, Unoki-Kubota H, Imasawa T, Yamamoto-Honda R, Kajio H, Yamashita S, Fukazawa Y, Seki N, Noda M, Kaburagi Y. Independent risk factors of rapid glomerular filtration rate decline in patients with type 2 diabetes with preserved kidney function and normoalbuminuria: A multicenter cohort study. *J Diabetes Investig* 2023; 14(7): 874-82.
- 32) Shimada Y, Ishii N, Higuchi T, Goto M, Ohashi T, Kobayashi H. A novel preclinical model of mucopolysaccharidosis type II for developing human hematopoietic stem cell gene therapy. *Gene Ther* 2023; 30(3-4): 288-96.
- 33) Ligezka AN, Budhraj R, Nishiyama Y, Fiesel FC, Preston G, Edmondson A, Ranatunga W, Van Hove JLK, Watzlawik JO, Springer W, Pandey A, Morava E, Kozicz T. Interplay of impaired cellular bioenergetics and autophagy in PMM2-CDG. *Genes (Basel)* 2023; 14(8): 1585.

II. 総説

- 1) 河合利尚. アレルギー用語解説シリーズ 家族性地中海熱. *アレルギー* 2023; 72(5): 492-3.
- 2) 河合利尚. 自己炎症性疾患の最前線 I型インターフェロン異常症. *臨床免疫・アレルギー科* 2023; 80(5): 561-7.
- 3) 日暮憲道. 国際抗てんかん連盟 (ILAE) によるてんかん症候群の分類と定義 2022 の要点. *Epilepsy* 2023; 17(1): 9-17.
- 4) 田原麻由, 浦島 崇. 小児科におけるめまいの診療. *耳鼻展望* 2023; 66(5): 241-9.
- 5) 田原麻由, 松本 怜. Journal Club 抄読会 (119 回) Impact of FilmArray meningitis encephalitis panel on HSV testing and empiric acyclovir use in children beyond the neonatal period. *小児臨* 2023; 76(5): 750-1.
- 6) 菊池健二郎. 【小児の治療方針】救急場面における初期対応 けいれん重積状態 (てんかん重積状態). *小児診療* 2023; 86 (春増刊): 48-52.
- 7) 菊池健二郎. てんかん診療における電話診療. *小児神経の最新トピックス* 第 4 回. *NERURO LOGICA* 2023; 1: 10-1.
- 8) 菊池健二郎. 【日常診療で見落とされたくない神経疾患】新たな診断・治療が可能となった疾患 ドラベ症候群. *小児科*. 2023; 64(10): 1006-11.
- 9) 田邊行敏. 【小児の治療方針】新生児 新生児頭蓋内出血. *小児診療* 2023; 86 (春増刊): 906-9.
- 10) 小林亮太, 小林正久. 【最新 図解でよくわかるお母さんと赤ちゃんの生理とフィジカルアセスメント】(第 4 章) 新生児 新生児マスキリーニング. *ペリネイタルケア* 2023; 2024 冬季増刊: 280-6.
- 11) 勝沼俊雄. 分野別誌上セミナー アレルギー. *小児臨* 2023; 76(4): 591-4.
- 12) 勝沼俊雄. 【小児の治療方針】免疫・アレルギー 気管支喘息発作 (急性増悪). *小児診療* 2023; 86 (春増刊): 254-6.
- 13) 勝沼俊雄. 【意外と知らないステロイドの知識】知っておくべきステロイドの知識 小児に対するステロイドの適正使用. *JOHNS* 2023; 39(4): 373-6.
- 14) 堀向健太. 食物アレルギー・アレルゲンごとに学びます 魚卵アレルギー. *日小児アレルギー会誌* 2023; 37(1): 87-92.
- 15) 堀向健太. 免疫アレルギー疾患における分子標的薬 PDE4 阻害薬 (ジファミラスト軟膏). *日小児アレルギー会誌* 2023; 37(5): 505-12.

- 16) 堀向健太, 小児アトピー性皮膚炎の薬剤アドヒアランス対応. 東京病薬師雑誌 2023; 72(6): 307-15.
- 17) 堀向健太, 【アレルギー疾患-最新治療と生活からの視点】生活指導に必要となる視点 患者指導に利用できるツール. 小児診療 2023; 86(秋増刊): 165-70.
- 18) 堀向健太, 【プライマリアに必携! アレルギー診療の基本ガイド】[Chapter11] 問診・検査の基礎知識 おすすめできない検査. 内科 2023; 132(6): 1045.
- 19) 堀向健太, 【エキスパートが教える 小児の薬物治療】疾患別 I. アレルギー疾患 蕁麻疹. 小児内科 2023; 55(増刊): 789-93.
- 20) 平野大志, 【論文の書き方・査読の仕方】医学論文における統計解析 臨床医が知っておくべき基礎知識. 日新生児成育医学会誌 2023; 35(2): 187-90.
- 21) 中島葉子, 大石公彦, 【代謝】代謝と臓器・疾患 先天性代謝異常症の病態理解の進歩と治療法の開発. 生体の科学 2023; 74(5): 408-9.
- 22) 大石公彦, 今川英里. 日本人に頻度が高いシトリン欠損症の多彩な症状と診断の手がかり. 難病と在宅ケア 2023; 29(4): 48-52.
- 23) 小林博司, 【遺伝を考える】(IV章) 遺伝子治療 造血幹細胞遺伝子治療 ライソゾーム病. 日医師会誌 2023; 152(特別号1): S253-8.
- 24) 小林正久, 新生児期に発症するライソゾーム病と拡大新生児スクリーニングの今後の展望. 日新生児成育医学会誌 2023; 35(1): 76-9.
- 25) 小林正久, 【導入がはじまった拡大新生児スクリーニングの実際と課題】拡大新生児スクリーニングの現状と課題. 日新生児成育医学会誌 2023; 35(2): 150-4.
- 26) 小林正久, 【小児の治療方針】代謝 Fabry 病. 小児診療 2023; 86(春増刊): 539-40.
- 27) 小林正久, 【知っておきたい周産期・新生児医療 up to date】出生後 新生児スクリーニングの今後の展望. 小児内科 2023; 55(11): 1751-4.
- 28) Imagawa E, Seyama R, Aoi H, Uchiyama Y, Marcarini BG, Furquim I, Honjo RS, Bertola DR, Kim CA, Matsumoto N. Imagawa-Matsumoto syndrome: SUZ12-related overgrowth disorder. Clin Genet 2023; 103(4): 383-91.
- 29) 星野健司, 【小児の治療方針】循環器 動脈管開存. 小児診療 2023; 86(春増刊): 333-5.
- 30) 星野健司, 先天性心疾患のカテーテル治療の実際. 小児科診療 UP-to-DATE. 2023; 60: 4-8.
- 31) 星野健司, 【小児 COVID-19 の現在地と小児医療に与えたインパクト】小児 COVID-19 の合併症 急性心筋炎. 小児診療 2024; 87(3): 305-9.
- 32) 伊藤伶司, 【知っておきたい! 鎮静と生理機能検査】小児循環器領域と鎮静. 臨検 2023; 67(8): 843-8.
- 33) 宮田市郎, 【小児の治療方針】内分泌 甲状腺機能低下症 小児診療 2023; 86(春増刊): 573-6.
- 34) 宮田市郎, 【おなか痛い, 気持ちわるい 子どもの腹部疾患】内科的疾患 代謝・内分泌疾患. 小児看護 2023; 46(2): 178-83.
- 35) 梅田千里, 平野大志, 【エキスパートが教える 小児の薬物治療】疾患別 G. 腎・泌尿器・生殖器疾患 紫斑病性腎炎 (IgA 血管炎). 小児内科 2023; 55(増刊): 644-8.

III. 症例報告

- 1) Shinozaki A, Higurashi N, Takami H, Honda T, Hiwatari R, Yanagisawa T, Kanbayashi T. Electroencephalographic features in a case of hypersomnia due to an optic nerve glioma. Brain and Development Case Reports 2024; 2(2): 100010(1-4).
- 2) 松浦隆樹, 浜野晋一郎, 菊池健二郎, 竹田里可子, 竹内博一, 平田佑子, 小一原玲子, 大場大樹, 大橋博文, 廣瀬伸一, 岡 明. Dravet 症候群に対して fenfluramine 療法を行った 5 例. てんかん研究 2024; 41(3): 507-13.
- 3) 竹内博一, 松浦隆樹, 菊池健二郎, 竹田里可子, 平田佑子, 小一原玲子, 大場大樹, 大橋博文, 加藤光広, 浜野晋一郎. ラコサミドが有効だった KCNQ2 variant の発達性てんかん性脳症の 2 例. てんかん研究 2023; 41(1): 24-30.
- 4) 小竹悠子, 早川美佳, 竹内千仙, 三枝英人, 南谷幹之, 今井祐之. 重症心身障害児(者)における声門閉鎖術の長期予後の検討. 脳と発達. 2023; 55(6): 452-5.
- 5) 齋藤佳奈子, 松浦隆樹, 代田惇朗, 平田佑子, 小一原玲子, 菊池健二郎, 高橋利幸, 浜野晋一郎. 小児多発性硬化症に対して Fingolimod hydrochloride (FTY720) が有用であった 1 例. 脳と発達 2023; 55(5): 350-5.
- 6) Hongu H, Nomura K, Hamaya I, Ugaki S, Shimizu T, Nishioka M, Hoshino K. A case of successful biventricular repair of the transposition of the great arteries with a coronary anomaly associated with an atrioventricular septal defect. Pediatr Cardiol 2023 Aug 25. [Epub ahead of print]
- 7) 野村耕司, 森田英幹, 狩野実希, 鶴垣伸也, 清水寿和, 星野健司. 冠動脈バイパスを併用した右室流出路再建を行なった Shaher4 型完全大血管転位症の 1 例. 日成人先天性心疾患会誌. 2023; 12(2): 49-53.
- 8) 橘高恵美, 日馬由貴, 北西史直, 藤多 慧, 秋山直枝. 侵襲的気道管理に対し, 両親への意思決定支援に苦慮した重症心身障害児. 日誌誌. 2023; 127(5): 731-6.
- 9) 橘高恵美, 築野一馬, 古河賢太郎, 百木恒太, 真船亮, 河内貞貴, 星野健司. 心室細動で心肺蘇生を要し

- た WPW 症候群の 1 例. 埼玉県立小児医療センター雑誌. 2023; 40: 21-4.
- 10) 多村公見, 竹内博一, 藤賀由梨香, 馬場俊輔, 木村妙, 宮田市郎, 大石公彦: 糖尿病性ケトアシドーシスによる入院を契機に先天性 QT 延長症候群および中枢性甲状腺機能低下症の併存が明らかとなった 1 型糖尿病の女児例. 小児臨 2023; 76(3): 419-23.
 - 11) 山岸賢也, 小竹悠子, 今西利之, 川畑 建, 清水正樹, 中沢温子. 冒険により診断しえた新生児へモクロマトーシスの超早産児. 日周産期・新生児会誌 2023; 59(3): 426-31.
 - 12) Horimukai K, Kinoshita M, Takahata N. Transepidermal water loss and T-helper 2 (Th2) -associated inflammatory markers in two pediatric patients during the first four weeks of treatment with the oral janus kinase inhibitor upadacitinib. Cureus 2023; 15(12): e51196.
 - 13) 松本 怜, 藤多 慧, 高見 遙, 尾形 仁, 樋渡えりか, 三輪沙織, 保科宙生, 大石公彦, 田知本寛. 日齢 8 で発症した IgE 依存性牛乳アレルギー. 小児内科 2024; 56(3): 435-9.
 - 14) 藤田哲丸, 村木國夫, 藤多 慧, 奥井一成, 秋山直枝. 新生児播種性血管内凝固に合併した新生児同種免疫性血小板減少症の 1 例. 小児臨 2023; 76(3): 379-83.
 - 15) 成瀬隼人, 鈴木亮平, 相良長俊, 青田明子, 勝沼俊雄, 赤司賢一. 喘息類似の経過後に閉塞性細気管支炎と診断した 1 例. 小児内科 2023; 55(5): 885-9.
 - 16) 松本 怜, 平野大志, 藤多 慧, 尾形 仁, 樋渡えりか, 角皆季樹, 今川英里, 中條聡美, 伊藤宗成, 朝比奈昭彦, 大石公彦. 先天性表皮水疱症の経過中に二次性偽性低アルドステロン症を合併した乳児例. 小児臨 2023; 76(3): 373-7.
 - 17) Matsuoka R, Masuda S, Fujita S, Akiyama N. Trichobezoar effectively treated with direct endoscopic injection of Coca-Cola: A case report. DEN Open 2023; 4(1): e283.
 - 18) Lee ASE, Rotella K, Agyemang A, Ho HE, Oishi K, Cunningham-Rundles C. Biallelic MTHFD1 variants presenting as severe combined immunodeficiency. Clin Immunol 2023; 255: 109768.
 - 19) Imagawa E, Moreta L, Misra VK, Newman C, Konuma T, Oishi K. Functional insight into a neurodevelopmental disorder caused by missense variants in an RNA-binding protein, RBM10. J Hum Genet. 2023; 68(9): 643-8.
- IV. 著書
- 1) 河合利尚. 慢性肉芽腫症. 加藤元博総編集. 最新ガイドライン準拠 小児科診断・治療指針. 改訂第 3 版. 東京: 中山書店, 2024. p.886-9.
 - 2) 浜野晋一郎, 第 2 章: 医療 III てんかん重積状態へのプロラム投与. 日本発達障害連盟編. 発達障害白書 2024 年版. 東京: 明石書店, 2023.
 - 3) 松浦隆樹. (委員) ベンゾジアゼピン系薬剤の静脈投与で発作が停止した場合, 発作再発予防のための薬剤追加は有効か. 小児てんかん重積状態・けいれん重積状態治療ガイドライン改訂ワーキンググループ編集. 小児てんかん重積状態・けいれん重積状態治療ガイドライン 2023. 東京: 診断と治療社, 2023. p.68-70.
 - 4) 松浦隆樹. (委員) ベンゾジアゼピン系薬剤の静脈投与で発作が停止しない場合, 次の選択肢は何かあるか. 小児てんかん重積状態・けいれん重積状態治療ガイドライン改訂ワーキンググループ編集. 小児てんかん重積状態・けいれん重積状態治療ガイドライン 2023. 東京: 診断と治療社, 2023. p.71-5.
 - 5) 松浦隆樹. (委員) てんかん重積状態に対してレベチラセタム静脈投与とラコサミド静脈投与は有効か. 小児てんかん重積状態・けいれん重積状態治療ガイドライン改訂ワーキンググループ編集. 小児てんかん重積状態・けいれん重積状態治療ガイドライン 2023. 東京: 診断と治療社, 2023. p.76-9.
 - 6) 松浦隆樹. Part27 神経筋疾患 第 631 章 遺伝性運動感覚性ニューロパチー. 五十嵐隆総監訳. ネルソン小児科学. 原著第 21 版 (日本語版). 東京: エルゼビア・ジャパン, 2023.
 - 7) 松浦隆樹. Part27 神経筋疾患 第 632 章 中毒性ニューロパチー. 五十嵐隆総監訳. ネルソン小児科学. 原著第 21 版 (日本語版). 東京: エルゼビア・ジャパン, 2023.
 - 8) 松浦隆樹. Part27 神経筋疾患 第 633 章 自律神経障害. 五十嵐隆総監訳. ネルソン小児科学. 原著第 21 版 (日本語版). 東京: エルゼビア・ジャパン, 2023.
 - 9) 松浦隆樹. Part27 神経筋疾患 第 634 章 Guillain-Barré 症候群. 五十嵐隆総監訳. ネルソン小児科学. 原著第 21 版 (日本語版). 東京: エルゼビア・ジャパン, 2023.
 - 10) 松浦隆樹. Part27 神経筋疾患 第 635 章 Bell 麻痺. 五十嵐隆総監訳. ネルソン小児科学. 原著第 21 版 (日本語版). 東京: エルゼビア・ジャパン, 2023.
 - 11) 菊池健二郎, 浜野晋一郎, 第 2 章: 10. ランドウ・クレフナー症候群. 日本てんかん学会編. てんかん症候群 診断と治療の手引き. 東京: メディカルレビュー社. 2023. p.93-5.
 - 12) 菊池健二郎, 浜野晋一郎, 第 2 章: 11. 片側けいれん・片麻痺・てんかん症候群. 日本てんかん学会編. てんかん症候群 診断と治療の手引き. 東京: メディ

- カルレビュー社, 2023, p.96-9.
- 13) 星野健司. 純型肺動脈閉鎖 (重症肺動脈弁狭窄を含む). 加藤元博総編集. 最新ガイドライン準拠 小児科診断・治療指針 改訂第3版 2024: p.631-4.
 - 14) 田嶋朝子. 第2章各論A脂質代謝異常症4. セラミドーシス (ファーバー病). 衛藤義勝, 奥山虎之責任編集. ライソゾーム病-最新の病態, 診断, 治療の進歩-改訂第2版. 東京: 診断と治療社, 2023, p.182-4.
 - 15) 堀向健太. 2章: 2. IgE抗体検査 (コンポーネント診断を含む). 永田 真編著. 大人の食物アレルギー必携ハンドブック. 東京: 中外医学社, 2024, p.10-5.
 - 16) 堀向健太. ペットアレルギー. 福井次矢, 高木 誠, 小室一成編集. 今日の治療指針. 2023年版. 東京: 医学書院, 2023, p.835-6.
 - 17) 小林博司. 第1章総論Dライソゾーム病の治療 10. 遺伝子治療①概論. 衛藤義勝, 奥山虎之責任編集. ライソゾーム病-最新の病態, 診断, 治療の進歩-改訂第2版. 東京: 診断と治療社, 2023, p.133-6.
 - 18) 小林博司. 第3章: 特異的顔貌, 毛髪, 皮膚. 窪田満編集. 外来で見つける先天代謝異常症-シマウマ診断の勧め. 東京: 中山書店, 2023, p.146-52.
 - 19) 小林博司. ポンベ病の病態, 診断, 治療法の開発 西野一三編集. 別冊医学のあゆみ 遺伝性神経・筋疾患-診療と研究の最前線. 東京: 医歯薬出版, 2023, p.89-95.
 - 20) 小林正久. 第2章: 筋痛. 窪田満編集. 外来で見つける先天代謝異常症-シマウマ診断の勧め. 東京: 中山書店, 2023, p.45-50.
 - 21) 小林正久. 第1章総論Dライソゾーム病の治療 5. 酵素補充療法 (ERT). 衛藤義勝, 奥山虎之責任編集. ライソゾーム病-最新の病態, 診断, 治療の進歩-改訂第2版. 東京: 診断と治療社, 2023, p.114-8.
 - 22) 小林正久. 第2章各論A脂質代謝異常症2. ファブリー病. 衛藤義勝, 奥山虎之責任編集. ライソゾーム病-最新の病態, 診断, 治療の進歩-改訂第2版. 東京: 診断と治療社, 2023, p.172-6.
 - 23) 櫻井 謙. 第1章総論Dライソゾーム病の治療 6. 基質合成抑制療法. 衛藤義勝, 奥山虎之責任編集. ライソゾーム病-最新の病態, 診断, 治療の進歩-改訂第2版. 東京: 診断と治療社, 2023, p.119-22.
 - 24) 櫻井 謙. 第1章総論Dライソゾーム病の治療 8. 細胞治療・再生医療-現状を打破するために. 衛藤義勝, 奥山虎之責任編集. ライソゾーム病-最新の病態, 診断, 治療の進歩-改訂第2版. 東京: 診断と治療社, 2023, p.127-9.
 - 25) 西山由梨佳. 第2章各論Jライソゾーム病の特定疾患の申請方法. 衛藤義勝, 奥山虎之責任編集. ライソゾーム病-最新の病態, 診断, 治療の進歩-改訂第2版. 東京: 診断と治療社, 2023, p.295-6.
 - 26) 西山由梨佳. 第2章各論Kライソゾーム病の患者会. 衛藤義勝, 奥山虎之責任編集. ライソゾーム病-最新の病態, 診断, 治療の進歩-改訂第2版. 東京: 診断と治療社, 2023, p.297-9.
 - 27) 角皆季樹. 第2章各論Dライソゾーム膜代謝異常症2. 遊離シアル酸蓄積症 (サラ病). 衛藤義勝, 奥山虎之責任編集. ライソゾーム病-最新の病態, 診断, 治療の進歩-改訂第2版. 東京: 診断と治療社, 2023, p.255-6.
 - 28) 角皆季樹. 第2章各論Iライソゾーム病の診断施設. 衛藤義勝, 奥山虎之責任編集. ライソゾーム病-最新の病態, 診断, 治療の進歩-改訂第2版. 東京: 診断と治療社, 2023, p.294.
- ## V. 研究費
- 1) 石川尊士. I型インターフェロン異常症に関連する新規遺伝子変異の病態解明と新規治療法の探索. 科学研究費助成事業・若手研究. 2023~2025年度.
 - 2) 河合利尚. 原発性免疫不全症関連炎症性腸疾患の免疫学的病態と腸内細菌叢に関する研究. 科学研究費助成事業・基盤研究 (C). 2022~2024年度.
 - 3) 河合利尚. 慢性肉芽腫症腸炎に対する新規治療薬の開発に関する研究. 成育医療研究開発費研究事業B. 2021~2023年度.
 - 4) 伊藤怜司. チアノーゼ性先天性心疾患における右心不全の病態および代償機構の解明. 科学研究費助成事業・若手研究. 2022~2025年度.
 - 5) 星野健司. 学校心臓検診の精度向上に関する研究. 埼玉健康づくり事業団, 2023年度.
 - 6) 田嶋朝子. ICA69に対する免疫機構の破綻と1型糖尿尿病および自己免疫性内分泌疾患への影響について. 科学研究費助成事業・基盤研究 (C). 2023~2025年度.
 - 7) 宮田市郎. 先天性GHおよびTSH分泌不全症を呈する1家系に同定されたPROKR2遺伝子における新規ヘテロバリエーション p. R353Hの機能的意義に関する研究. 日本イーライリリー社教育・研究助成. 2023年度.
 - 8) 永倉顕一. 重症の鶏卵アレルギー児に対するプロバイオティクスを併用する経口免疫療法の二重盲検ランダム化比較試験による検証. 国立病院機構ネットワーク共同研究. 2022~2024年度.
 - 9) 鈴木亮平. 重症牛乳アレルギー児への少量経口免疫療法の検討. 科学研究費助成事業・基盤研究 (C). 2022~2026年度.
 - 10) 勝沼俊雄. 鶏卵アレルギー児に対する舌下免疫療法の試み. AMED・免疫アレルギー疾患実用化研究事業. 2022~2025年度.
 - 11) 後町法子. 食物アレルギーを有する全盲または弱視の両側性網膜芽細胞腫患者に対する食の安全対策.

NPO 法人ゴールドリボン研究助成。2023 年度。

- 12) 平野大志。小児頻回再発型／ステロイド依存性ネフローゼ症候群の疾患感受性遺伝子の同定。東京慈恵会医科大学医学研究科研究推進費。2023 年度。
- 13) 大石公彦。TARP 症候群の iPSC 細胞および動物モデルを用いた神経学的症状の病態解明。科学研究費助成事業・基盤研究 (C)。2022～2024 年度。
- 14) 小林博司。ムコ多糖症 II 型に対する造血幹細胞を標的とした遺伝子治療の実用化に向けた研究開発。AMED・再生医療実用化研究事業。2021～2023 年度。

Ⅶ. 賞

- 1) 西田ひかる。最優秀演題賞。第 39 回日本小児肝臓研究会。シトリン欠損症におけるアセトアミノフェン投与時の肝障害評価。2023 年 7 月。
- 2) Matsuoka R。Young Investigator Award。Japan Digestive Disease Week 2023。Establishment of a novel innate immune-dependent mouse model of eosinophilic enteritis。2023 Nov。

Ⅷ. その他

- 1) Kawai T, Ishikawa T, Mori M, Imai K, Ida H。Transition to Adult Care in Inborn Errors of Immunity: a web-based study。APSID-JSIAD 2024 Congress。Tokyo, Mar。
- 2) Kawai T, Kanegane H, Ishimura M, Okada S, Okamoto N, Go M, Noto S。Patient-Reported Outcomes in Patients with Primary Immunodeficiency Diseases in Japan: Baseline Results from a Prospective Observational Study。APSID-JSIAD 2024 Congress。Tokyo, Mar。
- 3) Hanawa Y, Ikoma N。A case of Kawasaki disease with an asymptomatic reversible splenic lesion。The 55th Annual Meeting of the Japanese Society for Pediatric Infectious Diseases。Nagoya, Nov。
- 4) 宮田市郎。【給食ニュース】脂質のとり過ぎに注意して将来の生活習慣病を予防しよう。少年写真新聞 2024 年 2 月; 1916 号。
- 5) Shimizu M。Neonatal transport。13th Annual Neonatology and Perinatology Scientific Conference。HO Chi Minh city。Nov。
- 6) Hironaka Y, Wakamatsu A, Shimizu M。Case Report of "Feto-Maternal transfusion syndrome"。Saitama Children's Medical Center and Ho Chi Minh City Children's Hospital joint Neonatal Conference。Ho Chi Minh City。Nov。
- 7) Oishi K, Imagawa E, Funahashi A, Thistlethwaite LR, Elsea SH, Inui A, Saheki T。Disruption of a possible compensatory mechanism by increasing ureagen-

esis can be the cause of the development of hyperammonemia in citrin deficiency。Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism (SSIEM) Annual Symposium 2023。Jerusalem。Aug。

- 8) Oishi K, Imagawa E, Hirano D, Saheki T, Inui A。Clinical biochemical characteristics of citrin deficiency in Japan。Citrin Foundation Global Symposium。Cambridge。Sept。
- 9) Imagawa E, Ow JR, Tabaglio T, Guccione E, Wee KB, Oishi K。Identification of a novel deep intronic variant causing pseudo-exon inclusion in citrin deficiency and the development of a new drug by using splice-switching oligonucleotides。Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism (SSIEM) Annual Symposium 2023。Jerusalem。Aug。
- 10) Matsuoka R。Establishment of a novel innate immune-dependent mouse model of eosinophilic enteritis。JDDW 2023 (Japan Digestive Disease Week 2023), Kobe。Nov。

皮膚科学講座

講座担当教授：	朝比奈昭彦	乾癬, アトピー性皮膚炎
教 授：	梅澤 慶紀	乾癬
教 授：	延山 嘉眞	皮膚悪性腫瘍, 神経線維腫症
准 教 授：	伊藤 寿啓	乾癬, 光線療法
准 教 授：	川瀬 正昭	ヒト乳頭腫ウイルス感染症
准 教 授：	高橋 一夫 (公立昭和病院に出自中)	アレルギー
講 師：	石氏 陽三	アトピー性皮膚炎, レーザー治療
講 師：	勝田 倫江	アトピー性皮膚炎, 蕁麻疹
講 師：	出来尾 格	ざ瘡, 細菌感染症
講 師：	遠藤 幸紀	乾癬
講 師：	太田真由美	静脈瘤
講 師：	柴田 夕夏	乾癬

教育・研究概要

I. 乾癬

乾癬では、ステロイドと活性型ビタミンD3製剤を用いた外用療法は治療の基本となっている。内服療法としてシクロスポリンMEPC, エトレチネート, アプレミラスト, メトトレキサートがあり, さらに全身照射型の Narrow-band UVB, 308nm excimer lamp を設置し, 積極的に光線療法を行っている。また, 生物学的製剤では, 抗 TNF α 製剤としてインフリキシマブ, アダリムマブ, セルトリズマブベゴル, 抗 IL-12/23p40 製剤としてウステキヌマブ, 抗 IL-23p19 製剤としてグセルクマブ, リサンキズマブ, チルドラキズマブ, 抗 IL-17A 製剤としてセクキヌマブ, イキセキズマブ, 抗 IL-17A/F 製剤としてビメキズマブ, 抗 IL-17 受容体制剤としてプロダルマブが治療適応となっており, 難治性重症乾癬患者の治療の選択肢がさらに増えた。治療法の選択には疾患の重症度に加え, 患者の QOL の障害度, 治療満足度を考慮することが重要である。そのために QOL 評価尺度である Psoriasis Disability Index の日本語版を応用し, 患者 QOL の向上に役立てている。また, メタボリック症候群の精査も行い, 高血圧, 高脂血症の治療も合わせて行っている。さらに乾癬の重症度と労働生産性に関する疫学調査も行っている。また, 乾癬性関節炎に関しては, 積極

的に Dual Energy CT などの画像診断を行うことにより早期診断を行い, 早期治療が可能となった。当施設では, 乾癬患者数が多いことから, 新薬の臨床試験を行う機会も多く, 生物学的製剤(複数)や新規外用薬の試験を適宜実施している。

II. アトピー性皮膚炎

アトピー性皮膚炎は皮膚バリア機能異常とアレルギー・免疫異常を基盤に痒みが生じ, 慢性的に炎症が持続する皮膚疾患である。当科では血中 IgE や TARC 値測定などの血液検査や必要に応じてパッチテストなどを行いアトピー性皮膚炎の発症・悪化因子の探索を行っている。治療は外用・内服療法といった EBM に基づいた標準的治療を基本的に行っている。さらに, 2021 年に改訂されたアトピー性皮膚炎のガイドラインに従い, 従来の治療で皮疹の改善の望めない患者に対しては抗 IL-4/13 受容体モノクローナル抗体であるデュピルマブ, 抗 IL-13 受容体モノクローナル抗体であるトラロキヌマブや経口 JAK 阻害薬のバリシチニブ, ウパダシチニブやアプロシチニブ, 抗 IL-31 受容体 A モノクローナル抗体であるネモリズマブを用いて治療を行っている。特に当科のアトピー性皮膚炎専門外来では, 痒みの治療に注力し, 詳細な痒みの質を問診し, それぞれの痒みの質に対して適切な治療法の提案と, 積極的な新規治療のアプローチを提案している。

III. 皮膚悪性腫瘍

当科では皮膚悪性腫瘍全般を扱っている。悪性黒色腫, 有棘細胞癌, 乳房外パジェット病, 基底細胞癌, 皮膚悪性リンパ腫, 隆起性皮膚線維肉腫, 血管肉腫, 悪性末梢神経鞘腫瘍など多岐にわたっており, 国内でも屈指の症例数がある。治療方針は皮膚悪性腫瘍ガイドライン, 皮膚悪性腫瘍取り扱い規約に基づき, 治療方針を決めている。正確な診断のため, ダーモスコピー検査や病理組織学的検査を活用している。また, 正確な進行度を把握するため, 悪性黒色腫を中心に RI・色素法併用によるセンチネルリンパ節生検を積極的に行っている。皮膚悪性腫瘍の治療において適応症例には積極的に外科的切除術を施行している。進行期症例に対して, 免疫チェックポイント阻害療法・分子標的療法・化学療法・放射線療法などを施行している。進行かつ難治例には, 緩和ケアも考慮した治療方針を立てている。免疫チェックポイント阻害剤(ニボルマブ, ペムブロリズマブ, イピリムマブ)による irAE (immune related adverse event) で腸炎や内分泌障害を生じ

た際は、消化器・肝臓内科、糖尿病・代謝・内分泌内科などへのコンサルテーションを積極的に行っている。分子標的治療(ダブラフェニブ/トラメチニブ, エンコラフェニブ/ビメチニブ)により、眼障害を生じた際は、眼科へのコンサルテーションを積極的に行っている。

IV. 神経線維腫症

神経線維腫症外来は、本邦で最も患者が多い外来(年間約900人)である。全国より患者が紹介されるため診断のみでなく長期のフォローアップに加え、患者のQOL向上を目指して積極的に皮膚腫瘍の切除を外来、入院で行っている。神経線維腫症1型(NF1)患者216例中185例(85.6%)に病因と考えられるNF1遺伝子変異が判明しており、これまでの報告でNF1遺伝子変異と臨床症状の相関は、一部の例外を除いて存在しないことが分かった。NF1は個々の患者にすべての症候が生じるわけではなく、それぞれに出現頻度が違い、重症度もさまざまである。現在、NF1に対する治療薬開発のための様々な治験が行われている。皮膚の神経線維腫を対象としたmTOR阻害剤外用薬による臨床試験は効果不十分のため中止となったが、2022年9月に3歳から18歳までの叢状神経線維腫患者にMEK阻害剤セルメチニブが保険適応となり、小児科とともにMEK阻害剤の投与による神経線維腫の増大を抑制することを図っている。さらに18歳以上で評価可能な叢状神経線維腫を有するNF1患者を対象としたMEK阻害剤内服の臨床試験はすでに開始されている。

V. ヘルペスウイルス感染症

単純ヘルペスは、性器ヘルペスおよび難治性口唇ヘルペス、顔面ヘルペス患者などの治療を行っている。ウイルス特異的抗原に対する蛍光抗体法で、迅速な診断を行っている。再発を繰り返す再発型性器ヘルペス患者にはバラシクロビルを用いた再発抑制療法を中心に行っている。

帯状疱疹は、皮疹が出現初期から帯状疱疹後神経痛(PHN)を発症した患者を含め総括的に治療を行っている。急性期痛、PHNを伴う患者ではステロイド、三環系抗うつ薬、オピオイド、プレガバリン、ミロガバリンを含めた抗てんかん薬、トラマドール塩酸塩/アセトアミノフェン配合錠、トラマドールなどを積極的に用い徐痛を図っている。

VI. ヒト乳頭腫ウイルス感染症

尋常性疣贅では、一般的な液体窒素凍結療法に加え、難治例ではヨクイニン内服療法、活性型ビタミンD3軟膏密封療法、50%サリチル酸絆創膏貼付療法、グルタルアルデヒド塗布療法などを組み合わせ、治療効果をあげている。さらに難治なものに対してはSADBEによる接触免疫療法、くりぬき法(イボ剥ぎ法)による外科的切除を施行している。また、尖圭コンジローマに対しては、イミキモドクリーム外用や液体窒素凍結療法、炭酸ガスレーザーによる蒸散、ポドフィリン外用療法を施行している。疣贅など悪性化が疑われる症例では積極的に皮膚生検を行い確定診断に努めている。

VII. パッチテスト

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

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

VIII. レーザー治療

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

IX. スキンケア外来

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

X. 尋常性ざ瘡(にきび)

尋常性ざ瘡とその関連疾患(SAPHO症候群、顔面播種状粟粒性狼瘡、ニキビダニざ瘡、ステロイドざ瘡など)の診療を行っている。尋常性ざ瘡に関し

ては、主に重症・難治の患者を対象に最新のガイドラインに沿って治療内容を決定している。治療内容には、外用・内服治療でなく、コメド治療外用薬の刺激感を最小限にするためのスキンケア指導や、病変内容物圧出処置、ケナコルト局所注射を用いた癬痕治療、サリチル酸による背部ざ瘡のピーリング治療などが含まれる。また重症女性例では、多嚢胞性卵胞症候群などの婦人科領域疾患の合併を疑い、産婦人科へのコンサルテーションを積極的に行っている。

「点検・評価・改善」

乾癬外来では各治療法の Risk/Benefit Ratio を考慮し、患者の QOL を高める治療計画確立、治療アドヒアランスの向上を目指している。また、全身照射型の Narrow-band UVB, 308nm excimer lamp を積極的に稼働させている。また、東京の患者友の会と共同して乾癬患者を対象にした学習懇談会、市民公開講座を定期的に行う予定である。また、生物学的製剤の使用、臨床試験も積極的に取り組んでいる。また、乾癬の合併症として注目を浴びているメタボリック症候群の検索ならびに治療も積極的に行っている。

神経線維腫症に関しては当科における専門外来の存在が広く知られているためか、これまで以上に多くの患者が紹介受診し、遺伝相談も積極的に行っている。臨床・基礎研究では悪性末梢神経鞘腫瘍についての早期診断に加え、遺伝子異常の検索を続けている。また、患者 QOL 向上を目指して積極的に神経線維腫の手術にも取り組んでいる。

ヘルペス外来では、ヘルペスウイルス感染症の早期診断、型分類も行っている。また、性器ヘルペスの抑制療法、PHN の治療に関しても積極的に取り組んでいる。

ヒト乳頭腫ウイルス感染症は紹介難治例も多く、通常の治療法に加え、特殊療法も重症度に応じて、行っている。尖圭コンジローマの治療も積極的に行っている。

パッチテスト専門外来では、食物によるアナフィラキシーの原因追及、接触皮膚炎、薬疹などの原因物質の同定を行っている。

アトピー性皮膚炎の臨床面では EBM に基づく治療のみならず、患者の QOL の障害の程度を考慮した日常診療を行っている。中でもスキンケアの重要性を患者に自覚してもらうため、スキンケア外来でのスキンケアレッスンの普及に努めている。心身医学的配慮が必要な患者にはメンタルケア外来を設け

て対応している。本学独自の患者の会を中心に息の長い活動も行っている。

皮膚悪性腫瘍は、手術症例も多く、悪性黒色腫、乳房外 Paget 病について国内でも屈指の経験例を有する。センチネルリンパ節生検も積極的に行っている。免疫チェックポイント阻害剤や分子標的薬を用いた抗がん剤治療を行っている。

レーザー治療外来では、数種類のレーザー機器を用いて多数の症例を治療している。蓄積されたデータをもとに適切な時期に適切な機器で治療を行えるようになっている。

にきび外来では、2021 年 4 月の開設以来、紹介例を含めて順調に患者数を伸ばしており、難治例に対応した診療体制の整備が進んでいる。

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

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

研究業績

I. 原著論文

- 1) 梅澤慶紀, 横田成彬, 吉岡大輔, 可児 毅, 村上尚史, 松井慶太. 尋常性乾癬治療におけるマキサカルシトール/ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル配合剤の特定使用成績調査による安全性および有効性の検討. 西日皮 2024; 86(1): 68-74.
- 2) 金岡美和, 松倉節子, 中村和子, 池澤優子, 蒲原 毅, 高橋一夫. 治療抵抗性の尋常性天疱瘡にリツキシマブを使用した 5 症例における長期治療経過の検討, 日皮会誌 2023; 133(8): 1857-66.
- 3) 江畑俊哉, 大矢幸弘, 大嶋勇成, 安東嗣修, 富永光俊, 片岡葉子, 福井宣規, 海老原伸行, 長谷川俊史, 小林茂俊, 森澤 豊, 井上徳浩, 成田雅美, 金子 栄, 井川 健, 中原剛士, 石氏陽三, 岡田峰陽, 藤井正徳, 川崎 洋, 入江浩之, 白鳥美穂, 室田浩之. 痒み評価に関するアトピー性皮膚炎痒みコンセンサス会議 (AI-COM) からの提案. アレルギー 2024; 73(2): 171-9.
- 4) 糸永宇慧, 柳田紀之, 西野 誠, 佐藤さくら, 大松華子, 大竹直人, 牧田英士, 福家辰樹, 三浦太郎, 千代反田雅子, 鈴木 誠, 真部哲治, 小池由美, 二村昌樹, 長尾みづほ, 緒方美佳, 高山良子, 杉山晃子, 片岡葉子, 石氏陽三, 益田浩司, 田中暁生, 中原剛士, 室田浩之, 佐伯秀久, 加藤則人, 海老澤元宏. アトピー性皮膚炎の長期コントロール指標 Recap of atopic eczema (RECAP) の日本語版の作成と言語検証. アレルギー 2023; 72(10): 1240-7.

- 5) 松崎大幸, 石氏陽三, 富田日出瑠, 出来尾格, 勝田倫江, 朝比奈昭彦. 【アトピー性皮膚炎の役立つ最新情報】DLSTが陽性であったデュピクセントによる薬疹を生じたアトピー性皮膚炎. 皮膚診療 2023; 45(11): 988-92.
- 6) 中條聡美, 井波真矢子, 出月健夫, 五十嵐敦之. Ashy dermatosisの本邦報告の検討. 皮膚診療 2023; 45(9): 794-7.
- 7) Coates LC, Landewé R, McInnes IB, Mease PJ, Ritchlin CT, Tanaka Y, [Asahina A](#), Behrens F, Gladman DD, Gossec L, Orbai AM, Gottlieb AB, Warren RB, Ink B, Bajracharya R, Shende V, Coarse J, Merola JF. Bimekizumab treatment in patients with active psoriatic arthritis and prior inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: 52-week safety and efficacy from the phase III BE COMPLETE study and its open-label extension BE VITAL. RMD Open 2024; 10(1): e003855.
- 8) [Asahina A](#), Minami Y, Kameda H. A cross-sectional questionnaire survey involving physicians for the clarification of the diagnosis and current status of therapeutic intervention of psoriatic arthritis in Japan. J Dermatol 2024; 51(2): 261-70.
- 9) Papp K, Warren RB, Green L, Reich K, Langley RG, Paul C, [Asahina A](#), Johnson L, Arora V, Osuntokun O, Lebwohl M. Safety and efficacy of mirikizumab versus secukinumab and placebo in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis (OASIS-2): a phase 3, multicentre, randomised, double-blind study. Lancet Rheumatol 2023; 5(9): e542-52.
- 10) Ritchlin CT, Coates LC, McInnes IB, Mease PJ, Merola JF, Tanaka Y, [Asahina A](#), Gossec L, Gottlieb AB, Warren RB, Ink B, Bajracharya R, Shende V, Coarse J, Landewé RB. Bimekizumab treatment in biologic DMARD-naïve patients with active psoriatic arthritis: 52-week efficacy and safety results from the phase III, randomised, placebo-controlled, active reference BE OPTIMAL study. Ann Rheum Dis 2023; 82(11): 1404-14.
- 11) Saeki H, Mabuchi T, [Asahina A](#), Abe M, Igarashi A, Imafuku S, Okubo Y, Komine M, Takahashi K, Torii H, Morita A, Yotsuyanagi H, Watanabe A, Ohtsuki M; Committee for reviewing the safety of molecularly targeted drugs for psoriasis, Japanese Dermatological Association. English version of Japanese guidance for the use of oral Janus kinase inhibitors (JAK1 and TYK2 inhibitors) in the treatments of psoriasis. J Dermatol 2023; 50(5): e138-50.
- 12) Takimoto-Ito R, Kambe N, Kogame T, Nomura T, Izawa K, Jo T, Kazuma Y, Yoshifuji H, Tabuchi Y, Abe H, Yamamoto M, Nakajima K, Tomita O, Yagi Y, Katagiri K, Matsuzaka Y, Takeuchi Y, Hatanaka M, Kanekura T, Takeuchi S, Kadono T, Fujita Y, Migita K, Fujino T, Akagi T, Mukai T, Nagano T, Kawano M, Kimura H, Okubo Y, Morita A, Hide M, Satoh T, [Asahina A](#), Kanazawa N, Kabashima K. Summary of the current status of clinically diagnosed cases of Schnitzler syndrome in Japan. Allergol Int 2023; 72(2): 297-305.
- 13) [Sekine H](#), Mizutani H, [Ito T](#), [Kaya R](#). Irradiation field-specific suppression of generalized drug eruption in a cervical cancer patient: reverse koebner phenomenon. Jikeikai Medical Journal 2023; 70(2): 61-6.
- 14) [Nobeyama Y](#), Aihara Y, [Asahina A](#). Real-world evidence for the treatment of rosacea with sulfur or metronidazole preparation in Japanese patients. JMA J 2023; 6(4): 448-54.
- 15) Kido-Nakahara M, Onozuka D, Izuhara K, Saeki H, Nunomura S, Takenaka M, Matsumoto M, Kataoka Y, Fujimoto R, Kaneko S, Morita E, Tanaka A, Saito R, Okano T, Miyagaki T, Aoki N, Nakajima K, Ichiyama S, Tonomura K, Nakagawa Y, Tamagawa-Mineoka R, Masuda K, Takeichi T, Akiyama M, [Ishiuji Y](#), Katsuta M, Kinoshita Y, Tateishi C, Yamamoto A, Morita A, Matsuda-Hirose H, Hatano Y, Kawasaki H, Fukushima-Nomura A, Ohtsuki M, Kamiya K, Kabata Y, Abe R, Mitsui H, Kawamura T, Tsuji G, Furue M, Katoh N, Nakahara T. Exploring patient background and biomarkers associated with the development of dupilumab-associated conjunctivitis and blepharitis. Allergol Int 2024; 73(2): 332-4. Epub 2023 Dec 27.
- 16) Suehiro M, Numata T, Saito R, Yanagida N, Ishikawa C, Uchida K, Kawaguchi T, Yanase Y, [Ishiuji Y](#), McGrath J, Tanaka A. Oncostatin M suppresses *IL-31RA* expression in dorsal root ganglia and interleukin-31-induced itching. Front Immunol 2023; 14: 1251031.
- 17) Nakahara T, Onozuka D, Nunomura S, Saeki H, Takenaka M, Matsumoto M, Kataoka Y, Fujimoto R, Kaneko S, Morita E, Tanaka A, Saito R, Okano T, Miyagaki T, Aoki N, Nakajima K, Ichiyama S, Kido-Nakahara M, Tonomura K, Nakagawa Y, Tamagawa-Mineoka R, Masuda K, Takeichi T, Akiyama M, [Ishiuji Y](#), Katsuta M, Kinoshita Y, Tateishi C, Yamamoto A, Morita A, Matsuda-Hirose H, Hatano Y, Kawasaki H, Fukushima-Nomura A, Ohtsuki M, Kamiya K, Kabata Y, Abe R, Mitsui H, Kawamura T, Tsuji G, Katoh N, Furue M, Izuhara K. The ability of biomark-

- ers to assess the severity of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol Glob* 2023; 3(1): 100175.
- 18) Yasuda KI, Ishiuji Y, Ebata T, Kogure T, Kondo E, Ota A, Ito T, Endoh K, Asahina A. Monitoring sleep and scratch improves quality of life in patients with atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol* 2023; 103: adv11922.
- 19) Nakahara T, Izuhara K, Onozuka D, Saeki H, Nunomura S, Takenaka M, Matsumoto M, Kataoka Y, Fujimoto R, Kaneko S, Morita E, Tanaka A, Hide M, Okano T, Miyagaki T, Aoki N, Nakajima K, Ichiyama S, Kido-Nakahara M, Tomomura K, Nakagawa Y, Tamagawa-Mineoka R, Masuda K, Takeichi T, Akiyama M, Ishiuji Y, Katsuta M, Kinoshita Y, Tateishi C, Yamamoto A, Morita A, Matsuda-Hirose H, Hatanano Y, Kawasaki H, Tanese K, Ohtsuki M, Kamiya K, Kabata Y, Abe R, Mitsui H, Kawamura T, Tsuji G, Katoh N, Furue M. Exploring biomarkers to predict clinical improvement of atopic dermatitis in patients treated with dupilumab (B-PAD study). *Clin Exp Allergy* 2023; 53(2): 233-8.
- 20) Katsuta M, Ishiuji Y, Ogawa-Tominaga M, Chiba K, Dekio I, Nobeyama Y, Asahina A. Number of itchy sites is important in evaluation for atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2024; 38(6): e481-3. Epub 2023 Dec 7.
- 21) Katsuta M, Nobeyama Y, Hirafuku K, Tashiro K, Kimura T, Asahina A. Characteristics of mild and severe apalutamide-related cutaneous adverse events in patients with prostate cancer: a review of the literature. *J Dermatol* 2024; 51(1): 110-4.
- 22) Watanabe Y, Ishiuji Y, Ogawa-Tominaga M, Katsuta M, Asahina A. Real-world clinical efficacy of nemolizumab in Japanese patients with atopic dermatitis. *Itch (Phila)* 2023; 8(4): e0071.
- 23) Hirayama A, Nobeyama Y, Asahina A. Relationships between severities of dermatological, neurological, and bone manifestations in neurofibromatosis type 1. *J Dermatol* 2023; 50(12): 1647-9.
- II. 総説
- 1) 朝比奈昭彦. 【乾癬の診療 update-病態・臨床の最新動向-】 乾癬の診療 治療総論. *日臨* 2023; 81(12): 1844-50.
- 2) 朝比奈昭彦. 治療法の再整理とアップデートのために 専門家による私の治療 ジベルバラ色靴糠疹. *医事新報* 2023; 5166: 54.
- 3) 川瀬正昭. 【皮膚科医のための性感染症入門】 HPV 感染症. *Derma*. 2023; 341: 58-66.
- 4) 川瀬正昭. 【いまさら聞けない！ ウイルス感染症診療マニュアル】 尋常性疣贅と尖圭コンジローマ 「疣贅外来」での取り組み. *Derma*. 2023; 342: 17-25.
- 5) 梅澤慶紀. 【教えて先輩！ 皮膚科診療の困りごと】 アドバンストステージ 皮膚科と社会 皮膚科における高額医療と自己負担. *皮膚臨床* 2023; 65(6): 985-90.
- 6) 梅澤慶紀. 【ここが知りたい、皮膚科医の習慣！-1 冊まるごと外来陪席！-】 (Part3) 難治な疾患の治療ルーチン 乾癬 乾癬を生物学的製剤で治療するルーチン. *Visual Dermatol* 2023; 22(臨時増刊): 56-7.
- 7) 梅澤慶紀. 【JAK 阻害薬を上手に使う】 (Part2) JAK 阻害内服薬による治療の現状 (総説3) 乾癬性関節炎に対するウパダシチニブ治療の注意点. *Visual Dermatol* 2023; 22(3): 236-9.
- 8) 梅澤慶紀, 濱 裕宣. 【生活習慣が関連する皮膚疾患】 肥満と皮膚疾患. *皮膚臨床* 2023; 65(11): 1607-14.
- 9) 辻 雄介, 石氏陽三, 幸田公人. 【スポーツ活動と装具】 装具による皮膚トラブル. *臨スポーツ医* 2023; 40(9): 898-903.
- 10) 石氏陽三. 末梢性の痒みと中枢性の痒み. *皮膚科* 2023; 4(3): 384-93.
- 11) 石氏陽三. 新しい診療技術 289 痒みと脳機能の最新研究. *アレルギーの臨* 2023; 43(9): 689-93.
- 12) 石氏陽三. 【知っておくべき皮膚科キードラッグのピットフォール】 抗ヒスタミン薬. *Derma*. 2023; 336: 191-202.
- 13) 石氏陽三. 専門医のためのアレルギー学講座 アトピー性皮膚炎 難治性アトピー性皮膚炎の治療 (小児・成人). *アレルギー* 2023; 72(2): 127-36.
- 14) 遠藤幸紀. 生物学的製剤, JAK 阻害薬とウイルス感染症. *皮膚科* 2023; 3(3): 358-68.
- 15) 遠藤幸紀. 日常診療に役立つ豆知識 頭部に生じた皮疹の鑑別は……. *皮膚診療* 2023; 45(6): 549.
- 16) 勝田倫江, 延山嘉真. 前立腺癌の診療のコツ 泌尿器癌薬物療法における皮疹のマネジメント (Q&A). *Espoir* 2023; 6(2): 90-3.
- 17) 唐川 大, 朝比奈昭彦. 【IBD に生じる腸管外合併症の病態と治療を探る！】 IBD に合併する皮膚病変, IBD 治療に伴う皮膚副作用にはどのようなものがあり, どう治療するのか? *IBD Res* 2023; 17(3): 187-91.
- 18) 小宮根真弓, 金 美娟, 大塩智之, 唐川 大, 指川未歩 [木村], 岸本恵美, 津田英利, 富永眞一, 大概マミ太郎. 核内に存在するサイトカイン, 別冊 *Bio Clin* 2023; 12(1): 84-8.
- 19) Dreno B, Dekio I, Baldwin H, Demessant A'L, Dagnelie MA, Khammari A, Corvec S. Acne microbiome: From phyla to phylotypes. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2024; 38(4): 657-64.

Ⅲ. 症例報告

- 1) 柴田夕夏, 梅澤慶紀, 長田真一, 朝比奈昭彦. 脂質異常症を伴った小児乾癬. 皮膚診療 2023; 45(10): 908-10.
- 2) 平山愛里彩, 唐川 大, 山口貴子, 福地 修, 遠藤幸紀. イオパミドールによる急性汎発性発疹性膿疱症の1例. 皮膚臨床 2023; 65(5): 628-31.
- 3) 平山愛里彩, 唐川 大, 山口貴子, 福地 修, 遠藤幸紀. 若年女性の外陰に生じた平滑筋腫の1例. 皮膚臨床 2023; 65(4): 525-8.
- 4) 平山愛里彩, 唐川 大, 山口貴子, 福地 修, 遠藤幸紀. 左上腕に生じたPapillary Tubular Adenomaの1例. 皮膚臨床 2023; 65(4): 515-7.
- 5) 小笹美蘭, 梅澤慶紀, 出来尾格, 朝比奈昭彦. *Microrosporum canis*による体部白癬の2例. 皮膚臨床 2023; 65(13): 2079-82.
- 6) 小笹美蘭, 吉本信也, 金子史男. 眉毛部, 鼻尖, 口唇上部に癒合する腫瘤を生じた多発性丘疹状毛包上皮腫. 皮膚臨床 2023; 65(4): 511-4.
- 7) 勝又文徳, 前川武雄, 石津久実佳, 梅本尚可, 福田友紀子, 白井克幸, 出光俊郎. 放射線治療の実際 顔面への放射線治療に伴う皮膚粘膜障害の対応に苦慮した1例. *Skin Cancer* 2023; 38(2): 127-9.
- 8) 藤井理美, 小笹美蘭, 唐川 大, 遠藤幸紀, 小松寄陽. 落葉状天疱瘡に対し選択的血漿交換を施行し有用であった1例. 皮膚臨床 2023; 65(7): 1117-20.
- 9) 藤井理美, 百瀬まみ, 太田真由美, 梅澤慶紀, 木下勇次, 猿田雅之, 朝比奈昭彦. イキセキズマブ投与中にヒト腸管スピロヘータ症を生じた乾癬性関節炎の1例. 皮膚臨床 2023; 65(11): 1685-8.
- 10) 水野謙太, 田中 亨, 出光俊郎, 梅本尚可. 小児の人中に単発性結節を呈した皮膚原発未分化大細胞型リンパ腫の1例. 皮膚診療 2023; 45(4): 346-50.
- 11) 稲村崇志, 鈴木彩子, 福田将大, 鈴木 皓, 延山嘉真, 朝比奈昭彦. 【帯状疱疹】髄膜炎, 脳幹脳炎を伴った三叉神経領域帯状疱疹の1例. 皮膚臨床 2023; 65(4): 447-50.
- 12) 稲村崇志, 中野小百合, 伊藤寿啓. 【日常診療に潜むリンパ腫・リンパ増殖性疾患-リンパ腫との鑑別が問題になる関連疾患-】頭部に発生したメトトレキサート関連リンパ増殖性疾患の1例. 皮膚臨床 2023; 65(12): 1848-51.
- 13) 大澤絢香, 梅澤慶紀, 福地 修. 多形紅斑様皮疹を生じたヒル咬傷の1例. 臨床皮膚科 2024; 78(3): 253-7.
- 14) 高野敦啓, 勝田倫江, 木下勇次, 中川秀己, 朝比奈昭彦. アルコール多飲を契機とした栄養障害性紅斑症の1例. 皮膚臨床 2023; 65(11): 1637-40.
- 15) 樋口麻那美, 川瀬正昭, 中野小百合, 片野晴隆, 笹

- 川寿之, 清水 香, 清水弘美. 尖圭コンジローマとの鑑別が難しかった陰前庭乳頭症の1例. 日性感染症会誌 2023; 34(1). doi:10.24775/jjstc-2023-0006
- 16) 鈴木彩子, 勝田倫江, 出来尾格, 三浦圭子, 朝比奈昭彦. ミノサイクリンが奏効したびまん浸潤型皮膚サルコイドーシスの1例. 皮膚臨床 2023; 65(8): 1249-53.
- 17) Watanabe Y, Nobeyama Y, Asahina A. A case of postoperative pyoderma gangrenosum on penis caused by patient himself. *J Dermatol* 2024; 51(5): e154-e155. Epub 2023 Nov 27.
- 18) Yotsu R, Murase C, Fukaura R, Vagamon B, Kawase M. Epidermodysplasia verruciformis in fitzpatrick skin type VI: new dermoscopic findings. *Acta Derm Venereol* 2023; 103: adv10437.
- 19) Fukaura R, Terashima-Murase C, Tanahashi K, Sato Y, Kawase M, Kato K, Akiyama M. Generalized verrucosis on a background of 3C syndrome treated with subcutaneous IgG supplementation. *JAMA Dermatol* 2023; 159(12): 1397-9.
- 20) Waki Y, Nobeyama Y, Chujo S, Asahina A. Bullous pemphigoid exacerbated by nivolumab and temporally rescued with therapeutic plasma exchange. *J Dermatol* 2024; 51(5): e149-e150. Epub 2023 Nov 27.
- 21) Toma Y, Nobeyama Y, Matsuzaki H, Yasuda KI, Asahina A. A case of systemic amyloidosis showing papular/nodular lesions due to Waldenström's macroglobulinemia. *Clin Case Rep* 2023; 11(5): e7346.
- 22) Tomita H, Nobeyama Y, Morishima M, Asahina A. A case of varicella due to primary varicella zoster virus infection followed by respiratory disease on the background of an immunocompromised condition. *Clin Case Rep* 2024; 12(1): e8422.
- 23) Tomita H, Nobeyama Y, Sakayori Y, Matsumoto R, Chujo S, Suzuki H, Asahina A. A case of leukemia cutis showing annular erythema during the course of Philadelphia chromosome-positive acute B-lymphoblastic leukemia. *Clin Case Rep* 2024; 12(2): e8474.

Ⅳ. 著書

- 1) 川瀬正昭. 19. ウイルス感染症 疣贅. 石河晃編集. 最新ガイドラインに基づく皮膚疾患診療指針 2023-'24. 東京: 総合医学社, 2023. p.274-7.
- 2) 出来尾格. 4章 合併症 1. 丹毒, 蜂窩織炎. 田中暁生, 村上絵美編著. アトピー性皮膚炎のみかた, 考えかた. 東京: 中外医学社, 2023. p.140-3.
- 3) 出来尾格. 4章 合併症 2. 膿疱疹. 田中暁生, 村上絵美編著. アトピー性皮膚炎のみかた, 考えかた. 東京: 中外医学社, 2023. p.144-6.

V. 研究費

- 1) 朝比奈昭彦. 神経皮膚症候群および色素性乾皮症・ポルフィリン症の学際的診療体制に基づく医療最適化と患者 QOL 向上のための研究. 厚生労働省科学研究費補助金・疾病・障害対策研究分野 難治性疾患政策研究. 2023~2025 年度.
- 2) 延山嘉真. TLR4 シグナルを標的としたがんの治療戦略の構築. 大鵬薬品工業. 2023 年度.
- 3) 延山嘉真. 免疫機構を介した高悪性度皮膚有棘細胞癌モデル動物作成の確立. マルホ. 2023 年度.
- 4) 石氏陽三. アトピー性皮膚炎モデルマウスを用いた IL-4 刺激による脳への作用機序解明. 科学研究費助成事業・基盤研究 (C). 2021~2025 年度.
- 5) 伊藤宗成. 毛乳頭細胞における ATP 感受性カリウムイオンチャネルの役割. 科学研究費助成事業・基盤研究 (C). 2022~2024 年度.
- 6) 福田将大. 悪性腫瘍の進展過程における病態解析. 佐藤製薬奨学寄附金. 2023 年度.

VIII. その他

- 1) 梅澤慶紀. (教育講演 48: JAK 阻害薬と PDE4 阻害薬の最新知識) 乾癬に対する JAK 阻害内服薬, PDE4 阻害内服薬の作用機序, 効果, 安全性を理解する. 第 122 回日本皮膚科学会総会. 横浜, 6 月.
- 2) 梅澤慶紀. (教育講演 69: Non-Bio での乾癬治療) 乾癬の内服療法 (メトトレキサート, エトレチナート, シクロスポリン). 第 122 回日本皮膚科学会総会. 横浜, 6 月.
- 3) 延山嘉真. 神経線維腫症 1 型 (NF1/レックリングハウゼン病) における神経線維腫の診療 Up-to-date. 第 39 回日本皮膚悪性腫瘍学会学術大会. 名古屋, 8 月.
- 4) 延山嘉真. 神経線維腫症 1 型 (NF1/レックリングハウゼン病) における神経線維腫のマネジメント. 第 122 回日本皮膚科学会総会. 横浜, 6 月.
- 5) 中條聡美, 渡邊淑識, 延山嘉真, 朝比奈昭彦. 悪性末梢神経鞘腫と叢状神経線維腫における TAK1 阻害による抗腫瘍効果. 第 39 回日本皮膚悪性腫瘍学会学術大会. 名古屋, 8 月.
- 6) 相原良子, 延山嘉真. 治療介入後 1 年以上経過を観察した酒さおよび類似疾患日本人症例の解析. 第 87 回日本皮膚科学会東京支部学術大会. 東京, 11 月.
- 7) Dekio I, Shah H, Asahina A. Taxonomical clarification and overview of six Cutibacterium species including recently described species Cutibacterium modestum and Cutibacterium porci by genomic and proteomic methods. International Societies for Investigative Dermatology (ISID) 2023. Tokyo, May.
- 8) Dekio I, Asahina A. A remarkable 132-year history and up-to date clinical implication of Cutibacterium

acnes and the sibling species. European Academy of Dermatology and Venereology (EADV) Congress 2023. Berlin, Oct.

- 9) Watanabe Y, Ishiuji Y, Ogawa-Tominaga M, Katsuta M, Asahina A. New treatment strategies for nemolizumab requiring highly effective patient selection. 25th World Congress of Dermatology. Singapore, July.
- 10) Hirafuku K, Dekio I, Yoshida K, Kurosaka D, Honda A, Kurokawa M, Asahina A. A case of Erdheim-Chester disease-like syndrome exhibiting prominent xanthogranuloma of the eyelid. European Academy of Dermatology and Venereology (EADV) Congress 2023. Berlin, Oct.

放射線医学講座

講座担当教授：	尾尻 博也	放射線診断学
教 授：	青木 学	放射線治療学
教 授：	内山 眞幸	核医学
教 授：	豊田 圭子	放射線診断学
教 授：	辰野 聡	放射線診断学
臨床専任教授：	關根 広	放射線治療学
准 教 授：	佐久間 亨	放射線診断学
准 教 授：	池田 耕士	放射線診断学
	<small>(東京歯科大学市川総合病院に outward)</small>	
准 教 授：	最上 拓児	インターベンシヨナルラジオロジー
准 教 授：	小林 雅夫	放射線治療学
准 教 授：	川上 剛	放射線診断学
准 教 授：	松島 理士	放射線診断学
講 師：	五十嵐隆朗	放射線診断学
	<small>(東京歯科大学市川総合病院に outward)</small>	
講 師：	氏田万寿夫	放射線診断学
	<small>(立川総合病院に outward)</small>	
講 師：	三枝 裕和	放射線診断学
	<small>(川口医療センターに outward)</small>	

教育・研究概要

I. 画像診断部門

1. Fabry 病における末梢神経の画像所見の検討
Fabry 病では末梢神経にも代謝産物の異常蓄積がみられることが知られており、画像上も末梢神経に異常をきたすことが予想される。そこで我々は Fabry 病と診断された症例の MRI 画像を用いて Fabry 病における末梢神経の画像所見について検討することとした。

2. 視神経炎における MRI の有用性の検討

臨床的に視神経炎/視神経症をきたす原因には、脱髄、虚血あるいは腫瘍性など様々な原因がある。視神経炎疑いにて MRI が撮像された症例につき、後方視的に主に冠状断の脂肪抑制 T2 強調像冠状断にて検討し、眼窩内から頭蓋内の視神経のどの亜区域に信号変化が見られるかの研究を行っている。

3. 中耳真珠腫の non-EP 拡散強調像 (DWI) による進展範囲把握・合併症予測での有用性の評価

中耳真珠腫における non-EP DWI での検出可否と病変サイズ(長径、面積、体積)が乳突腔進展を含む病変の局在や合併症(内耳瘻孔や頭蓋底欠損を伴う硬膜露出)などを予測できるかどうかを評価した。

4. アブレーション前後における肺静脈の形態、動態評価

心房細動 (AF) に対して肺静脈隔離アブレーション (PVI) 術前後に心臓 CT を施行された患者の左心房体積 (LAV), PV 入口部収縮率変化・狭窄率を測定する。PVI 前後の LAV 減少率を算出し、LAV 減少のある群とない群の症例の背景因子を後方視的に評価、比較・解析し、LAV 減少に関連する予測因子を解析する。

5. 胸部単純 CT で大動脈弁石灰化スコアを Agatston スコアと体積スコアを用いて測定

ROC 解析を用いて中等症以上の大動脈弁狭窄症 (AS) を予測するための最適な石灰化スコアのカットオフ値と、その Area Under the Curve (AUC), 感度, 特異度を Agatston スコアと体積スコアで各々算出し、検査精度の比較をする。

6. 肺の高吸収病変に関するアルゴリズムについて

CT で認める肺の高吸収病変は炎症による良性石灰化が多いが、悪性でも生じることが知られ、日常臨床では軽視できないことがある。さらに、thin-slice CT の普及によりびまん性肺骨化症のような微細病変も多く検出されるようになった。そこで、高吸収病変の鑑別疾患が挙がるようなアルゴリズムの作成を行った。

7. 胆嚢癌と胆嚢ポリープの鑑別における非造影 MRI の有用性の検討

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

8. 乳腺 MRI における乳腺症の予測因子の検討

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

9. 子宮腺肉腫の MRI 所見の検討

子宮腺肉腫は稀な子宮の間葉系肉腫であり、今までに画像所見に関してまとまった報告がない。自施設における該当症例の MRI 画像所見を検討する。

10. 骨評価に関する photon-counting CT (PCCT) と energy-integrating detector CT (EIDCT) の画質比較

献体前腕を用いて骨評価に関連した画質を PCCT と 5 つの EIDCT を用いて、定量的および定性的に

解析, 比較した。

II. 核医学部門

1. 甲状腺分化癌全適後 I-131 核医学治療の有効性, 再発危険因子の検討

I-131 核医学治療は転移癌再発癌治療として施行し, 有効性を評価してきた。再発予防を目的とした術後補助療法としての I-131 核医学治療の有効性評価として, 無病再発率と治療前後の TSH 刺激下サイログロブリン値変化に着目し, 検討をした。

2. 甲状腺分化癌の肺転移部位への I-131 集積の有無と治療効果に関与する因子を後方視的に検討

甲状腺分化癌の肺転移症例に対して I-131 核医学治療を行った症例で, 転移部位への I-131 集積の有無と治療効果に関与する因子を後方視的に検討した。

III. インターベンショナルラジオロジー部門

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

肝細胞癌の feeder を自動抽出する Cone-beam CT の software を用いて胆嚢動脈の検出能を検討した。

IV. 放射線治療部門

1. 嗅神経芽細胞腫に対する放射線治療の有効性に関する研究

当院にて嗅神経芽細胞腫に対して, 術後照射を施行した症例の予後解析を行った。

解析結果では術後照射を施行した症例で有意に予後の改善が認められ, 線量反応関係を認めた。

2. 前立腺癌に対する小線源治療を用いた根治的放射線治療とホルモン療法の併用に関する研究

前立腺癌の中間リスク群に対して, 小線源治療に短期 (3 か月) および長期 (1 年) の併用の比較試験を行った。

[点検・評価・改善]

1. 画像診断部門

1) Fabry 病における末梢神経の画像所見の検討
Fabry 病と診断された症例の末梢神経の画像所見を検討中である。

2) 視神経炎における MRI の有用性の検討

MRI 所見につき脱髄性, 虚血性について信号変化の部位には傾向がみられた。これら結果を十分に

検討し, 考察を加えて論文化に進める。

3) 中耳真珠腫の non-EP DWI による進展範囲把握・合併症予測での有用性の評価

中耳真珠腫の non-EP DWI での検出可否と病変サイズは局在や合併症の予測に有用であった。現在論文執筆中である。

4) アプレーション前後における肺静脈の形態, 動態評価

現在研究継続中である。

5) 胸部単純 CT で大動脈弁石灰化スコアを Agatston スコアと体積スコアを用いて測定
Agatston スコアと体積スコアの精度と同等だった。研究結果は Journal of Cardiovascular Computed Tomography に採択された。

6) 肺の高吸収病変に関するアルゴリズムについて

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

7) 胆嚢癌と胆嚢ポリープの鑑別における非造影 MRI の有用性の検討

粘膜筋層の信号の質の評価及び ADC map の量的評価に統計学的優位性があった。本結果は Polish Journal of Radiology 誌に掲載された。

8) 乳腺 MRI における乳腺症の予測因子の検討

中間解析では乳腺 MRI での 5 個以上の乳腺嚢胞と病理学的な乳腺症との関連性に統計学的有意性を認めた。症例を追加し, 現在研究継続中である。

9) 子宮腺肉腫の MRI 所見の検討

該当症例の収集を進めている。

10) 骨評価に関する photon-counting CT (PCCT) と energy-integrating detector CT (EIDCT) の画質比較

3 名の放射線科医が評価に参加し, 特に定量評価において PCCT が優れた結果であった。内容は論文化された。

2. 核医学部門

1) 甲状腺分化癌全適後 I-131 核医学治療の有効性, 再発危険因子の検討。

サイログロブリン値が治療前より 10% 以上低下した群は再発率が有意に低かった。結果は Japanese Journal of Radiology 誌に掲載された。

2) 甲状腺分化癌の肺転移部位への I-131 集積の有無と治療効果に関与する因子を後方視的に検討

現時点で 233 症例が対象となり, 現在解析を行っ

ている。今後さらなる症例の蓄積、解析を継続する予定となっている。

3. インターベンショナルラジオロジー部門

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

胆嚢動脈の検出に関して AFD は gold standard (Cone-beam CT により得られた三次元画像と多断面再構成画像) と高い一致率を示した。結果については論文投稿中である。

4. 放射線治療部門

1) 嗅神経芽細胞腫に対する放射線治療の有用性に関する研究

解析結果を論文化して cancer medicine に投稿し掲載予定である

2) 前立腺癌に対する小線源治療を用いた根治的放射線治療とホルモン療法の併用に関する研究

前立腺小線源治療に短期と長期のホルモン療法併用の比較では、生化学的再発および全生存率にて有意差を認めなかった。今後も経過観察を行う予定である。

研究業績

I. 原著論文

- 1) [Baba A](#), [Matsushima S](#), [Kessoku H](#), [Omura K](#), [Kurokawa R](#), [Fukasawa N](#), [Takeshita Y](#), [Yamauchi H](#), [Ogino N](#), [Kayama R](#), [Uchihara K](#), [Yoshimatsu L](#), [Ojiri H](#). Radiological features of thyroid-like low-grade nasopharyngeal papillary adenocarcinoma: case series and systematic review. *Neuroradiology* 2024; 66(2): 249-59.
- 2) [Ohki K](#), [Igarashi T](#), [Yakabe H](#), [Shiraishi M](#), [Suzuki T](#), [Woo J](#), [Ojiri H](#). Differentiating gallbladder cancer from polyps using non-enhanced magnetic resonance imaging. *Pol J Radiol* 2024; 89: 106-14.
- 3) [Ouchi K](#), [Sakuma T](#), [Higuchi T](#), [Yoshida J](#), [Narui R](#), [Nojiri A](#), [Yamane T](#), [Ojiri H](#). Prediction of spontaneous echocardiographic contrast within the left atrial appendage in cardiac computed tomography of patients with atrial fibrillation. *Heart Vessels*. 2023; 38(9): 1138-48.
- 4) [Watanabe K](#), [Igarashi T](#), [Uchiyama M](#), [Ishigaki T](#), [Ojiri H](#). Retrospective case-control study examining the relationship between recurrence-free survival and changes in pre- and post-radioiodine therapy serum thyroglobulin levels in patients with differentiated thyroid cancer. *Jpn J Radiol* 2024; 42(4): 391-7. Epub 2024 Jan 12.
- 5) [Ogiwara S](#), [Fukuda T](#), [Yonenaga T](#), [Ogihara A](#), [Ojiri H](#). Quantitative biomarkers for distinguishing bone metastasis and benign bone marrow lesions using turbo spin echo T1- and T2-weighted Dixon imaging at 3.0 T. *Eur J Radiol Open* 2023; 11: 100541.
- 6) [Fukuda T](#), [Yonenaga T](#), [Akao R](#), [Hashimoto T](#), [Maeda K](#), [Shoji T](#), [Shioda S](#), [Ishizaka Y](#), [Ojiri H](#). Comparison of bone evaluation and metal artifact between photon-counting CT and five energy-integrating-detector CT under standardized conditions using cadaveric forearms. *Diagnostics (Basel)*. 2024; 14(4): 350.
- 7) [Baba A](#), [Kurokawa R](#), [Kurokawa M](#), [Srinivasan A](#). Dynamic contrast-enhanced MRI parameters and apparent diffusion coefficient as treatment response markers of skull base osteomyelitis: a preliminary study. *Pol J Radiol* 2023; 88: 319-24.
- 8) [Baba A](#), [Kurokawa R](#), [Kurokawa M](#), [Srinivasan A](#). MRI features of sinonasal tract angiofibroma/juvenile nasopharyngeal angiofibroma: Case series and systematic review. *J Neuroimaging* 2023; 33(5): 675-87.
- 9) [Baba A](#), [Kurokawa R](#), [Kurokawa M](#), [Rivera-de Choudens R](#), [Srinivasan A](#). Performance of axial diameter on MR imaging for identification of retropharyngeal lymph node metastases in head and neck cancer: a systematic review and meta-analysis. *Neuroradiology* 2023; 65(9): 1363-9.
- 10) [Baba A](#), [Kurokawa R](#), [Kurokawa M](#), [Yanagisawa T](#), [Srinivasan A](#). Performance of Neck Imaging Reporting and Data System (NI-RADS) for diagnosis of recurrence of head and neck squamous cell carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2023; 44(10): 1184-90.
- 11) [Baba A](#), [Kurokawa R](#), [Kurokawa M](#), [Rivera-de Choudens R](#), [Srinivasan A](#). Dual-energy computed tomography for improved visualization of internal jugular chain neck lymph node metastasis and nodal necrosis in head and neck squamous cell carcinoma. *Jpn J Radiol* 2023; 41(12): 1351-8.
- 12) [Tokashiki T](#), [Igarashi T](#), [Shiraishi M](#), [Kano R](#), [Ojiri H](#). Evaluation of the association between osteoporotic vertebral compression fractures and psoas major/paraspinal muscle mass and ADC measured on MRI. *Skeletal Radiol* 2024; 53(4): 675-82. Epub 2023 Oct 13.
- 13) [Tsutsumi Y](#), [Omura K](#), [Kijima Y](#), [Kobayashi M](#), [Fukasawa N](#), [Takeda T](#), [Ebihara T](#), [Aoki S](#), [Otori N](#), [Kojima H](#), [Aoki M](#). The impact of multidisciplinary ap-

proaches on the outcomes of olfactory neuroblastoma treated with postoperative radiotherapy. *Cancer Med* 2024; 13(5) : e6943.

- 14) Suzuki T, Michimoto K, Hasumi J, Kisaki S, Hasegawa Y, Fujimori A, Yoshimatsu L, Ashida H, Ojiri H. Silver-mixed port reduces venous access port related infection rate compared to non-silver-mixed port: A single-center retrospective analysis. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2023; 46(12) : 1696-702.
- 15) Michimoto K, Kikuchi R, Suzuki T, Hasumi J, Kisaki S, Ashida H, Ojiri H. Polymerization properties of n-butyl cyanoacrylate mixed with ethiodized oil in the lymphatic system: In vivo investigation in a rabbit model. *J Vasc Interv Radiol* 2023; 34(8) : 1416-23.
- 16) Fukuda T, Egashira R, Ueno M, Hashisako M, Sumikawa H, Tominaga J, Yamada D, Fukuoka J, Misumi S, Ojiri H, Hatabu H, Johkoh T. Stepwise diagnostic algorithm for high-attenuation pulmonary abnormalities on CT. *Insights Imaging* 2023; 14(1) : 177.
- 17) Nozawa Y, Ono S, Hasegawa Y, Igarashi T, Kusada S, Arahata K, Nakamura K, Ikedo K, Hasegawa H. Efficacy and safety of transcatheter arterial embolization of omental artery aneurysm: A single-center experience. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2024; 32(2-3) : 107-15.

II. 総説

- 1) Baba A, Kurokawa R, Kurokawa M, Reifeiss S, Policeni BA, Ota Y, Srinivasan A. Advanced imaging of head and neck infections. *J Neuroimaging* 2023; 33(4) : 477-92.
- 2) Baba A, Kurokawa R, Rivera-de Choudens R, Kurokawa M, Ota Y, Srinivasan A. Diffusion and perfusion imaging in post-treatment evaluation of the head and neck. *Semin Roentgenol* 2023; 58(3) : 347-54.

III. 症例報告

- 1) Yamada C, Baba A, Yamauchi H, Ogino N, Nagaoaka M, Iwauchi A, Maeda M, Fukasawa N, Shimoda M, Mori T, Ojiri H. A rare case of epithelial-myoepithelial carcinoma ex pleomorphic adenoma of the parotid gland: Radiologic-pathologic correlation. *Radiol Case Rep* 2023; 18(11) : 4160-6.

IV. 著書

- 1) 福田健志. II. 基礎を大事にする脊椎・脊髄画像読

影 1. よくみる脊椎疾患・外傷 後縦靭帯骨化症・黄色靭帯骨化症・びまん性特発性骨増殖症. 稲岡 努編. とにかく基礎から固める脊椎の画像診断. 東京: メディカルビュー社, 2023. p.104-12.

- 2) 福田健志. II. 基礎を大事にする脊椎・脊髄画像読影 1. よくみる脊椎疾患・外傷 関節リウマチ・脊椎関節炎. 稲岡 努編. とにかく基礎から固める脊椎の画像診断. 東京: メディカルビュー社, 2023. p.114-9.

VIII. その他

- 1) Fukuda T, Ogiwara S, Yonenaga T, Ojiri H. Assessing the diagnostic potential of Spin-Echo t2 Dixon imaging at 3.0T scanner: Can it replace T1 Dixon in distinguishing bone metastasis from benign lesions? Asian Musculoskeletal Society Annual Meeting 2023. Bo'ao, Sept.
- 2) Fukuda T. Dual-Energy CT in Musculoskeletal Imaging. Asian Musculoskeletal Society Annual Meeting 2024. Riyadh, Feb.
- 3) 松島理士. 脊髄病変の画像診断. 第17回高知MR研究会. 高知, 11月.
- 4) 松島理士. 髄膜脳炎・脳症の画像診断 update. 第37回JCRミッドウインターセミナー. 仙台, 1月
- 5) Higuchi T, Takenaga S, Kano A, Tokashiki T, Fujimori A, Tatsuno T. Efficacy of retrograde transvenous lymphatic embolization for postoperative abdominal lymphorrhoea. 第52回IVR学会総会. 高知, 5月.
- 6) 鈴木隆之, 道本顕吉, 蓮見 淳, 木佐木俊輔, 長谷川靖晃, 下野万結子, 藤森彩子, 原田正比古, 蘆田浩二. 内膜症性嚢胞に発生した仮性動脈瘤に対し経皮的動脈塞栓術を行った1例. 第52回IVR学会総会. 高知, 5月.
- 7) 山内英臣. (シンポジウム7: 顔面外傷) 顔面外傷の画像診断. 第43回日本画像医学会学術集会. 東京, 2月.
- 8) 馬場 亮. (シンポジウム8: 口腔癌) 口腔癌の画像診断. 第43回日本画像医学会学術集会. 東京, 2月.
- 9) 馬 潤. (総合診療セミナー (生涯教育・研修医セミナー) 5: 消化器) 肝細胞癌, 肝内胆管癌, 混合型肝癌の画像診断. 第43回日本画像医学会学術集会. 東京, 2月.
- 10) 馬場 亮. 頭頸部感染症の先進的画像. 第51回断層映像研究会. 名古屋, 10月.

外科学講座

消化管外科

講座担当教授	衛藤 謙	下部消化管
教授	矢野 文章	上部消化管
教授	小川 匡市	下部消化管
教授	河野 修三	上部消化管 (町田市民病院に外向中)
教授	保谷 芳行	上部消化管 (町田市民病院に外向中)
准教授	諏訪 勝仁	下部消化管
准教授	高橋 直人	上部消化管
准教授	河原秀次郎	下部消化管 (西埼玉中央病院に外向中)
准教授	梶本 徹也	下部消化管 (富士市立中央病院に外向中)
講師	谷島雄一郎	上部消化管
講師	藤崎 宗春	上部消化管
講師	小菅 誠	下部消化管
講師	松本 晶	上部消化管
講師	榎本 浩也	下部消化管
講師	坪井 一人	上部消化管 (富士市立中央病院に外向中)
講師	楠山 明	上部消化管 (麻生総合病院に外向中)
講師	鈴木 俊雅	下部消化管 (富士市立中央病院に外向中)
講師	渡部 通章	下部消化管 (厚木市立中央病院に外向中)
講師	小林 徹也	下部消化管 (新百合丘総合病院に外向中)

教育・研究概要

I. 上部消化管外科

1. 食道疾患

2021年より daVinci 食道癌手術を導入し、2023年までに18例の手術を施行しており、食道癌術後短長期成績に関する研究を継続している。また、食道切除再建術後の合併症の軽減のための工夫、①神経刺激装置による声帯運動評価、②サーモグラフィ、ICGを使った胃管の血流評価、③術後早期回復プログラムを検討している。また、新たに2023年10月より「食道切除再建後の頸部センサー装着による咳のモニタリング」の研究を開始した。その他、周術期における体組成、骨密度の変化が術後合併症と予後に与える影響についての検討を引き続き行っている。

良性疾患ではアカラシアの治療法として腹腔鏡下 Heller-Dor 手術を1994年より導入し、670例以上に行ってきた。術後10年以上の長期治療成績の検

討や経口内視鏡的筋層切開術（POEM）との治療成績の比較検討を行っている。また高解像度食道内圧計を用いて、検査値と胃食道逆流症の関連についての研究を行なっている。

2. 胃疾患

daVinci 胃癌手術を導入し、術後短長期成績に関する研究を継続しており、これまでに2023年までに35例を施行している。早期胃癌に対するセンチネルリンパ節ナビゲーション+縮小胃切除術の有用性の検討では第3相多施設共同研究に参加しており、現在登録患者の長期経過観察を行なっている。また、腹腔鏡手術における胃切離ライン決定における ICG クリップの有用性の検討を行っている。上部胃癌に対する至適再建術の検索のため術後 QOL を PGSAS-45 質問表で評価している。進行胃癌における免疫チェックポイント阻害剤と化学療法との併用療法の有用性と安全性に関して検討している。食事療法・運動療法に効果を示さない高度肥満患者に対して、腹腔鏡下スリーブ状胃切除術および内視鏡的スリーブ状胃形成術を行っている。2016年にスリーブ状胃切除術を導入して以降、約80例の手術を施行してきた。術後の逆流性食道炎の発生予防を目指した手術の工夫、術前後の代謝疾患の改善効果、腸内細菌叢の変化、QOLの変化などについて研究を進めている。また本年度よりスリーブバイパス術が保険収載となり、当科でも導入を予定している。

II. 下部消化管外科

消化器内科、内視鏡部と合同でカンファレンスの開催を行い、個々の大腸癌症例に対して集学的治療を検討している。大腸癌データベースを用いて術式や合併症の検討、病理組織学的因子の検討を行っている。大腸癌手術検体から cDNA ライブラリーを作成し、cDNA ライブラリーと大腸癌データベースを活用し、基礎研究の基盤を整えている。

また、2022年4月よりロボット支援下結腸癌手術が保険収載された。実施要件を満たすための臨床研究が倫理委員会で承認され、2023年4月より開始し10例施行した。今後も症例を集積し直腸癌手術と合わせて、短期・長期の手術成績に関する研究を行う予定である。

本年度より「リン酸化酵素 DYRK2 を介する大腸癌リンパ節転移の機序解明と革新的治療法開発」(衛藤 謙, 基盤 C) が科研費で採択されている。基礎研究に関しては本学生化学講座(吉田清嗣教授)、九州大学病院別府病院外科(三森功士教授)、と共同研究を行っている。

生化学講座では大腸癌の進展・増殖に関与すると考えられる細胞内シグナル分子の発現解析を行っている。現在、DYRK2 (dual-specificity tyrosine-(Y)-phosphorylation regulated kinase 2) および PKC δ (Protein kinase C delta) の2つの細胞内キナーゼに着目し研究を進めている。DYRK2は p53 を介したアポトーシス誘導や細胞周期制御に関与する癌抑制遺伝子としての知見があり、マウスモデルや臨床検体および当科のデータベースを用いて DYRK2 発現およびその関連遺伝子発現、転写制御のメカニズムや薬剤効果発現のメカニズムの解明を行っている。PKC δ は、これまで大腸癌に関しては腫瘍抑制的な分子であると考えられてきたが、われわれは *in vitro* における細胞老化を制御する新たな分子機序を発見し、現在さらなるメカニズムの解明を進めている。癌細胞に細胞老化を誘導するという従来の癌治療とは全く異なる画期的な治療薬開発を目指し研究を進めている。また、悪性度の高いとされる大腸粘液癌における PKC δ の細胞内局在の研究を進めており、診断能力の向上を目指している。

九州大学病院別府病院外科ではエンハンサーを検出する新しい技術を用い、固形がんでのエンハンサーを解析することで癌における新たな機序と治療標的を明らかにするべく研究を行っている。DNA 上の non coding 領域に存在するエンハンサーは、遺伝子の発現を調節しており、近年遺伝子の発現において注目を集め、癌の発生・進展においてもエンハンサーが重要な役割を果たすことが報告されている。今までに大腸癌のマルチサンプリングによる網羅的ゲノム解析により、特定の染色体の DNA コピー数増幅が大腸癌の初期かつ共有されたゲノム変化であることを示してきた観点から診断および治療標的となりうる新規ドライバー遺伝子を探索している。

また、より低侵襲に診断・治療の評価を可能にするリキッドバイオプシーの研究を行っている。がん細胞由来の血液中に存在する DNA である ctDNA (circulating tumor cell free DNA) の特定領域におけるメチル化を対象とすることで、大腸癌根治切除後の再発における新たなモニタリング指標の創出、再発リスク評価、治療効果判定を可能にすることを目的としている。モニタリングマーカーとして発見した遺伝子の1つは、大腸癌の転移形成の抑制に関わる遺伝子である可能性が示されたため、現在、機能解析を進めている。

「点検・評価・改善」

1. 上部消化管外科

1) 食道疾患

DCF療法における発熱性好中球減少にペルフィラグラステムが有用である (Anticancer Res 2023; 43(5): 2293-8)。術前化学療法後の CD8+ 細胞低下が予後に及ぼす影響 (J Surg Oncol 2024; 129(4): 700-7)。サーモグラフィデータから算出される吻合部インデックスを用いた胃管作成の工夫 (Ann Gastroenterol Surg 2023; 7(6): 896-903)。術前 CRP-アルブミン比と好中球-リンパ球比を用いた食道癌における予後の検討 (J Surg Oncol 2023; 128(2): 196-206)。カヘキシアとオステオペニア用いた新しいフレイル分類と予後の検討 (World J Surg 2023; 47(6): 1503-11)。

2) 胃疾患

食道胃接合部癌と胃上部癌の術後 QOL の違いに関して解析を行い報告した (J Gastric Cancer 2022; 22(3): 235-47)。腹水細胞診陽性例の胃癌に対する術前化学療法の有用性に関して報告した。肥満患者における逆流性食道炎の特徴について解析を行い報告した (Obes Surg 2023; 33(12): 3871-8)。またスリーブ状胃切除後の逆流性食道炎の予防を目指した術式である Sleeve gastrectomy with Toupet fundoplication (T-sleeve) の経験について報告した (Asian J Endosc Surg; 2024; 17(2): e13306. Epub 21 March 2024)。

2. 下部消化管外科

消化器内科との合同カンファレンスを継続し、大腸癌に対する集学的治療の検討を引き続き行っていく。また、大腸癌データベースを使用し当院における手術合併症への対策とその成果、病理組織学的検討による予後予測因子の同定に関して学会での発表、論文化を行っている。大腸癌手術検体を用いて cDNA ライブラリーの作成を継続中であり、さらに並行して大腸癌データベースを活用し、新しい予後予測指標を検索している。また、ロボット支援下腹腔鏡下直腸癌手術は継続して行われており、さらに症例の蓄積を続け、その短期・長期予後に関する検討を行っていく予定である。

現在、大腸癌マウスモデルの癌組織において DYRK2 が炎症・免疫シグナルである JAK/STAT シグナルを介して癌の発生、増殖に影響するかに着目し解析を行っている。DYRK2 ノックアウトマウスにおいては、大腸癌組織における JAK/STAT シグナルの亢進を認め、また、リンパ管新生を制御する VEGFC の亢進を認めた。DYRK2 がリンパ節転

移るに寄与する可能性を示唆する結果が得られ、現在論文投稿中である。また、DYRK2がDNAダメージ下でアポトーシスを誘導することに着目し、大腸癌におけるDNAダメージを誘導する抗癌剤感受性（オキサリプラチンなど）とDYRK2発現量との関連性を明らかにし、論文化した。PKC δ に関しては、細胞老化を制御する新たな分子機序を解明し、ヒトの大腸癌検体においてPKC δ と癌のstagingとの関連を明確にし、論文化した。さらに、現在はin vitroでの解析結果を踏まえて、大腸癌マウスモデルの癌組織におけるPKC δ の機能解析を行っている。また、当院大腸癌検体を解析するなかで、大腸粘液癌においてPKC δ が核に強発現していることを発見した。PKC δ が粘液癌におけるマーカーとして機能することが示唆されており、解析を進めながら現在論文投稿中である。

エンハンサーの研究に関しては、細胞株を用いてエンハンサー解析を行い、癌細胞特異的エンハンサーを解析することで癌において重要な役割を果たす治療標的となりうる因子を同定した。またその因子について実験での検証を行っており、現在英語論文作成中である。

大腸癌新規ドライバー遺伝子の探索については、①DNAコピー数とmRNA発現量が正の相関②正常と比較して癌組織で高発現③mRNA高発現群が低発現群と比較して予後不良、の3条件を満たす遺伝子を同定しており、現在細胞実験での遺伝子の働きの検証を行っており、現在英語論文作成中である。

大腸癌治療におけるctDNAのメチル化検出に関して、有望な3マーカーを同定し、その領域のメチル化率がStage III大腸癌術後の再発リスクや、再発発見の指標となる可能性が明らかとなった。患者血漿においてもメチル化率が有意に高いという結果が示され、本年度末に英文雑誌「Cancer science」に採用された。来年度、雑誌掲載予定である。

研究業績

I. 原著論文

- 1) [Hoya Y, Tanaka Y, Yamashita R, Yano F, Eto K.](#) The Usefulness of a magnetic sensor probe in determining proper resection margins in the gastrointestinal tract. *J Gastrointest Surg* 2023; 27(2): 419-21.
- 2) [Yuda M, Takahashi N, Takano Y, Takeshita K, Fujisaki M, Toya N, Yano F, Eto K.](#) Appropriate concentration setting for the intraoperative administration of indocyanine green for fluorescence imaging to identify the sentinel lymph node in early gastric cancer: a clinical pilot study. *Surg Today* 2024; 54(7): 801-6. Epub 2023 Dec 18.
- 3) [Kuroguchi T, Matsumoto A, Nyumora Y, Tanishima Y, Nakayoshi T, Okamoto T, Yano F, Eto K.](#) Efficacy and cost-effectiveness of pegfilgrastim for preventing febrile neutropenia during docetaxel, cisplatin, and 5-fluorouracil therapy for esophageal cancer. *Anticancer Res* 2023; 43(5): 2293-8.
- 4) [Ishikawa Y, Nishikawa K, Takahashi K, Kuroguchi T, Yuda M, Tanaka Y, Matsumoto A, Tanishima Y, Yano F, Eto K, Reddy RM.](#) Additional microvascular anastomosis to gastric conduit during esophagectomy reduces anastomotic leaks: Propensity score weighting study. *Ann Surg Oncol* 2023; 30(2): 874-81.
- 5) [Ishikawa Y, Chang AC, Lin J, Orringer MB, Lynch WR, Lagisetty KH, Wakeam E, Reddy RM.](#) Wider gastric conduit morphology is associated with improved blood flow during esophagectomy. *J Gastrointest Surg* 2023; 27(5): 845-54.
- 6) [Ishikawa Y, Zhao L, Carrott PW, Chang AC, Lin J, Orringer MB, Lynch WR, Lagisetty KH, Wakeam E, Reddy RM.](#) Quantitative assessment of gastric ischemic preconditioning on conduit perfusion in esophagectomy: propensity score weighting study. *Surg Endosc* 2023; 37(9): 6989-97.
- 7) [Tsuboi K, Hoshino M, Omura N, Yamamoto SR, Akimoto S, Masuda T, Sakashita Y, Fukushima N, Takeuchi H, Yano F, Eto K.](#) The pathological conditions and surgical outcomes depending on the degree of hernia in the intra-thoracic stomach. *Esophagus* 2023; 20(3): 573-80.
- 8) [Tsuboi K, Masuda T, Omura N, Hoshino M, Yamamoto SR, Akimoto S, Sakashita Y, Fukushima N, Takeuchi H, Takahashi K, Yano F, Eto K.](#) Is it meaningful to add mesh reinforcement to laparoscopic fundoplication for esophageal hiatal hernias in the patients with high risk of hiatal hernia recurrence? *Esophagus* 2024; 21(1): 67-75.
- 9) [Uno K, Masuda T, Watanabe A, Sato K, Takahashi K, Hara K, Yano F, Eto K.](#) Visceral obesity is associated with thoraco-abdominal pressure gradient (TAPG) and gastroesophageal reflux disease. *Obes Surg* 2023; 33(12): 3871-8.
- 10) [松本 晶, 矢野文章, 黒河内喬範, 入村雄也, 仲吉朋子, 岡本友好, 衛藤 謙.](#) 当院における患者高齢化に配慮した食道癌治療の取り組みと成績. *慈恵医大誌* 2023; 138(3): 51-7.
- 11) [Kawahara H, Omura N.](#) Intracorporeal ileorectal anastomosis after single incision laparoscopic total

- colectomy. *Surgery, Gastroenterology and Oncology* 2023; 28(4) : 230-3.
- 12) Kosuge M, Ohkuma M, Okamoto A, Nakano T, Takada N, Imaizumi Y, Sugano H, Takeda Y, Eto K. Risk factors for surgical site infection associated with coloncancer surgery. *Jikeikai Medical Journal* 2023; 70(2) : 47-52.
- 13) 小菅 誠, 武田泰裕, 岡本敦子, 小山能徹, 中野貴文, 下山雄也, 吉岡 聡, 菅野 宏, 大熊誠尚, 衛藤謙. 大腸憩室炎によるS状結腸膀胱腫に対する当科手術成績の検討. *日本大腸肛門病会誌* 2024; 77(2) : 63-9.
- 14) Narihiro S, Kitaguchi D, Ikeda K, Hasegawa H, Teramura K, Tsukada Y, Nishizawa Y, Ito M. Two-team lateral lymph node dissection assisted by the transanal approach for locally advanced lower rectal cancer: comparison with the conventional transabdominal approach. *Surg Endosc* 2023; 37(7) : 5256-64.
- 15) Narihiro S, Nakashima S, Kazi M, Kumamoto T, Kitagawa K, Toya N, Eto K. Fluorescence guidance using near-infrared fluorescent clips in robotic rectal surgery: a case series. *Int J Colorectal Dis* 2024; 39(1) : 41.
- 16) 榎本浩也, 諏訪勝仁, 山澤海人, 北川隆洋, 牛込塚郎, 岡本友好, 衛藤 謙. TaTME 症例における defunctioning stoma 非造設基準の妥当性の検討. *日本大腸肛門病会誌* 2024; 77(2) : 84-8.
- 17) Takeda Y, Sugano H, Okamoto A, Nakano T, Shimoyama Y, Takada N, Imaizumi Y, Ohkuma M, Kosuge M, Eto K. Prognostic usefulness of the C-reactive protein-albumin-lymphocyte (CALLY) index as a novel biomarker in patients undergoing colorectal cancer surgery. *Asian J Surg* 2024 Mar 26: S1015-9584(24)00481-0. [Epub ahead of print]
- 18) Ryu S, Kitagawa T, Goto K, Shimada J, Ito R, Nakabayashi Y. Fluorescence ureteral navigation for colorectal cancer invading seminal vesicle with peritoneal dissemination - A video vignette. *Colorectal Dis* 2023; 25(2) : 342-3.
- 19) Ryu S, Kitagawa T, Goto K, Nagashima A, Kobayashi T, Shimada J, Ito R, Nakabayashi Y. Transanal total mesorectal excision for extended surgery in the early stage after introduction. *Anticancer Res* 2023; 43(5) : 2211-7.
- 20) Ryu S, Goto K, Kitagawa T, Shimada J, Ito R, Nakabayashi Y. Fluorescence urethral navigation for transperineal minimally invasive abdominoperineal resection for rectal cancer. *Colorectal Dis* 2023; 25(6) : 1308-9.
- 21) Ryu S, Kitagawa T, Goto K, Okamoto A, Hara K, Nakabayashi Y. Intraoperative double navigation with fluorescence and holographic guidance using a mixed reality technique for splenic flexure cancer. *Dis Colon Rectum* 2023; 66(10) : e1043-4.
- 22) Ryu S, Goto K, Kitagawa T, Nagashima A, Kobayashi T, Shimada J, Ito R, Nakabayashi Y. Transanal total mesorectal excision and fluorescence ureteral navigation for en bloc resection of rectal cancer with pelvic abscess. *Dis Colon Rectum* 2024; 67(1) : e5-6.
- 23) Ryu S, Goto K, Imaizumi Y, Nakabayashi Y. Laparoscopic colorectal surgery with anatomical recognition with artificial intelligence assistance for nerves and dissection layers. *Ann Surg Oncol* 2024; 31(3) : 1690-1.
- 24) Ryu S, Goto K, Kitagawa T, Kobayashi T, Shimada J, Ito R, Nakabayashi Y. Real-time artificial intelligence navigation-assisted anatomical recognition in laparoscopic colorectal surgery. *J Gastrointest Surg* 2023; 27(12) : 3080-2.
- 25) Ryu S, Goto K, Imaizumi Y, Shimada J, Ito R, Nakabayashi Y. Video correspondence: The novel transanal staple transection of the vesicohypogastric fascia for total pelvic exenteration in rectal cancer-A video vignette. *Colorectal Dis* 2024; 26(1) : 218-20.
- 26) 柳 舜仁, 北川隆洋, 丸口 暎, 原 圭吾, 伊藤隆介, 中林幸夫, 大塚正彦. 腸管虚血を伴う緊急手術における, ICG 蛍光法を用いた視覚的腸管血流評価. *埼玉医会誌* 2023; 57(2) : 369-73.
- 27) Imaizumi Y, Takano Y, Okamoto A, Nakano T, Takada N, Sugano H, Takeda Y, Ohkuma M, Kosuge M, Eto K. High-output stoma is a risk factor for stoma outlet obstruction in defunctioning loop ileostomies after rectal cancer surgery. *Surg Today* 2024; 54(2) : 106-12.
- 28) Takano Y, Yogosawa S, Imaizumi Y, Kamioka H, Kanegae Y, Eto K, Yoshida K. DYRK2 promotes chemosensitivity via p53-mediated apoptosis after DNA damage in colorectal cancer. *Cancer Sci* 2023; 114(12) : 4558-70.
- 29) Takano Y, Haruki K, Kai W, Tsukihara S, Kobayashi Y, Ito D, Kanno H, Son K, Hanyu N, Eto K. The influence of serum cholinesterase levels and sarcopenia on postoperative infectious complications in colorectal cancer surgery. *Surg Today* 2023; 53(7) : 816-23.
- 30) Takano Y, Kodera K, Tsukihara S, Takahashi S, Kobayashi Y, Kanno H, Ishiyama S, Saito R, Hanyu N, Eto K. Association of a newly developed Cancer Ca-

- chexia Score with survival in Stage I–III colorectal cancer. *Langenbecks Arch Surg* 2023; 408(1) : 145.
- 31) Takano Y, Kodera K, Tsukihara S, Takahashi S, Kobayashi Y, Koyama M, Kanno H, Ishiyama S, Hanyu N, Eto K. Prognostic significance of osteosarcopenia in older adults with colorectal cancer. *Ann Gastroenterol Surg* 2023; 7(4) : 637–44.
- 32) Takano Y, Kodera K, Tsukihara S, Takahashi S, Yasunobu K, Kanno H, Saito R, Hanyu N. The impact of sarcobesity on incisional hernia after laparoscopic colorectal cancer surgery. *Int J Colorectal Dis* 2023; 38(1) : 124.
- 33) Shimoyama Y, Yamada K, Yoshida S, Kawamura A, Hannya Y, Imaizumi Y, Kumamoto T, Takeda Y, Shimoda M, Eto K, Yoshida K. Inhibition of protein kinase C delta leads to cellular senescence to induce anti-tumor effects in colorectal cancer. *Cancer Sci* 2023; 114(6) : 2471–84.
- 34) Kitagawa T, Ryu S, Goto K, Okamoto A, Marukuchi R, Hara K, Ito R, Nakabayashi Y. Preoperative fluorescent clip marking vs. India ink tattooing for tumor identification during colorectal surgery. *Int J Colorectal Dis* 2023; 38(1) : 204.
- 35) Koyama M, Shiba H, Kaneda Y, LuLu L, Ohya T, Takano Y, Nishikawa K, Ohkuma M, Eto K. Novel colon preparation method combining bowel cleaner reduction and unique walking. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2023; 33(4) : 391–4.
- 36) Okamoto A, Furukawa K, Ohkuma M, Nakano T, Yoshioka S, Imaizumi Y, Sugano H, Takeda Y, Kosuge M, Eto K. Clinical significance of Control Nutritional Status (CONUT) score in patients with colorectal liver metastases after hepatectomy. *In vivo* 2023; 37(6) : 2678–86.
- 37) Kamada T, Haruki K, Nakashima K, Takahashi J, Nakaseko Y, Suzuki N, Ohdaira H, Eto K, Ikegami T, Suzuki Y. Prognostic significance of the cachexia index in patients with stage I–III colorectal cancer who underwent laparoscopic surgery. *Surg Today* 2023; 53(9) : 1064–72.
- 38) Kamada T, Ohdaira H, Takahashi J, Aida T, Nakashima K, Ito E, Suzuki N, Hata T, Yoshida M, Eto K, Suzuki Y. Effect of low visceral fat area on long-term survival of stage I–III colorectal cancer. *Nutrition* 2024; 118: 112302.
- 39) Kamada T, Ohdaira H, Takahashi J, Aida T, Nakashima K, Ito E, Hata T, Yoshida M, Eto K, Suzuki Y. Novel tumor marker index using carcinoembryonic antigen and carbohydrate antigen 19-9 is a significant prognostic factor for resectable colorectal cancer. *Sci Rep* 2024; 14(1) : 4192.
- 40) Fuse Y, Kamada T, Suzuki N, Nishide R, Takahashi J, Nakashima K, Nakaseko Y, Ishigaki T, Yoshida M, Ohdaira H, Suzuki Y. Utility of novel clavicle-lifting technique in mediastinal thyroid surgery: a case series study. *In Vivo* 2023; 37(6) : 2815–9.
- 41) 岡本敦子, 柳 舜仁, 後藤圭佑, 北川隆洋, 伊藤隆介, 中林幸夫. 大腸憩室炎の腹腔鏡手術における蛍光尿管ナビゲーション. *手術* 2023; 77(4) : 513–8.

II. 総説

- 1) 福島尚子, 増田隆洋, 矢野文章. 【食道運動障害 最新の知見】 食道運動障害に対する外科治療. *日消誌* 2024; 121(2) : 104–11.
- 2) 湯田匡美, 松本 晶, 谷島雄一郎, 矢野文章, 西川勝則, 渡邊雅之. 【外科手術と感染症】 総論 術前咽頭培養の意義 術後感染性合併症との関連. *外科* 2023; 85(5) : 484–8.
- 3) 宇野耕平. 【さまざまな病気との深い関係 肥満に悩む社員への支援】 肥満が身体に及ぼす影響と最新の治療法. *産業保健と看護* 2023; 15(6) : 520–5.
- 4) 柳 舜仁, 今泉佑太, 後藤圭佑, 二川泰人, 小林毅大, 島田淳一, 伊藤隆介, 中林幸夫, 杉本真樹. 大腸がん領域における XR の実臨床利用 Virtual reality・mixed reality 技術を用いたホログラムナビゲーション. *INNERVISION*. 2023; 38(7) : 78–81.
- 5) 柳 舜仁, 今泉佑太, 後藤圭佑, 岩内聡太郎, 小林毅大, 島田淳一, 伊藤隆介, 中林幸夫. 腹部領域における「SYNAPSE VINCENT」の使用経験. *INNERVISION* 2024; 39(3) : 58–61.
- 6) 今泉佑太, 衛藤 謙. 【閉塞性大腸癌の治療戦略と手術】 大腸癌穿孔をきたした閉塞性大腸癌症例に対する手術. *手術* 2023; 77(5) : 579–83.
- 7) 今泉佑太, 衛藤 謙. 【内視鏡下大腸手術における術中トラブル対応と開腹移行】 腹腔鏡下虫垂切除術: 術中トラブル対応と開腹移行. *手術* 2023; 77(11) : 1569–74.
- 8) 下山雄也, 小菅 誠, 衛藤 謙. 【必携 消化器・一般外科医のための外科解剖アトラス】 S 状結腸癌手術に必要な局所解剖. *手術* 2024; 78(4) : 579–86.
- 9) 小山能徹, 又井一雄, 井上雅哉, 山崎哲資. 誌上ディベート (第 40 回) 直腸脱に対する直腸固定術メッシュ vs. スーチャー (固定) メッシュの立場から腹腔鏡下直腸固定術の治療理論. *消外* 2023; 46(7) : 792–6.

III. 症例報告

- 1) 入村雄也, 坪井一人, 梶本徹也. プロポフォール注入症候群を呈したと考えられた多系統萎縮症患者の 1

- 手術例. 日外科系連会誌 2023 ; 48(1) : 77-83.
- 2) 黒河内喬範, 山崎哲資, 衛藤 謙. S状結腸巨大憩室により腸閉塞をきたした1例. 日本大腸肛門病学会誌 2023 ; 76(6) : 438-42.
 - 3) Uno K, Masuda T, Watanabe A, Sato K, Fukushima N, Ishikawa Y, Takahashi K, Shirai Y, Haruki K, Yuda M, Fujisaki M, Tanishima Y, Yano F, Eto K. Laparoscopic sleeve gastrectomy combined with Toupet fundoplication (T-sleeve) : a short report of a Japanese obesity patient with gastroesophageal reflux disease. *Asian J Endosc Surg* 2024 ; 17(2) : e13306. Epub 2024 March 21.
 - 4) 李 鹿璐, 河原秀次郎, 河合裕成, 日高 卓, 松本倫, 平林 剛, 小村伸朗. 初回手術22年後に腸重積をきたしたPeutz-Jeghers症候群の1例. 日外科系連会誌 2023 ; 48(6) : 590-6.
 - 5) Narihiro S, Nakashima S, Kazi M, Yoshioka S, Kitagawa K, Toya N, Eto K. Effectiveness of fluorescence-guided methods using near-infrared fluorescent clips of robotic colorectal surgery : a case report. *Surg Case Rep* 2023 ; 9(1) : 81.
 - 6) 佐々木茂真, 田地野将太, 小林波留花, 蝶野喜彦, 黒澤弘二, 渡部通章. 動脈塞栓術により止血した前立腺生検後直腸出血の1例. 日臨外会誌 2023 ; 84(10) : 1659-62.
 - 7) Oka K, Hasegawa A, Mikuni H, Miyazaki R, Kumamoto T, Takeda Y, Ukai N, Kiyokawa T, Samura O, Okamoto A. Recurrent severe anemia associated with a jejunal arteriovenous malformation in pregnancy : a case report. *Case Rep Womens Health* 2023 ; 40 : e00559
 - 8) Chikaraishi K, Kaneko K, Kanai H, Kobayashi T, Tanabe Y. Emergency laparoscopic sigmoid colectomy with primary anastomosis for Hinchey stages III and IV diverticulitis. *Asian J Endosc Surg* 2023 ; 16(3) : 613-6.
 - 9) Kamada T, Ohdaira H, Nakashima K, Nishide R, Nishie R, Takahashi J, Ito E, Nakaseko Y, Suzuki N, Yoshida M, Sumi M, Suzuki Y. Real-time vessel navigation using indocyanine green fluorescence during robotic-assisted gastrectomy for gastric cancer after coronary artery bypass grafting using the right gastroepiploic artery. *Asian J Endosc Surg* 2023 ; 16(3) : 533-6.
 - 10) Nishide R, Kamada T, Takahashi J, Nakashima K, Ito E, Nakaseko Y, Suzuki N, Yoshida M, Ohdaira H, Suzuki Y. Traditional serrated adenoma of the ileum with intussusception successfully treated with laparoscopic bowel resection. *Case Rep Gastroenterol* 2023 ; 17(1) : 76-81.
 - 11) 小西健斗, 弘中一平, 金井秀樹, 小林徹也, 田辺義明. セルフグリップメッシュを用いたTAPP法が有用であった閉鎖孔ヘルニア嵌頓の2例. 日腹部救急医学会誌 2023 ; 43(4) : 765-8.
 - 12) 中嶋俊介, 成廣哲史, 梶 睦, 栗田紗裕美, 吉岡 聡, 北川和男, 高橋直人, 衛藤 謙. 腹膜透析カテーテルによる直腸穿孔の1例. 日本大腸肛門病学会誌 2023 ; 76(6) : 447-51.
 - 13) 後藤圭佑, 柳 舜仁, 北川隆洋. 小腸癌の術前診断が可能であったLynch症候群の1例. 日本大腸肛門病学会誌 2024 ; 77(1) : 30-6.
- #### IV. 著書
- 1) 河原秀次郎 (作成委員). 日本消化管学会編集. 便通異常症診療ガイドライン 2023慢性便秘症. 東京 : 南江堂, 2023.
 - 2) 河原秀次郎 (作成委員). 日本消化管学会編集. 便通異常症診療ガイドライン 2023慢性下痢症. 東京 : 南江堂, 2023.
- #### V. 研究費
- 1) 石川佳孝. 食道切除再建後の頸部センサー装着による咳のモニタリング. 日本胸部外科学会若手胸部外科医研究助成. 2023年度.
 - 2) 藤崎宗春. ネオ抗原ペプチドを用いた胃癌に対する革新的個別化ワクチンの開発. 科学研究費助成事業・基盤研究 (C). 2023~2025年度.
 - 3) 柳 舜仁. 大腸癌におけるMixed realityを用いた手術ナビゲーションと, TaTME術前シミュレーションによる選択的蛍光尿道ナビゲーション. 内視鏡医学研究振興財団 研究助成. 2023年度.
 - 4) 柳 舜仁. 手術支援 AI技術の次世代治療機器連携を通じたグローバル展開. 国立研究開発法人新エネルギー・産業技術総合開発機構 研究助成 (アナウト社との共同研究). 2023年度.
 - 5) 月原 秀. Histone H3 lysin 9 methyltransferase SETDB1 promotes gastric carcinogenesis by multiple signaling pathways. 海外派遣助成制度「同窓会振興資金による海外派遣助成」2023年度.
- #### VII. 賞
- 1) 坪井一人. ポスター優秀演題賞. 第31回日本消化器関連学会週間 (JDDW 2023 KOBE). 食道アカラシア患者に対する腹腔鏡下 Heller-Dor手術後の逆流性食道炎発生に関する危険因子の同定. 2023年11月.
 - 2) 北川和男. 座長選出優秀演題賞. 第40回日本ストーマ・排泄リハビリテーション学会. 当院におけるストーマ院内認定看護師制度の取り組みと利点について

て、2023年2月。

VIII. その他

- 1) 藤崎宗春, 矢野文章, 佐藤和秀, 高橋慶太, 原 圭吾, 増田隆洋, 黒河内喬範, 宇野耕平, 谷島雄一郎, 大木隆生, 衛藤 謙. (ワークショップ1: Stage IV胃癌に対する新しい集学的治療戦略). POCY1 Stage IV胃癌に対する治療戦略および治療成績. 第123回日本外科学会総会. 東京, 4月.
- 2) 坂下裕紀, 坪井一人, 矢野文章, 星野真人, 山本世恰, 秋元俊亮, 増田隆洋, 福島尚子, 竹内秀之, 小村伸朗, 衛藤 謙. (ワークショップ1: 難治性胃食道逆流症診療の最前線) MII-pH 所見からみた非びらん性胃食道逆流症 (NERD) に対する手術成績の検討. 第77回日本食道学会学術集会. 大阪, 6月.
- 3) 福島尚子, 坪井一人, 星野真人, 山本世恰, 秋元俊亮, 増田隆洋, 坂下裕紀, 小村伸朗, 矢野文章, 衛藤 謙. (シンポジウム2: 食道アカラシアに対するPOEMと外科手術の長期治療成績) 術後合併症の観点からみた食道アカラシアに対する鏡視下手術とPOEMの検討. 第77回日本食道学会学術集会. 大阪, 6月.
- 4) 福島尚子, 坪井一人, 田地野将太, 良元和久, 吉田清哉, 鈴木俊雅, 梶本徹也, 矢野文章, 衛藤 謙. (ワークショップ1: 外科治療におけるGLIM criteriaの意義を考える) 胃癌におけるGRIM基準低栄養の予後予測因子としての検討. 第85回日本臨床外科学会総会. 岡山, 11月.
- 5) 宇野耕平, 佐藤和秀, 渡部篤史, 高橋慶太, 原 圭吾, 増田隆洋, 黒河内喬範, 藤崎宗春, 谷島雄一郎, 矢野文章, 衛藤 謙. (ワークショップ3: 減量・代謝改善手術を安全かつ有効に行うためのちょっとした工夫) Organ retractorを用いた腹腔鏡下スリーブ状胃切除 (LSG) における術野展開の工夫. 第36回日本内視鏡外科学会総会. 横浜, 12月.
- 6) 大熊誠尚, 小菅 誠, 岡本敦子, 小山能徹, 中野貴文, 下山雄也, 吉岡 聡, 菅野 宏, 武田泰裕, 衛藤 謙. (要望演題2-11 高齢者に対する外科的治療③) 当院における高齢者大腸癌のサーベイランスの検討. 第78回日本大腸肛門病学会学術集会. 熊本, 11月. [日本大腸肛門病会誌2023; 76(9): A152]
- 7) 榎本浩也, 佐藤正美, 深井喜代子, 幸田圭史, 荒木しのぶ, 今泉郷子, 江川安紀子, 岡田みどり, 谷山 牧, 松原康美, 三宅映子, 柳 朝子. (ワークショップ2-3: LARS) 低位前方切除術後症候群 (LARS) を抱える患者へのケア確立に向けた活動報告. 第78回日本大腸肛門病学会. 熊本, 11月.
- 8) 柳 舜仁, 今泉佑太, 後藤圭佑, 三川康人, 小林毅大, 島田淳一, 伊藤隆介, 中林幸夫, 衛藤 謙. (ビデオシンポジウム2-1: ナビゲーションサージェリーの最前線) Mixed reality・近赤外線光観察・人工知能を併用する Triplet navigation surgery. 第78回日本大腸肛門病学会学術集会. 熊本, 11月.
- 9) 佐々木茂真, 平本悠樹, 渡部通章. (ワークショップ1: コロナが大腸肛門診療にもたらした影響-病院に及んだ影響, クリニックに及んだ影響-) COVID-19陽性患者に対する当院の外科手術における感染対策の変遷. 第78回日本大腸肛門病学会学術集会. 熊本, 11月.
- 10) 鎌田哲平, 春木孝一郎, 中島啓吾, 高橋潤次, 中瀬古裕一, 吉田 昌, 大平寛典, 池上 徹, 衛藤 謙, 鈴木 裕. (ワークショップ: 直腸癌の治療効果予測と再発リスク診断) ステージI-III直腸癌におけるCachexia indexの長期的意義. 第78回日本消化器外科学会総会. 函館, 7月.

外科学講座

肝胆膵外科

講座担当教授：	池上 徹	肝胆膵外科
教授：	岡本 友好	肝胆膵外科
教授：	藤岡 秀一	肝胆膵外科
准教授：	薄葉 輝之	肝胆膵外科
准教授：	二川 康郎	肝胆膵外科
准教授：	柳澤 暁	肝胆膵外科 (佐々木病院に outward)
准教授：	松田 実	肝胆膵外科 (春日部中央総合病院に outward)
准教授：	中林 幸夫	肝胆膵外科 (川口医療センターに outward)
准教授：	田辺 義明	肝胆膵外科 (新百合ヶ丘総合病院に outward)
准教授：	田中 知行	肝胆膵外科 (東急病院に outward)
准教授：	脇山 茂樹	肝胆膵外科 (町田市民病院に outward)
講師：	後町 武志	肝胆膵外科
講師：	坂本 太郎	肝胆膵外科
講師：	恩田 真二	肝胆膵外科
講師：	古川 賢英	肝胆膵外科
講師：	塩崎 弘憲	肝胆膵外科
講師：	柴 浩明	肝胆膵外科 (AOI国際病院に outward)
講師：	水崎 馨	肝胆膵外科 (三島中央病院に outward)
講師：	野尻 卓也	肝胆膵外科 (守谷慶友病院に outward)

教育・研究概要

生体肝移植術は2007年から2024年3月までにABO血液型不適合移植6例、急性肝不全1例を含む計39例を施行した。術後経過は良好で、ドナーは全例術前状態に回復し、レシピエントは1年生存率95%と良好な成績を維持できている。今後も症例を蓄積し、高レベルの移植医療体制の維持・教育に努め、さらなる治療成績の向上を目指す。現在は脳死移植施設認定を目指している。

附属病院での初発肝細胞癌に対する肝切除後の治療成績は全国調査に比べ良好である。手術方法の工夫、周術期管理の強化、再発時の有用な治療法の検討などによりさらなる治療成績向上を目指す。また、手術適応とならない肝細胞癌に対しても、分子標的薬や局所療法など集学的治療を駆使し、治療成績の向上をはかる。

大腸癌肝転移に関しては、切除可能例には積極的な切除を行い、切除不能例には切除へのconversion

を念頭に置いた化学療法を行っている。肝両葉多発病変に対しても、化学療法で腫瘍縮小後に肝切除量を減らした手術や二期的肝切除等で治療成績向上をはかっている。

手術の低侵襲化に関しては、腹腔鏡手術の適応拡大や治療成績の向上をはかり、附属病院では亜区域以上の肝切除でも積極的に腹腔鏡下肝切除を行っており、ロボット支援下肝切除を2023年6月に導入した。膵切除においても、腹腔鏡下膵頭十二指腸切除術、ロボット支援下膵体尾部切除に加えて、2022年11月からロボット支援下膵頭十二指腸切除術を導入し、症例を蓄積している。また内視鏡外科技術認定医取得を目指した教育を行っている。

生体肝移植手術や肝切除の際に3-D画像解析ソフトによる術前シミュレーション、術中のICG蛍光を用いた手術ナビゲーションシステムを用いて、安全かつ根治性の高い手術計画の下に肝切除を行っている。第三病院では高次元医用画像工学研究所と共に開発した手術ナビゲーションシステムを開腹および腹腔鏡下の肝胆膵外科領域の手術に使用し、より安全かつ正確な手術を目指し、研究をすすめている。

膵・胆道癌に対しては手術と化学療法の組み合わせが治療成績向上に重要であるため、癌の進行度に応じて、術前・術後に化学療法を行っている。また、大学院生の基礎研究では膵癌を中心に抗癌剤感受性改善に関する研究を継続して行っている。

胆嚢結石・胆嚢炎に関して、これまで蓄積されたデータの解析により、合併症低減を目指した治療戦略を立てて、治療成績の向上を目指す。

肝胆膵外科高度技能専門医修練施設である附属4病院と川口市立医療センターの5病院で合同肝胆膵データベース（肝細胞癌、転移性肝癌、膵臓癌、胆管癌、胆嚢癌）を作成し、大規模多施設研究としてデータ解析を行い、主要学会での発表、論文作成を行っている。

臨床教育では、肝胆膵外科高度技能専門医修練施設において専門医取得に向けた修練体制が整備されており、専門医認定者も着実に増えている。周術期管理と高度な肝胆膵手術手技の習得、データ解析により国内外での学会発表、英文論文作成ができるよう指導している。また、競争的研究資金獲得の指導も積極的に行う。

「点検・評価・改善」

生体肝移植では良好な術後成績を維持しつつ、さらに症例数の増加を目指す。また脳死移植施設認定

を目指す。肝細胞癌の治療では良好な手術成績が達成できている。転移性肝癌に対しては術前門脈塞栓, conversion therapy としての術前化学療法, 術中造影超音波, 二次的肝切除などを駆使して積極的に肝切除を進める。附属病院における本年度の腹腔鏡下肝切除は肝切除全体の42%であり, 根治性と安全性を第一に適切な術式を選択していく。膵切除では腹腔鏡下膵頭十二指腸切除, ロボット支援下膵頭十二指腸切除, 膵体尾部切除の症例を蓄積していく。肝胆膵外科手術におけるナビゲーションの実用化を目指した研究が引き続き進行している。

研究業績

- 1) Kirchner VA, Shankar S, Victor DW 3rd, Tanaka T, Goldaracena N, Troisi RI, Olthoff KM, Kim JM, Pomfret EA, Heaton N, Polak WG, Shukla A, Mohanka R, Balci D, Ghobrial M, Gupta S, Maluf D, Fung JJ, Eguchi S, Roberts J, Eghtesad B, Selzner M, Prasad R, Kasahara M, Egawa H, Lerut J, Broering D, Berenguer M, Cattral MS, Clavien PA, Chen CL, Shah SR, Zhu ZJ, Ascher N, Ikegami T, Bhangui P, Rammohan A, Emond JC, Rela M. Management of established small-for-size syndrome in post living donor liver transplantation: Medical, radiological, and surgical interventions: Guidelines from the ILTS-iLDLT-LTSI consensus conference. *Transplantation* 2023; 107(10): 2238-46.
- 2) Kow AWC, Liu J, Patel MS, De Martin E, Reddy MS, Soejima Y, Syn N, Watt K, Xia Q, Saraf N, Kamel R, Nasralla D, McKenna G, Srinivasan P, Elsabbagh AM, Pamecha V, Palaniappan K, Mas V, Tokat Y, Asthana S, Cherukuru R, Egawa H, Lerut J, Broering D, Berenguer M, Cattral M, Clavien PA, Chen CL, Shah S, Zhu ZJ, Emond J, Ascher N, Rammohan A, Bhangui P, Rela M, Kim DS, Ikegami T; ILTS-iLDLT-LTSI SFSS Working Group. Post living donor liver transplantation small-for-size syndrome: Definitions, timelines, biochemical, and clinical factors for diagnosis: Guidelines from the ILTS-iLDLT-LTSI consensus conference. *Transplantation* 2023; 107(10): 2226-37.
- 3) Lai Q, De Stefano C, Emond J, Bhangui P, Ikegami T, Schaefer B, Hoppe-Lotichius M, Mrzljak A, Ito T, Vivarelli M, Tisone G, Agnes S, Ettorre GM, Rossi M, Tsochatzis E, Lo CM, Chen CL, Cillo U, Ravaioli M, Lerut JP; EurHeCaLT and the West-East LT Study Group. Development and validation of an artificial intelligence model for predicting post-transplant hepatocellular cancer recurrence. *Cancer Commun (Lond)* 2023; 43(12): 1381-5.
- 4) Kayashima H, Itoh S, Shimokawa M, Hayashi H, Takamori H, Fukuzawa K, Ninomiya M, Araki K, Yamashita YI, Sugimachi K, Uchiyama H, Morine Y, Utsunomiya T, Uwagawa T, Maeda T, Baba H, Yoshizumi T. Effect of duration of adjuvant chemotherapy with S-1 (6 versus 12 months) for resected pancreatic cancer: the multicenter clinical randomized phase II postoperative adjuvant chemotherapy S-1 (PACS-1) trial. *Int J Clin Oncol* 2023; 28(11): 1520-9.
- 5) Sakamoto T, Gocho T, Tsunematsu M, Shirai Y, Hamura R, Haruki K, Abe K, Okamoto T, Shiozaki H, Fujioka S, Iwase R, Kumagai Y, Usuba T, Ikegami T. D1 distal pancreatectomy for left-sided pancreatic ductal adenocarcinoma is justifiable: a propensity-score matched multicenter study. *Anticancer Res* 2023; 43(1): 201-8.
- 6) Sakamoto T, Onda S, Shirai Y, Tsunematsu M, Okui N, Gocho T, Ikegami T. Increased incidence of positive peritoneal lavage cytology early after fine needle aspiration in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma. *Pancreatology* 2023; 23(2): 201-3.
- 7) Matsumoto M, Shirai Y, Uwagawa T, Tsunematsu M, Sakamoto T, Fujioka S, Takahashi K, Onda S, Furukawa K, Haruki K, Hamura R, Gocho T, Ikegami T. Preoperative therapy for unresectable locally advanced pancreatic cancer for ≥6 months improves prognosis after pancreatectomy. *Anticancer Res* 2023; 43(9): 4097-104.
- 8) Hata T, Hiromichi I. Biliary parasitic diseases associated with hepatobiliary carcinoma. *Visc Med.* 2023; 39(3-4): 71-5.
- 9) Onda S, Haruki K, Furukawa K, Yasuda J, Okui N, Shirai Y, Horiuchi T, Ikegami T. A feasible and safe approach for repeat laparoscopic liver resection and patient selection based on standardized preoperative prediction of surgical difficulty. *Langenbecks Arch Surg* 2023; 408(1): 138.
- 10) Furukawa K, Haruki K, Taniat T, Yanagaki M, Tsunematsu M, Tanji Y, Ishizaki S, Shirai Y, Onda S, Ikegami T. Occult Vertebral Fracture (OVF) in patients who underwent hepatectomy for colorectal liver metastasis: strong association with oncological outcomes. *Cancers (Basel)* 2023; 15(23): 5513.
- 11) Furukawa K, Tsunematsu M, Tanji Y, Ishizaki S, Akaoka M, Haruki K, Uwagawa T, Onda S, Matsumoto M, Ikegami T. Impact of C-reactive protein-albumin-lymphocyte (CALLY) index on prognosis af-

- ter hepatectomy for colorectal liver metastasis. *Surg Oncol* 2023; 47 : 101911.
- 12) Shiozaki H, Furukawa K, Haruki K, Matsumoto M, Uwagawa T, Onda S, Yamahata Y, Ishizaki S, Abe K, Fujioka S, Nakaseko Y, Okamoto T, Ikegami T. A Multidisciplinary treatment strategy with conversion surgery for hepatocellular carcinoma. *Anticancer Res* 2023; 43(4) : 1761-6.
- 13) Okui N, Furukawa K, Taniai T, Haruki K, Tsunematsu M, Sakamoto T, Uwagawa T, Onda S, Gocho T, Ikegami T. Blood loss in laparoscopic distal pancreatectomy could be underestimated. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2023; 30(7) : 962-9.
- 14) Haruki K, Taniai T, Yanagaki M, Furukawa K, Tsunematsu M, Onda S, Shirai Y, Matsumoto M, Okui N, Ikegami T. Sustained systemic inflammatory response predicts survival in patients with hepatocellular carcinoma after hepatic resection. *Ann Surg Oncol* 2023; 30 : 604-13.
- 15) Haruki K, Furukawa K, Taniai T, Yanagaki M, Hamura R, Akaoka M, Shirai Y, Onda S, Uwagawa T, Ikegami T. Revised living donor liver transplantation: preliminary outcomes of recently introduced surgical techniques. *Jikeikai Medical Journal* 2023; 70(3) : 67-72.
- 16) Kamioka H, Yogosawa S, Oikawa T, Aizawa D, Ueda K, Saeki C, Haruki K, Shimoda M, Ikegami T, Nishikawa Y, Saruta M, Yoshida K. *Dyrk2* gene transfer suppresses hepatocarcinogenesis by promoting the degradation of Myc and Hras. *JHEP Rep* 2023; 5(7) : 100759.
- 17) Ugai T, Shimizu T, Kawamura H, Ugai S, Takashima Y, Usui G, Väyrynen JP, Okadome K, Haruki K, Akimoto N, Masugi Y, da Silva A, Mima K, Zhang X, Chan AT, Wang M, Garrett WS, Freeman GJ, Meyerhardt JA, Nowak JA, Song M, Giannakis M, Ogino S. Inverse relationship between *Fusobacterium nucleatum* amount and tumor CD274 (PD-L1) expression in colorectal carcinoma. *Clin Transl Immunology* 2023; 12(8) : e1453.
- 18) Zhao M, Lau MC, Haruki K, Väyrynen JP, Gurjao C, Väyrynen SA, Dias Costa A, Borowsky J, Fujiyoshi K, Arima K, Hamada T, Lennerz JK, Fuchs CS, Nishihara R, Chan AT, Ng K, Zhang X, Meyerhardt JA, Song M, Wang M, Giannakis M, Nowak JA, Yu KH, Ugai T, Ogino S. Bayesian risk prediction model for colorectal cancer mortality through integration of clinicopathologic and genomic data. *NPJ Precis Oncol* 2023; 7(1) : 57.
- 19) Ugai T, Haruki K [equally contributed], Harrison TA, Cao Y, Qu C, Chan AT, Campbell PT, Akimoto N, Berndt S, Brenner H, Buchanan DD, Chang-Claude J, Fujiyoshi K, Gallinger SJ, Gunter MJ, Hidaka A, Hoffmeister M, Hsu L, Jenkins MA, Milne RL, Moreno V, Newcomb PA, Nishihara R, Pai RK, Sakoda LC, Slattery ML, Sun W, Amitay EL, Alwers E, Thibodeau SN, Toland AE, Van Guelpen B, Woods MO, Zaidi SH, Potter JD, Giannakis M, Song M, Nowak JA, Phipps AI, Peters U, Ogino S. Molecular characteristics of early-onset colorectal cancer according to detailed anatomical locations: comparison with later-onset cases. *Am J Gastroenterol* 2023; 118(4) : 712-26.
- 20) Ugai T, Akimoto N, Haruki K [equally contributed], Harrison TA, Cao Y, Qu C, Chan AT, Campbell PT, Berndt SI, Buchanan DD, Cross AJ, Diergaard B, Gallinger SJ, Gunter MJ, Harlid S, Hidaka A, Hoffmeister M, Brenner H, Chang-Claude J, Hsu L, Jenkins MA, Lin Y, Milne RL, Moreno V, Newcomb PA, Nishihara R, Obon-Santacana M, Pai RK, Sakoda LC, Schoen RE, Slattery ML, Sun W, Amitay EL, Alwers E, Thibodeau SN, Toland AE, Van Guelpen B, Zaidi SH, Potter JD, Meyerhardt JA, Giannakis M, Song M, Nowak JA, Peters U, Phipps AI, Ogino S. Prognostic role of detailed colorectal location and tumor molecular features: analyses of 13,101 colorectal cancer patients including 2994 early-onset cases. *J Gastroenterol* 2023; 58(3) : 229-45.
- 21) Yasuda J, Furukawa K, Yanagaki M, Igarashi Y, Tanji Y, Haruki K, Onda S, Ikegami T. Double cone-unit laparoscopic hepatic resection for tumors adjacent to the hepatic vein. *Surg Oncol* 2023; 48 : 101926.
- 22) Shirai Y, Onda S, Tanji Y, Hamura R, Matsumoto M, Yanagaki M, Tsunematsu M, Taniai T, Haruki K, Furukawa K, Abe K, Sakamoto T, Gocho T, Uwagawa T, Ikegami T. Superior mesenteric vein/portal vein contact in preoperative imaging indicates biological malignancy in anatomically resectable pancreatic cancer. *Surg Oncol* 2023; 51 : 101998.
- 23) Nakaseko Y, Yoshida M, Kamada T, Kai W, Fuse Y, Takahashi J, Nakashima K, Suzuki N, Ohdaira H, Suzuki Y. Indocyanine green fluorescent lymphography during open inguinal hernia repair: relationship between lymphatic vessel injury and postoperative hydrocele. *World J Surg* 2023; 47(12) : 3184-91.
- 24) Tsunematsu M, Sugita K, Odaira H, Ikegami T, Washida N, Suzuki Y. Feasibility and safety of laparo-

- scopic placement of peritoneal dialysis catheter using percutaneous endoscopic gastrostomy device. *Am Surg* 2023; 89(12) : 6203-5.
- 25) Tsunematsu M, Uwagawa T, Onda S, Shirai Y, Okui N, Matsumoto M, Furukawa K, Haruki K, Ishizaki S, Ikegami T. Systemic inflammation adversely affects response to anamorelin in patients with pancreatic cancer. *Support Care Cancer* 2023; 31(12) : 732.
- 26) Nakashima K, Haruki K, Kamada T, Takahashi J, Nakaseko Y, Ohdaira H, Furukawa K, Suzuki Y, Ikegami T. Usefulness of the cachexia index as a prognostic indicator for patients with gastric cancer. *Ann Gastroenterol Surg* 2023; 15: 7(5) : 733-40.
- 27) Mori T, Yoshio S, Yoshikawa S, Tsustui Y, Sakata T, Yoshida Y, Sakamoto Y, Kawai H, Osawa Y, Yamazoe T, Aoki Y, Fletcher SP, Kanto T. Toll-like receptor 7 agonist, GS-986, is an immune-stimulant inducing follicular helper T cells and expanding HBs antigen-specific B cells in vitro. *Liver Int* 2023; 43(6) : 1213-24.
- 28) Kawai H, Osawa Y, Tsunoda T, Matsuda M, Okawara M, Sakamoto Y, Shimagaki T, Tsutsui Y, Yoshida Y, Yoshikawa S, Doi H, Mori T, Yamazoe T, Yoshio S, Okamura T, Sugiyama M, Okuzaki D, Komatsu H, Inui A, Yanaga K, Ikegami T, Kanto T. Peripheral-dominant liver fibrosis and tumor distribution in a mouse model of congestive hepatopathy. *Hepatol Res* 2023; 53(4) : 370-6.
- 29) Yanagaki M, Haruki K, Taniai T, Igarashi Y, Yasuda J, Furukawa K, Onda S, Shirai Y, Tsunematsu M, Ikegami T. The significance of osteosarcopenia as a predictor of the long-term outcomes in hepatocellular carcinoma after hepatic resection. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2023; 30(4) : 453-61.
- 30) Yanagaki M, Onda S, Furukawa K, Taniai T, Haruki K, Akaoka M, Shirai Y, Matsumoto M, Gocho T, Uwagawa T, Ikegami T. Zero mortality in living-donor liver transplantation for primary biliary cholangitis in patients with a meld score of <20. *Transplant Proc* 2023; 55(4) : 898-900.
- 31) Koyama T, Shimizu T, Kojima Y, Sudo K, Okuma HS, Shimoi T, Ichikawa H, Kohsaka S, Sadachi R, Hirakawa A, Yoshida A, Ando RM, Ueno T, Yanagaki M, Matsui N, Nakamura K, Yamamoto N, Yonemori K. Clinical activity and exploratory resistance mechanism of milademetan, an MDM2 inhibitor, in intimal sarcoma with MDM2 amplification: an open-label phase Ib/II study. *Cancer Discov* 2023; 13(8) : 1814-25.
- 32) Mizuno S, Ikegami M, Koyama T, Sunami K, Ogata D, Kage H, Yanagaki M, Ikeuchi H, Ueno T, Tanikawa M, Oda K, Osuga Y, Mano H, Kohsaka S. High-throughput functional evaluation of MAP2K1 variants in cancer. *Mol Cancer Ther* 2023; 22(2) : 227-39.
- 33) Taniai T, Haruki K, Yanagaki M, Igarashi Y, Furukawa K, Onda S, Yasuda J, Matsumoto M, Tsunematsu M, Ikegami T. Osteosarcopenia predicts poor prognosis for patients with intrahepatic cholangiocarcinoma after hepatic resection. *Surg Today* 2023; 53(1) : 82-9.
- 34) Taniai T, Haruki K, Furukawa K, Yanagaki M, Hamura R, Akaoka M, Tsunematsu M, Onda S, Shirai Y, Uwagawa T, Ikegami T. Open thoracic drainage followed by splenic artery embolization for massive hydrothorax before living donor liver transplantation. *Transplant Proc* 2023; 55(4) : 884-7.
- 35) Taniai T, Furukawa K, Igarashi Y, Shirai Y, Haruki K, Onda S, Iwase R, Matsumoto M, Fujioka S, Ikegami T. Dynamics of the prognostic nutritional index in preoperative chemotherapy in patients with colorectal liver metastases. *Surg Oncol* 2023; 49: 101966.
- 36) Aida T, Haruki K, Akaoka M, Furukawa K, Onda S, Shirai Y, Shiozaki H, Takahashi K, Oikawa T, Ikegami T. A novel combined C-reactive protein-albumin ratio and modified albumin-bilirubin score can predict long-term outcomes in patients with hepatocellular carcinoma after hepatic resection. *Ann Gastroenterol Surg* 2023; 8(1) : 143-50.
- 37) Yamahata Y, Yanagaki M, Lee L, Shiba H, Hagiwara S, Sakuda H, Furukawa Y. Clinical experience of choledochoduodenostomy for elderly patients with biliary obstruction. *Jikeikai Medical Journal* 2023; 70(3) : 73-7.
- 38) Takishima T, Haruki K, Taniai T, Furukawa K, Horiuchi T, Onda S, Yanagaki M, Shirai Y, Hamura R, Ikegami T. The Japanese 5-5-500 rule predicts prognosis of hepatocellular carcinoma after hepatic resection. *Anticancer Res* 2023; 43(4) : 1623-9.

II. 総説

- 1) 三川康郎, 岡本友好. 【膵癌・胆道癌 2023 (下) 胆道癌編-基礎・臨床の最新研究動向】特殊な組織型 (臨床病理学的特徴) 腺扁平上皮癌/扁平上皮癌 (胆道). *日臨* 2023; 81(増刊4) : 289-96.
- 2) 薄葉輝之, 小川匡市, 池上 徹, 大木隆生. 若手肝胆膵外科医の資格取得に対する教育理念. *日外会誌* 2023; 124(6) : 587-9.

- 3) 白井祥睦, 吉岡伊作, 渋谷和人, 田中晴祥, 平野勝久, 渡辺 徹, 村主 遼, 木村七菜, 深澤美奈, 八木健太, 伊東美喜, 竹下知健, 長岡泰宏, 三輪武史, 関根慎一, 橋本伊佐也, 澤田成朗, 松井恒志, 藤井 努. 【肝胆膵外科 高度技能専門医をめざせ!】総論 高難度肝胆膵外科手術の新基準 胆道・膵臓手術. 臨外 2023; 78(10): 1180-3.
 - 4) 谷合智彦, 島田 周, 秋山好光, 波多野恵, 田中真二. 【臨床医に必要な肝臓 Basic Oncology】トランスクリプトーム解析に基づく予後不良型肝細胞癌の分子生物学的特徴. 肝胆膵 2023; 86(5): 579-85.
 - 5) 丹治芳明, 島田 周, 田中真二. 【膵臓がん研究の最前線】膵がんにおける最新研究と治療法の展望. BIO Clin 2023; 38(10): 844-9.
- ### Ⅲ. 症例報告
- 1) Furukawa K, Haruki K, Kasahara M, Taniai T, Ikegami T. Dual antibody treatment for simultaneous acute cellular rejection and antibody-mediated rejection after liver transplantation: a case report. Transplant Proc 2023; 55(8): 1938-42.
 - 2) Nakaseko Y, Yoshida M, Kamada T, Nakashima K, Ohdaira H, Suzuki Y. Testicular hydrocele postoperative laparoscopic inguinal hernia repair may be caused lymphatic leakage proved by indocyanine fluorescent dye: a case report. Int J Surg Case Rep 2023; 106: 108116.
 - 3) Kawai H, Omura N, Hirabayashi T, Shimada T, Kawahara H. Small bowel obstruction due to axial torsion of Meckel's diverticulum: a case report and literature review. Cureus. 2023; 15(12): e50934.
 - 4) Yanagaki M, Haruki K, Furukawa K, Taniai T, Akaoka M, Shirai Y, Abe K, Onda S, Matsumoto M, Uwagawa T, Ikegami T. Liver only living donor transplantation for polycystic disease in a patient on chronic hemodialysis: case report. Transplant Proc 2023; 55(4): 1095-7.
 - 5) Taniai T, Furukawa K, Haruki K, Yanagaki M, Hamura R, Akaoka M, Tsunematsu M, Onda S, Shirai Y, Uwagawa T, Ikegami T. Multimodal management for refractory biliary stricture after living donor liver transplantation. Transplant Proc 2023; 55(4): 940-4.
 - 6) Igarashi Y, Shirai Y, Tanji Y, Hamura R, Yanagaki M, Abe K, Onda S, Furukawa K, Matsumoto M, Tsunematsu M, Ikegami T. The impact of fibrinogen to prognostic nutritional index rate on prognosis of pancreatic ductal adenocarcinoma. Am Surg 2023; 89(11): 4255-61.
 - 7) Akaoka M, Haruki K, Furukawa K, Onda S, Ishizaki S, Tsunematsu M, Shirai Y, Okui N, Tanji Y, Ikegami T. Thrombectomized autologous portal Y-graft inflow construction can be an option in living-donor liver transplantation: a case report. Surg Case Rep 2023; 9(1): 57.
 - 8) Aida T, Iwase R, Usuba T, Kumagai Y, Furukawa K, Onda S, Ogawa M, Ikegami T. Successful resection of port site recurrence of pancreatic ductal adenocarcinoma after laparoscopic distal pancreatectomy Surg Case Rep 2023; 9(1): 35.
 - 9) Miyajima K, Urabe F, Tsuzuki S, Sato S, Takahashi H, Asano K, Yanagaki M, Matsumoto M, Ikegami T, Kimura T. A case of urinary bladder metastasis of hepatocellular carcinoma following use of immunotherapy/tyrosine kinase inhibitor. IJU Case Rep 2023; 6(6): 370-2.
 - 10) Osawa Y, Nakaseko Y, Nakashima K, Suto D, Odaira H, Kohgo Y, Suzuki Y, Ohtake T. Non-traumatic false cyst of the spleen: a case report and review of the literature. Intern Med 2023; 62(7): 1005-9.
- ### V. 研究費
- 1) 池上 徹. 肝臓関連線維芽細胞エクソソーム miRNA の分子生物学的機序解明と革新的治療の開発. 科学研究費助成事業・基盤研究(C). 2021~2023年度.
 - 2) 宇和川匡. 膵癌特異的エネルギー代謝メカニズムに基づく革新的治療の開発. 科学研究費助成事業・基盤研究(C). 2021~2023年度.
 - 3) 後町武志. 膵臓癌におけるライソゾームを介したフェロトーシス細胞死の機序解明と革新的治療開発. 科学研究費助成事業・若手研究. 2023~2025年度.
 - 4) 坂本太郎. 膵癌におけるミトコンドリアダイナミクスに注目した革新的治療法の開発. 科学研究費助成事業・若手研究. 2022~2024年度.
 - 5) 松本倫典. 肝臓における USP10 の p53 安定化が悪性度を与える分子機序解明と新規治療戦略構築. 科学研究費助成事業・若手研究. 2023~2025年度.
 - 6) 恩田真二. 肝細胞癌の発育進展におけるミトコンドリア代謝に注目した革新的治療の開発. 科学研究費助成事業・若手研究. 2021~2023年度.
 - 7) 塩崎弘憲. 胆管癌におけるマイトファジー経路の役割とその分子生物学的機序解明. 科学研究費助成事業・若手研究. 2022~2024年度.
 - 8) 古川賢英. 免疫微小環境を標的とした高悪性度肝細胞癌に対する統合的治療戦略の開発. 科学研究費助成事業・基盤研究(C). 2023~2025年度.
 - 9) 奥井紀光. 膵癌に於ける細胞接着因子クローディン7の分子生物学的役割と革新的治療の開発. 科学研究費助成事業・若手研究. 2022~2024年度.

- 10) 春木孝一郎. 腸内細菌による膵臓癌化学療法抵抗性の機序解明と革新的治療法開発. 科学研究費助成事業・基盤研究 (C). 2021~2023 年度.
- 11) 安田淳吾. 膵癌における糖脂質代謝異常と発癌メカニズム, 癌の進展に注目した革新的治療法の開発. 科学研究費助成事業・若手研究. 2021~2023 年度.
- 12) 阿部恭平. 腸内細菌プロファイリングの網羅的解析と細胞性免疫を介した膵癌への革新的治療の開発. 科学研究費助成事業・若手研究. 2023~2025 年度.
- 13) 白井祥睦. 膵癌特異的腫瘍免疫回避機構における Lysosome 酵素の機能解析と革新的治療開発. 科学研究費助成事業・基盤研究 (C). 2023~2025 年度.
- 14) 堀内 堯. リン酸化酵素 DYRK2 に着目した膵臓癌転移の機序解明と革新的治療法の開発. 科学研究費助成事業・若手研究. 2022~2024 年度.
- 15) 恒松 雅. 肝細胞癌の上皮間葉転換におけるエクソソームの役割と分子生物学的機序解明. 科学研究費助成事業・若手研究. 2022~2024 年度.
- 16) 羽村凌雅. 膵癌における上皮間葉系転換関連ライソゾームを標的とした革新的治療戦略. 科学研究費助成事業・若手研究. 2022~2024 年度.
- 17) 河合裕成. 肝類洞内皮細胞の機能形態変化に着目した転移性肝癌の生着増大メカニズムの統合的解析. 科学研究費助成事業・若手研究. 2023~2024 年度.
- 18) 谷合智彦. リン脂質代謝酵素酸性セラミダーゼに着目した膵癌肝転移の機序解明と革新的治療法開発. 科学研究費助成事業・若手研究. 2023~2025 年度.
- 19) 谷合智彦. MYC 遺伝子関連肝臓癌における癌免疫微小環境の解析と革新的治療の開発. 科学研究費助成事業・研究スタート支援. 2022~2023 年度.
- 20) 春木孝一郎. 肝臓微小環境における腸内細菌の作用機序解明と革新的治療法開発. 武田科学振興財団・医学系研究助成. 2023 年度.
- 21) 谷合智彦. 癌免疫微小環境を標的とした高悪性度肝細胞癌に対する革新的治療の開発. 日本外科学会若手外科医のための臨床研究助成. 2023 年度.
- 22) 谷合智彦. 高悪性度肝細胞癌の癌微小環境の解析と新規治療法開発. 上原記念研究財団研究助成金. 2023 年度.

Ⅶ. 賞

- 1) 田辺義明. 令和 5 年度神奈川県医師会学術功労者表彰. 第 65 回神奈川医学会総会. 2023 年 11 月.
- 2) 春木孝一郎. 第 7 回 (令和 4 年度) Surgery Today Best Reviewer Award. 日本外科学会. 2023 年 5 月.
- 3) 春木孝一郎. JSGS Young Investigator of the Year 2023 (若手医師部門). 日本消化器外科学会. 2023 年 7 月.
- 4) 春木孝一郎. 若手奨励賞. 第 21 回日本消化器外科

- 学会大会 (JDDW2023 KOBE). 予後から定義する Borderline resectable 肝細胞癌とその治療戦略. 2023 年 11 月.
- 5) 五十嵐陽介. Young Oncologist Award. 第 61 回日本癌治療学会学術集会. 膵癌切除症例における Fibrinogen/prognostic nutritional index (PNI) 比と予後の検討. 2023 年 10 月.
- 6) 谷合智彦. 最優秀演題 Award. 第 26 回日本肝がん分子標的治療研究会. 同種移植モデルを用いた VETC/MTM 形成肝細胞癌の分子生物学的特徴及び癌免疫微小環境に及ぼす影響. 2022 年 6 月.
- 7) 赤岡宗紀. Young Investigator Award. The 13th Asia-Pacific Primary Liver Cancer Expert Meeting (APPLE 2023). The impact of dynamic changes in cachexia index on the outcomes after hepatectomy for hepatocellular carcinoma. 2023 年 7 月.
- 8) 赤岡宗紀. ポスター優秀演題賞, 若手奨励賞. 第 21 回日本消化器外科学会大会 (JDDW 2023 KOBE). 肝細胞癌におけるカヘキシア Index の肝切除前後の変化の臨床的意義. 2023 年 11 月.

Ⅷ. その他

- 1) 池上 徹. (分野別ワークショップ [肝 1]: あらためて考える small-for-size syndrome の定義・予防・治療) Small-for-size syndrome in LDLT; now the time to be updated. 第 59 回日本移植学会総会. 京都, 9 月.
- 2) Gocho T, Sakamoto T, Tsunematsu M, Shirai Y, Haruki K, Okui N, Furukawa K, Shiozaki H, Matsu-moto M, Ikegami T. (ミニワークショップ 3) Safe introduction and standardization of robotic distal pan-createctomy by using the monopolar devices. 第 35 回日本肝胆膵外科学会学術集会. 東京, 6 月.
- 3) 坂本太郎, 後町武志, 恒松 雅, 白井祥睦, 恩田真二, 羽村凌雅, 阿部恭平, 塩崎弘憲, 岩瀬亮太, 池上 徹. (シンポジウム 6) Is D1 distal pancreatectomy for pancreatic body cancer acceptable? 第 78 回日本消化器外科学会総会. 函館, 7 月.
- 4) 松本倫典, 後町武志, 坂本太郎, 白井祥睦, 奥井紀光, 恒松 雅, 羽村凌雅, 阿部恭平, 安田淳吾, 塩崎弘憲, 春木孝一郎, 古川賢英, 恩田真二, 薄葉輝之, 藤岡秀一, 岡本友好, 宇和川匡, 池上 徹. (ミニシンポジウム 4) 4 か月以上の術前療法と CA19-9 値改善は切除可能境界型 (BR-A) 膵癌の独立予後因子である. 第 54 回日本膵臓学会大会. 博多, 7 月.
- 5) 古川賢英, 春木孝一郎, 谷合智彦, 安田淳吾, 恒松 雅, 奥井紀光, 松本倫典, 坂本太郎, 後町武志, 大木隆生, 池上 徹. (パネルディスカッション 18: 大腸癌肝転移に対する肝切除術の限界と生存率向上を目指

したさらなる挑戦）Early surgical failure に着目した borderline resectable 大腸癌肝転移の定義. 第 123 回日本外科学会定期学術集会. 東京, 4 月.

- 6) 奥井紀光, 坂本太郎, 恒松 雅, 春木孝一郎, 古川賢英, 松本倫典, 後町武志, 池上 徹. (ビデオワークショップ 1: 私の手術手技の工夫 (肝胆膵)) 腹腔鏡下脾頭十二指腸切除術における出血系合併症のない脾胃吻合. 第 48 回日本外科系連合学会学術集会. 横浜, 6 月.
- 7) 春木孝一郎, 播本憲史, 池上 徹. (シンポジウム 2) 予後から定義する Borderline resectable 肝細胞癌とその治療戦略. 第 21 回日本消化器外科学会大会. 神戸, 11 月.
- 8) 恒松 雅, 羽村凌雅, 堀内 堯, 恩田真二. (U-40 Video Award) 肝胃間膜アプローチによる腹腔鏡下脾温存脾体尾部切除. 第 15 回膵臓内視鏡外科研究会. 岡山, 11 月.
- 9) 柳垣 充, 高阪真路, 間野博行, 宇和川匡, 恒松 雅, 白井祥陸, 春木孝一郎, 古川賢英, 坂本太郎, 後町武志, 大木隆生, 池上 徹. (シンポジウム 4: がんゲノム医療と外科医療) 膵癌組織検体およびリキッドバイオプシーからの高精度シーケンスによる分子プロファイリングの有用性の検討. 第 123 回日本外科学会定期学術集会. 東京, 4 月.
- 10) 谷合智彦, 鳥田 周, 秋山好光, 樺嶋綾乃, 下川雅弘, 丹治芳明, 五十嵐陽介, 月原 秀, 春木孝一郎, 赤星径一, 池上 徹, 田邊 稔, 大木隆生, 田中真二. (シンポジウム 18: 癌免疫療法時代における外科医の役割) 癌微小環境に着目した高悪性度肝細胞癌の分子生物学的特徴及び免疫療法の奏功. 第 123 回日本外科学会定期学術集会. 東京, 4 月.

外科学講座

呼吸器外科，乳腺・内分泌外科

講座担当教授：大塚 崇	呼吸器外科
臨床専任教授：武山 浩	乳癌，甲状腺癌，上皮小体
授：鳥海弥寿雄	乳癌，甲状腺癌，上皮小体
授：川瀬 和美	乳癌
授：田部井 功	乳癌
授：佐藤 修二	呼吸器外科
授：尾高 真	呼吸器外科
授：野木 裕子	乳癌
師：仲田 健男	呼吸器外科
師：森 彰平	呼吸器外科

教育・研究概要

I. 呼吸器外科

呼吸器外科，胸部外科における臨床研究，基礎研究を進めている。日常診療に即した臨床研究，将来的に実現可能な基礎研究を念頭に置いている。

1. 臨床研究

1) 極細径気管支鏡の呼吸器疾患における利用

極細径気管支鏡を用いて，診断，治療を含めた研究を行っている。切除肺を用いての末梢気管支，肺胞領域の観察を行っている。診断や治療における臨床応用を目指している。

2) 肺手術後肺機能の推移の研究

肺切除後の肺機能の推移の研究を行っている。日本の高齢者社会では高齢患者も増加している。年齢による肺機能の術後の回復に差があるのか，また切除肺におけるメタプロテアーゼの発現と肺機能の回復に関連があるのか。術式，部位別，その他臨床病理学的検討を行っている。

3) 肺癌における新たなバイオマーカーを尿中の，新たな方法によりエクソソームを補足することにより診断可能かを検討する。呼吸器内科との共同研究である。

2. 基礎研究

1) 急性肺障害の新規治療法開発のための ECMO と動物モデルの作成

肺障害の動物実験において多くの動物モデルが使用されている。しかしながら臨床での ARDS の治療に近い VV-ECMO や VV-ECMO と人工呼吸器の併用モデルは現在までに検討されていない。肺障害の動物実験を行うとしても，高度な肺障害では動

物が生存しないため，肺障害における生存などの検討が難しい状況であった。本研究の目的は，我々が新規に開発したラット VV-ECMO モデルを用いて①COVID-19 等による重症 ARDS 症例における VV-ECMO の生体への影響を検討すること，② VV-ECMO モデルを用いて肺障害における新たな治療戦略の開発をすることである。

2) 肺移植後拒絶反応の研究

肺移植は重症呼吸不全疾患に対する唯一の根本的治療であり，今後日本での一層の普及が期待されている。移植肺機能不全は肺移植患者の約 20% に発症する重篤な急性期合併症であるのみならず長期予後の規定因子となる Bronchiolitis obliterans との関連も報告されている。多くの治療法が研究されてきたものの有効性は示されておらず，ブレイクスルーが求められている。共同開発した高分子化合物である人工ガス運搬体を一酸化炭素のキャリアーとしてレシピエントに投与することにより，安全な方法で肺移植後拒絶反応の抑制が可能か検討している。また肺由来間葉系幹細胞を用いた拒絶反応軽減の研究も立ち上げている。

3) 肺癌における標的抗原の同定と微小環境の解析

肺癌での患者毎の標的抗原とがん微小環境を明らかにし，それに基づいた最適な複合的免疫療法を開発することを本研究の目的とする。切除標本を用いて腫瘍特異的な遺伝子変異に由来する変異ペプチドの中から，MHC クラス I / II 結合予測法を用いて，高親和性 MHC クラス I / II エピトープを選出しネオアンチゲンの候補の同定を行う。

II. 乳腺・甲状腺・内分泌外科

1. 臨床

- 1) 乳房 MRI ガイド下生検による早期乳癌の治療
- 2) 遺伝診療部における遺伝性乳がん部門の発展
- 3) 小切開乳輪乳頭温存乳房切除と内視鏡補助下手術の症例数増加
- 4) 良性，悪性甲状腺手術における安全の確立

2. 臨床研究

- 1) ビタミン D 製剤内服による再発防止効果の検討
- 2) 少数転移乳癌 (Oligometastatic breast cancer) への集学的治療の意義と予後予測因子探索の前向き観察研究 (単施設および他施設共同研究)
- 3) 術前化学療法後の乳房一次再建，放射線治療

の安全性，予後の検討を多施設共同で検討する (日本乳癌学会班研究，日本オンコプラスティックサージャリー学会班研究)

- 4) 乳癌石灰化成分に着目した Dual-energy X 線補助下マンモグラフィの臨床的有用性
- 5) 3D プリンターを用いたオーダーメイド乳房触診モデルの開発
- 6) 3D プリンターを用いた医学教育用の乳房・腋窩モデルの開発
- 7) 個別化サージカルガイドを用いた新たな乳癌手術の検証
- 8) ロボット支援下乳房手術の臨床的有用性の検討
- 9) 乳癌手術後の皮膚感覚の変化についての検討
- 10) 乳癌薬物療法中におけるアピラランス変化に関する研究

3. 基礎研究

- 1) 甲状腺癌ならびに乳癌における JT-95 の転移抑制効果の解明：乳頭癌細胞とリンパ球との接着，転移を JT-95 が阻害し apoptosis を誘導していることが判明している。現在さらに乳癌，甲状腺癌の臨床症例においへ解明中である
- 2) 乳癌再発抑制を目的とした運動療法効果の検討
- 3) 乳癌における癌関連線維芽細胞に着目した治療標的の探索
- 4) 尿中エクソソームに含まれるマイクロ RNA に着目した乳癌早期発見モデルの構築
- 5) 乳癌石灰化の生成機序の解明と，その機序を利用した新たな乳癌検診の検討

「点検・評価・改善」

1. 呼吸器外科

臨床研究，基礎研究ともに適切な委員会を経由して，実行している。得られる成果を学会，論文発表とする。

行う研究は倫理委員会並びに動物実験委員会で承認されている。

2. 乳腺・甲状腺・内分泌外科

- ・甲状腺乳頭癌に対するモノクローナル抗体 JT-95 の甲状腺癌が予後良好因子であることを論文で報告
- ・少数転移乳癌のアップデートを論文，学会で発表
- ・術前化学療法後の乳房一次再建，放射線治療の安全性，予後を論文および学会で発表

3D プリンターを用いた医学教育用の乳房・腋窩

モデルの開発を学会で発表し，論文投稿中である。

研究業績

I. 原著論文

- 1) [Takeyama H](#), [Manome Y](#). Serum sialyl fibronectin is an indicator of good prognosis in thyroid cancer. *Cancer Diagn Progn* 2023; 3(1) : 75-84.
- 2) [Takeyama H](#), [Manome Y](#). Breast cancers secreting sialyl-fibronectin are less likely to cause epithelial-mesenchymal transition and have good prognoses. *Cancer Diagn Progn* 2023; 3(5) : 558-70.
- 3) [Nakada T](#), [Nakashima M](#), [Tsukamoto Y](#), [Kato D](#), [Shibazaki T](#), [Ohtsuka T](#). Weight loss of 5% or more after lobectomy for lung cancer via minimally invasive approaches is associated with poor prognosis. *Asian J Endosc Surg* 2024; 17(1) : e13276.
- 4) [Shibazaki T](#), [Mori S](#), [Arakawa S](#), [Tsukamoto Y](#), [Nakada T](#), [Takahashi Y](#), [Ohtsuka T](#). Compensatory expansion of the right middle lobe: volumetric and functional analysis of the changes after right upper or lower lobectomy. *Updates Surg* 2024 Mar 25. [Epub ahead of print]
- 5) [Mori S](#), [Odaka M](#), [Suyama Y](#), [Tsukamoto Y](#), [Oh M](#), [Shigemori R](#), [Toya N](#), [Ohtsuka T](#). Reduction in drain-related adverse events using the barbed suture method for chest tube wound closure. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2024; 72(8) : 519-26. Epub 2024 Jan 12.
- 6) [Matsuura Y](#), [Mun M](#), [Shintani Y](#), [Okami J](#), [Ito H](#), [Ohtsuka T](#), [Mori T](#), [Watanabe SI](#), [Chida M](#), [Endo S](#), [Nakanishi R](#), [Kadokura M](#), [Suzuki H](#), [Miyaoka E](#), [Yoshino I](#), [Date H](#), Japanese Joint Committee of Lung Cancer Registry. Features of anaplastic lymphoma kinase rearrangement in early-stage lung cancer: Analysis of a nationwide Japanese database. *J Surg Oncol* 2023; 128(5) : 916-24.
- 7) [Shigenobu T](#), [Ohtsuka T](#), [Hanawa R](#), [Sakamaki H](#), [Yoshizu A](#), [Tajima A](#). Prognostic impact of visceral pleural invasion in resected solitary lung metastases from gastric cancer. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2023; 29(6) : 279-86.
- 8) [Adachi H](#), [Saito A](#), [Shintani Y](#), [Okami J](#), [Ito H](#), [Ohtsuka T](#), [Mori T](#), [Watanabe SI](#), [Chida M](#), [Endo S](#), [Nakanishi R](#), [Kadokura M](#), [Suzuki H](#), [Miyaoka E](#), [Yoshino I](#), [Date H](#), Japanese Joint Committee of Lung Cancer Registry. Is adjuvant chemotherapy for completely resected p-stage IA (>2 cm) and stage IB non-small-cell lung cancer beneficial for elderly patients? A large, retrospective cohort study based on real-world data from Japan. *Jpn J Clin Oncol* 2023; 53(12) : 1191-200.
- 9) [Adachi H](#), [Morohoshi T](#), [Shintani Y](#), [Okami J](#), [Ito H](#), [Ohtsuka T](#), [Mori T](#), [Watanabe SI](#), [Chida M](#), [Endo S](#), [Nakanishi R](#), [Kadokura M](#), [Suzuki H](#), [Miyaoka E](#), [Yoshino I](#), [Date H](#), Japanese Joint Committee of Lung Cancer Registry. Benefit of adjuvant chemotherapy for patients older than 75 years with completely resected p-stage II-III A non-small-cell lung cancer: a retrospective cohort study using Japanese nationwide real-world data. *Clin Lung Cancer* 2024; 25(1) : 61-71.
- 10) [Shigenobu T](#), [Ohtsuka T](#), [Yoshizu](#). Risk factors for the recurrence of primary spontaneous pneumothorax after video-assisted thoracoscopic surgery in patients younger than 40 years. *J Thorac Dis* 2023; 15(7) : 3783-90.
- 11) [Koizumi T](#), [Sugishita Y](#), [Suzuki-Takahashi Y](#), [Nara K](#), [Miyagawa T](#), [Nakajima M](#), [Sugimoto K](#), [Futamura M](#), [Furui T](#), [Takai Y](#), [Matsumoto H](#), [Yamauchi H](#), [Ohno S](#), [Kataoka A](#), [Kawai K](#), [Fukuma E](#), [Nogi H](#), [Tsugawa K](#), [Suzuki N](#). Oncofertility-related psycho-educational therapy for young adult patients with breast cancer and their partners: randomized controlled trial. *Cancer* 2023; 129(16) : 2568-80.
- 12) [Ogiya A](#), [Nagura N](#), [Shimo A](#), [Nogi H](#), [Narui K](#), [Seki H](#), [Mori H](#), [Sasada S](#), [Ishitobi M](#), [Kondo N](#), [Yamauchi C](#), [Akazawa K](#), [Shien T](#), Collaborative Study Group of Scientific Research of the Japanese Breast Cancer Society. Long-term outcomes of breast cancer patients with local recurrence after mastectomy undergoing immediate breast reconstruction: A retrospective multi-institutional study of 4153 cases. *Ann Surg Oncol* 2023; 30(11) : 6532-40.
- 13) [Kawase K](#), [Yoshida K](#), [Hara K](#), [Hidaka S](#), [Takeyama H](#). Efficacy and safety of neoadjuvant chemotherapy with dose de-escalation tri-weekly nanoparticle albumin-bound paclitaxel and FEC for human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer. *Clinical Medicine Insights* 2023; 4(2) : 378-86.
- 14) [Nakano S](#), [Mibu A](#), [Kato S](#), [Yamaguchi S](#), [Suzuki Y](#), [Tanimura K](#), [Sano M](#). Effectiveness of changing the class of molecularly targeted agent after disease progression during initial molecularly targeted therapy for luminal advanced/metastatic breast cancer. *J Nippon Med Sch* 2023; 90(2) : 179-85.
- 15) [Iesato A](#), [Fushimi A](#), [Tahara R](#), [Terada M](#), [Iwase M](#), [Kawamura C](#), [Yamashita N](#). A novel system to provide information via online YouTube videos and an evaluation of current online information about he-

- editary breast cancer. *Breast Cancer* 2024; 31(1): 63-74.
- 16) Yamashita N, Withers H, Morimoto Y, Bhattacharya A, Haratake N, Daimon T, Fushimi A, Nakashoji A, Thorner AR, Isenhardt E, Rosario S, Long MD, Kufe D. MUC1-C integrates aerobic glycolysis with suppression of oxidative phosphorylation in triple-negative breast cancer stem cells. *iScience* 2023; 26(11): 108168.
- 17) Bhattacharya A, Fushimi A, Wang K, Yamashita N, Morimoto Y, Ishikawa S, Daimon T, Liu T, Liu S, Long MD, Kufe D. MUC1-C intersects chronic inflammation with epigenetic reprogramming by regulating the set1a compass complex in cancer progression. *Commun Biol* 2023; 6(1): 1030.
- 18) Morimoto Y, Yamashita N, Hirose H, Fushimi A, Haratake N, Daimon T, Bhattacharya A, Ahmad R, Suzuki Y, Takahashi H, Kufe DW. MUC1-C is necessary for SHP2 activation and BRAF inhibitor resistance in BRAF (V600E) mutant colorectal cancer. *Cancer Lett* 2023; 559: 216116.
- 19) Yamashita N, Morimoto Y, Fushimi A, Ahmad R, Bhattacharya A, Daimon T, Haratake N, Inoue Y, Ishikawa S, Yamamoto M, Hata T, Akiyoshi S, Hu Q, Liu T, Withers H, Liu S, Shapiro GI, Yoshizumi T, Long MD, Kufe D. MUC1-C dictates PBRM1-mediated chronic induction of interferon signaling, DNA damage resistance, and immunosuppression in triple-negative breast cancer. *Mol Cancer Res* 2023; 21(3): 274-89.
- 20) Morimoto Y, Yamashita N, Daimon T, Hirose H, Yamano S, Haratake N, Ishikawa S, Bhattacharya A, Fushimi A, Ahmad R, Takahashi H, Dashevsky O, Mitsiades C, Kufe D. MUC1-C is a master regulator of MICA/B NKG2D ligand and exosome secretion in human cancer cells. *J Immunother Cancer* 2023; 11(2): e006238.

II. 総説

- 1) 井廻良美, 中西 真. 【高齢者の乳癌診療】老化と乳癌. *乳癌の臨* 2024; 39(1): 7-18.
- 2) 大塚 崇. 【胸部外科領域における周術期管理の重要ポイント】呼吸器領域 術後創感染, 膿胸の予防における留意点と発生時の対策. *胸部外科* 2023; 76(10): 874-7.
- 3) 大塚 崇. 未来の専門医を育てる! 東京慈恵会医科大学呼吸器外科における若手教育プログラム. *胸部外科* 2024; 77(1): 59-61.

III. 症例報告

- 1) Mori S, Odaka M, Oh M, Shigemori R, Toya N, Ohtsuka T. Thoracoscopic and transmanubrial approach for mediastinal tumor extending to the neck. *Ann Thorac Surg Short Rep* 2023; 1(3): 519-21.
- 2) 井上雅哉, 稲垣卓也, 佐藤修二, 岡本友好, 矢部三男, 大塚 崇. ProGRPが異常高値を示した異型肺カルチノイドの1切除例. *日呼外会誌* 2023; 37(2): 93-8.
- 3) Tsukamoto Y, Yabe M, Ishikawa A, Kato D, Shibazaki T, Nakada T, Ohtsuka T. Anomalous bronchus and pulmonary artery in a patient who underwent subsegmentectomy of right S6a+b. *Gen Thorac Cardiovasc Surg Cases* 2023; 2: 1 of 4-4 of 4.
- 4) Hamada R, Tsukamoto Y, Odaka M, Yabe M, Shigemori R, Akiba T, Toya N, Ohtsuka T. Pulmonary metastases of a borderline ovarian tumor with multiple cystic formations: a case report. *Surg Case Rep* 2023; 9(1): 36.
- 5) Nakano S, Kakimoto S, Takahashi S, Mibu A, Saigusa H. Lymphoscintigraphy and single-photon emission computed tomography (SPECT)/CT to determine need for second sentinel lymph node biopsy for breast cancer recurrence following ipsilateral breast/axillary surgery. *Am J Case Rep*, 2024; 25: e942424.
- 6) 田口恵理子, 伏見 淳, 風間高志, 神尾麻紀子, 武山 浩, 野木裕子. 梗塞壊死と皮膚瘻孔をきたした乳癌の1例. *日臨外会誌* 2023; 84(9): 1397-402.
- 7) 志村太雅, 松平秀樹, 野田祐基, 保谷芳行, 大塚 崇. SuReFInD[®]による術前マーキングが有用であった, 肺区域切除後ステープルライン近傍に生じた大腸癌肺転移の1例. *日内視鏡外会誌* 2023; 28(4): 235-40.
- 8) Sekine C, Kurozumi S, Kawashima H, Hirose K, Horiguchi J. Pegfilgrastim-related thoracic aortitis: A case report and literature review. *Current Problems in Cancer: Case Reports* 2023; 11: 100250.

IV. 著書

- 1) 武山 浩. 第12章: 内分泌疾患 乳腺腫瘍の診察手順. 福井次矢, 高木 誠, 小室一成編集. 今日の治療指針. 2024年版. 東京: 医学書院, 2024. p.814-5.
- 2) 田部井功. V. 周術期・救急集中治療臨床 第2節: 救急集中治療 疑問156集中治療領域の急性期・重症患者に対して有効な Immunonutrients (免疫 第2節 栄養素) はあるか? 日本臨床栄養代謝学会編. 日本臨床栄養代謝学会 JSPEN コンセンサスブック3リハビリテーション/在宅/小児/摂食嚥下/周術期・救急集中治療. 東京: 医学書院, 2024. p.337-8.

V. 研究費

- 1) 大塚 崇，肺由来間葉系幹細胞と一酸化炭素による急性肺傷害に対する新規治療法創出，科学研究費助成事業 基盤研究（C），2021～2023年度。
- 2) 森 彰平，ARDSに対するVV-ECMO環境下における一酸化窒素吸入投与の有効性の検討，科学研究費助成事業・若手研究，2021～2023年度。
- 3) 野木裕子，乳がん再発抑制を目的としたmTORシグナルを介した運動療法の確立，科学研究費助成事業・基盤研究（C），2020～2023年度。
- 4) 井廻良美，乳癌におけるDYRK2転写関連因子の探索と腫瘍増殖・浸潤制御機構の解明，科学研究費助成事業・若手研究，2021～2023年度。
- 5) 伏見 淳，乳癌石灰化成分に着目したDual-energy X線補助下マンモグラフィの臨床的有用性，科学研究費助成事業・若手研究，2023～2027年度。
- 6) 伏見 淳，3D画像解析技術と3Dプリンティングを活用した乳癌手術支援に関する研究開発，大樹生命厚生財団 医学研究助成，2023年度。

VI. 特許

- 1) 伏見 淳，穿刺ガイド及びその製造方法，穿刺ガイド製造装置（特願 2023-098361）

VII. 賞

- 1) 伏見 淳，Invitation & Travel Grant, Taipei International Breast Cancer Symposium 2023, 2023年9月。

VIII. その他

- 1) 浅野久敏，加藤大喜，荒川智嗣，大塚 崇，（シンポジウム1：女性気胸）女性気胸手術症例の検討，第27回日本気胸・嚢胞性肺疾患学会総会，大阪，9月。
- 2) 仲田健男，日本呼吸器外科学会若手教育部会セミナー：ThoraVi Vol.7 縦隔リンパ節郭清，教育ビデオ，11月。
- 3) 仲田健男，塚本 遥，大塚 崇，（パネルディスカッション15：呼吸器外科胸腔鏡安全技術認定制度の現状と課題）胸腔鏡下肺葉切除術における胸腔鏡安全技術認定と手術成績の検討—より安全な手術を目指して—，第36回日本内視鏡外科学会総会，横浜，12月。
- 4) 森 彰平，尾高 真，翁 真希，重盛林太郎，大谷 あい，加藤大喜，柴崎隆正，仲田健男，矢部三男，戸谷直樹，大木隆生，大塚 崇，（パネルディスカッション21：縦隔病変に対する手術の工夫）ロボット支援手術導入後の縦隔腫瘍に対するアプローチ選択の戦略と工夫，第123回日本外科学会定期学術集会，東京，4月。
- 5) 塚本 遥，仲田健男，石川あい，重盛林太郎，加藤大喜，柴崎隆正，森 彰平，矢部三男，尾高 真，秋

- 葉直志，大木隆生，大塚 崇，（ワークショップ3：転移性肺腫瘍の手術適応—外科手術の適応はどこまでか）大腸癌転移性肺腫瘍に対する外科治療の検討，第123回日本外科学会定期学術集会，東京，4月。
- 6) 野木裕子，荻谷朗子，志茂彩華，名倉直美，関 大仁，成井一隆，櫻井照久，雑賀美穂，近藤 直，笹田伸介，石飛真人，山内智香子，森 弘樹，枝園忠彦，（厳選口演）術前後の化学療法を併用した一次乳房再建は外科的腫瘍学的危険因子ではない—日本乳癌学会班研究（枝園班），第31回日本乳癌学会，横浜，7月。
 - 7) 川瀬和美，明石定子，沖永裕子，伊藤 香，神林智寿子，富澤康子，萬谷京子，野村幸世，（サージカルフォーラム（31）：ダイバーシティ）包括的ダイバーシティ推進へ，やはり女性外科医は必須の推進力である，第123回日本外科学会定期学術集会，東京，4月。
 - 8) 田部井功，REF-P1に関する流動食の半固形成の効果，半固形成粘度調整剤の利用法，The Korean society of Clinical Nutrition, 2023 韓国臨床栄養学会研修講座，WEB，11月。
 - 9) 伏見 淳，神尾麻紀子，風間高志，田口恵理子，浮池 梓，工藤 麗，塩谷尚志，永崎栄次郎，鳥海弥寿雄，武山 浩，大木隆生，野木裕子，（ワークショップ14：これからの乳腺外科医に求められるもの）これからの乳腺外科医の育成 医学生への新しい乳癌教育，第123回日本外科学会定期学術集会，東京，4月。
 - 10) 神尾麻紀子，行木彩乃，風間高志，田口恵理子，伏見 淳，野木裕子，（パネルディスカッション21：BRCA 病的バリエント保因者に対する医療提供のインフラ整備）BRCA バリエント陽性者に対するMRIガイド下生検の有用性について，第85回日本臨床外科学会総会，岡山，11月。

外科学講座

小児外科，血管外科

講座担当教授：大木 隆生 血管外科
 教授：戸谷 直樹 血管外科
 准 教授：黒部 仁 小児外科

教育・研究概要

I. 小児外科

1. 基礎研究

1) 改良型コイン形電池の有用性の検討

乳幼児の異物誤飲は注意していても完全に避けることはできない。以前は硬貨の誤飲が多かったが、近年では小型化に伴いコイン形電池の誤飲が増加している。また現在主流のリチウム電池は従来のアルカリ電池に比べ、起電力が2倍高く、誤飲した際の消化管粘膜傷害の重傷度も高くなることが知られている。コイン形電池を誤飲した際に問題となるのは、形態上、食道内に留まりやすく、同一部位で食道粘膜が傷害され、食道気管瘻、食道大動脈瘻などの重篤な合併症が形成されることである。近年、米国でコイン形リチウム電池誤飲による複数の死亡事故が発生しており、米国政府から日本の電池生産企業に改善要請が出された。また、同時期に日本でもコイン形電池の誤飲事故が目されるようになり、2015年の東京都商品等安全対策協議会において、コイン形電池の安全性および対策が議論された。これらに伴い日本電池工業会を中心にコイン形電池の改良が検討されている。当院では約8年前からブタを用いたコイン形電池誤飲による食道損傷の実験を施行している。改良型コイン形電池の誤飲後の経時的な組織傷害を病理組織学的に評価し、そこから誤飲電池からの電流の発生、および、傷害が起こるメカニズムを解明し、傷害の起こりにくい電池の作成を研究する。

2) ブタ胎児小腸、及び、オルガノイドを用いた腸管再生の基礎研究

新生児期から小児期において重度の腸管不全を来す疾患として、腸管神経の欠損または異常（質的、量的）が原因になるヒルシュスプルング病とその類縁疾患がある。これらは指定難病であり、現行の外科的内科的集学的治療では根治が困難で、新規治療が必要である。近年、腸管再生医療の一つとして、腸管オルガノイドが注目されている。ヒルシュスプルング病とその類縁疾患に対する新規治療法として腸管オルガノイドを用いた研究を行う。さらに、胎

児小腸の抗原性の低さに注目し、胎児小腸を用いた小腸移植の可能性を探る。

2. 臨床研究

1) 漏斗胸に対する Nuss 法の改良と術後評価

漏斗胸に対する低侵襲手術として Nuss 法が普及し、当院では今までに 600 例以上の手術症例を経験した。しかし、Nuss 法は、重篤な合併症の報告もあり、必ずしも低侵襲な術式ではない。また、胸郭の形状や年齢によっては術後の形状に不満が生じる場合がある。我々は、従来の Nuss 法に改良を加え、それにより合併症を減らし、手術による効果の向上に努めており、最近、手術による効果を改善させる目的で挙上鉤と内視鏡手術器具を用いた Nuss 法を改良した方法を考案した。この新しい Nuss 手術方法による安全性（術中・術後合併症）の評価と臨床症状の改善の評価を行う。術後評価は、手術による挙上効果（バー挿入中の CT による解析）と抜去後の挙上効果の持続性（抜去後 1 年以降の CT）で行う。

2) 肥厚性幽門狭窄症の術後経口哺乳の至適方法の研究

肥厚性幽門狭窄症は、出生後 2 週目頃から 2 か月ぐらいで発症し、胃幽門筋の肥厚により胃の出口が狭くなることで胃内容が通過できなくなり、無胆汁性の噴水状嘔吐を呈する原因不明な疾患である。内科的治療と外科的治療があるが、外科的治療後も嘔吐が遷延することがあり、術後の経口哺乳の方法は施設により様々である。具体的には少量から開始し漸増する方法と、はじめから自由に飲ませる方法がある。当科では以前は少量から開始していたが、近年でははじめから自由に飲ませている。そこで、以前の方法と最近の方法での臨床経過を後方視的に比較し、肥厚性幽門狭窄症の術後経口哺乳の至適方法を研究する。

3) 術後 SSI (surgical site infection) 防止のための手術野の至適消毒方法、および、縫合糸の検討

術後合併症の 1 つである SSI は入院期間や外来通院時間の延長、治療に伴う医療費の増加、および、患児とその家族の QOL へ影響を及ぼす。SSI を限りなく減らすため、SSI と消毒方法、縫合糸との関係を検討する。

II. 血管外科

1. 胸腹部大動脈瘤に対する枝付きステントグラフトの臨床応用

胸腹部大動脈は破裂してしまうと極めて救命が困難であり、また待機手術においても未だ高い死亡率

と対麻痺をはじめとした重篤な手術合併症を引き起こす治療が難しい疾患である。我々は，開胸開腹手術が困難な症例に対しては，学内倫理委員会，医療安全委員会による審査を経て，個人輸入ベースで医療器具（枝付きステントグラフト t-Branch）を入手し，血管内手術を行っている。単径部や上腕動脈の小切開のみで腹腔動脈・上腸間膜動脈・腎動脈に送血用の枝をつけてから胸腹部大動脈瘤を空置する治療を行い得るため，局所麻酔下でも手術可能な枝付きステントグラフト手術を行い良好な成績を収めている。

2. 弓部大動脈瘤に対する新しい低侵襲手術の開発（Retrograde in situ branch surgery：RIBS，枝付きステントグラフト A-branch）

胸部大動脈瘤の内，頸部動脈分枝を巻き込んだ形で瘤が存在する弓部大動脈瘤に対し，新しい手術方法を検討する。従来，この疾患に対しては弓部大動脈人工血管置換術が行われてきたが，既に胸骨正中切開により上行大動脈人工血管置換，心臓手術が行われている症例や，心機能・呼吸機能が著明に低下した症例においては，弓部大動脈瘤に対する人工血管置換術は困難である場合が少なくない。そのため，より低侵襲な術式として，(1) 必要に応じて頸動脈間バイパス術を行い，(2) ステントグラフトを上行大動脈から下行大動脈に留置し，(3) 頸動脈から逆行性に弓部大動脈に挿入したステントグラフト内に針で穴を開け，(4) カバードステントをステントグラフト内に留置することで脳循環をわずかな虚血時間のみで血行再建することができる術式 RIBS を開発した。in vitro 下の基礎実験を繰り返した後に，学内倫理委員会，医療安全委員会による審査が行われ，臨床応用の承諾を得て，弓部大動脈人工血管置換術が困難と判断された弓部大動脈瘤患者に対して，本術式 RIBS による低侵襲手術を行っている。また，同様の審査を経て，欧州で使用されている企業製弓部大動脈瘤に対する枝付きステントグラフト Branched Thoracic Arch Graft（A-branch）によるステントグラフト治療を行なっている。

3. 弓部大動脈瘤に対する枝付きステントグラフト Zenith Branched Thoracic Arch Graft および Lunderquist DC WIRE Guides の評価

弓部大動脈瘤に対しては現時点では弓部置換術が第 1 選択であり，弓部大動脈瘤に対するステントグラフト術は非解剖学的バイパスなどで頸部分枝の再建を追加したハイブリッド手術を行う必要がある。我々はハイリスクあるいは手術不能とされた弓部大動脈瘤に対して頸部分枝へのバイパスを併用するハ

イブリッド手術，頸部分枝へステントを挿入する Chimney 法，さらに RIBS 法などを施行し一定の成績をおさめてきたが，いずれもステントグラフトの適応外使用であり，改善の余地が残されている。一方，当科では他院で手術不能と言われ紹介を受ける弓部大動脈瘤が多く，今後もステントグラフト治療のさらなる改良が望まれている。今回我々は欧州で使用されている企業性 Zenith Branched Thoracic Arch Graft[®] を使用し自主研究を行う。このデバイスは現在までに 60 例が使用されており，留置率は 100% である。最も多い合併症は脳梗塞であるが，全体で 5 例に認めている。特に最初の 10 例で 4 例に認めたため，解剖学的適応を絞ったところ，のちの 50 例においては 1 例しか認めていない。さらに対麻痺などの合併症は現在のところ認めていない。

「点検・評価・改善」

1. 小児外科

1) 基礎研究

(1) 改良型コイン形電池の有用性の検討

動物実験委員会の承認を受け，順調に適切に実験が進んでいる。結果を International Electrotechnical Commission Meeting（京都）と The 56th Annual PAPS（Pacific Association of Pediatric Surgeons）meeting（バリ島）での国際学会で発表した。さらに英文雑誌に投稿し，現在査読結果待ちである。

(2) ブタ胎児小腸，及び，オルガノイドを用いた腸管再生の基礎研究

動物実験委員会の承認を受け，適切に実験を進めた。結果を第 35 回日本腸管リハビリテーション・小腸移植研究会（大阪），第 60 回日本小児外科学会総会（大阪）で発表した。内容を英文雑誌に投稿し，アクセプトされた（Harada A, Matsumoto N, Kinoshita Y, Matsu K, Inage Y, Morimoto K, Yamanaka S, Kurobe M, Yokoo T, Kume H, Ohki T, Kobayashi E. Maturation and development of fetal pig intestinal tissue in immunodeficient mice. Acta Cir Bras 2024; 39: e390624.）。

2) 臨床研究

(1) 漏斗胸に対する Nuss 法の改良と術後評価

後方視的な研究であり，倫理委員会の承認を受け，現在もデータの解析中である。今後は，左右非対象症例の検討を行う。

(2) 肥厚性幽門狭窄症の術後経口哺乳の至適方法の研究

後方視的な研究であり，倫理委員会の承認を受け，データを集積し，解析中である。適切な統計処理が

行われており，論文投稿準備中である。

(3) 術後 SSI (surgical site infection) 防止のための手術野の至適消毒方法，および，縫合糸の検討
新たに導入した消毒液，及び，抗生剤コーティング糸を使用開始し，術後 SSI の発生を観察中である。症例数が集まったところで解析を行う。

2. 血管外科

現在，以下の臨床や基礎研究が進行中である。腹部および胸部大動脈瘤ステントグラフト手術においては日本屈指の治療件数を誇っている。また，米国から最先端の血管内治療用医療器具を輸入使用し，open surgery が困難な患者の弓部大動脈瘤や胸部大動脈瘤の治療を行っている。これらの臨床データを解析し，その成績・治療法を主要学会で報告している。

- 1) Zenith ステント（有窓性・枝付き）と Atrium 社製 iCAST ステントを用いた腹部大動脈総腸骨動脈瘤，傍腎動脈腹部大動脈瘤と胸腹部大動脈瘤に対するステントグラフト手術
- 2) ハイリスク患者の弓部大動脈瘤に対する低侵襲手術-Retrograde in situ branch surgery (RIBS)-
- 3) 弓部大動脈瘤に対する枝付きステントグラフト Zenith Branched Thoracic Arch Graft および Lunderquist DC WIRE Guides の評価
- 4) 破裂性腹部大動脈瘤に対する開腹手術とステントグラフト内挿術の治療選択に関する全国多施設観察研究
- 5) 大動脈瘤における局所血液循環についての研究
- 6) 腹部大動脈瘤に対するステントグラフト留置術時の下腸間膜動脈塞栓の有用性の評価：多施設前向き無作為化比較試験
- 7) 大腿膝窩病変を有する閉塞性動脈硬化症患者に対するステントグラフト留置後血栓性閉塞に対する治療に関する多施設後向き研究
- 8) 腹部大動脈瘤における瘤径拡大速度および瘤径拡大因子の検討
- 9) 腹部大動脈瘤に対する Zenith Alpha Abdominal ステントグラフトシステムの有効性に検討する多施設後向き観察研究
- 10) 腹部大動脈瘤に対する人工血管置換後の腹壁癒痕ヘルニア発生に対しての腹帯の予防効果に関する後向き検討
- 11) 日本ステントグラフト実施基準管理委員会レジストリーデータを用いた AORFIX ステントグラフトシステムの治療成績の解析

- 12) ヘパリン使用型人工血管を用いた前腕ループバスキュラーアクセスの治療成績の検討
- 13) 日本人における腹部大動脈瘤にチアするステントグラフト内挿術後二次治療と中枢ネック径の関連性についての検討

研究業績

I. 原著論文

- 1) Kurobe M, Sugihara T, Harada A, Kaji S, Uchida G, Kanamori D, Baba Y, Hiramatsu T, Ohashi S, Otsuka M. The comparison of postoperative umbilical port site-related complications between transumbilical and periumbilical incision after laparoscopic surgery in children. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 2023; 33(8) : 807-13.
- 2) Harada A, Tomita H, Tsukizaki A, Mizuno Y, Ishihama H, Shimotakahara A, Matsuoka K, Shimojima N, Hirobe S. Treatment strategy for Currarino syndrome complicated with anorectal stenosis. *Cureus* 2023; 15(12) : e50512.
- 3) Harada A, Matsumoto N, Kinoshita Y, Matsu K, Inage Y, Morimoto K, Yamanaka S, Kurobe M, Yokoo T, Kume H, Ohki T, Kobayashi E. Maturation and development of fetal pig intestinal tissue in immunodeficient mice. *Acta Cir Bras* 2024; 39 : e390624.
- 4) 宿澤孝太, 鶴野絢子, 内田毅彦, 大木隆生. 弓部大動脈瘤の新治療法実現に向けたステントグラフトの研究開発. *人工臓器* 2023; 52(2) : s-74.

II. 総説

- 1) 金森大輔, 宮國憲昭, 杉原哲郎, 梶沙友里, 大橋伸介, 黒部 仁, 芦塚修一. 【小児外科疾患に関連する症候群】 Currarino 症候群. *小児外科*, 2023; 55(4), 381-4.

III. 症例報告

- 1) Baba Y, Ashizuka S, Kaji S, Sugihara T, Uchida G, Ohashi S, Kurobe M, Toya N, Ohki T, Maeda M. Midline cervical branchial fistula with a branchial cyst in the sublingual space : a case report. *J Pediatr Surg Case Rep* 2023; 96 : e102692.
- 2) Sasamoto T, Kurobe M, Gonmori-Ohta C, Tanaka K, Honda T, Sugihara T, Akiyama M. Referred shoulder pain caused by undifferentiated embryonal sarcoma of the liver *Pediatr Int* 2023; 65(1) : e15501.
- 3) 笠兼太郎, 山田雄太, 中川 光, 小澤博嗣, 大森禎子, 福島宗一郎, 馬場 健, 宿澤孝太, 立原啓正, 大木隆生. 完全内臓逆位を合併した TAA/TAAA/複雑

型 PAD に対して三期的治療を行った 1 例. 血管外科 2023 ; 42(1) : 175-6.

- 4) 鈴木毅弘, 戸谷直樹, 伊藤栄作, 大木隆生. 対側治療後異時に発症した右破裂性大腿深動脈瘤の 1 例. 血管外科 2023 ; 42(1) : 167-8.
- 5) 鈴木毅弘, 蝶野喜彦, 小澤博嗣, 大森禎子, 福島宗一郎, 馬場 健, 宿澤孝太, 立原啓正, 大木隆生. 症候性の椎骨動脈瘤と膝窩動脈瘤に対して一期的に血管内治療しえた 1 例. 血管外科 2023 ; 42(1) : 150.

V. 研究費

- 1) 黒部 仁. Nuss 手術後の疼痛についての調査研究. グンゼメディカル株式会社. 2023 年度.
- 2) 大橋伸介. コイン形リチウム電池の誤飲時の食道腐食に関する研究. パナソニックエナジー株式会社. 2023 年度.

VIII. その他

- 1) Ohashi S, Kanamori D, Kurobe M, Fukasawa N, Satake M, Iwauchi A. (oral) Improvement of lithium button battery alleviate esophageal wall damage. PAPS 2023 (The 56th Annual Pacific Association of Pediatric Surgeons Meeting). Bali, Sept.
- 2) Ohashi S, Kanamori D. (oral) Battery ingestion in children. International Electrotechnical Commission (IEC) meeting of TC 35 (Primary Cells and Batteries). Kyoto, May.
- 3) 平松友雅, Jonathan Karpelowsky, 大木隆生. (パネルディスカッション 5 : 小児がんの外科治療と機能温存 : どこまで切ってどこまで残すか) 小児腎悪性腫瘍に対する Nephron Sparing Surgery (NSS) - 両側 Wilms 腫瘍に対する NSS の単施設成績および文献的考察. 第 123 回日本外科学会定期学術集会, 東京, 4 月.
- 4) 原田 篤, 松本直人, 木下善隆, 黒部 仁, 横尾 隆, 小林英司. (口頭) 異種腸管の再生・発生的機序解明 プタ胎仔小腸オルガノイド vs 組織移植片. 第 35 回日本腸管リハビリテーション・小腸移植研究会. 大阪. 3 月. [移植 2023 ; 58(2) : 158-9]
- 5) 馬場優治, 芦塚修一, 梶沙友里, 杉原哲郎, 内田豪気, 大橋伸介, 黒部 仁, 戸谷直樹, 大木隆生, 前田未来. (ポスター) 頸部正中に鰓性瘻孔を伴う鰓性嚢胞の治療について. 第 60 回日本小児外科学会学術集会. 大阪. 6 月.
- 6) 黒部 仁, 宮國憲昭, 杉原哲郎, 梶沙友里, 大橋伸介, 芦塚修一, 大木隆生. (ポスター) 当院における胃瘻造設症例と胃瘻閉鎖症例の臨床的検討. 第 60 回日本小児外科学会学術集会. 大阪. 6 月.
- 7) 松島 正, 杉原哲郎, 宮國憲昭, 梶沙友里, 大橋伸介, 黒部 仁, 芦塚修一, 大木隆生. (ポスター) 外

傷性精巣破裂の一例. 第 60 回日本小児外科学会学術集会. 大阪. 6 月.

- 8) 永嶋 惇, 原田 篤, 黒部 仁. (ポスター) 腸管気腫による腸重積を認めた重症心身障害児の一例. 第 60 回日本小児外科学会学術集会. 大阪. 6 月.
- 9) 宮國憲昭, 芦塚修一, 杉原哲郎, 梶沙友里, 大橋伸介, 黒部 仁, 大木隆生. (ポスター) 漏斗胸に伴う症状に対する Nuss 手術の効果. 第 60 回日本小児外科学会学術集会. 大阪. 6 月.
- 10) 蛭間善章, 宮國憲昭, 杉原哲郎, 梶沙友里, 大橋伸介, 黒部 仁, 芦塚修一, 大木隆生. (ポスター) 胸腔鏡下修復術を施行した横隔膜ヘルニアの 3 例. 第 60 回日本小児外科学会学術集会. 大阪. 6 月.

整形外科科学講座

講座担当教授	齋藤 充	膝関節外科, 骨代謝
教 授	舟崎 裕記	肩関節外科, スポーツ傷害
教 授	大谷 卓也	股関節外科
教 授	曾雌 茂	脊椎外科, 骨代謝
教 授	窪田 誠	足の外科
教 授	杉山 肇	股関節外科 (神奈川県ハビリテーション病院に出席中)
教 授	田中 孝昭	膝関節外科 (国立病院機構宇都宮病院に出席中)
准 教 授	藤井 英紀	股関節外科
准 教 授	熊谷 吉夫	膝関節外科 (国立病院機構宇都宮病院に出席中)
准 教 授	伊室 貴	脊椎外科 (厚木市立病院に出席中)
准 教 授	吉田 衛	肩関節外科, リウマチ (国立病院機構西埼玉中央病院に出席中)
准 教 授	茶蘭 昌明	脊椎外科 (国立病院機構宇都宮病院に出席中)
准 教 授	戸野塚久紘	肩関節外科 (神奈川県ハビリテーション病院に出席中)
准 教 授	井上 雄	脊椎外科
准 教 授	奥津 裕也	手外科 (富士市立中央病院に出席中)
講 師	加藤 壮紀	肩関節外科
講 師	篠原 光	脊椎外科
講 師	宮坂 輝幸	膝関節外科
講 師	林 大輝	膝関節外科, スポーツ傷害
講 師	前田 和洋	手外科
講 師	羽山 哲生	股関節外科
講 師	嘉山 智大	膝関節外科
講 師	木村 正	足の外科
講 師	川口 泰彦	股関節外科
講 師	牛久智加良	脊椎外科
講 師	池田 亮	膝関節外科 (東急病院に出席中)
講 師	劉 啓正	膝関節外科 (豊島病院に出席中)

教育・研究概要

I. 上腕骨近位端骨折に対する骨折用ステムを用いた人工骨頭置換術の術後成績ーリバース型人工肩関節との比較ー

65歳以上の上腕骨近位端骨折に対して骨折用ステムを用いた人工骨頭 (HA), またはリバース型人工関節 (RSA) を行い, 1年以上経過観察可能で

あった15例 (HA7, RSA8, 男5女10, 平均78±6歳) の最終診察時の可動域, JOAスコア, 合併症の有無を比較検討した。HA, RSAの挙上 (104±37°, 103±15°), 外旋 (30±14°, 14±18°), JOAスコア (84±11, 77±8) に有意差はなく, 内旋ポイント (5±1, 3±1) のみHAで有意に良好であった。術後合併症はHA2例, RSA5例であり, 本システムを用いたHAは比較的安全で良好な術後成績も期待できることから, 高齢者の上腕骨近位端骨折に対する治療の選択肢の一つとなることを報告した。

II. 手外科班の近況

手外科班では, イリザロフミニ創外固定器M4ユニットを用いた治療が手指骨折治療に有用であると見出し, 症例に幅広く適応し, 成績を積み重ねている。また, 全身性アミロイドーシスにおける初期症状として高頻度にみられる手根管症候群が, 心アミロイドーシスの早期診断治療につながると注目されている。そこで, 当院でも手根管症候群患者の手術検体を用いたアミロイドーシスに関する研究や, 循環器内科との連携を行なっている。臨床研究だけでなく, Dupuytren拘縮に対する新規治療の分子基盤を確立するために, 線維化を過剰にきたす病態モデルを用いた遺伝子研究と, その遺伝子の関与を実際のDupuytren拘縮患者の臨床検体で検討している。

III. 脊椎班の近況

脊椎班では分院ごとに継続して研究を行っている。本院では特発性側弯症に対するナビゲーションやMR (Mixed Reality) を用いた安全なスクリー挿入の検討, スクリューのゆるみとペントシジンの関係, 経仙骨的脊柱管形成術の成績, また泌尿器科や放射線科と合同で行っている骨転移がんボードの有効性を研究している。また, 柏病院では, フレイル高齢者の非骨傷性頸髄損傷と合併症の関係, performance statusとBarthel Indexを用いて評価した術前の骨格筋量に応じた手術の有効性を検討している。葛飾医療センターでは, 傍脊柱筋の術前後の変化をエコーエラストグラフィで定量化し臨床成績との関係や, 経仙骨的脊柱管形成術の放射線学的研究も行っている。

IV. 高位脱臼股に対する大腿骨短縮骨切り併用の人工股関節全置換術の成績

高位脱臼股 (Crowe III/IV) に対し, S-ROM-A

ステムを用い、大腿骨短縮骨切り術を併用した THA を施行した 45 股の成績を調査した。術後感染症として、症候性肺塞栓症や神経麻痺はみられなかった。術後早期の脱臼が 4 %、骨切り部位の癒合不全が 2 % に認められ、股関節機能スコアは術後有意に改善した。術後の脚延長は 0 ~ 56mm (平均 28mm) であった。最終経過観察における本手法の機能的・X 線学的転帰は全例で良好であった。下肢延長の許容量は患者によって異なるが、坐骨神経を触診し、延長量を個々に決定する当科の術式は有用な方法であると考えられた。

V. 膝関節班の近況

膝関節班では、人工膝関節置換術での術中 3D スキャナを用いた骨切りガイドの検討を始めとし、大腿骨コンポーネントの設置に重要な指標となる後顆軟骨量や回旋評価を行っている。人工関節置換術前後の膝蓋骨を含むインプラント周囲の骨密度や骨粗鬆症との関連を評価した。そのほかにも簡易歩行解析の評価や 3DMRI を用いた半月板や軟骨の定量化を行なっている。また T2 mapping MRI を用いたコラーゲンの質量解析を行っている。膝関節鏡視下手術では前十字靭帯再建術のみならず、再再建における長方形ダイレータを用いた骨孔ダイレーターの有用性の評価を行っている。さらに大腿四頭筋腱を用いた靭帯再建の手法を確立すべく、移植腱採取方法を含め改良している。

VI. 足の外科の研究報告

足の外科では継続して、Windlass mechanism (WM) の解明を進めている。今年は強剛母趾の病態解析について、母趾背屈位での荷重位 CT をさらに症例数を増やして撮影して行った。強剛母趾では、母趾背屈時のアーチの増大が健常足に比べて優位に低いと同時に、後足部の関節の動きも低下していることが判明した。これは強剛母趾では WM の機能低下が示唆される結果となった。また、診断に難渋する Lisfranc 関節損傷の longitudinal type の CT による画像解析を行ったところ、内側楔状骨は背側に転位しており、CT 像冠状断像で確認することができた。関節面の最低点の偏位は、観血的治療の要否を判断する指標のひとつとして、使用できる可能性がある。

VII. 外傷研究班サマリー：仙骨部検出 AI の開発—仙骨骨折の診断 AI の臨床応用への道—

単純 X 線像 (XP) での仙骨骨折の診断精度は

53% と低く、誤診で深刻な結果をもたらすことから、XP で仙骨骨折を診断する人工知能 (以下 AI) での研究に着手し、昨年度、診断精度 93.5% の AI を報告した。しかし、画像データ作成時、手動で仙骨部のアノテーションを行う必要があり、臨床応用のため仙骨部を自動的に検出する AI を開発した。3 病院で撮影された骨盤 XP 2,296 枚を使用し、訓練画像を YOLOv8 に学習させ、296 枚をテスト画像で精度評価した結果、Precision は 1.00、Recall は 1.00、Average Intersection over Union 0.74、mean Average Precision 50、50-95 は 0.99、0.74 であった。このことより、本研究の AI は仙骨の自動検出として高精度であった。我々が開発した仙骨骨折の有無を分類する AI と合わせることで、仙骨骨折を診断する AI の臨床応用が可能であり、引き続き研究を進めていく。

VIII. 全自動前処理装置を組み込んだ質量分析装置による血清 25OH ビタミン D 自動測定法の確立と日本人健診者の大規模集団における測定および基準範囲の設定

血清 25OH ビタミン D (25OHVD) は VD 代謝産物の一つで、VD の体内蓄積量の指標である。免疫測定法が主流だが、高濃度で測定精度が低下、小児における過大評価などの問題点があるため、質量分析装置に全自動の前処理装置を組み合わせ、25OHVD2 および D3 の自動測定法を確立した。また本学附属病院および健診センター受診者 5,518 名における測定および基準範囲の設定を行った。測定の結果は、VD2 は全症例で感度以下、VD3 は 98% が 30ng/mL 未満で、基準範囲は 6-28ng/mL であった。10-90 歳代の多くが 20ng/mL 未満で、若年になるに従いより低値となる傾向を認めた。本測定法は免疫測定法より精度および正確性の点で優れ、広く臨床応用が可能な手法と考えられる。

IX. 関節リウマチ班の近況

昨年までと同様に、関節滑膜に発現する Wnt たんぱく質に着目した研究を継続して行なっている。ある低分子化合物が、関節炎モデルマウスにおける骨関節破壊を抑制することを見出し、新たな治療標的として解明を進めている。また、臨床面では、附属第三病院に通院中の関節リウマチ患者における骨代謝および骨基質マーカーの推移を検討した。その結果、寛解群でさえ骨質を規定する血中ペントシジンは継時的に上昇した。さらに、寛解群の内、生物学的製剤を使用した群では継時的な血中ペントシジ

ンの上昇を認めなかった。このことから、寛解を得られたとしても骨質の悪化による脆弱性骨折を引き起こすリスクがあること、および生物学的製剤の使用は骨保護効果が期待できることが示された。

「点検・評価・改善」

1. 基礎研究に関して

骨代謝研究に関しては、免疫測定法が主流であった血清 25OHVD の測定について、質量分析装置を駆使した 25OHVD2 および D3 の自動測定法を確立した。既存の測定法の問題点を克服した手法を確立したことは評価できる。首都圏東京の 3,000 万人の大部分が VD 不足状態にあり、それが若年世代においてより顕著であることが推測され、積極的な啓発が今後の改善点として必要であると考ええる。関節リウマチに関する研究では、関節炎による骨破壊を抑制する新規低分子化合物の解析を行なっている。創薬を目指した今後の発展が期待されるが、分子メカニズムの解明や副作用の評価などが課題として残されている。また、今年度から関節リウマチ患者における骨代謝についての調査を開始し、新たな知見を見出すことができた。今後、前向き研究でこの知見のさらなる解析、深化を目指すのが、これからの改善点と考える。

2. 臨床研究に関して

当講座では、多岐にわたる運動器疾患に対応するために、診療分野を、肩関節、手外科、脊椎、股関節、膝関節、足の外科、外傷、骨粗鬆症、リウマチ、スポーツの各研究班に分けて診療を行っている。どの分野も専門性が高く、活発な学術活動が行われている。

肩関節領域では、リバー型人工肩関節置換術に関する研究を行っている。リバー型人工肩関節の導入後、人工肩関節（人工骨頭を含む）の症例は増加している。近年では PSI（Patient Specific Instrument）ガイドを用いることで変形の著しい症例にも対応可能である。今後は、症例に応じて適切な術前計画が行うことで、さらに安定した術後成績が期待される。手外科領域では、骨折に対する新規固定法の評価を行った。症例数を増やし、既存の治療法と比較し、差別化を図っていくことが今後の改善点と考える。脊椎領域では、特発性側弯症に対するナビゲーションや MR を用いた安全なスクリー挿入の検討、スクリーゆゑのみとペントシジンの関係、また経仙骨の脊柱管形成術の成績、フレイル高齢者の非骨傷性頸髄損傷と合併症の関係の評価を行った。股関節領域では、人工股関節置換手術およ

び再置換術の臨床成績に関する研究を積極的に行っており、これまでのインプラント別の手術成績に加えて、当科で施行している高位脱臼股に対する人工股関節置換術の成績は、高度な手技を要する手術であるが、その臨床成績は良好であった。今後はさらなる長期経過の成績を追跡し研究も進めていく予定である。膝関節領域では人工膝関節置換術、骨切り術、靭帯再建術などの術前・術後の様々な評価を継続して行なっている。骨密度や骨質と膝手術との関連を明らかにしており、周術期の骨粗鬆症治療の指標になると考えている。また、近年着目されている大腿四頭筋腱を前十字靭帯のグラフトとして用いるデバイス・手技の開発・改良を行なっている。足の外科領域では、独自の 3 次元解析システムを用いて、足の疾患の病態解析を行った。2 次元画像である単純 X 線では、診断や病態の解析が不可能であった疾患についても詳細に検討でき、新たな治療法にもつながる可能性がある。今後は立位で撮影可能な CT の導入を準備しており、さらなる研究対象の拡大が期待できる。外傷領域では、仙骨骨折の診断精度 93.5% の AI を開発した。今年度は更なる改善のため仙骨部を自動検出する AI を開発し、臨床応用が見込まれる。

このような各臨床研究班の取り組みは、大学病院としての職務を全うしていく上で重要であり、評価できる。

研究業績

I. 原著論文

- 1) [Chazono M, Inoue T, Obata S](#). Substantial mismatch of skeletal maturity assessment between Risser sign and Simplified Skeletal Maturity Scale/Thumb Ossification Composite Index in patients with adolescent idiopathic scoliosis. *Spine Deform* 2023; 11(4): 853-60.
- 2) [Inoue T, Soshi S, Yamamoto S, Saito M](#). Efficacy of the ainVision apparatus for assessment of axial neck pain after cervical laminoplasty: a prospective study. *J Orthop Surg Res* 2023; 18(1): 473.
- 3) [Tonotsuka H, Sugiyama H, Funasaki H, Yoshida M, Kato S, Tanaka K, Saito M](#). Chronological changes in the rate of surgical field contamination in the shoulder joint. *J Orthop Sci* 2023; S0949-2658(23)00267-1.
- 4) [Ushiku C, Suda K, Michikawa T, Harmon SM, Komatsu M, Tsuji O, Takahata M, Saito M, Iwasaki N, Minami A](#). Incidence and risk factors for pneumonia in the chronic phase of cervical spinal cord injury

- with complete motor paralysis. *Spine Surg Relat Res* 2023; 7(4) : 333-40.
- 5) Murayama Y, Funasaki H, Hayashi H, Kubota D, Tanaka K, Nagai A, Ogawa M, Saito M. Analysis of quadriceps muscle tightness as a risk factor for Osgood-Schlatter disease: a prospective cohort study. *Orthop J Sports Med* 2023; 11(9) : 23259671231202209.
- 6) Amagami A, Sugiyama H, Tonotsuka H, Saito M. Long-term course of developmental dysplasia of the hip: follow-up of the non-operated hips of patients undergoing unilateral rotational acetabular osteotomy for twenty-four years. *Arch Orthop Trauma Surg* 2024; 144(3) : 997-1004.
- 7) Sato R, Hamada H, Uemura K, Takashima K, Ando W, Takao M, Saito M, Sugano N. Leg length discrepancy should be assessed based on the whole length of the lower limb in patients with osteoarthritis secondary to developmental dysplasia of the hip. *Bone Jt Open* 2024; 5(2) : 79-86.
- 8) Tsuji O, Suda K, Michikawa T, Takahata M, Ozaki M, Konomi T, Harmon-Matsumoto S, Komatsu M, Ushiku C, Menjo Y, Iimoto S, Watanabe K, Nakamura M, Matsumoto M, Minami A, Iwasaki N. Risk factors of AIS C incomplete cervical spinal cord injury for poor prognosis-The significance of anorectal evaluation. *J Orthop Sci* 2023; 28(6) : 1227-33.
- 9) Takasawa E, Iizuka Y, Mieda T, Inoue H, Kimura A, Takehita K, Sonoda H, Takakura K, Sorimachi Y, Ara T, Arai A, Shida K, Nakajima T, Tsutsumi S, Arai H, Moridaira H, Taneichi H, Funayama T, Noguchi H, Miura K, Kobayashi R, Iizuka H, Chazono M, Chikuda H. Trends in cervical laminoplasty and 30-day postoperative complications: 10-year results from a retrospective, multi-institutional study of 1095 patients. *Eur Spine J* 2023; 32(10) : 3575-82.
- 10) Thorhauer ED, French M, Kimura T, Ledoux WR. A cadaveric comparison of the kinematic and anatomical axes and arthrokinematics of the metatarsos sesamoidal and first metatarsophalangeal joints. *J Biomech Eng* 2023; 145(4) : 044502.
- 11) Watanabe K, Kubota M, Tanaka H, Nishiyama T, Hirao M, Fukushi JI, Kakihana M, Nozawa D, Okuda R. Japanese Orthopaedic Association (JOA) clinical practice guidelines on the management of Hallux Valgus-Secondary publication. *J Orthop Sci* 2024; 29(1) : 1-26.
- 12) Kaneuji A, Imai H, Sugama R, Ohta Y, Fukui K, Takahashi E, Akiyama H, Miyagawa T, Yoshitani J, Fujii H, Amagami A, Watanabe M, Honda T, Maeda A, Nakamura Y, Taniguchi N, Ichikawa J, Fawley D W, Yasuda J. Implant fixation of primary total hip arthroplasty using a cementless cup for osteoarthritis secondary to developmental dysplasia of the hip: a prospective multicenter study in Japan. *Journal of Joint Surgery and Research* 2024; 2(1) : 19-24.
- 13) Fukuda T, Yonenaga T, Akao R, Hashimoto T, Maeda K, Shoji T, Shioda S, Ishizaka Y, Ojiri H. Comparison of bone evaluation and metal artifact between Photon-Counting CT and Five Energy-Integrating-Detector CT under standardized conditions using cadaveric forearms. *Diagnostics (Basel)* 2024; 14(4) : 350.
- 14) Nishimura R, Hashimoto T, Yano T, Bo H, Maeda K, Okabe M, Miyawaki T. Variations in the extensor pollicis brevis-extensor pollicis longus tendon complex. *Cureus* 2024; 16(1) : e52249.
- 15) Asamoto T, Takegami Y, Sato Y, Takahara S, Yamamoto N, Inagaki N, Maki S, Saito M, Imagama S. External validation of a deep learning model for predicting bone mineral density on chest radiographs. *Arch Osteoporos* 2024; 19(1) : 15.
- 16) 茶蘭昌明, 瓜本奏太. 三相造影CTによる側方進入腰椎椎体間固定術に必要な腰部静脈系血管の解剖学的変異の検討. *J Spine Res* 2023; 14(10) : 1325-31.
- 17) 加藤壮紀, 舟崎裕記, 田中康太, 吉田 衛, 戸塚久紘, 斎藤 充. 上腕骨近位端骨折に対する骨折用システムを用いた人工骨頭置換術の術後成績-リバー型人工肩関節との比較-. *整形外科* 2024; 75(3) : 201-4.
- 18) 池田 亮. 基礎から学ぶ麻酔科学ノート メカノセンサーPiezo2. *Anet* 2023; 27(1) : 15-9.
- 19) 川井謙太郎, 舟崎裕記. 投球障害肩に対する肩腱板筋力トレーニングの方法の検討-閉鎖運動連鎖と解放運動連鎖の比較-. *理療科* 2022; 37(5) : 511-5.

II. 総説

- 1) 窪田 誠. 【若手医師のための経験すべき“領域別”手術講座：足（PART 2）】 第1足根中足関節固定術（Lapidus変法）による外反母趾の手術治療. *整外 Surg Tech* 2024; 14(1) : 92-100.
- 2) 藤井英紀, 羽山哲生, 天神彩乃, 米本圭吾, 斎藤 充. 股関節手術の低侵襲化とその効果-変形性股関節症の予防と治療-. *東海関節*. 2023; 15 : 1-9.
- 3) Ushiku C, Akiyama S, Kanai T, Sawada N, Saito M. Cervical kyphosis surgery using a cervical pedicle screw placed with a U-shaped wire that enables observation of the lateral edge of the cortical bone of the spinal canal: A case report and literature review.

Medicine (Baltimore). 2023; 102(46) : e36088.

- 4) 山下 祐, 林 幹人, 中島友紀, 斎藤 充. Vocabulary 骨芽細胞由来のセマフォリン 3A. 整形外科 2023 ; 74 (8) : 878.
- 5) Fukuda T, Yonenaga T, Miyasaka T, Kimura T, Jinzaki M, Ojiri H. CT in osteoarthritis: its clinical role and recent advances. Skeletal Radiol 2023 ; 52(11) : 2199-210.
- 6) 佐藤洋一, 山本乃利男, 稲垣直哉, 家崎雄介, 朝本学宗, 本田聖和, 鈴木朋浩, 牧 聡, 高原俊介. 【腰痛に対する AI の応用】胸部 X 線写真から椎体骨折・骨密度を予測する AI の開発-多施設共同研究-. J Spine Res 2023 ; 14(6) : 818-23.

III. 症例報告

- 1) Arimura D, Shinohara A, Katsumi S, Obata S, Kanai T, Saito M. Postoperativespinal subdural extrarachnoid hygroma because of trauma: resolution with lumbar puncture: a case report. JBJS Case Connect 2023 ; 13(4). doi:10.2106/JBJS.CC.23.00388. eCollection 2023 Oct 1.
- 2) Katsumi S, Soshi S, Kajiwara T, Saito M. Sciatica caused by perineural spread of prostate cancer. Cureus 2023 ; 15(4) : e38057.
- 3) Katsumi S, Shinohara A, Arimura D, Obata S, Ikegami T, Saito M. Paradoxical response after MIST for spinal tuberculosis worsened neurologic symptoms: a case report. Spine Surg Relat Res 2023 ; 7(5) : 458-60.
- 4) Kakichi T, Funasaki H, Tanaka K, Kato S, Saito M. Primary synovialchondromatosis of the shoulder followed for 11 years after arthroscopicsurgery: a case report. Radiol Case Rep 2023 ; 18(12) : 4253-7.
- 5) Minagawa A, Kimura T, Yamashita N, Saito M, Kubota M. Residual medial ankle pain after the delayed union of a lateral malleolus fracture: a case report. Cureus. 2024 ; 16(1) : e53112.
- 6) 小嶋孝昭, 大谷卓也, 羽山哲生, 藤井英紀, 川口泰彦, 加藤 努, 原田直毅, 斎藤 充. 東京慈恵会医科大学整形外科科学講座で開発された股関節再建インプラントの長期経過観察例. 慈恵医大誌 2023 ; 138(5) : 85-8.
- 7) 稲垣直哉, 松岡竜輝, 笹本翔平, 小武海信之, 羽尾元史, 西沢 剛, 斎藤 充. 脆弱性骨盤輪骨折に対して trans iliac trans sacral screw 固定後, 上臀動脈の仮性動脈瘤をきたした 1 例. 日外傷会誌 2023 ; 37(4) : 371-5.

IV. 著書

- 1) 川口泰彦, 大谷卓也, 斎藤 充. 第 2 章: 部位別イ

ンプラント周囲骨折の治療 2. 寛骨臼(白蓋)骨折. 馬場智規編. インプラント周囲骨折を極める. 東京: 全日本病院出版会, 2023. p.74-80.

- 2) 川口泰彦, 大谷卓也, 斎藤 充. 第 3 章: case presentation 寛骨臼コンポーネント骨折 Case2 再置換術. 馬場智規編. インプラント周囲骨折を極める. 東京: 全日本病院出版会, 2023. p.250-3.
- 3) 川口泰彦, 大谷卓也, 斎藤 充. II : 人工股関節置換術 脚長不等・脱臼対策. 松田秀一担当編集. 新 OS NEXUS No8. 股関節の再建手術. 東京: メジカルビュー社, 2023. p.144-9.
- 4) 稲垣直哉. 18 章: 整形外科疾患. 骨折の合併症. 福井次矢, 高木 誠, 小室一成総編集. 今日の治療指針 2024 年版. 東京: 医学書院, 2024. p.1118.

V. 研究費

- 1) 牛久智加良. 新規表面修飾技術を応用した強力な骨固着高分子コーティングスクリューの開発. 科学研究費助成事業・基盤研究 (C). 2021~2023 年度.
- 2) 前田和洋. 関節リウマチで炎症が起こるのはなぜか? 血管内皮に着目した関節内微小環境改善の試み. 科学研究費助成事業・基盤研究 (C). 2022~2024 年度.
- 3) 湯川充人. Dupuytren 拘縮の病態解明~線維増殖性疾患に対する新たな治療法の確立を目指して~. 科学研究費助成事業・基盤研究 (C). 2023~2025 年度.
- 4) 嘉山智大. 腱・靭帯のコラーゲンの成熟と修復の機序解析. 科学研究費助成事業・若手研究. 2022~2025 年度.
- 5) 荒川翔太郎. バイオフィルムタンパクへの AGEs 蓄積が人工関節感染症に及ぼす影響の解明. 科学研究費助成事業・若手研究. 2023~2027 年度.
- 6) 木村 正. 外反母趾の病態解明と患者 QOL の向上を目指した画像解析研究. 科学研究費助成事業・若手研究. 2022~2026 年度.
- 7) 米本圭吾. 人工関節感染症におけるバイオフィルム形成の分子機構の研究. 科学研究費助成事業・若手研究. 2021~2024 年度.
- 8) 斎藤 充, 前田和洋. 骨髄 NKT 細胞が担う骨恒常性維持機構の解明. 東京慈恵会医科大学萌芽的共同研究推進費. 2023 年度.
- 9) 稲垣直哉. 単純 X 線像で仙骨骨折を診断する人工知能の開発. 東京慈恵会医科大学研究奨励費. 2023 年度.

VII. 賞

- 1) 山口 純. 第 38 回日本整形外科学会基礎学術集会: 優秀ポスター賞. アルギン酸-細胞間架橋ゲルによる腱組織修復機序の解明. 2023 年 10 月.

Ⅶ. その他

- 1) 藤井英紀, 羽山哲生, 天神彩乃, 米本圭吾, 大谷卓也, 斎藤 充. (シンポジウム 21: わが国における股関節鏡手術を究める-知・仁・術-) BDDH に対するストラテジー: 股関節鏡手術, 骨切り術, 棚形成術をいかに使い分けるか. 第 96 回日本整形外科学会学術総会. 横浜, 5 月.
- 2) 川口泰彦, 大谷卓也, 藤井英紀, 羽山哲生, 阿部敏臣, 天神彩乃, 松下洋平, 原田直毅, 雨宮えりか, 竹内哲也, 斎藤 充. (シンポジウム 43: 成長期の関節疾患治療のアップデート) 大腿骨頭すべり症に対する治療戦略. 第 96 回日本整形外科学会学術総会. 横浜, 5 月.
- 3) Kihara T, Kimura T, Saito M, Suzuki N, Hattori A, Kubota M. Three-dimensional analysis of windlass mechanism using weightbearing computed tomography in patients with hallux rigidus and healthy volunteers. North West Biomechanics Society. Seattle, May.
- 4) 永井聡子, 舟崎裕記, 岩間 徹, 斎藤 充. (シンポジウム: 成長期スポーツ選手を如何に診る-現場とスポーツ医からのメッセージ-) ストリートダンスの外傷・障害のメカニズム. 第 36 回日本臨床整形外科学会学術集会. 幕張, 7 月.
- 5) 荒川翔太郎, 有村大吾, 篠原 光, 福田健志, 西野和義, 斎藤 充. (シンポジウム 20: 骨粗鬆症の診断と治療効果判定における最新の画像アプローチ) AI 支援による椎体骨折の定量的評価系の確立. 第 25 回日本骨粗鬆症学会. 名古屋, 9 月.
- 6) Kimura T, Kubota M, Kihara T, Suzuki N, Hattori A, Saito M. First ray mobility in hallux rigidus, hallux valgus, and normal feet based on weightbearing computed tomography and three-dimensional analysis. American Orthopaedic Foot and Ankle Society annual meeting. Louisville, Sept.
- 7) 天神彩乃, 杉山 肇, 斎藤 充. (シンポジウム 5: 女性股関節外科医のキャリア形成-現状と未来像-) 女性股関節外科医の働き方, 戦い方. 第 50 回日本股関節学会学術集会. 福岡, 10 月.
- 8) 篠原 光, 有村大吾, 勝見俊介, 小幡新太郎, 金井知彬, 斎藤 充. (シンポジウム 2: TSCP の今までとこれから-advanced-TSCP に向けて-) 経仙骨の脊柱管形成術 (TSCP) の治療成績-予後不良因子の検討-. 第 26 回日本低侵襲脊椎外科学会. 福岡, 11 月.
- 9) Matsushita Y, Sugiyama H, Tonotsuka H, Fujii H, Hayama T, Sato R, Moriya K, Sato M, Saito M. Long-term outcomes of concomitant hip arthroscopic surgery and periacetabular osteotomy for the severe acetabular dysplasia, average 10-year follow-up. The 43rd SICOT Orthopedic World Congress. Cairo, Nov.
- 10) Sato R, Sugiyama H, Matsushita Y, Maeda T, Tonotsuka H, Saito M. Evaluation of the relationship between muscle tendon preservation and gait analysis in total hip arthroplasty. ORS 2024 annual meeting. Long Beach, Feb.

脳神経外科学講座

講座担当教授	村山 雄一	血管内治療
教授	長谷川 譲	末梢神経障害
教授	柳澤 隆昭	小児脳腫瘍
教授	赤崎 安晴	脳腫瘍
教授	石橋 敏寛	血管内治療
准教授	石井 雄道	下垂体・頭蓋底脳腫瘍
准教授	田中 俊英	脳腫瘍, 血管新生
准教授	結城 一郎 (University California, Irvineに出向中)	血管内治療
准教授	高尾 洋之 (先端医療情報技術研究部に出向中)	先端医療情報技術
准教授	入江 是明 (日本赤十字社医療センターに出向中)	血管内治療
講師	松本 賢芳 (大森赤十字病院に出向中)	頭部外傷, 血管内治療
講師	長島 弘泰	脊椎脊髄疾患
講師	磯島 晃 (大森赤十字病院に出向中)	脊椎脊髄疾患, 脊髄空洞症
講師	荒川 秀樹 (大森赤十字病院に出向中)	血管内治療
講師	野中雄一郎	小児脳神経外科
講師	大橋 洋輝	脊椎脊髄疾患, スポーツ外傷
講師	森 良介	一般脳腫瘍, 下垂体腫瘍
講師	加藤 直樹	血管内治療
講師	菅 一成	血管内治療
講師	郭 樟吾 (脳神経外科東横浜病院に出向中)	頭蓋底腫瘍, 脳血管障害全般
講師	壺井 祥史 (川崎幸病院に出向中)	血管内治療
講師	丸山 史晃 (行田総合病院に出向中)	血管内治療
講師	西村 健吾 (国府台病院に出向中)	血管内治療
講師	渡邊健太郎	頭蓋底脳腫瘍全般, 血管障害
講師	栃木 悟	脊椎脊髄外科

教育・研究概要

I. 脳血管障害・脳血管内手術

1. 未破裂脳動脈瘤の自然歴に関する疫学的研究
2003年以降、当院を受診された未破裂脳動脈瘤の患者数は10,000名を越えており、このビックデータを解析する事により、未破裂脳動脈瘤の自然歴を

明らかにし、治療の妥当性と今後の治療指針の決定および破裂の危険予測の一助となることを目的としている。20年間の前向き登録データを基にした自然歴に関する新たな知見を解析し論文文化してきた。現在、米国、欧米および本邦の主要施設の未破裂脳動脈瘤患者を統合し、データベースをAI解析することで、より精度の高い、未破裂脳動脈瘤の自然歴予測を可能にするプロジェクトが進行している。

2. 医学工学連携, コンピューターシミュレーションを用いた脳動脈瘤血流動態の解析 CFD (Computational Fluid Dynamics)

東京理科大学との共同研究により脳動脈瘤の血流解析が行われている。脳動脈瘤破裂の原因、脳動脈瘤塞栓術後の再開通のメカニズムが、Computational fluid dynamics simulation systemにより解析されている。脳動脈瘤血流解析は、様々な施設が様々なパラメータを用いた検討がなされているが、これらの統一データベースを作製し、同一の脳動脈瘤の血流解析を、各施設が相補的に検討を行うことで、脳動脈瘤の破裂に関する因子、および塞栓術後の再開通に関わる因子を共同で検討を行う予定である。またSiemens社との共同研究にて、脳動脈瘤の血流解析ソフトの開発を行っている。また、開頭クリッピング時に得られた臨床情報との対比により、脳動脈瘤の壁の薄さと、脳動脈瘤内の血流動態の相関を検討している。

3. 新しい画像診断技術を用いた脳血管障害の統合的研究と開発

最新鋭の脳血管撮影装置 (Siemens社 ARTIS icono D-Spin) を導入した。脳血管内治療時の画像情報と被ばく線量軽減が期待され、種々の器材による被ばく線量軽減効果が図られており、従来の装置との比較研究を行っている。WEBなど新しい治療機材の治療効果判定のためのfusion画像の研究も行っている。手術中C-armを用いたCT画像に、あらたな方法が加わり、回転撮影中に頭尾方向の傾斜を加えた独自の二重軌道回転機構により、多方向のスキャンデータによる3D画像再構成が可能になった。これらを従来のDyna CT画像と比較する研究も行っている。

4. 脳動脈瘤塞栓術支援のための新たな頭蓋内ステントの開発

脳動脈瘤塞栓術支援のための頭蓋内ステントを開発し動物実験での評価を行っている。

5. 小動物脳梗塞モデルを用いた、虚血性脳卒中における新たな治療法の開発

動物用脳血管撮影装置およびMRIを用い、再現

性の高い小動物脳梗塞モデルを開発した。これを用い、脳循環代謝の研究や創薬などを対象に新たな研究が始まっている。

6. ICTを用いた医療連携ネットワークの構築

脳卒中診療は新たな時代に突入している。その一つが脳卒中診療のための医療連携ネットワークであり、現在このネットワークを活用し、脳卒中診療、患者紹介に役立っている。すでに本邦のみならず世界各国の主要機関に本システムが導入されていて、その有用性に関して国際共同研究が進行している。

7. 脳動脈瘤とストレス因子の解明・歯周病と脳動脈瘤との因果関係の解析

脳動脈瘤破裂患者と未破裂脳動脈瘤患者においてストレス耐性の定量的評価を行い、脳動脈瘤破裂との関連性について明らかとすることを目的とし、ストレス耐性の評価方法として、近年着目されているストレス耐性の評価方法である SITH-1 の血中抗体価を測定し、脳動脈瘤破裂と増大の因果関係を解明する臨床研究をおこなっている。歯周病と脳卒中の関連は以前から報告されているが、脳動脈瘤の破裂・増大との関連は明らかではない。我々は未破裂脳動脈瘤保有患者の口腔内常在菌及び歯周病の有無を調査し、脳動脈瘤の家族背景および破裂・増大との関連を明らかにする臨床研究を行っている。

8. AIによる最適な医療機器選択で実現する次世代スマート物流プラットフォームの社会実装

脳血管内治療において、コンテナに入れられた多数の物品が運び込まれている現場を目にする。脳動脈瘤コイル塞栓術を行う場合、使用するコイルは数個～十数個であることが大半であり、裏を返すと運ばれた物品の大部分は不要なものである。従って、脳血管内治療の裏には過剰な配送や在庫管理、期限切れ物品の廃棄にかかるコスト等が潜んでいることになる。高齢化の進む我が国において医療費の増大が問題視されて久しいが、脳血管内治療における物流コストはこれと決して無関係ではない。国民皆保険制度を通じた医療費の拠出には限界があり、現実的に有効な施策として、医療を巡る無駄なコストを削減していかなければならない。過剰な物品の運び込みは、医療機関からの発注情報が曖昧であることに端を発していると考え、医療機器 EC サイトと機器選択支援 AI システムを組み合わせることで、機器発注、配送、在庫管理のプロセスを精緻化、DX化するためのプラットフォームを構築する研究及び社会実装を試みている。

II. 脳腫瘍

1. 悪性神経膠腫に対する免疫療法

2016年9月から、再生医療法施行下での臨床研究として「腫瘍細胞並びに腫瘍形成細胞と樹状細胞との融合細胞を用いた免疫療法」を開始し、2023年7月で登録を完了している。この免疫療法は、最も強力な専門的抗原提示細胞として知られる樹状細胞を用いた治療で、腫瘍細胞を丸ごと樹状細胞に取り込ませた腫瘍融合樹状細胞を腫瘍ワクチンとして用いることが特徴的である。この臨床研究では、Poly I:C/IL-10-siRNA 包埋カチオンリポソームを融合細胞活性化物質として使用し、腫瘍融合樹状細胞からの内因性 IL-12 の分泌促進を図ることでより強力な抗腫瘍免疫の誘導を試みている。本臨床研究は小児悪性脳腫瘍への適応拡大を目標に、小児科と合同で同様の臨床研究を立ち上げ、2018年9月からは3歳以上を対象とし、小児に対する免疫療法も開始され、現在は登録を終了している。研究に参加頂いた患者さんの経過観察を現在行っており、経過は良好である。今後は、この腫瘍融合樹状細胞を用いた免疫療法の多施設共同医師主導試験を計画中である。

2. 次世代シークエンサーを用いた遺伝子変異関連ネオアンチゲンの解析

本研究は、悪性神経膠腫に対する腫瘍融合樹状細胞を用いた免疫療法において効果的な抗腫瘍免疫応答を誘導し得る未知の抗原探索を目的としている。まず、これまでに免疫療法を行った患者の中でヒト白血球抗原 (HLA)-A24:02 を有する症例の検体を用いて次世代シークエンサーによる腫瘍細胞の全エクソン解析を行い、遺伝子変異情報を取得している。その内、変異型ペプチドとそれに対応する野生型ペプチドとの比較において HLA-A との結合能を予測し、野生型ペプチドよりも高い結合能を示す変異型ペプチドをネオアンチゲン候補とし、これらの候補ペプチドのうち、複数の症例に共通のものを抽出し、ペプチド合成を行ったうえで、強い抗原性を有するか否か *in vitro* での検証を検討している。

3. 脳腫瘍バンク

将来に渡って脳腫瘍における遺伝子変異の検索等の研究を可能にするために、手術で摘出した腫瘍組織を凍結した状態で保存する「脳腫瘍バンク」を設置し、全症例の腫瘍を保存している。保存中の検体については、適宜 DNA や RNA の塩基配列決定能力が飛躍的に向上した次世代シークエンサーを用いた遺伝子変異の検索等を行い、新規診断技術や新規治療の開発等に向けた研究を行う計画である。

4. C-arm CT 術中画像診断に関する研究

当院の中央棟手術部に設置されている、C-arm CT Artis Pheno® (SIEMENS) および metal artifact 低減用画像解析ソフトを用いて、頭蓋内腫瘍摘出術の際に術中画像診断を行っている。このシステムと術中ナビゲーションシステムや5-ALA 光線力学的診断装置等も併用することにより、悪性神経膠腫等の摘出率が向上してきている。本研究において、脳腫瘍手術において安全性の高い手術手技の確立をめざす。

III. 神経外傷

1. スポーツにおける頭部外傷の現状調査

個々のスポーツ団体での現場の把握が十分でない場合が多く、多方面からの調査が必要であり、日本臨床スポーツ医学会、日本脳神経外傷学会と共同で調査を行っている。ただし特にアメリカンフットボールに関しては法政大学と、サッカーに関しては日本サッカー協会と、ボクシングに関しては日本ボクシングコミッションと連携している。

2. 脳振盪の重要性に関する啓発活動

近年スポーツにおける脳振盪は軽視できず、脳振盪直後には致死性的合併症を起こし得ること、脳振盪の繰り返しにより認知機能障害などの慢性脳損傷がみられることがある。日本スポーツ振興センターの主催する「学校における体育活動での事故防止対策推進事業」の中で講演活動を行うことや、書籍などを通して啓発活動を続けている。

3. シミュレーションを用いた頭部外傷メカニズムの解析

頭部外傷メカニズムは不明な点が多いが、適切なシミュレーションモデルを作成することで検討を行った。これによりメカニズムの解析のみならず、頭部外傷の際の脳損傷予防に役立つものと思われ、他大学と共同研究を続けている。

IV. 脊髄空洞症

脊髄空洞症は稀な疾患であるが、我々の施設では年間30件以上の手術を行っている。キアリ奇形に関連した脊髄空洞症において、頭蓋頸椎移行部の髄液流通障害が空洞の発生に関わっていることは明らかになりつつある。したがって、髄液流通障害の改善は外科的治療の目的となるが、どの程度の流通障害が空洞形成に寄与しており、またどの程度流通障害を解除すれば、空洞縮小化が得られるのかは明らかでない。髄液流通障害を定量的に評価する事は困難であるが、キアリ奇形において髄液流路の狭窄

を来しているのは下垂した小脳扁桃と歯突起などによる腹側よりの圧迫である。術前のMRIよりこれらの程度が、大孔減圧術による空洞縮小効果に影響があるかを検討している。

V. 脊椎脊髄疾患

臨床活動においては、日本で最多の手術件数である脊髄空洞症をはじめ、各種脊椎変性疾患、脊髄腫瘍、血管内治療とリンクした脊髄血管障害など、多岐にわたり都内でも有数の症例を扱っている。また、整形外科との共同での手術も行われるようになり、脊椎脊髄センター外来を両科合同で発足した。

臨床研究としては、変形性頸椎症に対する手術療法の一つである頸椎椎弓形成術に使用する新しいインプラントを開発し、良好な臨床成績を報告している。さらにこのインプラントについてコンピューターシミュレーションを用いて生体力学的な解析を行ない、安全性の評価を加えている。また当院Hybrid ORは脊椎脊髄手術にとっても非常に有用であり、術中C-arm CTによる手術支援システムを利用することにより脊椎固定術などにおいて手術精度の向上に努めている。最近では脊髄腫瘍の手術において、術前のMRI画像と術中に撮影したC-arm CTをナビゲーションシステムで統合し、顕微鏡の視野に投影するARナビゲーションの技術を利用し、最先端の低侵襲手術を行っている。またAMEDの公的研究費を取得し、カーボン繊維強化樹脂製の脊椎スクリューとロッドの開発を行っており、本学初の医療ベンチャーを立ち上げた。従来の金属製よりも強度と耐久性に優れ、画像検査では金属のアーチファクトを引かないことが利点である。現在非臨床試験を行い良好な成績をおさめており、2025年度にはPMDAの認可を受ける予定である。これらの研究成果は、日本脳神経外科学会総会、日本脳神経外科コンgres、日本脊髄外科学会、日本脊椎・脊髄神経手術手技学会などで発表している。

VI. 小児脳神経外科

小児脳神経外科部門は脊髄披裂や脊髄脂肪腫などの二分脊椎症、様々な病態に起因する水頭症、頭蓋顔面奇形、脳腫瘍などを中心に診療、手術、臨床研究等を推進している。

二分脊椎症では、どのような形態の皮膚兆候がどのレベルに存在し病気と関連しているのか、成長に伴ってどのような解剖学的変化がおき臨床症状出現と関連しているのか、医療費助成制度がどの程度利用されているか、などを研究・調査中である。

水頭症や頭蓋内嚢胞疾患、脳腫瘍に対しては、神経内視鏡を用いた手術手技やシースなどの機材の開発、ナビゲーションシステムを併用した手術アプローチを提唱している。

頭蓋顔面外科では、年齢に対応した手術手技の開発をテーマに形成外科とチーム医療を展開させ、その臨床研究が国際学会（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。また、位置的頭蓋変形に対するヘルメット治療の導入や3Dカメラでの頭蓋骨縫合早期癒合症診断を試みる研究を行っている。他の活動としては、国際小児脳神経外科学会（ISPN）、日本小児神経外科学会（JSPN）、日本神経内視鏡学会（JNES）などにおいて活動を展開している。

〔点検・評価・改善〕

脳および脊椎・脊髄疾患の教育、研究を担う脳神経外科学講座では、早くから脊椎・脊髄疾患の臨床、研究への取り組みを開始し、本邦において有数の施設へと成長した。これに加え、世界に先駆け平成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。また近年急速な発展を遂げている人工知能の分野では、脳動脈瘤データベースを用いて脳動脈瘤の破裂予測に貢献できないか試みている。また頭蓋底外科の分野では近年、下垂体腫瘍などの耳鼻咽喉科との共同で行う手術症例が増加し、内視鏡下頭蓋底手術に必要な周辺機器の開発・改良を行っている。さらに悪性神経膠腫の免疫療法は先進医療としての認可が期待されている。神経外傷、小児脳神経の研究・教育においても世界水準の研究が行われ成果を報告してきた。これらの成果は、教育にもおおいに生かされ、正確で新しい知識としてフィードバックされている。脊椎脊髄、脳血管内治療、神経内視鏡などの各学会認定の専門医を複数名擁し、本邦においてこれほどの高水準で脳神経外科のあらゆる分野を網羅出来ている

講座は当大学において他にないと自負している。多様な難治疾患を抱える当講座にとって、細分化された疾患概念の研究を統合し、互いの研究成果を評価しあいながら共同で大きなプロジェクトを遂行していくことは、今日の研究・教育施設に従事する医師にとって必然的社会責任と考える。この姿勢を崩さない限り当講座の魅力はさらに発展し、引き続き有能な人材の確保を実現出来るものと確信する。

研究業績

I. 原著論文

- 1) [Watanabe N, Watanabe K, Fujimura S, Karagiozov KL, Mori R, Ishii T, Murayama Y, Akasaki Y.](#) Real stiffness and vividness reproduction of anatomic structures into the 3-dimensional printed models contributes to improved simulation and training in skull base surgery. *Oper Neurosurg (Hagerstown)* 2023; 24(5): 548-55.
- 2) [Takei J, Kamata Y, Tanaka T, Fukasawa N, Gomisawa K, Satake M, Mori R, Yamamoto Y, Suzuki T, Oda A, Murahashi M, Fukuda T, Shimoda M, Murayama Y, Akasaki Y.](#) Prognostic survival biomarkers of tumor-fused dendritic cell vaccine therapy in patients with newly diagnosed glioblastoma. *Cancer Immunol Immunother* 2023; 72(10): 3175-89.
- 3) [Fuga M, Tanaka T, Tachi R, Irie K, Kajiwara I, Teshigawara A, Ishibashi T, Hasegawa Y, Murayama Y.](#) Efficacy and safety of fetal posterior cerebral artery stented coil embolization for fetal posterior cerebral aneurysms. *Interv Neuroradiol* 2023: 15910199231188556.
- 4) [Fuga M, Tanaka T, Tachi R, Tomoto K, Kazami K, Teshigawara A, Ishibashi T, Hasegawa Y, Murayama Y.](#) Risk factors for radial artery occlusion after neurointervention for unruptured intracranial aneurysm via transradial access. *Interv Neuroradiol* 2023: 15910199231189927.
- 5) [Fuga M, Tanaka T, Tachi R, Yamana S, Irie K, Kajiwara I, Teshigawara A, Ishibashi T, Hasegawa Y, Murayama Y.](#) Contrast injection from an intermediate catheter placed in an intradural artery is associated with contrast-induced encephalopathy following neurointervention. *AJNR Am J Neuroradiol* 2023; 44(9): 1057-63.
- 6) [Fuga M, Tanaka T, Tachi R, Tomoto K, Wachi R, Teshigawara A, Ishibashi T, Hasegawa Y, Murayama Y.](#) Predicting difficult transradial approach guiding into left internal carotid artery on unruptured intra-

- cranial aneurysms. *Surg Neurol Int* 2023; 14: 233.
- 7) Kan I, Oishi H, Hyodo A, Nemoto S, Fujimura S, Ishibashi T, Sumita K, Takigawa T, Teranishi K, Kodama T, Kato N, Takao H, Murayama Y. A novel braided stent with customized simulation software for treatment of intracranial aneurysms: multicenter prospective trial before unrestricted clinical application. *Oper Neurosurg (Hagerstown)*. 2024; 26(2): 180-7.
- 8) Aoki K, Murayama Y, Tanaka Y, Ishibashi T, Irie K, Fuga M, Kato N, Kan I, Nishimura K, Nagayama G. Risk factors and management of intraprocedural rupture during coil embolization of unruptured intracranial aneurysms: role of balloon guiding catheter. *Front Neurol* 2024; 15: 1343137.
- 9) Fuga M, Ishibashi T, Aoki K, Tachi R, Irie K, Kato N, Kan I, Hataoka S, Nagayama G, Sano T, Tanaka T, Murayama Y. Intermediate catheter use is associated with complete occlusion and dense packing in coil embolization of unruptured cerebral aneurysms: a propensity score matched study. *J Neurointerv Surg*. 2024: jnis-2023-021258. [Epub ahead of print]
- 10) Tanaka T, Tamura R, Takei J, Morimoto Y, Teshigawara A, Yamamoto Y, Imai R, Kuranari Y, Tohmoto K, Hasegawa Y, Akasaki Y, Murayama Y, Miyake K, Sasaki H. An exploratory prospective phase II study of preoperative neoadjuvant bevacizumab and temozolomide for newly diagnosed glioblastoma. *J Neurooncol*. 2024; 166(3): 557-67.
- 11) Fujimura S, Yamanaka Y, Takao H, Ishibashi T, Otani K, Karagiozov K, Fukudome K, Yamamoto M, Murayama Y. Hemodynamic and morphological differences in cerebral aneurysms between before and after rupture. *J Neurosurg* 2023; 140(3): 774-82.
- 12) Abe Y, Ishibashi T, Otani K, Kan I, Murayama Y. Virtual coil images can optimize the visualization of the neckline of intracranial aneurysms during coil embolization: a technical note. *Surg Neurol Int* 2023; 14: 349.
- 13) Suzuki T, Takei J, Fukasawa N, Suzuki K, Ogawa D, Yamamoto Y, Akasaki Y, Murayama Y, Shimoda M, Miyake K, Tanaka T. ^{18}F -Fluoromisonidazole-positron emission tomography and immunohistochemistry verified tumor oxygenation, stemness, and immunosupportive microenvironment after preoperative neoadjuvant bevacizumab for newly diagnosed glioblastoma. *World Neurosurg* 2023; 175: e1364-e1374.
- 14) Tachi R, Fuga M, Tanaka T, Teshigawara A, Kajiwara I, Irie K, Ishibashi T, Hasegawa Y, Murayama Y. The white-collar sign after Neuroform Atlas stent-assisted coil embolization of unruptured intracranial aneurysms. *Neuroradiol J* 2024: 19714009241242657.
- 15) Sakuta K, Sato T, Nakada R, Kitagawa T, Takatsu H, Fuga M, Miyagawa S, Komatsu T, Sakai K, Mitsumura H, Yaguchi H, Okuno K, Ishibashi T, Murayama Y, Iguchi Y. The REMIT scale: a novel prediction scale for embolism in hyperacute stroke with large vessel occlusion. *J Neurol Sci* 2023; 449: 120666.
- 16) Ozono I, Ikawa F, Hidaka T, Matsuda S, Oku S, Horie N, Date I, Suzuki M, Kobata H, Murayama Y, Sato A, Kato Y, Sano H. Different risk factors between cerebral infarction and symptomatic cerebral vasospasm in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *World Neurosurg* 2023; 173: e487-e497.
- 17) Ishikawa T, Ikawa F, Ichihara N, Yamaguchi K, Funatsu T, Nakatomi H, Shiokawa Y, Sorimachi T, Murayama Y, Suzuki K, Kurita H, Fukuda H, Ueba T, Shimamura N, Ohkuma H, Morioka J, Nakahara I, Uezato M, Chin M, Kawamata T. Superiority of endovascular coiling over surgical clipping for clinical outcomes at discharge in patients with poor-grade subarachnoid hemorrhage: A registry study in Japan. *Neurosurgery* 2023 Dec 1. [Epub ahead of print]
- 18) 國保倫子, 寺尾 亨, 千葉泰弘, 藤原史明, 山本 優. 足根管症候群が疑われる足底のしびれ. *脊髓外科* 2023; 37(1): 18-27.
- 19) Hara T, Mizuno M, Hida K, Sasamori T, Miyoshi Y, Uchikado H, Ohashi H, Sugawara T, Takeshima Y, Ohara Y, Kondo A, Endo T; Investigators of Intramedullary Spinal Cord Tumors in the Neurospinal Society of Japan. Intramedullary schwannoma of the spinal cord: a nationwide analysis by the neurospinal society of Japan. *Neurospine* 2023; 20(3): 747-55.
- 20) 宮本博康, 小関宏和, 堀井節子, 池田勇一, 海渡 健. 光線力学療法用剤レザフィリンによる自動分析装置血清情報混濁度の偽陽性について. *医療検査と自動化* 2023; 48(5): 486-90.

II. 総説

- 1) 加藤直樹, 藤村宗一郎, 佐野 透, 榎本弘幸, 府賀道康, 長山剛太, 畑岡峻介, 菅 一成, 石橋敏寛, 村山雄一. 【ITを駆使した術前シミュレーションントラブル回避と時短手術習得】術前シミュレーションの概要 血管内治療のためのシミュレーション. *Neurol Surg* 2024; 52(2): 263-9.
- 2) 寺尾 亨, 齋藤江美子, 牧野英彬, 齋藤 匠, 蠣崎昭太, 谷 諭, 村山雄一, 大橋 聡. 【目で見て学ぶ

脊髄・末梢神経疾患の診察法（動画付き）】（第6章）末梢神経疾患 胸郭出口症候群の診断および治療方法。脊椎脊髄ジャーナル 2024；36(12)：983-9.

- 3) 山名 慧, 大岩彩乃, 大橋洋輝. 【進化する椎間板内治療】Disc-FX[®]. ペインクリニック 2023；44(7)：632-8.

III. 症例報告

- 1) Maruyama F, Ishibashi T, Abe Y, Murayama Y. Three-dimensional fusion images from digital subtraction angiography for the treatment of direct carotid-cavernous fistulas: illustrative case. J Neurosurg Case Lessons. 2023；6(3)：CASE23214.
- 2) Wachi R, Takei J, Fujita S, Aoki K, Nagashima H, Murayama Y. Spontaneous shrinkage of vestibular schwannoma with the recovery of impaired hearing: A case report and literature review. Surg Neurol Int 2023；14：180.
- 3) Fuga M, Tanaka T, Teshigawara A, Murayama Y. Local thrombolytics via balloon-assisted intra-arterial infusion as rescue therapy for thromboembolism during endovascular coil embolisation. BMJ Case Rep 2023；16(10)：e256134.
- 4) Kato N, Kakizaki S, Hirokawa Y, Michishita S, Ishii T, Terao T, Murayama Y. Encephalo-Arterio-Synangiosis with Cranioplasty after treatment of acute subdural hematoma associated with subcortical hemorrhage due to Unilateral Moyamoya Disease. Case Rep Neurol Med 2023；2023：1787738.

V. 研究費

- 1) 村山雄一. AIによる最適な医療機器選択で実現する次世代スマート物流プラットフォームの社会実装事業. 経済産業省 内閣府 研究開発成果と Society5.0との橋渡しプログラム (BRIDGE). 2023~2024年度.
- 2) 大橋洋輝. カーボン繊維強化樹脂製脊椎医療機器の開発・社会実装. AMED・医工連携イノベーション推進事業（開発・事業化事業（ベンチャー育成））. 2023~2024年度.
- 3) 武井 淳. 再発膠芽腫の「偽乳頭状構造」に着目した腫瘍幹細胞による新規治療耐性機構の解明. 科学研究費助成事業・若手研究. 2023~2025年度.
- 4) 小関宏和. 脳動脈瘤と口腔内細菌叢との関連性についての横断的研究, および疾患モデルを用いた口腔内細菌による脳動脈瘤の病態形成機序の解明. 武田科学振興財団 2022年度医学系研究助成（臨床）. 2022~2024年度.
- 5) 田中俊英. 悪性神経膠腫に対するペバシズマブの免疫監視機構への作用と効果予測因子の解明. 科学研究

費助成事業・基盤研究（C）. 2021~2023年度.

- 6) 加藤直樹. 数値流体力学（Computational Fluid Dynamics: CFD）を用いた未破裂脳動脈瘤・菲薄化部分の予測. 東京慈恵会医科大学大学間共同研究プロジェクト研究費. 2022年度.
- 7) 小関宏和. コンピュータ数値流体解析による脳動脈瘤壁の血管リモデリング機構の解明. 東京慈恵会医科大学大学間共同プロジェクト研究費. 2023年度.
- 8) 田中俊英. 悪性神経膠腫に対するペバシズマブ術前化学療法の探索的研究：第二相臨床試験および病理組織学的解析. 東京慈恵会医科大学大学間共同プロジェクト研究費. 2023年度.

VI. 特許

- 1) 株式会社スパインテック, 株式会社タカイコーポレーション. 小関宏和, 森 良介, 森田康平, 村山雄一, 土田健司, 古田泰浩. ヘッドピン. 公開番号：特開 2023-91663. 2023年.
- 2) 国立研究開発法人国立循環器病研究センター, JSR株式会社. 近藤輝幸, 木村 祐, 孫 安生, 松田哲也, 今井宏彦, 小関宏和, 青木友浩, 高瀬勝行, 宮路正昭, 田守功二, 益田剛明, 甲斐宏一. マクロファージイメージング剤. 特許第 7464592 号. 2024年.

VII. 賞

- 1) 館林太郎. 優秀 JNET 論文賞銅賞. 日本脳神経血管内治療学会第 39 回学術集会. Characteristics of Unruptured Intracranial Aneurysms with Delayed Rupture Following Coil Embolization: Case Series and Review of the Literature. 2023年 11月.
- 2) 勅使川原明彦. 優秀演題賞. 第 25 回 日本脳神経血管内治療学会関東地方学術集会. デジタルイラストレーションの脳血管内治療における役割. 2024年 2月.

VIII. その他

- 1) 石井雄道, 森 良介, 渡邊健太郎, 大村和弘, 鴻信義, 村山雄一. (シンポジウム 9：テクニク追求と教育③) 内視鏡経鼻手術の短期習得への道. 第 30 回日本神経内視鏡学会. 名古屋, 11月.
- 2) 赤崎安晴, 武井 淳, 山本洋平, 田中俊英, 勅使川原明彦, 深澤 寧, 鎌田裕子, 大原啓一郎, 縄手翔平, 鈴木智也, 小関宏和, 森 良介, 柳澤隆昭, 村山雄一. (シンポジウム 20：悪性脳腫瘍の集学的治療と成績) 膠芽腫に対する集学的治療における一様式としての腫瘍融合樹状細胞免疫治療の役割. 日本脳神経外科学会第 82 回学術総会. 横浜, 10月.
- 3) 森 良介, 小関宏和, 武石晃英, 海渡信義, 木田康太郎, 坪川恒久, 赤崎安晴, 村山雄一. (一般演題 2 挑戦) 当院における覚醒下手術の導入と今後の課題.

- 第21回日本AWAKE SURGERY学会。金沢。7月。
- 4) 村山雄一、石橋敏寛、大橋洋輝、赤崎安晴、川村大地、森 良介、石井雄道、加藤直樹、渡邊健太郎、長山剛太、府賀道康、畑岡峻介、山名 慧、菅 一成、佐野 透。(シンポジウム28:手術支援技術のフォアフロント) Hybrid手術室の現状と将来展望。日本脳神経外科学会第82回学術総会。横浜。10月。
- 5) 石橋敏寛、加藤直樹、菅 一成、長山剛太、佐野 透、府賀道康、森 良介、畑岡峻介、中山陽介、縄手祥平、村山雄一。(プレナリーシンポジウム:未破裂脳動脈瘤治療の進歩と調和) 脳動脈瘤塞栓術 今までとこれから。第39回日本脳神経血管内治療学会学術集会。京都。11月。
- 6) Ohashi H、Kawamura D、Sano T、Yamana S、Nakayama Y、Nogami R、Tani S、Murayama Y。(Symposium5: Advanced Spine Surgery Using Intraoperative Assisted Devices) Augmented reality-integrated navigation technology opens the future of spine surgery. The 14th Annual Meeting of Asia Spine. Osaka, June.
- 7) Tanaka T、Yamamoto Y、Akasaki Y、Miyake K、Sasaki H。(Frontier 5: Head & Neck Cancer, Neurologic tumor) A multicenter exploratory phase I/II study of neoadjuvant bevacizumab therapy for newly diagnosed malignant glioma. 第61回日本癌治療学会学術総会。横浜。10月。
- 8) 野中雄一郎。脊髄髄膜瘤患者への指定難病申請に対する脳神経外科医の認知度の変化。第51回日本小児神経外科学会。宇都宮。6月。
- 9) 寺尾 亨、斉藤江美子、宮崎廉人、牧野英彬、嶋崎昭太、谷 諭、村山雄一。(シンポジウム2:脊椎脊髄疾患と末梢神経絞扼障害) 頸椎疾患を有する胸郭出口症候群の神経症状に対する検討。第38回日本脊髄外科学会。名古屋。6月。
- 10) 渡邊健太郎、村山雄一、赤崎安晴。(シンポジウム16:こだわりの手術) 無駄をそぎおとした Combined petrosal approach. 第28回日本脳腫瘍の外科学会。長崎。9月。

形成外科学講座

講座担当教授:	宮脇 剛司	頭蓋顎顔面外科
教授:	松浦慎太郎	手外科, 手足先天異常
		(JCHO東京新宿メディカルセンターに outward)
教授:	二ノ宮邦稔	顔面外傷, 口唇口蓋裂
准教授:	寺尾 保信	乳房再建
		(がん・感染症センター都立駒込病院に outward)
准教授:	野嶋 公博	乳房再建
		(千葉西総合病院に outward)
准教授:	石田 勝大	頭頸部再建
講師:	林 淳也	創傷治療
		(町田市民病院に outward)
講師:	岸 慶太	頭頸部再建
講師:	富田 祥一	乳房再建
		(がん・感染症センター都立駒込病院に outward)
講師:	西村 礼司	手外科

教育・研究概要

I. 創傷治療

1. 頭頸部再建領域における closed incision Negative Pressure Therapy (ciNPT) の現状と今後の展望

手術創に対して予防的に局所陰圧閉鎖療法を用いる ciNPT は、他分野ではエビデンスが構築されつつあるが、頭頸部再建領域での報告はない。この画期的なシステムの頭頸部再建領域への導入が困難な理由として、頭頸部という凹凸のある特殊性から装置の固定が難しい、気管切開部の周囲に ciNPT の固定が困難なことなどが挙げられる。頭頸部再建は他分野と比べて合併症の多い領域であるが、ciNPT を使用することで重篤な合併症を回避することが予測される。当院では頭頸部再建において様々なツールを取り入れ ciNPT を積極的に使用している。現在、合併症に関してデータ収集、解析を行っている。

II. 頭蓋顎顔面外科

1. 有限要素解析を用いた頬骨骨折の治療戦略

龍谷大学(滋賀)の田原大輔准教授との共同研究で、4穴のチタン製プレートとスクリュー(4mm)を用い、模擬骨(10pcf, 80×10×15mm)を中央で分断し、プレートとスクリューで固定したモデルを作製した。1) スクリューの本数の違いによる固定力 2) 固定方法は3パターン(中央2本を固定, 2本のうち1本を引張側で緩める, 4本を固定)としこれに対し引っ張り(引張6mmを付与)・圧

縮試験を行った。結果は、1) スクリュー4本→2本の場合、固定性が56.4%低下した。2) 2mmのスクリューの緩みで42%の固定性が低下することが確認できた。バイオメカクスアプローチによる顔面骨骨折整復用固定プレート周囲の衝撃特性評価を行った。現在、典型的な骨折であるTripod骨折に対し有限要素解析も行い、顔面骨骨折の整復固定術において、十分な骨の固定領域がある場合は、ひずみを均等に分散でき、ない場合は、応力発生方向を制御できる結果を得た。力学的に適切なプレートの選択に、バイオメカクスの評価手法が有用なことが確認された。

2. 鼻科手術の機能と形態評価を目的としたアンケート研究

鼻中隔外鼻形成 (OSRP) は機能と形態の両立が必要不可欠な手術である。2018年にMoubayedらによって報告されたSCHNOS (The Standardized Cosmesis and Health Nasal Outcomes Survey) は鼻科手術の機能と形態の両方の評価尺度として有用なアンケートであり、現在多言語に翻訳され広く使用されている。我々はこのSCHNOSの有用性に着目し、日本語版であるJ-SCHNOSを作成、その有用性を評価する研究を行った。357名の患者を対象にアンケート調査を行った結果を含めたJ-SCHNOSの有用性について証明した。我々はその日本語版であるJ-SCHNOSを作成、その有用性を検討し、2024年にJournal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgeryに掲載された。今後はJ-SCHNOSの実運用に向けて、臨床での有効な利用法を検討している。

3. 鼻中隔軟骨吊り上げ法・ハイブリッド移植

OSRP症例のうち、keystone areaが不安定な症例に対しては鼻背に肋骨を移植し、鼻中隔軟骨を吊り上げる術式を開発し改良を重ねている。2023年までに施行した37症例を後方視的に検討し、半切肋骨と肋軟骨を用いたハイブリッド移植による鼻中隔軟骨の吊り上げ法を改良した。さらにOSRP術後6ヶ月を評価して、鼻中隔湾曲は改善するも軽度鼻閉が残存した症例の一部に、視診で大鼻翼軟骨内側脚の突出を認めた。そこで改善手術として大鼻翼軟骨内側脚切除術を開発した。その結果機能的に機能的な改善を認めたために、現在標準的な手技として確立するための前向き検討を計画している。

Ⅲ. 再建外科

1. 腓骨による上顎再建例の力学的解析

長期的な整容性維持を期して、上顎全摘に対して

当科では腓骨皮弁を積極的に用いてきた。その結果、ある程度の整容性は保たれることが示された。次なる段階として、義歯やインプラントの支えとして十分な強度があるかの検討が必要である。その手段として有限要素解析を用いて腓骨再建モデルを作成し、咬合ストレスを与え、応力の流れの把握を試みている。腓骨以外にも、腸骨、肩甲骨で同様のシミュレーションを行なった。患者のDICOM画像をもとに、コンピュータ上で腓骨再建モデルを作成し、インプラントとオーバーデンチャーを組み合わせ、全てメッシュ化した。その上でオーバーデンチャーに最大咬合力(70kgf)を与え、スクリュー、顔面骨骨折用ミニプレート、腓骨それぞれにかかるフォンミーゼス応力と相対変異の分布をシミュレーションした。腓骨の破損は認められないものの、プレートには応力の集中が認められた。この内容は2023年12月にMechanical Finder User Meetingにて発表した。最近行った解析では、腓骨両端をミニプレート1枚で固定した場合、最大咬合力に達する前にプレートの破壊が認められた。この結果は、腓骨再建インプラント植立症例における咀嚼開始時期を判断する上での科学的根拠の1つとなりうると考えさらなる検討を行なっている。

2. 上顎全摘後の腓骨皮弁再建に対する短期、長期成績の解析

上顎がん切除後の再建方法として血管柄付き骨再建がある。血管柄付き骨再建は形態維持、補綴装着、歯科インプラント埋入に有用である一方で、骨配置方法、血管吻合部血栓などの皮弁壊死、遅発性プレート感染、遅発性骨壊死などの合併症があり、他領域の再建手術より発生率が高く、それらを予防することが必須である。当院では腓骨皮弁再建を使用した再建を盛んに行なっており、2012年から10年間で62例の移植を施行している。現在、そのデータをレトロスペクティブに検証して周術期合併症を併発する因子の解明を行なっている。

3. 乳房再建患者主観的評価

乳房再建はTE/SBI(エキスパンダー/乳房インプラント)再建、腹部皮弁による遊離組織移植、広背筋皮弁による有茎組織移植に大別される。当院では2020年9月以降、患者主観的評価尺度であるBREAST-Qを用いた横断調査を実施し、1年間の横断調査期間で1001例が参加する大規模調査となった。さらに腹部皮弁再建はインプラント再建に比べ乳房の整容性や満足度が高いことが知られているが、再建法を選択する患者の中にはドナー部の侵襲を理由に遊離腹部皮弁を敬遠することがある。再

建術式の意思決定において、ドナー部に対する患者主観的評価は重要な情報であると考え、今回遊離腹部皮弁再建後のドナー部の経時的変化を調査している。

IV. 手の外科

1. 手機能評価

近年、手外科領域においても主観的評価が重視されている一方で、客観的評価法の進歩は十分ではない。工学分野で発達した技術を応用することで手機能を客観的に評価し、主観的評価と組み合わせることで治療の改善に役立てたいと考えている。その一環として、ジャイロセンサを用いて安価に手指の運動を記録する方法を開発し報告した。今後は本センサを臨床現場へ実装することを目指している。

2. 先天異常手

手の橈尺側がいずれも尺側要素（中環小指）で構成され、前腕骨が2本とも尺骨様の形態を示す鏡手という稀な先天異常がある。本疾患を2例経験したため学会で報告した。症例が少なく不明点の多い疾患であるため、成長経過を観察し、どのような手機能の制限が生じるのかを明らかにしていきたい。

3. 手の解剖研究

解剖学教室と共同で、手の解剖研究を行なった。短母指伸筋腱と長母指伸筋腱は母指の背側で複合体を形成しており、非常にバリエーションが豊富である。このバリエーションは、手指の個体発生過程における不安定性を反映しており、手の進化に関連していると推測される。ご遺体を解剖し観察した結果を論文として報告した。

4. 腱鞘内注射における局所麻酔の研究

手指の腱鞘炎に対するステロイド局所注射は、治療法として確立しており広く普及している。このステロイドを注射する際に局所麻酔薬を混合することが慣習的に多いものの、必要性を裏付けるデータは見つからなかった。局所麻酔薬を混合したとしてもステロイド局所注射の際の痛みを軽減する効果はないため、麻酔薬ではなく生理食塩水であっても治療効果に影響はないと推測される。このことを検証するためにランダム化比較を行うデータを収集中である。

V. 手術計画

1. レーザープロジェクショントポグラフィー

プロジェクターを用いたProjection based AR、いわゆるプロジェクションマッピングの形成外科手術への応用に関する研究活動を行っている。腹壁な

どにあらかじめ撮影したCTを透過する新しい取り組みを行なっている。皮弁では腹部皮弁で有用であり、SIEA系と連続させた縦軸薄層化皮弁を四肢再建に利用している。手外科関連では内固定材抜去、特に手根骨周辺の鋼線抜去で有用性が高く、X線透視を必要とせず、3D無垢モデル、透過モデルを用いて計測を行っている。

「左右対称性を求める手術を支援するプロジェクトシステム」の確立」のテーマに関して研究開発を進め、2024年2月には専用のiPhoneアプリ「Grid ProjecTion」を公開した。Grid Projection Topography: GPTの普及活動を行うと共に、斜鼻変形の新たな評価法の開発及び妥当性の検証を行っている。

「点検・評価・改善」

基礎研究、臨床研究ともに単年度の研究テーマではなく、継続的な研究を行っている。再現性のある方法を確立させながら研究計画を作成し臨床への応用を常に模索する。関連するさまざまな学術集会に発表と同時に、学術雑誌への論文投稿を行い、我々の研究レベルは着実に向上している。今後、研究者の継続性について意識を高めていきたい。改善に関しては特に記載すべき点に関して今年度はない。

研究業績

I. 原著論文

- 1) [Ishida K](#), [Hirayama H](#), [Kishi K](#), [Miyawaki T](#). Long-term surgical and functional outcomes after anterolateral thigh flap and free jejunal transfer reconstruction of circumferential pharyngoesophageal defects. *Head Neck* 2023; 45(12): 2996-3005.
- 2) [Araki J](#), [Mori K](#), [Yasunaga Y](#), [Onitsuka T](#), [Yurikusa T](#), [Sakuraba M](#), [Higashino T](#), [Hashikawa K](#), [Ishida K](#), [Sarukawa S](#), [Hamahata A](#), [Kimata Y](#), [Matsumoto H](#), [Terao Y](#), [Yokogawa H](#), [Sekido M](#), [Asato H](#), [Miyamoto S](#), [Hyodo I](#), [Nakagawa M](#); OPERA Study Group. A novel risk model for predicting dysphagia after tongue reconstruction: a retrospective multicenter study in Japan. *Plast Reconstr Surg* 2023; 152(4): 693e-706e.
- 3) [Shtarbanov P](#), [Kodama H](#), [Nikkhah D](#). Early experience with Synovis Flow Coupler and major pitfalls in its use in 18 microsurgical free flaps. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2024; 90: 326-9.
- 4) [Tomita S](#), [Nagai K](#), [Matsunaga N](#), [Kerckhove M](#), [Fujii M](#), [Terao Y](#). Detailed analysis of three major

breast reconstructions using BREAST-Q responses from 1001 patients. *Aesthet Surg J* 2023; 43(11): NP888-97.

- 5) Ishida K, Hirayama H, Nukami M, Kodama H, Kishi K, Akutsu T, Miyawaki T. Comparison of complications and functional outcomes following total or sub-total glossectomy with laryngeal preservation using a deep inferior epigastric artery perforator free flap versus a rectus abdominis musculocutaneous free flap. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2024; 90: 249-58.
- 6) Takeuchi N, Miyawaki T, Otori N, Iimura J, Mori E, Moriyama S, Hosokawa Y, Wiederkehr I, Saltychev M, Most SP. Translation, cultural adaptation, and validation of the Standardized Cosmesis and Health Nasal Outcomes Survey in Japanese (J-SCHNOS). *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2024; 90: 114-21.
- 7) 飯村慈朗, 宮脇剛司, 細川 悠, 鴻 信義, 森山 壮, 中島大輝, 竹内直子, 山住彩織, 阿久津泰伴, 小島博己. 鼻中隔手術における術式に関するアンケート調査. *日鼻科会誌* 2023; 62(4): 605-11.
- 8) 西村礼司, 前田和洋, 永峯佑二, 宮脇剛司. 手外科における無線ジャイロセンサの可能性. *日手外科会誌* 2023; 40(3): 304-7.
- 9) 坊 英明, 福本恵三, 小平 聡, 岡田恭彰, 金崎菜耶. 母指 CM 関節症に対するニチノールステーブルを用いた関節固定術 ロッキングプレートとの比較. *日手外科会誌* 2023; 40(2): 103-7.

II. 総説

- 1) Nikkhah D, Yassin A, Kodama H, C Brady. Letter to the Editor: A Response to "Ultra-thin anterolateral thigh free flap: an adipocutaneous flap with the most superficial elevation plane" *Plast Reconstr Surg* 2024; Mar 5. [Epub ahead of print]
- 2) 福本恵三. 【小児の上肢をいかに診るか よくわかる, 先天性障害・外傷の診察と治療の進め方】上肢先天異常をいかに診るか 指の欠損を呈する疾患 (母指形成不全・裂手症・横軸形成障害). *臨整外* 2023; 58(8): 989-95.
- 3) 山住彩織, 宮脇剛司. 【先天性眼瞼下垂症の前頭筋吊り上げ術】先天性眼瞼下垂症に対する長掌筋腱による吊り上げ術. *形成外科* 2023; 66(7): 785-90.
- 4) 竹内直子, 山住彩織, 森山 壮, 海老原央, 柳 徳浩, 鄭 雅誠, 鴻 信義, 宮脇剛司. 鼻中隔外鼻形成術 鼻中隔軟骨尾側部の再建方法. *形成外科* 2024; 67(2): 206-15.
- 5) 石田勝大, 西村礼司. 【皮弁挙上に役立つ解剖】下腿の皮弁挙上. *PEPARS* 2024; 207: 134-41.
- 6) 赤石 渉. 【リレーエッセイ: 技術紹介】プロジェ

クションマッピングによる手外科手術支援. *JSSH NEWS 日手会ニュース* 2023; 57: 15-6.

III. 症例報告

- 1) Yamazumi S, Matsuura S, Miyawaki T. Distraction Osteogenesis for the Brachytelephalangic Thumb - A Case Report. *J Hand Surg Asian Pac Vol* 2023; 28(5): 605-8.
- 2) 吉武貴士, 赤石 渉, 西村礼司, 宮脇剛司. 手関節部正中神経内に生じた神経内脂肪腫の1例. *日形会誌* 2023; 43(5): 269-77.

IV. 著書

- 1) Nishimura R, Tadao Kojima, Chia D, Sebastin SJ, Sabapathy SR, eds. *Crafting a Legacy: The Incredible Lives of Asian-Pacific Hand Surgery Pioneers.* Singapore: World Scientific Publishing Company, 2023. p.48-52.
- 2) 宮脇武司. 4.11. 頭蓋骨縫合早期癒合症. *Ehrenfeld M, Futran ND, Manson PN, Prein J* 編著. 下郷和雄監訳. *AO 法骨折治療 アドバンスト頭蓋顎顔面手術 腫瘍, 骨矯正, 外傷.* 東京: 医学書院, 2023. p.439-57.
- 3) 石田勝大. 5.3.15. コンピュータ支援による甲状腺眼症の手術. *Ehrenfeld M, Futran ND, Manson PN, Prein J* 編著. 下郷和雄監訳. *AO 法骨折治療 アドバンスト頭蓋顎顔面手術 腫瘍, 骨矯正, 外傷.* 東京: 医学書院, 2023. p.659-65.

V. 研究費

- 1) 西村礼司. 先天異常手の治療戦略に客観性と再現性をもたらす動作解析. 科学研究費助成事業・若手研究. 2020~2023 年度.
- 2) 岸 慶太. 3D 画像技術を用いた上顎再建例における新たな機能評価方法の構築. 科学研究費助成事業・若手研究. 2022~2024 年度.

VIII. その他

- 1) 宮脇剛司. 2022 年度 (第 45 回) 日本形成外科学会 専門医認定審査の総評と筆記試験問題の解説 II. 筆記試験問題の解説 (専門医試験問題作成委員会 委員長). *日形会誌* 2023; 43(5): 297-9.
- 2) Miyawaki T. (Symposium3: Secondary rhinoplasty I) Rhinoplasty secondary to septoplasty and rhinoplasty. 17th International Congress Oriental Society of Aesthetic Plastic Surgery in conjunction with The Inaugural Symposia Rhinoplasty Society of Asia and 26th Annual Scientific Congress Malaysian Association of Plastic, Aesthetic and Craniomaxillofacial Surgeons.

Penang, June.

- 3) Ishida K. Module 1 Introduction Moderator. AO CMF Focused Course-Principles in Reconstruction. Tokyo, 2023.
- 4) 宮脇剛司. (教育研修講演7:鼻) 鼻すじと鼻詰まりを治す-鼻中隔外鼻形成術-. 第66回日本形成外科学会総会・学術集会. 長崎, 4月.
- 5) 二ノ宮邦稔. (社会保険委員会企画 令和6年度保険改定要望と保険請求のポイント-審査員の経験より) 適切な保険診療について-東京都における審査の経験より. 第66回日本形成外科学会総会・学術集会. 長崎, 4月.
- 6) 岸 慶太. (シンポジウム1:頭頸部再建) 再建舌を分析する. 第46回日本嚙下医学会総会. 名古屋, 2023年3月.
- 7) 森山 壮. (シンポジウム1:Philosophy of rhinoplasty) 当院での鼻の機能と整容の改善(特に前弯修正)に関して. 第41回日本頭蓋顎顔面外科学会学術集会. 淡路, 11月.
- 8) 西村礼司, 前田和洋, 湯川充人, 永峯祐二, 赤石 涉, 坊 英明, 稲葉暁子, 斎藤 充, 宮脇剛司. 無線ジャイロセンサの可能性. 第66回日本手外科学会総会・学術集会. 東京, 4月.
- 9) 富田祥一. (パネルディスカッション2:乳房再建における脂肪注入-注入単独か皮弁併用か) 広背筋皮弁の魅力を最大限に高めるための脂肪注入. 第11回日本乳房オンコプラスティックサージャリー学会総会. つくば, 9月.
- 10) 平山晴之, 石田勝大, 岸 慶太, 兒玉浩希, 宮脇剛司. 舌半側切除に最適な再建方法は?(鼠径皮弁 VS 浅腸骨回旋動脈穿通枝皮弁). 第66回日本形成外科学会総会・学術集会. 長崎, 4月.

心臓外科学講座

講座担当教授:	國原 孝	後天性心疾患の外科, 弁膜症の研究
准 教授:	長堀 隆一	後天性心疾患の外科, 心疾患の基礎的研究
准 教授:	儀武 路雄	大動脈外科, 虚血性心疾患の外科
准 教授:	野村 耕司	先天性心疾患の外科
講 師:	長沼 宏邦	大動脈外科, 虚血性心疾患の外科
講 師:	織井 恒安	後天性心疾患の外科
講 師:	松村 洋高	大動脈外科, 虚血性心疾患の外科
講 師:	川田 典靖	後天性心疾患の外科
講 師:	益澤 明広	先天性心疾患の外科
講 師:	一原 直昭	統計解析・データベース管理

教育・研究概要

I. 小児心臓外科手術研究

1. 小児心筋保護法の基礎的研究

Del Nido 心筋保護法の安全許容虚血時間の検証とその本邦への臨床導入を目的とする。ブタ人工心肺モデルを用いて Del Nido 液による一回投与心筋保護の心保護効果を非虚血群 (Control 群) と比較検討した。Del Nido 液の安全虚血時間は左室収縮機能の観点から 90 分、拡張機能の保持の見地より 120 分であった。また本邦における臨床応用を念頭に modified del Nido solution を考案し、その心機能回復率を検討した。Del Nido 心筋保護法と Hot Shot 併用により長時間虚血での心筋保護効果の増強作用が示された。120 分虚血モデルにおいて、del Nido 心筋保護液の再投与は心機能の改善に寄与せず、むしろ心筋障害を助長する可能性が示された。

2. 心臓刺激伝導路の 3D 再構築法の開発

1) 先天性心疾患剖検心標本 65 例を対象群に大型放射光施設 SPring8 における位相差 CT を用いた心臓刺激伝導系の非破壊的 3 次元的可視化を行った。

2) 正常心標本 4 例全例で房室接合部から心室中隔頂上部に至る領域に Aschoff らの刺激伝導系の病理組織学的定義と合致する、連続する low density area が描出された。房室刺激伝導路の 3D 再構築像により各疾患に specific な精細な局所解剖が明らか

となった。房室中隔欠損症における異常洞房結節からの房室束走行、修正大血管転位症における前方結節を認めた。従来、系統的研究のなされていなかった無脾症において sling 形成する dual bundle を 4 例に認めたほか、痕跡的～途絶を含む種々の bundle, node の異常を認めた。

II. 成人心臓外科手術研究

1. 大動脈弁形成術の臨床的・基礎的研究 (IRB : 33-497 (11127))

大動脈弁閉鎖不全症を有する症例に対して、従来は人工弁による置換術が主流であるが、人工弁にまつわる様々な合併症が懸念として残る。大動脈弁形成術はそれを解決する理想の治療法ではあるが、遠隔成績が不明であり、耐久性のある手術方法の確立が急務である。本院では 2022 年度には 17 例に弁形成術を施行し、いずれも急性期の成績は良好であり、論文も多数発表した。また臨床的研究と平行して、2022 年度に獲得した科学研究費助成事業における基盤研究 (C) (22K08945) により、基礎的な実験を早稲田大学先端生命医科学センター (TWIns) と共同での実施を続けている。

2. 大動脈弁温存基部置換術レジストリー (IRB : 30-264 (9285))

2017 年の段階で大動脈弁閉鎖不全症に対する待機的基部置換術の 45% が弁温存基部置換術になっている。しかし遠隔成績が不明であり、2 種類ある術式の妥当性も不明である。そこで本院が主幹施設となり、全国の 33 施設において 2015 年以降の弁温存基部置換術を前向きに登録して、10 年後の遠隔成績まで追跡する予定である。その結果の一部として 5 年後の成績を 2022 年 10 月に開かれた第 75 回日本胸部外科学会定期学術集会において発表し、現在論文投稿準備中である。

3. 大動脈弁形成術に対する全国アンケート調査 (IRB : 32-186 (10267))

われわれは 2014 年に本邦における大動脈弁形成術の状況を調査した。今回、2019 年における同様の調査を行い、比較検討することにより大動脈弁形成術がどの程度普及しているのか検討した。アンケートの集計は終了し、現在論文投稿準備中である。

4. 急性大動脈解離に対する全弓部置換術における frozen elephant trunk 法の役割の解明 (IRB : 35-041 (11663))

本邦における急性 A 型解離の外科治療においては、弓部大動脈は積極的に全置換する施設が多く、海外の成績より良好であるが従来調査では本邦の

好成绩の理由は分かりかねない。そこで術前状態を調整した均一な群間で成績を比較することが重要となってくる。

その要因には 2014 年 7 月に本邦で使用可能となったオープンステントグラフトを用いた弓部置換術が大きな役割を果たしている。しかしその役割を多数例で統計的に明らかにした報告は少なく、今回日本心臓血管外科データベースを用いて解析するプロジェクトを立案した (A0098)。論文はすでに投稿済みであるが、現在 editor と discussion 中である。

5. 重症虚血性僧帽弁閉鎖不全症に対する乳頭筋に介入した僧帽弁形成術の有用性に関する多施設共同研究 (通称: MITRA PLUS) (IRB : 31-171 (9670))

近年の無作為割り付け試験では、重度の虚血性僧帽弁閉鎖不全症 (ischemic mitral regurgitation: IMR) に対する僧帽弁置換術 (mitral valve replacement: MVR) と形成術 (mitral valvuloplasty: MVP) で二年後の予後に全く差がなかった。その原因の一つとして、MVP の大多数で弁輪縮小術のみ行われ MR の再発が高頻度にみられたことが挙げられている。本邦では積極的に乳頭筋に介入し、良好な遠隔成績が報告されている。しかし IMR は一施設あたりの症例数が少ないため、今回多施設共同研究を立案した。後ろ向き研究の drawback を解消するために全ての症例のエコー画像をコアラボで解析し、臨床データは日本心臓血管外科データベース (JCVSD) を用いることとした (B0020)。すでに多数例の解析が終了しており、その一部を学会で発表済みである。

6. 心臓外科手術における同種血輸血回避を目指した自己血分離貯血に関する臨床研究 (IRB : 31-036 (9535))

同種血輸血を回避するメリットは論を俟たない。われわれは以前より自己血貯血を行い同種血輸血回避を目指してきた。しかし全血保存の自己血では、血漿中の凝固因子は活性を失い補充にはならない。そこで、採血した自己血を直ちに赤血球液と新鮮凍結血漿 (FFP) に分離して保存すれば、凝固因子による止血効果が得られ、これまで以上に同種血輸血回避が期待される。

そこで現在、自己分離貯血の安全性と有効性を評価することにより、待機手術症例における同種血を含めた適正な周術期輸血療法について検討する研究を継続している。その結果の一部はすでに学会発表済みであり、論文投稿準備もほぼ終了している段階

である。

7. 東京慈恵会医科大学心臓外科学講座データベース (Jikei Cardiac Surgery Database: JCSD) の構築 (IRB: 32-248 (10329))

我が国のデータベースの最大の欠点は長期予後調査の欠落である。各施設独自の予後調査では、少数例で断片的に解析を行うため、統計学的に真に有益な情報がこれまで得られていなかった。

本学心臓外科に関連病院を加えた1万例近い症例を集積したJCSDを構築して長期予後を含めた解析を行うことができれば、学術的にも大変貴重な研究になることが期待され、現在大学医局からすでにスタートしており、今後関連施設に拡充していく予定である。

8. microplegia 心筋保護法に即した terminal warm blood cardioplegia (TWBC) の有効性評価のための後ろ向き観察研究 (33-501 (11131))

当科では心臓外科手術の際の心筋保護法として虚血再灌流障害を軽減する目的でTWBCを早期から導入し、2018年6月からはmicroplegia法を導入している。しかしTWBCに即したプロトコルが存在しないために心室頻拍や心室細動が頻発していた。そこでmicroplegia法の長所である晶質液の減量を最大限に生かすTWBCの組成を考案し、臨床応用したところ、有効性が高いと判断した。

したがって今回microplegia法においてTWBC使用の有無で臨床成績を後方視的に比較検討する研究を開始しており、現在もデータ収集中である。

9. 急性A型解離における自己弁温存基部置換術の意義 (IRB: 31-321 (9898))

本邦における急性A型解離の外科治療においては、弓部大動脈は積極的に全置換する施設が多い一方、基部置換には消極的といわれている。その背景のひとつが、急性解離における基部置換術の不良な早期成績である。そこで、弁温存基部置換術が手術リスクを上昇させなければ、普及していくことが期待される。しかし多数例で統計学的に明らかにした報告はこれまでにないのが現状である。

そのような若年急性A型解離症例が恩恵を受けることができるための一助となるデータを日本心臓血管外科手術データベース (JCUSD) を用いて適切な解析方法で明確に浮き彫りにして外部に発信することを目的として本研究を開始した。

「点検・評価・改善」

1. 教育

臨床実習は手術室での見学に加えて儀武准教授を責任者としてクルズスを担当するようになったことで、学生には充実感が深まったと考える。さらに5年生の当科への選択実習生数が増加しており、当科のリサーチカンファレンスにも参加してもらいサーチャイブも刺激している。評価は実習中に経験した症例に対するレポート作成、見学態度、症例検討会・クルズスでの知識などより総合的に下した。定期的に行っていた医局内Wet Labに加え、今年度からは外科学講座と共同でDry labを開始し、学生・前期研修医の外科に対する興味が高まっている。國原主任教授が精力的に施行している大動脈弁形成術を供覧したり、それに伴う講義を行うことで、学生にとっては大きな刺激になったと評価している。その証左として、昨年度5名の3年生を迎え入れた基礎配属では、本年度も5名の学生を受け入れ、TWInsでの見学を通じて心臓血管外科に多に興味を持ってもらった。本年度も動物実験の見学を施行でき、学生には大きな刺激になったと思われる。

改善点のひとつとしては、手術見学中に指導教官が不在の時間が多いということであった。今後はなるべく手術メンバー以外にも指導教官が手術室で待機して手術の内容を詳しく説明して学生の理解の一助としたい。いまひとつの改善点は学生が手技的な経験をあまりつめないということである。5年生の選択実習生には積極的に手術の手洗いをしてもらっているが、ポリクリの際は人数の問題や感染対策の観点より実現していなかった。そこで本年度は昨年購入していただいた縫合練習器を積極的に活用できたのが学生にとっても良かった。

2. 研究

学位取得を目的にて科研費を取得して継続的に行われているIn-vitroの大動脈弁形成術の実験としては、大動脈二尖弁モデルを拍動流に乗せて血行動態を測定する実験結果は投稿準備中である。現在この実験は石割が継続し、大動脈リングを開発しヒト心臓を用いて検証し、臨床応用を目指している。

改善点としては、研究を行うのが大学院生に限られてしまう点にある。そこで本年度は感染対策、自己血貯血による同種血輸血の回避、microplegia法による心筋保護におけるterminal hot shotの至適組成の検討、急性大動脈スーパーネットワークの成績、慈恵心臓外科データベースの確立などのテーマで大学院生以外も臨床研究をおこない、今後の発表を目指している。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Kunihara T, Shingu Y, Wakasa S, Shiiya N, Gando S. Impact of steroid on macrophage migration inhibitory factor during and after cardiopulmonary bypass. *ASAIO J* 2023; 69(4) : 391-5.
- 2) Yamasaki M, Yoshino H, Kunihara T, Akutsu K, Shimokawa T, Ogino H, Kawata M, Takahashi T, Usui M, Watanabe K, Fujii T, Yamamoto T, Nagao K, Takayama M. Outcomes of type A acute aortic dissection with cardiopulmonary arrest: Tokyo Acute Aortic Super-network Registry. *Eur J Cardiothorac Surg* 2023; 63(4) : ezad056.
- 3) Gambardella I, Spadaccio C, Singh SSA, Shingu Y, Kunihara T, Wakasa S, Nappi F. Interpapillary muscle distance independently predicts recurrent mitral regurgitation. *J Cardiothorac Surg* 2024; 19(1) : 147.
- 4) Akutsu K, Yoshino H, Shimokawa T, Ogino H, Kunihara T, Takahashi T, Usui M, Watanabe K, Yamasaki M, Fujii T, Kawata M, Watanabe Y, Yamamoto T, Kohsaka S, Nagao K, Takayama M. Clinical features of 544 patients with ruptured aortic aneurysm - A report from the Tokyo Acute Aortic Super Network Database. *Circ J* 2024 Feb 28. Epub ahead of print.
- 5) Ogino H, Yoshino H, Shimokawa T, Akutsu K, Takahashi T, Usui M, Kunihara T, Watanabe K, Nakai M, Yamamoto T, Takayama M; Other Members of the Scientific Committee of Acute Aortic Diseases. A new insight into superacute care for type A acute aortic dissection in the Tokyo Acute Aortic Super Network. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2024; 167(1) : 41-51. e4.
- 6) Sasaki K, Kunihara T, Suzuki S, Matsumiya Goro, Fukuda H, Shiiya N, Koyama T, Komiya T, Yaku H, Shiose A, Usui A, Kobayashi J, Ishii Y, Tanji M, Misumi H, Ohtsuka T, Yoshimura N, Hiramatsu Y, Nitta T. Multicenter study of surgical ablation for atrial fibrillation in aortic valve replacement. *ASAIO J* 2023; 69(5) : 483-9.
- 7) Machida M, Rocos B, Machida M, Nomura K, Nemoto N, Oikawa N, Taira K. The prevalence of scoliosis after fontan circulation surgery followed-up to adolescence. *Spine Surg Relat Res* 2023; 8(2) : 212-7.

II. 総説

- 1) 國原 孝. 【大動脈弁逆流を徹底的に学ぶ】AR に対する大動脈弁形成術. *心エコー* 2023; 24(11) :

1122-32.

- 2) Kunihara T. Labyrinth in cardiac surgery: annuloplasty for aortic valvuloplasty. *Eur J Cardiothorac Surg* 2023; 64(6) : ezad417.
- 3) Yamasaki M, Yoshino H, Kunihara T, Akutsu K. Reply to Gaisendrees et al. *Eur J Cardiothorac Surg* 2024; 65(1) : ezae002.
- 4) 星野 理. U-40 企画コラム 心臓外科の地域格差の見える化と、地方医療を若手のキャリアアップにつなげる具体的提案 若者よ、地方を目指せ！ *日心臓血管外会誌* 2023; 52(5) : U1-U6.

III. 症例報告

- 1) Nagao T, Inoue M, Ito Y, Kunihara T, Kawame H, Samura O, Okamoto A. Loeys-Dietz syndrome with a novel in-frame SMAD3 deletion diagnosed as a result of postpartum aortic dissection: a case report. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2024; 63(2) : 225-8.
- 2) 鶴垣伸也, 清水寿和, 本宮久之, 野村耕司. 乳児特発性僧帽弁腱索断裂に対する supra-annular 僧帽弁置換術. *胸部外科* 2024; 77(3) : 184-9.
- 3) Muramatsu K, Naganuma H, Kawada N, Amagaya S. Successful hybrid repair of a giant coronary artery aneurysm after previous coronary artery bypass grafting. *J Cardiol Cases* 2023; 28(1) : 28-31.
- 4) 川崎恭兵, 近藤太一, 若田部誠, 阿部貴行, 織井恒安. 大動脈壁内走行を伴う右冠動脈起始異常を合併した大動脈弁狭窄症と冠動脈狭窄症の 1 例. *胸部外科* 2023; 76(11) : 945-8.

VII. 賞

- 1) 國原 孝. 2023 年度 General Thoracic and Cardiovascular Surgery Best Reviewer Award. 日本胸部外科学会. 2023 年 10 月.

VIII. その他

- 1) Kunihara T. (Continent Symposium: Acute Dissection) Root repair in acute type A dissection. The 31st Annual Meeting of the Asian Society for Cardiovascular and Thoracic Surgery (ASCVTS 2023). Busan, May.
- 2) Kunihara T. Valve-sparing root replacement and composite valve graft replacement in patients with aortic regurgitation: From the Japan cardiovascular surgery database. The 31st Annual Meeting of the Asian Society for Cardiovascular and Thoracic Surgery (ASCVTS 2023). Busan, May.
- 3) 鶴垣伸也, 野村耕司, 清水寿和, 本宮久之, 橘高恵美, 古河賢太郎, 西岡真樹子, 百木恒太, 河内貞貴,

星野健司。(口頭) DeVega法による三尖弁形成術は左心低形成症候群の右室及び三尖弁形態を改善するか。第59回日本小児循環器学会総会・学術集会。横浜, 7月。

4) 國原 孝。(シンポジウム12)大動脈弁外科治療のパラダイムシフト。第27回日本心不全学会学術集会。横浜, 10月。

5) 野村耕司, 鶴垣伸也, 竹下斉史, 清水寿和, 本宮久之。(口頭)動脈スイッチ手術におけるAortic sinus pouch法のpitfall。第76回日本胸部外科学会定期学術集会。仙台, 10月。

6) 高木智充, 國原 孝, 吉野秀朗, 荻野 均, 坪 宏一, 下川智樹, 河田光弘, 高橋寿由樹, 薄井宙男, 山崎 学, 小嶋啓介, 高山守正。(口頭)急性大動脈スーパーネットワークデータベースを用いたStanford A型急性大動脈解離に対する拡大手術の意義の検証。第76回日本胸部外科学会定期学術集会。仙台, 10月。

7) 有村聡士, 小倉翔太, 高木智充, 松村洋高, 益澤明広, 儀武路雄, 長堀隆一, 國原 孝。(口演)優秀演題発表。単独重症TRに対する単独三尖弁形成術の左心系の変化。第13回日本心臓弁膜症学会。札幌, 11月。

8) Kunihara T。(EACTS-JSCVS joint educational program: International Symposium Session 1) Annular stabilization in isolated aortic valve repair - Suture, strip, or ring? 第54回日本心臓血管外科学会学術総会。浜松, 2月。

9) Kunihara T。(EACTS-JSCVS joint educational program: Joint workshop on aortic valve repair) VSRR and CVG replacement in patients with AR: From Japan Cardiovascular Surgery database (JCVSD)。第54回日本心臓血管外科学会学術総会。浜松, 2月。

10) 國原 孝。(会長特別企画8) Sinus Plication to Prevent Postoperative Aortic Stenosis after Bicuspid Aortic Valve Repair。第88回日本循環器学会学術集会。神戸, 3月。

泌尿器科学講座

講座担当教授: 木村 高弘 前立腺癌, 泌尿器悪性腫瘍, ロボット手術

教授: 古田 希 副腎腫瘍, 尿路結石
教授: 浅野 晃司 尿路上皮腫瘍, 分子腫瘍学

准教授: 鈴木 康之 排尿機能障害, 女性骨盤底
(東京都リハビリテーション病院に出身)

准教授: 古田 昭 神経泌尿器科, 女性骨盤底

准教授: 三木 淳 尿路上皮腫瘍, 分子腫瘍学

准教授: 山田 裕紀 腎細胞癌, 腹腔鏡手術

准教授: 下村 達也 尿路上皮腫瘍, 腹腔鏡手術

講師: 三木 健太 前立腺癌, 小線源治療

講師: 本田真理子 分子腫瘍学, 腹腔鏡手術

講師: 都筑 俊介 尿路上皮腫瘍, 腹腔鏡手術

講師: 木村 章嗣 尿路上皮腫瘍, 腹腔鏡手術, 腎凍結療法

講師: 柳澤 孝文 前立腺癌, 尿路上皮腫瘍, 腎細胞癌

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) 泌尿器癌におけるエクソソームとマイクロRNAに関する研究 (占部文彦, 伊藤景紀)

国立がん研究センターとの共同研究により, 泌尿器癌におけるエクソソームとマイクロRNAに関する研究を行っている。泌尿器癌の診断に有効なマイクロRNAの同定をめざしたバイオマーカー研究を, 東レ株式会社と共同で行っている。さらに前立腺癌骨転移の進展にエクソソームが関与することを, Molecular Oncology 誌 (2023年) に報告した。

2) 腎尿管再生研究 (山本修太郎)

本学腎臓・高血圧内科及び東京女子医科大学先端生命医科学センターと共同研究として, 腎尿管再生研究を行っている。腎再生研究においては, プタの

胎仔よりクローアカグラフト（後腎組織を尿排泄腔のユニット）を豚・サルレシピエントに注入する腹腔鏡手術の検討およびデリバリーデバイスの開発を行った。本研究は、Transplantation direct 誌（2021）に報告し、特許出願（特願 2020-168749）済みである。また、豚-サル異種腎移植モデルでの新規移植検討を行った。Acta Cir Bras.（2021）に報告した。さらに、尿管再生研究は、自己組織化コラーゲンチューブを用いたバイオ拍動尿管の開発を進めており、予備実験として自己組織化コラーゲンチューブと心筋シートを組み合わせた人工尿管を作成し検討を行い、高い開存率が得られ、その成果を Regenerative Therapy 誌（2023 年）に報告した。更なる検討を進めている。

3) 膀胱内マイクロバイオームの自然史（古田 昭, 五十嵐太郎）

われわれは下部尿路症状を呈さない患者を対象として、膀胱内マイクロバイオームの自然史（性別、加齢による変化）について、尿中 16S 細菌叢解析を用いて検討中である。本研究は国際医療福祉大学福岡薬学部との共同研究である。

2. 臨床的研究

1) 転移性前立腺癌に関する臨床研究（柳澤孝文, 木村高弘）

転移性前立腺癌に対する新規ホルモン剤（Abiraterone）と従来の標準治療であるドセタキセル治療成績の比較を行い、実臨床における新規ホルモン剤の早期使用の有用性を Prostate 誌（2023 年）に報告した。また、転移性前立腺癌治療に関わるシステマテックレビューおよびメタ解析の結果も引用数の多い一流国際誌に 5 報、柳澤講師により報告された。

2) 限局性前立腺癌に関する臨床研究（占部文彦, 森啓一郎, 本田真理子, 三木健太）

限局性前立腺癌における小線源治療（HDR および LDR）の臨床成績についての研究を行った。局所治療の代表である前立腺全摘との比較についても研究を進めている。小線源治療の有効性は Anticancer Research 誌, International Journal of Clinical Oncology 誌, International Journal of Urology 誌（2023 年）, Clinical Genitourinary Cancer 誌（2024 年）に報告している。

3) 尿路上皮癌に対する臨床研究（森啓一郎, 柳澤孝文, 福岡屋航, 占部文彦, 三木淳）

当教室が関与する系統的レビューやメタ解析、診療録データを用いた解析に関する臨床研究の結果が、2023 年の 1 年間に 17 報発表された。薬物療法の有効性に関するメタ解析は柳澤講師が 2 報、森

教が 2 報であった。原著論文では上部尿路上皮癌の慈恵医大関連施設データを基にした論文が多く、5 報であった。International Journal of Clinical Oncology 誌, International Journal of Urology 誌, Japanese Journal of Clinical Oncology 誌（2023 年）に報告している。

4) 尿路上皮癌の病理に関する研究（柳澤孝文, 三木淳）

表在性膀胱癌に対する経尿道的膀胱腫瘍一塊切除術（en bloc TURBT）の病理学的評価ならびに臨床的有用性についての研究を病理学講座と共同して行った。T1 膀胱癌における repeatTUR の意義についてを BJU International 誌（2023 年）に、また、従来の TURBT との比較を行った論文を Annals of Surgical Oncology 誌（2023 年）にそれぞれ報告した。

5) AI を用いた間質性膀胱炎の内視鏡診断法の確立（古田 昭, 五十嵐太郎, 木村高弘）

間質性膀胱炎診療ガイドライン上、臨床症状の類似する難病であるハンナ型間質性膀胱炎（HIC）と膀胱痛症候群（BPS）の鑑別には膀胱鏡検査が必須であるが、診断されるまでに平均 3 年を要している。また、肉眼的にハンナ型間質性膀胱炎（HIC）と膀胱上皮内癌（CIS）の良悪性を鑑別することも困難である。そこで、3 疾患（HIC, BPS, CIS を含む BT）を鑑別可能な AI プログラム製品の開発を目指す。本研究は特許出願（特願 2021-178275）済みであり、5 大学（慈恵医大, 山梨大, 名古屋大, 旭川医大, 浜松医大）による共同研究である。

「点検・評価・改善」

2023 年は新型コロナウイルスの影響も薄れ、多くの学会が現地開催に戻りつつあり、日本泌尿器科学会総会、欧州泌尿器科学会総会、米国泌尿器科学会総会などでわれわれの研究成果を多数発表そして議論を深めることが出来た。

研究業績

I. 原著

- 1) Minami K, Osawa T, Kojima T, Hara T, Eto M, Takeuchi A, Nakai Y, Ueda K, Ozawa M, Uemura M, Ohba K, Tamura K, Shindo T, Nakagomi H, Takahashi A, Anai S, Yokomizo A, Morizane S, Kimura T, Shimazui T, Miyauchi Y, Mitsuzuka K, Hara H, Yoshimura K, Shiina H, Ito YM, Murai S, Nishiyama H, Shinohara N, Kitamura H; Japanese Urological Oncology Group. Efficacy and safety of axitinib for metastatic renal cell carcinoma: real-world data on pa-

- tients with renal impairment. *Urol Oncol* 2023; 41(11) : 458. e9-458. e19.
- 2) Sazuka T, Matsushita Y, Sato H, Osawa T, Hinata N, Hatakeyama S, Numakura K, Ueda K, Kimura T, Takahashi M, Tanaka H, Kawasaki Y, Kurahashi T, Kato T, Fujita K, Miyake M, Kojima T, Kitamura H, Miyake H, Ichikawa T. Efficacy and safety of second-line cabozantinib after immuno-oncology combination therapy for advanced renal cell carcinoma : Japanese multicenter retrospective study. *Sci Rep* 2023; 13(1) : 20629.
 - 3) Nishikawa R, Miyake M, Morizane S, Shimizu R, Teraoka S, Honda M, Iida K, Nishimura N, Sazuka T, Kimura T, Ito A, Shiga K, Taoka R, Kojima T, Kobayashi T, Nishiyama N, Kitamura H, Nishiyama H, Fujimoto K, Takenaka A. C-reactive protein as a prognostic predictor for non-muscle invasive bladder cancer after intravesical bacillus Calmette-Guérin therapy : a Japan Urological Oncology Group study analysis. *Int J Urol* 2023; 30(3) : 299-307.
 - 4) Yanagisawa T, Kawada T, Quhal F, Bekku K, Laukhtina E, Rajwa P, von Deimling M, Majdoub M, Chlosta M, Pradere B, Mori K, Kimura T, Schmidinger M, Karakiewicz PI, Shariat SF. Impact of sex on the efficacy of immune checkpoint inhibitors in kidney and urothelial cancers : a systematic review and meta-analysis. *World J Urol* 2023; 41(7) : 1763-74.
 - 5) Yanagisawa T, Kawada T, Mori K, Shim SR, Mostafaei H, Sari Motlagh R, Quhal F, Laukhtina E, von Deimling M, Bianchi A, Majdoub M, Pallauf M, Pradere B, Kimura T, Shariat SF, Rajwa P. Impact of performance status on efficacy of systemic therapy for prostate cancer : a meta-analysis. *BJU Int* 2023; 132(4) : 365-79.
 - 6) Yanagisawa T, Mori K, Quhal F, Kawada T, Mostafaei H, Laukhtina E, Rajwa P, Sari Motlagh R, Aydh A, König F, Pallauf M, Pradere B, Miki J, Kimura T, Egawa S, Shariat SF. Iatrogenic ureteric injury during abdominal or pelvic surgery : a meta-analysis. *BJU Int* 2023; 131(5) : 540-52.
 - 7) Yanagisawa T, Rajwa P, Kawada T, Mori K, Fukuokaya W, Petrov P, Quhal F, Laukhtina E, von Deimling M, Bianchi A, Majdoub M, Pradere B, Kramer G, Kimura T, Shariat SF. Efficacy of systemic treatment in prostate cancer patients with visceral metastasis : a systematic review, meta-analysis, and network meta-analysis. *J Urol* 2023; 210(3) : 416-29.
 - 8) Yanagisawa T, Quhal F, Kawada T, Bekku K, Laukhtina E, Rajwa P, Deimling MV, Chlosta M, Pradere B, Karakiewicz PI, Mori K, Kimura T, Schmidinger M, Shariat SF. Association between age and efficacy of first-line immunotherapy-based combination therapies for mRCC : a meta-analysis. *Immunotherapy* 2023; 15(15) : 1309-22.
 - 9) Yanagisawa T, Kawada T, Mostafaei H, Sari Motlagh R, Quhal F, Laukhtina E, Rajwa P, von Deimling M, Bianchi A, Pallauf M, Pradere B, Karakiewicz PI, Miki J, Kimura T, Shariat SF. Role of pelvic drain and timing of urethral catheter removal following RARP : a systematic review and meta-analysis. *BJU Int* 2023; 132(2) : 132-45.
 - 10) Yanagisawa T, Rajwa P, Quhal F, Kawada T, Bekku K, Laukhtina E, Deimling MV, Chlosta M, Karakiewicz PI, Kimura T, Shariat SF. Neoadjuvant androgen receptor signaling inhibitors before radical prostatectomy for non-metastatic advanced prostate cancer : a systematic review. *J Pers Med* 2023; 13(4) : 641.
 - 11) Yanagisawa T, Rajwa P, Kawada T, Bekku K, Laukhtina E, Deimling MV, Majdoub M, Chlosta M, Karakiewicz PI, Heidenreich A, Kimura T, Shariat SF. An updated systematic and comprehensive review of cytoreductive prostatectomy for metastatic prostate cancer. *Curr Oncol* 2023; 30(2) : 2194-216.
 - 12) Yanagisawa T, Kawada T, Rajwa P, Mostafaei H, Motlagh RS, Quhal F, Laukhtina E, König F, Pallauf M, Pradere B, Karakiewicz PI, Nyirady P, Kimura T, Egawa S, Shariat SF. Sequencing impact and prognostic factors in metastatic castration-resistant prostate cancer patients treated with cabazitaxel : a systematic review and meta-analysis. *Urol Oncol* 2023; 41(4) : 177-91.
 - 13) Yanagisawa T, Hata K, Narita S, Hatakeyama S, Mori K, Yata Y, Sano T, Otsuka T, Hara S, Miyajima K, Enei Y, Fukuokaya W, Nakazono M, Matsukawa A, Miki J, Habuchi T, Ohyama C, Shariat SF, Kimura T. Docetaxel versus abiraterone for metastatic hormone-sensitive prostate cancer with focus on efficacy of sequential therapy. *Prostate* 2023; 83(6) : 563-71.
 - 14) Yanagisawa T, Sato S, Hayashida Y, Okada Y, Fukuokaya W, Iwatani K, Matsukawa A, Shimoda M, Takahashi H, Kimura T, Shariat SF, Miki J. Clinical impact of detrusor muscle in en bloc resection for T1 bladder cancer. *Urol Oncol* 2023; 41(12) : 484. e7-484. e15.
 - 15) Yanagisawa T, Matsukawa A, Iwatani K, Sato S, Hayashida Y, Okada Y, Yorozu T, Fukuokaya W, Sakanaka K, Urabe F, Kimura S, Tsuzuki S, Shimoda M, Takahashi H, Miki J, Shariat SF, Kimura T. En

- bloc resection versus conventional TURBT for T1HG bladder cancer: a propensity score-matched analysis. *Ann Surg Oncol* 2023; 30(6) : 3820-8.
- 16) Yanagisawa T, Sato S, Hayashida Y, Okada Y, Iwatani K, Matsukawa A, Kimura T, Takahashi H, Egawa S, Shariat SF, Miki J. Do we need repeat transurethral resection after en bloc resection for pathological T1 bladder cancer? *BJU Int* 2023; 131(2) : 190-7.
- 17) Yanagisawa T, Miki J, Matsukawa A, Iwatani K, Sato S, Hayashida Y, Okada Y, Shimoda M, Takahashi H, Shariat SF, Kimura T. ASO author reflections: is T1HG bladder cancer a good candidate for en bloc resection? *Ann Surg Oncol* 2023; 30(6) : 3829-30.
- 18) Aikawa K, Yanagisawa T, Fukuokaya W, Shimizu K, Miyajima K, Nakazono M, Iwatani K, Matsukawa A, Obayashi K, Kimura S, Tsuzuki S, Sasaki H, Abe H, Sadaoka S, Miki J, Kimura T. Percutaneous cryoablation versus partial nephrectomy for cT1b renal tumors: an inverse probability weight analysis. *Urol Oncol* 2023; 41(3) : 150. e11-150. e19.
- 19) Aikawa K, Kimura S, Urabe F, Iwatani K, Tashiro K, Ochi A, Abe H, Aoki M, Kimura T. Predictive factors for disease progression after salvage radiation therapy in biochemical recurrent patients treated by radical prostatectomy. *Prostate Int* 2023; 11(3) : 145-9.
- 20) Mori K, Yanagisawa T, Katayama S, Laukhtina E, Pradere B, Mostafaei H, Quhal F, Rajwa P, Moschini M, Soria F, D'andrea D, Abufaraj M, Albisinni S, Krajewski W, Fukuokaya W, Miki J, Kimura T, Egawa S, Teoh JY, Shariat SF; European Association of Urology-Young Academic Urologists Urothelial Carcinoma Working Group (EAU-YAU). Impact of sex on outcomes after surgery for non-muscle-invasive and muscle-invasive bladder urothelial carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *World J Urol* 2023; 41(4) : 909-19.
- 21) Ito K, Yamamoto T, Hayashi Y, Sato S, Nakayama J, Urabe F, Shimasaki T, Nakamura E, Matui Y, Fujimoto H, Kimura T, Egawa S, Ochiya T, Yamamoto Y. Osteoblast-derived extracellular vesicles exert osteoblastic and tumor-suppressive functions via SERPINA3 and LCN2 in prostate cancer. *Mol Oncol* 2023; 17(10) : 2147-67.
- 22) Urabe F, Kosaka N, Yamamoto Y, Ito K, Otsuka K, Soekmadji C, Egawa S, Kimura T, Ochiya T. Metastatic prostate cancer-derived extracellular vesicles facilitate osteoclastogenesis by transferring the CDCP1 protein. *J Extracell Vesicles*. 2023; 12(3) : e12312.
- 23) Urabe F, Kobayashi D, Iwatani K, Imai Y, Onuma H, Aikawa K, Yanagisawa T, Tashiro K, Sasaki H, Miki J, Miki K, Kimura T. The efficacy and safety of a low relative dose intensity of cabazitaxel in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Anticancer Res*. 2023; 43(10) : 4611-7.
- 24) Urabe F, Miki K, Kimura T, Sasaki H, Tashiro K, Iwatani K, Matsukawa A, Aikawa K, Tsusumi Y, Morikawa M, Minato K, Sato S, Takahashi H, Aoki M, Egawa S. Long-term outcomes of radical prostatectomy versus low-dose-rate brachytherapy in patients with intermediate-risk prostate cancer: propensity score matched comparison. *Prostate* 2023; 83(2) : 135-41.
- 25) Urabe F, Iwatani K, Hashimoto M, Suzuki H, Miyajima K, Murakami M, Tashiro K, Tsuzuki S, Furuta A, Sato S, Takahashi H, Kimura T. Presurgical immune-oncology/tyrosine kinase inhibitor combination therapy for renal cell carcinoma with a vena cava tumor thrombus: a single-institution case series. *Transl Androl Urol* 2023; 12(8) : 1321-5.
- 26) Imai Y, Urabe F, Iwatani K, Nakazono M, Tashiro K, Honda M, Aoki M, Sato S, Takahashi H, Miki K, Kimura T. Comparison of outcomes in high-risk prostate cancer patients treated with low-/high-dose-rate brachytherapy plus external beam radiotherapy. *Int J Clin Oncol* 2023; 28(5) : 698-706.
- 27) Takahashi K, Urabe F, Suhara Y, Nakano J, Yoshihara K, Goto Y, Sadakane I, Koike Y, Yata Y, Suzuki H, Kurawaki S, Miyajima K, Iwatani K, Imai Y, Sakanaka K, Nakazono M, Kurauchi T, Kayano S, Onuma H, Aikawa K, Yanagisawa T, Tashiro K, Tsuzuki S, Koike Y, Furuta A, Miki J, Kimura T. Comparison of neoadjuvant and adjuvant chemotherapy for upper tract urothelial carcinoma in real-world practice: a multicenter retrospective study. *Jpn J Clin Oncol* 2023; 53(12) : 1208-14.
- 28) Nakazono M, Urabe F, Iwatani K, Imai Y, Tashiro K, Honda M, Koike Y, Shimomura T, Sato S, Takahashi H, Miki K, Aoki M, Kimura T. Patients with PSA below 0.2ng/mL at 8years post high-dose-rate brachytherapy have an extremely low risk of subsequent recurrence. *Int J Urol* 2023; 30(12) : 1147-54.
- 29) Enei Y, Urabe F, Miki K, Suzuki H, Iwatani K, Tashiro K, Tsuzuki S, Furuta A, Sasaki T, Sato S, Takahashi H, Aoki M, Kimura T. Effect of adequate local radiation dose on oncological outcomes in local-

- ized prostate cancer patients treated with low-dose-rate brachytherapy. *Anticancer Res* 2023; 43(7) : 3159-66.
- 30) Matsukawa A, Kimura S, Koike Y, Ajisaka S, Aikawa K, Obayashi K, Yanagisawa T, Kimura T, Miki J. Feasibility of novel technique of flexible cystoscopic en bloc snare resection of bladder tumor : f-ESRBT. *J Endourol* 2023; 37(6) : 713-7.
- 31) Matsukawa A, Yanagisawa T, Bekku K, Parizi MK, Laukhtina E, Klemm J, Chiujea S, Mori K, Kimura S, Miki J, Pradere B, Rivas JG, Gandaglia G, Kimura T, Kasivisvanathan V, Ploussard G, Cornford P, Shariat SF, Rajwa P. Nonsurgical interventions to prevent disease progression in prostate cancer patients on active surveillance: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol Oncol* 2024; 7(3) : 376-400. Epub 2023 Oct 28.
- 32) Fukuokaya W, Yanagisawa T, Hashimoto M, Yamamoto S, Koike Y, Imai Y, Iwatani K, Onuma H, Ito K, Urabe F, Tsuzuki S, Kimura S, Miki J, Oyama Y, Abe H, Kimura T. Effectiveness of pembrolizumab in trial-ineligible patients with metastatic urothelial carcinoma. *Cancer Immunol Immunother* 2023; 72(4) : 841-9.
- 33) Fukuokaya W, Mori K, Yanagisawa T, Akazawa K, Shimomura T, Kimura T. Association between concomitant proton pump inhibitor use and survival of patients with metastatic prostate cancer receiving abiraterone acetate: a post-hoc analysis of pooled data from three randomized controlled trials. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2023 Jul 18. [Epub ahead of print]
- 34) Miyajima K, Suzuki H, Urabe F, Iwatani K, Imai Y, Yasue K, Yanagisawa T, Kimura S, Tashiro K, Tsuzuki S, Koike Y, Miki J, Yuen S, Sasaki T, Aoki M, Sato S, Takahashi H, Miki K, Kimura T. Clinical characteristics of secondary bladder cancer developing after low-/high-dose-rate brachytherapy to treat localized prostate cancer. *Int J Clin Oncol* 2023; 28(9) : 1200-6.
- 35) Suzuki H, Urabe F, Iwatani K, Miyajima K, Imai Y, Tashiro K, Tsuzuki S, Honda M, Koike Y, Aoki M, Sato S, Takahashi H, Miki K, Kimura T. Treatment results of high-dose-rate brachytherapy and external beam radiation with long-term androgen deprivation therapy for patients with metastatic prostate cancer. *Anticancer Res* 2023; 43(7) : 3135-43.
- 36) Yamamoto S, Matsui K, Kinoshita Y, Sasaki H, Seikine H, Saito Y, Nakayama Y, Kume H, Kimura T, Yokoo T, Kobayashi E. Successful reconstruction of the rat ureter by a syngeneic collagen tube with a cardiomyocyte sheet. *Regen Ther* 2023; 24 : 561-7.
- ## II. 総説
- 1) 木村高弘. 【どうする！前立腺癌—多彩な治療薬をどう上手く使うか】mCRPCの薬物治療 mCRPC薬物治療の逐次療法. *臨泌* 2023; 77(11) : 920-6.
- 2) 古田 昭, 木村高弘. 【頻尿に潜む病態を見破る】間質性膀胱炎・膀胱痛症候群と慢性前立腺炎・慢性骨盤痛症候群. *医のあゆみ* 2023; 285(3) : 212-5.
- 3) 古田 昭, 五十嵐太郎, 木村高弘. 【徹底解説！過活動膀胱（OAB）の診療ストラテジー】難治性過活動膀胱に対する治療 難治性過活動膀胱の定義と治療ストラテジー. *臨泌* 2023; 77(2) : 184-7.
- 4) 古田 昭. 【過活動膀胱 up to date 2023】OABの病理生理 up to date OABとは一体何なのか？難治化の機序も含めて *Microbiome. 泌外* 2023; 36(6) : 470-4.
- 5) Yanagisawa T, Kawada T, Rajwa P, Kimura T, Shariat SF. Emerging systemic treatment for metastatic castration-resistant prostate cancer: a review of recent randomized controlled trials. *Curr Opin Urol* 2023; 33(3) : 219-29.
- 6) Yanagisawa T, Schmidinger M, Kawada T, Bekku K, Kimura T, Shariat SF. Radical nephrectomy after immune checkpoint inhibitors for metastatic renal cell carcinoma. *Eur Urol Focus* 2023; 9(2) : 275-7.
- 7) Yanagisawa T, Kawada T, von Deimling M, Laukhtina E, Kimura T, Shariat SF. Need for and extent of lymph node dissection for upper tract urothelial carcinoma: an updated review in 2023. *Curr Opin Urol* 2023; 33(4) : 258-68.
- 8) 柳澤孝文, 木村高弘. 【バイプレーヤーズ！転移性癌治療における外科治療の役割, 徹底解明】Part 2 : 薬物治療が進歩した今, 転移巣切除は勧められるか!? 前立腺癌, 転移巣切除は勧められるか? *泌外* 2023; 36(10) : 1117-25.
- ## III. 症例報告
- 1) Iwatani K, Miki J, Urabe F, Yanagisawa T, Hatano T, Kimura T. Effectiveness of everolimus for sporadic renal angiomyolipoma with inferior vena cava thrombus: A case report. *Urol Case Rep* 2023; 50 : 102520.
- 2) Miyajima K, Urabe F, Tsuzuki S, Saito S, Takahashi H, Asano K, Yanagaki M, Matsumoto M, Ikegami T, Kimura T. A case of urinary bladder metastasis of hepatocellular carcinoma following use of immunotherapy/tyrosine kinase inhibitor. *IJU Case*

Rep. 2023; 6(6) : 370-2.

- 3) Miyajima K, Urabe F, Nakano J, Iwatani K, Tashiro K, Tsuzuki S, Sato S, Takahashi H, Kimura T, Miki K. Novel technique for cognitive magnetic resonance imaging-transperineal ultrasound fusion transperineal prostate biopsy with injection of bubbled jelly into urethra after abdominoperineal excision. IJU Case Rep 2023; 6(6) : 365-9.
- 4) Suhara Y, Urabe F, Hashimoto M, Nakazono M, Iwatani K, Tsuzuki S, Sato S, Takahashi H, Kimura T. A case of eosinophilic cystitis coexisting of superficial bladder cancer, mimicking muscle-invasive cancer. IJU Case Rep. 2023; 6(4) : 230-4.
- 5) Yamamoto S, Hasegawa Y, Tomomasa N, Ishikawa M, Yamazaki T, Koike Y, Kimura T. A novel strategy to obtain continence of a hypoplastic bladder in a patient with an ectopic ureter accompanied by a solitary kidney. Urology 2023; 173: e10-e12.

V. 研究費

- 1) 古田 昭. 膀胱内細菌叢を標的としたハンナ型間質性膀胱炎の尿中診断キットの開発. 科学研究費助成事業・基盤研究 (C). 2021~2023 年度.
- 2) 佐々木裕. 自己組織化コラーゲンチューブを用いたバイオ拍動尿管の開発. 科学研究費助成事業・基盤研究 (B). 2022~2024 年度.
- 3) 五十嵐太郎. NGF と TrkA との結合阻害からみた慢性前立腺炎/骨盤痛症候群の新規治療法の開発. 科学研究費助成事業・若手研究. 2022~2023 年度.
- 4) 森啓一郎. 去勢抵抗性前立腺癌に対する TLR4 阻害剤を用いた治療に関する検討. 科学研究費助成事業・若手研究. 2021~2023 年度.
- 5) 占部文彦. エクソソームがもたらすがん免疫微小環境構築機構の解明とコンパニオン診断薬の開発. 成医会総会における宿題報告に対する特別研究費. 2023 年度.
- 6) 占部文彦. シングル細胞マルチオミックス解析による間質性膀胱炎の包括的理解を目指した研究. 東京慈恵会医科大学研究奨励費. 2023~2024 年度.
- 7) 福岡屋航. 新規 AR シグナル経路制御因子 JMJDIC の前立腺癌における機能解析と臨床応用. 科学研究費助成事業・若手研究. 2020~2023 年度.

Ⅶ. 賞

- 1) 森啓一郎. 奨励賞. 第 21 回日本臨床腫瘍学会学術集会. Catalog of preoperative blood-based biomarkers in patients treated with radical cystectomy for urothelial carcinoma of the bladder. 2024 年 2 月.
- 2) 占部文彦. 第 31 回日本医学会総会 2023 東京研究奨

励賞. 日本医学会総会. エクソソームを標的とした前立腺癌の新規診断・治療法の開発. 2023 年 4 月.

- 3) 今井 悠. 第 2 回 IJU (International Journal of Urology) Case Reports Award. 日本泌尿器科学会. Laparoscopic partial nephrectomy for the horseshoe kidney with indocyanine green fluorescence guidance under the modified supine position. 2023 年 4 月.

Ⅷ. その他

- 1) 木村高弘. (ワークショップ 5) Clinical questions and unmet needs in mHSPC. 第 110 回日本泌尿器科学会総会. 神戸, 4 月.
- 2) 古田 昭. (Educational Lecture4) Intravesical instillation of dimethyl sulfoxide for Hunner type interstitial cystitis. 第 110 回日本泌尿器科学会総会. 神戸, 4 月.
- 3) 古田 昭. (ワークショップ 6 : 間質性膀胱炎 最近の話題) 膀胱内マイクロバイオームと間質性膀胱炎・膀胱痛症候群との関連. 第 88 回日本泌尿器科学会東部総会. 札幌, 10 月.
- 4) 長谷川雄一. (シンポジウム 3 : ドンと来い! 異所性尿管瘤) 経膀胱的アプローチの疑問にお答えします. 第 32 回日本小児泌尿器科学会総会・学術集会. 神戸, 7 月.
- 5) 三木 淳. (シンポジウム 31) A report of preclinical experience using a surgical robot with tactile sense. 第 110 回日本泌尿器科学会総会. 神戸, 4 月.
- 6) 三木 淳. (腹腔鏡ワークショップ) 仙骨前面領域の郭清. 第 37 回日本泌尿器内視鏡・ロボティクス学会. 米子, 11 月.
- 7) Yanagisawa T, Sato S, Hayashida Y, Okada Y, Matsukawa A, Iwatani K, Shimoda M, Takahashi H, Kimura T. Prognostic value of micrometric substaging in pT1 bladder cancer patients treated with en bloc transurethral resection. American Urological Association (AUA) annual meeting 2023. Chicago, Apr.
- 8) Mori K, Schuettfort V, Yanagisawa T, Katayama S, Laukhtina E, Pradere B, Rajwa P, Hadi M, Kimura T, Shariat S. Prognostic value of angiogenesis related marker vascular endothelial growth factor and vascular cell adhesion molecule-1 in bladder carcinoma treated with radical cystectomy. American Urological Association (AUA) annual meeting 2023. Chicago, Apr.
- 9) 占部文彦. (日本泌尿器科学会助成金報告) 免疫チェックポイント阻害薬におけるエクソソームを利用した新規コンパニオン診断薬の開発. 第 110 回日本泌尿器科学会総会. 神戸, 4 月.
- 10) Yanagisawa T, Matsukawa A, Iwatani K, Sato S,

Hayashida Y, Okada Y, Yorozu T, Fukuokaya W,
Sakanaka K, Urabe F, Kimura S, Tsuzuki S, Miki J,
Shimoda M, Takahashi H, Shariat SF, Kimura T. En
Bloc Resection Versus Conventional TURBT for
T1HG Bladder Cancer : A Propensity Score-matched
Analysis. American Urological Association (AUA)
annual meeting 2023. Chicago, Apr.

産婦人科学講座

講座担当教授	岡本 愛光	婦人科腫瘍学
教 授	山田 恭輔	婦人科腫瘍学
教 授	高野 浩邦	婦人科腫瘍学
教 授	佐村 修	周産期・遺伝学
准 教 授	岸 裕司	生殖
准 教 授	矢内原 臨	婦人科腫瘍学
准 教 授	小田 瑞恵	婦人科腫瘍学 (心と体の元氣プラザに outward 中)
准 教 授	和田 誠司	周産期 (国立成育医療研究センターに outward 中)
准 教 授	田部 宏	婦人科腫瘍学 (国立がん研究センター東病院に outward 中)
准 教 授	斎藤 元章	婦人科腫瘍学
准 教 授	上田 和	婦人科腫瘍学 (国際医療福祉大学三田病院に outward 中)
講 師	柳田 聡	婦人科腫瘍学
講 師	森本 恵爾	婦人科腫瘍学
講 師	竹中 将貴	婦人科腫瘍学
講 師	中田 裕信	婦人科腫瘍学 (康心会汐見台病院に outward 中)
講 師	西井 寛	婦人科腫瘍学 (谷津保健病院に outward 中)
講 師	山内 茂人	婦人科腫瘍学 (太田総合病院に outward 中)
講 師	長尾 充	婦人科腫瘍学 (町田市民病院に outward 中)
講 師	高梨 裕子	婦人科腫瘍学 (茅ヶ崎市立病院に outward 中)
講 師	茂木 真	婦人科腫瘍学 (厚木市立病院に outward 中)
講 師	梅原 永能	周産期 (国立成育医療研究センターに outward 中)
講 師	永田 知映	周産期
講 師	馬屋原健司	婦人科腫瘍学 (佐々木研究所附属香雲堂病院に outward 中)

教育・研究概要

I. 周産期母子医学

1. 研究課題名：無侵襲的胎児 RHD ジェノタイプ
ピング技術を遺伝学的検査として確立するた
めの精度評価

研究内容：RHD 不適合妊娠は、出生前診断が有用な疾患で、欧米では遊離核酸を用いた胎児 RHD 血液型の出生前診断は臨床応用されつつある。我々は東アジア人種に適合する RHD 胎児血液型出生前診断法を開発した (Takahashi K, et al: Clinical Chemistry 65: 10 1307-16(2019))。本手法を臨床応用するために、さらに簡便化した方法を開発した (Hori A, et al: BMC Res Notes 26: 14(1): 380)。

実臨床への応用を目標とした多施設共同研究を開始し、全国 60 の施設との共同研究を行い、約 1,000 症例の臨床データを集め解析を行っている。また、我々の開発した検査手法の精度評価のために、200 症例を目標とした前向き研究を実施中である。

2. 研究課題名：二絨毛膜双胎における妊娠第 1 三半期の母体血中胎児由来 DNA 量と妊娠予後に関する多施設共同観察研究

研究内容：双胎妊娠では胎児の出生体重に差を認めることがあり、体重差の大小が周産期予後と関連することが知られている。胎児の出生体重の差を妊娠初期に予測することが可能であれば、双胎の妊娠管理において重要な情報となる。単胎妊娠では胎盤の大きさや出生体重に関連があり、妊娠第 1 三半期における母体血液中の胎盤由来の胎児 DNA 断片の量と胎児の出生体重に関連があることが報告されているが、双胎妊娠では妊娠第 1 三半期の胎児 DNA 断片の量の差と体重差との関連については不明である。二卵性双胎妊娠において、妊娠第 1 三半期の胎児 DNA 断片の差と出生体重の差、および周産期予後との関連を明らかにすることを目的に研究を行っている。

3. 研究課題名：双胎妊娠における胎児性別と周産期予後の関係：多施設横断研究

研究内容：双胎妊娠において、胎児性別と周産期予後の関係を調査した研究は限られており、正確に膜性を分けていない。双胎妊娠において膜性で層別化し、胎児性別と周産期予後との関係性を調査した。2007 年から 2016 年において、日本産科婦人科学会周産期データベースを用いて、双胎妊娠に限定して調査した。二絨毛膜二羊膜双胎のうち、男児/男児を妊娠した女性は女児/女児と比べて早産のリスクが高く、妊娠高血圧症腎症のリスクが低かった。一絨毛膜二羊膜双胎のうち、男児/男児を妊娠した女性は女児/女児と比べて早産のリスクが高かった。双胎妊娠における、胎児性別と周産期予後との関係性を膜性に分けて示した。

4. 研究課題名：ダウン症候群の臨床前モデルにおける酸化ストレス、早期老化、炎症の影響評価

研究内容：今日、妊娠早期にダウン症候群 (Down Syndrome, DS) 罹患児の出生前診断が可能になったことで出生前治療の開発も期待される。しかし、DS 胎盤に関して情報が少ないのが現状である。現在、遺伝学的背景の異なる複数の代表的なモデルマウス (Ts1Cje, Ts65Dn, Dp16) と新規に開発された Ts66Yah、4 種類の DS モデルマウス胎盤の表現型

解析・比較を行っている。その中で、遺伝子発現マイクロアレイ解析により、酸化ストレスと早期老化、炎症に関連する遺伝子・パスウェイの制御異常が確認され、その程度がモデルマウス毎に異なっていた。そのため、今後これらの制御異常がどのように DS 胎盤の発達に影響するのか解明を図る。さらに、絨毛細胞分化系評価のためのヒト細胞モデルを構築し、マウス実験で得た知見を再評価する予定である。本研究は DS 胎盤の発達の詳細を解明するとともに、出生前治療法の開発に最適なモデルマウスを選択するための科学的知見をもたらす。

II. 婦人科腫瘍学

1. 子宮体癌の 31 症例の初発・再発時のペア検体にマルチプレックス免疫組織化学染色、RNA シーケンス解析を行い、免疫学的環境の比較を行った。その結果、一次治療として補助化学療法を行った場合、再発時に免疫抑制的な環境が形成されることを見出した。

2. MSI-High の固形がん約 140 例に対して全エクソームシーケンス、RNA シーケンス、マルチプレックス免疫組織化学染色を行った。現在新規の抗腫瘍免疫抑制機序の同定を試みている。

3. 子宮体癌、胃癌で腹膜腫瘍を有する 19 症例の原発腫瘍・播種腫瘍のペア検体の RNA シーケンスを行い、治療抵抗性に関わる候補を複数同定した。

4. 研究課題名：卵巣明細胞癌の腫瘍内不均一性に着目した真の治療標的遺伝子異常の同定

研究内容：卵巣明細胞癌は化学療法抵抗性を示す予後不良な組織型として知られ、遺伝子異常を標的とした新規治療法の開発が求められている。以前、次世代シーケンサーを用いた卵巣癌の遺伝子変異解析の結果、卵巣明細胞癌には分子標的薬の治療標的となり得る遺伝子異常が高頻度に生じていることを報告した。本研究では腫瘍内不均一性に着目し、原発および転移病巣を含む複数病巣の遺伝子解析を行う。病巣ごとに治療関連遺伝子異常の分布を調査し、全ての病巣で共通に生じている真の治療標的遺伝子異常を同定する。本研究の成果は卵巣明細胞癌における Precision Medicine の確立に重大な波及効果をもたらすと考える。

III. 生殖内分泌学

1. 研究内容：近年、卵巣過剰刺激症候群の予防薬として臨床現場で使用されるカベルゴリンが、卵胞発育と卵巣からのホルモン分泌に与える影響について、ラット卵巣顆粒膜細胞の初代培養系を用いて

以下の基礎的検討を行っている。FSH 添加により誘導される LH 受容体や細胞内ステロイドホルモン合成酵素の発現に対しカベルゴリンが与える影響について、qPCR により変化を観察する。FSH 誘導下におけるカベルゴリン添加が、ステロイドホルモンに与える影響について、Testosterone 存在下で、培養液中に分泌される Estradiol, Progesterone 濃度測定を行う。FSH 誘導下におけるカベルゴリン添加が、細胞内 cAMP/PKA シグナルに与える影響について、細胞内 cAMP 濃度測定を行う。

2. 研究課題名：ヒト iPS 細胞からの男性生殖細胞の分化誘導

研究内容：男性不妊症に対する新規治療法として、患者由来 iPS 細胞を用いた男性生殖細胞の分化誘導が期待されている。我々はヒト iPS 細胞を用いた男性生殖細胞の分化誘導法の確立により、新規不妊治療の開発を試みている。

3. 研究課題名：患者月経血由来細胞を用いた菲薄化子宮内膜による子宮性不妊症に対する新規再生治療法の開発

研究内容：以前の我々の研究で月経血由来間葉系幹細胞が菲薄化子宮内膜による不妊症への不妊治療効果を有することが示唆されたため、今後臨床応用に向けた前臨床試験を進めている。

「点検・評価・改善」

産婦人科では周産期母子医学、婦人科腫瘍学、生殖内分泌学分野を主な研究対象としている。周産期母子医学では、胎児診断や胎児治療を中心とした研究をはじめ、周産期遺伝に関する研究、また習慣性流産に関する病態を詳しく解析している。婦人科腫瘍学の分野では分子生物学的解析などが幅広く行われている。生殖内分泌学の分野では、再生医療分野での研究が始まっている。全ての分野において国際学会でも多くの発表がなされ、大学院生やレジデントの活躍も著しくこれからの進展が楽しみである。多忙な臨床医療の中、国内外で評価される研究を遂行している講座員の努力には敬意を表すが、さらに積極的な論文執筆への姿勢を求めたい。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Nagayoshi Y, Yamada K, Kiyokawa T, Fukasawa N, Kuroda T, Noguchi D, Okamoto A. Clinical features of borderline ovarian seromucinous tumor. *Cancer Diagn Progn* 2023; 3(3) : 360-4.
- 2) Suzuki J, Nagase M, Sato N, Takahashi Y, Okamoto

A, Kato F. Delivery-dependent shift in oxytocin-responsive cell population in the central amygdala of the female rat. *Neuroendocrinology* 2023; 113(1) : 48-63.

- 3) Kasahara Y, Kishi H, Yokomizo R, Okamoto A. Ethanol potentiates follicle-stimulating hormone action in ovarian granulosa cells. *J Endocrinol* 2023; 257(1) : e220254.
- 4) Funaki S, Ogawa K, Ozawa N, Hosoya S, Okamoto A, Urayama KY, Morisaki N, Sago H. Association between fetal sex and pregnancy outcomes among women with twin pregnancies: a multicenter cross-sectional study. *Arch Gynecol Obstet* 2023; 307(5) : 1397-405.
- 5) Takahashi K, Samura O, Hasegawa A, Okubo H, Morimoto K, Horiya M, Okamoto A, Ochiai D, Tanaka M, Sekiguchi M, Miyasaka N, Suzuki Y, Tabata T, Hayata E, Nakata M, Suzuki T, Nishi H, Toda Y, Tanigaki S, Furuya N, Hasegawa J, Tamaru S, Kamei Y, Sayama S, Nagamatsu T, Otera Takahashi Y, Kitagawa M, Arakaki T, Sekizawa A. COVID-19 mRNA vaccination status and concerns among pregnant women in Japan: a multicenter questionnaire survey. *BMC Pregnancy Childbirth* 2023; 23(1) : 332.
- 6) Nishikawa T, Hasegawa K, Matsumoto K, Mori M, Hirashima Y, Takehara K, Ariyoshi K, Kato T, Yagishita S, Hamada A, Kawasaki M, Kawashima S, Tomatsuri S, Nagasaka Y, Yoshida H, Machida R, Hirakawa A, Nakamura K, Yonemori K. Trastuzumab deruxtecan for human epidermal growth factor receptor 2-expressing advanced or recurrent uterine carcinosarcoma (NCCH1615): the STATICE trial. *J Clin Oncol* 2023; 41(15) : 2789-99.
- 7) Hosoya S, Yokomizo R, Kishigami H, Fujiki Y, Kaneko E, Amita M, Saito T, Kishi H, Sago H, Okamoto A, Umezawa A. Novel therapeutic strategies for injured endometrium: intrauterine transplantation of menstrual blood-derived cells from infertile patients. *Stem Cell Res Ther* 2023; 14(1) : 297.
- 8) Odajima S, Tanabe H, Koike Y, Onishi J, Ichikawa T, Yokosu K, Takanaka S, Okamoto A. Short- and long-term morbidity of total parietal peritonectomy for advanced ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2023; 33(11) : 1771-7.
- 9) Hosoya S, Piedvache A, Nakamura A, Nasu R, Hine M, Itoi S, Yokomizo R, Umezawa A, Hiraike O, Koga K, Osuga Y, Narumi S, Morisaki N. Prolongation of the menstrual cycle after receipt of the primary se-

ries and booster doses of mRNA coronavirus disease 2019 (COVID-19) vaccination. *Obstet Gynecol* 2024; 143(2) : 284-93.

- 10) Komazaki H, Takahashi K, Tanabe H, Shoburu Y, Kamii M, Tsuda A, Saito M, Yamada K, Takano H, Michimae H, Okamoto A. A retrospective study of dose-dense paclitaxel and carboplatin plus bevacizumab as first-line treatment of advanced epithelial ovarian cancer. *J Gynecol Oncol*. 2024 Mar 26. [Epub ahead of print]

II. 総説

- 1) Samura O, Nakaoka Y, Miharu N. Sperm and oocyte chromosomal abnormalities. *Biomolecules* 2023; 13(6) : 1010.
- 2) 上田 和. 【オペナースのための予習用術式マニュアル】第6章：産婦人科 準広汎子宮全摘出術. オペナース 2023；秋季増刊：194-9.
- 3) 長谷川瑛洋. 【-豊富な所見で診断の進め方がわかる-産婦人科 画像診断アトラス】周産期-臓器別評価所見アトラス 胎児腹壁・消化管疾患. *臨婦産* 2023；77(4) : 122-6.
- 4) 笠原佑太, 岸 裕司, 森 祐介. 「ARTに関わる生殖内分泌～基礎から最新知見まで～」 卵胞発育から排卵, 黄体形成. *日IVF会誌* 2023；26(1) : 33-41.
- 5) 西川忠暁. 【専攻医必携！ 免疫チェックポイント阻害薬が変える子宮がん診療】子宮体がん編 分子標的薬レンパチニブとベムプロリズマブの併用療法の有害事象対策. *臨婦産* 2023；77(9) : 917-23.
- 6) 永田知映. 【胎盤の科学がもたらす周産期疾患の新たな理解】エコチル調査が示す生殖補助医療と胎盤形成の関連. *産婦の実際* 2023；72(11) : 1151-5.
- 7) 上田 和. 【婦人科悪性腫瘍手術-トラブルシューティングとその予防法-】子宮頸癌・子宮体癌のセンチネルリンパ節生検. *産婦の実際* 2023；72(12) : 1267-75
- 8) 小田嶋俊, 田部 宏. 【婦人科悪性腫瘍手術-トラブルシューティングとその予防法-】全壁側腹膜切除術. *産婦の実際* 2023；72(12) : 1347-58.
- 9) 西川忠暁. 【希少がんに対する薬物療法の進歩】子宮肉腫・がん肉腫の診断と治療方針. *腫瘍内科* 2023；32(5) : 516-21.
- 10) 正古悠一, 小川瑤葉, 星野歩子. extracellular vesicle & particle (エクソソーム)が秘める可能性の探索. *生化学* 2023；95(3) : 360-4.

III. 症例報告

- 1) 田中昌哉, 斎藤元章, 大西純貴, 津田明奈, 鈴木二郎, 武田規央, 芦田 敬, 岡本愛光. 全腹腔鏡下子宮

全摘出術中に Vagi-パイプを誤挿入し直腸損傷を合併したが大腸内視鏡下に治療した1例. *日産婦内視鏡会誌* 2023；39(2) : 77-81.

- 2) 丸田剛徳, 永吉陽子, 鈴木二郎, 關 壽之, 高橋一彰, 竹中将貴, 柳田 聡, 矢内原臨, 岡本愛光. 無機能腎をきたした卵巣子宮内膜症性嚢胞の1例. *東京産婦会誌* 2023；72(2) : 275-82.
- 3) 中尾優衣, 永江世佳, 大久保春菜, 長谷川瑛洋, 井上桃子, 伊藤由紀, 高橋 健, 宮美智子, 佐村 修, 岡本愛光. 血液透析を要する急性腎障害を呈した加重型妊娠高血圧腎症 (SPE) の1例. *東京産婦会誌* 2023；72(3) : 437-41.
- 4) 村田知久, 大久保春菜, 伊藤由紀, 永江世佳, 長谷川瑛洋, 井上桃子, 高橋 健, 宮美智子, 佐村 修, 岡本愛光. 出生前に診断され多職種連携により良好な転帰を得た, 肺静脈狭窄 (PVO) を合併した総肺静脈還流異常症 (TAPVC) の1例. *東京産婦会誌* 2023；72(3) : 602-6.
- 5) 増田怜良, 栗野世奈, 三浦瑠衣子, 鈴木 朋, 小澤克典, 梅原永能, 諫山哲哉, 左合治彦. 早産児の脳保護目的の母体硫酸マグネシウム投与における児の出生時蘇生への影響についての検討. *日産産期・新生児会誌* 2023；59(2) : 200-5.
- 6) 草壁広大, 泉 明延, 寺内博文, 藤井 望, 薬師寺寛, 藤原有沙, 岡井智瑛, 井上こころ, 福島蒼太, 堀川真吾, 横須幸太, 舟木 哲, 駒崎裕美, 關 壽之, 堀谷まどか, 小曾根浩一, 高野浩邦. 進行卵巣癌を疑い審査腹腔鏡手術を施行した13例の検討. *千葉産婦医会誌* 2024；17(2) : 167-72.
- 7) 井上こころ, 横須幸太, 薬師寺寛, 藤原有沙, 岡井智瑛, 草壁広大, 福島蒼太, 堀川真吾, 泉 明延, 舟木 哲, 駒崎裕美, 關 壽之, 堀谷まどか, 小曾根浩一, 高野浩邦. 審査腹腔鏡術後にポート部転移を認めた進行卵巣癌の2例. *千葉産婦医会誌* 2024；17(2) : 179-8.
- 8) 森山 明, 平田幸広, 松田祐奈, 鈴木瑛太郎, 田畑潤哉, 黒田高史, 野口大斗, 川畑絢子, 飯田泰志, 永田知映, 矢内原臨, 岡本愛光. 腹腔鏡下子宮全摘出術時の卵管摘出術で偶発的に診断された卵管高異型度漿液性癌. *東京産婦会誌* 2024；73(1) : 30-4.
- 9) 北田智大, 松本夏生, 鶴岡佑斗, 長尾 健, 大久保春菜, 長谷川瑛洋, 井上桃子, 伊藤由紀, 高橋 健, 宮美智子, 佐村 修, 岡本愛光. 古典型フェニルケトン尿症 (PKU) に対して妊娠前から厳格な食事療法を行い, 生児を得た1例. *東京産婦会誌* 2024；73(1) : 86-9.
- 10) 上田 和, 松野香苗, 森川あすか, 富田圭祐, 永吉陽子, 川畑絢子, 山田恭輔, 岡本愛光. 先天性副腎過形成による陰唇癒合・尿生殖洞形成に対して外陰形成

眼科学講座

講座担当教授	中野 匡	緑内障, 視野
教授	郡司 久人	硝子体, 網膜剥離, 分子生物学
教授	渡邊 朗	硝子体, 網膜剥離, 視覚電気生理
教授	林 孝彰	遺伝性網膜疾患, 黄斑変性, 色覚, 臨床遺伝学
准教授	増田洋一郎	視覚神経生理, 網膜・視神経変性, 白内障, 網膜硝子体
講師	久米川浩一	ロービジョン, 緑内障
	(日本鋼管病院に出席中)	
講師	田 聖花	角膜
講師	加畑 好章	網膜硝子体
講師	高階 博嗣	網膜硝子体
	(東京労災病院に出席中)	
講師	野呂 隆彦	緑内障
	(麻生総合病院に出席中)	
講師	堀口 浩史	神経眼科, 視野, 色覚, 白内障
講師	小川 俊平	緑内障, 網膜硝子体
講師	渡邊 友之	緑内障, 網膜硝子体

教育・研究概要

I. 緑内障部門

1. 緑内障検診の効率化・精度向上に向けた取り組み

緑内障による視野障害は不可逆であり時に失明に至る重大な眼科疾患である。しかし緑内障性視野障害は自覚症状に乏しいため、健康診断・人間ドックを活用した早期発見が重要である。

1) 人間ドックにおける眼科検査の課題抽出（読影医ごとの眼底読影精度のばらつき等）

2) 光干渉断層計（OCT）活用による緑内障多変量予測モデルの開発

3) ヘッドマウント型視野計 imo を用いたスクリーニングプログラムの開発と効果評価など、緑内障検診に関わる研究を継続している。

2. 緑内障診断、進行評価法の改善と緑内障病態の解明

自覚症状に乏しい緑内障をより早期により的確に診断し、経過観察としての視野進行速度を評価する方法を確立することを目的として、あたらしい視野

検査機器とそのプログラムの開発や評価を行っている。また、光干渉断層計 OCT や頭部 MRI などを活用して緑内障病態を高次中枢まで含めて把握する研究を多角的に行っている。

3. 緑内障患者の性格傾向

緑内障は長期にわたる点眼治療が必要であり、点眼治療へのアドヒアランスが重要視されている。アドヒアランスには、疾患理解や医師患者関係、点眼薬の副作用などが影響することが知られている。これらの要素を患者性格の面から評価し、効果的な対応策を提案することを目的に慈恵医大精神神経科と共同で研究を行い、成果を報告した。患者性格傾向と患者因子との関係を調査し、患者のアドヒアランス向上の手法を検討している。

4. 神経保護、再生の基礎的研究

本邦の緑内障は正常眼圧緑内障（NTG）が全体の約7割を占めるが、十分な眼圧降下を行っても進行する症例が散見され、直接的な神経保護薬や再生治療などの抜本的な治療法の開発が急務である。我々は、ヒトに近縁な霊長類であるコモンマーモセットに注目し、高度に発達した視機能を利用し、緑内障の病態をシミュレートした動物モデルとして研究を進めている。一方で、我々は視神経障害後に軸索再生を促進する因子を網羅的に検索し、いくつかの有力な候補因子をみつけることに成功している。これらの因子を用いて、霊長類で初めての網膜神経節細胞の軸索再生と視機能の回復治療を目指して研究を行っている。

II. 白内障部門

1. アトピー性（AD）白内障における水晶体特性研究

AD 白内障は、若年に発症し、社会生活、労働生産性に大きな影響を及ぼす。AD 白内障は加齢白内障と発症のメカニズムが異なり、主に好酸球由来の毒性蛋白が眼内液に流入することによる水晶体上皮細胞（LEC）障害が発端であるとされている。このように AD 白内障は、他の白内障にない病理特徴を有するため、われわれはその特性に関し研究している。そのうちの一つの研究成果として AD 白内障は有意に水晶体が菲薄化することを証明し、LEC 障害による水晶体線維低形成による可能性が示唆された。

2. 眼内レンズ（IOL）脱臼症例における水晶体嚢病理研究

近年白内障術後 IOL 脱臼症例件数の増加傾向を認め、その治療は侵襲の高い手術を要することも少

なくないため、その発症の回避は重要な課題である。IOL 脱臼は水晶体嚢・チン小帯障害が原因とされるが、その特性は未だ解明されていない。我々は IOL 脱臼症例における疾患背景と水晶体嚢病理所見の関連を明らかにし、IOL 脱臼ハイリスク疾患背景における初回白内障手術の IOL 脱臼回避術式の提言を行うことを目的に研究を行なっている。そのうち一つの研究成果として、水晶体嚢に splitting 形成および線維化低形成による嚢脆弱性が原因である Dead bag syndrome (DBS) がアトピー IOL 脱臼症例に多いことを発見し、LEC 障害により DBS を発症するリスクが高い可能性を示唆した。

3. 網膜色素変性 (RP) 合併白内障における眼球特性研究

RP は、網膜機能障害をきたすのみならず若年性に白内障を発症し、時に水晶体起因性急性緑内障発作、白内障術後の高度前嚢収縮、チン小帯脆弱など様々な水晶体への障害をきたす率が高い。RP は残存視野が限られており、緑内障発作を呈すると失明してしまうため、可能な限り水晶体起因性緑内障発作は避けられるべきである。そのためには適切な時期における適切な加療方法が検討されることが重要である。このように RP 白内障は、他の白内障にない構造的・生理学的特徴を有すると考えられるため、われわれはその特性に関し研究している。そのうち一つの研究成果として、RP 白内障眼は、水晶体厚が有意に厚く、眼球が水平方向に拡張していることが判明し、RP におけるチン小帯脆弱がこのような形態異常をきたしている可能性が示唆された。

4. 前眼部 OCT を用いた動的眼内レンズ (IOL) 位置評価計測開発

これまで IOL の位置評価には、光干渉断層撮影 (OCT) による静的な評価のみであったが、眼球運動に伴い動的に動揺している症例があり、視機能に影響を及ぼしている可能性が示唆されているが、動的 IOL 位置を定量評価する手法はなかった。われわれは、前眼部 OCT を応用し、日常生活を反映した IOL 動揺を計測する手法の開発研究を行なっている。

5. 白内障術後眼内レンズ (IOL) 脱臼ハイリスク症例の初回予防手術法とその評価研究

IOL 脱臼ハイリスク症例に IOL 脱臼を回避しうる初回予防手術法を施行し、長期的な IOL 安定性と視機能の評価研究を行なっている。

6. 成熟白内障における水晶体上皮細胞病理研究
成熟白内障における発症機序解明のため、水晶体嚢病理の研究を行なっている。

7. チン小帯脆弱白内障術前スクリーニング法の開発

チン小帯脆弱症例は難症例であることも少なくなく、合併症や高い侵襲の術式への変更を余儀なくされることがありうる。そのため、事前にスクリーニングが可能であれば患者、術者にとり有益となる。われわれは前眼部 OCT を用いた水晶体形状解析でチン小帯脆弱症例のスクリーニング法の開発研究を行なっている。

8. 低侵襲水晶体嚢-皮質分離手技の開発・評価

眼内の組織は繊細で耐圧が低い組織も少なくない。そのため、手術では不要な加圧を可能な限り避ける必要がある。われわれが開発した灌流ハイドロダイセクション法をはじめとした低侵襲水晶体嚢-皮質分離手技は、加圧をせずにむしろ減圧させながら手術を行うことができる。この手技の物理的な利点に関し、工学部と共同で研究している。

9. チン小帯脆弱白内障における低侵襲皮質吸引手技の開発・評価

チン小帯脆弱症例における白内障手術の際、水晶体核の吸引除去後の皮質吸引は水晶体嚢に対する遠心性の張力が弱いもしくは消失しているため、更なるチン小帯断裂を引き起こす可能性がある。われわれはそのような症例における新たな低侵襲皮質吸引手技を開発研究している。

10. 眼内レンズ (IOL) 挿入眼の視機能と関連因子の研究

近年、老視改善を主体とした新しいコンセプトのデザインによる IOL の登場により、ある程度の明視域の拡大が可能となっている。反面、コントラストの低下などの欠点の可能性も指摘されているため、われわれは新しい眼内レンズデザインにおける視機能と患者背景の関連の研究を行なっている。

Ⅲ. 角膜部門

1. 内眼手術後の部分的角膜輪部幹細胞疲弊症に対する眼表面再建術の効果と安全性の把握

角膜輪部切開を含む内眼手術を行ったあとに、輪部疲弊症を生じることが報告されている。外科的治療として角膜表層切除等が報告されているが、緑内障手術後の輪部疲弊症を含む報告は非常に少ない。また、原因手術の違いによる臨床像の違いや、外科的治療の違いによる予後の差異については、十分に研究がなされていないため、緑内障手術を含む内眼手術後に生じた輪部疲弊症に対する外科的治療としての眼表面再建術の効果と安全性について、後ろ向き研究を行っている。

2. 上咽頭癌と鼻副鼻腔癌への放射線治療における前眼合併症の検討

上咽頭癌・鼻・副鼻腔癌に対する標準治療は、どの病期であっても放射線療法であり、現在当院では、集中的に照射を行う強度変調放射線療法（IMRT）が行われている。また、進行した上顎洞癌では、IMRTによる放射線照射と化学療法を併用した超選択的動注化学療法併用放射線療法（RADPLAT）が選択されることがある。いずれの場合も、病巣が眼球に近い場合、放射線療法による眼合併症が生じることがあるが、病巣部位や照射方法の違いによる詳細な検討はなされていない。これら眼合併症を明らかにするため、現在、当院放射線科におけるこれらの治療後の眼合併症について、後ろ向き研究を行っている。

IV. 小児・弱視斜視部門

1. 外眼筋サテライト細胞と斜視手術後の戻りに関する研究

外眼筋にはサテライト細胞が多く、増殖能が高い。筋伸展などによる機械的刺激によりサテライト細胞を活性化させる因子を放出し、筋を再構築するといわれている。我々は、このサテライト細胞の活性化が斜視術後の戻りの一因ではないかと仮説をたてた。縫縮術後の外眼筋の筋節長は術直後に増大し、その後減弱すること、術後の外眼筋のウエスタンブロットでのタンパク発現解析ではEmbryonic myosin heavy chainの発現が増加していたことから、サテライト細胞による筋新生が示唆された。サテライト細胞を活性化させる因子を研究することにより、斜視術後の戻りの抑制に応用可能と考える。

2. 脳機能画像による斜視中枢機能

MRIの拡散強調画像をもちいて脳内構造的接続性マトリックスを構築し、斜視群および健常群をグラフ理論にて比較検討した。グラフ理論では、複数の指数で健常群のネットワークとしての効率性が示されたものの、斜視群においても、健常群と比較して有意に上回る指数が観察された。これは、両眼視機能の脆弱ないしは欠落を補うための反応であることが示唆された。

3. Botoxによる斜視治療の検討

2021年度より保険収載された斜視に対するBotox治療による有効性の検討を開始した。Botox効果の消失する3ヶ月を経過した後においても良好な眼位を維持する症例のあることが確認された。

4. サギングアイ症候群の患者の身体的特徴に関する検討

加齢に伴う眼窩ブリーの変性により、lateral rectus-superior rectusバンド（LR-SRバンド）の障害と外直筋ブリーの下垂が生じ発症する斜視がサギングアイ症候群である。サギングアイ症候群は2009年にRutarとDemerらによって報告された、比較的新しい疾患概念である。遠見で悪化する内斜視や小さな上下斜視を呈し、以前は開散麻痺と言われていた病態や高齢者の原因不明な上下斜視が、実はサギングアイ症候群であったことが分かってきた。サギングアイ症候群では、上眼瞼のくぼみや、下眼瞼の隆起（脂肪脱）、腱膜性眼瞼下垂などの特徴的な顔貌を呈すると報告されていたが、その他の特徴としてBMI（body mass index）が低いやせ型の患者に多いことが分かった。BMIの低下による眼窩脂肪の減少が、サギングアイ症候群の発症に関連している可能性が示唆された。

V. 網膜硝子体部門

硝子体手術システムとして、従来の20ゲージシステム以外に25、23、27ゲージシステムが開発され、硝子体手術の低侵襲化に貢献している。我々はこれらの各システムを導入しており、25ゲージ、23ゲージシステムを用いて黄斑円孔、網膜前膜、黄斑浮腫などの黄斑疾患や網膜剥離に低侵襲手術を行っている。症例により各システムを使い分けて低侵襲な硝子体手術を目指して手術を行い良好な視力成績を収めている。白内障・硝子体同時手術においては光学部径が7mmの眼内レンズを使用し、手術中の視認性の向上やガス置換時の眼内レンズの安定性についての検討を行っている。さらに6mm光学部径眼内レンズにおける硝子体術後の前房深度の変化についても検討を行い、硝子体手術に適した眼内レンズについて検討を行っている。

VI. 視覚・遺伝子研究部門

網膜色素変性とその類縁疾患は、遺伝的異質性があり、その原因遺伝子は多岐にわたる。網膜色素変性を含む遺伝性網膜ジストロフィに対して、次世代シーケンサーを用いた全エクソーム解析・全ゲノム解析により、原因遺伝子を突き止める多施設共同研究を行っている。臨床像と遺伝子型の関連性を明らかにすることが目標で、将来の治療法開発の基盤研究となる。

VII. 神経眼科部門

1. サトラリズマブの抗ミエリンオリゴデンドロサイト糖蛋白抗体（MOG）抗体関連疾患患者を対

象とした第Ⅲ相国際共同臨床試験を当院脳神経内科と行っている。

2. 北里大学主導のアクアポリン (AQP) 4 抗体陽性視神経脊髄炎治療全国調査で当院も共同研究施設として結果報告をした。生物学的製剤は皮下注射製剤のサトラリズマブ使用が最多であり、視神経脊髄炎の高い再発抑制効果が示され、ステロイド内服減量・中止が可能であった。

3. 神戸大学主導の日本におけるレーベル遺伝性視神経症のデータベース作成の共同研究施設として症例提供している。

4. 視神経炎に対するステロイド治療と最新の治療について概説した。

5. MOG 関連疾患の両側同時発症の視神経炎に頭蓋内圧亢進を併発した症例を報告した。

Ⅷ. 眼形成部門

退行性眼瞼内反症に対して、LER extension 法は再発率の低下に貢献するかどうか検討する。

Ⅸ. 視覚神経生理部門

眼疾患により視覚野および視路に変化がもたられることは機能的磁気共鳴画像法 (fMRI: functional MRI) や、拡散強調画像法 (dMRI: diffusion MRI) により明らかとなった。非侵襲的にヒトの脳構造変化を知るための新たな手法として、近年 quantitative MRI (qMRI) が開発された。我々は、各種画像法を網膜疾患患者へ応用し、視覚入力変化による脳機能と構造への影響を評価している。

現在は脳の可塑性研究、経シナプス変性、羞明研究などに応用している。

「点検・評価・改善」

本年度も各研究班の基礎・臨床研究の成果が国内・国際学会で報告され、一定の高い評価を得た。特に緑内障、遺伝子、視覚脳機能画像、白内障、神経眼科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) Iida M, Masuda Y, Sano K, Ichihara K, Komatsu K, Shiba T, Iwaki H, Oki K, Tatemichi M, Nakano T. Lens thickness in atopic cataract: case-control study. *J Cataract Refract Surg* 2023; 49(8): 853-7.
- 2) Sano K, Terauchi R, Fukai K, Furuya Y, Nakazawa

S, Kojimahara N, Hoshi K, Nakano T, Toyota A, Tatemichi M. Association between alcohol consumption-patterns and glaucoma in Japan. *J Glaucoma* 2023; 32(11): 968-75.

- 3) Arai K, Nishijima E, Ogawa S, Hosaka D, Itoh Y, Noro T, Okude S, Okada S, Yoshikawa K, Nakano T. A novel visual field screening program for glaucoma with a head-mounted perimeter. *J Glaucoma* 2023; 32(6): 520-5.
- 4) Honzawa K, Horiguchi H, Terauchi R, Iida Y, Katagiri S, Gunji H, Nakano T. Rhombus deformation of retinal lateral displacement after epiretinal membrane removal revealed by diffeomorphic image registration. *Retina* 2023; 43(7): 1132-42.
- 5) Mizobuchi K, Hayashi T, Ueno S, Kondo M, Terasaki H, Aoki T, Nakano T. One-year outcomes of oral treatment with alga capsules containing low levels of 9-cis- β -carotene in RDH5-related fundus albipunctatus. *Am J Ophthalmol* 2023; 254: 193-202.
- 6) Takashina H, Watanabe A, Nakano T. Safe removal of sticky silicone oil using perfluorocarbon liquid injection and emulsification with a fragmatome. *Clin Ophthalmol* 2023; 17: 1481-8.
- 7) Torii K, Nishina S, Morikawa H, Mizobuchi K, Takayama M, Tachibana N, Kurata K, Hikoya A, Sato M, Nakano T, Fukami M, Azuma N, Hayashi T, Saitsu H, Hotta Y. The structural abnormalities are deeply involved in the cause of *RPGRIP1*-related retinal dystrophy in Japanese patients. *Int J Mol Sci* 2023; 24(18): 13678.
- 8) Watanabe A, Takashina H, Nakano T. Effect of microaneurysms on the anti-VEGF treatment for diabetic macular edema: A retrospective cross-sectional study. *Medicine (Baltimore)* 2023; 102(44): e35888.
- 9) Komatsu K, Sano K, Fukai K, Nakagawa R, Nakagawa T, Tatemichi M, Nakano T. Associated factors of diabetic retinopathy by artificial intelligence evaluation of fundus images in Japan. *Sci Rep* 2023; 13(1): 19742.
- 10) Nakajima A, Kuniyoshi K, Iwahashi C, Mano F, Hayashi T, Kondo H, Mizobuchi K, Matsushita I, Suga A, Yoshitake K, Nakano T, Iwata T, Matsumoto C, Kusaka S. Optical coherence tomography findings of the peripheral retina in patients with congenital X-linked retinoschisis. *Front Med (Lausanne)* 2023; 10: 1280564.
- 11) Sugawara K, Ito R, Horiguchi H, Mizobuchi K, Katagiri S, Gunji H, Nakano T. Surgical outcome com-

- parisons of multifocal IOLs of Lentis Comfort LS-313 MF15 and Tecnis Eyhance DIB00V. *Int J Ophthalmol* 2023; 16(12): 2004-10.
- 12) Wada-Koike C, Terauchi R, Fukai K, Sano K, Nishijima E, Komatsu K, Ito K, Kato T, Tatemichi M, Kabata Y, Nakano T. Comparative evaluation of fundus imageinterpretation accuracy in glaucoma screening among different physician groups. *Clin Ophthalmol* 2024; 18: 583-9.
- 13) Mizobuchi K, Hayashi T, Tanaka K, Kuniyoshi K, Murakami Y, Nakamura N, Torii K, Mizota A, Sakai D, Maeda A, Kominami T, Ueno S, Kusaka S, Nishiguchi KM, Ikeda Y, Kondo M, Tsunoda K, Hotta Y, Nakano T. Genetic and clinical features of ABCA4-associated retinopathy in a Japanese nationwide cohort. *Am J Ophthalmol* 2024; 264: 36-43. Epub 2024 Mar 16.
- 14) Kabata Y, Oki T, Nakano T. Comparison of refractive prediction error by axial length in flanged intra-scleral intraocular lens fixation. *Clin Ophthalmol* 2024; 18: 895-900.
- 15) Komatsu K, Masuda Y, Iwauchi A, Kubota H, Iida M, Ichihara K, Iwamoto M, Kawai K, Yamamoto N, Shimoda M, Nakano T. Lens capsule pathological characteristics in cases of intraocular lens dislocation with atopic dermatitis. *J Cataract Refract Surg* 2024; 50(6): 611-7. Epub 2024 Feb 5.
- 16) Kodaka F, Noro T, Kishimoto N, Kurosawa M, Itoh Y, Ogawa S, Watanabe T, Kubota M, Hori K, Shigeta M, Nakano T. Personality traits associated with treatment choice with an explicit statistical prediction after an explanation in a negative context: A study in patients with glaucoma. *Clin Ophthalmol* 2023; 17: 3685-91.
- 17) 西島麗美, 林 孝彰, 久保田淳, 三輪沙織, 平野大志, 高島典子, 坂口涼子, 城 謙輔, 中野 匡. 学校検尿による尿糖・蛋白尿陽性を契機に尿細管間質性腎炎ぶどう膜炎 (TINU) 症候群と診断された女兒. *眼臨紀* 2023; 16(6): 429-34.
- 18) Matsushita I, Izumi H, Ueno S, Hayashi T, Fujinami K, Tsunoda K, Iwata T, Kiuchi Y, Kondo H. Functional characteristics of diverse PAX6 mutations associated with isolated foveal hypoplasia. *Genes (Basel)* 2023; 14(7): 1483.
- 19) 中野裕太, 安田小百合, 溝淵 圭, 池田麻衣子, 濱島 崇, 上野真治, 西口康二, 林 孝彰. Ornithine aminotransferase (OAT) 遺伝子の複合ヘテロ接合性変異による脳回状脈絡網膜萎縮症の男児例. *日眼会誌* 2023; 127(11): 1069-80.
- 20) Fukunaga N, Hayashi T, Yamada Y, Mizobuchi K, Ohta A, Nakano T. A novel stop-gain NF1 variant in neurofibromatosis type 1 and bilateral optic atrophy without optic gliomas. *Ophthalmic Genet* 2024; 45(2): 186-92. Epub 2023 Aug 21.
- 21) Namekata K, Noro T, Nishijima E, Sotozono A, Guo X, Harada C, Shinozaki Y, Mitamura Y, Nakano T, Harada T. Drug combination of topical ripasudil and brimonidine enhances neuroprotection in a mouse model of optic nerve injury. *J Pharmacol Sci* 2024; 154(4): 326-33. Epub 2024 Feb 29.
- 22) Terauchi R, Wada T, Fukai K, Tatemichi M, Sano K, Nishijima E, Ogawa S, Noro T, Ito K, Kato T, Kato K, Nakano T. Association between days of the week and intraocular pressure: Japan Ningen Dock Study. *J Glaucoma* 2024; 33(4): 262-9. Epub 2023 Nov 3.
- 23) Goto K, Koyanagi Y, Akiyama M, Murakami Y, Fukushima M, Fujiwara K, Iijima H, Yamaguchi M, Endo M, Hashimoto K, Ishizu M, Hirakata T, Mizobuchi K, Takayama M, Ota J, Sajiki AF, Kominami T, Ushida H, Fujita K, Kaneko H, Ueno S, Hayashi T, Terao C, Hotta Y, Murakami A, Kuniyoshi K, Kusaka S, Wada Y, Abe T, Nakazawa T, Ikeda Y, Momozawa Y, Sonoda KH, Nishiguchi KM. Disease-specific variant interpretation highlighted the genetic findings in 2325 Japanese patients with retinitis pigmentosa and allied diseases. *J Med Genet* 2024; 61(7): 613-20. Epub 2024 March 18.
- 24) Namekata K, Tsuji N, Guo X, Nishijima E, Honda S, Kitamura Y, Yamasaki A, Kishida M, Takeyama J, Ishikawa H, Shinozaki Y, Kimura A, Harada C, Harada T. Neuroprotection and axon regeneration by novel low-molecular-weight compounds through the modification of DOCK3 conformation. *Cell Death Discov* 2023; 9(1): 166.

II. 総説

- 1) 中野 匡. 日本眼科学会専門医制度生涯教育講座【総説 97】超高齢社会における緑内障診療. *日眼学誌* 2024; 128(1): 61-71.
- 2) 林 孝彰. 【先端医療を先取りしよう-日本にはない海外の医療】網膜変性に対する遺伝学的検査. *臨眼* 2024; 78(2): 196-206.
- 3) 増田洋一郎. 【眼科手術における麻酔】内眼手術. *眼科手術*. 2023; 36(3): 333-6.
- 4) 増田洋一郎. 手術手技のコツ アーメド upside-down 法. *眼科手術* 2023; 36(3): 419-24. rev
- 5) 増田洋一郎. 【日常診療で遭遇する神経眼科疾患】頭蓋内疾患による視野障害. *眼科グラフィック*

2023 ; 12(6) : 725-9.

- 6) 小川俊平, 福地健郎, 中野 匡. 緑内障セミナー MRI でみる緑内障. あたらしい眼科 2023 ; 40(7) : 921-2.
- 7) 小川俊平. 【長寿社会における緑内障手術】高齢者に対する毛様体光凝固術. あたらしい眼科. 2023 ; 40(10) : 1277-82.
- 8) 小川俊平. 【令和の眼科クルズ】緑内障 レーザー治療の種類と使い方 (解説). あたらしい眼科. 2023 ; 40(臨増) : 225-35.
- 9) 飯田貴絵. 【日常診療で遭遇する神経眼科疾患】(3章) 眼球運動障害. 眼科グラフィック 2023 ; 12(6) : 690-8.
- 10) 馬場昭典. 【意外と知らないステロイドの知識】随伴疾患におけるステロイドの使い方 視神経炎に対するステロイド治療. JOHNS 2023 ; 39(4) : 430-1.
- 11) 西島義道. 膜結合型 Trk 受容体による, 緑内障モデル動物における視機能保護及び軸索再生効果. 再生医療 2023 ; 22(3) : 168-73.
- 12) 岸本七生, 田 聖花. 【今さら聞けないことをあえてベテランに聞く 外来処置・小手術で求められる手技のコツとこだわり】(第2章) 眼瞼・結膜 結膜処置・手術 結膜結石. 眼科グラフィック 2023 ; 増刊 : 138-40.
- 13) 飯田将展, 堀口浩史. 網膜剥離の発症と気象の関連. 眼科手術 2023 ; 36(2) : 247-51.
- 14) 奥出祥代, 中野 匡. 【令和の眼科クルズ】視野検査を上手に活用しよう. あたらしい眼科 2023 ; 40(臨増) : 35-40.
- 15) 羽入田明子, 福地健郎, 中野 匡. 緑内障セミナー 緑内障とライフスタイル. あたらしい眼科 2023 ; 40(8) : 1071-2.
- 16) 廣岡一行, 福地健郎, 中野 匡. 緑内障セミナー 白内障手術併用線維柱帯切開術のQOV への影響. あたらしい眼科 2023 ; 40(5) : 655-6.
- 17) 池田陽子, 福地健郎, 中野 匡. 緑内障セミナー 緑内障治療下における長期の眼圧変遷と季節変動. あたらしい眼科 2023 ; 40(4) : 521-2.
- 18) 篠崎陽一, 福地健郎, 中野 匡. 緑内障セミナー 緑内障とグリア機能. あたらしい眼科 2023 ; 40(10) : 1321-2.
- 19) 上野盛夫, 福地健郎, 中野 匡. 緑内障セミナー サイトメガロウイルスと緑内障. あたらしい眼科 2023 ; 40(12) : 1571-2.
- 20) 石井雅子, 福地健郎, 中野 匡. 緑内障セミナー 緑内障患者の読書能力. あたらしい眼科 2024 ; 41(1) : 59-60.
- 21) 永山幹夫, 福地健郎, 中野 匡. 緑内障セミナー プリモニジン, リバシジルによる薬剤アレルギー. あ

たらしい眼科 2024 ; 41(2) : 181-2.

- 22) 園田康平, 近藤峰生, 林 孝彰, 飯田知弘. 急性带状潜在性網膜外層症 (AZOOR) 患者数の全国調査. 日眼会誌 2023 ; 127(9) : 825-6.

III. 症例報告

- 1) Morohashi T, Hayashi T, Mizobuchi K, Nakano T, Morioka I. Bardet-Biedlsyndrome associated with novel compound heterozygous variants in BBS12 gene. Doc Ophthalmol 2023 ; 146(2) : 165-71.
- 2) Mizobuchi K, Hayashi T, Ohira R, Nakano T. Electoretinographic abnormalities in Alport syndrome with a novel COL4A5 truncated variant (p. Try-20GlyfsTer19). Doc Ophthalmol 2023 ; 146(3) : 281-91.
- 3) Hayashi T, Mizobuchi K, Kameya S, Ueno S, Matsuura T, Nakano T. A mild form of POC1B-associated retinal dystrophy with relatively preserved cone system function. Doc Ophthalmol 2023 ; 147(1) : 59-70.
- 4) 橋 晟, 後藤真依, 寺内 稜, 神野英生, 渡邊 朗, 中野 匡. 脈絡膜新生血管を伴った網膜および網膜色素上皮過誤腫に対して血管内皮細胞増殖因子阻害薬硝子体内注射を行った1例. あたらしい眼科 2023 ; 40(4) : 565-8.
- 5) 篠原大輔, 林 孝彰, 大庭好弘, 筒井健介, 根本昌実, 中野 匡. 眼科受診を契機に診断された化膿性脊椎炎を伴う猫ひっかき病の1例. あたらしい眼科 2023 ; 40(4) : 544-51.
- 6) 小沼ころこ, 橋 晟, 西島義道, 小松功生士, 渡邊友之, 小川俊平, 渡邊 朗, 中野 匡. タモキシフェン低用量内服により網膜症を呈した1例. あたらしい眼科 2023 ; 40(10) : 1348-53.
- 7) 篠原大輔, 林 孝彰, 徳田道史, 中野 匡. トシリズマブを導入した虚血性網膜症合併高安動脈炎の1例. 眼臨紀 2023 ; 16(10) : 718-23.
- 8) 四歳梨奈, 林 孝彰, 溝渕 圭, 田口 諒, 蕪城俊克, 中野 匡. 蝶形パターンジストロフィの高齢男性の1例. 眼臨紀 2023 ; 16(11) : 778-83.
- 9) 山下佳織, 島田龍一, 林 孝彰, 郡司久人, 田 聖花, 中野 匡. 特異な角膜上皮下混濁を呈した ocular surface squamous neoplasia の2例. 臨眼 2023 ; 77(13) : 1601-6.
- 10) 福田有紀, 五十嵐若菜, 大平 亮, 奥出祥代, 溝渕 圭, 林 孝彰, 中野 匡. S 錐体系のコントラスト感度低下を認めた常染色体顕性 (優性) 視神経萎縮の1例. 日視能訓練士協誌 2024 ; 53 : 111-7.
- 11) Koyama M, Nishijima E, Honda T, Gonmori-Ohta C, Sasamoto T, Tanaka K, Watanabe A, Nakano T,

- Akiyama M. Vogt-Koyanagi-Harada disease developed during chemotherapy for Hodgkin lymphoma: a case report. BMC Ophthalmol 2024; 24(1): 115.
- 12) 林 孝彰, 飯田由佳, 高津宏樹, 増田直仁, 丹野有道. 片眼視神経炎の13年後に僚眼に発症した抗アクアポリン4抗体陽性視神経炎の1例. 臨眼 2024; 78(3): 318-26.
 - 13) 佐々木貴優, 溝淵 圭, 林 孝彰, 村山耕一郎, 篠田啓. 全エクソーム解析で診断された常染色体潜性バストロフィノパチーの娘の1例. 臨眼 2023; 77(7): 863-9.
 - 14) 三戸岡真吾, 増田洋一郎, 飯田将展, 市原巧介, 小松功生士, 中野 匡. 後極白内障手術において後囊破損予防的に optic capture 手技で眼内レンズを挿入した1例. IOL&RS 2024; 38(1): 93-7.
 - 15) Iida K, Goseki T, Kunimi K, Hashimoto R. A case of superior oblique palsy without Brown syndrome induced by a dog bite. Am J Case Rep 2024; 25: e943299.
 - 16) 小山睦美, 林 孝彰, 福永直子, 飯田由佳, 徳久照朗, 高津宏樹, 大本周作, 丹野有道, 中野 匡. 未治療2型糖尿病に発症した両眼抗 AQP4 抗体陽性視神経炎にサトラリズムを導入した1例. 臨眼 2024; 78(3): 327-35.
 - 17) 橋 晟, 後藤真依, 寺内 稔, 神野英生, 渡邊 朗, 中野 匡. 脈絡膜新生血管を伴った網膜および網膜色素上皮過誤腫に対して血管内皮細胞増殖因子阻害薬硝子体内注射をおこなった1例. あたらしい眼科 2023; 40(4): 565-8.
 - 18) 小沼ころ, 橋 晟, 西島義道, 小松功生士, 渡邊友之, 小川俊平, 渡邊 朗, 中野 匡. タモキシフェン低用量内服により網膜症を呈した1例. あたらしい眼科 2023; 40(10): 1348-53.
 - 19) Komatsu K, Masuda Y, Hayashi T, Nakano T. Improvement of positive dysphotopsia with multifocal intraocular lenses by hormone replacement therapy. JCRS Online Case Rep 2023; 11(4): e00105.
- #### IV. 著書
- 1) 中野 匡. 眼の疾患と薬. 眼科総論, 緑内障. 医療情報科学研究所編集. 薬がみえる. 東京: メディックメディア, 2023. p.450-63.
 - 2) 林 孝彰. VIII. 変性疾患 3. 白点状網膜症. 辻川明孝編集. 新篇眼科プラクティス11まるごと黄斑疾患. 東京: 文光堂, 2023. p.203-5.
 - 3) 増田洋一郎. I. 視神経疾患 2. 各論 1) 視神経疾患の分類 ①典型的視神経炎. 木村亜紀子, 大鹿哲郎編集. 新篇眼科プラクティス10. 東京: 文光堂, 2023. p.25-8.
 - 4) 堀口浩史. Chapter19: 習熟度別指導ガイドランス指導の仕方(柴式). 大鹿哲郎, 黒坂 大次郎, 佐々木洋, 柴 琢也, 根岸一乃, 前田直之, 松島博之編集. スタンダード白内障手術. 東京: メジカルビュー社, 2023. p.242-5.
 - 5) 寺内 稔, 中野 匡. Capter2: 緑内障の疫学と患者教育, 病診連携 2.1 国内外の緑内障疫学, 疫学上の危険因子. 相原 一編集. 眼科診療エクセル1最新緑内障診療パーフェクトガイド. 東京: 中山書店, 2023. p.80-6.
- #### V. 研究費
- 1) 林 孝彰. 進行性遺伝性網膜疾患の治療に向けた全エクソーム解析と疾患表現型の同定. 科学研究費助成事業・基盤研究(C). 2021~2023年度.
 - 2) 林 孝彰. 日本人 Stargardt 病の表現型と遺伝子型の関連性に関する研究. J&J Surgical Vision (AMO) 契約研究助成. 2023年度.
 - 3) 増田洋一郎. 網膜ジストロフィが及ぼすヒト視覚野における機能と構築変化の神経画像評価. 科学研究費助成事業・基盤研究(C). 2022~2024年度.
 - 4) 増田洋一郎. アトピー性皮膚炎合併眼内レンズ脱臼における水晶体囊の特性に関する研究. 日本アルコン社研究助成. 2023年度.
 - 5) 野呂隆彦. 遺伝子改変マーマーセットを用いた神経保護・再生治療法の確立と緑内障の病態解明. 科学研究費助成事業・基盤研究(C). 2023~2025年度.
 - 6) 小川俊平. 視覚障害発生時期, 程度が与える脳視覚系への影響. 生理学研究所・一般共同研究. 2023年度.
 - 7) 小川俊平. 網膜疾患が脳視覚系に与える影響の評価. 科学研究費助成事業・若手研究. 2020~2023年度.
 - 8) 飯田貴絵. 筋原性前駆細胞に対する伸展誘導信号の抑制による「戻り」のない新規斜視治療法の開発. 科学研究費助成事業・基盤研究(C). 2021~2023年度.
 - 9) 徳久照朗. 網膜ジストロフィの新規治療に向けた遺伝子解析研究. バイエル薬品株式会社アカデミックサポート. 2023年度.
 - 10) 西島義道. 活性化 TrkB を用いた緑内障に対する遺伝子治療法の開発. 科学研究費助成事業・若手研究. 2022~2023年度.
 - 11) 西島義道. 人工能による, スクリーニング視野計からの視野予測アルゴリズムの開発. 日本アルコン株式会社研究助成. 2023年度.
 - 12) 佐野 圭. 日本緑内障学会フェロウシップグラント(World Glaucoma Congress 2023).
- #### VI. 賞
- 1) 林 孝彰. 令和4年度 日本眼科学会雑誌最優秀論文賞. 日本眼科学会. 日本人 enhanced S-cone syn-

dromeの臨床的および遺伝学的特徴. 2023年4月.

- 2) 和田千春, 寺内 稜, 佐野 圭, 西島義道, 小松功生士, 小川俊平, 野呂隆彦, 和田高士, 加畑好章, 中野 匡. 座長賞. 第34回日本緑内障学会. 人間ドックの眼底検査における読影医の精度比較. 2023年9月.
- 3) 寺内 稜, 小川俊平, 野呂隆彦, 佐野 圭, 深井航太, 伊藤恭子, 加藤智弘, 和田高士, 立道昌幸, 加畑好章, 中野 匡. 座長賞. 第34回日本緑内障学会. 人間ドック受診者における呼吸機能と眼圧の関連. 2023年9月.
- 4) 深井航太, 寺内 稜, 野呂隆彦, 小川俊平, 渡邊友之, 中川 徹, 本多 融, 渡辺祐哉, 林 剛司, 立道昌幸, 中野 匡. 座長賞. 第34回日本緑内障学会. SD-OCTによる緑内障スクリーニング自動化リスクスコアの開発. 2023年9月.
- 5) Sano K, Terauchi R, Fukai K, Nishijima E, Ogawa S, Noro T, Nakano T, Toyota A, Tatemichi M. Travel grant. World Glaucoma Congress 2023. Association between alcohol consumption patterns and glaucoma: a large scale case-control study in JAPAN. June-July 2023.
- 6) 西島義道. 第36回 須田賞 (須田記念緑内障治療研究奨励基金). 第34回日本緑内障学会. 神経栄養因子受容体を用いた緑内障に対する神経保護及び視神経軸索再生治療の開発. 2023年9月.
- 7) 飯田将展. 第12回学術集会 優秀演題賞. 日本視野画像学会. 網膜色素変性における触覚刺激による課題依存性視覚野反応. 2023年5月.

Ⅶ. その他

- 1) 中野 匡. (JIPS レクチャー) 視機能検査の進歩. 第12回日本視野画像学会. 名古屋, 5月.
- 2) 中野 匡. (教育講演8) 眼底検査の現状と今後の展望. 第64回日本人間ドック学会. 高崎, 9月.
- 3) 中野 匡. (シンポジウム18: 眼科医と産業医による労働安全衛生マネジメント) 職域健診での法定外眼科検査の重要性. 第77回日本臨床眼科学会. 東京, 9月.
- 4) 増田洋一郎. 白内障手術よもやま話. Smith-Kettlewell Eye Research Institute 設立60周年記念シンポジウム講演 IOL&RS 2024: 38: 157-9.
- 5) 野呂隆彦. (シンポジウム15: 緑内障性視神経症から「みる」を守る) マーモセットを用いた緑内障研究. 第127回日本眼科学会総会. 東京, 4月.
- 6) 野呂隆彦. (シンポジウム3: 緑内障・視神経) 霊長類を用いた神経保護・視神経再生研究. 第43回日本眼薬理学会. 札幌, 11月.
- 7) 野呂隆彦. (教育講演: 流出路再建術の基本手技)

ab interno トラベクロトミー. 第47回 日本眼科手術学会. 京都, 2月.

- 8) 小川俊平. (シンポジウム6: 緑内障における組織障害検出法: 網膜から視覚野まで) 視路変化から迫る障害検出. 第77回日本臨床眼科学会. 東京, 10月.
- 9) 小川俊平. (教育セミナー. 初級クルズセミナー ① 緑内障に必要な検査, 診断学のおさらい) 視野検査のおさらいをしよう. 第34回日本緑内障学会. 東京, 9月.
- 10) 西島義道, 行方和彦, 本田紗里, 北村裕太, 木村敦子, 郭 暁麗, 安土ゆり子, 原田知加子, 野呂隆彦, 中野 匡, 原田高幸. (シンポジウム1: 次世代の病態解明と治療を目指して) 変型型神経栄養因子受容体を用いた緑内障に対する神経保護治療の開発. 第34回日本緑内障学会. 東京, 9月.

耳鼻咽喉科学講座

講座担当教授：	小島 博己	中耳疾患の病態と手術，頭頸部腫瘍の基礎的研究
教 授：	鴻 信義	鼻・副鼻腔疾患の病態と手術
教 授：	山本 裕	側頭骨外科，中耳疾患
教 授：	櫻井 結華	内耳・聴覚
教 授：	千葉伸太郎 (太田睡眠科学センターに outward)	口腔咽頭，睡眠
教 授：	飯田 誠	鼻・副鼻腔疾患の病態と手術，アレルギー疾患
准 教 授：	志和 正紀 (豊島病院に outward)	中耳疾患の病態と手術
准 教 授：	飯村 慈朗 (東京歯科大学市川総合病院に outward)	鼻・副鼻腔疾患の病態と手術，鼻中隔彎曲症
講 師：	福田 智美	中耳疾患の基礎的研究
講 師：	宇田川友克	内耳基礎研究
講 師：	山本 和央	中耳疾患の病態と手術，再生医学
講 師：	中山 次久 (獨協医科大学病院に outward)	鼻・副鼻腔疾患の病態と手術
講 師：	森 恵莉	鼻・副鼻腔疾患の病態と手術，嗅覚障害
講 師：	小林 俊樹	音声・嚥下障害の病態と手術
講 師：	大村 和弘	鼻・副鼻腔疾患の新しい術式や頭蓋底手術，鼻腔腫瘍・外傷をはじめとする難治性疾患
講 師：	志村 英二	頭頸部腫瘍の病態と手術
講 師：	森野常太郎	中耳疾患の病態と手術，再生医学
講 師：	高橋 昌寛	中耳・内耳疾患の手術，人工知能研究

教育・研究概要

I. 臨床および基礎研究

1. 耳科学領域

中耳粘膜再生の基礎的実験と臨床応用に向けての研究，真珠腫遺残上皮を標的とした遺伝子治療の開発などを研究テーマの中心としている。細胞シート移植を用いた中耳粘膜再生治療の臨床応用をすでに開始しており，現在までに15例の細胞シート移植をヒト臨床研究で実施している。現在は，日本医療研究開発機構（AMED）再生医療実用化研究事業の採択課題「真珠腫性中耳炎に対する自己由来鼻腔粘膜細胞シート移植治療に関するフォローアップ治験」として，本邦耳鼻咽喉科初の再生医療等製品の保険収載を目指し医師主導治験を開始している。また当院で多数行っている真珠腫手術の検体をもとに遺伝子学的および免疫組織学的な基礎研究を多角的にすすめている。中耳・側頭骨手術は年間およそ300例が行われている。慢性中耳炎，癒着性中耳炎，中耳真珠腫に対する豊富な手術件数と良好な治療成績は国内有数である。それらの手術データは，データベースとして管理し，真珠腫手術症例の病態，術式の検討，疫学調査，術後成績などを詳細に分析し，基礎的研究と有機的に結合できるようにしている。加えて人工聴覚器手術，錐体部真珠腫，錐体部コレステリン肉芽腫，聴神経腫瘍などの側頭頭蓋底病変に対する頭蓋底手術にも積極的に対応している。

神経耳科領域では，前庭誘発筋電位（c-VEMP，o-VEMP）による球形嚢や卵形嚢の耳石器の機能評価を行い，VEMPの有用性につき検討を行っている。特に原因不明の浮動性めまい症例や慢性めまい症例の病態把握，治療方針の決定への本検査の有用性を検討している。また，2019年よりVideo Head Impulse Test（vHIT）を導入，メニエール病に対するMRI評価も臨床において活用され，さらなる診断治療の充実をはかっている。

難聴領域では，全身疾患（小児科から依頼された代謝疾患が主）に伴う難聴症例の検討，人工内耳手術の検討を行っている。また，信州大学が中心になって行っている「難聴の遺伝子解析と臨床応用」の共同研究に参加するなど精力的に活動している。

2. 鼻科学領域

鼻副鼻腔炎に対する内視鏡下鼻内手術（ESS）の症例および術後経過に関する前向き研究を行っている。ESSの症例は年間3,000例あまりを超え，手術時合併症，術後難治化に関わる因子，嗅覚障害の予後，自覚症状およびQOLの改善度，好酸球性副鼻腔炎また真菌性副鼻腔炎の有病率，などを中心に，

詳細な検討を行い国内外の学会、論文に報告している。頭蓋底疾患（下垂体腺腫、ラトケ嚢胞など）に対するナビゲーション支援 ESS を脳神経外科との協力のもと行っており、症例報告ならびに良好な治療成績を報告している。ナビゲーション手術の問題点であった、手術による構造の変化に対応するために、CT 画像の術中リアルタイム更新を全国に先駆けて導入し、その効果と適応について検討している。また、当院の多くの手術件数を活かして数々の新しい術式の開発も行っており、鼻副鼻腔悪性腫瘍に対する低侵襲手術として経鼻内視鏡的アプローチによる腫瘍摘出術を、適応を厳密に評価した上で施行し、良好な治療成績を報告している。

嗅覚領域では種々の嗅覚障害患者に対する病態究明と治療方法の開発を行っている。とくに嗅覚障害者に対するアロマセラピーを用いたりハビリテーションは本邦で初めて試みられているものであり、その効果が期待されている。また主な研究としては、「小児嗅覚検査の開発」と「次世代拡散テンソルイメージングを用いた匂いの地図の可視化：他覚的嗅覚検査の開発」を始め、嗅覚研究の発展に寄与している。好酸球性鼻副鼻腔炎では、疾患特異的遺伝子、創薬標的遺伝子の同定を目的として鼻粘膜や鼻ポリリーブのオミックス解析（ゲノム、エピゲノム、トランスクリプトーム、プロテオーム、メタボローム解析）を行っている。スギ花粉症に対しては、新しい免疫療法の開発と臨床応用に取り組んでいる。特にスギ抗原に対する主要な T 細胞エピトープを連結させたペプチドを米に発現させた花粉症緩和米のヒトに対する初めての臨床研究を行い、その実用化を目指してその開発に取り組んでいる。

3. 頭頸部外科学領域

当院における頭頸部癌治療は、1) 手術、2) RT(放射線治療)、3) CRT(放射線化学療法併用療法)を中心としている。その選択は、癌の局在、進行度、社会的背景、年齢、Performance Status を考慮した上、頭頸部癌診療ガイドラインに沿った形で決定している。2023 年度の年間手術件数は、悪性腫瘍は約 150 件、良性腫瘍は約 100 件であった。そのうち嚥下、構音、形態等の機能保持を目的とした遊離皮弁移植を用いた再建術は 40 件ほどであった。頭頸部腫瘍に携わる関係各科との定期的なカンファレンスを通じて安全かつ確実な医療の提供を念頭に置き診療している。鼻腔悪性腫瘍に対する経鼻内視鏡技術の応用、内視鏡科との合同での早期咽頭癌に対する経口的アプローチによる切除術、喉頭摘出後のプロテアーゼ挿入など先進的な医

療も積極的に行っている。また、日本臨床腫瘍研究グループ（頭頸部がんグループ）の主要参加施設として放射線・抗がん剤併用療法の治療開発に関わる臨床試験に積極的に参加している。基礎研究に関しては分子疫学研究室と連携しており、血清タンパクや腫瘍遺伝子などの分子生物学的情報と臨床情報を組み合わせ、疫学的手法を用いてトランスレーショナルリサーチを実施している。近年免疫チェックポイント阻害薬で注目を浴びている癌患者の免疫状態に関連した炎症性サイトカインや、免疫担当細胞の腫瘍浸潤などを解析している。また、抗腫瘍効果が期待されるビタミン D が癌患者の予後に与える影響等を探索している。

4. 音声・嚥下機能領域

声帯ポリリーブ・ポリリーブ様声帯・声帯嚢胞に対し、全身麻酔下にマイクロフラップ法を用いたラリngo マイクロサージャリーを行っている。病変の小さい症例や全身麻酔下手術が困難な声帯ポリリーブ症例に関して、可能な限りフレキシブルファイバースコープ下での外来日帰り手術を行っている。また、手術前後の音響分析・空気力学的検査・Voice Handicap Index (VHI) を用いた比較を行うことにより、手術適応及び術式決定ができるよう検討を行っている。

片側性声帯麻痺に対しては、声門間隙の少ない症例に対してはアテロコラーゲンの声帯内注手術による外来日帰り手術を行い、声門間隙の大きい症例に対しては局所麻酔下での喉頭枠組み手術を行っている。

過緊張性発声や声帯結節など音声リハビリテーションの対象となる音声障害患者に対して言語療法士と各患者の診察を行い、音声リハビリテーションを行っている。

痙攣性発声障害に対し、2018 年に保険適応となったボツリヌストキシン注手術を行っている。症例は増加傾向にあり、今後の発展が期待される。

嚥下障害の診療は、嚥下専門医師、嚥下専門看護師、言語聴覚士、栄養士、薬剤師で構成された摂食嚥下支援チームで毎週嚥下カンファを行い、脳神経内科、リハビリテーション科などの診療科、および病棟看護師をはじめとするコメディカルと連携し、嚥下内視鏡および嚥下造影検査などをもとに症例の評価を行っている。頭頸部外科手術後の嚥下訓練に当科言語療法士が積極的に関わり、各種学会発表も行っている。手術適応のある嚥下障害の症例では、積極的に誤嚥防止手術を行っている。

5. 睡眠時無呼吸症候群領域

本邦では系統だった睡眠医療教育がシステム化されていないため、睡眠外来には多様な視点での診療、あるいは様々な診療科の知識・技術が必要とされる。当院では、精神神経科、呼吸器内科と連携し睡眠外来を開設し、睡眠時無呼吸症だけではなくすべての睡眠障害患者に対応している。現在、我々は標準検査法である終夜ポリグラフ検査に対する携帯装置による診断法の精度検証を、成人・小児に対しおこない、在宅検査による診断法確立を目指している。また治療法では第一選択とされるnCPAPの適応基準のため、上気道所見を含めたnCPAP継続率検討のコホート調査を行っている。さらに、代替え治療とされる外科治療では、phase1とされる、鼻、咽頭の軟組織手術、phase2に位置する顎顔面手術について、低侵襲の新しい手術法の開発、さらに解剖学的視点と呼吸調節の視点から病態を考慮した手術適応基準の作成を太田睡眠科学センターと共同で試みている。また、鼻呼吸の睡眠調節への関連について明らかにするため、睡眠中のNasal cycleについて生理学的実験を、さらにアレルギー炎症の睡眠覚醒調節について基礎実験をスタンフォード大学と共同で研究している。また、次世代の医療改革の一部として注目されている遠隔睡眠医療について、遠隔睡眠検査、多くの診療科が同時に診療に参加する遠隔診療、診療共有データベース構築、遠隔睡眠医療ネットワーク構築を太田睡眠科学センターと共同で行っている。

II. 学生教育

当教室では、大学のカリキュラムに沿い、各学年での臨床医学教育に教室員が関わっている。例年、コース医学総論Iのユニット「Early Clinical Exposure I・II」、4年生系統講義(コース臨床医学I)、基本的臨床技能実習、全科臨床実習、診療参加型臨床実習、コース研究室配属、チュートリアル、各種試験に協力し、医学生の教育に関わっている。

今年度も新型コロナウイルス感染症対策を講じ、当科の学生教育は現地での実習(手術・外来見学や症例検討など)とe-learningを活用した、ハイブリッド型臨床実習の形で実施した。

【点検・評価・改善】

1. 公的研究費

文部科学省科学研究費助成事業は、合計22課題(基盤研究15課題、若手研究7課題、継続、延長を含む)が採択された。また、AMEDの再生医療実

用化研究事業として、当講座の「真珠腫性中耳炎に対する自己由来鼻腔粘膜シート移植治療に関するフォローアップ治験」、そのほかに橋渡し研究戦略的推進プログラムとして1課題が採択されている。これらの研究費補助金を基に研究を遂行し、論文投稿や研究発表など多くの研究業績を残すことができた。次年度以降も引き続き研究活動を継続していく。

2. 他大学との交流

大阪大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科教室との「OJENT」、東北大学耳鼻咽喉・頭頸部外科学教室との「青葉・愛宕耳鼻咽喉科研究会」を年1回定期的に開催している。2021年度までは新型コロナウイルス感染蔓延のために中止となっていたが、今年度は昨年に引き続き現地とwebとのハイブリッド形式にて開催された。これらの研究会では、各々の講座から各専門班の臨床・研究状況を発表し、活発な議論が行われ、互いの学術的および臨床技能レベルを向上させるために有意義な会となっている。

3. 臨床研究および臨床応用

耳科領域の手術に関しては中耳疾患のみでなく側頭骨錐体尖部病変、頭蓋底病変、内耳道病変に対する手術手技の工夫や成績の評価を行った。鼻科領域の手術においてもESSの術式の適応拡大を行い、眼窩底骨折、下垂体手術、鼻・副鼻腔腫瘍や頭蓋底病変なども対象疾患と得た。頭頸部腫瘍領域では、血管内治療(Interventional radiology: IVR)の頭頸部癌への応用を行うとともに、化学療法同時併用放射線療法を行い、機能温存を図る工夫も行った。喉頭・音声領域では日帰り手術としての喉頭疾患への手術の確立を目指している。反回神経麻痺に対するアテロコラーゲン注入術の成績も安定している。また、痙攣性発声障害に対するボツリヌスtoxin注射も良好な症状改善が認められている。睡眠時無呼吸においては、精神神経科、呼吸器内科、歯科などと総合的な診断と治療を行うため、専門外来とPSGのための専用ベッド(3床)が稼働している。現在は、特に顎顔面形態について画像処理を行い、軟組織と骨組織の点から分析や、鼻閉が睡眠時の無呼吸に及ぼす影響の検討を行っている。これらの活動を基に今後も質の高い臨床活動を行う予定である。

4. 学生教育

今年度も大学のカリキュラムに沿って学生の臨床医学教育に関わってきた。次年度以降も、大学の教育方針をふまえ、積極的に教育活動を行っていく予定である。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Nakashima D, Nakayama T, Minagawa S, Adachi T, Mitsuyama C, Shida Y, Nakajima T, Haruna S, Matsuwaki Y. Dupilumab improves eosinophilic otitis media associated with eosinophilic chronic rhinosinusitis. *Allergol Int* 2023; 72(4) : 557-63.
- 2) Inoue N, Hirota T, Hatano A, Nakano M, Nakashima D, Nakayama T, Tamari M, Yoshikawa M. Clinical characteristics in Japanese patients with chronic rhinosinusitis who underwent endoscopic sinus surgery. *Auris Nasus Larynx* 2024; 51(3) : 286-94. Epub 2023 Oct 13.
- 3) Yui R, Takahashi M, Noda K, Yoshida K, Sakurai R, Ohira S, Omura K, Otori N, Wada K, Kojima H. Preoperative prediction of sinonasal papilloma by artificial intelligence using nasal video endoscopy: a retrospective study. *Sci Rep* 2023; 13(1) : 12439.
- 4) Kitano M, Hayashi Y, Ohnishi H, Okuyama H, Yoshimatsu M, Mizuno K, Kuwata F, Tada T, Kishimoto Y, Morita S, Omori K. Changes in the proportion of each cell type after hiPSC-derived airway epithelia transplantation. *Cell Transplantat* 2024; 33 : 1-12.
- 5) Hayashi Y, Ohnishi H, Kitano M, Kishimoto Y, Takezawa T, Okuyama H, Yoshimatsu M, Kuwata F, Tada T, Mizuno K, Omori K. Comparative study of immunodeficient rat strains in engraftment of human-induced pluripotent stem cell-derived airway epithelia. *Tissue Eng Part A* 2024; 30(3-4) : 144-53.
- 6) Tsuchida K, Takahashi M, Nakazawa T, Kurihara S, Yamamoto K, Yamamoto Y, Kojima H. Augmented reality-assisted transcanal endoscopic ear surgery for middle ear cholesteatoma. *J Clin Med* 2024; 13(6) : 1780.
- 7) Kanno K, Akutsu T, Ohdaira H, Suzuki Y, Urashima M. Effect of vitamin D supplements on relapse or death in a p53-immunoreactive subgroup with digestive tract cancer: post hoc analysis of the AMATERASU randomized clinical trial. *JAMA Netw Open* 2023; 6(8) : e2328886.
- 8) Fujimoto H, Fukuzato S, Kanno K, Akutsu T, Ohdaira H, Suzuki Y, Urashima M. Reduced relapse-free survival in colorectal cancer patients with elevated soluble CD40 ligand levels improved by vitamin D supplementation. *Nutrients* 2023; 15(20) : 4361.
- 9) Ishida K, Hirayama H, Nukami M, Kodama H, Kishi K, Akutsu T, Miyawaki T. Comparison of complications and functional outcomes following total or subtotal glossectomy with laryngeal preservation using a deep inferior epigastric artery perforator free flap versus a rectus abdominis musculocutaneous free flap. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2024; 90 : 249-58.
- 10) Kwang Ho Cho, Machida T, Yamamoto M, Kitamura K, Shimazaki J, Iimura J, Higa K, Murakami G, Abe S. Lost or fragmented bony septum of the optic canal facing the sphenoid sinus: a histological study using elderly donated cadavers. *Surg Radiol Anat* 2022; 44(4) : 511-9.
- 11) Tei M, Sekine R, Mori E, Mazal PP, Gupta N, Ene-cilla MLB, Hummel T. Cross modal and cross cultural perceptions of parosmia. *Journal of Sensory Studies* 2023; 38(6) : e12876.
- 12) Tsuchiya E, Takeda M, Mori E, Takakura I, Mitsuyoshi R, Otori N, Hayashi K. Evaluating tooth extraction as a stand-alone treatment for odontogenic sinusitis. *Acta Otolaryngol* 2023; 143(6) : 495-8.
- 13) Suzuki R, Mori E, Iwasaki H, Shimamura Y, Shigeta Y, Sagara N, Aota A, Akashi K, Toyoda K, Katsunuma T. Olfactory dysfunction in Japanese children with moderate-to-severe allergic rhinitis. *Auris Nasus Larynx* 2023; 50(6) : 904-10.
- 14) Miwa T, Mori E, Sekine R, Kimura Y, Kobayashi M, Shiga H, Tsuzuki K, Suzuki M, Kondo K, Suzuki I, Inokuchi G, Aiba T, Chujo K, Yagi-Nakanishi S, Tsukatani T, Nakanishi H, Nishijo M, Iinuma Y, Yokoyama A. Olfactory and taste dysfunctions caused by COVID-19: a nationwide study. *Rhinology* 2023; 61(6) : 552-60.
- 15) Kobayashi M, Miwa T, Mori E, Shiga H, Tsuzuki K, Okutani F, Hayama M, Akazawa H, Nakamura Y, Suzuki M, Matsuwaki Y, Ogino E, Shikina T, Ikeda K, Hyo Y, Kashiwagi T, Kondo K, Shibata M, Ueno T. Efficacy of tokishakuyakusan and mecobalamin on post-infectious olfactory dysfunction: a prospective multicenter study. *Auris Nasus Larynx* 2024; 51(1) : 99-105.
- 16) Takeuchi N, Miyawaki T, Otori N, Iimura J, Mori E, Moriyama S, Hosokawa Y, Wiederkehr I, Saltychev M, Most SP. Translation, cultural adaptation, and validation of the Standardized Cosmesis and Health Nasal Outcomes Survey in Japanese (J-SCHNOS). *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2024; 90 : 114-21.
- 17) Whitcroft KL, Alobod I, Altundag A, Andrews P, Carrie S, Fahmy M, Fjaeldstad AW, Gane S, Hopkins C, Hsieh JW, Huart C, Hummel T, Konstantinidis I, Landis BN, Mori E, Mullo J, Philpott C, Poullos A, Vodička J, Ward VM. International clinical assessment of smell: an international, cross-sectional sur-

- vey of current practice in the assessment of olfaction. *Clin Otolaryngol* 2024; 49(2) : 220-34.
- 18) Kurihara S, Nakamura T, Kubuki K, Koga H, Goto T, Shimoara S, Ganaha A, Yamada Y, Takahashi K, Tono T. Hearing outcome and predictors after implanting bone conduction or middle ear implants in ears with refractory otitis media. *J Clin Med* 2023; 12(12) : 4086.
- 19) Takatsuka S, Kubota T, Kurashina Y, Kurihara S, Hirabayashi M, Fujioka M, Okano J H, Onoe H. Controlled release of adeno-associated virus from alginate hydrogel microbeads with enhanced sensitivity to ultrasound. *Biotechnol Bioeng* 2023; 120(8) : 2371-7.
- 20) Kurashina Y, Kurihara S, Kubota T, Takatsuka S, Hirabayashi M, Shimmura H, Miyahara H, Hioki A, Matsushita Y, Muramatsu J, Ogawa Y, Fujioka M, Okano J H, Onoe H. Adeno-associated virus-encapsulated alginate microspheres loaded in collagen gel carriers for localized gene transfer. *Adv Healthc Mater* 2024; 13(12) : e2303546. Epub 2024 Feb 3.
- 21) Kurihara S, Ganaha A, Nakamura T, Kubuki K, Saruwatari E, Matsui K, Takahashi K, Tono T. Pros and cons of a bone-conduction device implanted in the worse hearing ear of patients with asymmetric hearing loss. *Front Audiol Otol* 2024 ; 2. Epub 2024 Feb 16.
- 22) Hosoya M, Kurihara S, Koyama H, Komune N. Recent advances in Otolology : Current landscape and future direction. *Auris, nasus, larynx* 2024 ; 51(3) : 605-16. Epub 2024 Mar 29.
- 23) Baba A, Matsushima S, Kessoku H, Omura K, Kurokawa R, Fukasawa N, Takeshita Y, Yamauchi H, Ogino N, Kayama R, Uchihara K, Yoshimatsu L, Ojiri H. Radiological features of thyroid-like low-grade nasopharyngeal papillary adenocarcinoma : case series and systematic review. *Neuroradiology* 2024 ; 66(2) : 249-59.
- 24) Mohammad I, Omura K, Stack T, Zeatoun A, Norris M, Kim S, Lamb M, Kimple A, Senior B. Cranial nerve zero : what the rhinologist needs to know. *Int Forum Allergy Rhinol* 2023; 13(10) : 1991-3.
- 25) Omura K, Kimple A, Senior A B, Nomura K, Norris M, Zeatoun L A, Klatt-Cromwell C, Ebert Jr S C, Otori N, Thorp DB. Minimally invasive transnasal approach to the anteromedial temporal fossa and lateral sphenoid using a novel landmark between periorbita and periosteum of the pterygopalatine fossa : a cadaveric study. *J Neurol Surg B Skull Base* 2023; 85(5) : 465-9.
- 26) Omura K, Nomura K, Aoki S, Takeda T, Ebihara T, Adam J Kimple , Brian D Thorp, Abdullah L Zeatoun, Otori N, Brent A Senior. Simple and safe resection of the crista galli. *Head Neck* 2024 ; 46(2) : 439-46.
- 27) Miyashita K, Tochigi K, Omura K, Aoki S, Tanaka Y. Preventive effects of skin protectants on the development of medical device-related pressure wounds in endoscopic sinonasal surgery. *Auris Nasus Larynx* 2023 ; 50(6) : 880-6.
- 28) Tochigi K, Miyashita K, Aoki S, Sakamoto H, Omura K, Tanaka Y. Characteristics of nasal foreign bodies and equipment on complications during removal procedures. *Laryngoscope* 2023 ; 133(10) : 2553-7.
- 29) Tochigi K, Ebihara T, Omura K, Aoki S, Takeda T, Otori N, Tanaka Y. Nasal packing materials and placement duration on wound healing in nasal mucosa : an animal study. *Laryngoscope* 2024 ; 134(2) : 562-8.
- 30) Maeda M, Omura K, Kan I, Sano T, Nomura K, Takeda T, Ishibashi T, Otori N. Application of digital subtraction angiography in predicting the outcomes of intraoperative hemorrhage of juvenile nasopharyngeal angiofibroma. *World Neurosurg* 2023 ; 178 : e339-e344.
- 31) Oguro R, Omura K, Uchio N, Imagawa N, Kitamura T, Takemoto H, Otori N. Effects of increased nasal volume due to topical adrenaline on the voice. *J Voice* 2023 ; S0892-1997(23)00255-2.
- 32) Tsuchida K, Takahashi M, Nakazawa T, Kurihara S, Yamamoto K, Yamamoto Y, Kojima H. Augmented reality-assisted transcanal endoscopic ear surgery for middle ear cholesteatoma. *J Clin Med*. 2024 ; 13(6) : 1780.
- 33) Tsutsumi Y, Omura K, Kijima Y, Kobayashi M, Fukasawa N, Takeda T, Ebihara T, Aoki S, Otori N, Kojima H, Aoki M. The impact of multidisciplinary approaches on the outcomes of olfactory neuroblastoma treated with postoperative radiotherapy. *Cancer Med* 2024 ; 13(5) : e6943.
- 34) 飯村慈朗, 宮脇剛司, 細川 悠, 鴻 信義, 森山 壮, 中島大輝, 竹内直子, 山住彩織, 阿久津泰伴, 小島博己. 鼻中隔手術における術式に関する全国アンケート調査. *日鼻科会誌* 2023 ; 62(4) : 605-11.
- 35) 結束 寿, 阿久津泰伴, 水成陽介, 志村英二, 長岡真人. 下咽頭がんの栄養や炎症のパラメータと予後に関する検討. *頭頸部癌* 2023 ; 49(4) : 293-8.
- 36) 結束 寿, 水成陽介, 長岡真人, 志村英二. 頭頸部癌手術の骨切除におけるソノペットの使用経験. *耳鼻*

展望 2023 ; 66 (4) : 169-74.

- 37) 志村英二, 菅野万規, 阿久津泰伴, 三浦拓也, 佐久間信行, 麻植章弘, 永井美耶子, 黒柳拓樹, 竹下直宏, 水成陽介, 大戸弘人, 岡田晋一, 西谷友樹雄, 森下洋平, 結束 寿, 原山幸久, 長岡真人. 当科における根治切除不能甲状腺癌に対するレンパチニブ療法の治療成績. 耳鼻展望 2024 ; 67 (1) : 31-5.
- 38) 志村英二, 竹下直宏, 阿久津泰伴, 三浦拓也, 佐久間信行, 菅野万規, 麻植章弘, 永井美耶子, 黒柳拓樹, 水成陽介, 大戸弘人, 岡田晋一, 西谷友樹雄, 森下洋平, 結束 寿, 原山幸久, 長岡真人. 局所進行頭頸部扁平上皮癌に対して導入化学療法 (TPF 療法) を施行した 67 例の検討. 耳鼻展望 2023 ; 66 (5) : 206-12.
- 39) 長岡真人, 森野常太郎, 茂木雅臣, 小島博己. 頭頸部腫瘍におけるコンピュータ断層撮影ガイド下コア針生検の有用性. 耳鼻咽喉展望 2023 ; 66 (6) : 275-81.
- 40) 飯村慈朗, 齋藤大幹, 岡村彩加, 小松万純, 木村優里, 中澤圭史, 佐久間信行, 田中大貴, 吉田佳史, 野村武史. 歯性上顎洞炎に対する原因菌を温存する治療方針の検討. 日耳鼻頭頸部外会報 2023 ; 126 (5) : 704-10.
- 41) 加藤袖香, 森 恵莉, 鄭雅 誠, 田中大貴, 柳 徳浩, 弦本結香, 永井萌南美, 関根瑠美, 鴻 信義. 外傷性嗅覚障害による刺激性異嗅症が約 5 年経過した後回復した症例. 日鼻科会誌 2023 ; 62 (2) : 338-43.

II. 総説

- 1) 玉利真由美, 井上なつき, 中島大輝, 廣田朝光. 大規模ゲノム解析の現況 小児アレルギーを中心に. 日小児皮会誌 2023 ; 42 (2) : 117-21.
- 2) 長岡真人. 慈恵医大における上顎洞癌治療の現状と新しい試み. 都耳鼻会報 2024 ; 173 : 28-34.
- 3) 龜山直太郎. 【真菌症-知っておきたい診療のポイント】《各種真菌症の病態・診断・治療》外耳・中耳の真菌症. 耳鼻・頭頸外科 2023 ; 95 (8) : 614-8.
- 4) 高橋昌寛, 山本 裕. 【みみ・はな・のど診療に内視鏡をどう活かすか?】外・中耳手術 (経外耳道手術, 鼓膜・鼓室形成術). ENTONI 2024 ; 293 : 17-25.
- 5) 高橋昌寛. 治療法の再整理とアップデートのために 専門家による私の治療 サーファーズイヤー. 医事新報 2024 ; 5213 : 49.
- 6) 高橋昌寛. 【耳鼻咽喉・頭頸部の画像診断-最新知見と将来展望-】研修医から専攻医のための最新画像診断 中耳. JOHNS 2024 ; 40 (2) : 169-73.
- 7) 高橋昌寛. 【耳鼻咽喉科診療における遠隔医療】耳鼻咽喉科診療における遠隔医療 耳科診療における遠隔医療. JOHNS 2023 ; 39 (10) : 1227-30.
- 8) 月舘利治. 治療法の再整理とアップデートのために

専門家による私の治療 急性副鼻腔炎 (成人). 医事新報 2023 ; 5193 : 51.

- 9) 月舘利治. 【小児の耳鼻咽喉・頭頸部手術-保護者への説明のコツから術中・術後の注意点まで】《鼻科領域手術》内視鏡下副鼻腔手術. 耳鼻・頭頸外科 2023 ; 95 (9) : 702-7.
- 10) 森 恵莉, 田中大貴. 【あなたも名医! ひとりのできるアレルギー診療 Total allergist 的診療の手引き】 (第 4 章) 症状から考えるアレルギー診療 嗅覚障害. jmed mook 2023 ; 89 : 97-9.
- 11) 森 恵莉. 【耳鼻咽喉科領域の発達変化と加齢変化】耳鼻咽喉科疾患の診断と治療 発達・成長に伴う疾患 嗅覚障害. JOHNS 2023 ; 39 (12) : 1463-6.
- 12) 田中大貴, 森 恵莉. 【高齢者の疑問にどう答えるか】鼻領域 嗅覚異常を手術や薬以外で治す方法はありますか? JOHNS 2023 ; 39 (9) : 1016-8.
- 13) 森 恵莉. 小児の嗅覚 成長・発達への影響 子供の未来を変える嗅覚. 小児耳鼻 2023 ; 44 (1) : 44-8.
- 14) 太田伸男, 竹野幸夫, 竹内万彦, 大原浩達, 沖中洋介, 上條 篤, 児玉 悟, 洲崎勲夫, 常見泰弘, 戸嶋一郎, 仲野敦子, 西田直哉, 増田佐和子, 森 恵莉, 坂井田寛, 森本耕三, 慶長直人, 後藤慎平, 近藤光子, 阿保未来, 金子 猛, 肥沼悟郎, 錦戸知喜, 長尾みづほ, 中谷 中, 伊達洋至, 白石晃司, 藤枝重治, 貝沼圭吾, 線毛機能不全症候群の診療の手引き作成委員会 線毛機能不全症候群の診療の手引き. 日鼻科会誌 2023 ; 62 (1) : 1-108.
- 15) 森 恵莉. アレルギー性副鼻腔炎の鼻手術 (No. 2) 好酸球性副鼻腔炎に対する手術 新薬と臨 2023 ; 72 (4) : 357-65.
- 16) Whitcroft KL, Altundag A, Balungwe P, Boscolo-Rizzo P, Douglas R, Enecilla MLB, Fjaeldstad AW, Fornazieri MA, Frasnelli J, Gane S, Gudziol H, Gupta N, Haehner A, Hernandez AK, Holbrook EH, Hopkins C, Hsieh JW, Huart C, Husain S, Kamel R, Kim JK, Kobayashi M, Konstantinidis I, Landis BN, Lechner M, Macchi A, Mazal PP, Miri I, Miwa T, Mori E, Mullol J, Mueller CA, Ottaviano G, Patel ZM, Philpott C, Pinto JM, Ramakrishnan VR, Roth Y, Schlosser RJ, Stjärne P, Van Gerven L, Vodicka J, Welge-Luessen A, Wormald PJ, Hummel T. Position paper on olfactory dysfunction. Rhinology 2023 ; 61 (33) : 1-108.
- 17) Koyama S, Mori E, Ueha R. Insight into the mechanisms of olfactory dysfunction by COVID-19. Auris Nasus Larynx 2023 ; 50 (4) : 490-8.
- 18) Takeuchi K, Abo M, Date H, Gotoh S, Kamijo A, Kaneko T, Keicho N, Kodama S, Koinuma G, Kondo M, Masuda S, Mori E, Morimoto K, Nagao M, Nakano A, Nakatani K, Nishida N, Nishikido T, Ohara H, Oki-

- naka Y, Sakaida H, Shiraishi K, Suzuki I, Tojima I, Tsunemi Y, Kainuma K, Ota N, Takeno S, Fujieda S. Practical guide for the diagnosis and management of primary ciliary dyskinesia. *Auris Nasus Larynx* 2024; 51(3) : 553-68. Epub 2024 Mar 27.
- 19) 池田このみ. 【耳鼻咽喉科領域の発達変化と加齢変化】耳鼻咽喉科疾患の診断と治療 発達・成長に伴う疾患 睡眠障害. *JOHNS* 2023; 39(12) : 1481-4.
- 20) 苦夏夏希, 池田このみ. 特 【耳鼻咽喉科診療における遠隔医療】遠隔医療に必要なデバイス・アプリ 睡眠医療デバイス・アプリ. *JOHNS* 2023; 39(10) : 1291-3.
- 21) 山本和央. 治療法の再整理とアップデートのために 専門家による私の治療 耳硬化症. *医事新報* 2024; 5206 : 46.
- 22) 櫻井結華, 茂木雅臣. 【みみを診る-鑑別診断のポイントと治療戦略-】慢性の聴覚障害. *ENTONI* 2023; 284 : 55-63.
- 23) 櫻井結華. 【耳鼻咽喉科診療における遠隔医療】耳鼻咽喉科診療における遠隔医療 小児難聴診療における遠隔医療. *JOHNS* 2023; 39(10) : 1249-52.
- 24) 櫻井結華. 耳閉感. 今日の臨床サポート 2023; WEB.
- 25) 櫻井結華, 近藤由以子. 【耳科診療の論点-異なる立場の対話とディベート-】異なる医療施設の立場から補聴器外来について 大学病院で行う補聴器外来のメリット, デメリット. *JOHNS* 2024; 40(3) : 258-9.
- 26) 櫻井結華. 医学教育の近年の動向と耳鼻咽喉科との関わり. *耳鼻展望* 2024; 67(1) : 11-5.
- 27) 福田智美. 治療法の再整理とアップデートのために 専門家による私の治療 外耳道湿疹 (解説). *医事新報* 2024; 5208 : 54-5.
- 28) 福田智美. 治療法の再整理とアップデートのために 専門家による私の治療 咽喉頭異常感症. *医事新報* 2023; 5196 : 52.
- 29) 石井雄道, 大村和弘. 【下垂体腫瘍診療の新フェーズ-変革期の疫学・診断・治療における必須知識】下垂体腫瘍の治療 頭蓋底腫瘍に対する内視鏡下経鼻手術 拡大経蝶形骨手術. *Neurol Surg* 2023; 51(4) : 663-71.
- 30) Kuan EC, Wang EW, Adappa ND, Beswick DM, London NR Jr, Su SY, Wang MB, Abuzeid WM, Alexiev B, Alt JA, Antognoni P, Alonso-Basanta M, Batra PS, Bhayani M, Bell D, Bernal-Sprekelsen M, Betz CS, Blay JY, Bleier BS, Bonilla-Velez J, Callejas C, Carrau RL, Casiano RR, Castelnovo P, Chandra RK, Chatzinakis V, Chen SB, Chiu AG, Choby G, Chowdhury NI, Citardi MJ, Cohen MA, Dagan R, Dal-fino G, Dallan I, Dassi CS, de Almeida J, Dei Tos AP, DelGaudio JM, Ebert CS, El-Sayed IH, Eloy JA, Evans JJ, Fang CH, Farrell NF, Ferrari M, Fischbein N, Folbe A, Fokkens WJ, Fox MG, Lund VJ, Gallia GL, Gardner PA, Geltzeiler M, Georgalas C, Getz AE, Govindaraj S, Gray ST, Grayson JW, Gross BA, Grube JG, Guo R, Ha PK, Halderman AA, Hanna EY, Harvey RJ, Hernandez SC, Holtzman AL, Hopkins C, Huang Z, Huang Z, Humphreys IM, Hwang PH, Iloreta AM, Ishii M, Ivan ME, Jafari A, Kennedy DW, Khan M, Kimple AJ, Kingdom TT, Knisely A, Kuo YJ, Lal D, Lamarre ED, Lan MY, Le H, Lechner M, Lee NY, Lee JK, Lee VH, Levine CG, Lin JC, Lin DT, Lobo BC, Locke T, Luong AU, Magliocca KR, Markovic SN, Matnjani G, McKean EL, Meço C, Mendenhall WM, Michel L, Na'ara S, Nicolai P, Nuss DW, Nyquist GG, Oakley GM, Omura K, Orlandi RR, Otori N, Papagiannopoulos P, Patel ZM, Pfister DG, Phan J, Psaltis AJ, Rabinowitz MR, Ramanathan M Jr, Rimmer R, Rosen MR, Sanusi O, Sargi ZB, Schafhausen P, Schlosser RJ, Sedaghat AR, Senior BA, Shrivastava R, Sindwani R, Smith TL, Smith KA, Snyderman CH, Solares CA, Sreenath SB, Stamm A, Stölzel K, Sumer B, Surda P, Tajudeen BA, Thompson LDR, Thorp BD, Tong CCL, Tsang RK, Turner JH, Turri-Zanoni M, Udager AM, van Zele T, VanKoeveering K, Welch KC, Wise SK, Witterick IJ, Won TB, Wong SN, Woodworth BA, Wormald PJ, Yao WC, Yeh CF, Zhou B, Palmer JN. International consensus statement on allergy and rhinology: sinonasal tumors. *Int Forum Allergy Rhinol* 2024; 14(2) : 149-608.

III. 症例報告

- 1) Nakashima D, Mori E, Otori N. A case of recurrent chronic eosinophilic pneumonia after switching from benralizumab to dupilumab. *Respir Med Case Rep* 2024; 47 : 101968.
- 2) Kuroda A, Namkoong H, Iwami E, Tsutsumi A, Nakajima T, Shinoda H, Katada Y, Iimura J, Suzuki H, Kosaki K, Terashima T. X-linked inheritance of primary ciliary dyskinesia and retinitis pigmentosa due to RPGR variant: a case report and literature review. *Respirol Case Rep* 2023; 11(12) : e01240.
- 3) Ito Y, Seo T, Sasano Y, Mochizuki F, Koizuka I. Perilymphatic fistula with characteristic findings of the inner ear by contrast-enhanced magnetic resonance imaging: a case report. *Front Neurol* 2023; 14 : 1276991.
- 4) 竹下直宏, 阿久津泰伴, 黒柳拓樹, 森下洋平, 長岡真人. 症例をどうみるか 局所進行外耳道癌に対して

導入化学療法後放射線治療が著効した1例. *JOHNS* 2023 ; 39(10) : 1309-11.

- 5) 高橋恵里沙, 茂木雅臣, 宇田川友克, 山本 裕. 顔面神経減荷術を施行した即発性外傷性顔面神経麻痺の1例. *耳鼻展望* 2023 ; 66(2) : 74-9.
- 6) 渡邊菜月, 菊地 暉, 武山 慧, 柳原太一, 尾田文明, 豊川怜子, 原山幸久, 飯田 誠. 血清可溶性インターロイキン2レセプターが異常高値を示した急性扁桃炎の1例. *耳鼻展望* 2023 ; 66(4) : 156-60.
- 7) Maeda-Anezaki M, Omura K, Mori R, Ishida K. Case of giant juvenile angiofibroma resected by external incision with temporary double balloon occlusion of the internal carotid artery by intraoperative endovascular treatment. *BMJ Case Rep* 2024 ; 17(3) : e256731.

IV. 著書

- 1) 飯村慈朗. 2章:鼻科学 4. 鼻疾患. 佐藤雄一郎, 相馬啓子, 高橋真理子, 松塚 崇編. 歯科医のための耳鼻咽喉科学・頭頸部外科学. 東京:医歯薬出版株式会社, 2023. p.31-44.
- 2) 飯村慈朗. 耳鼻咽喉. 浅野嘉延, 吉山直樹編. 看護のための臨床病態学. 東京:南山堂, 2023. p.731-51.
- 3) 清水雄太. はなをほじったらはなちがでた! みみにみずがはあった! さかなのほねがのどにささった! WILLこども知育研究所編著. きゅうきゅうばこの絵本. 東京:金の星社, 2023. p.10, 11, 34-7.
- 4) 池田このみ. II. 小児期の睡眠関連呼吸障害の特徴, 鼻呼吸障害・アデノイド・口蓋扁桃肥大との関連. 外木守雄編著. 歯科医師が知っておきたい小児の閉塞性睡眠時無呼吸. 東京:ヒョーロン・パブリッシャーズ, 2023. p.24-32.
- 5) 山本和央. 第7章:細胞シートによる狭窄予防, 気漏閉鎖, 第1節 癒着防止の治療法の開発細胞シート移植による鼓膜癒着防止. 生体吸収性外科材料の使い方と新しい材料の有用性. 東京:技術情報協会, 2024. p.319-25.
- 6) 高橋昌寛. I いろいろな耳の症状. 小島博己編. 耳は悩んでいる. 東京:岩波新書, 2023. p.2-27.
- 7) 近藤悠子. コラム1 気圧と耳の身近な話. 小島博己編. 耳は悩んでいる. 東京:岩波新書, 2023. p.28-34.
- 8) 山本 裕. II 耳の構造. 小島博己編. 耳は悩んでいる. 東京:岩波新書, 2023. p.36-46.
- 9) 今川記恵. III 耳のはたらき. 小島博己編. 耳は悩んでいる. 東京:岩波新書, 2023. p.56-63.
- 10) 平林源希. コラム3 音で耳年齢がわかる? 小島博己編. 耳は悩んでいる. 東京:岩波新書, 2023. p.64-7.
- 11) 山本和央. IV 耳の病気. 小島博己編. 耳は悩んで

いる. 東京:岩波新書, 2023. p.70-96.

- 12) 山本 裕. コラム4 ベートーヴェンと難聴. 小島博己編. 耳は悩んでいる. 東京:岩波新書, 2023. p.97-101.
- 13) 加藤雄仁. V 症状からはわかりにくい, 実は耳が原因だった. 小島博己編. 耳は悩んでいる. 東京:岩波書店, 2023. p.104-14.
- 14) 鴻 信義. コラム5 耳と鼻とのどの密接な関係. 小島博己編. 耳は悩んでいる. 東京:岩波新書, 2023. p.115-20.
- 15) 中条恭子. VI 耳の症状に隠された別の病気. 小島博己編. 耳は悩んでいる. 東京:岩波新書, 2023. p.122-8.
- 16) 栗原 涉. VII 耳と認知症. 小島博己編. 耳は悩んでいる. 東京:岩波書店, 2023. p.136-51.
- 17) 櫻井結華. コラム7 耳にまつわる慣用句とことわざ. 小島博己編. 耳は悩んでいる. 東京:岩波新書, 2023. p.152-6.
- 18) 宇田川友克. なぜゾウの耳は大きいのか. 小島博己編. 耳は悩んでいる. 東京:岩波書店, 2023. p.157.
- 19) 櫻井結華. VIII 耳の病気の治し方. 小島博己編. 耳は悩んでいる. 東京:岩波新書, 2023. p.160-74.
- 20) 平林源希. コラム8 ウイルスと難聴. 小島博己編. 耳は悩んでいる. 東京:岩波新書, 2023. p.175-8.
- 21) 櫻井結華. IX 聞こえを助けるツール. 小島博己編. 耳は悩んでいる. 東京:岩波新書, 2023. p.180-8.
- 22) 山本和央, 森野常太郎. コラム9 耳の再生医療. 小島博己編. 耳は悩んでいる. 東京:岩波新書, 2023. p.189-94.
- 23) 櫻井結華. X 耳の病気の予防. 小島博己編. 耳は悩んでいる. 東京:岩波新書, 2023. p.196-206.
- 24) 山本 裕. 8章:真珠腫. Jackler RK 著, Gralapp C 絵. 欠畑誠治, 神崎 晶監訳. Jackler 耳科手術イラストレイテッド. 東京:中山書店, 2023. p.324-75.

V. 研究費

- 1) 山本和央. 真珠腫性中耳炎に対する自己由来鼻腔粘膜シート移植治療に関するフォローアップ治験. AMED・再生医療実用化研究事業. 2022~2024年度.
- 2) 小島博己. 再生医療を用いた耳管閉鎖障害に対する新規治療法の開発. 科学研究費助成事業・基盤研究(B). 2022~2025年度.
- 3) 山本 裕. 骨パテと培養細胞の複合によるハイブリッド耳科手術材料の開発. 科学研究費助成事業・基盤研究(C). 2021~2023年度.
- 4) 福田智美. 中耳真珠腫幹細胞性規定遺伝子同定:多細胞間ネットワークの時空間的解析法を用いて. 科学研究費助成事業・基盤研究(C). 2022~2024年度.
- 5) 櫻井結華. 難聴者が雑音下で聞きたい音を聴取するためのサポーティングシステム開発. 科学研究費助成

- 事業・基盤研究 (C). 2022~2024 年度.
- 6) 森野常太郎. 培養鼻腔粘膜上皮細胞の異所移植による適応拡大: 口腔粘膜再生への応用展開に向けて. 科学研究費助成事業・若手研究. 2022~2024 年度.
 - 7) 高橋昌寛. 中耳真珠腫における人工知能による画像診断法の確立. 科学研究費助成事業・若手研究. 2022~2025 年度.
 - 8) 宇田川友克. 内耳蝸牛基底部を自発的に増殖再生させるメカニズムの解明. 科学研究費助成事業・基盤研究 (C). 2022~2024 年度.
 - 9) 中澤 宝. 早期難聴発症モデルにおける内耳障害の病態メカニズムの解明と予防法の開発. 科学研究費助成事業・基盤研究 (C). 2021~2023 年度.
 - 10) 鄭 雅誠. 拡散テンソルイメージングを利用した嗅覚中枢の解明. 科学研究費助成事業・基盤研究 (C). 2021~2023 年度.
 - 11) 光吉亮人. 「スギ花粉米」の IgE 抗体結合能と T 細胞反応性の観点からの安全性・有効性の評価. 科学研究費助成事業・基盤研究 (C). 2021~2024 年度.
 - 12) 森 恵莉. Elezanumab による嗅粘膜再生と嗅神経軸索再生効果の検証. 科学研究費助成事業・基盤研究 (C). 2021~2025 年度.
 - 13) 鴻 信義. 細胞治療による鼻副鼻腔粘膜再生医療プラットフォーム粘膜傷害モデルへの細胞シート移植検討. 科学研究費助成事業・基盤研究 (C). 2021~2023 年度.
 - 14) 山本和央. 癒着性中耳炎モデルにおける細胞シート移植の検討. 科学研究費助成事業・基盤研究 (C). 2021~2023 年度.
 - 15) 野々村頼子. 光励起聴覚刺激による新規前庭感覚代行システムの開発と PPPD 新治療戦略の確立. 科学研究費助成事業・若手研究. 2022~2024 年度.
 - 16) 海老原史. 鼻副鼻腔内反性乳頭腫由来悪性腫瘍の病理形態学に基づく遺伝子解析と癌化機序の解明. 科学研究費助成事業・基盤研究 (C). 2023~2025 年度.
 - 17) 遠藤朝則. スギ・ヒノキ花粉症克服に向けた遺伝子組み換え経口ワクチンの有効性と安全性の評価. 科学研究費助成事業・基盤研究 (C). 2023~2025 年度.
 - 18) 栗原 渉. ヒト iPS 細胞由来内耳オルガノイドと新規アンチセンスオリゴを用いた難聴治療法戦略. 科学研究費助成事業・若手研究. 2023~2024 年度.
 - 19) 大村和弘. 術後鼻粘膜における創傷治癒促進因子の解明および細胞シートによる機能的再建法の確立. 科学研究費助成事業・若手研究. 2022~2023 年度.
 - 20) 高橋昌寛. 中耳真珠腫におけるエピジェネティクス制御機構の解明. 科学研究費助成事業・若手研究. 2019~2023 年度.
 - 21) 櫻井結華. 超高齢化社会における加齢性難聴患者に対するヒアリングサポート方法の研究. 科学研究費助成事業・基盤研究 (C). 2019~2023 年度.
 - 22) 福田智美. 中耳真珠腫腫瘍幹細胞同定: 神経堤由来細胞の可能性と腫瘍幹細胞化 Key 分子の同定. 科学研究費助成事業・基盤研究 (C). 2019~2023 年度.
 - 23) 武田鉄平. 特異糖鎖結合タンパクを用いた嗅神経芽細胞腫の標識—光免疫療法の開発を目指して—. 科学研究費助成事業・若手研究. 2020~2023 年度.
- ## VIII. その他
- 1) 滝山直太郎, 福田智美, 吉川 衛, 小島博己. (口頭) 外耳道扁平上皮癌における miR-34a の発現解析. 第 33 回日本耳科学会総会・学術講演会. 高崎, 11 月.
 - 2) 由井亮輔, 中村允人, 神山和久, 長船大士, 和田弘太, 鴻 信義. (口頭) 前頭洞鼻石摘出により前額部痛が改善した一例. 第 62 回日本鼻科学会総会・学術講演会. 津, 9 月.
 - 3) 土田敬介. (口頭) TEES における Augmented Reality (AR) による骨間範囲の予測. 第 124 回日本耳鼻咽喉科頭頸部外科学会総会・学術講演会. 福岡, 5 月.
 - 4) 原山幸久. (口頭) 頭頸部扁平上皮癌患者における筋肉量減少が治療予後に与える影響. 第 47 回日本頭頸部癌学会総会・学術講演会. 大阪, 6 月.
 - 5) 結束 寿. (口頭) オトガイ下皮弁による中咽頭再建の 2 例. 第 33 回日本頭頸部外科学会総会ならびに学術講演会. 松山, 2 月.
 - 6) 長岡真人. (口頭) 顔面外切開を伴わない内視鏡併用上顎亜全摘術. 第 33 回日本頭頸部外科学会総会ならびに学術講演会. 松山, 2 月.
 - 7) 飯村慈朗. (シンポジウム 1: Philosophy of rhinoplasty) 外鼻形成術における鼻機能の注意点. 第 41 回日本頭蓋顔面外科学会学術集会 2023. 淡路, 11 月.
 - 8) 森下洋平. (口頭) 咽頭・喉頭癌に対する経口的鏡視下手術の周術期管理・合併症の検討. 第 33 回日本頭頸部外科学会総会ならびに学術講演会. 松山, 2 月.
 - 9) 嶋村洋介, 千葉伸太郎, 清水清恵, 宮村洸輔, 齊藤吉紀, 小島博己, 曾田史織, 佐々木奈緒美, 八木朝子, 太田史一. (口頭) CPAP intolerance の一因となる低位舌と舌圧との関連の検討. 日本睡眠学会第 45 回定期学術集会・第 30 回日本時間生物学学会学術大会 合同大会. 横浜, 9 月.
 - 10) 伊藤友祐. (口頭) 聖マリアンナ医科大学病院における小児めまい症例の検討. 第 124 回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会 2023. 福岡, 5 月.

麻酔科学講座		講	師：内海 功	治療戦略 脊髄くも膜下麻酔， 硬膜外麻酔，区域麻 酔
講座担当教授：	上園 晶一			
		講	師：遠藤 新大	集中治療，輸液，栄 養
教 授：	木山 秀哉	講	師：福島 東浩	集中治療
		講	師：池田 浩平	虚血再還流傷害，ナ ノデバイスの医薬応 用
教 授：	坪川 恒久	講	師：小池 正嘉	手術室の医療経済分 析，術前評価，術後 鎮痛管理，医療安全
教 授：	谷口 由枝			集中治療，ARDS， 人工呼吸管理
教 授：	近藤 一郎	講	師：阿部 建彦	
教 授：	三尾 寧	講	師：ハシチウオヴィッチ・トマシユ	術後鎮痛管理
教 授：	桜井 康良	講	師：宮崎 雄介	蘇生後脳症の予防お よび治療戦略，ガス メデイエータ，筋弛 緩薬，硫化水素中毒
教 授：	倉田 二郎			
教 授：	鹿瀬 陽一			
教 授：	香取 信之			
教 授：	須永 宏			
教 授：	木田康太郎			
教 授：	藤井 智子			
准 教 授：	庄司 和広			
准 教 授：	虻川有香子			
准 教 授：	齋藤 敬太			
准 教 授：	照井 貴子			
准 教 授：	山川健太郎			

教育・研究概要

麻酔科学講座の研究は、基礎、臨床麻酔、集中治療、ペインの4部門に分かれる。ここでは、2024年3月の段階で倫理委員会または動物実験委員会にて承認を受けており、かつ、麻酔科学講座に所属する者が研究代表者を務める研究課題について、研究課題名、研究代表者、進捗状況を列挙する。論文として発表されたものに関しては、研究業績を参照することにして、ここでは述べない。

1. 院内遠隔医療システムを利用した術後疼痛管理システム (eAPS) の構築とその評価 (上園晶一)：システム開発中
2. DPC データベースを用いた麻酔後の合併症に関する調査 (坪川恒久)：データ解析中
3. Bispectral Index® に影響を与える因子に関する研究 (坪川恒久)：解析中
4. 筋弛緩作用拮抗薬スガマデクスの至適投与量に関する検討 (坪川恒久)：解析中
5. 術前心電図異常の術中・術後心血管系イベント発生予測における有用性の検討 (坪川恒久)：データ取得中
6. 術中心電図のQT時間変化に関わる因子の調査 (坪川恒久)：データ取得中
7. 術前評価に用いるASA-physical statusは死亡率および合併症発生率を反映しているか？

- (坪川恒久)：論文作成中
8. 吸入麻酔薬からの覚醒に影響を与える因子 (坪川恒久)：解析中
 9. 術前BNP値と予後の関係に関する調査 (坪川恒久)：解析中
 10. 術中循環維持方法とアウトカムの関係に関する研究 (坪川恒久)：解析中
 11. 術前腎機能低下患者における術後腎障害悪化率についての調査 (坪川恒久)：論文作成中
 12. 非心臓手術中低血圧イベントの発現と術後急性腎障害との関連性に関する実態調査 (坪川恒久)：論文作成中
 13. 術中低体温を来す因子の調査および低体温が術後アウトカムに与える影響の検討 (坪川恒久)：データ取得中
 14. 術前呼吸機能検査の術中・術後合併症の発生予測における有用性の検討 (坪川恒久)：データ取得中
 15. 新しい麻酔薬アネレム®の再鎮静に関する調査および予防方法の検討 (坪川恒久)：データ取得中
 16. 生活習慣病とその治療薬が術中および術後合併症に与える影響 (坪川恒久)：データ取得中
 17. バイタルサイン波形を用いた術中アナフィラキシー診断方法の確立 (坪川恒久)：データ取得中
 18. 当院の無痛分娩にて出産した妊婦における周産期管理の有効性と安全性に関する検討 (桜井康良)：データ解析中
 19. 深い筋弛緩維持のためのロクロニウム持続投与量の検討 (須永宏)：論文発表
 20. 超短時間作用型非脱分極性筋弛緩薬の開発を目指した基礎的検証 (須永宏)：データ取得中
 21. 拮抗薬を必要としない持続静注に適した新規筋弛緩薬の開発 (須永宏)：データ取得中
 22. 経胸壁超音波エコーを使用した健常者におけるConcord体位(腹臥位+頭高位)の循環血液量の変化についての研究(虻川有香子)：論文作成中
 23. 麻酔導入時に香り付マスクを使用し、小児患者のストレス軽減となるか(虻川有香子)：論文公開済
 24. 小児輪状甲状間膜穿刺の安全性向上のための穿刺モデルの開発：超音波エコーによる挿管時の気管の変位についての検討(虻川有香子)：論文作成中
 25. 腹腔鏡下頭低位手術による咽頭痛、嘔声の原因と咽頭pH、口腔内細菌数との関連についての検討(虻川有香子)：論文公開済
 26. ラット摘出灌流心臓における心筋収縮動態の高精度解析(照井貴子)：データ取得中
 27. ラット人工心肺モデルの作製(木田康太郎)：データ取得中
 28. 消防庁データベースを用いた蘇生後予後に関する調査(木田康太郎)：データ解析中
 29. 二酸化炭素を用いた脊髄虚血に対する新たな治療戦略(木田康太郎)：データ取得中
 30. マウス血小板減少モデルの作成(木田康太郎)：データ取得中
 31. 蘇生後記憶障害に対する一酸化窒素を用いた新規治療法の開発(木田康太郎)：データ取得中
 32. クラッシュ症候群の新規治療戦略(木田康太郎)：データ取得中
 33. 熱中症の新規治療戦略(木田康太郎)：データ取得中
 34. 心停止蘇生後脳障害に対する水素ナノバブルの治療効果の検証(池田浩平)：データ取得中
 35. マウス心停止蘇生モデルにおける一酸化窒素ナノバブル水の治療効果の検証(池田浩平)：データ取得中
 36. 附属病院におけるAPS(acute pain service)が関与した手術患者における術後疼痛および有害事象に関する検討(小池正嘉)：データ取得中
 37. 心肺蘇生後の高次脳機能障害に対するヘプシジン産生阻害薬を用いた新規治療法の開発(宮崎雄介)：データ取得中
 38. TRPV1を標的とした心室性不整脈の予防法の開発：新たな硬膜外アプローチの可能性(山口知紀)：実験準備中
 39. ASA-PS分類と予後(藤岡頌子)：論文作成中
 40. ブルガダ型心電図を有する患者の周術期心合併症の発生に関する調査(田島果林)：論文作成中
 41. QT延長症候群の患者の周術期心合併症の発生に関する調査(田島果林)：データ取得中
 42. QT短縮症候群の患者の周術期心合併症の発生に関する調査(田島果林)：データ解析中
 43. 血管外科手術患者における、血圧脈波検査と周術期心血管合併症との関連についての調査(田島果林)：データ取得中
 44. 異種輸血が可能となるマウス血小板減少モデルの開発：冷蔵血小板の臨床応用に向けて

- (内山敬太)：データ取得中
45. 集中治療室でのケアに対する家族の満足度を測定する尺度 FS-ICU 24R-J の妥当性検証：調査研究 (藤井智子)：データ取得中
 46. 制限的酸素化目標と非制限的酸素化目標を比較する大規模ランダム化レジストリ試験 (藤井智子)：研究対象者登録中
 47. 集中治療を要した新型コロナウイルス感染症患者の診療・ケアに関する探索的研究 (単施設後ろ向き観察研究) (藤井智子)：学会発表済み，研究終了
 48. 重症患者の急性代謝性アシドーシスに対する重炭酸ナトリウム：国際多施設共同ランダム化二重盲検臨床試験 (藤井智子)：対象者登録準備中
 49. ICU における眠剤の定期処方に関する実態調査 (one-day prevalence study) (藤井智子)：データ登録完了
 50. 患者情報システムを用いた集中治療部の機能評価 (JIPAD 事業) (藤井智子)：登録継続中
 51. 重症患者における持続的腎代替療法の国際標準の中用量に対する日本標準の低用量の有効性と安全性：多施設共同ランダム化比較試験 (藤井智子)：対象者登録中
 52. 本邦における COVID-19 感染患者治療の疫学的調査 (遠藤新大)：終了
 53. 急性低酸素性呼吸不全に対する非侵襲的人工呼吸を効率的に活用する呼吸管理戦略についての後ろ向き検討 (阿部建彦)：論文受理，研究終了
 54. 重症患者における持続的血液透析療法時のメシル酸ナファモスタットの至適投与量の探索：2 施設共同後ろ向き観察研究 (亀田慎也)：論文掲載済み，研究終了
 55. 重症患者の持続的腎代替療法の透析液流量の違いによる酸塩基平衡への影響：単施設後ろ向き観察研究 (八木洸輔)：論文作成中
 56. 慢性疼痛患者レジストリの構築と登録に関する研究 (倉田二郎)：データ取得中
 57. 難治性疼痛及び慢性疼痛に対する学際的治療の多面的評価 (倉田二郎)：データ取得中
 58. 亜急性期帯状疱疹関連連痛に対する一時的脊髄刺激療法に至適施行時期の検討：多機関共同前向き観察研究 (倉田二郎)：データ取得中
 59. 患者情報システムを用いた集中治療部の機能評価 (JIPAD 事業) (鹿瀬陽一)：データ解析中

60. JIKEI Airway management for patient safety course (JAMP) 受講前後でのビデオ喉頭鏡による挿管技術の向上調査 (鹿瀬陽一)：論文作成中
61. Rapid Response System (RRS) データレジストリーに関する他施設合同研究 (鹿瀬陽一)：論文作成中
62. 院内心停止登録に関する他施設共同登録研究 (鹿瀬陽一)：論文作成中
63. 予期せぬ心停止患者の背景を調査し，さらなる予期せぬ心停止を防ぐための後ろ向き観察研究 (鹿瀬陽一)：データ解析中
64. 術前 BNP 値と予後の関係に関する調査 (木村昌平)：データ取得中
65. 術中循環維持方法とアウトカムの関係に関する調査 (山本祐)：データ取得中
66. 腹腔鏡下胆嚢摘出術での胃管挿入の必要性の検討-過去起点コホート研究- (飯田瑠梨)：論文作成中

「点検・評価・改善」

2023 年度は，前年度に引き続き，臨床における 6 部門 (本院麻酔部，集中治療部，ペインクリニック，第三病院麻酔部，葛飾医療センター麻酔部，柏病院麻酔部) すべてにおいて，臨床研究をアクティブに行った。臨床研究でまとまった結果が出たものに関しては学会発表にとどまらず，英文論文にできるような指導體制も徐々に整ってきた。基礎研究部門も，米国のラボでトレーニングを受けた者を中心に活発化し，科研費の獲得数は安定している。結果，英文論文数は順調に伸びている。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Seki H, Kuratani N, Shiga T, Iwasaki Y, Karita K, Yasuda K, Yamamoto N, Nakanishi Y, Shigematsu K, Kobayashi K, Saito J, Kondo I, Yaida N, Watanabe H, Higashi M, Shirasaka T, Doshu-Kajiura A, Edanaga M, Tanaka S, Ikumi S, Ito S, Okada M, Yorozu T, SAPKA Investigators. Incidence of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor-associated perioperative ketoacidosis in surgical patients: a prospective cohort study. *J Anesth* 2024; 38(4) : 464-74. Epub 2024 Mar 17.
- 2) Abukawa Y, Takano K, Hobo Y, Hosaka E, Kimura A, Suga Y, Katori N, Tsubokawa T. The use of a scented face mask in pediatric patients may facilitate

- mask acceptance before anesthesia induction. *Front Med (Lausanne)* 2023; 10: 1190728.
- 3) [Suzuki K](#), [Miyazaki Y](#), [Yamakawa K](#), [Nakanishi T](#), [Sunaga H](#), [Uezono S](#). Rocuronium infusion to maintain a deep block without inducing an intense block. *Jikeikai Medical Journal* 2023; 70(4) : 89–93.
 - 4) [Yamamoto Y](#), [Kimura S](#), [Kuniyoshi H](#), [Hiroe T](#), [Terui T](#), [Kase Y](#). Novice residents' endotracheal intubation skill retention on a simulated mannequin after rotating at an anaesthesiology department: a randomized controlled study. *J Int Med Res* 2023; 51(10) : 3000605231206313.
 - 5) [Katori N](#), [Yamakawa K](#), [Kida K](#), [Kimura Y](#), [Fujioka S](#), [Tsubokawa T](#). The incidence of hypotension during general anesthesia: a single-center study at a university hospital. *JA Clin Rep* 2023; 9(1) : 23.
 - 6) [Tajima K](#), [Yamakawa K](#), [Kuwabara Y](#), [Miyazaki C](#), [Sunaga H](#), [Uezono S](#). Propofol anesthesia decreases the incidence of new-onset postoperative atrial fibrillation compared to desflurane in patients undergoing video-assisted thoracoscopic surgery: a retrospective single-center study. *PLoS One* 2023; 18(5) : e0285120.
 - 7) [Kanemaru E](#), [Miyazaki Y](#), [Marutani E](#), [Ezaka M](#), [Goto S](#), [Ohshima E](#), [Bloch DB](#), [Ichinose F](#). Intranasal administration of polysulfide prevents neurodegeneration in spinal cord and rescues mice from delayed paraplegia after spinal cord ischemia. *Redox Biol* 2023; 60: 102620.
 - 8) [Nagata O](#), [Matsuki Y](#), [Matsuda S](#), [Hazama K](#), [Fukunaga S](#), [Nakatsuka H](#), [Yasuma F](#), [Maehara Y](#), [Fujioka S](#), [Tajima K](#), [Kondo I](#), [Ginoza I](#), [Hayashi M](#), [Kakinohana M](#), [Shigemi K](#). Anesthesia management via an automated control system for propofol, remifentanyl, and rocuronium compared to management by anesthesiologists: an investigator-initiated study. *J Clin Med* 2023; 12(20) : 6611.
 - 9) [Kameda S](#), [Maeda A](#), [Maeda S](#), [Inoue Y](#), [Takahashi K](#), [Kageyama A](#), [Doi K](#), [Fujii T](#). Dose of nafamostat mesylate during continuous kidney replacement therapy in critically ill patients: a two-centre observational study. *BMC Nephrol* 2024; 25(1) : 69.
 - 10) [Abe T](#), [Takagi T](#), [Takahashi K](#), [Yagi K](#), [Tsuge A](#), [Fujii T](#). Optimal timing for intubation in patients on non-invasive ventilation: a retrospective cohort study. *Health Sci Rep* 2023; 6(12) : e1757.
 - 11) [Young PJ](#), [Al-Fares A](#), [Aryal D](#), [Arabi YM](#), [Ashraf MS](#), [Bagshaw SM](#), [Beane A](#), [de Oliveira Manoel AL](#), [Dullawe L](#), [Fazla F](#), [Fujii T](#), [Haniffa R](#), [Hodgson CL](#), [Hunt A](#), [Tirupakuzhi Vijayaraghavan BK](#), [Landoni G](#), [Lawrence C](#), [Maia IS](#), [Mackle D](#), [Mazlan MZ](#), [Nichol AD](#), [Olatunji S](#), [Rashan A](#), [Rashan S](#), [Kasza J](#). Mega-ROX management committee; Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group; Critical Care Asia and Africa Network; Irish Critical Care-Clinical Trials Group. Protocol and statistical analysis plan for the mega randomised registry trial comparing conservative vs. liberal oxygenation targets in adults with sepsis in the intensive care unit (Mega-ROX Sepsis). *Crit Care Resusc* 2023; 25(2) : 106–12.
 - 12) [Young PJ](#), [Al-Fares A](#), [Aryal D](#), [Arabi YM](#), [Ashraf MS](#), [Bagshaw SM](#), [Mat-Nor MB](#), [Beane A](#), [Borghini G](#), [de Oliveira Manoel AL](#), [Dullawe L](#), [Fazla F](#), [Fujii T](#), [Haniffa R](#), [Hodgson CL](#), [Hunt A](#), [Lawrence C](#), [Mackle D](#), [Mangal K](#), [Nichol AD](#), [Olatunji S](#), [Rashan A](#), [Rashan S](#), [Tomazini B](#), [Kasza J](#). Mega-ROX management committee. Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group; Brazilian Research in Intensive Care Network; Critical Care Asia and Africa Network; Irish Critical Care-Clinical Trials Group. Protocol and statistical analysis plan for the mega randomised registry trial comparing conservative vs. liberal oxygenation targets in adults with nonhypoxic ischaemic acute brain injuries and conditions in the intensive care unit (Mega-ROX Brains). *Crit Care Resusc* 2023; 25(1) : 53–9.
 - 13) [Reintam Blaser A](#), [Alhazzani W](#), [Belley-Cote E](#), [Møller MH](#), [Adhikari NKJ](#), [Burry L](#), [Coopersmith CM](#), [Al Duhailib Z](#), [Fujii T](#), [Granhölm A](#), [Gunst J](#), [Hammond N](#), [Ke L](#), [Lamontagne F](#), [Loudet C](#), [Morgan M](#), [Ostermann M](#), [Reinikainen M](#), [Rosenfeld R](#), [Spies C](#), [Oczkowski S](#). Intravenous vitamin C therapy in adult patients with sepsis: a rapid practice guideline. *Acta Anaesthesiol Scand* 2023; 67(10) : 1423–31.
 - 14) [Serpa Neto A](#), [Fujii T](#), [McNamara M](#), [Moore J](#), [Young PJ](#), [Peake S](#), [Bailey M](#), [Hodgson C](#), [Higgins AM](#), [See EJ](#), [Secombe P](#), [Campbell L](#), [Young M](#), [Maeda M](#), [Pilcher D](#), [Nichol A](#), [Deane A](#), [Licari E](#), [White K](#), [French C](#), [Shehabi Y](#), [Cross A](#), [Maiden M](#), [Kadam U](#), [El Khawas K](#), [Cooper J](#), [Bellomo R](#), [Udy A](#). Sodium bicarbonate for metabolic acidosis in the ICU: results of a pilot randomized double-blind clinical trial. *Crit Care Med* 2023; 51(11) : e221–33.
 - 15) [内海 功](#), [ハシチウオヴィットマシユ](#). 麻酔導入時の循環動態と体組成成分との関連性. *慈恵医大誌* 2023; 138(1) : 1–8.
 - 16) [Nakazawa M](#), [Fukushima T](#), [Shoji K](#), [Momosaki R](#),

Mio Y. Preoperative versus postoperative ultrasound-guided rectus sheath block for acute postoperative pain relief after laparoscopy: a retrospective cohort study. *Medicine (Baltimore)* 2024; 103(13): e37597.

17) 及川沙耶佳, 鹿瀬陽一, 武田 聡. シミュレータを用いた医学生における気管挿管手技の検討. *医療職の能力開発* 2023; 9(1): 11-9.

II. 総説

- 1) 木山秀哉. 【気道管理 “気導道” 免許皆伝を目指して (後編)】 HFNO をどう活用するか どんな場面でも安全な気道管理を行うために. *LiSA* 2023; 30(5): 540-5.
- 2) 木山秀哉. 【安全管理におけるノンテクニカルスキルの重要性: 航空業界と麻酔医療】 麻酔医療におけるノンテクニカルスキル重視の歴史と現状. *麻酔* 2023; 72(7): 650-61.
- 3) 木山秀哉. 【手術室での急変に備える】 挿管困難: CICV 対策を含めて. *臨麻* 2023; 47(12): 1346-52.
- 4) 坪川恒久. 硬膜外自家血パッチ, その後「終わりよければすべてよし」ではなかった. *LiSA* 2023; 30(5): 595-602.
- 5) 坪川恒久. 透析患者の麻酔管理 透析患者の薬物動態. *LiSA 別冊* 2023; 30 (別冊'23 秋号): 89-96.
- 6) 坪川恒久. 拮抗薬の薬物動態学 落とし穴はどこに? *LiSA* 2024; 31(1): 33-41.
- 7) 酒巻大輔, 桜井康良. ハイリスク妊婦の早期発見に向けて-The obstetric comorbidity index score の紹介-. *臨麻* 2024; 48(2): 143-51.
- 8) 香取信之. 【線溶検査の現状と今後の可能性】 線溶検査としての血液粘弾性検査の可能性 ROTEM, Clot-Pro. *日血栓止血学会誌* 2023; 34(3): 332-7.
- 9) 虻川有香子. 【小児麻酔 up to date】 小児内視鏡手術の麻酔. *麻酔* 2023; 72(11): 1017-23.
- 10) ハシチウオヴィッチトマシユ. あらゆる痛みに携わる臨床医は「急性疼痛管理: 学問的根拠」を知るべし! *臨麻* 2023; 47(10): 1130-7.
- 11) 内海 功. 【高齢者準緊急手術の周術期管理】 高齢者の脊髄幹麻酔. *麻酔* 2023; 72(9): 870-7.

III. 症例報告

- 1) Sekimoto S, Kiyama S, Uezono S. Successful reversal of remimazolam anesthesia in a “cannot intubate, can ventilate” situation: a case report. *JA Clin Rep* 2023; 9(1): 46.
- 2) Doi M, Sakurai Y, Sakamaki D, Tanaka S, Katori N, Uezono S. Ultrasonographic images of spina bifida before obstetric anesthesia: a case series. *BMC Anesthesiol* 2023; 23(1): 134-9.

3) Nakamura M, Ikeda K, Uezono S. Metabolic acidemia due to saline absorption during transurethral and transcervical surgery: a report of 2 cases. *BMC Anesthesiol* 2024; 24(1): 62.

4) Miyazaki Y, Taniguchi Y, Miyazaki C, Allen E, Yoshimoto F. Negative pressure pulmonary edema in a 2-month-old infant after general anesthesia: a case report. *JA Clin Rep* 2023; 9(1): 79.

5) 大岩彩乃, 川村大地, 八反丸善康, 中村瑞道, 山名慧, 大橋洋輝, 倉田二郎. 3D-CT 画像ナビゲーションと超音波ガイドを併用して舌咽神経ブロックを行った1症例. *日ペインクリニック会誌* 2023; 30(3): 37-41.

6) 中村瑞道, 八反丸善康, 大岩彩乃, 濱口孝幸, 川村大地, 大橋洋輝, 倉田二郎. 三環系抗うつ薬が有効であった脊髄損傷後の痛みに対し脊髄刺激療法が奏功した1症例. *日ペインクリニック会誌* 2023; 30(4): 79-83.

IV. 著書

- 1) 桜井康良. 第2章: 基本スキル 6胃エコー. 第3章: ケースシリーズ A 術前飲食評価 ケース Pre4-1 術前絶飲食が守られていない疑いのある症例. ケース Pre4-2 全然置胎盤の警告出血による緊急帝王切開症例. 片山正夫, 山田 徹編集. 周術期管理に役立つ Point of Care 超音波 - 入門から応用まで -. 東京: 克誠堂出版, 2023. p.123-31, 177-84.
- 2) 八反丸善康. 第4章: 各疾患・痛みに対するペインクリニック指針 H-2. 慢性隣炎. 日本ペインクリニック学会治療指針検討委員会編. ペインクリニック治療指針. 改訂第7版. 東京: 文光堂, 2023. p.200-2.

V. 研究費

- 1) 上園晶一. 院内遠隔医療システムを利用した術後疼痛管理サービス (eAPS) の構築とその評価. 科学研究費助成事業・基盤研究 (C). 2021~2024 年度.
- 2) 須永 宏. 超短時間作用型非脱分極性筋弛緩薬の開発を目指した基礎的検証. 科学研究費助成事業・基盤研究 (C). 2018~2024 年度.
- 3) 須永 宏. 拮抗薬を必要としない持続静注に適した新規筋弛緩薬の開発. 科学研究費助成事業・基盤研究 (C). 2023~2027 年度.
- 4) 照井貴子. ラット摘出灌流心臓を用いた心筋収縮動態のナノレベル解析~麻酔薬による影響の検証~. 科学研究費助成事業・基盤研究 (C). 2021~2025 年度.
- 5) 木田康太郎. 二酸化炭素による新たな脊髄保護戦略. 科学研究費助成事業・基盤研究 (C). 2019~2023 年度.
- 6) 木田康太郎. 輸血関連循環過負荷 (TACO) 発症メカニズム解明のための革新的マウスモデルの開発. 科

- 学研究費助成事業・基盤研究 (C). 2023~2027 年度.
- 7) 池田浩平. 心停止蘇生後脳障害に対する水素ナノバブルの治療効果の検証. 科学研究費助成事業・基盤研究 (C). 2021~2024 年度.
 - 8) 宮崎雄介. 心肺蘇生後の高次脳機能障害に対するヘプシン産生阻害薬を用いた新規治療法の開発. 科学研究費助成事業・若手研究. 2021~2027 年度.
 - 9) 山口知紀. TRPV1 を標的とした心室性不整脈の予防法の開発: 新たな硬膜外アプローチの可能性. 科学研究費助成事業・基盤研究 (C). 2023~2025 年度.
 - 10) 内山敬太. 異種輸血が可能となるマウス血小板減少モデルの開発: 冷蔵血小板の臨床応用に向けて. 科学研究費助成事業・基盤研究 (C). 2023~2027 年度.
 - 11) 藤井智子. 急性腎障害に対する持続血液透析の国際標準量と日本標準量の検証: ランダム化比較試験. 科学研究費助成事業・若手研究. 2021~2024 年度.
 - 12) 藤井智子. 持続血液ろ過透析の国際標準量と日本標準量の有効性比較検証. 公益財団法人テルモ生命科学振興財団研究助成. 2023 年度.
 - 13) 中村紗英. 蘇生後記憶障害に対する一酸化窒素を用いた新規治療法の開発. 科学研究費助成事業・基盤研究 (C). 2021~2025 年度.
 - 14) 倉田二郎. 慢性痛における中枢性感作とは何かーマルチモーダル MRI による解明. 科学研究費助成事業・基盤研究 (C). 2022~2024 年度.

VI. 特許

- 1) 木田康太郎. 横紋筋融解症を治療するための医薬組成物. PCT/JP2023/012553. 2023 年.

VII. 賞

- 1) 内山敬太. 第 71 回日本輸血・細胞治療学会学術集会 優秀演題賞 大量出血合併急性血小板減少マウスモデルの構築とヒト血小板製剤による止血効果の検証. 2023 年 5 月.
- 2) 本郷辰之丞. 関東甲信越・東京支部第 63 回同学術集会 最優秀演題賞 (東京支部). 日本麻酔科学会. 3D プリンターによる気管/喉頭モデルを用いた分離肺換気困難症例の検討. 2023 年 9 月.

VIII. その他

- 1) Katori N. (韓国 KSCTVA 合同セッション) Viscoelastic testing in cardiac surgery in the era of component therapy. 日本心臓血管麻酔学会第 28 回学術大会. 奈良, 9 月. [Cardiovasc Anesth 2023; 27 Suppl: 101]
- 2) ハシチウオヴィッチトマシユ. (シンポジウム: これからの日本の術後鎮痛が目指す方向) 術後痛管理チームの立場から: 現状把握, 拡大サポート, 目標設

定の必要性. 日本ペインクリニック学会第 57 回学術集会・日本術後痛学会第 3 回学術集会. 佐賀, 7 月.

- 3) Fujii T. (Invited Lecture) Implementing AI in clinical practice. The 2nd Joint Scientific Congress of JSICM/TSCCM/TSECCM. Taipei, Oct.
- 4) Sato T, Kida K, Miyata S. Four-factor prothrombin complex concentrate for patients with trauma. JAMA 2023; 330(9): 875-6.
- 5) Kiyama S. Has airway become safer in anaesthesia? International Conference on Anesthesia Patient Safety 2024. 東京, 2 月.
- 6) Kawabe T, Fujioka S, Koike M, Kondo I. Successful anesthetic management of paraganglioma with remimazolam in an adult patient with Fontan circulation. 116th ASA (American Society of Anesthesiologists) annual meeting. San Francisco, Oct.
- 7) Miyazaki Y, Suzuki K, Sunaga H. Phase III clinical trial comparing the efficacy and safety of adamgammadex with sugammadex for reversal of rocuronium-induced neuromuscular block. Comment on Br J Anaesth 2024; 132: 45-52. Br J Anaesth 2024; 132(4): 820-1.
- 8) Allen E, Yamakawa K, Miyazaki C, Tajima K, Kuwabara Y, Miyazaki Y, Sunaga H, Suzuki K, Uezono S. The Incidence of perioperative major adverse cardiovascular events in surgical patients with abnormal QT interval. 116th ASA (American Society of Anesthesiologists) annual meeting. San Francisco, Oct.
- 9) Fujii T, Sevransky J. Thiamine for septic shock: Take your vitamins? Am J Respir Crit Care Med 2023; 208(5): 513-5.
- 10) Kawada Y, Katori N, Kimura Y, Miyazaki E, Yamakawa K, Tsubokawa T. (poster) TEG 6s could distinguish the anticoagulation by dabigatran from heparin in cardiac surgery. 116th ASA (American Society of Anesthesiologists) annual meeting. San Francisco, Oct.

リハビリテーション医学講座

講座担当教授：安保 雅博	中枢神経疾患のリハビリテーション、失語症および高次脳機能障害、運動生理、リンパ浮腫
教授：渡邊 修	脳外傷のリハビリテーション、高次脳機能障害
教授：小林 一成	神経筋疾患のリハビリテーション、脳卒中中の機能予後、歩行分析
准教授：武原 格	脳卒中のリハビリテーション、嚥下障害、脳損傷者の自動車運転 <small>(東京都リハビリテーション病院に出席中)</small>
准教授：船越 政範	脳卒中のリハビリテーション、小児のリハビリテーション <small>(栃木県立リハビリテーションセンターに出席中)</small>
准教授：中山 恭秀	病態運動学、動作解析、理学療法評価、中枢神経系疾患及び難病の運動療法
准教授：竹川 徹	運動器のリハビリテーション、痙縮の治療
准教授：上出 杏里	障害者スポーツ、小児発達障害 <small>(国立成育医療研究センターに出席中)</small>
講師：宮村 紘平	脳卒中のリハビリテーション、小児のリハビリテーション <small>(河北リハビリテーション病院に出席中)</small>
講師：高木 聡	神経筋疾患のリハビリテーション <small>(品川リハビリテーション病院に出席中)</small>
講師：山田 尚基	脳卒中のリハビリテーション、小児のリハビリテーション
講師：原 貴敏	脳卒中のリハビリテーション <small>(国立精神・神経医療研究センターに出席中)</small>
講師：辰濃 尚	脳卒中のリハビリテーション <small>(東急病院に出席中)</small>

教育・研究概要

I. 反復性経頭蓋磁気刺激 (rTMS) による脳損傷治療に関する研究

1. rTMS と集中的作業療法の併用療法に伴う構造的神経ネットワークの変化に関する研究

近年、脳卒中後の運動麻痺に対する治療として、脳神経科学の知見を応用したニューロリハビリテーションが盛んに行われるようになった。しかしながら、個々のニューロリハビリテーション治療が運動麻痺を改善に導くメカニズムに関しては、中枢神経の可塑性が深く関与している点は広く認識されているが、細部において未だ十分に解明されていないのが現状である。そこで我々は、ニューロリハビリテーションとして低頻度反復性経頭蓋磁気刺激と集中的作業療法の併用療法を受けた患者を対象に、リハビリテーション治療に伴う構造的神経ネットワークの変化を調べた。リハビリテーション治療の前後で、上肢運動機能の指標として Fugl-Meyer assessment for upper extremity (FMA-UE) および Action Research Arm Test (ARAT) を評価し、同時に、Diffusion Tensor Imaging (DTI) と Three-Dimensional T1-Weighted Imaging (3D T1WI) を含む MRI 検査を実施した。DTI で得られたデータに対して、数学理論に基づいたグラフ理論解析を適用し、脳の構造的神経ネットワークの接続性に関連する尺度を計算した。我々の結果では、左片麻痺の患者において、リハビリテーション治療実施に伴い、障害側の帯状回における構造的神経ネットワークの接続性の有意な上昇 ($p < 0.05$) と、障害側の中心後回における接続性の有意な低下 ($p < 0.05$) が示された。これらの結果から、運動機能の回復過程に関して、生活期における低頻度反復性経頭蓋磁気刺激と集中的作業療法の併用療法は障害側大脳半球の運動に関わる領域の機能的な役割を高めるように作用すると予想された (図1)。

2. rTMS と理学療法の併用療法に関する研究

生活期の脳卒中片麻痺患者に対する反復性経頭蓋磁気刺激 (rTMS) 治療に伴う理学療法を、麻痺脚の支持を高めることをコンセプトに実施してきている。片麻痺患者の歩行評価は、協調要素を丁寧に評価することが重要である。rTMS 治療は、上肢帯の筋緊張減少効果により上肢懸垂が顕在化するため、左右協調に必要な体幹の回旋が出現しやすくなる。そのため、上肢の懸垂や体幹の回旋が出現させられる可能性がある。rTMS 治療後は、麻痺側の立脚期を延長する非常に都合のいい環境が整うことになる。理学療法では、これらの作用を利用して立ち上がり

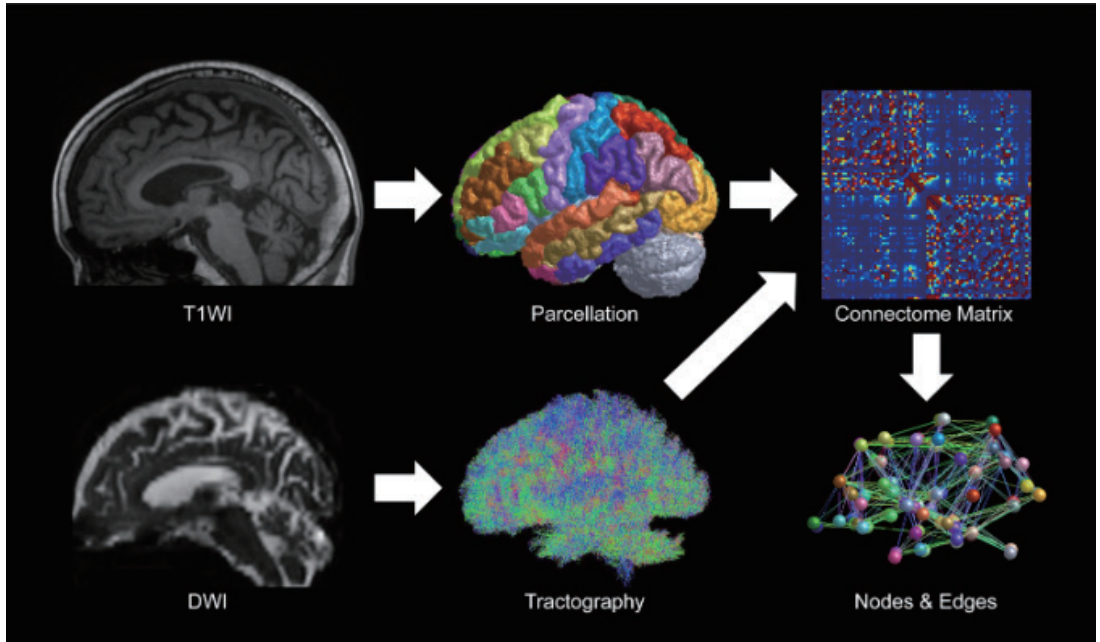


図1. Graphical Abstract

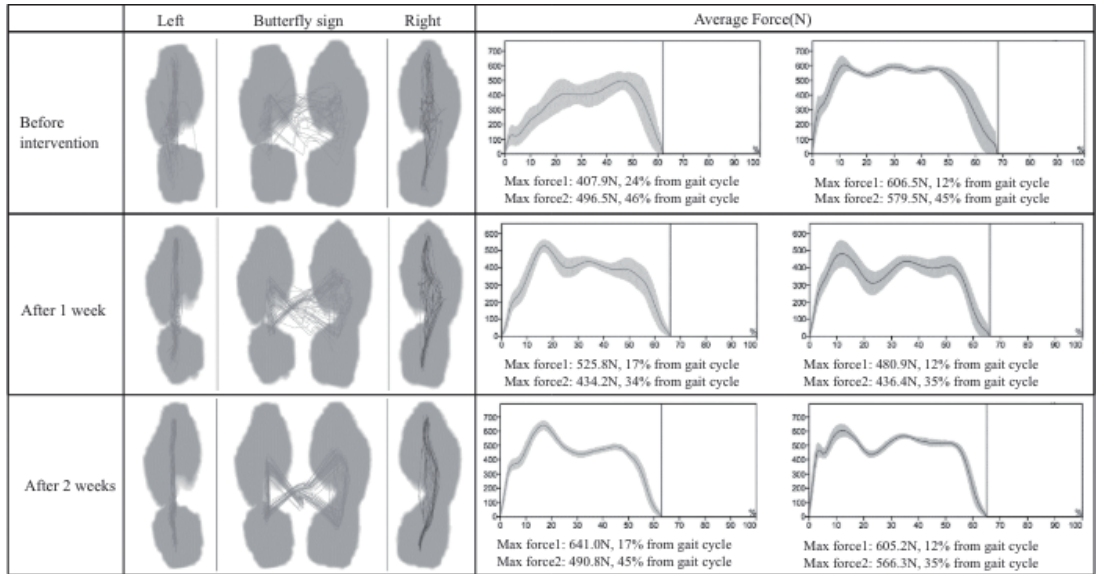


図2. 圧分布を用いた歩行の定量的評価

練習や立位姿勢保持，歩行練習を行うことが望まれる。我々は左右の均等荷重を意識した立ち上がり練習，身体重心の前方偏位を促すことができるSST，麻痺側立脚期延長と体幹回旋を高めるための上肢を体の後面に固定して歩行する練習などを組み合わせて行っている。また，特に足関節底屈筋の痙縮を抑制するボツリヌス注射の併用について医師と協議

することも必要である。歩行は様々な要因が関与し，患者内，患者間でのばらつきも大きい。特に片麻痺患者ではその点を考慮し定量的な評価を元にした治療プログラムを作成することが理学療法士には求められる（図2）。

II. 高次脳機能障害に関する研究

1. 高次脳機能障害の診断に関する研究

高次脳機能障害者の家族に対し、「高次脳機能障害の診断」に関するアンケート調査（全278名）を実施した。現診断基準が発表される以前に比し、徐々に、社会の高次脳機能障害に関する認知度は拡大したが、いまだ社会の無理解が患者、家族を孤立させていた。画像検査で検出できない病変がある例、既往に器質性病変を有する例を踏まえ、さらに多様な検査を駆使した、平易で、柔軟な診断基準を求める家族の声が多かった。

2. 高次脳機能障害者の支援に関する研究

高次脳機能障害は、基本的に時間をかけながらも回復する方向に向かう。急性期から回復期の脳浮腫の時期を超えたあとは、適切な環境のもと、適切なトレーニングと活動により、脳は可塑的な機能変化をおこす。生活期の外来診療は、この可塑的な機能変化を促す司令塔でなければならない。本稿では、生活期に訪れる高次脳機能障害者に対する外来診療の在り方について述べ、最後に、今後の課題を提言した。

〔点検・評価・改善〕

1. 反復性経頭蓋磁気刺激（rTMS）による脳損傷治療に関する研究

1) リハビリテーション治療に伴う構造的神経ネットワークの変化に関する研究

改善点として、①生活期にける低頻度反復性経頭蓋磁気刺激と集中的作業療法の併用療法を行った患者のデータ数を増やす、②生活期において、低頻度反復性経頭蓋磁気刺激を実施せず、集中的作業療法のみを行った患者のデータ取得を目指し、今回の論文の対照群とするなどが挙げられる。

方向性・発展性として下記が挙げられる。①回復期リハビリテーション病棟に入院している患者で低頻度反復性経頭蓋磁気刺激と集中的作業療法の併用療法を行った患者のデータを取得する。さらに、回復期リハビリテーション病棟に入院している患者で集中的作業療法のみを行った患者のデータを取得し、対照群とする。以上のデータから、回復期におけるリハビリテーション治療に伴う構造的神経ネットワークの変化を検討する。②対象疾患を認知症や正常圧水頭症に拡大し、疾患の進行、または、手術療法の影響によって構造的神経ネットワークがどのように変化するのか検討する。

2) rTMSと理学療法の併用療法に関する研究

rTMSは高齢化社会においても円滑な歩行を獲得

するための治療アプローチの一つとして、広く認知されているが、組み合わせて行う理学療法には根拠は今後も集積される必要がある。運動療法は患者ごとに個々ライフスタイルを理解し、それに応じて運動学習理論に基づいて実施され、観察に基づく動作分析が必要である。運動学習理論とは、知識の結果（正しい情報）を適切に与え、練習を繰り返すことで自動化を目指す神経心理学の概念である。運理学療法士が、正しい情報を与えた後に患者が運動学習を実践できるかどうかを評価するケースは非常に少なく、今後も研究が求められる。観察に基づく動作分析では、より単純な動作に分解し、個々の単純な動作の組み合わせからなる複合動作と比較することで問題を解決する。患者は分離運動の低下や麻痺に見られる感覚障害により、常に不安定な状態にあることを理解し、活動を抑制すべき筋肉や活動を上昇させるべき筋肉を選択したり、長期的な学習計画を立てるためのプログラムが必要がある。定量的な評価方法の発展も今後求められている。

2. 高次脳機能障害に関する研究

1) 高次脳機能障害の診断に関する研究

現在の調査対象は、患者家族会に所属、あるいは、専門外来を受診している方に限定しているの、調査結果には限界がある。今後、さらに広域での高次脳機能障害者を介護する家族の介護負担感と社会的ニーズを調査する必要がある。

2) 高次脳機能障害者の支援に関する研究

高次脳機能障害者とその家族を対象とする外来診療の役割と我が国の課題に触れた。高次脳機能障害者に対するリハビリテーション治療は、脳損傷後の認知、感情、行動障害に注目し、各人のニーズに沿った、全人的、包括的アプローチが望ましい。リハビリテーション科医師は、患者・家族に寄り添いながら、このチームの司令塔を担う存在でなければならない。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Kimura I, Senoo A, Abo M. Changes in structural neural networks in the recovery process of motor paralysis after stroke. *Brain Sci* 2024; 14(3): 197.
- 2) Nakayama Y, Abo M. Physical therapy combined with transcranial magnetic stimulation therapy: treatment practice considering the effect of reducing upper limb spasticity on gait. *Phys Ther Res* 2023; 26(2): 44-9.
- 3) Niimi M, Katsurada K, Higuchi K, Kimura C, Hara

- T, Yamada N, Abo M. The effect of sitting position on consciousness levels and pupillary light reflex. J Intensive Care Soc 2023; 24(3 Suppl) : 22-3.
- 4) Sakamoto D, Hamaguchi T, Murata K, Ito H, Nakayama Y, Abo M. Upper limb function recovery by combined repetitive transcranial magnetic stimulation and occupational therapy in patients with chronic stroke according to paralysis severity. Brain Sci 2023; 8(13) : 284.
- 5) Hamaguchi T, Abo M. Recovery of patients with upper limb paralysis due to stroke who underwent intervention using low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation combined with occupational therapy: a retrospective cohort study. Neuromodulation. 2023; 26(4) : 861-77.
- 6) 渡邊 修. 高次脳機能障害のある方のご家族への「高次脳機能障害の診断」に関するアンケート調査. 新ノーマライゼーション 2023; 43(9) : 8-10.
- 7) 笹尾丞子, 上出杏里. 乳幼児期に生体肝移植を施行した児の姿勢-運動発達の特徴. 理学療法東京 2023; 10 : 36-41.
- 8) 蓮川嶺希, 鈴木朋代, 深澤聡子, 上出杏里, 高橋香代子. がん終末期に携わる作業療法士が感じる困難に関する検討 小児と成人の困難の比較から導く, 小児がんに携わる作業療法士に必要とされる視点. 作療ジャーナル 2024; 58(1) : 75-83.
- 8) 原 貴敏. 知っておきたい神経科学のキーワード 13. ワーキングメモリー. J Clin Rehabil 2023; 32(3) : 288-94.
- 9) 原 貴敏. 【ニューロモデュレーションを用いたリハビリテーション治療】上下肢に対するボツリヌス治療. J Clin Rehabil 2023; 32(7) : 709-16.
- 10) 櫻井義大, 安保雅博. 【ボツリヌス治療の新しい展開-各診療科と脳神経内科とのクロストーク-】上下肢痙縮に対するボツリヌス治療 リハビリテーション科から. 脳神経内科 2023; 99(1) : 90-7.
- 11) 山田尚基. 【脳損傷後の神経可塑性変化 Up To Date】上肢運動機能の改善を促すニューロモデュレーション. Jpn J Rehabil Med 2023; 60(9) : 768-72.
- 12) 秋元秀昭. リハビリテーション医療における安全管理の一工夫 I. 急性期病院における安全管理 4 暴力・離院・自殺対策について. J Clin Rehabil 2023; 32(8) : 797-801.
- 13) 秋元秀昭. 【神経救急-初期診療から集中治療までエキスパートの暗黙知に迫る】脳神経外科医として押さえておきたい知識 慢性期の高次脳機能障害と社会による支援. Neurol Surg 2023; 51(6) : 1113-21.
- 14) 巷野昌子. 【臨床医が知っておくべき漢方治療-現場で役立つ漢方処方と運用法】リハビリテーションにおける漢方処方の活用と実際. カレントセラピー 2023; 41(8) : 741-6.
- 15) 渡邊 修. 【生活期の高次脳機能障害者に対するリハビリテーション支援】リハビリテーション科外来からの支援. J Clin Rehabil 2023; 32(12) : 1134-41.
- 16) 青木重陽. 【生活期の高次脳機能障害者に対するリハビリテーション支援】就労移行支援施設からの支援. J Clin Rehabil 2023; 32(12) : 1157-61.
- 17) 武原 格. 【生活期の高次脳機能障害者に対するリハビリテーション支援】自動車運転に対する支援. J Clin Rehabil 2023; 32(12) : 1162-6.
- 18) 武原 格. 【知らなかったではすまされない！ドレーン・カテーテル・チューブ管理の基本と注意点】経管栄養. MED REHABIL 2024; 296 : 15-20.

II. 総説

- 1) 安保雅博. 【リハビリテーション診療 update】治療概論. 日医師会誌 2023; 152(特別2) : S92-3.
- 2) 小野航暉, 渡邊 修. 【リハビリテーション診療 update】リハビリテーションが必要となる疾患 脳血管疾患 頭部外傷. 日医師会誌 2023; 152(特別2) : 140-3.
- 3) 原 貴敏. 【リハビリテーション診療 update】リハビリテーションが必要となる疾患神経筋疾患 筋疾患. 日医師会誌 2023; 152(特別2) : S180-1.
- 4) 武原 格. 【リハビリテーション診療 update】その他・今後の展開 脳損傷者の自動車運転再開支援. 日医師会誌 2023; 152(特別2) : S306-7.
- 5) 長谷川雄紀, 宮野佐年. 【リハビリテーション診療に必要な動作解析】正常歩行の観察. MED REHABIL 2023; 289 : 13-9.
- 6) 宮野佐年, 長谷川雄紀. 【リハビリテーション診療に必要な動作解析】歩行と代償動作. MED REHABIL 2023; 289 : 20-7.
- 7) 原 貴敏. 【パーキンソン病と類縁疾患 神経変性疾患の時代】治療 パーキンソン病治療の実際 リハビリテーション. Med Pract 2023; 40(11) : 1756-60.

III. 症例報告

- 1) Sakurai Y, Abo M, Terajima S, Ikeda S, Ohara K, Hada T. Improved language function for post-stroke aphasia in the long term following repeated repetitive transcranial magnetic stimulation and intensive speech-language-hearing therapy: a case report. J Med Case Rep 2023; 17(1) : 285.
- 2) 矢野綾子, 山崎伸也, 樋口幸治, 中村康二, 木村麻美, 中村隆, 上出杏里, 阿久根徹. 先天性片側上腕形成不全児に対する上腕義手製作およびリハビリテーション医療の経験と課題. 日義肢装具会誌 2023 :

39(2) : 131-7.

- 3) 増田和明, 吉田健太郎, 鄭 健錫, 安保雅博. 右視床梗塞後の薬物抵抗性 CPSP に対して rTMS 治療と rESWT の併用療法が奏功した 1 例. 日生体電気物理刺激研究会誌 2023 ; 36 : 1-5.
- 4) 知野俊文, 竹川 徹, 渡邊 修, 山田尚基, 橋本弦太郎, 奥山由美, 大淵 恵, 小野航暉, 安保雅博. 脳卒中後の上肢痙縮に対し対外衝撃波治療を中長期的に継続して行った 3 症例. 日生体電気物理刺激研究会誌 2023 ; 36 : 13-8.
- 5) 江崎翔太. 脳卒中後患者の上肢片麻痺に対し集中的作業療法と低頻度 rTMS の併用療法を 2 回実施した後の臨床有効性. 日生体電気物理刺激研究会誌 2023 ; 36 : 26.

IV. 著書

- 1) 吉田健太郎, 安保雅博. 第 2 章 : 診断学総論 5. 診察 (4) 脳神経系・運動系. 角田 亘, 岡崎史子編集. Crosslink basic リハビリテーションテキスト内科学. 東京 : メジカルビュー社, 2023. p.38-50.
- 2) 鈴木 慎, 安保雅博. 第 3 章 : 治療学総論 11. 在宅医療. 角田 亘, 岡崎史子編集. Crosslink basic リハビリテーションテキスト内科学. 東京 : メジカルビュー社, 2023. p.173-6.
- 3) 羽田拓也, 安保雅博. 第 4 章 : 各論 22. 代謝疾患 (3) 骨粗鬆症. 角田 亘, 岡崎史子編集. Crosslink basic リハビリテーションテキスト内科学. 東京 : メジカルビュー社, 2023. p.377-81.
- 4) 原 貴敏. 3 章 : 高次脳機能障害の評価 1. 高次脳機能障害の評価の流れ 2. どのような評価方法を選択・実施すればよいか 2-3. 注意・ワーキングメモリー 4 章 : 高次脳機能障害のリハビリテーション 1. 認知リハビリテーションの考え方 5 章 : 認知機能改善の経頭蓋磁気刺激 (rTMS) 治療. 原 寛美監修. 高次脳機能障害ポケットマニュアル. 第 4 版. 東京 : 医歯薬出版, 2023. p.78-88, 99-104, 155-61.
- 5) 中山恭秀. III. 基本運動療法 4. 協調性運動. 福井 勉編集. 運動療法学 総論. 第 5 版. 東京 : 医学書院, 2023. p.196-206.
- 6) 原 貴敏, 安保雅博. II. リハビリテーション処方における治療 1. 運動機能障害に対する訓練 7. 立位歩行訓練 (主に脳血管障害に対する). 久保俊一, 角田 亘編集. リハビリテーション医学・医療における処方作成テキスト. 東京 : 医学書院, 2023. p.32-35.
- 7) 山田尚基, 安保雅博. II. リハビリテーション処方における治療 1. 運動機能障害に対する訓練 8. 立位歩行訓練 (主に運動器疾患に対する). 久保俊一, 角田 亘編集. リハビリテーション医学・医療における処方作成テキスト. 東京 : 医学書院, 2023. p.35-37.
- 8) 木下翔司, 安保雅博. II. リハビリテーション処方における治療 1. 運動機能障害に対する訓練 9. バランス訓練. 久保俊一, 角田 亘編集. リハビリテーション医学・医療における処方作成テキスト. 東京 : 医学書院, 2023. p.38-9.
- 9) 上出杏里. II. リハビリテーション処方における治療 5. 認知機能障害に対する訓練 2. 小児における認知機能訓練. 久保俊一, 角田 亘編集. リハビリテーション医学・医療における処方作成テキスト. 東京 : 医学書院, 2023. p.68-70.
- 10) 羽田拓也, 安保雅博. V. 各疾患に対するリハビリテーション処方 1. 脳疾患 1. 脳血管障害 (急性期). 久保俊一, 角田 亘編集. リハビリテーション医学・医療における処方作成テキスト. 東京 : 医学書院, 2023. p.115-8.
- 11) 岡本隆嗣. V. 各疾患に対するリハビリテーション処方 1. 脳疾患 3. 脳血管障害 (生活期). 久保俊一, 角田 亘編集. リハビリテーション医学・医療における処方作成テキスト. 東京 : 医学書院, 2023. p.122-6.
- 12) 上出杏里. V. 各疾患に対するリハビリテーション処方 6. 小児疾患 3. 発達障害 (神経発達症). 久保俊一, 角田 亘編集. リハビリテーション医学・医療における処方作成テキスト. 東京 : 医学書院, 2023. p.205-8.
- 13) 尾崎尚人. 第 1 章 : エコーの基本. 安保雅博編. 下肢ボツリヌス療法とリハビリテーション医療. 東京 : 新興医学出版社, 2023. p.8-9.
- 14) 安保雅博. 第 2 章 : BoNT-A 療法の下肢痙縮に対する治療戦略 治療戦略. 下肢ボツリヌス療法とリハビリテーション医療. 東京 : 新興医学出版社, 2023 ; p.12-5.
- 15) 中山恭秀. 第 2 章 : BoNT-A 療法の下肢痙縮に対する治療戦略 BoNT-A 療法と併用する理学療法戦略. 安保雅博編. 下肢ボツリヌス療法とリハビリテーション医療. 東京 : 新興医学出版社, 2023. p.16-23.
- 16) 原 貴敏. BoNT-A 療法の下肢痙縮に対する EBM. EBM. 安保雅博編. 下肢ボツリヌス療法とリハビリテーション医療. 東京 : 新興医学出版社, 2023. p.26-41.
- 17) 安保雅博, 羽田拓也, 池田沙穂, 稲葉 祐, 片木真子, 黒田慶子, 櫻井義大, 寺嶋咲稀, 増田和明, 吉田健太郎. 第 4 章 : 各筋への施注のポイント. 安保雅博編. 下肢ボツリヌス療法とリハビリテーション医療. 東京 : 新興医学出版社, 2023. p.44-85.
- 18) 山田尚基, 中山恭秀. 第 5 章 : 評価方法. 安保雅博編. 下肢ボツリヌス療法とリハビリテーション医療.

- 東京：新興医学出版社. 2023. p.88-94.
- 19) 羽田拓也. 第6章：症例編 BoNT-A療法400単位から600単位, 800単位の変化の比較と適応について. 安保雅博編. 下肢ボツリヌス療法とリハビリテーション医療. 東京：新興医学出版社. 2023. p.96-101.
- 20) 吉田健太郎. 第6章：症例編 BoNT-A療法と拡散型体外衝撃波治療の併用～下肢機能を中心に～. 安保雅博編. 下肢ボツリヌス療法とリハビリテーション医療. 東京：新興医学出版社. 2023. p.102-7.
- 21) 池田沙穂. 第6章：症例編 下肢痙縮に対するBoNT-A療法の評価を今後どう考えるか～装具変更の観点から～. 安保雅博編. 下肢ボツリヌス療法とリハビリテーション医療. 東京：新興医学出版社. 2023. p.108-18.
- 22) 竹川 徹. 第6章：症例編 鉤爪趾の改善. 安保雅博編. 下肢ボツリヌス療法とリハビリテーション医療. 東京：新興医学出版社. 2023. p.126-33.
- 23) 羽田拓也, 安保雅博. 第I部：総論 第1章：リハビリテーション医学・医療 1. 理念・目的. 2. 語源・歴史. 3. 生活機能分類. 4. リハビリテーションの分野. 5. リハビリテーションの医療. 東洋療法学校協会編集. 新版リハビリテーション医学. 東京：文光堂. 2024. p.2-15.
- 24) 尾崎尚人. 第I部：総論 第3章：診断・評価学 1. 診断・評価とは. 東洋療法学校協会編集. 新版リハビリテーション医学. 東京：文光堂. 2024. p.81-91.
- 25) 三尾仁人. 第II部：各論 第1章：整形外科疾患 1. 運動器疾患-上肢-. 東洋療法学校協会編集. 新版リハビリテーション医学. 東京：文光堂. 2024. p.182-97.
- 26) 江崎翔太. 第II部：各論 第1章：整形外科疾患 2. 運動器疾患-下肢. 東洋療法学校協会編集. 新版リハビリテーション医学. 東京：文光堂. 2024. p.197-215.
- 27) 櫻井義大. 第II部：各論 第1章：整形外科疾患 3. 運動器疾患-脊椎. 東洋療法学校協会編集. 新版リハビリテーション医学. 東京：文光堂. 2024. p.216-27.
- 28) 寺島咲稀. 第II部：各論 第1章：整形外科疾患 1. 運動器疾患-上肢-. 4. 脊髄損傷. 7. スポーツ傷害. 東洋療法学校協会編集. 新版リハビリテーション医学. 東京：文光堂. 2024. p.182-97, 246-9.
- 29) 上原朋子. 第II部：各論 第1章：整形外科疾患 5. 切断. 東洋療法学校協会編集. 新版リハビリテーション医学. 東京：文光堂. 2024. p.235-40.
- 30) 小田隆之. 第II部：各論 第1章：整形外科疾患 6. 関節リウマチ. 東洋療法学校協会編集. 新版リハビリテーション医学. 東京：文光堂. 2024. p.241-6.
- 31) 三尾仁人. 第II部：各論 第1章：整形外科疾患 7. スポーツ障害. 東洋療法学校協会編集. 新版リハビリテーション医学. 東京：文光堂. 2024. p.246-9.
- 32) 吉田健太郎. 第II部：各論 第2章：神経疾患 1. 脳血管障害. 東洋療法学校協会編集. 新版リハビリテーション医学. 東京：文光堂. 2024. p.250-72.
- 33) 黒田慶子. 第II部：各論 第2章：神経疾患 2. パーキンソン病, 脊髄小脳変性症・多系統萎縮症. 東洋療法学校協会編集. 新版リハビリテーション医学. 東京：文光堂. 2024. p.272-80.
- 34) 鈴木 慎. 第II部：各論 第2章：神経疾患 4. 筋萎縮性側索硬化症. 東洋療法学校協会編集. 新版リハビリテーション医学. 東京：文光堂. 2024. p.281-5.
- 35) 池田沙穂. 第II部：各論 第2章：神経疾患 5. 抹消神経障害 6. ポリオ(急性灰白髄炎). 東洋療法学校協会編集. 新版リハビリテーション医学. 東京：文光堂. 2024. p.285-91.
- 36) 小野航暉. 第II部：各論 第3章：内部障害 1. 虚血性心疾患. 東洋療法学校協会編集. 新版リハビリテーション医学. 東京：文光堂. 2024. p.292-8.
- 37) 赤川立樹. 第II部：各論 第3章：内部障害 2. 呼吸器疾患. 東洋療法学校協会編集. 新版リハビリテーション医学. 東京：文光堂. 2024. p.299-303.
- 38) 小野航暉. 第II部：各論 第3章：内部障害 3. 糖尿病. 東洋療法学校協会編集. 新版リハビリテーション医学. 東京：文光堂. 2024. p.304-44.
- 39) 江 南. 第II部：各論 第3章：内部障害 4. 腎・尿路疾患. 東洋療法学校協会編集. 新版リハビリテーション医学. 東京：文光堂. 2024. p.312-7.
- 40) 柏原一水. 第II部：各論 第4章：がん. 東洋療法学校協会編集. 新版リハビリテーション医学. 東京：文光堂. 2024. p.318-35.
- 41) 増田和明. 第II部：各論 第5章：高齢者に多くみられる疾患 1. 骨粗鬆症. 東洋療法学校協会編集. 新版リハビリテーション医学. 東京：文光堂. 2024. p.336-7.
- 42) 鈴木 慎. 第II部：各論 第5章：高齢者に多くみられる疾患 2. 廃用症候群. 東洋療法学校協会編集. 新版リハビリテーション医学. 東京：文光堂. 2024. p.338-46.
- 43) 稲葉 祐. 第II部：各論 第5章：高齢者に多くみられる疾患 3. 認知症. 東洋療法学校協会編集. 新版リハビリテーション医学. 東京：文光堂. 2024. p.347-53.
- 44) 知野俊文. 第II部：各論 第6章：小児疾患 1. 脳性麻痺. 2. 筋ジストロフィー症・二分脊椎. 東洋療法学校協会編集. 新版リハビリテーション医学. 東京：文光堂. 2024. p.353-62.

- 45) 長谷川雄紀. IV 章：回復期リハビリテーション病棟の栄養管理 各論 1. 回復期リハビリテーション病棟適応疾患の病態・治療・リハビリテーション/栄養管理 (3) 脳腫瘍【病態～リハ】. 西岡心大, 高山仁子, 岡本隆嗣編. 回復期リハビリテーション病棟のための栄養管理ガイドブック. 東京：医歯薬出版, 2024. p.121-3.
- 46) 上出杏里. 第1章：人の成長・発達 第1節：人間のライフステージによる心身の変化. 『社会福祉学習双書』編集委員会. 社会福祉学習双書 2024 第14巻医学概論/保健医療と福祉. 東京：全国社会福祉協議会, 2024. p.1-12.

V. 研究費

- 1) 原 貴敏. 脳卒中下肢麻痺へのボツリヌス療法への歩行改善にむけた新たな治療戦略. 科学研究費助成事業・若手研究. 2021～2025年度.
- 2) 長谷川雄紀. せん妄における中枢神経ネットワークの評価法と非侵襲的脳刺激治療の有効性の検討. 科学研究費助成事業・基盤研究 (C). 2022～2025年度.
- 3) 中山恭秀. 麻痺筋であるハムストリングスの筋出力を回り片麻痺患者のぶん回しを消失させる研究. 科学研究費助成事業・基盤研究 (C). 2022～2024年度.
- 4) 山田尚基. パーキンソン病患者への経頭蓋磁気刺激療法による治療法と画像解析方法の開発. 科学研究費助成事業・基盤研究 (C). 2022～2026年度.
- 5) 上出杏里. こどもの「活動と参加」支援アプリケーションソフトによる医療的ケア児・障害児らの社会参加促進と啓発. 公益財団法人鈴木謙三記念医学応用研究財団調査研究助成金. 2023～2024年度.

VI. 賞

- 1) 寄本恵輔, 森まどか, 有明陽佑, 原 貴敏. 優秀演題賞. 第11回日本難病医療ネットワーク学会学術集会 当センターにおける医療的ケアの自然史と呼吸ケア-30歳以上DMD患者44例からの検討-, 2023年11月.
- 2) 寺嶋咲稀. YIA 優秀賞. 第7回日本リハビリテーション医学会秋季学術集会. 高校生の高次脳機能障害者の復学における実態調査. 2023年11月.

VII. その他

- 1) 安保雅博. (理事長講演) 2023年度に日本リハビリテーション医学会としてすべきこと. 第60回日本リハビリテーション医学会学術集会. 福岡, 6月.
- 2) 武原 格. (教育講演17) 知っておきたい脳損傷患者の運転診断書記載に関する法的知識. 第60回日本リハビリテーション医学会学術集会. 福岡, 6月.
- 3) 渡邊 修. (教育講演66) 外傷性脳損傷に対するリ

- ハビリテーション治療の過去, 現在, 未来. 第60回日本リハビリテーション医学会学術集会. 福岡, 6月.
- 4) 安保雅博. (スキルアップレクチャー1) 上肢痙縮に対する戦略的アプローチ. 第10回日本ボツリヌス治療学会学術大会. 名古屋, 9月.
 - 5) 安保雅博. (パネルディスカッション) 臨床実習～臨床教育から見た医師教育を考える. 第140回成医会総会. 東京, 10月.
 - 6) 中山恭秀, 坂本大梧. 経頭蓋磁気刺激治療とハムストリングス筋力強化の併用がぶん回し歩行に及ぼす作用に関する研究. 第5回日本スティミュレーションセラピー学会学術大会. 京都, 10月.
 - 7) 羽田拓也. (教育講演20) 失語症治療の現在地～脳機能画像とrTMS治療～. 第7回日本リハビリテーション医学会秋季学術集会. 宮崎, 11月.
 - 8) 岡本隆嗣. (ランチョンセミナー5) 脳卒中後の上下肢痙縮に対する拡散型体外衝撃波の臨床応用. 第7回日本リハビリテーション医学会秋季学術集会. 宮崎, 11月.
 - 9) 上出杏里. 国際競技大会帯同時における医薬品管理に関する一考察. 第32回日本パラスポーツ学会. 大分, 11月.
 - 10) 渡邊 修. 第59回日本交通科学学会・学術講演会を大会長として開催. 東京, 11月.

救急医学講座

講座担当教授：	武田 聡	救急一般, 循環器疾患
教授：	卯津羅雅彦	救急一般, 脳代謝・頭部外傷
教授：	大谷 圭	救急一般, 消化器疾患
教授：	奥野 憲司	救急一般, 脳代謝・頭部外傷
准教授：	吉田 拓生	救急一般, 集中治療
准教授：	行木 太郎	救急一般, 外傷外科
准教授：	万代 康弘	救急一般, 外科一般・外傷外科, 医学教育
講師：	山田 京志	救急一般
講師：	鈴木 亮	救急一般
講師：	中谷 宣章	救急一般
講師：	大塚 洋平	救急一般

教育・研究概要

I. 救急医学講座の概略

2005年5月に、本学初の救急医学講座が発足した。2023年には新たに2名が教授、2名が准教授に昇任し、さらにレジデント6名を迎え、教授4名、准教授3名、講師4名、助教16名、レジデント11名と、4病院で合計38名の編成となった。

附属病院（本院）は、2020年1月にオープンした新しい救急外来で、8床の感染対策のため全室個室化した初療ブースと3床の経過観察床に加えて夜間は7つのIC外来スペースを活用して、ER型（北米型）救急医療モデルを採用してあらゆる救急患者を受け入れている。また、2023年3月からは救命救急センターに認可され、日々、心停止やショックを含む重症3次救命事例への対応にも従事している。さらに2025年1月からの新しい救命ICUの開設に向けた工事や体制整備などの準備が進んでいる。

柏病院は2012年に救命救急センターが開設され、6床の初療ブースと、ICU7床、HCU4床、一般病棟20床を有し、柏市のみならず千葉県東葛北部医療圏の中心的病院として3次救急を担っている。特にICUは救急医学講座が中心に管理をさせていただいており、重症診療における病院の中核を担わせていただいている。

葛飾医療センターは、2008年7月に当講座から救急専門医1名を派遣し、2012年1月より初療用

ブース21床を用いて活動している。2018年2023年とさらに追加して現在は3名での診療体制となっている。

第三病院は2017年4月に当講座から救急専門医1名を派遣し、療用ブース7床を用いて活動している。新病院建設に向けた救急部の体制整備も準備している。

II. 教育

1. 医学生教育

- 1) 1学年：コース医学総論のユニット「救急蘇生実習」（医学科，看護学科合同）
- 2) 3学年：コース臨床基礎医学のユニット「創傷学」，コース臨床医学Ⅰのユニット「救急医学」
- 3) 4～5学年：コース全科臨床実習のユニット「救急医学」（1週間）

e-ラーニングによる事前学習を導入し、初日には心肺蘇生などのシミュレーショントレーニングを行っている。本院（3次・ER救急）・柏病院（3次救急）を見学するとともに、午後から夜間までの時間帯による受診患者の違いも見学してもらっている。

- 4) 5～6学年：コース臨床医学Ⅲのユニット「診療参加型臨床実習」救急医学（1ヶ月）

各期間に本院5名，柏病院3名ずつ受入れをしている。

e-ラーニングによる事前学習を導入し、初日にはシミュレーションによる初期診療教育を提供して、翌日からの診療参加の予行練習をしている。救急部スタッフと同様に日勤・夜勤のシフト勤務で実習を行い、夜勤明けのカンファレンスで事例報告を担当してもらい臨床推論の過程を発表してもらっている。1日は消防署に依頼して救急車同乗実習を行っており、救急搬送されるまでの経過も実習してもらっている。（COVID-19拡大に伴い、現在は休止中も、2024年から再開予定。）

実習最終日には総括として、1ヶ月間の振り返りと共に症例発表を行っている。

- 5) 国内の学外学生による見学実習・臨床実習生教育
- 6) 世界各国から externship の留学生教育

2. 看護学生教育

- 1) 看護学科，看護専門学校，看護学専攻修士課程：救急医療に関連する講義
- 2) 看護学科1学年：「救急蘇生実習」（医学科，看護学科合同）

3) 看護学科1, 4学年:救急医療に関連した実習

3. その他の学生教育

- 1) 星薬科大学6学年:「救命救急学」(4コマ)
- 2) 東京消防学校救急救命士養成課程研修(2コマ)
- 3) 救急救命東京研修所救急救命士研修課程(年16回)
- 4) 国士館大学「ER・集中治療・トリアージ演習」(6コマ)

4. 研修医教育

救急部研修は2~3ヶ月の必修研修であり、全診療科の全面的バックアップの元、屋根瓦方式によるOJT (on the job training) を行っている。社会人としての態度・姿勢に始まり、チーム医療、心肺脳蘇生、臨床推論の実践に重点を置いている。また、定期的に症例検討会を開催し、各研修医がより深い理解を得られるよう、救急専従医が指導を行っている。

2020年度からはこれらに加え、感染対策に注意した个人防护具の装着や診療についての教育も行っている。

5. レジデント教育

救急科専門医を取得できるよう、日本専門医機構・日本救急医学会の認定プログラムを立ち上げて教育している。プログラムの内容を受け、様々な症例・手技を経験し、シミュレーションコースなどのOff-JT (off the job training) に参加し、学会発表する支援をしている。

救急医療は地場産業であり4病院(4つの地域)それぞれに特徴があるため、レジデント期間中に少なくとも本院と柏病院には勤務するようプログラムを構成している。

6. 教職員教育

- 1) 慈恵 ICLS コース, 慈恵 BLS コース, 慈恵 RRS コース

心肺蘇生教育の一環として、「4病院 CPR 教育委員会」を設立し、教職員を対象に定期的に蘇生コースを開催している。また心停止にしないRRS (Rapid Response System) コースも提供している。

- 2) 公的機関や他学へ向けての講義・講習の依頼も増え、これに対応している。

- 3) 慈恵患者安全気道管理コース (JAMP)

2014年度から、麻酔科学講座や耳鼻咽喉科学講座と連携して、慈恵独自の病院内での気道管理トランプルのトレーニングを開始している。

7. 医師への啓蒙活動

- 1) 日本救急医学会 ICLS コース, 日本外傷診療機構 JATEC コースの開催

開催担当施設として、コースディレクター・コーディネーターを担当し、コース運営に携わっている。なお、ICLS コースについては、当講座員がICLS 企画運営委員会地区委員を勤めており、関東におけるこのコース認定作業やインストラクター認定作業など、統括的な役割を果たしている。

- 2) アメリカ心臓協会 (AHA: American Heart Association) BLSヘルスケアプロバイダーコース, ACLSプロバイダーコースの開催

当講座が中心となり、AHAが監修するこれらのコースや、指導者を育成するためのインストラクターコースを定期的に開催している。これにより、学内・医師に限らず、地域の医療従事者全般への指導的な役割を果たしている。

III. 研究概要

1. 臨床例に基づく研究発表

- 1) 頭部外傷データベース委員会 (日本脳神経外傷学会)

参加施設に登録しており、全国規模の重症頭部外傷の疫学的調査を継続して行っている。

全国の治療標準となる「重症頭部外傷治療・管理のガイドライン」(日本脳神経外傷学会)第4版が2019年10月に発行された。

- 2) 症例報告

COVID-19患者を含む様々な患者を受け入れたため、貴重な症例を学会などで報告した。

2. 災害やイベント時の医療対応に関する研究

本院は首都圏の中心に位置するため、救急医療においても地政学的な展開をする運営形態を模索している。大都市災害、スポーツ大会などのマスイベント、航空事故における災害対応への研究を行なっている。

3. 地域や院内の医療連携に関する研究

各医療機関との地域連携を図っており、港区の大規模病院と合同で「救急診療を考える会」を設立、また「救急」は医師における生涯教育の臨床現場としても有用であると考え医師会を中心に啓発活動を行っている。院内においては救急体制(スタッフコール体制)の整備を随時行ない、更には2013年からRSSの運用を開始して、院内での患者安全の体制整備を率先して推進している。

4. シミュレーション医学教育に関する研究

教育部分でも記載したように、当講座はシミュレーションを利用した医学教育を積極的に行っている。

る。先進的な試みも行っているため、その内容を学術的に検証している。

〔点検・評価・改善〕

1. 救急医学講座の概略

2022年度はCOVID-19パンデミックの影響が長期化するなかで一時的に救急車の応需率が悪化した。その一方で脳卒中や大動脈疾患患者など重症患者の受け入れ割合が増加した。各専門科や関連部署と協議を重ね、医療関係者間コミュニケーションアプリ「Join」を使用して迅速な緊急時連絡体制を構築した。2023年3月からは救命センターの認可を受け、3次選定患者の受け入れを開始した。救急科としての入院診療も再開して、診療業績も順調に伸ばしている。今後は救命ICUの解説により、診療のみではなく、研究や教育の業績も伸ばせるものと考えている。

2. 教育

1) 医学生教育

ポストコロナの学習として、事前学習などLMS (Learning Management System) として Moodle などの自己学習環境を使用しつつ、対面での授業や臨床実習をさらに進化させた学習環境整備を行った。

1学年のコース医学総論のユニット「救急蘇生実習」(医学科、看護学科合同)で行ったCPR実習では、パンデミック下で導入した計測アプリケーションを用いて対面実習を行い、実習の効果についてデータ収集を行った。

臨床実習では、遠隔にて毎朝の救急部カンファレンスで行っている臨床推論の課題や解説をeメールで配信して、双方向性の授業形態で実習を継続できる環境を整備した。

COVID-19パンデミックの時期に導入した、バーチャル患者シミュレーターであるBody Interact™やVR (Virtual Reality) で独自作成したトリアージやCPR・AEDのコンテンツを使用して、対面実習再開後も実習の効率化を目指して実習内容の改善を継続した。

2) 看護学生教育

オンデマンド教材を更にブラッシュアップして授業を行った。

看護学科1学年:「救急蘇生実習」(医学科、看護学科合同)では医学生と同様に計測アプリケーションを使用した対面実習を行った。

3) その他の学生教育

星薬科大学6学年:「救命救急学」(4コマ)、東

京消防学校救急救命士養成課程研修(2コマ)、救急救命東京研修所救急救命士研修課程(年16回)、国士舘大学「ER・集中治療・トリアージ演習」(6コマ)の授業を行った。

4) 研修医教育

引き続き感染対策を継続しつつ救急診療を行うため、マスクフィット・トレーナーやシミュレーション学習を通して感染防御に配慮しつつ患者対応を行うようにトレーニングと指導を行った。

5) レジデント教育

3次救急対応を含め、緊急性・重症度の高い病態への対応を目指して、トレーニングを行った。学会発表に向けた指導も継続して行っている。

6) 教職員教育

病院機能評価に向けて、慈恵ICLSコース、慈恵BLSコースをシステムティックに展開するべく、開催を再開した。患者安全のためのRRSやJAMPを引き続き開催している。

7) 医師への啓蒙活動

日本外傷診療機構JATECコースを再開した。日本救急医学会ICLSコース、AHA BLSヘルスケアプロバイダーコース、ACLSプロバイダーコースは次年度開催の計画を行っている。

3. 研究概要

臨床例に基づく研究発表として学会発表で症例報告を行った。また、救急診療受診患者のデータ解析による論文も掲載された。

災害やイベント時の医療対応に関する研究として、オリンピック・パラリンピックやCOVID-19関連などの学会発表を行った。

地域や院内の医療連携に関する研究として、画像検査と患者安全、脳卒中対応などの学会発表を行った。

シミュレーション医学教育に関する研究として遠隔心肺蘇生実習などの学会発表を行い、シミュレーションに参加する医療者に関する質的研究論文の誌上発表と、著書の執筆を行った。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Morimura N, Mizobata Y, Sugita M, Takeda S, Otomo Y, Yamaguchi Y. Lots of luck on thin ice from Tokyo to Paris: following the track of the preparedness and results of Emergency Medical Services and Disaster Medical Response during 2020 Tokyo Olympic and Paralympic Games from the Perspective of Academic Consortium (AC2020) of Japan and Medi-

- cal Advisory Board of Tokyo Metropolitan Government. *Journal Européen des Urgences et de Reanimation* 2023; 34(4) : 144-55.
- 2) Mitsunaga T, Ohtaki Y, Seki Y, Mashiko K, Uzura M, Okuno K, Takeda S. The predictive value of modified soluble urokinase plasminogen activator receptor (suPAR) with National Early Warning Score (NEWS) for mortality in emergency elderly patients in Japan: a prospective pilot study. *Acute Med Surg* 2023; 10(1) : e840.
- 3) 櫻井義大, 新見昌央, 長谷川雄紀, 又吉由紀子, 谷島 和, 奥野憲司, 樋口謙次, 安保雅博. 巨大卵巣嚢腫による横隔膜機能不全を合併した心停止後症候群における早期リハビリテーション治療の経験. *J Clin Rehabil* 2023; 32(3) : 299-304.
- 4) Yoshida T, Yoshida T, Noma H, Nomura T, Suzuki A, Mihara T. Diagnostic accuracy of point-of-care ultrasound for shock: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 2023; 27(1) : 200.
- 5) 及川沙耶佳, 鹿瀬陽一, 武田 聡. シミュレータを用いた医学生における気管挿管手技の検討. *医療職の能力開発*. 2023; 9(1) : 11-9.
- 6) Oikawa S, Ashida R, Takeda S. Increasing cultural awareness in emergency departments with simulation scenarios created through a survey. *The Asia Pacific Scholar* 2023; 8(2) : 14-35.
- 7) Tai K, Mitsunaga T, Kawasumi M, Kurata T, Sato Y, Izumiyama K. Hemodialysis treatment influences postoperative activities of daily living improvement for patients with hip fractures. *Prog Rehabil Med* 2023; 8 : 20230031.
- 8) Yoshida T, Goto A, Shinoda S, Kotani Y, Mihara T; BROTHER study group. The epidemiology of postoperative dobutamine and phosphodiesterase inhibitors after adult elective cardiac surgery and its impact on the length of hospital stay: a post hoc analysis from the multicenter retrospective observational study. *Heart Vessels* 2024; 39(5) : 438-45. Epub 2024 Jan 10.
- 9) Koga T, Yoshida T, Kotani Y; BROTHER study group. Association between the intraoperative fluid balance during cardiac surgery and postoperative sequential organ failure assessment score: a post hoc analysis of the BROTHER study, a retrospective multicenter cohort study. *Heart Vessels* 2024; 39(1) : 57-64.
- 10) Yasuda M, Saito A, Goto T, Yamamoto R, Liu K, Kuriyama A, Kondo Y, Kasugai D; RED-PAM study investigators (Mitsunaga T). Challenges hindering emergency physicians; involvement in multicenter collaborative studies in Japan: A nationwide survey analysis. *Acute Med Surg* 2023; 10(1) : e906.
- 11) 一二三亭, 大谷典生, 小林憲太郎, 北元 健, 近藤豊, 中谷宣章, 添田 博, 柳川洋一, 富岡讓二. 添付文書改訂に向けての乾燥まむしウマ抗毒素の使用実態調査. *中毒研究* 2023; 36(3) : 240-5.

II. 総説

- 1) 鈴木 亮. 【症例から読み解く-高齢者診療ステップアップ】 非特異的病態を理解する 内科救急疾患の非特異的の症状. *Medicina* 2023; 60(9) : 1438-42.
- 2) 又市啓輔, 吉田拓生. ARDS患者の肺エコー. *呼吸器内科* 2023; 43(5) : 549-53.
- 3) 武田 聡, 佐藤浩之. 治療法の再整理とアップデートのために 専門家による私の治療 動悸・頻脈. *医事新報* 2023 : 5187 : 42-4.
- 4) 佐藤浩之, 武田 聡. 治療法の再整理とアップデートのために 専門家による私の治療 スポーツ心臓症候群. *医事新報* 2023 : 5196 : 46-7.
- 5) 光永敏哉. 【病院救急救命士のリアル】 働き方のリアル 南多摩病院. *救急医学* 2023; 47(5) : 565-70.
- 6) 吉田拓生. 【もう迷わない！ICUでの考え方, 動き方 薬剤や機器の使い方, 循環・呼吸管理まで, 全体像を掴めるICU研修の地図】 (第1章) 総論 ICUとはどんなところ? ICUの患者とは? ICUとは? 集中治療医とは? レジデントノート 2023; 25(11) : 1882-7.

III. 症例報告

- 1) Hoshino A, Ichiba S, Ishikawa J, Seino Y, Yoshida T, Sato N, Nomura T. Chemotherapy-induced leukopenic septic shock treated with veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation: A case report. *Clin Case Rep*. 2023; 23; 11(2) : e6979.

VIII. その他

- 1) 武田 聡. 合同企画2シンポジウム2 : どうする となる JRC 蘇生ガイドライン 2025 ①. 第26回日本臨床救急医学会総会・学術集会. 東京, 7月.
- 2) Takeda S. (Concurrent Session 1a: Joint AHA/Japanese Circulation Society - CPR Training During the COVID-19 Pandemic: Lessons Learned and Future Directions) CPR Training Using Virtual Reality. American Heart Association (AHA) Resuscitation Science Symposium 2023. Philadelphia, Nov.
- 3) Takeda S. (Joint Session with AHA on Resuscitation Science) How can we improve in-hospital survival rate with Rapid Response System (RRS) and

through practical simulation training? 第 88 回日本循環器学会学術集会, 神戸, 3月.

- 4) 卯津羅雅彦. 診療参加型臨床実習における新型コロナウイルス感染蔓延への対応. 第 51 回日本救急医学会総会. 東京, 11月.
- 5) 大谷 圭. 新型コロナウイルスのパンデミックにおける救急患者受け入れシステムの改善. 第 21 回世田谷区医師会医学会. 東京, 12月.
- 6) Yoshida T, Yoshida T, Noma H, Nomura T, Suzuki A, Mihara T. Diagnostic accuracy of point-of-care ultrasound for shock : a systematic review and meta-analysis. European Society of Intensive Care Medicine LIVE2023. e-Poster presentation. Milano. Oct. [Intensive Care Medicine Exp 2023, 11(Suppl 1) : 000456]
- 7) 吉田拓生, 清水沙友里, 伏見清秀, 水原敬洋. (パネルディスカッション 20 : ARDS 治療戦略 それぞれの施設のコーディネート) 本邦における重症呼吸不全診療の実態・予後とその変遷. 第 51 回日本集中治療医学会学術集会. 札幌. 3月.
- 8) 中谷宣章, 佐々木隆飛, 青木裕哉, 日比翔彦, 北村拓也, 桐山信章, 大瀧佑平, 佐藤浩之, 万代康弘, 武田 聡. ヘルメット着用義務化によって自転車外傷はどのように変わったか. 第 51 回日本救急医学会総会. 東京. 11月.
- 9) 中谷宣章, 日比翔彦, 北村拓也, 佐々木隆飛, 青木裕哉, 桐山信章, 大瀧佑平, 佐藤浩之, 万代康弘, 武田 聡. 当院に救急搬送された眩暈患者の傾向と分析. 第 51 回日本救急医学会総会. 東京. 11月.

臨床検査医学講座

講座担当教授：	越智 小枝	災害公衆衛生, 関節リウマチ
教授：	海渡 健	臨床血液学
教授：	吉田 博	脂質代謝学, 循環器病学
教授：	政木 隆博	肝臓病学, ウイルス学, 臨床検査医学
教授：	小笠原洋治	臨床血液学
教授：	永森 収志	膜生化学, マルチオミックス
講師：	野尻明由美	循環器超音波検査医学
講師：	目崎 喜弘	臨床分子生物学
講師：	海渡 信義	脳神経外科学, てんかん
講師：	河野 緑	臨床微生物学
	<small>(臨床医学研究所に出自)</small>	
講師：	秋月 摂子	臨床検査学, 臨床化学, 遺伝子診療学
講師：	古谷 裕	消化器内科学, ウイルス学

教育・研究概要

I. 教育

1. 医学科 2 年次の以下の講義を行った。
 - 1) コース基礎医科学 I : ユニット「細胞から個体へ」血液と血球分化 (小笠原)
 - 2) コース基礎医科学 I : ユニット「細胞から個体へ」実習 組織学総論 5 : 血球・骨髄 (小笠原)
 - 3) コース基礎医科学 II : ユニット「血液・造血器系」血液総論 (小笠原)
 - 4) コース基礎医科学 II : ユニット「血液・造血器系」赤血球 (小笠原)
 - 5) コース基礎医科学 II : ユニット「血液・造血器系」白血球 1 (小笠原)
 - 6) コース基礎医科学 II : ユニット「血液・造血器系」白血球 2 (小笠原)
 - 7) コース基礎医科学 II : ユニット「血液・造血器系」止血機構 (海渡健)
 - 8) コース基礎医科学 II : ユニット「消化器系」肝臓の解剖と生理学 (目崎)
 - 9) コース基礎医科学 II : ユニット「機能系実習 (生理)」(目崎)

- 10) コース基礎医学Ⅱ：ユニット「症候病態演習Ⅰ」消化器系と血液・造血管系：黄疸（小笠原）
 - 11) コース基礎医学Ⅱ：口頭試験 試験官（目崎）
2. 医学科3年次の以下の講義・演習・実習を行った。
- 1) コース医学総論Ⅲ：演習 災害と健康（越智）
 - 2) コース医学総論Ⅲ：演習 高齢者医療体験実習配属先決定（政木）
 - 3) コース医学総論Ⅲ：演習 高齢者医療体験実習ガイダンス（政木）
 - 4) コース臨床基礎医学：ユニット「栄養科学」脂質栄養と健康（吉田）
 - 5) コース臨床基礎医学アドバンス：ユニット「栄養科学」（吉田）
 - 6) コース臨床基礎医学：ユニット「栄養科学」脂質栄養と健康（吉田）
 - 7) コース臨床医学Ⅰ：ユニット「血液・造血器（臨Ⅰ）」講義2. 正球性貧血・大球性貧血（小笠原）
 - 8) コース臨床医学Ⅰ：ユニット「血液・造血器（臨Ⅰ）」講義3. 血小板・凝固の線溶（海渡健）
 - 9) コース臨床医学Ⅰ：ユニット「内分泌・代謝・栄養（臨Ⅰ）」脂質代謝異常（吉田）
 - 10) コース外国語Ⅲ：ユニット「医学英語専門文献抄読Ⅰ」（永森，ウイリヤサムクン，目崎，古谷，宮坂）
 - 11) コース研究室配属：ユニット「Early research exposure」講義（越智，古谷）
 - 12) コース研究室配属：ユニット「研究室配属」（越智，古谷，宮坂，政木，河野，秋月）
 - 13) コース臨床基礎医学：ユニット「細菌・真菌と感染」腸内細菌科の細菌（政木，河野）
3. 医学科4年次の以下の実習を行った。
- 1) コース臨床医学Ⅰ：ユニット「基本的臨床技能実習」のうち「臨床検査医学総論・生化学検査・超音波検査」，「採血・血液検査」，「医療面接」，「感染症検査」，「心電図」（越智，小笠原，政木，永森，野尻，秋月，河野，古谷，目崎）
 - 2) コース臨床医学Ⅱ：ユニット「臨床検査医学（新臨Ⅱ）」検査総論（越智）
 - 3) コース臨床医学Ⅱ：ユニット「症候から病態へ（新臨Ⅱ）」動悸（野尻）
 - 4) コース臨床医学Ⅱ：ユニット「症候から病態へ（新臨Ⅱ）」意識障害（海渡信義）
 - 5) コース臨床医学Ⅱ：ユニット「症候から病態へ（新臨Ⅱ）」頭痛（海渡信義）
 - 6) 臨床医学Ⅱ：ユニット「脳神経（集合）（新臨Ⅱ）」小児脳神経外科/てんかん（海渡信義）
4. 医学科4・5年次の以下の講義および実習を行った。
- 1) コース臨床医学Ⅱ：ユニット「臨床検査医学」（越智）
 - 2) コース臨床医学Ⅱ：ユニット「血液・造血管系（集合）（臨Ⅱ）」血液検査所見の読み方（海渡健）
 - 3) コース臨床医学Ⅱ：（全科臨床実習）ユニット「臨床検査医学」：中央検査部実習およびRCPC（越智，小笠原，政木，野尻，宮坂，川口，永妻）
5. 大学院医学研究科医学系専攻博士課程共通カリキュラムにおいて以下の講義・指導を担当した。
- 1) 「バイオインフォマティクス研究法各種質量分析装置とその応用」実習（河野）
 - 2) 「2型糖尿病の腎臓病とLp(a)の関連性」についての指導（吉田）
 - 3) 「フレイル・サルコペニアに関連する栄養因子」についての指導（吉田）
6. 卒後教育につき，以下の貢献をした。
- 1) Post-CC OSCE 模擬患者（永森）
 - 2) 臨床研修医チューター（宮坂）
 - 3) 臨床研修医オリエンテーション シミュレーション研修（越智）
 - 4) 屋根瓦方式教育スキルアップのためのレジデントFD・実行委員（政木）
 - 5) 医学教育者のためのワークショップ（臨床実習指導医養成）・実行委員（政木）
 - 6) 東京慈恵会医科大学研修指導医講習会・実行委員（政木）
 7. オープンキャンパスにて模擬講義を行った。（越智）
 8. 学外の教育活動（10件のみ抜粋）
 - 1) 膜輸送体学のはなし —トランスポーターの基礎研究と創薬研究，富山大学 生物物理化学特別講義，2023年12月7日，富山（永森）
 - 2) 膜輸送体学のはなし —トランスポーターの基礎研究と創薬研究，岐阜大学医学部 生体機能学特別講義，2023年7月21日，岐阜（永森）
 - 3) Risk communication in global health，東北大学 Human Security 講義，6月30日，オ

ンライン (越智)

- 4) Risk/crisis communication: Lessons from Fukushima, COVID, サウスカロライナ大学大学院講義, 8月18日, 米国 (越智)
- 5) Risk/crisis communication: Lessons from Fukushima, COVID, 東北大学大学院講義, 11月10日, オンライン (越智)
- 6) 災害時の倫理/災害時コミュニケーション, 広島大学公衆衛生学講義, 1月10日, 広島 (越智)
- 7) Risk/crisis communication: Lessons from Fukushima, COVID, 福島大学 Fukushima Ambassador Program 講義, 1月15日, 福島 (越智)
- 8) 健やかな血管とともに歩む健康寿命～脂質異常と動脈硬化の視座からの考察～, 群馬大学大学院保健学研究科セミナー特別講義, 2024年2月2日, 群馬・前橋 (吉田)
- 9) 「肝臓の解剖・機能と検査 (総論)」 「肝臓疾患 (各論)」 「胆道系・膵臓の解剖・機能と疾患」, 専門学校社会医学技術学院講義「臨床内科学I」, 6月5日, オンライン (政木)
- 10) 「消化管疾患の症状と検査 (総論)」 「消化管疾患 (各論)」, 専門学校社会医学技術学院講義「臨床内科学I」, 6月12日, オンライン (政木)

II. 研究

1. 全自動化質量分析器を用いたビタミンD代謝物の測定 (宮本, 宮坂, 古谷, 永森, 越智) 島津製作所との共同研究における全自動化質量分析装置を用いた25(OH)ビタミンD測定結果が, 種々の採血管によって受け得る影響を調査した。さらに24, 25(OH)D測定技術の開発も推進し, ビタミンD充足度測定技術が加速することが期待される。

2. 脂質代謝異常に関する研究 (吉田)

国内共同疫学研究 CACH study における, 心血管疾患, 糖尿病および家族性高コレステロール血症と脂質の吸収・合成マーカーである血清 Camp と Latho 値との関連を示す報告が Journal of Atherosclerosis and Thrombosis (JAT) 誌に掲載された。またこれらのマーカーの健常者における血清脂質値等との関連性が JAT 誌に掲載された。その他に, 2型糖尿病における Lp (a) 値と腎機能との関連性に関する研究成績が JAT 誌に掲載され, 大学院修了者の学位論文として評価された (医学博士取得)。

3. 臨床検査の実務課題の抽出 (小笠原)

自験症例から検査の問題点を抽出・解決するための以下の研究報告を行った。

- ・血液領域: 反応温度域の広い低力価寒冷凝集素症, ヘアリー細胞白血病の解析
- ・微生物領域: SARS-CoV-2 の TRC 法と抗原定量法の検査間比較解析, 肺炎球菌の血清型分布と薬剤感受性の解析
- ・生化学領域: ヒト抗マウス抗体 (HAMA) 活性を有するクリオグロブリンやマクロ TSH 血症による非特異反応に伴う異常値解析
- ・尿一般領域: 尿沈渣分析装置を有効に使用するための未分類値の検討

4. 肝疾患に関する研究

1) B型肝炎の創薬研究 (古谷, 政木)

HBV の新規細胞培養系 (FLC-4^{NTCP} 細胞株) を確立した。この細胞株と三次元培養システムを用いて薬剤の抗 HBV 活性を評価した。インタフェロン様の活性を持つ低分子化合物 CDM-A の誘導体である CDM-B が体内動態に優れており血中半減期が14時間と長く, 活性も高いので, HBV 感染キメラマウスを用いて抗 HBV 活性を測定する候補化合物とした。また, CDM-A とその誘導体に関する特許を申請した。カプシド形成阻害剤である CBT-Y の用途特許と CBT-Z の物質特許の PCT 出願を行った。芳香族炭化水素受容体のアゴニストとして働く低分子化合物 iCDM-34 が SAMHD1 のリン酸化を抑制することにより抗 HBV 活性を発揮することを明らかにした。

2) 新規肝線維化マーカーについての研究 (古谷, 政木, 越智)

肝線維化の早期診断マーカーである TGF-G/LAP-DP を用いて各種肝疾患症例の肝線維化を評価した。今後, 他施設共同研究を行う予定である。

5. 新型コロナウイルス検査に関する研究 (河野, 秋月, 政木)

TRC 検査における蛍光検出時間と RT-qPCR 検査における Ct 値との相関や抗原定量検査の偽陽性発生状況について調査した。TRC 検査後の残余核酸抽出液を用いて新型コロナウイルスのゲノム解析を行った。

6. パーキンソン病の病因解析 (Wiriyasermkul, 永森)

富山大学等との共同研究により, パーキンソン病の病因分子の一つである PARK9 が水素イオンとカリウムイオンを輸送するタンパク質であることを発見し, PARK9 による水素イオンとカリウムイオン

の輸送機能が阻害されると、 α -シヌクレインの処理（分解）機能が低下し、細胞内に α -シヌクレインの異常な蓄積が引き起こされるといふ新しいパーキンソン病発症メカニズムを明らかにした。

7. 腎臓における尿酸輸送体発現解析 (Wiryasermkul, 宮坂, 永森)

公開されているヒト腎臓 single cell RNA-seq データを用いて、腎臓における尿酸輸送体の発現を詳細に解析することで一細胞解像レベルでのヒト腎尿酸輸送モデルを構築した。

8. トランスポーター構造解析 (Wiryasermkul)

国際共同研究においてあらゆる生命に保存されている核酸塩基/アスコルビン酸 (ビタミン C) トランスポーター (NAT) 遺伝子ファミリーメンバーであるバクテリア PurTCp の構造と機能を詳細に解析した。

9. データサイエンスのアプローチを用いた臨床研究 (宮坂)

経カテーテル大動脈弁置換術 (TAVR) が透析中の血圧低下発生率を減少させることを報告した。また、数理的アプローチを用いて TAVR 後の冠動脈アクセスを向上させる新技術である En Face View の実現性についても報告した。

「点検・評価・改善」

1. 教育について

講座の総人数に比し、学内外で多くの教育活動を行っている。特に学内においては学生が臨床に出る前に必須の基本的な臨床検査手技の教育に講座員が一丸となって携わっている。さらに臨床系教員は全員 OSCE の評価委員としての講習を終え、医学教育に大きく貢献した。学外においては国内外の学生、大学院生、一般市民や専門学校に至るまで多岐にわたる教育を提供してきた。今後はデータサイエンスや疫学などの臨床検査を用いた情報学分野や、質量分析器などの医療機器に関する分野での教育機会も広げていく必要があると考えられる。

2. 研究について

分子生物学的研究、データサイエンス、栄養学、臨床検査の実臨床に至るまで、多岐にわたる研究を行った。特に分子生物学とデータサイエンスの融合により、病態解明への新たな手法が開発されている。また中央検査部の現場からは臨床検査技師の実務上の課題を着実に発見し、実臨床へ還元する、という本講座ならではの研究も多く進められている。今後は臨床検査に関わる他講座・他診療科との共同研究も視野に、研究・臨床現場のニーズに即した研究の

推進が望まれる。

3. 社会貢献について

今年度は脂質代謝・動脈硬化 (吉田)、ビタミン D (越智) の分野にて研究成果がメディアに多く取り上げられ、一般市民の啓発活動に大きく貢献した。また吉田博教授が第 63 回日本臨床化学会の集会長を務め、永森收志教授が日本農芸化学会 2024 年大会のシンポジウムを主催するなど、学術的な社会貢献も行った。一方で基礎研究分野でも種々の病態解明への貢献があったものの十分な発信が行えず、十分な社会貢献には至っていない。今後適切な社会発信を続け、研究成果をより広く社会に還元することが望まれる。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Fujii T, Nagamori S, Wiryasermkul P, Zheng S, Yago A, Shimizu T, Tabuchi Y, Okumura T, Fujii T, Takeshima H, Sakai H. Parkinson's disease-associated ATP13A2/PARK9 functions as a lysosomal H(+), K(+)-ATPase. *Nat Commun* 2023; 14(1): 2174.
- 2) 安藤 隆, 宮坂政紀, 政木隆博, 河野 緑, 永野裕子, 坂本和美, 田村 卓, 阿部正樹, 竹田 宏, 中田 浩二, 財部裕季子, 鈴木由美子, 花木秀明, 越智小枝, 松浦知和. 肺炎球菌ワクチン定期接種化後の首都圏における肺炎球菌の荚膜血清型分布. *日臨微生物会誌* 2023; 33(4): 260-7.
- 3) Hashimoto N, Yasui-Furukori N, Hasegawa N, Ishikawa S, Hori H, Iida H, Ichihashi K, Miura K, Matsumoto J, Numata S, Kodaka F, Furihata R, Ohi K, Ogasawara K, Iga JI, Muraoka H, Komatsu H, Takeshima M, Atake K, Kido M, Nakamura T, Kishimoto T, Hishimoto A, Onitsuka T, Okada T, Ochi S, Nagasawa T, Makinodan M, Yamada H, Tsuboi T, Yamada H, Inada K, Watanabe K, Hashimoto R. Change of prescription for patients with schizophrenia or major depressive disorder during admission: real-world prescribing surveys from the effectiveness of guidelines for dissemination and education psychiatric treatment project. *BMC Psychiatry* 2023; 23(1): 473.
- 4) Morii M, Hebiguchi T, Watanabe R, Yoshino H, Mezaki Y. Cloning and characterization of *Cyp7a1* and *Cyp27a1* Genes from the non-parasitic Japanese lamprey *Lethenteron reissneri*. *Zoolog Sci* 2023; 40(3): 208-18.
- 5) Qin XY, Furutani Y, Yonezawa K, Shimizu N, Kato-Murayama M, Shirouzu M, Xu Y, Yamano Y, Wada

- A, Gailhouse L, Shrestha R, Takahashi M, Keillor JW, Su T, Yu W, Fujii S, Kagechika H, Dohmae N, Shirakami Y, Shimizu M, Masaki T, Matsuura T, Suzuki H, Kojima S. Targeting transglutaminase 2 mediated exostosin glycosyltransferase 1 signaling in liver cancer stem cells with acyclic retinoid. *Cell Death Dis* 2023; 14(6) : 358.
- 6) Weng J, Zhou X, Wiriyasermkul P, Ren Z, Chen K, Gil-Iturbe E, Zhou M, Quick M. Insight into the mechanism of H(+)-coupled nucleobase transport. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2023; 120(33) : e2302799 120.
- 7) Ochi S, So M, Hashimoto S, Hashimoto Y, Sekizawa Y. Impact of the COVID-19 pandemic on exercise habits and overweight status in Japan: A nationwide panel survey. *PLOS Glob Public Health* 2023; 3(7) : e0001732.
- 8) Shi Z, Kaneda-Nakashima K, Ohgaki R, Xu M, Okanishi H, Endou H, Nagamori S, Kanai Y. Inhibition of cancer-type amino acid transporter LAT1 suppresses B16-F10 melanoma metastasis in mouse models. *Sci Rep* 2023; 13(1) : 13943.
- 9) Hasegawa N, Yasuda Y, Yasui-Furukori N, Yamada H, Hori H, Ichihashi K, Takaesu Y, Iida H, Muraoka H, Kodaka F, Iga JI, Hashimoto N, Ogasawara K, Ohi K, Fukumoto K, Numata S, Tsuboi T, Usami M, Hishimoto A, Furihata R, Kishimoto T, Nakamura T, Katsumoto E, Ochi S, Nagasawa T, Atake K, Kubota C, Komatsu H, Yamagata H, Ide K, Takeshima M, Kido M, Kikuchi S, Okada T, Matsumoto J, Miura K, Shimazu T, Inada K, Watanabe K, Hashimoto R. Effect of education regarding treatment guidelines for schizophrenia and depression on the treatment behavior of psychiatrists: a multicenter study. *Psychiatry Clin Neurosci* 2023; 77(10) : 559-68.
- 10) Furutani Y, Hirano Y, Toguchi M, Higuchi S, Qin XY, Yanaka K, Sato-Shiozaki Y, Takahashi N, Sakai M, Kongpracha P, Suzuki T, Dohmae N, Kukimoto-Niino M, Shirouzu M, Nagamori S, Suzuki H, Kobayashi K, Masaki T, Koyama H, Sekiba K, Otsuka M, Koike K, Kohara M, Kojima S, Kakeya H, Matsuura T. A small molecule iCDM-34 identified by in silico screening suppresses HBV DNA through activation of aryl hydrocarbon receptor. *Cell Death Discov* 2023; 9(1) : 467.
- 11) Sakaguchi YM, Wiriyasermkul P, Matsubayashi M, Miyasaka M, Sakaguchi N, Sahara Y, Takasato M, Kinugawa K, Sugie K, Eriguchi M, Tsuruya K, Kuniyasu H, Nagamori S, Mori E. Identification of three distinct cell populations for urate excretion in human kidneys. *J Physiol Sci* 2024; 74(1) : 1.
- 12) Qin XY, Shirakami Y, Honda M, Yeh SH, Numata K, Lai YY, Li CL, Wei F, Xu Y, Imai K, Takai K, Chuma M, Komatsu N, Furutani Y, Gailhouse L, Aikata H, Chayama K, Enomoto M, Tateishi R, Kawaguchi K, Yamashita T, Kaneko S, Nagaoka K, Tanaka M, Sasaki Y, Tanaka Y, Baba H, Miura K, Ochi S, Masaki T, Kojima S, Matsuura T, Shimizu M, Chen PJ, Moriwaki H, Suzuki H. Serum MYCN as a predictive biomarker of prognosis and therapeutic response in the prevention of hepatocellular carcinoma recurrence. *Int J Cancer* 2024; 155(3) : 582-94. Epub 2024 Feb 21.
- 13) Xu Y, Su T, Mishra H, Ando R, Furutani Y, Lu J, Cai M, Suzuki H, Yu W, Qin XY. Corn oligopeptide alleviates nonalcoholic fatty liver disease by regulating the sirtuin signaling pathway. *J Agric Food Chem* 2024; 72(12) : 6360-71.
- 14) Nakashima M, Miyasaka M, Satomi N, Kobayashi Y, Hirose S, Saigan M, Enta Y, Ishizone T, Nakamura K, Hata M, Tada N. implications of the en face view of transcatheter heart valves for coronary access post-tAVR. *JACC Cardiovasc Interv* 2023; 16(24) : 3049-51.
- 15) Saigan M, Miyasaka M, Nagasawa T, Taguri M, Satomi N, Watahiki M, Nakashima M, Enta Y, Toki Y, Munehisa Y, Ito J, Hayatsu Y, Tada N. Transcatheter aortic valve replacement in patients with severe aortic stenosis reduced the frequency of intradialytic hypotension. *Sci Rep* 2024; 14(1) : 6479.
- 16) Kanda Y, Usuki K, Inagaki M, Ohta A, Ogasawara Y, Obara N, Kako S, Kurokawa M, Shimada N, Suzuki T, Hama A, Yamaguchi H, Nakao S, Yamazaki H. Decision analysis of allogeneic bone marrow transplantation versus immunosuppressive therapy for young adult patients with aplastic anemia. *Int J Hematol*. 2023; 117 : 660-8.
- 17) Endo S, Tada T, Oshiro S, Hishinuma T, Tohya M, Watanabe S, Sekiguchi J, Abe M, Nakada K, Kirikae T. Evaluation of antimicrobial susceptibility tests for acinetobacter and pseudomonas species using disks containing a high dose of meropenem. *Sci Rep* 2024; 14(1) : 2749.
- 18) 八木道隆, 阿部正樹, 俵木美幸, 中田瞳美. 2ステップサンドイッチ法による高感度エストラジオール測定試薬の基礎的検討. *医療検査と自動化* 2024; 49(1) : 35-40.
- 19) 菱木光太郎, 児島世梨, 軽部紀代美, 宮後とも子,

- 池田勇一, 小笠原洋治, 海渡 健, 越智小枝. 尿沈渣分析装置 AUTION EYE AI-4510 における未分類値の検討. 医学検査 2024; 73(1) : 85-90.
- 20) Matsumoto M, Modliszewski JL, Shinozaki K, Maezawa R, Perez VM, Ishikawa Y, Suzuki R, McKnight KL, Masaki T, Hirai-Yuki A, Kohara M, Lemon SM, Selitsky SR, Yamane D. CSNK2B modulates IRF1 binding to functional DNA elements and promotes basal and agonist-induced antiviral signaling. Nucleic Acids Res 2023; 51(9) : 4451-66.
- 21) Tsutsui K, Nemoto M, Kono M, Sato T, Yoshizawa Y, Yumoto Y, Nakagawa R, Iwamoto T, Wada H, Sasaki T. GC-MS analysis of exhaled gas for fine detection of inflammatory diseases. Anal Biochem 2023; 671 : 115155.
- 22) Aoyagi H, Iijima H, Gaber ES, Zaitu T, Matsuda M, Wakae K, Watashi K, Suzuki R, Masaki T, Kahn J, Saito T, El-Kassas M, Shimada N, Kato K, Enomoto M, Hayashi K, Tsubota A, Mimata A, Sakamaki Y, Ichinose S, Muramatsu M, Wake K, Wakita T, Aizaki H. Hepatocellular organellar abnormalities following elimination of hepatitis C virus. Liver Int 2023; 43(8) : 1677-90.
- 23) Matsuki K, Harada-Shiba M, Hori M, Ogura M, Akiyama Y, Fujii H, Ishibashi Y, Ishida T, Ishigaki Y, Kabata D, Kihara Y, Kotani K, Kurisu S, Masuda D, Matoba T, Matsumura T, Mori K, Nakagami T, Nakazato M, Taniuchi S, Ueno H, Yamashita S, Yoshida H, Yoshida H, Shoji T. Association between familial hypercholesterolemia and serum levels of cholesterol synthesis and absorption markers: The CACHE study FH analysis. J Atheroscler Thromb 2023; 30(9) : 1152-64.
- 24) Ishibashi Y, Yoshida H, Kotani K, Akiyama Y, Fujii H, Harada-Shiba M, Ishida T, Ishigaki Y, Kabata D, Kihara Y, Kurisu S, Masuda D, Matoba T, Matsuki K, Matsumura T, Mori K, Nakagami T, Nakazato M, Taniuchi S, Ueno H, Yamashita S, Yano S, Yoshida H, Shoji T. Serum values of cholesterol absorption and synthesis biomarkers in Japanese healthy subjects: The CACHE study HEALTHY analysis. J Atheroscler Thromb 2023; 30(10) : 1336-49.
- 25) Katsuki S, Matoba T, Akiyama Y, Yoshida H, Kotani K, Fujii H, Harada-Shiba M, Ishibashi Y, Ishida T, Ishigaki Y, Kabata D, Kihara Y, Kurisu S, Masuda D, Matsuki K, Matsumura T, Mori K, Nakagami T, Nakazato M, Taniuchi S, Ueno H, Yamashita S, Yoshida H, Tsutsui H, Shoji T. Association of serum levels of cholesterol absorption and synthesis markers with the presence of cardiovascular disease: The CACHE study CVD analysis. J Atheroscler Thromb 2023; 30(12) : 1766-77.
- 26) Okamura T, Tsukamoto K, Arai H, Fujioka Y, Ishigaki Y, Koba S, Ohmura H, Shoji T, Yokote K, Yoshida H, Yoshida M, Deguchi J, Dobashi K, Fujiyoshi A, Hamaguchi H, Hara M, Harada-Shiba M, Hirata T, Iida M, Ikeda Y, Ishibashi S, Kanda H, Kihara S, Kitagawa K, Kodama S, Koseki M, Maezawa Y, Masuda D, Miida T, Miyamoto Y, Nishimura R, Node K, Noguchi M, Ohishi M, Saito I, Sawada S, Sone H, Takemoto M, Wakatsuki A, Yanai H. Japan Atherosclerosis Society (JAS) guidelines for prevention of atherosclerotic cardiovascular diseases 2022. J Atheroscler Thromb 2024; 31(6) : 641-853. Epub 2023 Dec 19.
- 27) Hiraishi C, Matsui S, Kojima T, Sato R, Ando K, Fujimoto K, Yoshida H. Association of renal function and statin therapy with lipoprotein(a) in patients with type 2 diabetes. J Atheroscler Thromb 2024; 31(1) : 81-9.
- 28) Kameyama H, Sugimoto K, Kodaka F, Okuno K, Masaki T, Nukariya K, Shigeta M. Association between the early repolarization pattern and nocturnal suicide attempts. Neuropsychopharmacol Rep 2024; 44(2) : 410-6. Epub 2024 Mar 17.

II. 総説

- 1) 目崎喜弘. 【ビタミン研究の進歩と発展-ビタミン学の未来】肝類洞壁細胞によって制御されるビタミンAの輸送と貯蔵. ビタミン 2023; 97(5・6) : 271-4.
- 2) 越智小枝. 【JAK阻害薬の効果・安全性と展望】関節リウマチ治療におけるJAK阻害薬の効果・安全性と展望. リウマチ科 2023; 70(6) : 553-61.
- 3) 越智小枝. 臨床検査から見たビタミンD測定の課題とマルチプレックス検査としての質量分析法の将来性. 日臨検医学会誌 2023; 71(3) : 134-8.
- 4) 目崎喜弘. 短腸モデル動物における腸管順応とビタミンA. ビタミン 2024; 98(2) : 74-5.
- 5) 古谷 裕, 越智小枝. 液体クロマトグラフィー・質量分析法(LC-MS/MS)による血清25-ヒドロキシビタミンD測定 その意義と課題. 整・災外 2024; 67(2) : 183-6.
- 6) 越智小枝. 情報フラット化時代のリテラシー. 日本原子力学会誌 ATOMOS 2024; 66(3) : 116-7.
- 7) 阿部正樹. イムノクロマト法のトラブルシューティング. Med Technol 2023; 51(5) : 489-94.
- 8) 阿部正樹. 【感染症診断に用いるPOCTのピットフォール】検査の原理と諸要因の影響. イムノクロマ

ト法. 臨と微生物 2023; 50(5): 395-401.

- 9) 安藤 隆. 【感染症診断に用いる POCT のピットフォール】各検査の特性とピットフォール 4. アデノウイルス (呼吸器・眼感染症). 臨と微生物 2023; 50(5): 430-6.
- 10) 俵木美幸. ピットフォール事例から臨床貢献へ 複数の検査項目に干渉を及ぼした HAMA 活性を有するクリオグロブリンの非特異反応についての解析. 日臨床検査会誌. 2023; 71(9): 613-8.
- 11) 阿部正樹. イムノクロマトグラフィー法のトラブルシューティング. 東京都医学検査 2023; 51(3): 329-31.
- 12) 俵木美幸, 阿部正樹, 小笠原洋治. 臨床検査のピットフォール HAMA 活性を有するクリオグロブリンの非特異反応. 検と技 2024; 52(2): 136-9.
- 13) 佐藤 亮, 吉田 博. トリグリセライド (TG) の新基準. 随時 TG について. 臨化 2023; 52(3): 201-2.
- 14) 吉田 博. 「動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2022 年版」が発行に. Med Technol 2023; 51(2): 116-7.
- 15) 萩原万里子, 吉田 博. 【未病における脳神経内科の意義】脳神経内科領域での未病. 脳神経内科 2024; 100(1): 67-72.
- 16) 吉田 博. 動脈硬化性疾患の予防を考える (II). 生活習慣の改善. ドクターサロン 2024; 68(3): 177-80.

III. 症例報告

- 1) Hirose S, Miyasaka M, Tada N. Utilizing the en face view for unfavorable coronary access after transcatheter aortic valve replacement. Cardiovasc Interv Ther 2023; 38(2): 256-7.
- 2) Nakashima M, Enta Y, Ishii K, Miyasaka M, Hata M, Tada N. Bioprosthetic or native aortic scallop intentional laceration to prevent coronary artery obstruction using available devices in Japan. Cardiovasc Interv Ther 2023; 38(2): 251-5.
- 3) Suehiro Y, Ueda H, Motohashi S, Honma S, Nobayashi H, Ueda R, Maruyama Y, Horino T, Ogasawara Y, Joh K, Tsuboi N, Yokoo T. Interferon-gamma release assay-positive granulomatous interstitial nephritis in a patient with a history of diffuse large B cell lymphoma. Intern Med 2023; 62(12): 1795-800.
- 4) Nakada T, Arihiro S, Gunji T, Ogasawara Y, Kato M, Kato T, Ikegami M, Yano S, Hokari A, Saruta M. A rare case of Epstein-Barr virus-positive diffuse large B-cell lymphoma, not otherwise specified, in a patient with ulcerative colitis. Clin J Gastroenterol. 2023; 16(4): 543-9.
- 5) 中田瞳美, 阿部正樹, 俵木美幸. マクロ TSH 血症

により複数の測定試薬で TSH 偽高値を呈した症例の検討. 医学検査 2024; 73(1): 174-9.

IV. 著書

- 1) 吉田 博 (策定副委員長). 日本動脈硬化学会編集. 動脈硬化性疾患予防のための脂質異常症診療ガイド 2023 年版. 東京: 日本動脈硬化学会, 2023.
- 2) 吉田 博. 第 3 章: 生化学検査 I. 日本臨床検査医学会編集. 最新検査・画像診断辞典 2023 年 4 月増補版. 東京: 医学通信社, 2023. p.62-92.
- 3) 吉田 博. 第 12 章: 糖代謝検査. 第 13 章: 脂質代謝検査. 下澤達雄, 佐藤健夫, 松井啓隆, 長尾美紀編集. 今日の臨床検査 2023-2024. 東京: 南江堂, 2023. p.159-81.
- 4) 越智小枝. (監訳協力者) World Health Organization. 災害・健康危機管理の研究手法に関する WHO ガイダンス [2022 年改定版・日本語訳]. 神戸: WHO 健康開発総合研究センター, 2023.

V. 研究費

- 1) 吉田 博. 脂肪肝関連疾患にともなう動脈硬化性心血管疾患の二次・三次予防に資するヘルスケアサービスの指針策定およびシステム開発に関する研究. AMED・予防・健康づくりの社会実装に向けた研究開発基盤整備事業. 2023~2025 年度.
- 2) 政木隆博. 肝炎ウイルスによる癌抑制性マイクロ RNA の機能障害とその分子メカニズム. 科学研究費補助事業・基盤研究 (C). 2020~2023 年度.
- 3) 河野 緑. 2 型糖尿病治療薬メトホルミンによる腸内細菌叢の変動. 科学研究費補助事業・基盤研究 (C). 2019~2023 年度.
- 4) 越智小枝. LCMS によるビタミン D およびビタミン K 代謝物の分析法の構築と実検体評価. 島津製作所との共同研究費. 2023 年度.
- 5) 永森収志. 階層的アプローチによる膜輸送体の隠されている生理的基質の解明. 科学研究費助成事業・基盤研究 (B). 2021~2023 年度.
- 6) 永森収志. 時空間オルガネラ膜プロテオーム・インタラクトーム解析技術の開発. 中谷医工計測技術振興財団・技術開発研究助成. 2023 年度.
- 7) 永森収志. 尿酸輸送超複合体の一細胞レベルでの機能・構造解析. 痛風・尿酸財団・研究助成. 2023 年度.
- 8) 目崎喜弘. 肝星細胞におけるレチノイン酸受容体の役割の解明と肝線維化治療への応基盤研究用. 科学研究費助成事業・基盤研究 (C). 2021~2023 年度.
- 9) 古谷 裕. ノックインマウスを用いた血漿カリクレイン依存的 TGF- β 活性化と肝線維化の解析. 科学研究費助成事業・基盤研究 (C). 2022~2024 年度.
- 10) 古谷 裕. B 型肝炎ウイルス抑制剤 CBT-209 の安

全性評価。理研ギャップファンド・理化学研究所。2023年度。

- 11) Wiryasermkul Pattama. 高等真核生物のアミノ酸ハーマオニを司る交換輸送メカニズムの解析。科学研究所費助成事業・基盤研究 (C)。2022~2024年度。

VI. 特許

- 1) 国立研究開発法人理化学研究所。古谷 裕, 丹羽 節, 津田隼平, 小川健司, 岩崎わかな, 細谷孝充, 白水美香子, 小林カオル, 金山洋介, 中岡貴義, 渡辺恭良, 松浦知和。抗HBV剤。JP2023/27926。2023年。
- 2) 国立研究開発法人理化学研究所・国立大学法人京都大学。古谷 裕, 須藤正幸, 松浦知和, 掛谷秀昭, Rutger Folmer, Martijn Eerland. イソインドリン誘導体。JP2023/184174。2023年。
- 3) 積水メディカル株式会社・学校法人慈恵大学。清水知, 白井智之, 宮崎 修, 吉田 博。コレステロール引き抜き能の測定方法。JP2023/7211591。2023年。

VIII. その他

- 1) 永森收志。(シンポジウム：医農がつくる栄養素動態学) 栄養素動態学概論。日本農芸化学会創立100周年記念大会。東京, 3月。
- 2) 目崎喜弘。短腸モデルラットにおけるビタミンAおよび脂質代謝の変動と生理的意義。日本ビタミン学会第75回大会。仙台, 6月。
- 3) Furutani Y, Yanaka K, Kobayashi K, Nagamori S, Matsuura T. An orally available small chemical compound CDM induces cccDNA suppression through interferon-like activity. 2023 International HBV meeting. 神戸, 9月。
- 4) Yanaka K, Hirano Y, Qin XY, Suzuki H, Kakeya H, Matsuura T, Furutani Y. A small chemical compound iCDM-34 identified from in silico screening suppresses HBV DNA through activation of aryl hydrocarbon receptor. 2023 International HBV meeting. 神戸, 9月。
- 5) 宮坂政紀。大動脈弁狭窄症の心エコー検査。循環器疾患地域連携セミナー(招待講演)。東京, 11月。
- 6) 山崎宏人, 板垣充弘, 白杵憲祐, 太田晶子, 小笠原洋治, 小原 直, 賀古真一, 神田善伸, 黒川峰夫, 島田直樹, 鈴木隆浩, 濱 麻人, 山口博樹, 中尾真二。再生不良性貧血診療の参照ガイド 令和4年度改訂版。厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業特発性造血障害に関する調査研究班, 2023。
- 7) 吉田 博。(学術集会会長講演) 臨床化学の発展に志す課題解決型研究の推進と社会実装へのチャレンジ。第63回日本臨床化学会, 東京, 10月。
- 8) Yoshida H, Hadano T, Matsui S, Hiraishi C, Fujimoto K, Matoba K. Association between HDL chole-

sterol efflux capacity and renal function, homocysteine in patients with type 2 diabetes mellitus. 第88回日本循環器学会, 神戸, 3月。

- 9) 吉田 博。(シンポジウム2：栄養管理のための多職種連携教育を考える(日本健康・栄養システム学会-日本臨床栄養学会合同企画)医師に対する栄養教育。第23回日本健康・栄養システム学会。WEB, 6月。
- 10) 吉田 博。(委員会企画8(編集委員会・国際委員会合同委員会企画)：学会誌英文版の発刊と学会国際活動) LMI 創刊と今後の展望。第70回日本臨床検査医学会。長崎, 11月。

内視鏡医学講座

講座担当教授：炭山 和毅	消化器内視鏡診断・治療
教授：池田 圭一	消化器内視鏡診断・治療全般，特に胆膵内視鏡の診断・治療・超音波内視鏡，低侵襲内視鏡手術（全層切除など）の開発
准教授：加藤 正之	消化器内視鏡診断・治療全般，胆膵内視鏡の診断・治療・超音波内視鏡
准教授：玉井 尚人	消化器内視鏡診断・治療（特に下部）
講師：豊泉 博史	消化器内視鏡診断・治療
講師：土橋 昭	消化器内視鏡診断・治療

教育・研究概要

I. 上部消化管および咽頭悪性疾患に関する研究

1. 診断

1) 食道・胃悪性腫瘍の内視鏡診断に関する研究
食道癌，胃癌を早期に発見し正確に診断することは，適切な治療を選択する上で重要である。我々は通常内視鏡診断に加え，狭帯域フィルター内視鏡（Narrow band imaging: NBI）やTXI（Texture and Color Enhancement Imaging）など画像強調技術や共焦点顕微内視鏡システムを用い，精度の高い内視鏡診断を目指した数多くの臨床研究を行い，英語論文として報告してきた。

2. 治療

1) 内視鏡的粘膜下層剥離術（ESD），内視鏡的筋層切開術（POEM），内視鏡的全層切除術（EFTR）

患者背景によって粘膜筋板（m3）および粘膜下層（sm1）に浸潤した食道癌が内視鏡治療の拡大適応となるか検討している。また開発段階からたずさわってきた食道アカラシアに対するPOEMを行っており，特に術後の再発症例にもPOEMが有用であるか検討している。

2) 中・下咽頭悪性疾患に対する研究

消化管と同様，頭頸部癌においても早期診断・早

期治療が予後の改善には重要であるが，従来は早期発見が極めて困難であった。NBIシステムと拡大内視鏡との併用により，中・下咽頭癌の早期拾い上げが可能になった昨今，耳鼻咽喉科と協力して合同治療を導入し，治療成績の検討を行っている。

II. 小腸・大腸（下部消化管）内視鏡に関する研究

1. 診断

1) 診断法に関する研究

シングル・ダブルバルーン式小腸内視鏡（BE）検査を施行し，小腸疾患や術後の胆膵疾患に対し診断だけでなく，治療件数も増加傾向している。

スクリーニング大腸内視鏡検査では，画像強調観察により診断精度の高い内視鏡検査に取り組んでいる。

また，より効率的な大腸病変の拾い上げを行うため，エルピクセル社との共同により，人工知能を活用した大腸病変診断支援システムの開発に取り組み臨床導入した。

2) カプセル内視鏡（capsule endoscope: CE）

CEは上部消化管・大腸内視鏡検査で原因不明の消化管出血（Obscure gastrointestinal bleeding: OGIB）や小腸疾患が疑われる症例を対象に，消化器・肝臓内科と合同で施行している。これまでに出血のエピソードから可及的早期にCEを施行することがOGIBの出血原因判明率を明らかに向上させることを示し，この結果を学会や雑誌に報告した。

3) 治療に関する研究

上部消化管に引き続き，大腸に対しても腫瘍径が2cmを超える腫瘍に対するESDが保険収載された。しかしながら，大腸粘膜は胃と比べ腸管壁も薄く，偶発症のリスクも高い。そこで，より安全な治療法を目指し，多角的な検討（手技・局注剤・治療道具）を行い，検討結果を随時，学会報告している。

III. 胆膵内視鏡に関する研究

1. 診断

胆膵悪性腫瘍の合理的かつ確実な診断体系の確立を目指し，EUS, EUS-FNA, MDCT, MRCP, ERCPの診断能の比較検討を行っている。さらに，第二世代の超音波造影剤を用いてEUSの胆膵疾患に対する診断能の向上を目指している。また，超音波内視鏡下穿刺吸引（EUS-FNA）で採取した膵組織を分子生物学的に解析し，新しい膵癌の診断マーカーの開発や，EUSとマイクロバブルを用いた膵癌の分子イメージングの研究を行っている。

IV. 緩和医療に関する研究

消化管癌や胆管癌による狭窄病変に対しては、バルーンなどによる狭窄解除術を行っている。さらにメタリックステント留置術を施行し良好な成績を得ている。また慢性膵炎や手術不能膵癌患者の疼痛コントロール目的で経胃的に腹腔神経叢ブロックを行い、治療成績を検討している。これらの手技は根治術が望めない患者や癌術後患者のQOL改善に大きく寄与している。医療経済効果の観点からもその有用性を検討している。

V. 肥満症に対する内視鏡治療

本邦で初めて肥満症に対する内視鏡的スリーブ状胃形成術（ESG）の導入を行った。本邦にけるESGの安全性を示す目的に、特定臨床研究として症例を蓄積している。

VI. 医工・産学連携による新しい内視鏡診断・治療機器の開発

1. 共焦点内視鏡を用いた生体内消化管神経叢観察法の開発

共焦点内視鏡を応用し、神経叢の生体内組織解剖学的観察法を開発することで、神経叢の形態・機能異常、さらには病気の自然史をも継続的かつ俯瞰的に評価できる多元的病因解析体系の確立を目指している。

2. 慈恵産学医工連携研究のためのエコシステムの構築

産学医工連携医療機器開発研究を行う際に、企業とのマッチングや市場調査、スタートアップ資金の獲得、知財取得、プロトタイピング、薬事承認、上市、製造販売などを一括して行うことができる、いわゆるエコシステムの構築を目指している。すでに、大阪商工会議所の支援の下、慈恵産学医工連携研究開発グループである、集学的先進内視鏡機器開発グループを立ち上げ、勉強会やプロトタイピングを重ね、公的研究資金および知財の獲得、さらには新技術の製品化にも成功している。

「点検・評価・改善」

診療面では、西新橋本院、柏病院、第三病院、葛飾医療センターの4病院の内視鏡部のほかに晴海トリトンクリニック、健康医学センターにおける内視鏡検査を統括しており、診療内容の充実と効率化を図っている。本院では検査数の増大に加え、診断、治療ともに診療内容の多様化が進んでいる。そのため、各専門別（上部・下部・胆膵）に責任者を置き、

臨床診療で発生する諸問題に対して迅速に対応し、より円滑な内視鏡業務が行える様、体制を整えている。

教育面では、慈恵医大内視鏡科方式として国際的にも評価の高い内視鏡教育システムに、疾病構造の変化や研修者のニーズに即した改良を加えている。まず、各内視鏡領域における研修目標を立て、研修段階ごとに指導医による評価（実技、筆記試験）を行っている。臨床前トレーニングとしては、各種シミュレーターを活用しており、従来の上・下部消化管モデルに加え、内視鏡操作を要素化・単純化したpart-task modelを我が国で初めて導入し、基本技能の修練に加え、客観的技能評価の指標として使用している。臨床指導は、指導医の監督下で、当部署及び関連施設で一定の検査数を行った後、日本消化器内視鏡学会認定指導医数名（最低5名）による認定実技試験および筆記試験を行っている。この段階的教育プログラムにより、研修医・レジデントの技量を客観的に評価し、内視鏡教育期間中の医療の質の低下を回避できると考えている。

研究面では、日本消化器内視鏡学会をはじめ米国のDigestive Disease Week (DDW)や欧州のUnited European Gastroenterology Week (UEGW)など世界トップレベルの学会においても、演題採択は質・量ともにわが国のトップレベルにある。また、英文原著論文数も増加しつつあり、従来の研究テーマの深化に加え独創的な研究テーマに積極的に取り組み、よりimpact factorの高い英文誌に論文が掲載されるよう努力している。国内外からの見学者や学外研究者との共同研究も多く、学内においても他の診療部門や基礎医学講座との共同研究を推進している。附属4病院の内視鏡検査件数は、年間41,069件に至り、内視鏡センターの規模としては世界的に見ても最大級となった。今後は本学の内視鏡診療情報をより有効に活用するために、国家レベルでのデータベースシステム構築への参加、また、診療においては診断から治療への質の変換が必要と考えている。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Ono S, Furuhashi H, Kisaki S, Horiuchi H, Matsui H, Dobashi A, Ojiri H, Sumiyama K. Sarcopenia is a prognostic factor in patients undergoing percutaneous endoscopic gastrostomy. J Clin Med 2023; 12(10): 3360.
- 2) Nakatani K, Kobara H, Nishiyama N, Fujihara S,

- Tada N, Koduka K, Matsui T, Chiyo T, Kobayashi N, Yachida T, Tani J, Morishita A, Isomoto H, Masaki T. Effective and secure closure after duodenal endoscopic submucosal dissection: combination of endoscopic ligation with o-ring closure and over-the-scope clip. *J Clin Med* 2023; 12(13): 4238.
- 3) Visrodia K, Dobashi A, Bazerbach F, Poneros J, Sethi A. Endoscopic submucosal dissection facilitating techniques among non-experts: a systematic literature review. *Dig Dis Sci* 2023; 68(6): 2561–84.
- 4) Toshimori A, Tanabe M, Shimamura Y, Shiomi D, Ushikubo K, Kishi Y, Kato H, Fukuda M, Shibata Y, Kunita K, Fujiyoshi MRA, Fujiyoshi Y, Nishikawa Y, Sumi K, Ikeda H, Onimaru M, Uragami N, Yokoyama N, Inoue H. Endoscopic carbon dioxide insufflation tolerance test on the anal sphincter for anorectal hypofunction: a pilot and feasibility study. *Ann Gastroenterol* 2023; 36(4): 437–41.
- 5) Shimamura Y, Navarro MJ, Nishikawa Y, Fukuda M, Kimoto Y, Suzuki T, Inoue H. Maximizing limited space: usefulness of percutaneous cricothyrotomy and super-soft hood for hypopharyngeal endoscopic submucosal dissection. *VideoGIE* 2023; 8(10): 389–92.
- 6) Hassan C, Spadaccini M, Mori Y, Foroutan F, Facchiorusso A, Gkolfakis P, Tziatzios G, Triantafyllou K, Antonelli G, Khalaf K, Rizkala T, Vandvik PO, Fugazza A, Rondonotti E, Glissen-Brown JR, Kamba S, Maida M, Correale L, Bhandari P, Jover R, Sharma P, Rex DK, Repici A. Real-time computer-aided detection of colorectal neoplasia during colonoscopy: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2023; 176(9): 1209–20.
- 7) Tada N, Kobara H, Tashima T, Fukui H, Asai S, Ichinona T, Kojima K, Uchita K, Nishiyama N, Tani J, Morishita A, Kondo A, Okano K, Isomoto H, Sumiyama K, Masaki T, Dohi O. Outcomes of endoscopic intervention using over-the-scope clips for anastomotic leakage involving secondary fistula after gastrointestinal surgery: a Japanese multicenter case series. *diagnostics (Basel)*. 2023; 3(18): 2997.
- 8) Shichijo S, Uedo N, Sawada A, Hirasawa K, Takeuchi H, Abe N, Miyaoka M, Yao K, Dobashi A, Sumiyama K, Ishida T, Morita Y, Ono H. Endoscopic full-thickness resection for gastric submucosal tumors: a Japanese multicenter prospective study. *Dig Endosc* 2023 Nov 1. [Epub ahead of print]
- 9) Futakuchi T, Dobashi A, Horiuchi H, Furuhashi H, Matsui H, Hara Y, Kobayashi M, Ono S, Tamai N, Gomisawa K, Yamauchi T, Suka M, Sumiyama K. Texture and color enhancement imaging improves the visibility of gastric neoplasms: clinical trial with image catalogue assessment using conventional and newly developed endoscopes. *BMC Gastroenterol* 2023; 23(1): 389.
- 10) Nishiyama N, Fujihara S, Tada N, Nakatani K, Morishita A, Kishino T, Kobara H. Efficacy and cost-effectiveness of a novel dual gasping forceps-assisted over-the-scope clip inverted closure after gastric endoscopic full-thickness resection. *Endoscopy* 2023; 55 (S 01): E870–1.
- 11) Nishiyama N, Matsui T, Nakatani K, Kozuka K, Tada N, Yachida T, Kobara H. Novel strategy of hold-and-drag clip closure with mantis-like claw for post-gastric endoscopic submucosal dissection defect of <30 mm. *Endoscopy* 2023; 55 (S 01): E1244–5.
- 12) Kawamura T, Sekiguchi M, Takamaru H, Mizuguchi Y, Horiguchi G, Toyozumi H, Kato M, Kobayashi K, Sada M, Oda Y, Yokoyama A, Utsumi T, Tsuji Y, Ohki D, Takeuchi Y, Shichijo S, Ikematsu H, Matsuda K, Teramukai S, Kobayashi N, Matsuda T, Saito Y, Tanaka K. Endoscopist-related factors affecting adenoma detection during colonoscopy: data from the J-SCOUT study. *Dig Endosc* 2024; 36(1): 51–8.
- 13) AbiMansour J, Kamba S, Wong Kee Song LM, Rajan E. Through-the-scope clip retention rates and performance in a porcine model. *Endosc Int Open* 2024; 12(1): E52–6.
- 14) Dobashi A, Hara Y, Furuhashi H, Matsui H, Tada N, Ito M, Futakuchi T, Kobayashi M, Ono S, Aizawa D, Yamauchi T, Suka M, Sumiyama K. Diagnostic performance of a novel ultra-thin endoscopy under narrow-band imaging for superficial squamous cell carcinoma of the pharynx and esophagus. *Cancers (Basel)*. 2024; 16(3): 529.
- 15) Kozuka K, Kobara H, Matsui T, Fujisawa A, Tatsuta M, Kobayashi M, Yasuda M, Nakatani K, Tada N, Chiyo T, Kobayashi N, Yachida T, Nishiyama N, Fujihara S, Kondo A, Okano K, Tsuji A, Masaki T. Novel endoscopic duodenal observation protocol based on Seven Pictures Rule for detecting duodenal neoplasms during esophagogastroduodenoscopy: Prospective observational study. *Dig Endosc* 2024; 36(2): 154–61.
- 16) Yoshida N, Hayashi Y, Togo D, Oka S, Takada K, Fukunaga S, Morita Y, Hayashi T, Kozuka K, Tsuji Y, Murakami T, Yamamura T, Komeda Y, Takeuchi Y, Shinmura K, Fukuda H, Yoshii S, Ono S, Katsuki S,

Kawashima K, Nemoto D, Yamamoto H, Saito Y, Tamai N, Iwao A, Itoi Y, Tsuji S, Inagaki Y, Inada Y, Soga K, Hasegawa D, Murakami T, Yoriki H, Fukumoto K, Motoyoshi T, Nakatani Y, Sano Y, Iguchi M, Fujii S, Ban H, Harada K, Okamoto K, Nishiyama H, Sasaki F, Mizukami K, Shono T, Shimoda R, Miike T, Yamaguchi N. An analysis of delayed bleeding in cases of colorectal endoscopic submucosal dissection due to types of direct oral anticoagulants in Japan. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2024; 22(2): 271-82. e3.

II. 総説

- 1) Tada N, Kobara H, Nishiyama N, Fujihara S, Masaki T, Uedo N. Current status of endoscopic full-thickness resection for gastric subepithelial tumors: a literature review over two decades. *Digestion* 2023; 104(6): 415-29.
- 2) Tada N, Sumiyama K. Robotic platforms for therapeutic flexible endoscopy: a literature review. *Diagnostics (Basel)* 2024; 14(6): 595.
- 3) 伊藤 守, 玉井尚人, 炭山和毅. 【イラスト×写真で機能・検査・疾患・治療・ケアのギモンが解決！解剖生理からみちびく消化器ケア Q&A108】(6章) 小腸・大腸の解剖生理・疾患・検査・治療・ケア 治療・ケア (Q12) 大腸ポリープの内視鏡治療にはどんな治療がある？ *消化器ナーシング* 2023; 2023 春季増刊: 230-1.
- 4) 伊藤 守, 玉井尚人, 炭山和毅. 【イラスト×写真で機能・検査・疾患・治療・ケアのギモンが解決！解剖生理からみちびく消化器ケア Q&A108】(6章) 小腸・大腸の解剖生理・疾患・検査・治療・ケア 治療・ケア (Q13) 内視鏡中にはどんなケアが必要？ *消化器ナーシング* 2023; 2023 春季増刊: 232-3.
- 5) 伊藤 守, 玉井尚人, 炭山和毅. 【イラスト×写真で機能・検査・疾患・治療・ケアのギモンが解決！解剖生理からみちびく消化器ケア Q&A108】(6章) 小腸・大腸の解剖生理・疾患・検査・治療・ケア 治療・ケア (Q14) 内視鏡治療はどのような合併症がある？ *消化器ナーシング* 2023; 2023 春季増刊: 234-5.
- 6) 伊藤 守, 玉井尚人, 炭山和毅. 【イラスト×写真で機能・検査・疾患・治療・ケアのギモンが解決！解剖生理からみちびく消化器ケア Q&A108】(6章) 小腸・大腸の解剖生理・疾患・検査・治療・ケア 治療・ケア (Q15) 大腸がんの薬物療法はどんな治療？ *消化器ナーシング* 2023; 2023 春季増刊: 236-7.
- 7) 伊藤 守, 玉井尚人, 炭山和毅. 【イラスト×写真で機能・検査・疾患・治療・ケアのギモンが解決！解剖生理からみちびく消化器ケア Q&A108】(6章) 小腸・大腸の解剖生理・疾患・検査・治療・ケア 治療・ケア (Q15) 炎症性腸疾患の内科的治療はどんな治療？ *消化器ナーシング* 2023; 2023 春季増刊: 238-9.
- 8) 玉井尚人, 藤井隆太, 炭山和毅. 【-最新の診断・治療と病態-】大腸癌の組織発生、発育・進展. *日本臨床* 2023; 81(増刊5最新臨床大腸癌学 2023): 23-9.
- 9) 松井崇矩, 小原英幹, 小塚和博, 多田尚矢, 千代大翔, 小林伸也, 西山典子, 谷内田達夫, 正木 勉. 【表在性非乳頭部十二指腸上皮性腫瘍 (SNADET) の内視鏡診断と治療】診断 スクリーニング時に SNADET を見逃さないための観察法 (解説). *消化器内視鏡* 2023; 35(6): 728-33.
- 10) 伊藤 守, 炭山和毅. 【肥満症治療の進歩-新しい治療薬と減量・代謝改善手術によって変貌する肥満症診療-】肥満症治療における内視鏡的治療の進歩 内視鏡的スリーブ状胃形成術. *糖尿病・内分泌プラクティス Web* 2023; 1(5): a0067.
- 11) 樺 俊介, 伊藤 守, 炭山和毅. 【消化管内視鏡 AI: Updated】下部消化管 AI 市販化された AI の特徴とその使用法 CADe 医師と共にある人工知能 EIRL Colon Polyp. *消内視鏡* 2023; 35(12): 1728-34.
- 12) 多田尚矢, 炭山和毅. 【特集 消化器内視鏡の進歩】胃内視鏡治療の現状と今後の展望. *日医師会誌* 2024; 152(10): 1089-92.
- 13) 二口俊樹, 玉井尚人, 真家功輔, 鶴岡なつこ, 炭山和毅. 内視鏡の読み方 早期大腸癌の深達度診断と IEE. *臨消内科* 2024; 39(2): 224-9.

III. 症例報告

- 1) Nakada T, Arihiro S, Gunji T, Ogasawara Y, Kato M, Kato T, Ikegami M, Yano S, Hokari A, Saruta M. A rare case of Epstein-Barr virus-positive diffuse large B-cell lymphoma, not otherwise specified, in a patient with ulcerative colitis. *Clin J Gastroenterol* 2023; 16(4): 543-9.

V. 研究費

- 1) 炭山和毅. バイオフィルムを介した胆管ステント閉塞メカニズムの解明. 科学研究費助成事業・基盤研究 (C). 2021~2023 年度.
- 2) 島本奈々. 膵癌エクソソームと癌関連線維芽細胞を介した薬剤耐性機序解明と診断法の確立. 科学研究費助成事業・若手研究. 2022~2024 年度.

VIII. その他

- 1) Dobashi A, Aizawa D, Hara Y, Ito M, Futakuchi T, Ono S, Sumiyama K. (Poster) Metastasis and survival factors of esophageal squamous cell carcinoma in-

- vading the muscularis mucosa treated by endoscopic. DDW2023 (Digestive Disease Week). Chicago, May. [Gastrointest Endosc. 2023; 97 (Suppl 6) : AB984]
- 2) Ono S, Ito M, Futakuchi T, Horiuchi H, Matsui H, Furuhashi H, Hara Y, Kobayashi M, Dobashi A, Sumiyama K. (Poster) The additional effect of oral prednisolone combined with triamcinolone injection for esophageal stricture after endoscopic submucosal dissection. DDW2023 (Digestive Disease Week). Chicago, May. [Gastrointest Endosc. 2023; 97 (Suppl 6) : AB278]
- 3) Futakuchi T, Saijo H, Chiba M, Okabe M, Sumiyama K. (Poster) Verification of the association between pancreatic ducts, arteries and inflammatory findings using a mouse model of post endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis. poster. DDW2023 (Digestive Disease Week). Chicago, May.
- 4) Kamba S, Futakuchi T, Horiuchi H, Dobashi A, Rajan E, Sumiyama K. (Poster) Traction-assisted closure technique for post-ESD mucosal defects. poster. DDW2023 (Digestive Disease Week). Chicago, May. [Gastrointest Endosc. 2023; 97 (Suppl 6) : AB781-2]
- 5) Ito M, Tominaga T, Futakuchi T, Kobayashi M, Dobashi A, Tamai N, Sumiyama K. (Poster) A study on the learning curve of the novel through-the-scope system for endoscopic closure. UEGW2023 (United European Gastroenterology Week). Copenhagen, Oct.
- 6) Abe T, Chiba M, Shimamoto N, Kato M, Isshi K, Sumiyama K. (Poster) The feasibility study of the lavage using Endoscopic ultrasound for the staging pancreatic cancer. APDW2023 (Asian Pacific Digestive Week). Bangkok, Dec. [J Gastroenterol Hepatol 2023; 38(Suppl. 3) : 113]
- 7) Dobashi A, Futakuchi T, Horiuchi H, Matsui H, Hara Y, Kobayashi M, Ono S, Tamai N, Sumiyama K. (Poster) Texture and color enhancement imaging improves the visibility of gastric neoplasmas. APDW2023 (Asian Pacific Digestive Week). Bangkok, Dec. [J Gastroenterol Hepatol 2023; 38(Suppl. 3) : 202]
- 8) 炭山和毅, 小林雅邦, 下島直樹. (ワークショップ 22: 画像診断を含めた新しいテクノロジーの小児外科治療への応用) 消化管神経叢の内視鏡的視覚化の検討. 第 123 回日本外科学会定期学術集会. 東京, 4月.
- 9) 土橋 昭, 宇野耕平, 炭山和毅. (シンポジウム 6 : 上部消化管 advanced therapeutic endoscopy (POET, 全層切除, 肥満治療など) (上部)) 内視鏡的スリーブ状胃形成術. 第 105 回日本消化器内視鏡学会総会. 東京, 5月.
- 10) 小野真吾, 土橋 昭, 炭山和毅. (シンポジウム 9 : JGES Core Session) 食道 ESD 後狭窄に対するステロイド内服の上乗せ効果に関する検討. 第 105 回日本消化器内視鏡学会総会. 東京, 5月.

臨床薬理学講座

教授：志賀 剛 臨床薬理学，循環器内科学
 教授：橋口 正行 臨床薬理学，医療技術評価学
 講師：荒川 泰弘 臨床薬理学，腫瘍内科学，血液内科学

教育・研究概要

I. 研究内容

ヒトを対象とした臨床薬理学的研究を行っている。薬物治療の基本は有害事象を防ぎながら最大の薬理効果を上げることである。その目的のために、臨床薬理学は臨床の中であって、患者における薬の科学的な「合理的薬物治療」を研究する学問領域である。そのテーマは各疾患における専門領域から診療科を超えた横断的領域まで幅広い。臨床薬物動態学は個別化治療の科学的モデルを構築するための基本となる。一方、新薬の開発，コホート研究から新たな薬物治療の可能性を探索し，検証的研究を行っていくことも臨床薬理学の重要な役割である。そのために薬効評価，新たな効果指標の確立に取り組む。また，その手法として費用対効果やレギュラトリーサイエンスの視点からも薬物治療の評価を行っていく。

本年度は，心不全治療薬であるイバプラジンの慢性心不全患者に対する運動耐容能の効果を検討する多施設共同無作為化比較試験が終了し，主要評価項目の結果について発表した。また，抗がん薬の心毒性に関する研究では本学附属4病院での観察研究および日米欧の副作用データベースから各種薬物による心毒性に関する臨床薬理学的検討を行っている。免疫疾患治療薬については貼付薬の製剤開発と多施設共同研究による臨床薬理学的研究を継続している。さらに副腎皮質がんに対する新規治療薬に関する研究も始めている。

II. 研究課題

1. 抗がん薬の心毒性に関する研究

近年，分子標的治療薬や免疫チェックポイント阻害剤などの新規薬剤の臨床導入によって，がん化学療法の効果は飛躍的に改善された。しかしながら，心血管合併症を含めた有害事象による長期予後に対する悪影響が懸念されている。2018～2019年に本学附属病院（本院，第三，柏）で，心血管リスクのある抗がん剤を使用した患者を対象とした後ろ向き観察研究を，腫瘍・血液内科の協力を得て行っ

ている。昨年，コホート全体の心血管合併症において，分子標的薬使用の有無が影響を与えるかを検討し，臨床薬理学会総会で発表している。現在，慢性骨髄性白血病治療の中心となっているチロシンキナーゼ阻害剤の使用患者における心血管合併症について，長期データ解析を行っている。一方，日本の有害事象自発報告データベース（JADER）や米国の有害事象報告データベース（FAERS）を用いて抗がん薬の心毒性に関連する検討を行っている。

2. 病態に応じた薬物の薬物動態／薬力学に関する研究

腎排泄率の高い薬は，腎機能障害，加齢の影響を受け，血中濃度が上昇し，思わぬ有害事象が発現する。このため，腎機能に応じた用量調整を行った投与設計が必要である。尿中未変化体排泄率が70%と高いジゴキシンを題材とし，心不全患者のデータを用いて，用量調節にふさわしい腎機能指標の提案，さらに尿管排泄に係わるP糖蛋白阻害薬併用時の用量調整に関する検討を行った。今後，他の循環器薬についても母集団薬物動態解析からモデルの構築を通して，適切な用量設定の提案を行っていく。

3. 循環器治療薬の臨床薬理学的検討

高齢化とともに心不全患者が増加し，医療費増加が国内で問題となるなか，日本では各種心不全治療について医療経済学的観点からの検討が少ない。本年は心不全入院患者を対象とした多施設観察研究（HIJ-HF II研究）のデータを基に急性心不全治療としてカルペリチドによる治療が従来の利尿薬・硝酸薬を主体とした治療に比し優れるか医療経済学的検討を行った。また，保険者データベースを用いて心不全治療薬の評価，およびアドヒアランスとその効果に関する検討を行っている。

4. 免疫疾患治療薬の臨床薬理学的研究

1) 関節リウマチとメトトレキサート

メトトレキサート（MTX）は関節リウマチ（RA）の薬物治療において，アンカードラッグに位置づけられている。我々は，臨床薬理学的アプローチにより個体差の解明を試み，MTXの個別化医療の確立を目指している。その一環として，人工関節置換術のRA患者の血液，滑膜，滑液中のMTX濃度測定ならびに薬効に関連する遺伝子について，MTXの治療反応性の個体差の原因を検討している。また，MTX経口剤では消化器系副作用のため投与継続が困難な患者も存在し，忍容性に課題があった。しかし，2022年MTX皮下注射剤の承認，2023年3月MTX診療の手引きが改訂され，MTX製剤の選択肢も増え，個別化医療が実践しやすくなっている。

我々は、MTX 新規投与経路の研究も行っており、本年度は、動物を用いた In vitro, In vivo 試験により、皮膚透過性に優れる製剤処方を検討して、新規投与製剤の開発につなげていきたい。

2) 全身性エリテマトーデスとヒドロキシクロロキン

ヒドロキシクロロキン (HCQ) は半世紀以上前から海外の多くの国で全身性エリテマトーデス (SLE)、皮膚エリテマトーデス (CLE)、RA に対して使用されており、特に SLE 患者では生命予後を改善することが明らかとなり、全ての SLE 患者で使用が推奨されている。SLE 患者では約 10% に抗 SS-A 抗体が認められ、新生児ループス発症に母親の抗 SS-A 抗体が関与し、新生児に心病変、皮膚病変などが生じる。前児が新生児ループスを合併していた場合、次児が合併する確率が 10 倍 (10-20%) になることが知られているが、新生児ループス予防法に関する確立したエビデンスはない。一方、妊婦を対象とした海外の臨床試験 (PATCH) において、HCQ の予防的投与の有用性が示唆されているが、HCQ の効果と副作用に関連する血中濃度域は明確になっていない。そこで、日本人抗 SS-A 抗体陽性妊婦における HCQ の至適投与量を明らかにすることを目的に、HCQ の薬物動態を検討している。

5. 副腎皮質がんにおける新規治療開発のためのオミックスデータ解析用プラットフォームの開発

副腎皮質がんは難治かつ悪性度の高い腫瘍であるが、希少がんであるために疾患モデルが少なく、臨床研究を行うための症例集積も困難である。米国 NIH/NCI/CCR/DPT 研究室と共同で、副腎皮質がんの前臨床モデル (細胞株、オルガノイド、患者由来ゼノグラフト) のオミックスデータ (ゲノムシーケンス、エクソームシーケンス、トランスクリプトーム、メチローム) や薬剤感受性データを統合するプラットフォームを開発している。また、臨床サンプルのオミックスデータと臨床情報を統合するためのプラットフォームも解析中であり、副腎皮質がんの層別化、治療効果予測、予後予測に有効な因子の同定を試みている。本年度は副腎皮質がん細胞株を用いた薬剤スクリーニングの結果から、新規エビキチン活性化酵素阻害剤である TAK-243 が有効であることを見出し、他の前臨床モデルにおいても効果が高いことを検証して報告した。

III. 教育

志賀が学生講義を担当した。安全性を主眼においた薬物治療の基本を学ぶことと添付文書を活用できるようになることをゴールとした。とくに日本では卒前教育として臨床薬理学の教育が行われていないため、日本の医師は欧米の医師と比べると薬物動態学が疎いのが特徴である。薬害の歴史をきちんと検証していないがために薬の安全性に対する意識が低く、製薬メーカーからも安全性に関する情報提供は不十分であるのは日本の実情である。これは医療事故の 10%、ヒヤリ・ハット事例の 25% を占める薬剤関連が減らないことも関係している。英国では、この薬の安全性を高めるために医学部の卒前教育で臨床薬理学教育を必須として位置付けている。毎回の講義では臨床事例を提示し、それに係わる薬の添付文書を読むことでの薬物治療の組み立てを学ぶようにしている。本年度の内容は以下である。

1. 添付文書と新薬開発：薬害の歴史から学ぶ
2. 臨床薬物動態学：肝代謝と腎排泄、薬物血中濃度モニタリング
3. 病態と薬物治療：腎機能障害時の投与設計、妊産婦への薬物治療

研究室配属では、薬剤性 QT 延長症候群に関係する薬について JADER を用いたデータベース研究を行っていただき、薬物による有害事象について学んでもらった。

また、志賀と橋口教授は大学院医学研究科看護学専攻の「臨床薬理学」講義 (14 コマ) を担当し、総論から薬物治療学各論 (循環器、消化器、呼吸器、精神・神経、腫瘍、免疫、糖尿病、感染症) について行った。

「点検・評価・改善」

1. 研究

2019 年 4 月に本講座が開設され、本年度で 5 年経過した。2023 年 4 月より米国 NIH に留学中であった荒川講師が加わり、志賀と橋口教授の 3 名体制となった。時間および人員の面で限界があり、研究の主体は他施設との共同研究を行っている。臨床研究はいずれも当講座が研究代表を務めるもので、本学の認定臨床研究審査委員会あるいは倫理委員会 (一括審査) で承認されて実施している。特定臨床研究 (多施設共同無作為化試験) は本学臨床研究支援センターの協力を受けながら行っている。また、橋口教授を中心には免疫疾患治療薬の新規薬物放出デバイスを用いた製剤開発を継続、製剤評価に関する基礎データを蓄積中である。一方、臨床研究で検討を

行っている各種 β 遮断薬の血中濃度測定について、本学と島津製作所との包括連携協定で借用している質量分析計を用いて測定法の開発を行っている。本年度の研究実施は現在の研究費で対応できているが、研究の発展には研究資金獲得が必要である。2024年度 基盤研究 (C) (一般)「イオントフォレーシスを用いた関節リウマチ患者に優しいメトトレキサート投与法の開発」の研究課題で研究費が獲得できた。次年度は本研究に関して、活発に取り組み、より多くの成果をあげられるように努力したい。本年度は新たな資金を獲得も含め、各研究テーマについて、研究背景となる基礎データや臨床研究からのサブ解析、データベース研究による検討など科学的根拠を示せるよう計画的に進めていく必要がある。また、本年度から社会人大学院生が入学し、小児から高齢者までの年齢層の違いによる薬物動態推定のモデル構築の研究に着手している。

研究体制としては、まだ十分でないものの、訪問研究員として統計解析、薬物測定、動態解析、費用対効果、遺伝子解析、データベース研究の専門家に参画いただき、多方面からの臨床薬理学研究を進めていく体制ができた。

2. 教育

我が国の医学教育コアカリキュラムに占める薬物治療学教育の割合は欧米に比べて非常に低い。その点、本学では臨床医学Ⅱで薬物治療学を学べる環境にある。医師として必ず知っておかなければいけない薬害の歴史と現在の薬機法や指針の骨子、また臨床で必要となる添付文書を読んで理解するスキルを短期間で学べるよう工夫している。新カリキュラムでは講義が3コマとなり、より効率的な教育が求められているなか、症例ベースとして薬物治療学を学べる工夫を考えていきたい。研究室配属では、短期間であっても何か研究としてまとめ、論文発表ができるテーマを選定している。本年度は1名の学生が英文論文を発表した。現在 MD-PhD コースの学生を1名受け入れている。

一方、医薬品の有効性、安全性、経済性（費用対効果）に関するトピックスについて、幅広く臨床薬理学を学ぶための機会を設け、産官学によるセミナー（Web形式）を開催している。これらを介した社会貢献・人材育成を行い、臨床薬理学の普及・発展に尽力したい。また、希望者には大学院生としての受け入れを積極的に行う。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Yokohara S, Hashiguchi M, Shiga T. Psychotherapeutic drug-induced life-threatening arrhythmias: A retrospective analysis using the Japanese adverse drug event report database. *J Arrhythm* 2023; 39(6): 928-36.
- 2) Sun Y, Baechler SA, Zhang X, Kumar S, Factor VM, Arakawa Y, Chau CH, Okamoto K, Parikh A, Walker B, Su YP, Chen J, Ting T, Huang SN, Beck E, Itkin Z, McKnight C, Xie C, Roper N, Nijhawan D, Figg WD, Meltzer PS, Yang JC, Thomas CJ, Pommier Y. Targeting neddylation sensitizes colorectal cancer to topoisomerase I inhibitors by interacting the DCAF13-CRL4 ubiquitin ligase complex. *Nat Commun* 2023; 14(1): 3762.
- 3) Suzuki S, Imai S, Mitsuboshi S, Kizaki H, Hashiguchi M, Hori S. Detection of vaccine adverse events before package insert revisions using a Japanese spontaneous reporting system. *J Clin Pharmacol* 2023; 63(8): 903-8.
- 4) Chatani R, Kondo S, Kamimura T, Suzuki S, Komatsubara E, Hayashi S, Hashiguchi M, Kizaki H, Imai S, Hori S. Exploring factors affecting the occurrence of hypersensitivity reactions induced by nonionic iodine contrast media. *J Clin Pharmacol* 2023; 63(9): 1002-8.
- 5) Kido K, Shimizu M, Shiga T, Hashiguchi M, Jalil B, Caccamo M, Sokos G. Meta-analysis comparing direct oral anticoagulants versus vitamin K antagonists in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 2024; 210: 172-6.
- 6) Arakawa Y, Jo U, Kumar S, Sun NY, Elloumi F, Thomas A, Roper N, Varghese D, Takebe N, Zhang X, Ceribelli M, Holland D, Beck E, Itkin Z, Mcknight C, Wilson K, Travers J, Klumpp-Thomas C, Thomas JC, Hoang DC, Hernandez MJ, Del Rivero J, Pommier Y. Activity of the ubiquitin-activation enzyme inhibitor TAK-243 in adrenocortical carcinoma cell lines, patient-derived organoids, and murine xenografts. *Cancer Res Commun* 2024; 4(3): 834-8.
- 7) Jo U, Arakawa Y, Zimmermann A, Taniyama D, Mizunuma M, Jenkins L, Maity T, Kumar S, Zenke F, Takebe N, Pommier Y. The novel ATR inhibitor M1774 induces replication protein overexpression and broad synergy with DNA-targeted anticancer drugs. *Mol Cancer Ther* 2024; 23(7): 911-23. Epub 2024 Mar 11.

II. 総説

- 1) Shiga T. Depression and cardiovascular diseases. *J Cardiol* 2023; 81(5): 485-90.
- 2) 橋口正行, 志賀 剛. 【プラセボを究める】臨床に必要なノセボ効果の基礎知識. *臨精薬理* 2023; 26(9): 875-81.
- 3) 荒川泰弘, 志賀 剛. 【処方「なぜ？」がわかる臨床現場の薬理学 蓄積した知識に新たな視点を加え, 明日の診療に活かす!】(第1章) 総論 薬物治療における基礎知識 薬理遺伝学. *レジデントノート増刊*: 2023, 25(14): 2485-90.
- 4) 志賀 剛. 【もう迷わない! 循環器薬物処方~若手医師へ贈る熟練医の処方の考え方】循環器薬の特徴について識る 抗不整脈薬 (I群・III群・IV群) 抗不整脈薬 (I群・III群/IV群). *Heart View* 2023; 27(12): 32-6.
- 5) Sedlack AJH, Hatfield SJ, Kumar S, Arakawa Y, Roper N, Sun NY, Nilubol N, Kiseljak-Vassiliades K, Hoang CD, Bergsland EK, Hernandez JM, Pommier Y, Del Rivero J. Preclinical models of adrenocortical cancer. *Cancers (Basel)* 2023; 15(11): 2873.

III. 症例報告

- 1) Sekiguchi H, Kikuchi N, Ishida I, Sekiguchi N, Nishimura K, Shiga T, Kawana M, Hagiwara N, Takemura Y, Yamaguchi J. Direct link between cardiac failure and global cerebral atrophy in a young adult: A case report on reduced cerebral artery blood flow. *Am J Case Rep* 2023; 24: e940892.

IV. 著書

- 1) 志賀 剛. 添付文書情報と臨床解説 17. 利尿薬. 北原光夫, 上野文昭, 越前宏俊編集. 治療薬マニュアル 2024. 東京: 医学書院, 2023. p.549-53.
- 2) 志賀 剛. 添付文書情報と臨床解説 21. 心不全治療薬. 北原光夫, 上野文昭, 越前宏俊編集. 治療薬マニュアル 2024. 東京: 医学書院, 2023. p.647-54.
- 3) 志賀 剛. 添付文書情報と臨床解説 22. その他の循環器用薬. 北原光夫, 上野文昭, 越前宏俊編集. 治療薬マニュアル 2024. 東京: 医学書院, 2023. p.677-9.
- 4) 志賀 剛. 3. 心不全・心筋/心膜疾患. 不整脈原性右室心筋症. 安齊俊久編集. 最新ガイドラインに基づく循環器疾患診療指針 2024-25. 東京: 総合医学社, 2023. p.144-52.
- 5) 志賀 剛. III 不整脈 11. 不整脈治療薬の催不整脈作用. 伊藤 浩, 山下武志編集. 循環器疾患 最新の治療 2024-2025. 東京: 南江堂, 2023. p.148-52.
- 6) 志賀 剛. 第6章: 循環器疾患 心臓再同期療法. 福井次男, 高木 誠, 小室一成編集. 今日の治療指

針. 2024年版. 東京: 医学書院, 2024. p.358-60.

- 7) 志賀 剛. 第2章: 高齢者に使用を回避したほうがよい薬剤 2. 心血管系薬 今井博久編集. 高齢者への薬剤処方. 第2版. 東京: 医学書院, 2024. p.57-127.
- 8) 志賀 剛. 第3章: 高齢者の特定の疾患で使用を回避したほうがよい薬剤 1. 心血管系 ①心不全 今井博久編集. 高齢者への薬剤処方. 第2版. 東京: 医学書院, 2024. p.208-22.
- 9) 志賀 剛. 第3章: 高齢者の特定の疾患で使用を回避したほうがよい薬剤 1. 心血管系 ②失神 今井博久編集. 高齢者への薬剤処方. 第2版. 東京: 医学書院, 2024. p.223-39.
- 10) 志賀 剛. 第5章: 高齢者の腎機能レベルに応じて使用を回避または減量すべき薬剤 2. 心血管系薬・抗凝固薬. 今井博久編集. 高齢者への薬剤処方. 第2版. 東京: 医学書院, 2024. p.337-42.

VIII. その他

- 1) 志賀 剛. (スポンサードセミナー4: 心房細動患者のトータルマネジメント) アクティブシニア心房細動患者における抗凝固療法を考える. 心電学関連春季大会 2023. 東京, 4月.
- 2) 志賀 剛. (International Session I: Arrhythmia) Prevention of sudden cardiac death. 第8回日本心臓病学会 (JCVA) 学術集会. 大分, 6月.
- 3) 橋口正行, 志賀 剛. (ポスター) 日本における抗精神病薬における心室不整脈リスクの調査: 自発報告症例の検討. 第7回日本臨床薬理学会関東甲信越部会. 東京, 6月.
- 4) Hashiguchi M, Suzuki A, Tanka J, Kasai H, Shiga T. (Poster) Population pharmacokinetic modeling and dose adjustment of oral pilsicainide in patients with arrhythmias. 19th World Congress of Basic & Clinical Pharmacology 2023. Glasgow, July.
- 5) 志賀 剛. (総務/将来構想委員会企画若手立案セッション1: 少し前のあの薬はいまも使えるのか) 古き良きジゴキシンはまだ使える. 第71回日本心臓病学会学術集会. 東京, 9月.
- 6) 志賀 剛. (パネルディスカッション8: 心不全と心拍数・血圧・自律神経) 慢性心不全患者における心拍数: 治療の効果指標としてどうとらえるか? 第27回日本心不全学会学術集会. 横浜, 10月.
- 7) 横原咲希, 橋口正行, 志賀 剛. (ポスター) 中枢神経系治療薬による致死性不整脈関連有害事象の検討: 日本有害事象報告データベース (JADER) を用いたレトロスペクティブ解析. 第140回成医会総会. 東京, 10月.
- 8) 袴田 潤, 橋口正行, 志賀 剛. (ポスター) FAERS

を用いた抗精神病薬による心室性不整脈リスクの調査。

第44回日本臨床薬理学会学術総会。神戸、12月。

- 9) 荒川泰弘, 郡司匡弘, 志賀 剛. (ポスター) 癌化学療法で使用される分子標的薬と心血管合併症: 後方視的コホート研究. 第44回日本臨床薬理学会学術総会. 神戸, 12月.

- 10) 志賀 剛. (チーム医療セッション教育講演2: 心不全療養指導士と考える最新の薬物治療の理想と現実～エビデンス/ガイドラインとのギャップは何か～) Introduction: 投与量の問題. 第88回日本循環器学会学術集会. 神戸, 3月.

歯科

教授: 林 勝彦 口腔外科学, 口腔病理学

准教授: 鈴木 茂 口腔外科学
(さいたま北部医療センターに outward)

講師: 高山 岳志 口腔外科学

教育・研究概要

I. 歯性上顎洞炎に対する単独治療としての抜歯の評価

歯性上顎洞炎には複数の治療法が存在するが、最適な治療法は依然として不明である。本研究では、抜歯後の歯性上顎洞炎の治癒率と治癒に寄与する因子を明らかにすることを目的とし、歯性上顎洞炎と診断された抜歯適応がある患者37人を前向きに検討した。抜歯前および抜歯3ヶ月後に副鼻腔CT画像を評価し、上顎洞の軟部組織陰影の有無により治癒群と非治癒群に分類した。予後因子は、両群を比較して統計学的に分析した。すべてのデータが得られた患者は10人であった。抜歯時の患者の平均年齢は 53.8 ± 12.9 歳(34~75歳)であった。このうち、上顎洞の軟部組織陰影が消失した患者は7人であり、これらの患者は治癒群に分類した。非治癒群は治癒群と比較し、有意に若かった(59.9歳対39.7歳)。抜歯により70%の患者で歯性上顎洞炎が治癒したが、抜歯後も歯性上顎洞炎が治癒しない場合があり、特に若年者ではその傾向が顕著であった。

II. マウスにおけるアキレス腱損傷から機能回復までのSox9の発現と局在の経時的変化

腱は骨格筋や骨からの応力伝達に重要な役割を果たす。しかし、腱は筋肉に比べて再生能力が劣る。筋肉や骨組織の再生に関する研究は認めるが、腱組織の再生、特に腱の再生に焦点を当てた研究は少ない。性決定領域Yボックス転写因子9 (Sox9) は、DNA結合ドメインを持つSRY関連転写因子であり、軟骨形成の重要な制御因子である。Sox9は腱発生の初期から中期に重要な役割を果たしている。しかし、Sox9が腱損傷後の治癒過程にどのように関与しているかは不明である。Sox9が損傷した腱で発現し、腱の機能回復に重要な役割を果たしていると考え、マウスのアキレス腱を0.3mm幅で部分切除し、アキレス腱損傷モデルマウスを作製し、損傷部位の機能回復とSox9の発現局在を経時的に評価した。その結果、Sox9は腱組織の必須部分であるエピテリウムの前構造の形成と同時に発現しており、その発

現が腱の機能回復に関連していることが明らかになった。腱の修復時に発現する Sox9 の系統追跡を行ったところ、腱の損傷後に Sox9 発現細胞に切り替わった細胞が腱の修復に関与していることが明らかになった。このことから、腱の再生に関与する幹細胞は、損傷後に Sox9 を発現し始める可能性が示唆された。

Ⅲ. 乾燥頭蓋骨を用いた側頭骨錐体部に隣接する下顎窩周囲の成長に関する探索的研究

乳歯から永久歯への歯の交換期における下顎窩周囲の発達の形態形成過程は、咬合の影響を強く受けるが、この過程における咬合の影響を検討した研究はない。今回、インド人のドナーから採取した乾燥頭蓋骨を用いて、永久歯萌出時の形態形成過程について検討した。年齢階級別の側頭骨鱗状縫合から卵円孔までの平均距離は、生後 8 ヶ月群では 3.24mm、成人群では 8.92mm であった。年齢階級別の側頭骨鱗状縫合から関節結節頂点までの平均距離は、生後 8 ヶ月群では 10.38mm、成人群では 19.34mm であった。また、年齢階級別の側頭骨鱗状縫合と関節結節頂点との間の内外側側の最短距離から後方に引いた垂線上に位置する錐体鱗裂と錐体鼓室裂の交点間の平均距離は、生後 8 ヶ月群では 9.68mm、成人群では 14.30mm であった。これらの結果から、下顎窩は神経頭蓋の成長とは異なり、咬合による荷重の影響を強く受けることが示唆された。このことは、咬合の影響が下顎窩周囲の発達の形態形成過程における二次的要素であることを示している。

Ⅳ. 東京慈恵会医科大学附属病院における周術期口腔機能管理の取り組み

2012 年に周術期口腔機能管理が診療報酬に新設されて以降、当科では医学部附属病院の特性を活かし、チーム医療の一環として周術期口腔機能管理に積極的に介入してきた。近年、支持療法としての周術期口腔機能管理の重要性が周知され、当科を受診する患者数は増加傾向にある。今回、当科での周術期口腔機能管理症例の実態と動向を把握するため過去 5 年間の臨床的検討を行った。調査期間および対象は 2018 年 4 月から 2023 年 3 月までに当科で周術期口腔機能管理を行った患者とした。調査項目は周術期口腔機能管理新患者数の年度別推移とした。2022 年度に関しては、性別、年齢、算定された周術期口腔機能管理料の種別についても調査した。周術期口腔機能管理新患者数は周術期口腔機能管理計画策定料の累計件数で算出した。調査期間におけ

る周術期口腔機能管理新患者数は 3,312 人（平均 662.4 人／年）であった。年度別では 2018 年度 582 人、2019 年度 653 人、2020 年度 536 人、2021 年度 735 人、2022 年度 806 人であった。また、2022 年度は男性 436 人、女性 370 人、当科初診時の平均年齢は 65.0 歳で、算定された周術期口腔機能管理料の種別は周術期口腔機能管理料（Ⅰ）396 例、周術期口腔機能管理料（Ⅱ）1,055 例、周術期口腔機能管理料（Ⅲ）925 例であった。周術期口腔機能管理新患者数は新型コロナウイルス感染症の影響で一時減少したが、年々増加傾向にある。2020 年 1 月の手術ケアセンター開設に伴い、手術ケアセンターから当科へ周術期口腔機能管理を依頼する体制が構築され、特に整形外科領域の周術期口腔機能管理依頼件数の増加が、周術期口腔機能管理新患者数の増加につながったと考えられる。その一方、新型コロナウイルス感染症の影響で減少した患者数が完全に回復していない部分もあり、今後、各科との更なる連携により患者数の回復と受診率の向上を図る必要がある。

「点検・評価・改善」

1. 教育

医学科 3 年生のコース臨床医学 I ユニット「歯科・口腔外科学」講義、柏看護専門学校 1 年生の手術療法「口腔外科」講義、第三病院看護専門学校 2 年生の疾病と治療「口腔疾患」を担当し、いずれも非同期型遠隔講義資料を用いて行なった。また、慈恵看護専門学校 1 年生の生態の調整機能障害と治療「歯・口腔」講義を担当し、対面で行なった。いずれの講義においても、口腔の解剖や機能から病態学までの要点を限定的なコマ数の講義を通して理解できるように、講義内容に配慮を加えた。また、看護専門学校の講義においては、国家試験への出題傾向を鑑みて「口腔ケア」の方法と実際について詳細に解説した。さらに、口腔細菌と全身疾患の関連性や周術期口腔機能管理の目的や実際に対する理解を深めることができるよう、講義内容を構成した。

2. 研究

1) 抜歯を先行した歯性上顎洞炎の治療予後について

当科は、当院耳鼻咽喉科と協働して歯性上顎洞炎や上顎洞へ進展した歯原性腫瘍・嚢胞の治療を行っている。歯科口腔外科と耳鼻咽喉科の境界領域における各種疾患に対する確実な診断と低侵襲で適切な治療を行うに際して、両診療科のシームレスな連携を継続、発展させることが重要である。本研究は耳鼻咽喉科と当科の共同研究であるが、歯性上顎

洞炎症例における原因歯抜去の有効性を示した前向き臨床研究は過去にほとんど報告されておらず、大変意義深い研究結果である。症例数を増やしてのさらなる研究継続が望まれる。

2) 東京慈恵会医科大学附属病院における周術期口腔機能管理の取り組み

歯科における口腔管理は、がん治療や血管・心臓外科手術、その他多岐にわたる分野の医療の質を担保し、その完遂を支援する支持療法である。周術期口腔機能管理は、2012年に保険収載されて以来、口腔外科の治療と両輪をなす病院歯科外来診療の主軸として広く実践されてきた。2018年度診療報酬改定において、人工股関節置換術や脳卒中に対する手術などが本口腔管理の対象症例として加えられたことを受け、当院においても脳神経内科や整形外科との医療連携が強化されている。今後、より密接な院内外の医科歯科連携を駆使して、より効果的な周術期口腔機能管理を実践・拡充することが重要である。

3) 頭頸部筋・骨格系の基礎的研究

頭頸部形態学に関する基礎的研究は、東京歯科大学解剖学講座との共同研究として実施している。研究課題「マウスにおけるアキレス腱損傷から機能回復までのSox9の発現と局在の経時的变化」では、損傷を受けた腱の再生に関与する幹細胞が、損傷後にSox9を発現し、腱の機能回復に関与することが示唆された。研究課題「乾燥頭蓋骨を用いた側頭骨錐体部に隣接する下顎窩周囲の成長に関する探索的研究」では、乾燥頭蓋骨を用いて永久歯萌出時の形態形成過程について検討した結果、下顎窩は咬合による荷重の影響を強く受けることが示唆された。

4) 今後の展望

当科で実施している現行の研究は、そのほとんどが本学他講座や学外施設との共同研究である。今後、東京歯科大学解剖学講座やタスマニア大学獣医学講座、本学他講座との共同研究をさらに推進するとともに、当科独自に遂行、継続する研究分野を確立することが喫緊の課題である。また、当科における臨床は、口腔外科的治療と周術期口腔機能管理を主軸とする有病者歯科治療を両輪とする。本邦屈指の規模を有する医学附属病院の歯科口腔外科として、口腔機能管理が全身へ及ぼす影響や効果を明らかにすることは、我々の使命である。今後、周術期口腔機能管理の対象診療科との共同研究をさらに推進し、当科主導での臨床研究を実施することが望まれる。これらの臨床研究や基礎的研究を通して、リサーチマインド溢れる教室員を育てる所存である。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Tsuchiya E, Takeda M, Mori E, Takakura I, Mitsuyoshi R, Otori N, Hayashi K. Evaluating tooth extraction as a stand-alone treatment for odontogenic sinusitis. *Acta Otolaryngol* 2023; 143(6): 495-8.
- 2) Watanabe G, Yamamoto M, Taniguchi S, Sugiyama Y, Hirouchi H, Ishizuka S, Kitamura K, Mizoguchi T, Takayama T, Hayashi K, Abe S. Chronological changes in the expression and localization of Sox9 between achilles tendon injury and functional recovery in mice. *Int J Mol Sci* 2023; 24(14): 11305.
- 3) Hirouchi H, Suzuki R, Hanada S, Takeuchi Y, Sugiyama Y, Takayama T, Hayashi K, Murakami G, Abe S. Exploratory study of growth of circumference of mandibular fossa adjacent to petrous portion of temporal bone using dried skulls. *Bull Tokyo Dent Coll* 2024; 65(1): 11-7.

VIII. その他

- 1) 倉本理央, 杉山雄紀, 相原美香, 林 勝彦. (口演) 東京慈恵会医科大学附属病院における周術期口腔機能管理の取り組み. 第37回日本口腔リハビリテーション学会学術大会. 神戸, 10月.

感染制御科

教授：吉田 正樹	感染症一般, 抗菌化学療法, HIV 感染症, 感染制御
教授：塚田 弘樹	感染症一般, 感染制御, 呼吸器感染症, HIV 感染症
教授：吉川 晃司	感染症一般, 抗菌化学療法, HIV 感染症, 感染制御
教授：中澤 靖	感染症一般, 感染制御, HIV 感染症, 医療安全
教授：山口 敏行	感染症一般, 感染制御, HIV 感染症, 耐性菌感染症, 感染性廃棄物, 呼吸器内科
准教授：竹田 宏	感染症一般, 感染制御, 呼吸器感染症, 抗酸菌感染症
准教授：堀野 哲也	HIV 感染症, 細菌感染症, 抗菌薬適正使用
講師：保科 斉生	寄生虫感染症, 熱帯医学, HIV 感染症, 臨床検査
講師：中拂 一彦	感染症一般, HIV 感染症

教育・研究概要

I. 新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) に関する研究

1. 風疹ワクチン接種後の抗体産生反応と新型コロナウイルスワクチン (BNT162b2) 接種後の SARS-CoV-2 に対する長期免疫との関連性についての研究

我々は以前の研究 (Nakaharai K, et al. Clin Microbiol Infect 2023.) で, 風疹ワクチン接種に対する低反応と, BNT162b2 ワクチン 2 回目接種直後の抗 SARS-CoV-2 スパイクタンパク免疫グロブリン G (抗 S IgG) の獲得低下との関連を示した。本研究では, 風疹を含むワクチン予防可能な疾患 (VPD) に対するワクチン接種に対する反応性が, BNT 162b2 ワクチン接種後の長期的な抗 SARS-CoV-2 抗体保持と関連するかどうかを評価することを目的とした。研究参加者として, 2021 年 5 月 30 日時点で BNT162b2 ワクチンの 2 回接種を完了した慈恵医大本院勤務の医師または看護師をリクルートした。2021 年 5 月 25 日から 6 月 25 日まで, 2 回目の BNT162b2 投与から少なくとも 2 週間後に各参加者から血液サンプルを採取し, SARS-CoV-2 抗体の有無を評価した。3 回目の BNT162b2 ワクチン接種直前の 2021 年 12 月にも, 同じ集団で SARS-CoV-2 抗体を評価した。最終的に計 688 人の参加

者が解析に含まれ, 全体の抗 S IgG 抗体価の中央値は 742.9AU/mL (IQR: 475.1-1155.5) であった。3 回目の BNT162b2 投与直前の抗 S IgG 価の中央値は, 風疹ワクチン正常反応群で 768.4AU/mL, 低反応群で 611.7AU/mL であった。多変量解析により, 風疹ワクチン接種に対する低反応と, BNT162b2 (3 回目) 投与直前の抗 S IgG 力価の低下との間に有意な関連を認めた。

2. 抗レトロウイルス療法でコントロールされた HIV 感染者における SARS-CoV-2 ワクチン接種後のスパイクタンパク IgG 抗体価に関連する因子についての研究

この研究では, HIV 感染者 (PLWH) における SARS-CoV-2 ワクチン反応に関連する因子の特定を目的とした。東京慈恵医科大学附属病院に通院中の PLWH を対象に, SARS-CoV-2 スパイクおよびヌクレオカプシドタンパクに対する IgG 抗体を, Abbott SARS-CoV-2 IgG II Quant アッセイを使用して測定した。調査期間中に, 371 名の PLWH が本研究に登録された。COVID-19 罹患のある者, 未治療またはコントロール不十分な HIV 感染がある PLWH, 2 回目のワクチン接種後 7 日以内に血液サンプルが採取された者は除外した。最終分析には, 抗レトロウイルス療法によって HIV がコントロールされた 310 名の PLWH が含まれた。多変量解析の結果, 慢性腎臓病 (CKD) ($p=0.049$) および 2 回目のワクチン接種から血液採取までの期間 ($p<0.001$) がスパイクタンパク IgG 抗体価の低下に関連していることが示された。透析や腎移植を受けていない場合でも, CKD は PLWH におけるワクチン反応に影響することが判明した。

3. COVID-19 における酵素結合免疫スポットアッセイ (ELISPOT) の有用性の検討

SARS-CoV-2 の免疫に関する研究の多くは, 体液性免疫に焦点を当てている。一方で, SARS-CoV-2 ワクチン接種後の細胞性免疫についての情報は不足している。2021 年 12 月に病院職員を対象とした単一施設の横断的観察研究を実施し, SARS-CoV-2 ワクチン接種後の細胞性免疫と体液性免疫を評価するため, 2 種類の血清学的アッセイ (ELISPOT アッセイおよび ELISA) の結果を比較した。参加者は 30 名で, 以下の 3 グループに分けた: COVID-19 罹患後にワクチン接種 1 回のみ受けた 5 名, COVID-19 罹患後にワクチン接種を 2 回受けた 5 名, COVID-19 未感染で 2 回ワクチン接種を受けた 20 名。最終ワクチン接種と, 感染からの期間について中央値はそれぞれ 244 日と 396 日であった。SARS-CoV-2

スパイクタンパクに対するT細胞応答（STR）は、全ての参加者において両アッセイで陽性を示した。細胞性免疫を評価するELISPOTアッセイで、ワクチン接種後の発熱とSTRとの相関は認めなかった。またCOVID-19罹患後のN（ヌクレオカプシド）およびM（メンブレン）特異的STRは、ELISAと比較してより長期間（最大600日以上）持続した。本研究はCOVID-19罹患およびワクチン接種後の細胞性免疫は、体液性免疫よりも長く持続することを示唆した。ELISPOTアッセイでの評価は、過去の感染をより正確に検出できる可能性がある。

II. HIV感染症に関する研究

1. HIV感染者にとって、潜在性トキソプラズマ感染はCOVID-19の罹患リスクとなり得るか？

HIV感染者（PLWH）におけるトキソプラズマ感染は、神経認知機能障害のリスクとなることが報告されているが、国内のPLWHにおける情報は不足している。この研究では、パンデミック当初COVID-19罹患を危険イベントとして、潜在性トキソプラズマ感染（LTI）のPLWHにおけるCOVID-19罹患歴の関連を調査し、LTIと危険回避について評価することを目的とした。東京慈恵医大附属病院において2021年7月から2022年12月までの18ヶ月間で417名のPLWHを登録し、トキソプラズマIgG（TpIgG）、SARS-CoV-2ヌクレオカプシドIgG、CD4陽性リンパ球数、HIV RNA量、梅毒トレポネーマ検査を実施した。結果、参加者の7.2%がTpIgG陽性であり、COVID-19感染率はLTIグループで26.7%、非LTIグループで20%であったが、統計学的な優位差は確認できなかった。一方、年齢（若年者）とCOVID-19罹患歴は有意に相関していた。また梅毒を指標にした性感染症の獲得リスクについても両群で差は見られなかった。結論として、HIV感染者においてLTIとCOVID-19罹患の間に有意な関連は認められなかったが、若年層が顕著なリスク要因であることが示された。

III. その他の研究

1. 日本における呼吸器感染症分離菌に関する多施設共同前向き調査

2019年7月～2021年6月 全国参加33施設のうち32施設から983株の分離菌が収集された。うち、再培養可能な932株（大学病院55%、一般病院45%）について解析を行った。背景となった疾患では市中肺炎が多く、次いで、医療・介護関連肺炎、

院内肺炎、慢性呼吸器病変の二次感染、人工呼吸器関連肺炎の順であった。入院が56.9%、外来が43.1%であり、年齢層では、70歳以上で69%、60歳以上で80%を占めた。検体では喀痰が69.0%、吸引痰が27.3%を占めた。基礎疾患あり、が91.6%で、内訳は呼吸器系疾患、神経系疾患、循環器疾患、代謝・内分泌系疾患、消化器系疾患、尿路系疾患、血液系疾患、精神系疾患の順。免疫不全状態と考えられるものが15.7%、90日以内の抗菌薬の前投与が32.0%あった。市中肺炎では、肺炎球菌が多く32%を占め、次いで、インフルエンザ菌、モラクセラ菌の順であった。院内肺炎では、黄色ブドウ球菌、肺炎球菌、緑膿菌が多く、3つの菌でそれぞれ25-29%を占めていた。医療・介護関連肺炎では、化膿性連鎖球菌を除いて、どの菌もほぼ均等に検出されていた。人工呼吸器肺炎では、緑膿菌、黄色ブドウ球菌、肺炎球菌の順であった。性呼吸器病変の二次感染では、緑膿菌が31%、次いで、インフルエンザ菌、モラクセラ菌、黄色ブドウ球菌が高頻度であった。

「点検・評価・改善」

1. 新型コロナウイルス感染症（COVID-19）に関する研究
 - 1) 風疹ワクチン接種に対する低反応は、BNT162b2の3回目接種前の抗S IgG力価の低下と有意に関連していた。風疹ワクチン接種の低反応とSARS-CoV-2に対する免疫反応の減弱との関連は、BNT162b2ワクチン接種後早期だけでなく長期経過後にも観察されることが示された。これにより、風疹ワクチン接種後の反応性が低い個人に対して、BNT162b2ワクチン接種後の抗体価を長期にわたり注意深くモニタリングすることの重要性が示唆された。
 - 2) この研究では、透析や腎移植を受けていない場合でも、CKDはPLWHにおけるワクチン反応に影響することを示した。本研究の結果はPLWHの免疫応答を理解するための重要な情報と考えられる。多変量解析の結果から、PLWHの慢性腎臓病はスパイクタンパクIgG抗体価の低下に関連していることが示された。今後は他ワクチンも同様に評価することが可能であり、その結果はPLWHに対する最適なワクチン戦略を見出すことに寄与すると考えられる。
 - 3) SARS-CoV-2に対する免疫能に関する多くの研究は、体液性免疫に焦点を当てているが、本研究は細胞性免疫について評価した研究である。SARS-CoV-2スパイクタンパクSTRは、全ての参

加者において両アッセイで陽性を示し、COVID-19 罹患およびワクチン接種後の細胞性免疫は、体液性免疫よりも長く持続することを明らかにした。いくつかの既報では、ワクチン接種後の発熱と抗体産生量が相関すると報告されているが、細胞性免疫を評価する ELISPOT アッセイでは相関は確認できなかった。本研究はサンプルサイズが小さい単施設研究であったが、ELISPOT アッセイは過去の感染をより正確に検出できる可能性を示すことができた。

2. HIV 感染症に関する研究

1) 本研究では、HIV 感染者 (PLWH) における潜在性トキソプラズマ感染 (LTI) と COVID-19 の関連を調査し、LTI と危険回避能力の関係について探索的に調査した。パンデミック下であった 2021 年 7 月から 18 ヶ月の間、東京慈恵医大附属病院に通院した PLWH 417 名を対象とし、トキソプラズマ IgG, SARS-CoV-2 ヌクレオカプシド IgG, CD4 カウント, HIV RNA 量, 梅毒トレポネーマ検査を実施した。結果、参加者の 7.2% が TpIgG 陽性であり、COVID-19 罹患率は LTI グループで 26.7%, 非 LTI グループで 20% であった。また、若年層は COVID-19 と有意に相関していた。一方、LTI の COVID-19 罹患者は全て SARS-CoV-2 ヌクレオカプシド IgG が陽性であったのに対して、非 LTI 群の抗体陽性者は 74% であった。LTI 群では SARS-CoV-2 ヌクレオカプシド IgG の維持期間が非 LTI 群と比較して長い可能性や、無症候感染を含め複数回感染している可能性が考えられた。

3. その他の研究

1) 今回のサーベイランスでは、黄色ブドウ球菌の MRSA 率は減少傾向であった。MSSA では、マクロライド、キノロン、および CLDM の感受性は前のサーベイランスと同様のレベルだった。MRSA も含め VCM, TEIC, LZD の耐性傾向はみられなかった。大部分の β -ラクタムは、肺炎球菌に対して活性があり、キノロン薬も以前のサーベイランスと同様の活性を示した。ただし、キノロン耐性肺炎球菌の増加は重要な問題であり、継続的な監視が必要である。インフルエンザ菌については、BLNAR は過去と比較して減少していた。TAZ/PIPC とキノロンに対して活性を持っていることを示している。モラクセラ菌では、ほとんどの菌株がペニシリナーゼを産生していた。他の β -ラクタム、アミノグリコシド、マクロライド、およびキノロン薬は活性を示した。ESBL 産生肺炎桿菌の割合は、増加傾向を示した。全株を通じ、CMZ や TAZ/PIPC, カルバペネム系薬に対しては、99-100% が感性を示してい

た。キノロン薬は感性を示す株があったものの、耐性株も観察されており注意が必要である。なおカルバペネム耐性菌は分離されなかった。緑膿菌株では、カルバペネムおよびキノロンに対する感受性は、前回の研究と同様であった。アミノグリコシドは良好な感受性を示し、メタロ- β -ラクタマーゼ産生株は今回検出されなかった。ただし、今後の研究では、多剤耐性菌を継続的に監視する必要がある。本サーベイランスは、本邦の呼吸器感染症の治療のための有用な参考資料であり、抗菌薬適正使用のエビデンスとなる。したがって、主要な呼吸器病原体の抗菌薬耐性菌に関する新しい知見を更新するため、今後もサーベイランスを継続的に実施する必要がある。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Tokimatsu I, Matsumoto T, Tsukada H, Fujikura Y, Miki M, Morinaga Y, Sato J, Wakamura T, Kiyota H, Tateda K, Yanagisawa H, Sasaki T, Ikeda H, Horikawa H, Takahashi H, Seki M, Mori Y, Takeda H, Kurai D, Hasegawa N, Uwamino Y, Kudo M, Yamamoto M, Nagano Y, Nomura S, Tetsuka T, Hosokai M, Aoki N, Yamamoto Y, Iinuma Y, Mikamo H, Suematsu H, Maruyama T, Kawabata A, Sugaki Y, Nakamura A, Fujikawa Y, Fukumori T, Ukimura A, Kakeya H, Niki M, Yoshida K, Kobashi Y, Tokuyasu H, Yatera K, Ikegami H, Fujita M, Matsumoto T, Yanagihara K, Matsuda J, Hiramatsu K, Shinzato T. Nationwide surveillance of bacterial respiratory pathogens conducted by the surveillance committee of the Japanese Society of Chemotherapy, the Japanese Association for Infectious Diseases, and the Japanese Society for Clinical Microbiology in 2019-2020: general view of the pathogens' antibacterial susceptibility. *J Infect Chemother* 2023; 29(8): 731-43.
- 2) Kawabe M, Kuroda T, Yamamoto I, Kobayashi A, Ohki Y, Hayashi A, Urabe F, Miki J, Yamada H, Kimura T, Matsuo N, Tanno Y, Horino T, Ohkido I, Yamamoto H, Yokoo T. Booster effect of the third dose of SARS-CoV-2 mRNA vaccine in Japanese kidney transplant recipients. *Sci Rep* 2023; 13(1): 9976.
- 3) Sawaki K, Hoshina T, Miyamoto T, Sakamoto Y, Miyajima M, Lee K, Nakaharai K, Horino T, Mishima Y, Nakazawa Y, Yoshida M. Exploring the utility of enzyme-linked immunospot assays in COVID-19. *Jikeikai Medical Journal* 2023; 70(2): 53-60.
- 4) Nakaharai K, Nakazawa Y, Yoshida M. Association between rubella vaccination response and long-term

immune response to severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 after BNT162b2 vaccination. *J Infect Chemother* 2024; 30(1) : 81-3.

- 5) Lee K, Horino T, Hoshina T, Sawaki K, Sakamoto Y, Miyajima M, Nakaharai K, Nakazawa Y, Yoshida M. Factors associated with IgG titers against SARS-CoV-2 spike protein after second vaccination in people living with HIV controlled with anti-retroviral therapy. *J Infect Chemother* 2024; 30(1) : 53-7.
- 6) Fukui A, Takeshita K, Nakashima A, Maruyama Y, Tsuboi N, Hoshina T, Yokoo T. The relation between proteinuria and the severity of COVID-19. *Clin Exp Nephrol* 2024; 28(3) : 235-44.
- 7) Nakashima A, Yamamoto I, Kobayashi A, Kimura K, Yaginuma T, Nishio S, Kato K, Kawai R, Horino T, Ohkido I, Yokoo T. Active vitamin D analog and SARS-CoV-2 IgG after BNT162b2 vaccination in patients with hemodialysis. *Ther Apher Dial* 2024; 28(4) : 599-607. Epub 2024 Mar 19.2024.

II. 総説

- 1) 堀野哲也. 【耐性菌の最新動向・感染対策と AST】耐性菌の最新発生動向と感染対策のポイント 多剤耐性アシネトバクター (MDRA). 感染対策 ICT ジャーナル 2023; 18(4) : 253-7.
- 2) 堀野哲也. 【全国各地の施設・組織のノウハウが分かる！決定版 感染対策地域連携マニュアル】連携施設における取り組み紹介 障がい者施設. *INFECT CONTROL* 2023; 夏季増刊 : 135-40.
- 3) 保科斉生, 吉田正樹. 【全身疾患と口腔咽頭病変】感染症 性感染症. *JOHNS* 2023; 39(7) : 698-702.
- 4) 保科斉生. 【Catch you!!!寄生虫】寄生虫感染症のイロハ 寄生虫感染症の迅速診断試薬. *救急医* 2024; 48(3) : 267-71.

III. 症例報告

- 1) 宮本智美, 保科斉生, 和久井大, 田中美緒, 丸山治彦, 嘉糠洋陸, 吉田正樹. 健康診断を契機に発見されたトキソカラ症の1例. *Clin Parasitol* 2023; 34(1) : 94-6.
- 2) 保科斉生, 田中美緒, 丸山治彦, 嘉糠洋陸, 吉田正樹. 蕁麻疹と誤診された遊走性限局性皮膚腫脹を伴う顎口虫症の1例. *Clin Parasitol* 2023; 34(1) : 55-9.

IV. 著書

- 1) 山口敏行. H章: 感染症. 岡庭 豊編. 看護師・看護学生のためのレビューブック 2025. 東京: メディックメディア, 2024. p.2-34.

VII. その他

- 1) 塚田弘樹. (ランチョンセミナー13: グラム陰性菌感染症治療における抗菌薬適正使用) 院内肺炎における抗菌薬選択-成人肺炎診療ガイドライン改訂を踏まえて-. 第97回日本感染症学会総会学術講演会・第71回日本化学療法学会学術集会 合同学会. 横浜, 4月.
- 2) 鮎川英明, 堀野哲也, 坂本和美, 松澤真由子, 青木寛明, 吉川晃司. 尿路由来の血流感染症における血液培養と尿培養の一致率についての検討. 第72回日本感染症学会東日本地方会学術集会・第70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) 山口敏行. (シンポジウム8: with コロナ時代のインフルエンザ診療) 効果的かつ負担の少ない感染対策について考える. 第72回日本感染症学会東日本地方会学術集会・第70回日本化学療法学会東日本支部総会合同学会. 東京, 10月.
- 4) 塚田弘樹. 耐性菌リスクを考慮した緑膿菌気道感染への対峙-ガイドラインにみる慢性下気道感染症および免疫不全下での治療戦略-第58回緑膿菌感染症研究会. 横浜, 1月.
- 5) 堀野哲也, 小野和代, 菅原えりさ, 松本哲哉, 四柳宏, 吉田正樹. (特別報告) COVID-19の院内感染発生状況調査と感染対策に対するアンケート結果報告. 第38回日本環境感染症学会総会・学術集会. 横浜, 7月.
- 6) 堀野哲也, 保科斉生, 宮本智美, 澤木賢司, 坂本洋平, 宮島真希子, 李 広烈, 中拂一彦, 田村久美, 中澤 靖, 吉田正樹. カンピロバクター腸炎における抗菌薬の使用状況について. 第26回日本臨床腸内微生物学会総会・学術集会. 横浜, 9月.
- 7) 宮本智美, 堀野哲也, 保科斉生, 中拂一彦, 李 広烈, 宮島真希子, 坂本洋平, 澤木賢司, 田村久美, 中澤 靖, 吉田正樹. 黄色ブドウ球菌菌血症における血液培養陰性化確認の有用性について. 第72回日本感染症学会東日本地方会学術集会・第70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) 李 広烈, 宮本智美, 澤木賢司, 坂本洋平, 宮島真希子, 中拂一彦, 保科斉生, 堀野哲也, 吉田正樹. 耳梅毒と眼梅毒を同時に発症した神経梅毒の1例. 第72回日本感染症学会東日本地方会学術集会/第70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) Hoshina T, Miyamoto T, Sawaki K, Sakamoto Y, Miyajima M, Lee K, Nakaharai K, Tamura K, Horino T, Nakazawa Y, Kanuka H, Yoshida M. Can latent toxoplasma infection be a risk of covid-19 morbidity for people living with HIV? American Society of Tropical Medicine and Hygiene 2023 annual meeting. Chicago, Oct.
- 10) 菊地真歩, 宮本智美, 保科斉生, 堀野哲也, 吉田正樹. ペンタミジンによるアナフィラキシーを生じた

AIDS 関連ニューモシスチス肺炎の一例. 第 36 回日本
本性感染症学会学術大会, 東京, 12 月.

輸血・細胞治療部

准 教 授	：佐藤 智彦	輸血医学, 血液内科学
教 授	：加藤 陽子	輸血医学, 小児血液腫瘍学
教 授	：増岡 秀一	輸血医学, 血液内科学
臨床専任教授	：田崎 哲典	輸血医学

教育・研究概要

I. 教育

1. 卒前教育

従来, 当部では本学の医学生や看護学生, そして学外の臨床検査技師養成校の臨地実習生に向けて, 実習を中心とした輸血に関する卒前教育を実践してきた。2023 年度も COVID-19 の影響により, 多くの内容がオンラインでの指導となった。主な担当科目は以下の通りである。

- ・コース外国語Ⅲ ユニット「医学英語専門文献抄読Ⅰ」: 医 3 年生 (90 分×20 回, Zoom)
- ・コース臨床医学Ⅰ ユニット「外科学入門」(外科と輸血): 医 4 年生 (非同期型講義)
- ・コース臨床医学Ⅰ ユニット「基本的臨床技能実習: 輸血 (1), (2)」: 医 4 年生 (実習 (1) 血液センター見学は非同期型講義で代替, 実習 (2) 採血・輸血検査実習は実習室にて実施: 200 分/班×10 回)

2. 卒後教育

従来通り, 臨床研修医を対象に, 講義や輸血検査の実技などを含む輸血研修を対面・小グループ制で実施した (7 時間/班×7 班)。

II. 研究

1. 大量出血合併急性血小板減少マウスモデルの

構築とヒト冷蔵血小板による止血効果の検証
血小板製剤 (PC) は常温保存のため有効期限が 4 日間と短いため, 大量出血時には適時・十分量の輸血が困難になりうる。血小板添加液に浮遊させた血小板 (PAS-PC) は, 止血能を保ちつつ採血後約 2 週間の冷蔵保存が可能とされる。当部では, 本学麻酔科および日本赤十字社血液事業本部中央血液研究所との共同研究として, 大量出血における冷蔵 PAS-PC の臨床応用に向けて, 非臨床試験に適した動物モデルの開発と同モデルによる止血効果の検証について, 2020 年度から取り組んでいる。ヒト

血小板輸血が可能な免疫不全マウスを用いて、動脈からの脱血と中心静脈からの5%アルブミン (Alb) 投与を反復した、「大量出血に伴う血小板減少マウスモデル」を作成した。このモデルを用いて、常温PAS-PCと比較して、冷蔵PAS-PCは止血完了時の血小板数を同等に保ち、止血効果が高いことを示した。このマウスモデルは、「手術中に大量出血を呈し、輸液を繰り返して生じた血小板減少/易出血の病態」を模した再現性の高いモデルであり、各種の新規血液製剤の効果検証にも活用できるものである。なお、本研究は、第71回日本輸血・細胞治療学会学術総会において優秀演題賞に選出された(発表：麻酔科 内山敬太医師)。同内容は投稿準備中である。

2. 100%自主的無報酬献血体制構築の促進要素に関する国際インタビュー調査

WHOは100%自主的無報酬献血 (voluntary non-remunerated donation: VNRD) 体制の構築を求めているが、特に低所得国でその達成が困難な状況にある。佐藤は2022年から国際輸血学会 (ISBT) のGlobal Blood Safety working partyに所属しており、2023年よりVNRD達成の促進要素を明らかにするための国際インタビュー調査を、日本赤十字社関東甲信越ブロック血液センターの津野寛和医師とともに主導している。ISBTメンバーの推薦による雪玉式サンプリングから、10か国計13名から回答を得て、その内容を外部環境分析枠組み (PESTELE: 政治/経済/社会/技術/環境/法/倫理) で分類した上での質的分析を進めている。同分析結果の一部 (速報版) を、スウェーデン (イエテボリ) でのISBT Regional Congressで報告した (Analysis of the interview forms: Subgroup Replacement vs Voluntary Donation)。これまでの分析から、各国のVNRD化においては、政治的・社会的要素、そして法的・経済的・技術的要素の重要性が示唆されている。今後は、さらに分析を進めるとともに、100% VNRD体制のグローバル化を目指すために、各要素が低所得国に及ぼす影響を大規模アンケート調査等で探索する予定である。

3. 献血ドナーの再来への寄与因子に関する行動分析的調査

近年の国内における輸血用血液の供給は、コロナ禍においても深刻な不足をきたさなかった点で非常に強固なものと言えるが、献血量の9割以上が40歳代以上の複数回ドナーに由来しており、10~30歳代の若年層の献血者数が減少傾向にある。今後の少子高齢化のさらなる進行から、輸血用血液の安定

供給が不安視されており、献血ドナーの維持・増加に向けた対策が求められている。応用行動分析学は、人間のある行動を先行刺激 (Antecedent: A) と行動 (Behavior: B)、結果 (Consequence: C) の関連性から捉えることを通じて (ABC分析)、後続事象を変化させて行動変容を実現しうる、心理学の一分野である。国内の複数回ドナーにおける献血という「繰り返し行動」をさらに促進するために、この応用行動分析学を活用していくことは有用であると予測され、佐藤は輸血関連研究団体であるBEST (Biomedical Excellence for Safer Transfusion) Collaborativeが主催する、BEST LXVI Team Meetings (アメリカ、ナッシュビル) にゲスト参加し、アンケート調査による複数回献血ドナーの「献血行動」の先行事象と後続事象の調査に関する提案をした (Study Proposal: Survey on the motivators and deterrents of blood donation by applying the Applied Behavior Analysis)。2023年度末時点で、日本赤十字社関東甲信越ブロック血液センターの津野寛和医師、同東京都赤十字血液センターの難波寛子医師と共同して同調査を国内で実施する準備を進めている。本研究は応用行動分析学を用いた献血行動の研究としては世界初のものであり、文化や人種による違いも加味して国際共同研究として発展させていくことも検討している。

4. CAR-T細胞療法におけるアフエレーシス部門の体制整備

再発・難治性血液腫瘍に対するCAR-T細胞 (キメラ抗原受容体T細胞) 療法において、当部はアフエレーシス部門として、CAR-T細胞製品の原材料となるリンパ球の採取を担っており、2021年2月にチサゲンレクルユーセル (キムリア®) の治療提供可能施設として認定を受けた。その際に構築した、リンパ球アフエレーシスに関する品質マネジメントシステム (QMS) を活用して、アキシカプタゲンシロルユーセル (イエスカルタ®) の治療提供可能施設としての認定取得に向けて2023年10月から体制整備に取り組んでいる。2024年1月に施設監査を受審している。こうしたCAR-T細胞療法におけるアフエレーシス部門の体制整備は、院内でのCAR-T細胞療法に関する臨床研究を推進するための基礎であり、今後は他のCAR-T細胞製品の施設認定取得も目指していく予定である。

5. ドナーリンパ球由来のABO血液型抗体による溶血性貧血 (症例報告)

生体肝移植例の5~30%に貧血が見られるが、溶血性貧血はまれである。しかし、ABO型マイナー

ミスマッチ生体肝移植では、ドナー肝の残存Bリンパ球による Passenger Lymphocyte Syndrome (PLS) が生じることが知られている。当院において、ABO型マイナーミスマッチ生体肝移植後に急性拒絶反応を呈し、さらにドナーリンパ球由来のABO血液型抗体による溶血性貧血を生じた症例を経験した。同症例では、HLA-A一方向適合があり、移植後急性拒絶反応でドナーリンパ球の抗体産生が惹起されて溶血を引き起こした可能性があり、抗体関連型拒絶反応に対する一連の治療がその改善に寄与したものと考えられた。ここから、生体肝移植後の赤血球輸血では、PLSの可能性も考慮して輸血前検査を行うことが重要であることが示唆された。同内容は、第71回日本輸血・細胞治療学会学術総会において当部の徳田技師が報告した。

「点検・評価・改善」

1. 輸血教育

前年度に引き続き、COVID-19の影響から、座学は全てオンライン（基本的には非同期型）によるものであり、実技を伴う実習飲み対面での実施となった。次年度は医学部4年生対象の学外実習（血液センターと献血ルームの訪問）が再開されることが決定している。輸血の卒前教育に費やされる時間が全国的に減少していることから、次年度に向けて限られた時間の中で内容をより充実させるための準備を進めている。また、当院は日本輸血・細胞治療学会による臨床輸血看護師制度研修施設に認定されており、コロナ禍で研修受け入れができない状況が続いており、今後はその受け入れを再開していく予定である。

2. 研究

基礎的研究としては、冷蔵血小板の臨床応用に向けた大量出血マウスモデルの新規構築とそれを用いたヒト冷蔵血小板の止血効果の検証が順調に進んでいる。その論文化とともに、それ以外の（新規）血液製剤の効果検証にも同モデルを応用していく予定である。

調査研究としては、ISBTや日本赤十字社と共同して献血促進に関する複数の研究を実施している。今後は、国内外で安全な輸血用血液を十分に確保するために有用な知見を得ることを目指して、さらに研究の実施・分析を進めていく予定である。

近年は、様々な病態での輸血に関する大規模研究が国際的に行われており、各種のガイドラインに含まれるべき重要な知見が示されている。有名誌に掲載されているこうした研究論文の一部に対して、当

部から Letter to the editor の形式で意見を表明することができた（研究業績 VIII. その他を参照）。こうした critical reading は次年度も継続していく。

症例報告について、今年度は、ドナーリンパ球由来のABO血液型抗体による溶血性貧血をきたした生体肝移植症例を日本輸血・細胞治療学会にて当部の技師が発表した。臨床的にも輸血管理面でも意義のある院内の輸血事例の報告は、当部の臨床検査技師の継続教育の観点からも重要であり、今後も同様の形式で継続していき、可能な限り論文文化も目指していく。

研究業績

I. 原著論文

- 1) 藤原慎一郎, 岡本好雄, 北澤淳一, 佐藤智彦, 牧野茂義, 安村 敏, 山本見士, 横濱章彦, 米村雄士, 菅野 仁, 田中朝志. 令和4年度血液製剤使用実態調査報告〜ウイズコロナ時代の血液製剤の使用について〜. 日輸血細胞治療会誌 2023; 69(4): 530-7.
- 2) 佐藤智彦. 米国での成分献血体験ードナーから見た日米の献血体制の違いー. 血液事業 2024; 46(4): 765-74.
- 3) 小栗妙子, 佐藤智彦. 異学年交流による終末期看護ロールプレイ演習における学生の学びの分析. 看教研会誌 2023; 15(1): 35-47.
- 4) Masamoto Y, Chiba A, Mizuno H, Hino T, Hayashida H, Sato T, Bando M, Shirahige K, Kurokawa M. EVI1 exerts distinct roles in AML via ERG and cyclin D1 promoting a chemoresistant and immune-suppressive environment. Blood Adv 2023; 7(8): 1577-93.

V. 研究費

- 1) 佐藤智彦. 輸血関連循環過負荷の低減に向けたアクティブサーベイランスと輸血教育用教材の開発. 科学研究費助成事業・基盤研究 (C). 2020~2023年度.

VIII. その他

- 1) Yanagisawa R, Fujiwara S, Sato T. Concerns about the ALIFE2 trial. Lancet 2024; 403(10423): 246-47.
- 2) Sato T, Yanagisawa R. The REVAMP trial: key questions remain. Lancet 2024; 403(10421): 28-9.
- 3) Yanagisawa R, Fujiwara S, Sato T. Further considerations regarding molecular screening and treatment of bacterial vaginosis. JAMA Pediatr 2024; 178(1): 93.
- 4) Sato T, Kida K, Miyata S. Four-factor prothrombin complex concentrate for patients with trauma. JAMA

2023; 330(9) : 875-6.

- 5) Sato T, Uno K, Kida K. Concerns on perioperative anaemia management in the FIT trial. *Lancet Haematol* 2023; 10(7) : e485-6.
- 6) Sato T, Nojiri A. Unanswered questions from the IRONMAN trial. *Lancet* 2023; 401(10387) : 1495.
- 7) 佐藤智彦. (シンポジウム 2 : 輸血副反応の現状とこれから) 輸血副反応について : 総論. 第 157 回日本輸血・細胞治療学会関東甲信越支部例会. 松本, 2 月.
- 8) Uchiyama K, Kida K, Nogawa M, Taira R, Miyata S, Sato T. (Poster) Development of an immunodeficient mouse model of massive haemorrhage with acute thrombocytopaenia to validate the haemostatic effect of human platelet transfusion. The 33rd Regional Congress of the ISBT (International Society of Blood Transfusion). Gothenburg, June.
- 9) 内山敬太, 木田康太郎, 野川誠之, 平 力造, 宮田茂樹, 佐藤智彦. (口演) 大量出血合併急性血小板減少マウスモデルの構築とヒト血小板製剤による止血効果の検証. 第 71 回日本輸血・細胞治療学会学術総会. 千葉, 5 月.
- 10) 徳田健太郎, 山下香奈子, 石橋美由紀, 山崎恵美, 古屋真由, 古川悠太, 早川修司, 影山有美子, 外池亜由美, 堀 淑恵, 堀口新悟, 古川賢英, 常山初江, 田崎哲典, 佐藤智彦. (口演) ドナーリンパ球由来の ABO 血液型抗体による溶血性貧血と考えられた生体肝移植の 1 例. 第 71 回日本輸血・細胞治療学会学術総会. 千葉, 5 月.

遺伝診療部

教授 : 川目 裕 生理学, 臨床遺伝, 小児科
講師 : 竹内 千仙 臨床遺伝, 脳神経内科

教育・研究概要

遺伝診療部は、附属病院の中央診療部門のひとつとして 2018 年 3 月設置、2018 年 4 月より診療を開始した。がん遺伝子パネル検査の保険収載、遺伝性疾患を含む指定難病の拡充、治療法の選択（コンパニオン診断）のための遺伝学的検査の実装などのゲノム医療に対応するべく、疾患横断的、かつ包括的な遺伝診療、遺伝カウンセリングを提供している。これらのニーズに対応するため、専任の臨床遺伝専門医、非医師の認定遺伝カウンセラーと各科の専門科の医師、さらに看護職とのチームにて診療を展開している。遺伝診療部としては、2019 年 4 月より診療部長に川目裕教授が着任して、現在は、専任医師 2 名（大学直属）、2 名の認定遺伝カウンセラーが所属し、それぞれのバックグラウンドの専門領域を活かして、本学の医学科、看護学科、大学院の教育を担当しており、さらに独自、あるいは多施設共同にて臨床研究を行なっている。

また、附属病院は、日本人類遺伝学会と日本遺伝カウンセリング学会の共同の専門医である臨床遺伝専門医制度の研修施設に認定されており、遺伝診療部は、専門医を目指す専攻医の研修・指導を担っている。

I. 教育

1. 医学科

1) 医学科 1 年 Early Exposure II

医学科の学生 3 名に対して、附属病院遺伝診療部の外来の見学、診療の陪席を受け入れた。今後すべての診療科において必要になる遺伝診療についての重要性を伝えた。

2) 医学科 3 年 コース臨床基礎医学：ユニット「遺伝医療・ゲノム医療」

2016 年度の医学教育モデル・コア・カリキュラムの改訂にて「E 全身に及ぶ生理的变化, 病態, 診断, 治療」に「E-1 遺伝医療・ゲノム医療」が新たに追加された。従来行われていた「ゲノム医学」の科目を再編成して、2022 年より「遺伝医療・ゲノム医療」と科目名を変更し、コアカリの事項に沿った 6 コマの基本的事項についての科目である。川目がユニット責任者として、本学の産婦人科学講座、

分子遺伝学研究部、遺伝子治療研究部、内科学講座（総合診療部）の遺伝医学の専門の医師とともに実施。

3) 医学科3年 コース臨床医学Iユニット「小児医学」

「遺伝、奇形、先天異常」を川目が担当した。

4) 医学科6年 医学卒業総括試験の問題作成
小児科学講座の依頼により「遺伝、奇形、先天異常」に関連する問題作成を行なった。

2. 大学院

1) 大学院看護学専攻

大学院看護学専攻の共通科目「フィジカルアセスメント」の「神経系のアセスメント①、②」の2コマを竹内が担当。

2) 大学院医学研究科医学系専攻博士課程

社会健康医学「遺伝医学・遺伝カウンセリング学」を川目が担当。社会人枠にて1名の学生が2022年に入学、継続して研究指導を実施している。

3) 大学院医学研究科医科学専攻修士課程遺伝カウンセリング学

本学では、ゲノム医療に必要な専門的な人材として遺伝カウンセラーの育成のための大学院修士課程の2024年度開講に向けて準備を行ってきたが、2023年9月4日付で文部科学省より設置許可を得た。医科学専攻の専攻長に川目教授が任命され、遺伝診療部の専任教員は、学生の教育に携わり、また認定遺伝カウンセラーは、教員の指導のもと、演習や実習に関わる。学事課とともに、2024年4月に学生を迎えるために準備委員会を編成し準備を行なった。2023年は二次募集を実施することとし、事前説明会と個別面談を実施した。最終的な受験者はなく2024年度の入学者は無しであった。

3. 臨床遺伝専門医の育成

本学附属病院の遺伝診療部は、臨床遺伝専門医制度委員会（日本人類遺伝学会と日本遺伝カウンセリング学会の共同）の専門医である臨床遺伝専門医の資格取得のための研修施設に認定されており、現在、院内、院外より20名を超える専攻医が登録されている。研修のカリキュラムとして臨床遺伝系統セミナーを月1回、オンラインにて開催している、また、外来においての専攻医の陪席、その後の指導を実施している。さらに2022年より専攻医のためのロールプレイセミナーを開催しており、2023年度も9月2日開催し、4名の専攻医が参加した。

II. 研究

1. 研究プロジェクト

遺伝診療部においては、遺伝医療・遺伝カウンセ

リングに関する以下の研究プロジェクトを掲げ、関連する研究を実施している。

- ① 希少遺伝性疾患や先天異常症候群の自然歴の解明、および、その疾患の遺伝カウンセリングの際の特徴ある心理社会的課題の解明に関する研究
- ② 網羅的解析（全エクソーム解析、全ゲノム解析など）における遺伝カウンセリングの課題の解明、および、その検査を受験した患者の心理社会的側面に関する研究
- ③ 遺伝医療・ゲノム医療、遺伝カウンセリング、遺伝リテラシーの一般社会への啓発、教育、資源の開発に関する研究
- ④ ダウン症候群における自然歴調査とQOL向上のための包括的支援体制構築のための研究

2. 実施研究

遺伝診療部の医師、スタッフが、2023年度に実施している研究（他の施設との共同研究も含む）を以下に示す。データ収集、データの解析と統合、また関連学会での発表を行なった、また、英文論文執筆中である。（下線は研究責任者、主たる実施者である）

- 1) 「わかりやすい網羅的な遺伝子診断の説明動画と解説書の開発」研究（原田佳奈、金子実基子、川目 裕）
- 2) 「網羅的な遺伝子診断に関する患者・家族向け説明動画と解説書の開発」（原田佳奈、金子実基子、川目 裕）
- 3) 先天性疾患のある本人・家族の経験に関する調査（金子実基子、原田佳奈、竹内千仙、川目 裕）
- 4) Marfan 症候群の患者における心理社会的課題の抽出（原田佳奈、金子実基子、竹内千仙、川目 裕）
- 5) 高齢の骨形成不全症のクライアントに対する遺伝カウンセリングの経験（原田佳奈、金子実基子、竹内千仙、川目 裕）
- 6) 拡大新生児マススクリーニングにおける遺伝カウンセリング体制の実態調査（川目 裕、金子実基子）
- 7) iPS細胞とセルフリーDNAを用いたダウン症候群の病態解明と、抗炎症機構・動脈硬化抑制機構のシーズ探索（共同研究、竹内千仙、原田佳奈、金子実基子、川目 裕、他）
- 8) 神経筋変性疾患の遺伝子解析研究（共同研究、川目 裕、竹内千仙）
- 9) BRCA 遺伝学的検査に関するデータベース

の作成（多施設共同研究，川目 裕，原田佳奈，金子実基子，他）

3. 研究班

- 1) 厚生労働科学研究（厚生労働科学研究費補助金）「マイクロアレイ染色体検査で明らかになる染色体微細構造異常症候群を示す小児から成人の診断・診療体制の構築」（研究代表者：山本俊至，研究分担者：竹内千仙，研究協力者：金子実基子）
- 2) 厚生労働科学研究（こども家庭科学研究費補助金）「出生前診査に関する情報提供体制，遺伝カウンセリング体制，支援体制の構築のための研究」（研究代表者：三宅秀彦，研究分担者：竹内千仙）
- 3) 厚生労働科学研究（こども家庭科学研究費補助金）「新規疾患の新生児マススクリーニングに求められる実施体制の構築に関する研究」（研究代表者：但馬 剛，研究分担者：川目裕，金子実基子）

「点検・評価・改善」

遺伝診療部は，2018年3月設置，2018年4月より診療が開始された。以下の3つを診療の核として診療を展開している。①遺伝学的検査や体細胞も含む遺伝子検査の提供による適切な遺伝子診断の提供，②遺伝診療における全ての遺伝カウンセリング，③遺伝性疾患を有する患者の健康管理ステーションとして臨床遺伝的な包括的なフォローアップ，である。2023年には，開設から6年目を迎えた。院内，院外での当遺伝診療部の周知から紹介患者は増加し，対応患者数は増加の一步を示している。2019年の開設時は年間912人であったが，2023年度の患者数は，1,699人と増加，また対象症例も，これまでの小児期発症の遺伝性疾患，染色体異常症や出生前遺伝学的検査に加えて，成人発症のさまざまな疾患まで広がってきている。診療に関しては，安全な診療，院内での情報共有，遺伝診療部のガバナンスの維持を目的に，「遺伝診療部運営委員会」を管理課の元，月1回の開催を行っている。また，継続的に患者が必要とする新規の遺伝学的検査の整備，患者負担の少ない丁寧なサーベイランスの為のHBOC（遺伝性乳癌卵巣癌）の包括的診療体制を整備し，定期的に院内のミーティングを実施し診療を行なっている。

2023年度には，本学大学院に遺伝カウンセラーの育成も目的として医科学専攻修士課程を設置された。その教育には，本学の関連する講座からの教員

とともに行うが，遺伝診療部のスタッフの関わりは大きい。

また，豊富な遺伝診療部での症例や遺伝カウンセリング経験からリサーチクエストを得て認定遺伝カウンセラーも自ら研究を実施している。今後のより良い遺伝診療と遺伝カウンセリングのエビデンスの蓄積に貢献するために，豊富な症例を有する本学の遺伝診療部において，研究を継続，発展することは重要と考える。

これらの患者数の増加への対応，大学院教育への関わり，さらに遺伝カウンセリング研究の発展させるためには，さらなる専任のスタッフの増員，また，中央診療部門から講座への発展も今後の検討課題と考えられる。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Noda A, Obara T, Matsuzaki F, Suzuki S, Arita R, Ohsawa M, Obara R, Morishita K, Ueno F, Shinoda G, Orui M, Murakami K, Ishikuro M, Kikuchi A, Takayama S, Ishii T, Kawame H, Kure S, Kuriyama S. Risk of major congenital malformations associated with the use of Japanese traditional (Kampo) medicine containing ephedra during the first trimester of pregnancy. *Drugs Real World Outcomes* 2024 ; 11(2) : 263-72. Epub 2024 Jan 19.
- 2) Ishikawa T, Kawame H, Mano N, Obara T. Real-world prevalence, time of diagnosis, and co-occurrence patterns of birth defects in live-born infants, 2014-2020: A health administrative database study in Japan. *Birth Defects Res* 2023 ; 115(18) : 1723-36.
- 3) Osako M, Yamaoka Y, Takeuchi C, Fujiwara T, Mochizuki Y. Benefits and challenges of pediatric-to-adult health care transition in childhood-onset neurologic conditions. *Neurol Clin Pract* 2023 ; 13(2) : e200130.
- 4) Kanbara Y, Takeuchi C, Mochizuki Y, Osako M, Sasaki M, Miyake H. Medical needs of adults with Down syndrome presenting at a regional medical and rehabilitation center in Japan. *J Nippon Med Sch* 2023 ; 90(2) : 210-9.
- 5) 小竹悠子，早川美佳，竹内千仙，三枝英人，南谷幹之，今井祐之. 重症心身障害児（者）における声門閉鎖術の長期予後の検討. *脳と発達* 2023 ; 55(6) : 452-5.
- 6) 金子実基子，佐々木元子，有田美和，大江瑞恵，勝部暢介，木村 緑，樽林歩美，黒田真帆，武田恵利，谷口仁美，宮崎幸子，村上遥香，山本佳世乃. グループファシリテーション：ファシリテーターの役割－公

開リソース “The Community Tool Box” よりー. 日遺カウンセリング会誌 2023; 44(4): 323-30.

II. 総説

- 1) 竹内千仙. 【トリソミーのすべて: NIPTの時代に (Down 症候群, 18トリソミー症候群, 13トリソミー症候群)】 長期的医療・ケア Down 症候群のある人への移行期医療と, 新たな疾患概念である DSRD. 小児診療 2023; 86(9): 1087-92.
- 2) 竹内千仙. 【ダウン症候群の成人期医療-主な合併症と健康管理指針】. 医事新報 2023; 5206: 18-30.
- 3) 佐久彰子, 竹内千仙, 田辺記子, 川目 裕. ジレンマセッション 症例2. 遺伝性神経難病 (Machado-Joseph病)の発症前遺伝学的検査: 一卵性同胞の場合. 日遺カウンセリング会誌 2023; 44(4): 249-56.
- 4) 松崎佐和子, 加藤元博, 川目 裕, 田辺記子. ジレンマセッション 症例1. 遺伝性造血器疾患の発症前遺伝学的検査: 血縁ドナーの場合. 日遺カウンセリング会誌 2023; 44(4): 241-7.
- 5) 金子実基子. 【遺伝性難病と周産期医療】 遺伝性難病の遺伝カウンセリング〜小児領域を中心に〜. 難病と在宅ケア 2023; 29(1): 5-9.
- 6) 金子実基子. 実践に学ぶ遺伝カウンセリングのコツ 小児領域における遺伝カウンセリング. 遺伝子医 2023; 13(2): 132-9.
- 7) 原田佳奈. 遺伝子治療における遺伝カウンセリング. 日遺カウンセリング会誌 2022; 43(4): 259-63.

III. 症例報告

- 1) Nagao T, Inoue M, Ito Y, Kunihara T, Kawame H, Samura O, Okamoto A. Loey-Dietz syndrome with a novel in-frame SMAD3 deletion diagnosed as a result of postpartum aortic dissection: a case report. Taiwan J Obstet Gynecol 2024; 63(2): 225-8.

IV. 著書

- 1) 金子実基子. II. 遺伝カウンセリングの実践 5. 心理実践技術 03. 来談者中心療法と医学的推奨事項. 山本佳世乃, 井本逸勢, 山田崇弘総編集. 遺伝カウンセリング標準テキスト. 東京: 診断と治療社, 2023. p.73-4.
- 2) 原田佳奈. IV. コラム 病院実習. 山本佳世乃, 井本逸勢, 山田崇弘総編集. 遺伝カウンセリング標準テキスト. 東京: 診断と治療社, 2023. p.136.

VIII. その他

- 1) 川目 裕. 広がり始めた遺伝医療と遺伝カウンセリング: 遺伝情報を利用した医療の現状と未来. 東京都港区医師会学術講演会. 東京, 4月.

- 2) 川目 裕. 第1部: Arthrogryposis を考える ④骨, 結合組織疾患による AMC. 第46回日本小児遺伝学会学術集会 第40回 Dysmorphology の夕べ. 那覇, 12月.
- 3) 川目 裕. 遺伝カウンセリングとは: 概念とその役割. 2023年度東京小児がん研究グループ秋季セミナー. 東京, 11月.
- 4) 竹内千仙. (シンポジウム1: マイクロアレイ染色体検査で明らかになる染色体微細構造異常症候群の診療体制を考える) 染色体微細構造異常症候群の小児から成人への移行医療の課題. 第65回日本小児神経学会. 岡山, 5月. [脳と発達 2023; 55(S): S124]
- 5) 竹内千仙, 玉井 浩, 北島康司, 加藤成美, 菅野 敦, 金子実基子, 原田佳奈, 川目 裕. (口頭) 本邦における Down 症候群のある子ども・人の実態調査. 第47回日本遺伝カウンセリング学会学術集会. 松本, 7月. [日遺カウンセリング会誌 2023; 44(2): 116]
- 6) 川目 裕, 田辺記子, 松崎佐和子, 佐久彰子, 加藤元博, 竹内千仙. (遺伝カウンセリングジレンマセッション) 症例2. 遺伝性神経難病 (Machado-Joseph病)の発症前遺伝学的検査: 一卵性の同胞の場合. 第47回日本遺伝カウンセリング学会学術集会. 松本, 7月.
- 7) 竹内千仙 (会長指定演題〜ダウン症と社会, ダウン症の医療〜) ダウン症の「退行様症状」に関する最新の知見. 第4回日本ダウン症会議・第5回日本ダウン症学会学術集会. 大阪, 11月.
- 8) 金子実基子, 原田佳奈, 竹内千仙, 川目 裕. (口頭) 有機酸・脂肪酸代謝異常症のある子どもの家族の経験に関する調査. 第47回日本遺伝カウンセリング学会学術集会. 松本, 7月. [日遺カウンセリング会誌 2023; 44(2): 97]
- 9) 原田佳奈, 金子実基子, 竹内千仙, 川目 裕. (ポスター) 高齢の骨形成不全症のクライアントに対する遺伝カウンセリングの経験. 第47回日本遺伝カウンセリング学会学術集会. 松本, 7月. [日遺カウンセリング会誌 2023; 44(2): 165]
- 10) Kaneko M, Harada K, Takeuchi C, Kawame H. (ポスター) Family experience of living with children and adults with 1q duplication syndrome. 第68回日本人類遺伝学会. 東京, 10月.

研 究 室

体力医学研究室

教授：竹森 重 筋生理学, 体力医学

講師：山内 秀樹 体力医学

講師：小黒 明広 分子生物学

教育・研究概要

I. ポリアミンが誘導するリピート病の発症機構とその制御による病態抑制効果の解明

リピート病は、遺伝子の2~12塩基単位の繰り返し配列（リピート配列）の異常伸長を特徴とする難治性の疾患群である。リピート病には50以上の疾患が報告されており、その多くが神経・筋疾患である。疾患原因となる異常リピートは遺伝子の翻訳領域内だけでなく、非翻訳領域にも存在している。翻訳領域のリピート配列は、タンパク質への異常なアミノ酸配列の付加につながり、それにより凝集体を形成して細胞毒性を誘発する。一方、非翻訳領域のリピート配列は、スプライシング阻害やmRNAの異常凝集などのRNAレベルでの機能障害を引き起こし、細胞毒性を誘発する。

非翻訳領域のリピート配列によるリピート病発症機構としては近年、リピート関連非AUG翻訳（repeat-associated non-AUG translation; RAN翻訳）という反応機構が報告されている。RAN翻訳はリピート配列に依存し、開始コドンAUGを必要としない非標準的な翻訳反応である。現在、RAN翻訳は、主に非翻訳領域に存在する10種類のリピート配列で報告されている。RAN翻訳の分子機構は明らかでないが、リピート配列が形成するRNA（リピートRNA）の立体構造がRAN翻訳の誘導に関与することが示唆されている。

生理活性物質ポリアミンは細胞内で主にRNAと結合し、その立体構造に影響を与えて遺伝子発現を制御している。このことは、RAN翻訳誘導にポリアミンが関与することを示唆する。哺乳類細胞のポリアミンは、プトレッシン、スペルミジン、スペルミンの3種類であり、プトレッシンはオルニチンから合成され、それにアミノプロピル基を順次結合させてスペルミジン、スペルミンが合成される。ポリアミンのRAN翻訳への効果を解析することで、RAN翻訳の分子機構の解明や、リピート病治療への医療応用が期待できる。そこで、筋強直性ジスト

ロフィー2型（DM2）の原因となるCCUGリピート由来のRAN翻訳に対するポリアミンの影響を解析した。

昨年度までに、無細胞タンパク質合成系でCCUGリピート由来のRAN翻訳を再現し、RAN翻訳がポリアミンにより促進されることを明らかにした。今年度は、ポリアミンによるRAN翻訳促進効果がリピートRNAの立体構造と関連するかを調べた。溶液中のポリアミン濃度を変えてCCUGリピートRNAの熱融解温度（ T_m 値）を測定したところ、ポリアミン濃度依存的にCCUGリピートRNAの T_m 値を上昇させることが分かった。このことは、ポリアミンがリピートRNAの立体構造を安定化することを示す。このリピートRNAの安定化効果は、スペルミジンよりもスペルミンの方が強かった。さらに、培養細胞（HEK293）を用いて、CCUGリピート由来のRAN翻訳へのポリアミンの効果を調べた。培地へポリアミンを添加して細胞内のポリアミン濃度を上昇させると、RAN翻訳は促進された。一方、ポリアミン合成阻害剤を培地へ添加して細胞内のポリアミン濃度を低下させると、RAN翻訳は抑制された。この抑制条件下でポリアミンを培地に添加すると、RAN翻訳は回復した。これらの条件での細胞内ポリアミン量を測定した結果、RAN翻訳の回復効果はスペルミジンよりもスペルミンの方が強く、無細胞タンパク質合成系や T_m 値解析で得られた結果と符合した。

II. 萎縮骨格筋のポリアミン代謝

ポリアミンは様々な臓器の機能保持にも重要な役割を担うとされるが、ポリアミン代謝と骨格筋機能との関連についての知見はまだまだ乏しい。そこで、尾部懸垂による免荷重で萎縮したラットヒラメ筋のポリアミン代謝酵素の発現変化を当研究室で調べたところ、プトレッシンにアミノプロピル基を順次結合させてスペルミジンやスペルミンにするために必要な脱炭酸化S-アデノシルメチオニンを提供するS-アデノシルメチオニ脱炭酸酵素が尾部懸垂早期から著減し、萎縮筋でのプトレッシン蓄積をもたらす原因となることがわかった。そこで3週間の尾部懸垂によるヒラメ筋のポリアミン代謝酵素の発現変化を詳細に検討し、さらにこの期間中に1回10分間の抵抗運動を4時間ごとに1日3回繰り返す萎縮軽減策を施した場合のポリアミン代謝酵素の変動を調べ

た。3週間の持続的尾部懸垂によりヒラメ筋の重量、筋原線維タンパク含有量は対照のそれぞれ53%、39%にまで減少したが、期間中の抵抗運動により重量、筋原線維タンパク含有量は対照の70%、57%まで減少が軽減した。尾部懸垂単独ではS-アデノシルメチオニン脱炭酸酵素の著減によりプトレシンからスベルミジン、スベルミジンからスベルミンの合成が鈍くなるだけでなく、オルニチン脱炭酸酵素、スベルミジン合成酵素、スベルミン合成酵素、スベルミジン/スベルミン N^1 -アセチルトランスフェラーゼ、ポリアミン酸化酵素の発現増加も認められ、スベルミンからスベルミジン、スベルミジンからプトレシンへの異化の亢進が示唆された。またスベルミン酸化酵素が低下しており、スベルミンに対するスベルミジン比の低下が考えられる。抵抗運動はS-アデノシルメチオニン脱炭酸酵素とスベルミン酸化酵素の発現量低下とスベルミジン/スベルミン N^1 -アセチルトランスフェラーゼの発現量増加を有意に抑制し、萎縮率とポリアミン代謝変動との連関を示した。これらの尾部懸垂および萎縮軽減措置にはストレスタンパク質、オートファジー、ミトコンドリアダイナミクス、ミオスタチン、筋特異的ユビキチンリガーゼなどの変化が伴っていた。このためタンパク質の品質管理や萎縮を誘導するタンパク質分解系の関与が考えられたが、ポリアミンを介するタンパク質合成や翻訳機能の関与については否定的な結果だった。

III. 教育

以下の演習・実習を担当した。

- ・医学科2年生 コース基礎医科学I ユニット「自然と生命の理」(竹森, 山内)
- ・医学科3年生 コース外国語III ユニット「医学英語専門文献抄読I」(竹森, 小黒)
- ・看護学科1年生 教養教育科目「生物学実習」(小黒)「解剖生理学II」(竹森)
- ・慈恵看護専門学校1年生「生体の調節機能」(竹森)

「点検・評価・改善」

教育活動、研究活動、社会的活動いずれにおいても昨年度同様に貢献した。昨年度からの改善は研究成果の論文投稿が進んだことである。

1. 研究

成果は国内学会発表2演題であった。2022~2024年度の期間で獲得している科学研究費助成事業・基盤研究(C)「ポリアミンが誘導するリピート病の

発症機構とその制御による病態抑制効果の解明」(研究代表者 小黒)に基づいて研究を進め、着実に研究成果を積み重ねた。今年度は第46回日本分子生物学会年会で演題発表を行った。現在、研究成果を取りまとめ、学術誌で発表する準備を進めている。非荷重によるヒラメ筋の萎縮とポリアミン代謝、肥満に伴う慢性膵炎・糖尿病モデルラットにおける運動効果に関しても投稿準備中である。

2. 教育

医学科3年生を対象としたコース外国語III ユニット「医学英語専門文献抄読I」では2名の学生を担当した。演習では細胞内の分子機構を標的として新規治療方法の開発を進める論文を読み、2年生で学んだ基礎医科学の理解が医療応用へ重要であることを理解させた。看護学科1年の「生物学実習」では、顕微鏡での組織観察やPCR実験などの医療にも通じる実験を体験させ、医療現場における生物学の知識の必要性を理解してもらうように工夫した。「自然と生命の理」、「生体の調節機能」では学生の理解度を把握し、生理学への興味を引き立てるよう配慮した。

3. 社会的活動

以下の通り、学会の運営に貢献した。竹森：日本体力医学会理事、日本体力医学会選挙管理委員長、日本体力医学会編集委員、日本体力医学会関東地方会代表、日本体力医学会全国地方会実行委員長、日本生理学会編集委員。山内：日本体力医学会編集委員、日本体力医学会渉外委員、日本体力医学会全国地方会実行委員、日本体力医学会関東地方会事務局長。小黒：ポリアミン学会企画運営委員会委員長。

研究業績

V. 研究費

- 1) 小黒明広. ポリアミンが誘導するリピート病の発症機構とその制御による病態抑制効果の解明. 科学研究費助成事業・基盤研究(C). 2022~2024年度.

VIII. その他

- 1) 小黒明広, 植村武史, 町田幸大, 田島彩沙, 河合剛太, 今高寛晃. (ポスター) ポリアミンによるRAN翻訳の誘導効果の解析. 第46回日本分子生物学会年会. 神戸, 12月.
- 2) Yamauchi H, Takemori S. Polyamine metabolism in rat soleus muscle atrophied with unloading. 第101回日本生理学会大会. 北九州, 3月.

宇宙航空医学研究室

教授：南沢 享 循環生理, 病態学
 講師：暮地本宙己 宇宙航空医学, 生理学, 顕微解剖学
 講師：谷端 淳 筋生理学, 筋病態学

教育・研究概要

I. 教育概要

2023年度に本研究室は以下の課目を担当した。

医学科：コース総合教育ユニット「教養ゼミ（宇宙医科学入門）」、コース基礎医科学Ⅰユニット「細胞から個体へ実習（組織学総論）」、コース基礎医科学Ⅱユニット「泌尿器系」、「内分泌系」、「機能系実習（生理学実習）」、「形態系実習（組織）」、「形態系実習（神経）」、「症候病態演習Ⅰ」、コース臨床基礎医学ユニット「症候病態演習Ⅱ」、コース研究室配属、コース臨床医学Ⅱユニット「症候から病態へ」、「予防医学」、医学研究コース

看護学科：解剖生理学Ⅲ

看護専門学校（慈恵看護専門学校）：解剖生理学（講義）

II. 研究概要

1. 1型リアノジン受容体（RyR1）が持つCa²⁺誘発性Ca²⁺放出（CICR）機構が生理機能に及ぼす影響の検討

RyR1はCa²⁺の結合により開口するCICR活性を有しているが、骨格筋の生理的収縮（興奮収縮連関）では、T管膜のジヒドロピリジン受容体（DHPR）とRyR1が相互作用して膜の脱分極で開口する脱分極誘発性Ca²⁺放出（depolarization-induced Ca²⁺ release; DICR）機構だと考えられている。従って、生体内における骨格筋RyR1のCICRの役割は不明である。そこで、順天堂大学大学院医学研究科 細胞・分子薬理学講座と（独）国立精神・神経医療研究センターと共同でDICR活性を変えずにCICR活性のみを強く抑制した変異型RyR1を発現するマウスを作出しその生理機能に及ぼす影響を検討した。その結果、変異型RyR1を発現するマウスは野生型マウスと比較し、マウスの表現型や筋機能に差は認められなかったことから、定常状態においては骨格筋RyR1のCICR機構は重要な役割を担っていないことが示唆された。この結果は現在、論文投稿準備中である。

一方、デュシェンヌ型筋ジストロフィー（DMD）

では、これまでの研究によりニトロシル化されたRyR1からCa²⁺漏出がおり、細胞内Ca²⁺濃度の増加が惹起されることが知られている。これらの知見から「DMD病態でおこるRyR1からのCa²⁺漏出により一過性にRyR1周辺にCa²⁺が増加するとRyR1からのCICRが惹起され、更なる細胞内Ca²⁺濃度の増加が誘導され、筋変性・壊死が増悪するのではないか？」と仮説をたて、DMD病態における骨格筋RyR1のCICR機構の役割を検討し始めたところである。

2. 生体組織・細胞への微小重力環境の影響の検討

宇宙における生理変化の解明は、長期宇宙滞在に向けた重要な課題であり、現在は宇宙航空研究開発機構（JAXA）との共同研究契約に基づく、国際宇宙ステーション（ISS）に35日間搭乗したマウスの胃および肝臓組織の解析や、ヒト臍帯静脈内皮細胞（HUVEC）への模擬微小重力実験を実施している。現在までに、微小重力条件下のマウスの胃壁細胞の細胞質減少や、分泌細管の拡張傾向をもとに、RNAseq解析で細胞増殖・分化パスウェイ増強や胃酸分泌関連イオントランスポーターの遺伝子発現変化を見出しており、論文投稿の準備を行っている。また、ISS滞在マウスの肝臓組織で、微小重力条件下での脂肪滴サイズ増大することを発見し、引き続き解析中である。さらに今年度は、指導する医学研究コース学生が、模擬微小重力下のHUVECにおけるvWF遺伝子発現および細胞内輸送過程の変化の解析を実施し、学会発表を行っている。

3. 若年発症型拡張型心筋症モデルマウスの表現型解析並びに治療法の開発

若年発症型拡張型心筋症は予後不良であることが知られており、治療法はなく、心臓移植が唯一の治療法となっている。そこで、変異型トロポニンTを正常型トロポニンTに置き換えるというコンセプトのもと、トロポニンTに変異を有する拡張型心筋症モデルマウスに対する遺伝子治療法の開発に向けた基盤研究を2023年度も継続した。野生型心筋トロポニンT過剰発現マウスとDCMモデルマウスを交配させ、出産されたマウスについて、野生型心筋トロポニンT過剰発現によって生存率が改善する機序を引き続き検証している。

4. 移植臓器の機械灌流保存戦略における形態学的解析

臓器提供者不足を補う対策として、心停止ドナーを含むマージナルドナー臓器の活用が重要な検討課題となっている。私達は旭川医科大学移植医学治

療開発講座および北海道大学大学院医学研究院外科系部門外科学分野消化器外科学教室 I との共同研究により、血流停止という極限環境にさらされた臓器を viability を低下させずに長時間保存可能とする方法の開発を目指している。現在は機械灌流保存を実施したブタおよびラットの心臓や肝臓、消化管組織の超微形態解析を行っており、今年度は、当研究室の指導ポスドクが 1st author となった論文を含め、7 報の論文を出版して、研究成果の社会発信を行っている。

5. 微小重力が筋芽細胞増殖に及ぼす影響の検討
地上における寝たきりやギプス固定や加齢、宇宙飛行でも起こる廃用性筋萎縮は、活動性の低下や微小重力によって惹起されますが、活動性の低下を感知するメカニズムや重力が筋の恒常性にどのように寄与するかは依然不明である。本研究は、宇宙飛行で課題となる筋萎縮のメカニズムを明らかにすることにより、将来的には筋萎縮抑制法の開発に繋げることを目的として行っている。その結果、模擬微小重力下で培養した筋芽細胞は、地上重力下で培養した群と比べ細胞内 Ca^{2+} 濃度が有意に低下し、それに伴い増殖能も有意に低下することを明らかにした。現在は、模擬微小重力下で細胞内 Ca^{2+} 濃度が低下するメカニズムの解明を目指して、研究継続中である。

「点検・評価・改善」

1. 教育

2023 年度看護学科・解剖生理学Ⅲでは、一部の講義において、対面での講義が再開された。また、医学研究コースに所属する学生 4 名の指導を行い、それぞれが個別の研究テーマをもって、実験を行った。内 2 名の学生は年度内に学会発表を行い、1 名の学生は学生優秀発表賞を受賞した。学生の取り組み方は実に多様なため、個々に適した指導を行ってゆく必要がある。

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

2. 研究

上述した研究テーマは、各教員が自ら発案し、研究を推進している。JAXA や旭川医科大学、北海道大学、帯広畜産大学、浜仁会病院、順天堂大学、独) 国立精神・神経医療研究センターとの共同研究も継続して行っている。その成果として、2023 年度は

原著英文論文 11 編を発表することが出来た。研究は順調に進んでいるが、より高いレベルの雑誌への発表をする必要がある。

3. その他の学外活動

社会的活動としては、引き続き、本研究室に日本宇宙航空環境医学会事務局が設置され、学会運営に貢献した。南沢は日本宇宙航空環境医学会理事として学会運営に協力した。また暮地本は日本宇宙航空環境医学会評議員の他、編集委員、企画委員、宇宙基地医学研究会世話人、宇宙航空環境医学若手の会世話人を委嘱されており、2023 年度に慈恵医大で実施された宇宙基地医学研究会の運営を行なった。これらを通じて、学会の発展に貢献している。また、暮地本は 2023 年度の途中から、フライトサーजन業務支援医師(客員)として JAXA 宇宙飛行士健康管理グループに所属し、有人宇宙飛行への理解を深め、JAXA との連携強化を図っている。

2023 年度も京都大学大学院分野横断型講義「有人宇宙医学」の講義を南沢、暮地本、谷端それぞれが担当した。また、文部科学省宇宙航空科学技術推進委託費の支援を受け、京都大学と連携のもと宇宙医学に興味のある学生 2 名を受け入れ、宇宙医学実習を行った。

研究業績

I. 原著論文

- 1) [Bochimoto H](#), [Ishimaru T](#), [Nakano A](#), [Hasegawa K](#), [Kimura E](#), [Tajima S](#), [Yoshikawa T](#), [Nemoto H](#). Association between workplace social support and use of health-promoting wearable devices: A prospective cohort study of Japanese employees. *J UOEH* 2023; 45(2): 95-103.
- 2) [Sakamoto S](#), [Bochimoto H](#), [Shibata K](#), [Zin NKM](#), [Fukai M](#), [Nakamura K](#), [Ishikawa T](#), [Fujiyoshi M](#), [Shimamura T](#), [Taketomi A](#). Exploration of optimal pH in hypothermic machine perfusion for rat liver grafts retrieved after circulatory death. *J Clin Med* 2023; 12(11): 3845.
- 3) [Takano C](#), [Takano T](#), [Masumura M](#), [Nakamura R](#), [Koda S](#), [Bochimoto H](#), [Yoshida S](#), [Bando Y](#). involvement of degenerating 21.5 kDa isoform of myelin basic protein in the pathogenesis of the relapse in murine relapsing-remitting experimental autoimmune encephalomyelitis and MS autopsied brain. *Int J Mol Sci* 2023; 24(9): 8160.
- 4) [Fukai M](#), [Sakamoto S](#), [Shibata K](#), [Fujiyoshi M](#), [Fujiyoshi S](#), [Bochimoto H](#), [Ishikawa T](#), [Shimada S](#), [Naka-](#)

mura K, Kawamura N, Shimamura T, Taketomi A. Combination of cold storage in a heavy water-containing solution and post-reperfusion hydrogen gas treatment reduces ischemia-reperfusion injury in rat livers. *Transplant Proc* 2023; 55(4) : 1027-31.

- 5) Fukai M, Sakamoto S, Bochimoto H, Zin NKM, Shibata K, Ishikawa T, Shimada S, Kawamura N, Fujiyoshi M, Fujiyoshi S, Nakamura K, Shimamura T, Taketomi A. Hypothermic machine perfusion with hydrogen gas reduces focal injury in rat livers but fails to restore organ function. *Transplant Proc* 2023; 55(4) : 1016-20.
- 6) Iwata H, Obara H, Nakajo T, Kaneko H, Okazawa Y, Mohd Zin NK, Bochimoto H, Ohashi M, Kawada Y, Ohara M, Yokoo H, Matsuno N. Beneficial effects of combined use of extracorporeal membrane oxygenation and hypothermic machine perfusion in porcine donors after cardiac death for liver transplantation. *J Clin Med* 2023; 12(18) : 6031.
- 7) Iwata H, Nakajo T, Kaneko H, Okazawa Y, Zin NKM, Bochimoto H, Ohashi M, Kawada Y, Kamikawa S, Kudo T, Okada Y, Ohara M, Obara H, Matsuno N. Combined use of subnormothermic extracorporeal support and hypothermic oxygenated machine perfusion for liver graft after cardiac death in pigs. *Transplant Proc* 2023; 55(4) : 1021-6.
- 8) Zin NKM, Bochimoto H, Kondoh D, Ishihara Y, Iwata H, Shonaka T, Obara H, Sakai H, Furukawa H, Matsuno N. Machine perfusion preservation with hemoglobin based oxygen vesicles alleviate ultrastructural damages in porcine liver donated after cardiac death. *Microsc Res Tech* 2023; 86(12) : 1725-32.
- 9) Hiramuki Y, Abe S, Uno N, Kazuki K, Takata S, Miyamoto H, Takayama H, Morimoto K, Takehara S, Osaki M, Tanihata J, Takeda S, Tomizuka K, Oshimura M, Kazuki Y. Full-length human dystrophin on human artificial chromosome compensates for mouse dystrophin deficiency in a Duchenne muscular dystrophy mouse model. *Sci Rep* 2023; 13(1) : 4360.
- 10) Fukai M, Sakamoto S, Shibata K, Ishikawa T, Kawamura N, Fujiyoshi M, Fujiyoshi S, Nakamura K, Bochimoto H, Shimada S, Shimamura T, Taketomi A. Important constituents of heavy water-containing solution for cold storage and subsequent reperfusion on an isolated perfused rat liver. *Transplant Proc* 2024; 56(1) : 223-7.
- 11) Tanihata J, Minamisawa S. Urinary titin is not an early biomarker of skeletal muscle atrophy induced by muscle denervation in mice. *PLoS One* 2023;

18(8) : e0289185

IV. 著書

- 1) 南沢 享 (編集委員), 井上天宏, 草刈洋一郎, 谷端 淳, 本郷賢一, 暮地本宙己, 南沢 享 (執筆著者). 日本生理学会監修, 日本生理学会用語委員会編. 生理学会用語ハンドブック. 東京: 丸善出版, 2024.

V. 研究費

- 1) 暮地本宙己. 宇宙環境における肝臓の脂肪滴調節メカニズムの形態学的解析. 東京慈恵会医科大学研究奨励費.
- 2) 谷端 淳. 薬剤による直接的な筋小胞体 Ca^{2+} 再取り込み機構活性化を標的とした筋萎縮抑制法の開発. 科学研究費助成事業・基盤研究(C). 2023~2025年度.

VII. 賞

- 1) 市原彩夏. The 16th Sato Pharmaceutical Research Encouragement Award (第16回佐藤製薬株式会社研究奨励資金).
- 2) 中山大河, 南沢 享, 暮地本宙己. 学生優秀発表賞. 第69回日本宇宙航空環境医学会大会. 模擬微小重力下のヒト臍帯静脈内皮細胞におけるフォン・ヴィレブランド因子に関する機能形態変化の解析. 2023年11月.

VIII. その他

- 1) 中山大河, 南沢 享, 暮地本宙己. 模擬微小重力下のヒト臍帯静脈内皮細胞におけるフォン・ヴィレブランド因子に関する機能形態変化の解析. 第69回日本宇宙航空環境医学会大会. 岐阜, 11月. [宇宙航空環境医 2024; 61(1) : 36]
- 2) Ichihara A, Tanihata J, Enoki Y, Matsumoto K, Minamisawa S. Relationship between microgravity and myoblast proliferation. FAOPS 2023. Daegu, Nov.
- 3) Maetani H, Yamaguchi Y, Tanihata J, Baba S, Morimoto S, Minamisawa S. Effects of human TNNT2 overexpression on dilated cardiomyopathy (DCM) pathogenesis in DCM model mice with TNNT2 Δ K210 mutation. FAOPS 2023. Daegu, Nov.
- 4) 暮地本宙己. 宇宙へのハビタブルゾーン拡張に向けた取り組み~基礎・臨床の協働による宇宙医学発展を目指して~. 第7回東京慈恵会医科大学・東京理科大学合同シンポジウム. 東京, 2024年2月.
- 5) 石川桜妃, 中山大河, 滝澤玲央, 齋藤英希, 南沢 享, 暮地本宙己. 模擬微小重力はヒト臍帯静脈内皮細胞のプロスタグランジントランスポーター-SLCO2A1に関わる機能形態に影響する. 第101回日本生理学会大会. 北九州, 3月.

スポーツ医学研究室

教授：斎藤 充 膝関節外科，骨代謝
 教授：舟崎 裕記 肩関節外科，スポーツ傷害
 講師：林 大輝 膝関節外科，スポーツ傷害

教育・研究概要

I. 上腕二頭筋実質部および筋内腱における弾性度の運動負荷後の経時的变化

剪断波エラストグラフィを用いて運動負荷後の経時的变化や筋実質部と筋内腱の相違を検討した。対象は健常者5名で、上腕二頭筋に対して連日、遠心性負荷を1週間継続した。筋実質部および筋内腱の弾性度を負荷前、直後、30分後、1日後、4日後、7日後に測定し、一元配置分散分析で比較した。その結果、弾性度は、筋実質部では負荷直後に増加したが、負荷前と比べて有意差はなく、その後、いずれの時点でも有意差はなかった。一方、筋内腱は、負荷直後で有意に弾性度が増加したが、負荷30分後は負荷直後より有意に減少し、負荷前と有意差がなくなった。しかし、その後、経過とともに上昇し、7日後では1日後と比較して有意に増加した。以上から、運動負荷により筋内腱の弾性は直後に増加するが早期に回復し、その後、連日の負荷で弾性が増加する一方、筋実質部ではほとんど影響を受けないことが判明した。

II. プロサッカー選手におけるハムストリングス損傷再発例の検討

1プロサッカーチームにおける6年間のハムストリングス損傷の再発例を検討した。損傷は、のべ55件に発生し、そのうち12件(22%)が再発した。再発筋は、大腿二頭筋(BF)が9件/37、半腱様筋(ST)が2件/8、半膜様筋(SM)が1件/10であった。再発の発症時期は、リハビリ最終段階が2件、完全復帰後1週未満が5件、1週から4週未満が2件、4週から8週未満が3件であった。再発群と非再発群間では、年齢、損傷歴、損傷筋、高位、発症時期に有意差はなかった。しかし、筋別にみると、BFにおいては損傷タイプ分類に有意差を認め、筋内腱損傷の有無が再発に関する大きな要因となっていた。

III. 測定肢位によるハムストリングス各筋の近位部と遠位部における筋活動の相違-第2報-

大腿二頭筋(BF)と半腱様筋(ST)の筋活動量

の測定肢位、ならびに近位部と遠位部による相違を検討した。健常男性6名を対象とし、10種の肢位で、最大随意収縮(MVC)と50% MVCで膝屈曲を行わせ、それぞれBF、STの近位部と遠位部の筋活動を表面筋電図にて平均筋活動量を算出した。その結果、測定肢位によってBF、STの近位、遠位部の筋活動量がそれぞれ異なることが判明し、肉ばなれ受傷後のリハビリテーションにおいて選択的な筋力評価や筋力強化に応用できる可能性が示唆された。

IV. 2年間の前向き調査によるオスグッド病の発症要因の検討

同一サッカークラブにおいて、中学入学時から2年間の経過を追った150名を対象に、オスグッド病(OSD)と身体的特徴、さらに超音波画像との関連性を検討した。6名、8膝がOSDを発症し、罹患率は4.3%(6/140名)、2.9%(8/280膝)であった。単変量解析ではBody Mass Index、踵臀距離、脛骨粗面骨成熟度がOSD群と非OSD群間で有意差を認めたが、多重ロジスティック回帰分析では骨成熟度が単独のリスク因子であった。これまでの報告とは異なり、大腿四頭筋のタイトネスはOSDのリスク因子ではなく、OSD発症後に生じたものと推察した。

V. ストリートダンス選手の傷害調査

当科ではダンス専門高等学校のメディカルサポートを行っているが、ストリートダンスの傷害調査に関する報告は他の競技に比べて極めて少ない。その2年間の傷害調査を行ったところ、傷害は1年生に多く発生し、部位は下肢が約7割であった。また、オーバーユースを基盤として発症した障害が約2/3を占めていた。ストリートダンスの動作は多様であり、ダンサーの診察には本競技の基本動作を理解したうえで、診断、治療にあたるのが重要である。

VI. トライアスリートに生じた外腸骨動脈 endofibrosis

トップレベルのトライアスリートに発症した外腸骨動脈 endofibrosis の3例を報告した。全例女性で、それぞれ25歳、26歳、39歳であった。いずれも安静時に症状はなく、運動負荷時に次第に片側下肢の鈍痛、しびれ、脱力感が増強した。運動負荷直後に行った造影MRIによって初めて外腸骨動脈の血管内腔の狭窄が観察された。本疾患はまれであるが、サイクリストで運動負荷とともに下肢の疼痛や脱力

感が生じる場合には本症を疑い、適切な手順による検査を行い、診断することが重要である。

「点検・評価・改善」

プロフェッショナルを含む競技選手、日常生活に積極的にスポーツを取り入れているスポーツ愛好家、さらに学校の部活動やスポーツクラブに従事する成長期の選手を中心に研究を継続している。上記IVを英文論文として発表した。また、上記VIの英文症例報告を発表した。今後の改善点としては、系統的な前向き研究課題を増やすことである。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Murayama Y, Funasaki H, Hayashi H, Kubota D, Tanaka K, Nagai A, Ogawa M, Saito M. Analysis of quadriceps muscle tightness as a risk factor for Osgood-Schlatter disease: a prospective cohort study. *Orthop J Sports Med* 2023; 11(9): 23259671231202209.
- 2) Tonotsuka H, Sugiyama H, Funasaki H, Yoshida M, Kato S, Tanaka K, Saito M. Chronological changes in the rate of surgical field contamination in the shoulder joint. *J Orthop Sci* 2023; S0949-2658(23)00267-1.
- 3) 川井謙太郎, 舟崎裕記. 投球障害肩に対する肩腱板筋力トレーニングの方法の検討-閉鎖運動連鎖と解放運動連鎖の比較-. *理療科* 2022; 37(5): 511-5.
- 4) 加藤壮紀, 舟崎裕記, 田中康太, 吉田 衛, 戸野塚久紘, 斎藤 充. 当院での腱板広範囲断裂に対する治療戦略の妥当性. *東日整災外会誌* 2023; 35(1): 16-21.
- 5) 田中康太, 舟崎裕記, 福田健志, 窪田大輔, 岡本靖文, 斎藤 充. トライアスリートに発症した Endofibrosis の3例. *日本スポーツ整形外科学会* 2023. 広島, 6月.
- 6) 小川岳史, 舟崎裕記, 田中康太. プロサッカー選手におけるハムストリングス損傷再発例の検討. *日本スポーツ整形外科学会* 2023. 広島, 7月.
- 7) 舟崎裕記. (JCOA スポーツ医懇談会 ランチョンセミナー) スポーツ傷害に対する診断, 治療のピットフォール. 第36回日本臨床整形外科学会学術集会. 幕張, 7月.
- 8) 永井聡子, 舟崎裕記, 岩間 徹, 斎藤 充. (シンポジウム: 成長期スポーツ選手を如何に診る-現場とスポーツ医からのメッセージ-) ストリートダンスの外傷・障害のメカニズム. 第36回日本臨床整形外科学会学術集会. 幕張, 7月.
- 9) 垣地智大, 舟崎裕記, 田中康太, 加藤壮紀, 斎藤 充. 関節鏡視下手術後11年の経過を観察した肩関節原発性滑膜軟骨腫症の1例. 第50回日本肩関節学会. 東京, 10月.
- 10) 加藤壮紀, 舟崎裕記, 田中康太, 吉田 衛, 戸野塚久紘, 斎藤 充. 上腕骨近位端骨折に対する Aequalis fracture stem の術後成績. 第50回日本肩関節学会. 東京, 10月.
- 11) 田中康太, 舟崎裕記, 木下一雄, 相羽 宏, 斎藤 充. 上腕二頭筋実質部および筋内腱における弾性度の運動負荷後の経時的変化. 第34回日本臨床スポーツ医学会. 横浜, 11月.
- 12) 相羽 宏, 舟崎裕記, 小川岳史, 田中康太, 木下一雄. 測定肢位によるハムストリングス近位部と遠位部における筋活動の相違-第2報-. 第34回日本臨床スポーツ医学会. 横浜, 11月.
- 13) 舟崎裕記. QOL低下を示すNF1に伴う脊柱変形患者の問題点の検討. 令和5年度厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患政策研究事業)神経皮膚症候群および色素性乾皮症・ポルフィリン症の学際的診療体制に基づく医療最適化と患者QOL向上のための研究 第2回班会議. 東京/WEB, 2月.

III. 症例報告

- 1) Kakichi T, Funasaki H, Tanaka K, Kato S, Saito M. Primary synovial chondromatosis of the shoulder followed for 11 years after arthroscopic surgery: a case report. *Radiol Case Rep* 2023; 18(12): 4253-7.

V. 研究費

- 1) 舟崎裕記. 骨病変を有する神経線維腫症1型患者のQOL調査. 厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患政策研究事業). 2023~2025年度.

VIII. その他

- 1) 戸野塚久紘, 杉山 肇, 舟崎裕記, 吉田 衛, 加藤壮紀, 田中康太, 渡辺偉二, 斎藤 充. 対麻痺症例における腱板断裂の罹患率および肩関節障害との関連性. 第96回日本整形外科学会学術集会. 横浜, 5月.

産学連携講座

疼痛制御研究講座

教授：上園 保仁	分子神経薬理学，支持緩和医療学，疼痛学
准教授：宮野加奈子	分子神経薬理学，支持緩和医療学，疼痛学
講師：野中 美希	循環薬理学，支持緩和医療学

教育・研究概要

I. 講座の概略

疼痛制御研究講座は、2020年4月1日に産学連携講座のひとつとして開設され、活動を開始し4年が経過した。当講座に加え2020年に、先端医学推進拠点群痛み脳科学センター内に「支持療法疼痛制御研究室」を併せて発足させ、同研究室にて特に中枢神経を介する痛みのメカニズム解析研究を行っている。教授ならびにスタッフの前研究組織である国立がん研究センター研究所在籍時より継続している、がん患者の生活の質（Quality of Life: QOL）を向上させるための支持・緩和療法に資する研究を進め、特に産学連携のもと一丸となって研究を行っている。当講座は、薬剤の適応拡大をめざすドラッグリポジショニング研究，ならびに現時点对応する薬剤のないアンメットメディカルニーズへの対応として、難治性口内炎における食感・味覚を変えない新規鎮痛薬の臨床開発，がん悪液質の予防，治療のための新薬開発，心毒性の少ない新規抗がん剤の開発，および慢性神経因性疼痛に対する新規鎮痛薬のシーズ開発を企業とともに進めている。

本年度は上園保仁教授，宮野加奈子准教授，野中美希講師，助教1名ならびに研究補助員1名の体制で研究を進めた。

II. 教育

学内教育においては、看護学科2年次「薬理学」において上園教授が科目責任者を務め、宮野准教授および野中講師が講義を行った。また医学科3年次コース基礎医科学IIユニット「機能系実習（生理学系）（24コマ）」、さらにコース臨床基礎医学ユニット「症候病態演習II（4コマ）」において野中講師が学生指導を行った。

学外教育では、順天堂大学大学院医学研究科1名

および東京大学大学院医学系研究科1名の大学院生，ならびに北里大学薬学部5，6年生6名および東京理科大学薬学部5年生1名を受け入れ，研究指導を行った。さらに，順天堂大学医学部麻酔科医師2名に難治性疼痛の克服に資する基礎研究の指導を行った。

III. 産学連携としての企業との共同研究

1. 新規鎮痛薬の創製

1) がん治療による難治性口内炎の新規鎮痛緩和薬の開発

マルホ株式会社と共同で、味覚・食感を変えずに長期間作用する新規口内炎疼痛緩和薬（開発コード名：M5291）の臨床開発を進めている。現在Phase II a試験における患者登録を国立がんセンター中央病院にて行っており、2024年末には患者登録完了の予定である。

2) オピオイド鎮痛薬作用増強補助薬としての新規エンドセリンA受容体選択的阻害薬前臨床研究

オピオイド鎮痛薬が効きにくいがん患者の疼痛緩和対策として、エーザイ株式会社の有するエンドセリンA受容体選択的阻害薬を臨床開発鎮痛薬として開発するため、細胞ならびに動物を用いた非臨床研究を行った。併せて手足症候群に対してもエンドセリンA受容体阻害剤が治療薬となるかについての解析を行っている。

3) 神経障害性疼痛治療薬ミロガバリンの鎮痛作用機序に関する研究

第一三共株式会社上市しているミロガバリンならびにツムラ牛車腎気丸の同時処方による鎮痛効果の相乗効果を証明するための動物実験を進めている。加えて、カルテを用いたりアルワールド臨床データを用いて、ミロガバリンと牛車腎気丸の併用による臨床効果についての分析を第一三共株式会社とともに進めた。併用の有用性を見出し、現在国際学術雑誌に投稿中である。

2. がん患者のQOL向上に資するドラッグリポジショニングおよび新薬開発

1) がん患者の副作用改善に貢献する漢方薬の作用機序解明ならびにそれらの臨床応用拡大

株式会社ツムラと共同研究を行い、がん患者および高齢者のQOLならびにActivities of Daily Living (ADL) を維持，向上させる漢方薬について、

作用機序に基づく漢方薬の臨床処方拡大をめざしている。特に、半夏瀉心湯ががん患者の口内炎の治療を早めることを基礎および臨床研究により明らかにし、さらに腸内細菌と治療効果との関連についての研究を進めた。また漢方薬の「証」を可視化する研究として、AMED 創薬基盤推進研究開発事業「がん患者のせん妄発症を予防する抑肝散、および口腔粘膜炎の早期治療に資する半夏瀉心湯のメタボローム解析によるレスポンドバイオマーカーの開発ならびに「証」の可視化とその臨床応用」の3年目（最終年度）の研究をツムラと共に進め、抑肝散、半夏瀉心湯が奏効するレスポンドバイオマーカーを同定できた。

- 2) がん悪液質の諸症状（食欲不振、体重減少、心不全等）を改善する薬剤の創製およびその応用

今年度はAMED 革新的がん医療実用化研究事業において、『ヒトがん悪液質を反映する独自樹立悪液質モデルを用いての悪液質の本態解明、ならびに創薬、診断に有用な「がん悪液質 Patient-derived xenograft (PDX) モデル」の確立とその活用』の2年目の研究を進めた。国立がん研究センターの有する患者由来がん組織を用いた実験動物 (PDX) 樹立例より、体重減少を示す8例を用い、臨床情報が紐づいた「がん悪液質 PDX モデル」の確立をめざすべく研究を行い、8例中2モデルを「がん悪液質 PDX モデル」として同定し、樹立した。

同プロジェクトは、AMED 支援のもとアカデミアシーズを企業へ橋渡しする支援プログラム Drug Seeds Alliance Network Japan (創薬シーズ・基盤技術アライアンスネットワーク：DSANJ) 主催の第13回 DSANJ Digital Bio Conference 2024 に招聘され、6社と面談を行い、うち1社と共同研究開始に向けて準備中である。

加えて、ポリマー結合型の新規抗がん剤の研究開発として、東レ株式会社と共同で、東レが見出した心毒性を含む副作用発現の少ない新規抗がん薬「THB-001」の非臨床研究を進めている。さらに、東レの有するがん悪液質の症状改善を示す上市化合物を用いての前臨床研究を行っている。

IV. アカデミアとの共同研究

1. がん悪液質および抗がん剤による心機能障害を予防、治療する新規薬剤の開発

鹿児島大学大学院医歯学総合研究科生化学講座と共同で、がん患者の心機能障害を予防、治療できる薬剤の研究を進め、心毒性改善化合物としてデスア

シルグレリンを見出し、その特異的受容体を世界で初めて同定した。同研究は、AMED・国立がん研究センター橋渡し研究プログラムシーズ A 研究「抗がん剤による心毒性を改善するデスアシルグレリンの新規受容体同定および in vitro, in vivo スクリーニング系を用いた心毒性予防・治療薬の創薬開発」に採択され、国立がん研究センター先端医療開発センター、東京慈恵会医科大学、鹿児島大学の3者で創薬研究を進め、現在1つの企業と導出に向けた話し合いを行っている。

2. がん患者のせん妄発症を予防可能なバイオマーカーの同定ならびに口腔粘膜炎の治療を促す薬剤の開発

AMED 創薬基盤推進研究事業において「がん患者のせん妄発症を予防する抑肝散、および口腔粘膜炎の早期治療に資する半夏瀉心湯のメタボローム解析によるレスポンドバイオマーカーの開発ならびに「証」の可視化とその臨床応用」(2021~2023年度)が一昨年度に採択され、国立がん研究センター、慶應義塾大学先端生命科学研究所との共同研究を引き続き進めた。漢方薬の奏効性を示す「証」の可視化を基礎および臨床試験にて明らかにし、可視化された「証」を臨床応用し実装するための研究を行っている。現在までに漢方薬の奏効例のバイオマーカーなど「証」の可視化のための具体的方法の開発を進めている。

3. 副作用の少ない新規オピオイド製剤の創製

北里大学薬学部生命薬化学研究室と共同で、オピオイド μ および δ 受容体で構成される副作用を起こしにくい、 μ/δ 二量体化受容体に特異的なアゴニストの開発を行い、既存の二量体特異的アゴニスト活性を大きく上回る高親和性化合物を同定し、現在動物を用いた鎮痛実験を進めている。

「点検・評価・改善」

1. 教育

今年度は、看護学科2年次「薬理学」において上園教授が科目責任者を務め、宮野准教授および野中講師が講義を行った。また、野中講師が医学科3年次コース基礎医学Ⅱユニット「機能系実習（生理学系）(24コマ)」とコース臨床基礎医学ユニット「症候病態演習Ⅱ（4コマ）」を担当し、学内教育に貢献した。さらにその範囲を拡大すべく教育に邁進しているところである。今後はさらに教育に携わり、薬理学を学ぶことの魅力を学生に伝えていく。

また学外教育においても、以下のように他大学等における教育などの社会貢献を行った。今後も社会

貢献を拡大させるべく、外部においても多くの教育を行う機会を増やしていく。

- ・大学，大学院講義：鳥取大学医学部薬理学（上園），産業医科大学医学部薬理学（上園），広島大学大学院位医系科学研究科薬理学特論（宮野）
- ・社会貢献：日本対がん協会が「選べる・選んだ『漢方薬』があなたの心と体を楽にします」執筆（上園），世界がん撲滅サミットWebサイト連載コラム「漢方とがん」執筆（上園）

2. 研究

産学連携講座のひとつとして開設された疼痛制御研究講座は今年度で4年目となり，今年度は6つの企業と共同研究を行い，また8つのアカデミア機関との共同研究を行った。研究業績としては，国際雑誌に10報採択された。

今後は継続している研究課題を円滑に進め，創薬につながる基礎データを蓄積し，患者へ届く新薬研究をモットーに鋭意研究を進めていく。

具体的な研究計画は以下のとおりである。

- ・新規長時間作用性口内炎鎮痛薬（開発コード名：M5291）開発の加速化を進め，Phase IIa 臨床試験を終了させ，Phase IIb ならびに Phase III 臨床試験につなげる。
- ・せん妄研究においては，AMED 革新的がん医療実用化研究事業研究「せん妄ハイリスクがん患者の術後せん妄予防におけるラメルテオンの有効性と安全性に関する多施設共同二重盲検化プラセボ対照ランダム化比較試験」に沿って，睡眠導入剤ラメルテオンのせん妄予防薬としてのドラッグリポジショニング薬の実装化の可能性研究を継続する。
- ・漢方薬の効果が科学的根拠に基づいて説明できること，漢方薬の処方選択には科学的根拠をもとに行うことが重要であることを実験により検証していく。特に AMED 創薬基盤推進研究開発事業で採択の「がん患者のせん妄発症を予防する抑肝散，および口腔粘膜炎の早期治療に資する半夏瀉心湯のメタボローム解析によるレスポンドバイオマーカーの開発ならびに「証」の可視化とその臨床応用」課題研究に基づき，漢方薬の科学的根拠に基づく臨床応用の拡大をめざす。
- ・がん患者由来（がん患者の臨床情報が紐付けされている）の組織を用いて樹立した複数のがん悪液質 PDX モデルを用い薬効評価を行う。それらを用いてがん悪液質の本態解明ならびに

がん悪液質の個別化治療にまで踏み込んだ研究を進める。

上記がん悪液質研究に加え，ドラッグリポジショニング研究として既存薬を用いたがん悪液質改善薬の開発，検証，実装化に向けた研究を行う。

共同研究企業との契約変更により当講座の研究期間が1年間延長（2020～2025年度）された。本年度で4年間の研究期間が終了となり残り2年間となるが，設定した目標が完遂となるべく，ひとつひとつ課題を克服していく所存である。

研究業績

I. 原著論文

- 1) [Uezono E, Mizobuchi Y, Miyano K, Ohbuchi K, Murata H, Komatsu A, Manabe S, Nonaka M, Hirokawa T, Yamaguchi K, Iseki M, Uezono Y, Hayashida M, Kawagoe I. Distinct profiles of desensitization of \$\mu\$ -opioid receptors caused by remifentanyl or fentanyl: In vitro assay with cells and three-dimensional structural analyses. Int J Mol Sci 2023; 24\(9\): 8369.](#)
- 2) [Karasawa Y, Miyano K, Yamaguchi M, Nonaka M, Yamaguchi K, Iseki M, Kawagoe I, Uezono Y. Therapeutic potential of orally administered rubiscolin-6. Int J Mol Sci 2023; 24\(12\): 9959.](#)
- 3) [Sri-iesaranusorn P, Sadahiro R, Murakami S, Wada S, Shimizu K, Yoshida T, Aoki K, Uezono Y, Matsuoaka H, Ikeda K, Yoshimoto J. Data-driven categorization of postoperative delirium symptoms using unsupervised machine learning. Front Psychiatry 2023; 14: 1205605.](#)
- 4) [Sadahiro R, Hatta K, Yamaguchi T, Masanori E, Matsuda Y, Ogawa A, Iwata Y, Tokoro A, Nakahara R, Hirayama T, Yanai Y, Ogawa Y, Kayano A, Ariyoshi K, Oyamada S, Uchitomi Y, Akechi T, Yamamoto N, Okita N, Yorikane E, Shimada K, Furukawa T, Hashimoto H, Maeda M, Sato T, Sekimoto A, Sasaki C, Saito E, Uezono Y, Matsuoka H. A multi-center, double-blind, randomized, placebo-controlled trial to evaluate the effectiveness and safety of ramelteon for the prevention of postoperative delirium in elderly cancer patients: a study protocol for JORTC-PON2/J-SUPPORT2103/NCCH2103. Jpn J Clin Oncol 2023; 53\(9\): 851-7.](#)
- 5) [Karaki F, Takamori T, Kawakami K, Sakurai S, Hidaka K, Ishii K, Oki T, Sato N, Atsumi N, Ashizawa K, Taguchi A, Ura A, Naruse T, Hirayama S, Nonaka M, Miyano K, Uezono Y, Fujii H. Discovery of 7-azaborbornane-based dual agonists for the delta and](#)

kappa opioid receptors through an in situ screening protocol. *Molecules* 2023; 28(19): 6925.

- 6) Shirayama Y, Iwata M, Miyano K, Hirose Y, Oda Y, Fujita Y, Hashimoto K. Infusions of beta-hydroxybutyrate, an endogenous NLRP3 inflammasome inhibitor, produce antidepressant-like effects on learned helplessness rats through BDNF-TrkB signaling and AMPA receptor activation, and strengthen learning ability. *Brain Res* 2023; 1821: 148567.
- 7) Kajitani N, Okada-Tsuchioka M, Inoue A, Miyano K, Masuda T, Boku S, Iwamoto K, Ohtsuki S, Uezono Y, Aoki J, Takebayashi M. G protein-biased LPAR1 agonism of prototypic antidepressants: implication in the identification of novel therapeutic target for depression. *Neuropsychopharmacology* 2024; 49(3): 561-72.
- 8) Murakami S, Kitani A, Kubota T, Uezono Y. Increased pain after palliative radiotherapy: Not only due to cancer progression. *Ann Palliat Med* 2024; 13(1): 18-21.
- 9) Makihara K, Yamamoto Y, Miyazaki M, Taguchi M, Sato J, Takase H, Uezono Y. A multicenter retrospective observational study analyzing the effect of polypharmacy on oxycodone tolerability. *J Pain Palliat Care Pharmacother* 2024; 38(1): 3-12.

II. 総説

- 1) Arai H, Maeda K, Wakabayashi H, Naito T, Konishi M, Assantachai P, Auyeung WT, Chalerm Sri C, Chen W, Chew J, Chou M-Y, Huang H-H, Hsu C-C, Hum A, Hwang IG, Kaido T, Kang L, Kamaruzzaman SB, Kim M, Lee JSW, Lee W-J, Liang C-K, Lim WS, Lim J-Y, Lim YP, Lo R S-K, Ong T, Pan W-H, Peng L-N, Pramyothin P, Razalli NH, Saitoh M, Shahar S, Shi HP, Tung H-H, Uezono Y, von Haehling S, Won CW, Woo J, Chen L-K. Diagnosis and outcomes of cachexia in Asia: Working consensus report from the Asian Working Group for Cachexia. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2023; 14(5): 1949-58.
- 2) 野中美希, 上野 晋, 上園保仁. 【心血管腎臓病とOncology】がん治療に伴う心機能障害のメカニズムがん治療関連心機能障害の現状とこれから. *循環器内科* 2023; 93(2): 103-9.
- 3) 上園保仁, 宮野加奈子, 野中美希, 大島佳織. 【産婦人科漢方医学-基礎と臨床のエビデンス-】がん治療における症状緩和のための漢方薬の利活用-科学的根拠に基づく処方を通して-. *産婦人科漢方* 2023; 72(3): 267-72.
- 4) 上園保仁, 宮野加奈子. がん患者に起こる口内炎の

治療を早める半夏瀉心湯: 基礎, 臨床研究による科学的根拠に基づく処方. *痛みと漢方* 2023; 32: 7-14.

IV. 著書

- 1) 二村昭彦, 上園保仁. 第3章: 緩和医療に関する知識と実践能力. 3. 食欲不振・悪液質マネジメント. 日本緩和医療薬学会編. *緩和医療薬学*. 改訂第2版. 東京: 南江堂, 2023. p.84-7.
- 2) 上園保仁. 第13章: 皮膚科用薬・眼科用薬. 第14章: 漢方薬. 第15章: 輸液. 柳田俊彦編. *薬の基本とはたらきがわかる薬理学*. 東京: 羊土社, 2023. p.306-30.
- 3) 上園保仁, 宮野加奈子. 第2章: 知っておきたい! よく使われるあの薬. 15. 漢方製剤. 柳田俊彦, 武田泰生, 伊東弘樹, 池田龍二編集. *くすりがかかる作用機序×使い方×観察・ケア*. 東京: 南山堂, 2023. p.429-36.

V. 研究費

- 1) 上園保仁. 副作用の起きにくいオピオイド受容体シグナルのみを活性化できる化合物の創薬開発. 科学研究費助成事業・基盤研究 (C). 2021~2023年度.
- 2) 宮野加奈子. 難治性疼痛に対するヒト間葉系幹細胞による鎮痛作用のメカニズム解明とその臨床応用. 科学研究費助成事業・基盤研究 (C). 2020~2023年度.
- 3) 野中美希. がん抑制遺伝子 PHLDA3 の抗がん剤性心機能障害に対する生理作用の解明. 科学研究費助成事業・基盤研究 (C). 2022~2024年度.
- 4) 上園保仁. がん患者のせん妄発症を予防する抑肝散, および口腔粘膜炎の早期治療に資する半夏瀉心湯のメタボローム解析によるレスポンスバイオマーカーの開発ならびに「証」の可視化とその臨床応用. AMED・創薬基盤推進研究事業. 2021~2023年度.
- 5) 上園保仁. ヒトがん悪液質を反映する独自樹立悪液質モデルを用いての悪液質の本態解明, ならびに創薬, 診断に有用な「がん悪液質 PDX モデル」の確立とその活用. AMED・革新的がん医療実用化研究事業. 2022~2024年度.

VII. 賞

- 1) 大島佳織, 野中美希, 黒田 唯, 宮野加奈子, 高柳広, 上園保仁. 優秀発表賞. 第42回鎮痛薬・オピオイドペプチドシンポジウム. エンドセリン-1による鎮痛減弱作用は各オピオイド製剤において異なる—新規エンドセリン A 受容体拮抗薬を用いた解析—. 2023年9月.
- 2) 妻島日向子, 平山重人, 宮野加奈子, 野中美希, 松浦航太, 山内つぐみ, 藤塚亮次, 林 侑, 白倉慎太郎, 大島佳織, 山田大輔, 藤井秀明, 上園保仁, 斎藤顕直.

優秀発表賞。第42回鎮痛薬・オピオイドペプチドシンポジウム。μ/δ二量体オピオイド受容体作動薬 SYK-663 の薬効薬理評価。2023年9月。

- 3) 大島佳織, 野中美希, 黒田 唯, 宮野加奈子, 高柳 広, 上園保仁. 学生優秀発表賞。第149回日本薬理学会関東部会。オピオイド製剤の特性の違いによってエンドセリンA受容体拮抗薬によるμオピオイド受容体減弱回復作用の様式が異なる。2023年10月。

VIII. その他

- 1) 宮野加奈子, 目黒由行, 吉田有輝, 水口貴章, 平山 重人, 成田 年, 樋上賀一, 藤井秀明, 上園保仁. (シンポジウム1:最新のオピオイド分子薬理研究の成果を活かす緩和医療・がん支持療法の理解) μオピオイド受容体をアロステリックに修飾する内因性非オピオイドペプチドの解析。第16回日本緩和医療薬学会年会。神戸, 5月。
- 2) Yokota T, Ueno T, Soga Y, Ishiki H, Uezono Y, Mori T, Zenda S, Uchitomi Y. Clinical research policy for oral mucositis associated with cancer treatment (J-SUPPORT). 2023 ASCO Annual Meeting. Chicago, June.
- 3) 上園保仁, 宮野加奈子. (シンポジウム5: 転換期のがん診療へ漢方で切りこむ) 生薬の多成分がマルチに作用し効果を発揮する漢方薬～基礎研究から得られたエビデンスを臨床に活かす。第73回日本東洋医学会学術総会。福岡, 6月。
- 4) 上園保仁, 宮野加奈子, 野中美希. (セッション1: 日本発の支持療法の臨床開発) がん対策推進基本計画に基づく支持療法開発研究の推進: 難治性疼痛克服のための新規鎮痛薬の創薬開発。第8回日本がんサポーターケア学会学術集会。奈良, 6月。
- 5) 宮野加奈子, 山口拓洋, 橋本 航, 小森谷聡, 濱岡 早枝子, 佐藤 督, 山口敬介, 井関雅子, 川越いづみ, 上園保仁. リアルワールドデータを用いた化学療法誘発性神経障害 (CIPN) に対するガバペンチノイドおよび漢方薬 牛車腎気丸 (GJG) の併用効果の解析。第8回日本がんサポーターケア学会学術集会。奈良, 6月。
- 6) 上園保仁. (教育講演12) オピオイド製剤の鎮痛効果を高める投与方法の工夫および新規鎮痛補助薬の開発。日本ペインクリニック学会第57回学術集会。佐賀, 7月。
- 7) 妻島日向子, 平山重人, 宮野加奈子, 野中美希, 松浦航太, 山内つぐみ, 藤塚亮次, 林 侑, 白倉慎太郎, 大島佳織, 山田大輔, 藤井秀明, 上園保仁, 齋藤顕宜. μ/δ二量体オピオイド受容体作動薬 SYK-663 の薬効薬理評価。第42回鎮痛薬・オピオイドペプチドシンポジウム。東京, 9月。

8) 宮野加奈子, 曾 友佳, 杉本昌弘, 上野尚雄, 八岡和歌子, 野中美希, 藤井秀明, 上園保仁. がん治療により発症する新規口腔粘膜病モデルラットを用いた漢方薬半夏瀉心湯の効果を示すバイオマーカーの探索。第82回日本癌学会学術総会。横浜, 9月。

9) 野中美希. (ディスカッション: 腫瘍循環器学の最前線) 腫瘍循環器学のアンメットメディカルニーズをいかにして基礎研究に落とし込み, 臨床開発につなげていくか。第28回国際個別化医療学会学術集会。東京, 10月。

- 10) 大島佳織, 野中美希, 黒田 唯, 宮野加奈子, 高柳 広, 上園保仁. オピオイド製剤の特性の違いによってエンドセリンA受容体拮抗薬によるμオピオイド受容体減弱回復作用の様式が異なる。第149回日本薬理学会関東部会。東京, 10月。

腎臓再生医学講座

教授：小林 英司 移植, 再生医学, バイオエシックス

教育・研究概要

本講座では、ブタ胎仔腎臓組織をベースにヒト腎前駆細胞を注入し患者体内でヒト化を強めるという異種再生医療を目指している。現在展開している腎臓再生プロジェクトには、その原器となるブタ胎仔腎臓を無菌的に摘出してストックすることが必要である。高血圧腎臓内科学教室（横尾隆教授）と無菌的かつ指定微生物を含まない（DPF）状態で妊娠ブタから胎仔、さらにグラフトを採取するためのパイロット施設を富士マイクラ社に作り、2023年度から稼働させた。

まずマイクロミニピッグの妊娠30日齢の母豚から帝王切開で胎仔を取り出し、各臓器を顕微鏡下で採取した（図1上左）。帝王マイクロミニピッグの母豚は20-30kg程度と小型であり、帝王切開に先立って体表エコーによって妊娠鑑定を行うことができる。帝王切開後には子宮を修復して閉鎖するため、数カ月後には再度交配に供することができるように無菌施設を運営した。

ブタ胎仔臓器は貴重な研究ソースなため、各臓器についても、臓器からの酵素処理による単一化方法

に加えて、どのような状態で凍結保存するのが適切なかどうかを検証した（図1下）。

胎仔腎臓において、臓器の状態のままガラス化急速凍結して液体窒素で保存したのちに融解して、酵素処理を行って単一細胞化してから培養して再凝集スフェロイドを作製し、慈恵医科大学動物実験施設でマウスの腎被膜下に移植すると（図2上・左, 上・左中）、糸球体（図2上・右中, 矢印）、近位尿細管（図2上・右, CDH6）や遠位尿細管（図2上・右, ECAD）を含む腎組織に分化することが確認された。

胎仔心臓は、サイズが大きいため3分割してからガラス化凍結をしたが、その後酵素処理によって得られた細胞を培養しても拍動する心筋細胞は得られなかった（図2中・右中）。心臓を凍結保護液に入れて超低温フリーザーで緩慢凍結したのも同様で、こちらは細胞の接着自体が不良であった（図2中・右）。それに対して、凍結なしで新鮮な状態で処理した心臓由来細胞は良好に接着し、拍動する心筋細胞が見られた（図2中・左）。さらに、酵素処理をしてからすみやかに細胞懸濁液として緩慢凍結したものを融解後に播種すると、凍結なしと同様に拍動する心筋細胞が得られた（図2中・左中）。

胎仔肝臓においては、サイズが大きいため切断して細片化してから酵素処理を行ったが、細胞回収率が不良であった。そこで、細い針を肝臓に穿刺してコラゲナーゼを直接注入して灌流することで内側から消化する、「灌流消化法」を開発し（図2下・左）、

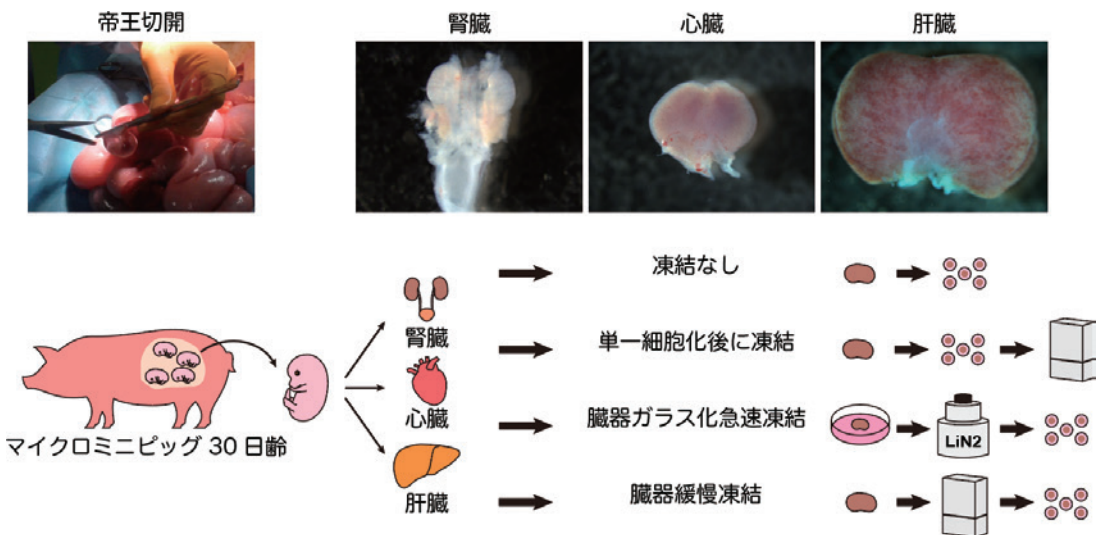


図1：マイクロミニピッグ胎仔からの臓器の採取と、保存方法の比較検討

Adapted from Matsui K et al. Exploration of preservation methods for utilizing porcine fetal-organ-derived cells in regenerative medicine research. Fig. 1. Cells 2024; 13(3): 228. (Copyright: ©2024 by the authors. Used under the Creative Commons Attribution (CC BY) License: <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

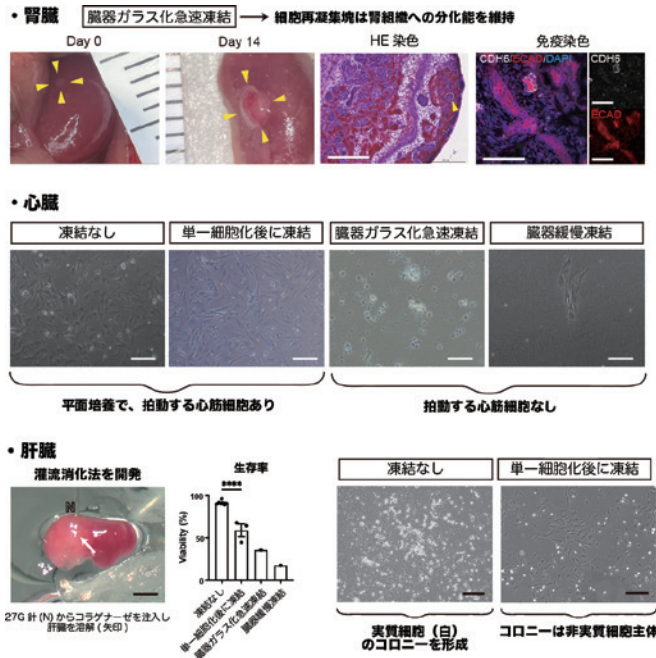


図 2：各臓器細胞の凍結後の品質評価

Adapted from Matsui K et al. Exploration of preservation methods for utilizing porcine fetal-organ-derived cells in regenerative medicine research. Fig. 2. Cells 2024; 13(3) : 228. (Copyright: ©2024 by the authors. Used under the Creative Commons Attribution (CC BY) License : <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

表 1：各臓器細胞の凍結条件による品質の比較（黄背景の方法を推奨）

保存条件	腎臓	心臓	肝臓
凍結なし	-	拍動細胞あり	生存率>90%、実質細胞コロニーを形成
単一細胞化後に凍結	-	拍動細胞あり	生存率60%程度、非実質細胞主体
臓器ガラス化急速凍結	分化能を維持	拍動細胞なし	生存率著減
臓器緩慢凍結	-	拍動細胞なし	生存率著減

Adapted from Matsui K et al. Exploration of preservation methods for utilizing porcine fetal-organ-derived cells in regenerative medicine research. Table 1. Cells 2024; 13(3) : 228. (Copyright: ©2024 by the authors. Used under the Creative Commons Attribution (CC BY) License : <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

この方法により生存率 90%以上の細胞を回収することができた。しかし、まるごと凍結保護液に入れて、急速または緩慢に凍結した肝臓から同様の処理を行うと、細胞の生存率は極めて不良であった。灌流消化法で得た細胞を凍結してから融解したものは、生存率は 60%程度であった（図 2 下・左中）。得られた細胞を平面培養し翌日に観察すると、凍結なしでは肝芽細胞と呼ばれる実質細胞が主体のコロニーを形成していたのに対して、凍結した細胞は線維芽細胞様の非実質細胞主体のコロニーを形成しており、凍結していない細胞の優位性が認められた（図 2 下・右中、下・右）。

以上の結果が表 1 にまとめられている。

「点検・評価・改善」

腎臓再生の基盤となる無菌ブタ胎仔腎臓のストックを開始した。さらに同日齢胎仔ブタから採取される各種臓器ごとの凍結ダメージに対する感受性の違いを比較した検討した。本研究では、貴重なブタ胎仔の臓器由来細胞を研究に使用するために、適切に処理して保存するための方法を検討した。その結果、腎臓は、ガラス化急速凍結による保存が有用、心臓は採取直後に酵素処理まで行ってから緩慢凍結することが有用であることが示された。また肝臓については灌流消化法により生の肝臓から生存率の高い肝実質細胞を得ることに成功した。超小型なマイクロミニピッグの利点を活かして、事前のエコー診断に

よる安定した胎仔の回収、帝王切開後の母体の再活用による資源の有効活用が可能となった。

これらの知見は、様々なブタ胎仔臓器を活用した独自の再生医療を進めるための重要な基盤となった。昨今、ブタの遺伝子改変の技術進歩でブタの成熟臓器を人に移植する臨床異種移植治療が開始されたが、DPF施設運営のノウハウは、本研究が先駆的である。しかもSPF施設下で無菌的にブタ胎仔を取り出し、クリーン施設内で凍結保存が可能なシステムは、世界的評価を受けている。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Gonzalez N, Kato H, Tixi W, Ortiz J, Orr C, Shih HP, Ku HT, Yee JK, Kandeel F, Mullen Y, [Kobayashi E](#), Komatsu H. Ubiquitous luciferase expression in “firefly rats” does not alter the pancreatic islet morphology, metabolism, and function. *Cell Transplant* 2023; 32: 9636897231182497.
- 2) Ide K, Nakano R, Imaoka Y, Sakai H, Ono K, Tanimine N, Tahara H, Ohira M, Ueda K, Hirata T, [Kobayashi E](#), Ohdan H. Protection from second warm ischemic injury using a thermal barrier bag in kidney transplantation. *Transplant Direct* 2023; 9(3): e1454.
- 3) Ide K, Sakai H, Nakano R, Imaoka Y, Tanimine N, Ide R, Tsukiyama N, Ono K, Mochizuki T, Arata R, Hakoda K, Imaoka K, Fukuhara S, Bekki T, Tahara H, Ohira M, [Kobayashi E](#), Ohdan H. Effectiveness of thermal barrier bag for prolonged vascular anastomosis in kidney transplantation. *Transplant Proc* 2023; 55(4): 752-5.
- 4) Iwai S, Kobayashi S, Torai S, [Kobayashi E](#). Development and application of a spray tip that enables electrocoagulation of a variety of tissues. *Heliyon* 2023; 9(8): e17771.
- 5) [Matsui K](#), [Kinoshita Y](#), [Inage Y](#), [Matsumoto N](#), [Morimoto K](#), [Saito Y](#), Takamura T, Matsunari H, [Yamanaka S](#), Nagashima H, [Kobayashi E](#), [Yokoo T](#). Cryopreservation of fetal porcine kidneys for xenogeneic regenerative medicine. *J Clin Med* 2023; 12(6): 2293.
- 6) [Matsui K](#), [Yamanaka S](#), Chen S, [Matsumoto N](#), [Morimoto K](#), [Kinoshita Y](#), [Inage Y](#), [Saito Y](#), Takamura T, Fujimoto T, Tajiri S, Matsumoto K, [Kobayashi E](#), [Yokoo T](#). Long-term viable chimeric nephrons generated from progenitor cells are a reliable model in cisplatin-induced toxicity. *Commun Biol* 2023; 6(1): 1097.
- 7) [Matsumoto N](#), [Yamanaka S](#), [Morimoto K](#), [Matsui K](#), [Nishimura S](#), [Kinoshita Y](#), [Inage Y](#), Fujimori K, Kuroda T, [Saito Y](#), Takamura T, Fujimoto T, Tajiri S, Matsumoto K, Inoue M, [Kobayashi E](#), [Yokoo T](#). Evaluation of the ability of human induced nephron progenitor cells to form chimeric renal organoids using mouse embryonic renal progenitor cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2023; 662: 18-25.
- 8) Oda A, Hakamata Y, [Kobayashi E](#). Pre-administration of blackberry extracts in induced ischemia reperfusion events in rodents. *Metabolites* 2023; 13(11): 1114.
- 9) Ohara M, Ishikawa J, Yoshimoto S, Hakamata Y, [Kobayashi E](#). A rat model of dual-flow liver machine perfusion system. *Acta Cir Bras* 2023; 38: e387723.
- 10) Shichinohe T, Date H, Hatano E, [Kobayashi E](#), Hiramatsu M, Hirano S, Izawa Y, Shirakawa Y. Cadaver surgical training and research using donated cadavers in the field of surgery in Japan: an overview of reports from 2012 to 2021. *Surg Today* 2023; 53(8): 984-91.
- 11) Tani H, [Kobayashi E](#), Yagi S, Tanaka K, Kameda-Haga K, Shibata S, Moritoki N, Takatsuna K, Moriwaki T, Sekine O, Umei TC, Morita Y, Soma Y, Kishino Y, Kanazawa H, Fujita J, Hattori S, Fukuda K, Tohyama S. Heart-derived collagen promotes maturation of engineered heart tissue. *Biomaterials* 2023; 299: 122174.
- 12) Torai S, Kurauchi K, [Kobayashi E](#). Evaluating a new device for reducing second warm ischemia during organ transplantation in a porcine model of kidney, heart, and pancreas transplantation. *Transplant Proc* 2023; 55(4): 997-1004.
- 13) [Yamamoto S](#), [Matsui K](#), [Kinoshita Y](#), Sasaki H, Sekine H, Saito Y, [Nakayama Y](#), Kume H, Kimura T, [Yokoo T](#), [Kobayashi E](#). Successful reconstruction of the rat ureter by a syngeneic collagen tube with a cardiomyocyte sheet. *Regen Ther* 2023; 24: 561-7.
- 14) Yoshimoto S, Soyama A, Fukumoto M, Hara T, Hidaka M, Torai S, Kasamatsu H, Ishikawa J, Ohara M, [Kobayashi E](#), Eguchi S. Preliminary observations of an ex vivo normothermic whole blood machine perfusion in an experimental liver transplant porcine model. *Transplant Proc* 2023; 55(4): 1005-11.
- 15) Zhou SB, Zhang PQ, Zhang XJ, Tan PC, [Kobayashi E](#), Li QF. Tracing the change and the contribution of subcutaneous adipose to skin expansion using a luciferase-transgenic fat transplantation model. *Plast Re-*

constr Surg 2024; 153(3): 558e-567e.

Ⅷ. その他

- 1) 小林英司. (CST 推進委員会・厚生労働班会議合同企画：これからのカダババーサージカルトレーニング) 献体を扱う医学大学としての使命として. 第123回日本外科学会定期集会. 東京, 4月.
- 2) Kobayashi E. Bioengineering and Regenerative Medicine - with the view points of experimental microsurgery. The 16th Congress of the International Society for Experimental Microsurgery (ISEM) 2023. Genoa, June.
- 3) Kobayashi E. The Stem Cell Niche in Short Bowel Syndrome. CITRA XIII. Chicago, June.
- 4) Kobayashi E. The Pig as an In vivo Bioreactor for Human Organs. The 18th Congress of Asian Society of Transplantation (CAST2023). Hong Kong, Aug.
- 5) 小林英司. (シンポジウム④：臓器保存から臓器創出～体外臓器灌流の新展開) 'Organ Culture' への挑戦. 第49回日本臓器保存生物医学学会学術集会. 旭川, 10月.
- 6) 曾山明彦, 吉本周平, 原 貴信, 松島 肇, 福本将之, 右田一成, 虎井真司, 笠松寛史, 大原正行, 足立智彦, 小林英司, 江口 晋. (シンポジウム②：Machine perfusion の臨床現場への導入について) 本邦の肝移植の現状に鑑みた機械還流装置導入に向けて. 第49回日本臓器保存生物医学学会学術集会. 旭川, 10月.
- 7) 小林英司. わが国における異種腎移植の前臨床サル試験への準備として—小型ブタを用いた同所性腎移植トレーニング. 第9回日本先進医工学ブタ研究会. 三島, 11月.
- 8) 小林英司. 豚十二指腸移植ブタモデル作成のコツ. 第51回日本豚・豚島移植学会学術集会. 広島, 2月.
- 9) 小林英司. (シンポジウム37：再生医学と再生獣医学の接点) 医学と獣医学の連携と発展に必要なこと. 第23回再生医療学会総会. 新潟, 3月.
- 10) 森本啓太, 山中修一郎, 松本 啓, 小澤克典, 和田誠司, 小林英司, 横尾 隆. 異種再生医療への挑戦 胎仔腎臓移植による胎児治療を目指して. 第23回再生医療学会総会. 新潟, 3月.

悪性腫瘍リキッドバイオプシー

応用探索講座

教授：颯川 晋 泌尿器科学

教育・研究概要

I. 尿中エクソソームに含まれるマイクロRNAに着目した疾患横断的がん早期診断モデルの確立
 担がん患者における尿中エクソソームに内包されたマイクロRNA等を前向きに解析・評価し、担がん患者に特異的な尿中エクソソームに含まれるバイオマーカーを同定、さらにArtificial intelligence (AI)を用いた早期診断アルゴリズムを作成することで、がん早期診断に有効なリキッドバイオプシーによる診断法を確立する。

2022年4月に講座発足後、計13診療科、15癌に検討対象を拡大し、担がん者の尿検体症例の集積を前向き、継続的に行っている。また、尿に加えて唾液検体の収集についても倫理委員会に申請を行い承認を得たが、まずは、尿検体にフィードバックして解析を行っている。

「点検・評価・改善」

講座発足2年目となる今年度、計13診療科、15癌を対象に、担がん者の尿検体症例の集積を前向き、継続的に行っている。引き続き次年度も尿検体収集を行い、集積、冷凍保存された約2,000件のエクソソーム解析の開始へむけ準備をすすめる予定である。

国領校

自然科学教室

生物学研究室

教授：橘木 修志 分子生理学
准教授：平塚 理恵 細胞生物学

教育・研究概要

I. 教育

1. 医学科1年生対象の必修科目について

医学科1年生対象の必修科目では、コース生命基礎科学の3科目、①ユニット「自然科学入門演習」・生物系（前期12コマ、橘木、平塚担当）；②ユニット「細胞の生物学」（年間20コマ、橘木担当）；③ユニット「生命基礎科学実習」・生物系（前期52時間×2、担当教員5名（後述））を担当した。科目①は入試時に生物を選択しなかった84名、科目②と③は106名全員が履修した。

新型コロナウイルス感染症（COVID-19）を背景とした演習・講義の授業形式（遠隔または対面）の選択については、大学の方針に従い、演習科目①②はeラーニングシステム Moodle 上のオンデマンド授業（以下、遠隔授業と表記）を採用した。遠隔授業では、授業動画やPDF資料等の教材を定期的に配信し、受講生からの課題提出を出席の代わりとした。また、必要に応じて、受講生のアクセス履歴を確認した。定期試験は座席間隔を十分に確保した講堂と講義室で、演習①は前期9月の1回、講義②は前期9月と後期1月の2回、実施した。

実習科目である③は、生物学研究室の2名の教員（橘木、平塚）の他、小黒明広講師（前 分子生物学講座、現 分子生理学講座）、鈴木英明准教授（教育センター）、木村直史客員教授の計5名が担当した。実習時の教育補助は、非常勤助手4名（小俣和輝氏、小針佑介氏、森 美紀氏、小林優希氏）が担当した。1年生を2分割したグループ（約55名）を月曜日と木曜日に振り分け、生物学研究室内の実習室（116教室）で実施した。窓の開放、マスク着用等の感染対策は昨年より引き続き遵守した。

2. 看護学科1年生対象の選択科目について

看護学科1年生対象の教養教育科目では、講義系選択科目である自然科学・情報科学「生物学」（前

期7コマ、平塚担当）と実習系選択科目である生物学実験（後期30時間、担当教員3名（後述））を開講した。前者の受講生は53名、後者は21名である。

生物学実験については、生物学研究室の2名の教員（橘木、平塚）の他、小黒明広講師（前 分子生物学講座、現 分子生理学講座）が担当した。窓の開放、マスク着用等の感染対策を昨年より引き続き遵守しつつ、生物学研究室内の実習室（116教室）で実施した。

II. 研究

1. 視細胞の応答様式を決定する因子の解析（橘木）

脊椎動物の網膜には、錐体と桿体の二種類の視細胞が存在する。どちらの細胞も、光刺激を神経情報に変換する働きをしているが、光に対する感度や応答持続時間が大きく異なる。この応答の違いを生み出す未知の因子が存在するのではないかと我々はこれまでの研究の経緯から考えるに至った。

近年の研究から、そのような因子の候補として、2つの新たな因子（タンパク質）の候補を我々はすでに見いだしている。一つは錐体に局在するカルシウム結合タンパク質 Neurocalcin δ 、もう一つは錐体ミトコンドリアに大量に発現しているES1タンパク質である。現在、この2つの候補が実際に桿体・錐体の応答の違いに関わっているのかを検討するため、これらのタンパク質の発現量を変えたゼブラフィッシュを作出し、視細胞の応答が変わるかどうかが検討を開始している。Neurocalcin δ については、ノックダウン個体での視覚反射の低下がみられ、何らかの効果があることが期待される。

また、錐体と桿体では、応答形成部位（外節）の膜脂質組成が大きく異なることがわかったことから、これが応答に及ぼす影響についても検討を開始した。

2. 雄性不稔スギ（爽春）の花粉形成過程の解析（平塚）

国民の多くが罹患しているスギ花粉症は社会問題のひとつになっており、これまでに多くの無花粉品種が発見、開発されてきた。無花粉形質は1対の劣性遺伝子に支配されており、劣性ホモとなった場合

にのみ花粉の形成過程に異常が生じ、無花粉となる。本研究では無花粉スギの遺伝子を持つヘテロクロンの特性や多様性について明らかにするため、正常スギ、無花粉スギ「爽春」、および「爽春」の雄性不稔遺伝子(ms-1)を持つ複数のヘテロクロン(精英樹の交配家系のF1ヘテロクロンと野生型ヘテロ精英樹)の花粉発生過程を、光学顕微鏡と高分解能SEMを用いて観察・比較した。

爽春の花粉形成過程に観察される顕著な形態異常として、①外壁エキシン部分の形成不全、②パピラ部分の崩壊と細胞内容物の流出、③セキシンおよびオービクル構成物質の形成異常と花粉表面への異常沈着、④四分体期におけるカロース壁の残留があげられる。

各ヘテロクロンの花粉発生過程を経時的に観察した結果、爽春に見られる形態異常(花粉外壁、オービクル、カロース壁の異常)は認められなかった。各クロンは減数分裂～小孢子分裂を経て正常スギと同様に成熟花粉を形成したことから、爽春の雄性不稔にかかわる原因遺伝子はタベート細胞または減数分裂前の複相の細胞で発現していることが推測された。

【点検・評価・改善】

1. 教育

コース生命基礎科学ユニット「自然科学入門演習」および生物系の授業「細胞の生物学」は、オンデマンド配信で行った。オンデマンド授業には通学の手間なく自分のペースで学べる等の利点がある。しかし、演習については、本来、学生の主体的学習を基盤とした少人数の対面教育が望ましい。そのため、来年度以降は対面授業に戻す予定である。ただし、生物系の受講生は例年80名を超え、現体制での少人数化は難しい。講義形式の授業を軸としながらも自主的・能動的な学びに導く意識をもちたい。

授業「細胞の生物学」については、昨年度に退職された前任の高田教授が“Essential細胞生物学(南江堂)”を教科書に定め、2年次以降のカリキュラムとの整合性の整理をされた上で膨大な記載内容のなかから講義する分野を厳選していた。今年度は原則的にその内容を踏襲し、その上で今年度より講義を担当した橋木がさらに簡素化をはかった。しかしながら、思った以上に高校時代に生物を選択しなかった学生の理解度が上がらないことは問題であると考えている。生物非選択学生が履修する自然科学入門演習での学習の進捗と「細胞の生物学」の授業内容をリンクさせることによりいっそうの改善を図

りたい。

「実習・生物系」では、生物学教室の教員に加えて前項で述べた3名の先生方に現場に入ってもらい、個々の学生の達成度を高めた。いずれの先生も2～3年次の実習担当の経験があり、そこから1年の実習についてのフィードバックを行って頂いたが、今後より一層連携を図っていききたいと考えている。

2. 研究

1) 視細胞の応答様式を決定する因子の解析(橋木)

今年度、橋木は他大学より移動してきたが、この際、研究活動を行うために必要な備品や機器等の移動、整備に協力いただいた各位に深く謝意を表したい。整えていただいた環境で、今後はいっそう研究を進展させていきたい。また、研究に興味のある学生から何度か体験希望をいただいたが、初年度で余裕がなかったこともあり、今年度は期待に添うことができなかった。次年度以降、この点も改善したい。

2) 雄性不稔スギ(爽春)の花粉形成過程の解析(平塚)

近年、DNAマーカーにより無花粉遺伝子を持つヘテロで保有する精英樹等が同定され、ヘテロリソースとして整備されつつある。本研究の結果は、これら精英樹の育種や種子生産等の利用において、有益な情報になると期待される。今後は「爽春」以外の雄性不稔スギについても解析を進めたい。

研究業績

V. 研究費

- 1) 橋木修志. 脊椎動物視細胞の応答に関わる新規候補因子の解析. 科学研究費助成事業・基盤研究(C). 2023～2025年.

VIII. その他

- 1) 菅野峻史, 山口明莉, 平塚理恵, 岩倉洋一郎, 山中大輔, 安達禎之. カモガヤ花粉・-1, 3-D-glucanの局在と免疫活性に関する研究. 第34回日本生体防御学会学術総会. 京都, 9月.
- 2) 平塚理恵, 坪村美代子, 三嶋賢太郎. 無花粉スギ「爽春」の遺伝子を持つヘテロクロンの花粉形成. 日本花粉学会第64回大会. 鹿児島. 12月. [日本花粉学会第64回大会要旨集: 40]
- 3) 植田 毅, 森本 元, 植田 翠, 平塚理恵. マメルリハインコ, ウロコインコ, 白文鳥の羽毛の反射スペクトル. 第95回形の科学シンポジウム. 富山, 10月.
- 4) 平塚理恵, 坪村美代子, 三嶋賢太郎. 無花粉スギ「爽春」の遺伝子を持つヘテロクロン間における花粉形

成の比較. 第 135 回日本森林学会大会. 東京. 3 月. [第 135 回日本森林学会講演要旨集 2023 : 144]

- 5) 西田菜々穂, 門松恭子, 妹尾圭司, 上田昌宏, 橋木修志. コイ・カエル視細胞外節での脂質分子の組成と分布の解析. 日本動物学会第 94 回山形大会. 山形. 9 月.
- 6) 齊籐恭助, 岸野桃子, 上田昌宏, 橋木修志. The analysis of the localization of Neurocalcin delta B in zebrafish retina. 日本比較生理生化学会第 45 回大阪大会. 大阪. 12 月.
- 7) 西田菜々穂, 妹尾圭司, 上田昌宏, 橋木修志. Analysis of lipid distribution in the outer segment of vertebrate photoreceptor cells and its function. 日本比較生理生化学会第 45 回大阪大会. 大阪. 12 月.

物理学研究室

教授: 植田 毅 物性理論, 計算物理学
講師: 加園 克己 統計物理学

教育・研究概要

I. 教育

術前数値シミュレーション, データサイエンス, AI 等の発展, 医療分野への浸透に伴い, それらを理解する STEM の知識, 能力をもつ臨床医, 医科学者, 生物医学工学者の需要が飛躍的に増しており, 世界的に医学前教育における体系的な STEM 教育が重要になっている。物理学研究室では, 専門課程, 医療現場, 医学研究の現場で直面する現象や手技の根拠を考え, 理解できる科学的知識を, 医学を志す学生に必要な科学的素養として, 2 年次以降において必要とされる物理学の基礎知識や科学的に捉え・考える力を与える教育, STEM 教科を統合的に教えるカリキュラムを国際的教育改革に合わせて実施している。

1. コース生命基礎科学ユニット「生命の物理学」では, 米国の多くの大学が医学部入学志願者に課す MCAT 試験で要求される実用的な物理のレベルを目標に据え, さらに, 2 年次以降の講義との連携および臨床との関連を考慮し, 先端医療の話題を取り入れ, 講義の基礎的内容が臨床で必要とされる実例を紹介している。特に, 近年の医療現場における急速な AI の導入を鑑み, 医療現場における AI の導入例, AI 内部でのデータ処理の原理などを紹介している。

2. コース生命基礎科学ユニット「生命基礎科学実習」(物理)においても, 講義で取り扱った医学と関連した物理現象についての知識の定着をはかるため, 講義の内容に沿った実験テーマを導入し, 実験の原理, 測定の方法が理解できるよう, 既成の実験器具ではなく, 独自に実験方法, 器具を開発することにより医療に関連した実習となるよう工夫している。特に, 近年の医療現場における急速な AI の導入を鑑み, AI を用いたデータ処理の原理との関連を含めた内容への改定を進めている。

II. 研究

1. 点状散乱体の配置の最適化による脳刺激超音波レンズの設計

脳梗塞の非侵襲的治療を目的として, 超音波を閉塞部にフォーカスさせるための, 頭蓋骨や脳もフォ

ノニク材料として組み入れたフォノニック構造を研究している。頭部を水と同じような特性の物質で覆い、頭部外に配置するクロスバースイッチにより適時的に最適な場所に気泡を発生させることにより、アダプティブな音響レンズを実現できることを示した。格子点上に点状散乱体を配列し、レンズを構成するとき、頭蓋内の焦点における音場強度がその周辺より凸になっており、それ以外の部分では平坦になる条件を目的関数として配置を最適化することにより、最適な特性を示すデバイスの自動設計法の開発と実証を行っている。更に、アルツハイマー病は、脳の毛細血管のアミロイド β の沈着による動脈硬化によるもので、超音波により脳血管を刺激することによりアミロイド β を排出され、病状が改善することが知られている。今年度は、経頭蓋レンズで脳内を一様に刺激できる構造の最適化も調べている。

2. 入射波を増幅する振動する1次元誘電体板フォトニック結晶の設計

誘電体板を等間隔に平行に並べた1次元フォトニック結晶において、誘電体版を人工的に振動させた系に垂直に電磁波(光)を入射させると高調波が発生したり、入射波が増幅する現象を見出していた。実際に、実験的検証を提案されたため、より現実的な誘電体の振動数で増幅が起こるパラメーターを見出す自動設計に取り組んでいる。

3. コロイド状ポリスチレン球を内包するベシクルの分裂に関する熱力学的理論

実験的に斥力相互作用するポリスチレン球コロイドを内包した脂質二重膜でできたベシクルがある条件ではほぼ等分裂する現象が観察されている。その場合、ベシクルの表面積、体積は保存することも確認されている。これまでに、この現象について、表面積のみが保存する現象論的な熱力学モデルにより分裂数が解析的に与えられることを示した。今年度は、このモデルの結果に、どの個数に分裂する場合にも表面積と体積が保存させるモデルの結果と一致することを要求することにより、相互作用のパラメーター、浸透圧と表面張力の比を一意的に決定することを試みている。

4. 鳥の構造色のモデリング

これまで、マメルリハインコ、ウロコインコ、白文鳥の羽毛のハーバリウムによる観察、羽枝の光学顕微鏡による観察、電子顕微鏡による羽枝の断面の撮影により、白文鳥には構造がなく、2種のインコについては構造色の構造を特定した。今年度は、羽根の反射スペクトルを測定し、その色の成り立ちなどの特徴について調べている。また、白文鳥の羽根

枝の断面に構造色のための構造がないことを確認したため、反射スペクトルを測定し、他の白色の鳥との比較のため、白色と黒色の烏骨鶏の羽枝の断面を撮影し、白い羽根の発色理由を調べている。

5. 自己学習のモンテカルロ計算法の開発

クラスターアルゴリズムによるモンテカルロシミュレーションを4と10状態強磁性ポッツ模型に対して行い、秩序変数とエネルギーなどの物理量の計算の高速化と効率向上の実現を目的とする。

「点検・評価・改善」

1. 教育

1) コース生命基礎科学ユニット「生命基礎科学実習」(物理)は、9テーマの実験を、一昨年、昨年同様、3部屋に分散して行った。本年度も予習レポート、実験レポート全てをPDFファイルとしてe-learningシステムにアップロードさせた。これにより、レポートの提出遅れ、未提出の管理が行いやすく、レポートの提出遅れ、未提出は前々年度、前年度よりもさらに少なくなった。実験テーマ7のコンピューター・シミュレーションは、9月以降オンデマンドでWolfram cloudを用いて自宅で実施することとした。昨年度は、無料のbasic planを用いていたが、今年度はWolfram Research社より提供された、フルスペックのものを用いた。しかし、今年度は最後の実験で得点的には1/10であることから、最終レポートを提出しなかったものが20名ほどいた。来年度はライセンスの関係で対面で実施する。

2) コース生命基礎科学ユニット「生命基礎科学実習」(物理)のテーマ8は、放射線計測の実験であるが、3つ目の課題がトロン半減期の測定である。これまでの実験装置では誤差が大きかったため、より放射線が測定プローブに入射しやすいように改良し、バックグラウンドの処理方法を工夫したところ、得られた半減期の精度は昨年度より大幅に改善された。

3) コース生命基礎科学ユニット「生命の物理学」は入試で物理を選択した学生向け、物理を選択しなかった学生向けのクラスを平行開講している。今年度は学生の負担をさらに軽くするため、動画の時間を短く編集し、各回の課題問題は簡単なものに変更した。自修の助けになるように、昨年度より、医学の内容に沿った例題と練習問題の数、内容を充実させた。

今年度も第1回のガイダンスは2クラスとも同一の内容とした。医学の中でどのように物理の素養、

知識が要求されるのか、論文などを用いて解説している。AIの能力の現状、実社会でのAIの応用、医療への応用についての内容を盛り込んでおり、医学と数学、情報の知識を持つ人材が求められていることを強調している。

2. 研究

1) 点状散乱体の配置の最適化による脳刺激超音波レンズの設計

頭部を囲む水に近い特性を持つ物質中に空気の泡を導入することにより外部から入射させた超音波を頭蓋骨内に集束させる音響レンズを構想し、泡を点状散乱体をモデル化し、頭蓋骨内の焦点で音場が極大となり、焦点近傍以外の点では0となるように散乱体の配置を最適化することで、入射方向に垂直方向には回折限界まで、進行方向にその5倍程度に集束できることを示した。CTによる形状データに基づいた頭蓋骨モデルを用い、レンズ設計領域を頭蓋骨を部分的に覆うように改良し、入射方向の集束幅が改善することを示した [AIP Advances 2024; 14(2): 025339]。また、アルツハイマー病治療を目的とした脳血管刺激のために、脳に様に超音波収束させる経頭蓋レンズの最適化を試み、国内学会(CMD2023)で発表し、次年度国際会議(WCCM2024)で発表予定である。

2) 入射波を増幅する振動する1次元誘電体板フォトニック結晶の設計

振動する1次元誘電体板フォトニック結晶非常に鋭い共鳴により入射した電磁波を増幅する。今年度はより現実的なこれまでの1/30の振動数で、様々な電磁波の振動数に対して増幅を起こす格子振動波数、形状を決定する手続きを考案し、多くの増幅共鳴パラメーターを見出した。本結果は2024年9月開催の第67回理論応用力学講演会で発表予定である。

3) コロイド状ポリスチレン球を内包するベシクルの分裂に関する熱力学的理論

斥力相互作用するポリスチレン球を内包する脂質二重膜ベシクルの分裂規則を熱力学モデルにより解析的に調べ、分裂条件、分裂数などを導出して来た。今年度は、このモデルの結果に、どの個数に分裂する場合にも表面積と体積が保存させるモデルの結果と一致することを要求することによって、ポリスチレンの相互作用のパラメーター、浸透圧と表面張力の比を一意的に決定できることを示した。この成果は2023年6月開催の第94回形の科学シンポジウムにおいて発表した。

4) 鳥の構造色のモデリング

鳥の青色は構造色で緑色は青の構造色と黄色の色

素により発色していると言われていたが、青いマメルリハインコ、緑のウロコインコ羽根をハーバルオイル漬け、両者の色は、羽枝の断面の電子顕微鏡画像により、羽枝の網目状構造による構造色であることを見出している。それらの色のスペクトルを調べ、どのようなサイズの構造により、青、緑に発色しているのかを調べた。ウロコインコのスペクトルは黄緑色と青色付近にピークを持ち、その合成により緑に見えていることを示した。また、白文鳥の羽根の反射スペクトルを調べ、可視光全域でフラットであることを確認した。これらの成果は2023年10月開催の第95回形の科学シンポジウムにおいて発表した。他の白色の鳥との比較のため、白色と黒色の烏骨鶏の羽枝の断面の撮影を撮影し、構造を調べている。

5) 自己学習のモンテカルロ計算法の開発

自己学習の計算手法を改良・発展させるために、自己学習の手前のクラスターモンテカルロ法を用いて、物理量の時間 $t \rightarrow \infty$ への外挿を行い、物理量の臨界指数の計算を試みた。1次相転移を示す10状態正方格子ポッツ模型では外挿は必要なく、シミュレーションのデータが十分に熱平衡値への収束した事が確認された。2次転移を示す同4状態模型では、外挿法が正しく機能したことを確認し、1次2次転移において臨界指数を決めることができた。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Ueta T. Improving the longitudinal spot width of an optimizngly designed point-like scatterer-arrayed transcranial ultrasonic lens. AIP Advances 2024; 14(2): 025339.
- 2) Sakurai M, Ueta T Joachim C. Weakly interacting molecular spins in on-surface synthesized nanoclusters on a graphene oxide nanosheet. Advanced Electronic Materials 2023; 9(10): 2300347.

IV. 著書

- 1) 加園克己. 2.1: 環境関係法規及び物理に関する基礎知識. 日本環境測定協会編. 環境計量士国家試験対策eラーニング(電子ブック) 環境計量士国家試験問題の正解と解説第73回計量士国家試験問題の正解と解説. <https://www.jemca.or.jp/e-learning/>. 2022. p.1-34.

V. 研究費

- 1) 植田 毅. 適時的焦点可変経頭蓋点状散乱体音響レンズの基礎設計. 科学研究費助成事業・基盤研究(C). 2022~2024年度.

- 2) 加園克己. 自己学習のモンテカルロ計算法の開発.
令和5年度東京慈恵会医科大学国領校研究助成費.
2023年.

VIII. その他

- 1) 植田 毅. アルツハイマー病に対する超音波脳血管刺激治療の最適化. 第36回計算力学講演会. 豊橋, 10月. [第35回計算力学講演会論文集 2023; 2023(36); doi:10.1299/jsmcmd.2023.36.OS-2603.]
- 2) Ueta T. Automatic design of a point-like scatterer-
arrayed transcranial ultrasound lens by optimizing
intracranial sound field. ICMAT (International Conference on Materials for Advanced Technologies) 2023. Singapore, June.
- 3) 植田 毅, 森本 元, 植田 翠, 平塚理恵. マメルリハインコ, ウロコインコ, 白文鳥の羽毛の反射スペクトル. 第95回形の科学シンポジウム. 富山, 10月. [形の科学シンポジウム講演予稿集 2023; 8(2):19-20]
- 4) 植田 毅. 斥力相互作用するポリスチレン球コロイドを内包したベシクルの等分裂条件. 第94回形の科学シンポジウム. 習志野, 6月. [形の科学シンポジウム講演予稿集 2023; 8(1):17-8]
- 5) 加園克己. (領域11:物性基礎論, 統計力学, 流体物理, 応用数学, 社会経済物理) ポツツ模型の臨界緩和の指数平滑化法による解析. 日本物理学会春季大会. オンライン, 3月. [日本物理学会講演概要集 2024 web版; 79(1):18pPSL-01]

化学研究室

教授: 小宮 成義 有機化学
准教授: 渡辺 文太 有機化学

教育・研究概要

I. 教育

1. 講義

医学科のコース生命基礎科学ユニット「生体分子の化学」、および、看護学科の「化学」では、教材の内容や入手しやすさなどを考慮して、今年度から新たな教科書を導入した。これに伴い、講義動画および資料を大幅に改訂し、医学科では通年全20回、看護学科では前期全7回のオンデマンド遠隔講義を実施した。各講義ごとにウェブ上に提出される課題にフィードバックコメントを付し、講義内容の理解の定着と深化に努めた。「生体分子の化学」では、受講生が講義内容についての疑問を解決する機会を増やすため、メールや研究室への訪問による質問対応に加え、シラバス上の講義時間に教員が講義室で待機し、登校した受講生の質問に対面で回答する機会を新たに設けた。

2. 実習

医学科のコース生命基礎科学ユニット「生命基礎科学実習(化学系)」および、看護学科の「化学実験」では、対面で安全教育を行った後、医学科では前期に5つの、看護学科では後期に5つの実験テーマを登校授業で実施した。「生命基礎科学実習(化学系)」では、事前準備の習慣化と実験への主体性な取り組みの一層の促進のために、今年度は毎回の実験前に予習レポートの確認を行うとともに、実験内容を受講生自らが説明する場を新たに設けた。また、受講生の負担の軽減と実習時間の効率的な利用を目的として、今年度は、テーマ数の見直し(昨年度6→今年度5)およびテーマ配置の変更による装置の待ち時間の削減を行い、さらに、受講生と教員がコミュニケーションを取りながら実習時間内にレポートを完成させるシステムを新たに導入した。加えて、受講生の論理的思考力を涵養するため、「実習テーマを題材にした科学的思考法演習」を新たに実施した。

II. 研究

1. 有機金属分子における新しい発光制御法の開発

固体状態で強いりん光を示す白金錯体の発光波長

制御に関する研究を行った。錯体の配位子の合成法の検討を行い、効率的な合成経路への改良を行った。配位子上の置換基の置換位置と、電子効果にもとづき、発光波長を短波長側にシフトさせる手法に関する基礎的な知見を得た。

2. 生物有機化学的手法による生物活性物質研究
植物の二次代謝やシグナル伝達に関連する酵素の基質や阻害剤、香気成分などを化学合成し、植物の防御反応や表現型の制御、有用物質の生合成に関する知見を得るとともに、植物ホルモン活性を検出する新規手法を開発した。また、これまでの研究で得た知見を発展させて、既存の殺虫剤の新たな作用機序を解明した。

「点検・評価・改善」

1. 教育

1) 講義

医学科のコース生命基礎科学ユニット「生体分子の化学」、および、看護学科の「化学」では、今年度から新しい教科書を導入した。学修の到達度合いを筆記試験および課題により評価した結果、最終的に、前者では100%、後者では97.3%の受講生が合格したことから、新教科書への移行はスムーズに行えたものと評価している。「生体分子の化学」では、シラバス上の講義時間に教員が講義室で待機し、登校した受講生の質問に対面で回答する機会を新設した。年度初めは一定数の受講生が参加して手応えを感じたが、回を重ねるごとに参加者数が減少したことから、来年度は実施時間帯や実施方法を見直すとともに、より一層の受講生への周知を行う予定である。

2) 実習

医学科のコース生命基礎科学ユニット「生命基礎科学実習（化学系）」、および、看護学科の「化学実験」では、レポートや実習態度などを総合して評価を行い、いずれの科目も100%の受講生が合格した。「生命基礎科学実習（化学系）」では、既存の教材に基づき、受講生がレポート作成の際にヒントとなる情報を盛り込んだ新たな教材を開発するとともに、テーマの数と配置の見直しを行った。その結果、ほぼ全ての受講生が予習レポートを事前に作成し、また、実習時間中に受講生がレポートを完成させる時間を確保することができたことから、狙い通りの結果が得られたものと考えている。受講生の論理的思考力を涵養するために新設した「実習テーマを題材にした科学的思考法演習」でも受講生の積極的な取り組みが認められ、当初の目的を達成できたと評価

している。一方、オンラインでのレポートへのフィードバックを取りやめたことにより、昨年度よりもフィードバックの機会が減少した。また、実験の背景についての理解が不十分であったり、ネット上の不正確なデータを引用する例が散見された。これらを改善し、加えて受講生の負担をさらに軽減するため、次年度はフィードバック体制の見直しと、レポート作成及び次回の予習を全て実習時間中に終了させるプログラムの実施を計画している。また、実際に実験を行う前に、実験の背景を講義形式で解説するとともに、今年度の「科学的思考法演習」にかえて「化学情報検索演習」を新たに実施する予定である。

2. 研究

1) 有機金属分子における新しい発光制御法の開発

独自の渡環型白金錯体を用いる新しい発光波長制御法の開発を行った。引き続き、本発光制御のメカニズムの解明のための研究を行う。

2) 生物有機化学的手法による生物活性物質研究

今年度は主に植物を研究対象として、ホルモンや香気成分の構造活性相関や酵素の機能解明を行った。次年度も引き続き、生物有機化学的手法による生物活性物質研究を継続する。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Tanaka Y, Fujita K, Date M, [Watanabe B](#), Matsui K. Structure-activity relationship of volatile compounds that induce defense-related genes in maize seedlings. *Plant Signal Behav* 2023; 18(1) : 2234115.
- 2) Kameoka H, Shimazaki S, Mashiguchi K, [Watanabe B](#), Komatsu A, Yoda A, Mizuno Y, Kodama K, Okamoto M, Nomura T, Yamaguchi S, Kyozuka J. DIENELACTONE HYDROLASE LIKE PROTEIN1 negatively regulates the KAI2-ligand pathway in *Marchantia polymorpha*. *Curr Biol* 2023; 33(16) : 3505-13.
- 3) Nishikawa B, Mori K, Takimoto S, [Watanabe B](#), Matsuo M, Nakano T, Nakagawa Y, Miyagawa H. Quantitative evaluation of the biological activity of various brassinosteroids using spiral root induction in rice seeds. *J Pestic Sci* 2023; 48(4) : 218-24.
- 4) Mori K, Nakagawa Y, [Watanabe B](#), Miyata H, Morita T, Hayashi K. Novel ability of diflubenzuron as an inhibitor of mitochondrial function. *Insect Biochem Mol Biol* 2024; 167 : 104088. Epub 2024 Feb 9.
- 5) Nakanishi K, Li H, Ichino T, Tatsumi K, Osakabe K,

Watanabe B, Shimomura K, Yazaki K. Peroxisomal 4-coumaroyl-CoA ligases participate in shikonin production in *Lithospermum erythrorhizon*. *Plant Physiol* 2024: kiae157.

V. 研究費

- 1) 小宮成義. 次世代発光素子のための固体青色燐光性を有する渡環型白金錯体の開発. 科学研究費助成事業・基盤研究 (C). 2019~2023 年度.
- 2) 渡辺文太. 有機合成化学を基盤としたナス科植物のステロイドグリコアルカロイド生合成経路の解明. 科学研究費助成事業・基盤研究 (C). 2022~2025 年度.

VIII. その他

- 1) Nakanishi K, Li H, Ichino T, Tatsumi K, Osakabe K, Watanabe B, Shimomura K, Yazaki K. Characterization of two shikonin-specific 4-coumaroyl-CoA ligase in *Lithospermum erythrorhizon*. *Phytofactories* 2023. Luxembourg, June.
- 2) 中西浩平, 李 豪, 市野琢爾, 巽 奏, 刑部敬史, 渡辺文太, 下村講一郎, 矢崎一史. 薬用植物ムラサキの多様な二次代謝に関わる 4-coumaroyl-CoA ligases. 日本植物学会第 87 回大会. 札幌, 9 月.
- 3) 中西浩平, 李 豪, 市野琢爾, 巽 奏, 刑部敬史, 渡辺文太, 下村講一郎, 矢崎一史. 薬用植物ムラサキのシコニン生合成を担う 2 つの 4-coumaroyl-CoA ligase の同定と二次代謝における役割分担の解明. 第 40 回日本植物バイオテクノロジー学会大会. 千葉, 9 月.
- 4) 肥塚崇男, 渡辺文太, 鈴木史朗, 高梨功次郎, 山田泰之, 高坂智之, 小崎紳一. 芳香族香気成分フェニルプロペンの多様性を担う位置特異的な O-メチル基転移酵素の解析と分子進化. 第 40 回日本植物バイオテクノロジー学会大会. 千葉, 9 月.
- 5) 松田悠希, 吉岡奈津子, 渡辺文太, 市野琢爾, 山本浩文, 矢崎一史, 高梨功次郎. ムラサキのシコニン生合成中間体を基質とする short-chain dehydrogenase/reductase の機能解析. 第 40 回日本植物バイオテクノロジー学会大会. 千葉, 9 月.
- 6) 佐伯結衣, 徳江創太郎, 渡辺文太, 太田 哲, 久保浩義, 高梨功次郎. ゼニゴケのフラボノイド糖転移酵素の機能解析. 第 40 回日本植物バイオテクノロジー学会大会. 千葉, 9 月.
- 7) 鷹取雄介, 田中康大, 藤田賢也, 伊達みのり, 渡辺文太, 松井健二. 構造活性相関解析によるトウモロコシ実生の防御関連遺伝子発現を誘導するみどりの香り受容メカニズムの検討. 第 67 回香料・テルペンおよび精油化学に関する討論会. 千葉, 10 月.
- 8) 肥塚崇男, 青野巧暉, 鈴木史朗, 渡辺文太, Bolor-

tuya Ulziibat, 岡澤敦司. ショウブにおける芳香族香気成分シス型フェニルプロペンの生成機構に関する研究. 第 65 回日本植物生理学会年会. 神戸, 3 月.

- 9) 松井健二, 鷹取雄介, 田中康大, 藤田賢也, 伊達みのり, 渡辺文太. トウモロコシ実生のみどりの香り受容に関する構造活性相関解析. 日本農芸化学会 2024 年度大会, 東京, 3 月.

人間科学教室

社会科学

教授：小澤 隆一 憲法学

教育・研究概要

I. 現代日本の憲法状況

現代日本の憲法状況全般を視野に入れつつ、特に平和主義、議会制民主主義、財政議会主義、表現の自由、司法制度、地方自治をめぐる問題について研究をすすめてきた。

II. 市民性涵養のための教養教育の研究

日本学術会議法学委員会内に設置された「市民性」涵養のための法学教育システム構築分科会への参画を通じて、この問題について主として医療関係学部における法学教育に関して検討している。

〔点検・評価〕

1. 教育

コース総合教育のユニット「社会科学」およびユニット「教養ゼミ」の責任者として、これらの授業を通じて医学科・看護学科1年次生の社会科学的素養および教養をもった医療者の育成に努めている。

2. 研究

上記テーマについて、さらに研究を重ねて著書等にまとめていきたい。

人文科学研究室

教授：三崎 和志 哲学

教育・研究概要

I. 自我の起源：主体に関する相互主観主義的アプローチ

デカルトの有名な《コギト（＝思想の主体としての自我）》、これは成熟した自我イメージとしていまだに暗黙の前提とされている。成熟した自我とは、自律的に思考し、その思考にもとずき行為する独立した存在であるとのイメージがそれである。

現代哲学において、自我のこのイメージは様々な立場から批判されてきた。そのひとつ、相互主観主義的アプローチはデカルトの説くような孤立した主体としてのコギトを批判し、自我が主体となり、エゴは相互主観的な関係性の中においてのみ主体でありうると説く。他者の承認をとおしてひとははじめで主体となり主体であり続けることができるのである。ドナルド・ウシニコットの諸研究は、自我の初発の段階において赤ん坊と母親の関係がいかに重要かを明らかにしている。またジョージ・ハーバート・ミードは自我の発達を「他者の理想的役割取得」と捉える。この発達のゴールが、デカルトのイメージしたような、普遍的立場から思考することのできる自我である。

II. アウシュヴィッツの経験に学ぶ

アウシュヴィッツ強制収容所の「非人間的」状況は、別の観点から「人間的」であるために必要とされる諸要素を示している。フランクルによるアウシュヴィッツの体験記から、日常生活においては無意識におかれながらやはり本質的な「人間の条件」について教えられる。

〔点検・評価・改善〕

教育においては、デカルト的自我の発達過程を、脳科学などの知見から考察、フランクル『夜と霧』から人間らしさをつくる諸要素について考察した。

日本語教育研究室

教授：野呂幾久子 コミュニケーション

教育・研究概要

I. 教育

コース総合教育ユニット「日本語表現法」(初年次、医学科・看護学科共修)を担当した。これは通年の演習科目で、「医療人としてのコミュニケーション」12回、「論理的文章およびレポートの書き方」6回、「医療者のためのプレゼンテーション」6回で構成されている。授業では、コミュニケーション、レポート、プレゼンテーションの基礎的スキルを身に着けると同時に、自分や他者のコミュニケーション、レポート、プレゼンテーションをメタ的視点から観察し、その観察をヒントに自ら成長していく力を涵養することに重点を置いた。

II. 医療従事者のレジリエンスに関する研究

医療従事者のうち臨床研究コーディネーター(Clinical Research Coordinator: CRC)を対象として、職務上の逆境や困難に遭遇しても、それらを乗り越えCRCとしての職務を継続することに関与した心理社会的要因を探索した。経験年数10年以上のCRC10名に個別にインタビューを実施し、得られた音声データを逐語録化した。語りを文脈単位で抽出し、「逆境を乗り越えることに関与した心理社会的要因」を分析テーマとして帰納的にコーディングを行った。その結果、「逆境を乗り越えることに関与した心理社会的要因」として、【内的特性】、【対処する力】、【ソーシャルサポート】が認められ、CRCにとって個人の性質や特徴、困難に実際に対処する力、周囲からのサポートが困難を乗り越える上で重要な要因であると考えられた。特に【対処する力】の【専門家視点と患者視点】[メタ認知][チームでの協働]といった要因は、CRCの職務内容と関連した特徴的なレジリエンス要因であると考えられた。

III. 成人就労者の価値観、ソーシャルサポート、サポート希求に関する国際共同研究

2021年に発表した研究(Goh PS, Goh YW, Je-
evanandam L, Nyolczas Z, Kun A, Watanabe Y,
Noro I, Wang R, Jiang J. Be happy to be successful: a mediational model of PERMA variables. Asia Pacific Journal of Human Resources 2022;

60(3): 632-57)の継続研究を行った。ハンガリー、日本、中国、オーストラリアの648人の成人従業員を対象に質問紙調査を行い、就労者がストレスの高い状況を経験した状況における、周囲からのサポートと本人の価値観(個人主義/集団主義)の関連を明らかにした。結果として、周囲からのサポートは、高度に集団主義的な就労者にとってはストレスによる脅威評価を低下させる上で重要な役割を果たすが、この効果は高度に個人主義的な就労者には存在しないことを明らかにした。すなわち、ストレスフルな状況で周囲からのサポートを増やすことは、就労者の価値観によっては有益ではない可能性があることを示唆した。

「点検・評価・改善」

1. 教育

自分や同級生のコミュニケーション、レポート、プレゼンテーションをメタ的視点から観察するために、実習後の振り返りの機会を多く取り入れた。授業のはじめのころは「振り返り」を「評価(×をつける)/反省」ととらえる学生が多かったが、次第に俯瞰的・中立的に観察するようになり、自分の考えをよりよく相手に届けることを意識して伝え方を変えたり、他者の良い点をヒントにして自分の力を伸ばそうとする様子が見られた。これらは学生がコミュニケーションにおいて生涯にわたり自律的成長を続ける種になると考えている。今後の改善点として、コミュニケーションに苦手意識を持つ学生もいるので、それらの学生がより安心して実習や振り返りに取り組み力を伸ばせるよう、実習内容や環境作りを改善していきたい。

2. 医療従事者のレジリエンスに関する研究

研究成果を第23回CRCと臨床試験のあり方を考える会議2023 in 岡山にて発表した。CRCは医療職の中でもストレスにさらされやすい職種と言われており、ストレスに遭遇しながらもそれをしなやかに乗り越えていくレジリエンスの力が重要になる。今後は、今年度の研究により得られた心理社会的要因をさらに整理し、研究論文として発信することで、CRCのレジリエンスを育成する教育につなげていきたい。

3. 成人就労者の価値観、ソーシャルサポート、サポート希求に関する国際共同研究

研究成果を原著論文として発表した。この研究は、トランザクション理論を用いて、知覚されたサポートがサポートの追求に影響を与えるプロセスを調べた初めての研究である。今後、異なる文化集団のス

トレスと対処経験の類似点と相違点に関する研究が進めば、組織のストレスと対処に関するより包括的で文化的に配慮した視点が得られる可能性がある。効果的なストレス軽減介入の開発につながることを目指したい。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Acikdeniz M, Goh YW, Goh PS, Watanabe Y, Noro I, Wang R, Jian J, Kun A, Jeevanandam L. The Influence of Perceived social support on support seeking across individualistic/collectivistic employees. *International Journal of Cross Cultural Management* 2024; 24(1) : 1-21. Epub 2024 Feb 24.

VIII. その他

- 1) 野呂幾久子, 飯岡緒美, 堀 里子, 中野重行, 石崎雅人, 木崎速人. 熟練した臨床研究コーディネーター (CRC) のレジリエンスに関する心理社会的要因. 第23回 CRC と臨床試験のあり方を考える会議 2023 in 岡山. 岡山, 9月.
- 2) 杉原 桂, 野呂幾久子, 橋本ゆかり, 安次富好恵, 伊藤政幸, 杉田祐一, 谷田昭吾, 山下美保. 医療系学生のためのコミュニケーション教育の実践報告. 第15回日本ヘルスコミュニケーション学会学術集会. 福島, 9月.

数学研究室

教授：横井 勝弥 位相幾何学
講師：長谷川泰子 整数論, 保型形式

教育・研究概要

I. 位相的及び代数的な次元に関する研究 (横井)

局所的に良質な空間における次元の振る舞いについて考察を行い, 良質空間における次元関数についての理論を構築中である。

II. 離散型 Conley 指数理論に基づく孤立不変集合の力学的研究 (横井)

Lusternik-Schnirelmann-圏は, 臨界点の存在の情報を与える位相的不変量で, Conley 指数は臨界点の観点から多様体を位相的に解析する為の道具である。これまで, 複数の孤立不変集合間の相関を示す LS-圏の性質, Conley 指数理論を基盤とした空間に関する shape-圏の基本的性質, 孤立普遍集合の近傍の力学系を表現する関係式を得ている。次の段階として, 渡辺指数と shape-圏の関係, Sanjurjo による圏との相関性, 不動点指数理論への応用, 細分可能写像における shape-圏保存性について研究し, より広いクラスにおける理論構築を継続的に進めている。

III. 多変数保型形式の整数論への応用 (長谷川)

二次シンプレクティック群上のある実解析的アイゼンシュタイン級数におけるクロネッカーの極限公式を証明した。この時用いた手法を使うことにより, すべてのアイゼンシュタイン級数における同様の公式を証明することができると期待される。

「点検・評価・改善」

1. 教育

1年次コース総合教育ユニット「数学」(微積分学, 微分方程式, 線形代数学)において, コース生命基礎科学ユニット「生命の物理学 (1年)」, コース医療情報・EBM ユニット「情報リテラシー医学統計学(1年)」などの講義内容との接続を意識しながら, 「仕組みがわかる」ことを目標とする理論的講義を, e-ラーニングを利用して行った。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, 学生に伝えることができるよう工夫しながら講義を行いたい。

2. 研究

論文の査読, レビューや学術専門誌の編集委員を務め, 数学学界への貢献を行った。

1) 高次元空間への力学的応用や一般化, 良質空間での再評価, Borsuk shape category の Conley 指数への応用を図る。

2) これまでに得られたクロネッカーの極限公式に現れる関数と整数論的に性質の良く知られた関数との関連を明らかにし, 公式の数論幾何学的な意義を明確にする。

研究業績

VIII. その他

- 1) Yokoi K. (Managing Editor) Questions and Answers in General Topology 2023; 41(1, 2).
- 2) 長谷川泰子. Kronecker's limit formula for the Eisenstein series on $\mathrm{Sp}(2)$. 第十六回数論女性の集まり. 東京, 6月. [第十六回数論女性の集まり報告集, 2023: 112-6]
- 3) 長谷川泰子. 様々な分野におけるアイゼンシュタイン級数の応用. The World of Mathematical Sciences. 柏, 8月.
- 4) Hasegawa Y. The second terms of Eisenstein series on $\mathrm{Sp}(2)$: Women in Automorphic Forms. Konstantz, Oct.

外国語教室

英語研究室

教授：アラン・M・ハウク 医学英語
 教授：藤井 哲郎 英語コミュニケーション教育、英語学習教材の分析と開発

教育・研究概要

I. 教育

1. コース外国語Ⅰのユニット「一般英語Ⅰ」は、総合的な英語コミュニケーション技能の上達を長期目標としているが、これを達成する前段階としてまず、聞いて話せて読めて書ける、つまりインプットはアウトプットに先行するという言語習得の大前提がある。したがって、初年次の特に早い段階からは、英語の音を聞き分けて対応する綴り字と発音を関連づける技能、ひいては聞いた英語の文字起こしができるディクテーション能力の向上を最優先とした。そのため授業に臨む前に率先して英語を聞いて学ぶ習慣を身に付けられるよう、ICT上のネイティブの発話を音源とした聞き取り筆写の予習演習を毎週行った。また、医者と患者のダイアログを教員が独自に作成しTOEIC Part2形式のリスニングQ&Aクイズとして取り組んだ。加えて読解による英語インプットの機会を継続的に確保するため、全てのクラスにてTOEFLリーディングクイズと、TOEFL語彙を援用した英作文など、アウトプットの演習も行った。その上で、効果的な医学英語学習メソッドについて論じた教科書の内容を学び、グループでプレゼンテーションを行い、学習意欲向上を試みた。学年末にはTOEFL式のスピーキングとライティングの統一試験を作成、eラーニングを使って組織的に1年生全クラスで実施し、スピーキングに関しては英語を母語とする教員、ライティングに関しては、日本人教員がきめの細かいフィードバックを施した。

2. コース外国語Ⅱのユニット「一般英語Ⅱ」では、1学期に2クラスを学習した。前期は、ラテン語の語根、接頭辞、接尾辞を学んだ後、医療に関する文章を読み、医療用語を理解する方法を学んだ。また、慈恵医大の教員が作成し、大学のeラーニングシステムに掲載されている録音を聞いて、リス

ニングとスピーキングを練習した。また、リスニングの授業の一環として、毎週、オンラインでのディスカッションの授業も行われた。後期は、大学のeラーニングシステムを利用して、「English for Anatomy」を学習した。この授業では、解剖学講座と連携してトピックを選定した。もう1つのクラスでは、ライブのオンラインクラスで英語のプレゼンテーションを行う方法を学んだ。2022年、コース外国語Ⅲの「医療実践英語Ⅰ」は、リーディングを使った医療トピックの読解から、医療面接のコースに変更された。授業は引き続きオンラインで行われた。秋学期のみ実施されたコース外国語Ⅳのユニット「医学実用英語Ⅱ」では、慈恵医大の英語教員が書いた医学トピックの文章を使って、英語の医学用語を学ぶことが中心となった。

II. 研究

1. 医学英語（ハウク）

医学に関する英語の語彙、診療会話、解剖用語、診断方法、疾病名称、治療法などを、英語を媒体として教える方法を研究し、その知見を他の英語教員に効果的に伝える教授法をも指導している。

2. 英語コミュニケーション教育、英語学習教材の分析と開発（藤井）

英語の自律学習への意欲を向上させる教材や課題、試験方法を開発し、それらの効果を調査し続けている。英語学習法と英語教授法の視点から教材選定と学習プログラムの評価と改善を重ねている。教材が、英語コミュニケーション技能の向上に与える影響のみならず、学習者の人格的成長や英語学習への意欲にもどのような影響を与えるかを調べている。

文部科学省より学習指導要領の改訂が施行された。高校英語に於いては「聞く」「読む」「話す（やり取り：interaction）」「話す（発表：production）」「書く」ことの4技能5領域を総合的に扱う教科として「英語コミュニケーション」が設定された。これに従い、英語を用いて「何が出来るようになるか」という視点から国際基準(CEFR)を参考に目標を明確にして、英語を習得させる教科書、指導教材が必要となった。この学習指導要領に準拠した文部科学省検定教科書（高等学校・英語コミュニケーションⅠ、Ⅱ、Ⅲ）の著者として、英語学習理論に基づき題材の分析、テーマの選択、演習の作成に加わり、新たな教科書と、教授用書の研究と執筆を行っている。

「点検・評価・改善」

1. 教育

1) コース外国語Ⅰのユニット「一般英語Ⅰ」前期授業にて、全員が「効果的学習法」について発表したことで、「学び方を学ぶ」という初年次教育目標を明確にできた。そして、学年末の TOEFL 式のライティング及びスピーキング考査では入学時に比べるとほぼ全ての学生が多くの英文をタイプ打ちで書き、話せるようになり、英文の構成方法とより良い学習方略を獲得したことが示された。毎週のeラーニング上のリスニング教材とリスニングクイズには、学習者が強い興味を示し反復学習を試みたことが明らかになった。これらの点を考慮すると、まずリスニングによるインプットを優先して、その後、読解力、発話力、作文力の向上に努める教授法には、高い教育効果があったと評価できる。

2) コース外国語Ⅱのユニット「一般英語Ⅱ」では、英語の医学用語とその単語の各部分を理解する方法を学んだ。テーマが医学的で、他の授業で学習していることと関連しているため、学生の英語に対する興味が高まった。最後に、英語でプレゼンテーションを行う際のテクニックを学んだが、これは他の言語でのプレゼンテーションにも活用できる。

3) コース外国語Ⅲのユニット「医学実用英語Ⅰ」は必修科目として、学生は、1グループ6人程度の少人数制のオンライン同期型授業で医療面接を学ぶ。またユニット「医学英語専門文献抄読Ⅰ」では、基礎や臨床の教員から英語の指導を受けることで、学生の専門的な内容を英語で読む力が増加し、どちらも英語学習の意欲の向上に貢献した。

4) コース外国語Ⅳのユニット「医学実用英語Ⅱ」では、医学の教科書に出てくるような英語の医学用語を学習した。また、オンラインレッスンに付随するビデオも、学生にとってよりわかりやすいものに作り直した。

5) コース外国語Ⅴのユニット「英語医療面接」このクラスは2022年に英語研究室担当のカリキュラムに追加された。この授業の目的は、5年生が6年生のクリニカル・クラークシップに備えることである。診察の際、患者に英語でどのように効果的にコミュニケーションを取るかを学ぶ。

2. 研究

1) 医療英語、英語医療面接、解剖生理学英語(ハウク)

日本臨床腫瘍学会主催、JSMO 英語道場 2024 年 6 月 24 日に於いて、英語プレゼンテーションの実演、学会発表の方法についてワークショップを行った。

2) 英語コミュニケーション教育、英語学習教材の分析と開発(藤井)

文部科学省検定済教科書 高等学校 外国語科用「英語コミュニケーションⅢ」の教科書と教員用指導書の執筆に加わった。Heartening Ⅲ English Communication が桐原書店より 2024 年 2 月 25 日に発行された。

索引用語

英語コミュニケーション教育 eigo comyunikeishon kyoiku

英語学習教材 eigo gakusyu kyoizai

研究業績

IV. 著書

1) 望月正道, 相澤一美, 笹部宣雅, 林 幸伸, 藤井哲郎, 三浦幸子, 亙理陽一. Heartening English Communication Ⅲ. 東京: 桐原書店, 2024.

2) 望月正道, 相澤一美, 笹部宣雅, 林 幸伸, 藤井哲郎, 三浦幸子, 亙理陽一. Heartening English Communication Ⅲ: Teacher's Book. 東京: 桐原書店, 2024.

初修外国語研究室

教授：鈴木 克己 ドイツ文学

教育・研究概要

I. 初修外国語（ドイツ語）

初修ドイツ語の教材を用い、発音からはじめて接続法第Ⅱ式までのドイツ語の初級文法を網羅する。その際、ドイツ語という言語の構造を理解し平易な文章を読解できるようになるだけでなく、ドイツ語圏の文化や社会への関心も喚起し、異質なモノへの興味を深めることも目指す。さらに初めての言語を習得するなかで、各学生独自の勉強方法を確立し、自立した学習者となることも目標としている。そのためにはある項目が自分で理解できたかどうかを自分でチェックする練習問題を提供し、独習の習慣をつけるよう試みた。

今年度は授業を全て対面で行った。ただし新型コロナウイルス感染症疑いや罹患で登校できない学生は zoom で参加できる場合は、その学生だけ zoom で参加した（ハイブリッド方式）。それができない場合は、動画を用意し、課題を与えた。

今年度はグループワークに時間を割き、教師が教える時間を減らし、学生たちがアイデアを出し合って問題を解決できるようにグループワークに十分な時間と取った。学生たちは言語に対する興味だけではなく、その言語が使われている社会や文化に対する関心を深めたようだ。

II. 現代ドイツ文学研究

ドイツ語圏を出自としないドイツ語作家から移民を背景に持つ作家たちを対象として研究を続けている。これは、50年前に移民としてドイツに来た人たちの第二、第三世代まで含むこととなり、現在のドイツの社会事情に深く関わる問題であるからだ。そこでクルド系イラク人を父にドイツ人を母に持つシェルコ・ファタハ Sherko Fatah という作家を研究対象としている。昨年に引き続き、2019年に発表された長編小説『黒い九月』を読解し、理性や条理では説明できない人間の弱さについて考察している。

「点検・評価・改善」

初修外国語ドイツ語については、昨年後期から導入したグループワーク中心の授業を引き続き行なった。昨年作成したグループワークの課題をブラッ

シユアップし、さらなる工夫を加えた。さらにグループワークを評価するルーブリックも改定し、課題と合わせて運用した。さらに口述試験用の評価ルーブリックも作成し、学生自身に日頃のグループワーク時に使ってもらい、評価者になることでより言語を身近に感じたと思われる。評価ルーブリックと手抜きやサボリという実態との相関性があるとの印象を持つ。非常勤の先生方の多大なる努力と協力のお陰で新しい試みが続けられていることもここに記したい。

研究業績

VIII. その他

- 1) 鈴木克己. 僕らは銃の代わりに言葉を手にする. 立教大学全学共通カリキュラム運営センター. 「世界を知ろう」2023年度講演会筆録. 東京：立教大学, 2024. p.4-19.

看護学科

基礎看護学

教授：田中 幸子	基礎看護学
准教授：金久保愛子	基礎看護学
講師：羽入千悦子	基礎看護学
講師：佐竹 澄子	基礎看護学
講師：青木 紀子	基礎看護学

教育・研究概要

I. 教育

1. 基礎看護学領域では、主に看護学の導入科目を担当しており、看護の基本となる概念や理論の修得、基本的な技術習得に向けた演習授業等を行っている。登校での講義、演習と遠隔での動画等を使用した講義を併用し効果的に教授している。

2. 看護学生として初めて行う臨床実習である「基礎看護学実習」では、附属病院での看護職のシャドウイングを行った。多職種連携教育では、医師の活動についての講義と薬剤師、検査技師等の見学実習を実施した。それぞれの職種の活動と役割、看護職との連携について、学内カンファレンスで共有した。2年次の「生活過程援助実習」は感染予防に注意し臨地実習を行った。オリエンテーションにおいても病院の感染管理認定看護師から説明を受けて感染予防の徹底を図った。初めて患者を受け持ち看護実践を行った。初めは受け持ち患者とのコミュニケーションをうまく図れず援助もうまく行えないが、実習の後半には信頼関係を築き患者のニーズをしっかりと把握して看護援助できるようになり、今後の学習において大変重要な実習となっている。

II. 研究

1. 看護の歴史の継承を促進するためのオーラルヒストリー研究の実態調査、および看護基礎教育における政策教育プログラム導入ガイドの開発を行っており、日本看護科学学会等で、プログラム導入の協力者を募集している。

2. 看護援助技術については、フィジカルアセスメント技術におけるシミュレーション教育の方法、看護師が実践する床上排尿ケア質的探求、生体反応から捉える準実験的デザインの研究として、安楽を促す音刺激や足浴の検討を行っている。また、日本

看護技術学会第21回学術集会では、看護基礎教育の技術教育に関する交流セッションの企画に参加し、看護技術教育のあり方を検討している。

「点検・評価・改善」

1. 教育

1) 授業では、登校で技術演習を行っている。2年生の前期には、看護技術の統合演習として、想定された場面の援助を考えグループ発表で実施、相互評価を行い、実践につながる教育となるよう工夫している。今後も、e-ラーニングと対面の両方の利点をいかした教育を継続していく。

2) 実習では、感染予防に留意し実習を行った。実習指導者や病棟看護師と連携を図り学生をフォローすることで、初めての受け持ち患者への理解を深めることにつながっていた。

3) 看護実践能力の育成に向けて精力的に教育方法の検討を行っている。特に、看護技術やフィジカルアセスメント教育については、臨地実習での実践を見据え、確実な技術習得だけでなく、臨床状況に応じた技術の実践ができるようシミュレーション教育を取り入れた教授方法を工夫している。今後も技術の習得にむけて、よりリアリティのある教授方法を工夫しe-ラーニングによる映像資料の活用や学内での実践演習による学習支援を工夫していきたい。

2. 研究

研究活動については、領域構成員がそれぞれに研究テーマをもって継続して研究を行っている。

研究業績

I. 原著論文

- 1) 大宮裕子, 佐藤彰紘, 安心院朗子, 堀田涼子, 佐竹澄子. 作成した腹臥位クッションとスライディングシートを使用した介助による腹臥位の安楽性 何も使用しない腹臥位の介助との主観的評価の比較から. 目白大健科研 2024; 17: 111-9.

IV. 著書

- 1) 田中幸子 (分担執筆): はじめに, 第II章: 医療提供体制の基本となる法・制度を理解する. 1. 医療提供体制の基本となる法・制度を理解する. 2. 医療従事者の身分・業務に関する法・制度を理解する. 第V

章：労働者として労働に関する法・制度を理解する。
田中幸子，野村陽子編，看護学テキスト Nice 看護関係法規 看護職の責任と法的根拠を学ぶ，改訂第 2 版。
東京：南江堂，2024 年，p.iii, 34-83, 231-50.

V. 研究費

- 1) 田中幸子，看護労働の歴史を継承するオーラル・ヒストリーのアーカイブズ構築の検討，科学研究費助成事業・基盤研究（C），2022～2025 年度。
- 2) 金久保愛子，乳がん患者のヘルスリテラシーが健康問題に対する自己管理行動に与える影響，科学研究費助成事業・若手研究，2021～2024 年度。
- 3) 佐竹澄子他，意識障害患者における皮膚温を指標とした快適な足浴温度の設定，科学研究費助成事業・基盤研究（C），2019～2023 年度。

VIII. その他

- 1) 羽入千悦子，鈴木佳代，佐竹澄子，青木紀子，高塚綾子，田中幸子，望月留加，佐藤紀子，アバターを使用した仮想空間における看護師への行動調整場面を想定した学内演習の評価－実習で初めて患者を受け持つ学生を対象として－，成医会第三支部例会，東京，7 月。
- 2) 大宮裕子，佐藤彰紘，佐竹澄子，堀田涼子，作成した腹臥位クッションとスライディングシートを併用して介助した腹臥位の安楽性，日本看護技術学会第 21 回学術集会，熊本，10 月。[日看技会講抄 2023；21：53]
- 3) 大森智美，シンポジウム 3：クリティカルケア看護師の多様なキャリア支援，第 19 回日本クリティカルケア看護学会学術集会，東京，7 月。

成人看護学

教授：佐藤 正美 成人看護学，がん看護学
教授：中村 美鈴 クリティカルケア看護学，
周手術期看護学
教授：永野みどり 看護サービスマネジメント，
ストーマケア，創傷（褥瘡）
ケア
准教授：望月 留加 成人看護学
講師：明神 哲也 クリティカルケア看護学
講師：山本伊都子 クリティカルケア看護学
講師：務台理恵子 プライマリ・ケア，エンド
オブライフケア

教育・研究概要

成人看護学領域担当する科目は、「成人看護学概論」「慢性期看護論」「急性期看護論」「成人看護方法論」「成人看護学実習 I-1」「成人看護学実習 I-2」「成人看護学実習 II」，その他総合実習の各コースなどである。今年度は実習期間に重なった授業は一部オンデマンド型で行ったが，基本的には登校でグループワークや実技演習を行った。臨地実習は，実習病棟内における COVID-19 感染症の発症状況により学内実習となったこともあったが，一時的であり，病棟変更などで対応してもらった実習を継続することができた。研究においては，各自の専門性を発揮した研究テーマを追究した。

I. 教育

領域の教員で担当する科目「成人看護方法論」では，同時期に附属病院（本院）で実習があるため，担当できる教員の動きに合わせて授業内容および授業スケジュールを調整して実施した。技術演習では，学生自身が自身の看護行為をリフレクションできるよう，今年度もスマホで録画するビデオレビューを取り入れた。学生は熱心に取り組み，自身の傾向や思った以上にできていることも確認することができ，学びを深めていた。改善が必要な点もあったが，能動的に学習する方法としてさらに改善していきたい。

同じく領域の教員全員で担当する科目に「看護過程 II」がある。個人ワークを基盤としてグループワークで学習を深める科目である。昨年同様に糖尿病の自己管理が不足しているケースを用いた。看護過程 I の復習と，健康障害を持ち治療を受ける患者への看護を学ぶためにミニレクチャーを入れながら進め

ているが、どのように考え進めたらいいのか、戸惑いながら進めていた印象を受けた。今年度は授業時間の中で、個別指導の時間を組み入れなかったことが影響したのか、学生からの質問がなく学生の理解度をとらえることが難しかった。次年度は学習を促進できる事例の検討を含めて、授業方法の再検討が必要である。

前期4年次生の成人看護学実習Ⅱ、後期3年次生の「成人看護学実習Ⅰ-1」でも一部COVID-19感染症の影響から一時的に実習フィールドへ行けず待機となる場面があったが、大きな使用はなく実習を継続することができた。また、後期3年次生の「成人看護学実習Ⅰ-2」では、ネットワーク環境や休憩場所など、実習中の学習環境の整備が困難な慈恵医大附属柏病院を使わず、残り3附属病院での実習に変更した。本科目は、同じく外来へ出向く2年生の地域連携実習の後に入るため、実習施設の看護スタッフが2年生との実習目的の違いを理解しにくいことや、必ず祝日が入るため全体で集まる時間が持てないスケジュールになること、年度末の時期で欠席時の補習などの対応を計画しにくいこと、入試準備もあり成績会議をもちにくいことなどから、実習時期の変更を視野に入れて検討する必要がある。「成人看護学実習Ⅰ-2」の時期だけではなく、成人看護学実習としての位置づけと方法、そして時期についても長期的な視野を持ち検討することが必要である。

臨地における実習教育は、実習担当教員と臨地実習指導者との連携が大変重要であり要である。実習目的・目標、そして学生のレディネスについて臨地実習指導者へ伝え、積極的にコミュニケーションをとり連携することが求められる。実習指導者は病棟管理の点からも中心的存在である主任の役割を担っているため、教員は実習指導者の状況をよく理解し、さらに病棟看護師の状況、そして学生の受け持ち患者の状況をふまえたうえでコミュニケーションをとることが求められる。実習指導体制の整備には、個人の教員の力だけでは解決できない問題も潜んでいると考えている。問題解決へ向けた検討が必要である。

II. 研究

1. クリティカルケア看護に関する研究

1) 急性・重症患者の回復を促す研究

これまでに未開拓分野であった「急性・重症患者の回復を促す看護実践」について、急性・重症患者看護専門看護師を対象として、グループ・フォーカ

ス・インタビューから特徴的な看護実践を見出し、回復を促す看護実践モデルの確立とその臨床応用を目指した新奇性のある研究である。第1研究のデータ収集は完了し、第1研究の論文は日本クリティカルケア学会誌に2024年1月に掲載された。第2研究のデータ分析は完了し、論文作成中である。

2) クリティカルケア看護における看護実践に対する困難に関する研究

クリティカルケアに携わる看護師へのサポートの在り方を探求することを目的に、開発したクリティカルケア看護における看護実践に対する困難の尺度をもとに、アセスメント指標作成の研究を継続中である。次年度、COVID-19感染症がクリティカルケア領域の看護実践に与えた影響についてデータ収集、分析を行い、研究成果をまとめていく。

3) 周術期看護に関する研究

これまでドレーン排泄の色指標は、临床上、確立されておらず、現状では、その時々に関与する医師・看護師の経験知に基づく判断であり、その判断にはばらつきがある。

そこで、未開拓であった血液成分の組成や色分析から、ドレーン排泄の色指標の創出までを目的とし、その臨床応用までを目指し、研究を推進している。2021年度8月に特許出願した。本学倫理委員会の承認、本院倫理委員会の承認を得て、外科医師、臨床看護師、臨床検査部、看護学研究者の分担研究者とともに、データ収集を開始し、目標数に達成でき、データ分析も完了した。今後は、英文投稿予定である。

2. がん患者の看護に関する研究

1) がん患者と家族に対する調剤薬局薬剤師と看護師の連携による支援モデルの開発

今年度は今までの研究成果を活用し、慈恵第三病院の看護師および薬剤師と協同し地域の薬剤師会と連携を図ることを目標として活動を行った。慈恵第三病院薬剤部主催「地域医療連携がん薬物療法研修会」にて、共同研究者のがん看護専門看護師による講義と我々の活動の紹介を行い、研修会終了後にWebアンケートにて意見を収集した。

2) がん患者のケアを担う若年介護者に対するIT活用型支援モデルの創出に関する研究

本研究の目的は、がん患者のケアを担う若年介護者の実態を明らかにし、彼らが抱える気がかりに対するアセスメント/セルフチェックツール、およびサポートアプリケーションの開発、検証を行い、ITを活用した支援モデルの創出を行うことである。本年度は、文献レビューを行い、気がかりを明らか

にするための実態調査の準備を進めた。

3) 直腸がん肛門温存術後患者の排便障害へのケアに関する研究

7施設に通院する直腸がん肛門温存術後患者を対象としたアンケート調査を開始した。また、SNSネットワークによる当事者団体と連携し、「低位前方切除後症候群（LARS）と上手く付き合うための食事の工夫：その具体的内容と課題」と題しインタビュー調査を経過宇宙である。当事者である患者と医師と看護師との共同研究を進めている。引き続き、研究チームでの取り組みを学術集会の交流集会で発表するとともに、開設した情報提供のサイト「直腸がん術後の排便障害 With LARS」で発信した。

3. その他に関する研究

1) 外来がん化学療法患者に対する爪障害ケアに関する研究

日本学術振興会化学研究費補助事業・基盤研究(C)の補助金を受け2022年度から、がん化学療法を受けた患者の褥瘡予防に関する病院外来での患者教育やケアに関する看護師-薬剤師共同研究を実施予定であったが、対象患者が少なく、薬剤師のかかわりも少なく、研究対象が得られる見通しがつかなくて、研究計画の見直しを余儀なくされた。2023年春より、研究代表者の体調も回復し褥瘡と同じ皮膚障害である爪障害にテーマを変えて、研究計画を練り直して、現状調査をする方針とした。大規模調査をする前に、調査項目を検討するために、インタビュー調査を実施した。10人のがん化学療法を外来で受けている爪障害のある患者の爪障害の症状、生活への影響、セルフケアの状況を聞き取った。その内容を分析し、学会発表・論文作成の準備を行った。併せて、その内容を反映させた患者用質問紙を作成した。併行して、本研究の分担者の所属組織の附属病院および近隣病院に対し、専門看護師や認定看護師の資格を持つ外来がん化学療法室の看護師ならびにがん領域の認定・専門薬剤師の資格を持つ薬剤師を中心とした研究協力者を募った。その結果7つの病院で協力者を得て、現状調査を実施する研究組織を構築した。

2) 国際交流に関する研究

国際交流委員会メンバーと共同でCOVID-19流行下における国際交流の動向について調査を行い、データ収集を完了させた。データ分析を行ない、研究成果の一部を看護系学術集会で発表予定である。

3) プライマリ・ケア領域における患者複雑性に関する研究

本研究は日本のプライマリ・ケア領域における患

者複雑性の構成概念を明らかにし、その複雑性を評価するためのツールを開発することを目的としている。今年度は患者複雑性の構成概念を明らかにすることを目的としたスコーピングレビュー「患者複雑性の主な特徴と患者複雑性モデル/ツールに関するスコーピングレビュー」の研究プロトコルを作成し、論文投稿、文献レビューを進めた。

4) 看護学生の自己調整学習に関する研究

社会の変化とともに従来の受動的な学習から能動的な学習へ、学習者中心の教育へと移行してきており、看護基礎教育課程においても主体的に学習に取り組む態度が重視されている。学習者が習得目標を達成すべく主体的に学習を管理しながらすすめる自己調整学習が注目されており、本研究では、看護学生の自己調整学習に関する調査を行ない、現状を明らかにしたいと考えている。データ収集のための準備を進めているところである。

「点検・評価・改善」

2023年度も、COVID-19感染拡大の状況に合わせて柔軟に対応することが求められたが、だいたい対面での授業や実習ができるように戻って来た1年であった。学生も学内でグループワークや演習そして実習ができるようになり、人とのやり取りや関係性の構築では、戸惑う学生が少し減少した印象を受ける。しかし、深く考え疑問を持ったり、それを発信して考えをさらに深めるような体験をするには、さらに教員側の工夫や知恵が必要とされる。

全員で担当する「成人看護方法論」「看護過程Ⅱ」は、今まで同様に前年度の学生からの意見を参考に検討を重ねて進めてきたが、毎年度学生の学習経験は異なる。教材はもとより初学者に対する教育方法については、さらに工夫が必要であり継続して取り組む課題である。

実習教育においては、臨地でしか学べないことを効果的に学べるよう、COVID-19感染症の下で進めた方法も取り入れながら、新たな教育方法を検討する必要があると考える。また、臨地実習施設である4つの附属病院との連携や調整について、決して後退はしていないがさらに前進できるよう、改善へ向けて活動することは継続課題である。

研究においては、多くの教員が競争的資金を獲得し積極的に研究に取り組んでいる。今後も研究内容を教育に還元すべく、学会発表および論文発表に尽力するために、領域内で協力し合う風土を継続させて、学内・学外研究者とも協力し、時間や環境のマネジメントをしながら取り組んでいきたい。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Mutai R, Sugiyama Y, Aoki T, Matsushima M. Key characteristics of patient complexity and patient complexity conceptual models/measurement tools: a scoping review protocol. *BMJ Open* 2023; 13(5): e063982.
- 2) Kanda K, Ishida K, Kyota A, Ishihara C, Fujimoto K, Hosokawa M, Mochizuki R. Randomized clinical trial quantifying the effectiveness of a self-monitoring intervention in cancer patients with peripheral neuropathy: A quantitative study. *Asia Pac J Oncol Nurs* 2023; 10(4): 100198.
- 3) Sakaki Y, Nakamura M. End-of-life care in intensive care units: a concept analysis. *Journal of International Nursing Research* 2023; 2(1): e2022-0001.
- 4) Colley N, Komizunai S, Kanai S, Konno A, Inoue S, Nakamura M, Ninomiya S. Proficiency evaluation of simulation education on the entire tracheal suctioning process using a motion capture system and a catheter control sensing device. *Journal of International Nursing Research* 2023; 2(1): e2021-0016.
- 5) 菊池麻由美, 佐々木真紀子, 佐藤正美. 日本看護診断学会学会活動に関する会員のニーズ調査. *看護診断* 2024; 29(1): 32-6.

IV. 著書

- 1) 永野みどり. 第1章: 全身 12. 褥瘡のある患者の看護. 井上智子, 窪田哲郎編集. 緊急度・重症度からみた症状別看護過程. 第4版. 東京: 医学書院, 2023. p.219-29.
- 2) 佐藤正美. 第6章: 消化器系の障害がある患者の看護. 林直子, 佐藤まゆみ編著. 成人看護学. 改訂版. 東京: 放送大学教育振興会, 2024. p.97-114.
- 3) 佐藤正美. VI 治癒促進と症状緩和のケア技術. ⑧ 排便障害のケア. 深井喜代子, 前田ひとみ編集. 基礎看護学テキスト EBN 志向の看護実践. 改訂第3版. 東京: 南江堂, 2023. p.325-9.

V. 研究費

- 1) 中村美鈴. 術後ドレーン排液の色指標の創出とその臨床応用を目指した挑戦的取組み. 科学研究費助成事業・挑戦研究(萌芽). 2018~2023年度.
- 2) 山本伊都子. クリティカルケア看護の実践における困難のアセスメント指標作成の試み. 科学研究費助成事業・若手研究. 2020~2023年度.
- 3) 佐藤正美. 対処困難な肛門温存術後の排便障害を抱える患者への看護ケアガイドラインの開発. 科学研究費助成事業・基盤研究(B). 2021~2025年度.

- 4) 務台理恵子. 日本の固有の文脈や背景を踏まえた「患者複雑性」評価ツールの開発. 科学研究費助成事業・基盤研究(C). 2021~2023年度.
- 5) 永野みどり. 外来がん化学療法患者に対する看護師-薬剤師連携による褥瘡予防プログラムの開発. 科学研究費助成事業・基盤研究(C). 2022~2024年度.
- 6) 中村美鈴. 急性・重症患者の回復を看る新評価指標の開発. 科学研究費助成事業・基盤研究(C). 2022~2026年度.
- 7) 望月留加. がん患者のケアを担う若年介護者に対するIT活用型支援モデルの創出. 科学研究費助成事業・基盤研究(C). 2023~2025年度.

VII. 賞

- 1) Hoang Anh Vy Ngo, Quynh N Phuong Vu, Colley N, Ninomiya S, Kanai S, Komizunai S, Konno A, Nakamura M, Inoue S. Toward Recognizing nursing activity in endotracheal suctioning using video-based pose estimation. The 5th International Conference on Activity and Behavior Computing (ABC2023), Best Paper Award. 2023 Sept.

VIII. その他

- 1) 吉田秀平, 務基理恵子, 重信友字也, 平原優美. 訪問看護師の地理的分布と自宅死の割合との関連: Longitudinal ecological study. 第14回日本プライマリ・ケア連合学会学術大会, 名古屋, 5月. [日本プライマリ・ケア連合学会学術大会抄録集 2023; 14回: 237]
- 2) Hoang Anh Vy Ngo, Quynh N Phuong Vu, Colley N, Ninomiya S, Kanai S, Komizunai S, Konno A, Nakamura M, Inoue S. Toward Recognizing nursing activity in endotracheal suctioning using video-based pose estimation. The 5th International Conference on Activity and behaviour Computing (ABC2023), Kaiserslautern, Sept.
- 3) 藤倉由美恵, 中村美鈴. 集中治療領域における認定看護師の Shared Decision Making に対する看護実践の認識. 第19回日本クリティカルケア看護学会学術集会. 東京, 7月.
- 4) 鈴木琴子, 佐藤正美, 望月留加. 荷重骨格転移に対する緩和的放射線療法後の日常生活行動と関連要因に関する横断的研究. 第49回日本看護研究学会学術集会. WEB, 8月.
- 5) Colley N, Igarashi M, Nakamura M, Imai T, Ninomiya S, Inoue S, Kurashimav Y, Hirata K, Cho K, Watanabe Y, Komizunai S, Konno A, Kanai S, Ishida M, Takahashi M. User evaluation of a 360-degree video of home-ventilator care for curriculum devel-

opment. 14th Indian Scientists Association in Japan (ISAJ) Annual Symposium. Sapporo, Nov.

- 6) 榎本浩也, 佐藤正美, 深井喜代子, 幸田圭史, 荒木しのぶ, 今泉郷子, 江川安紀子, 岡田みどり, 谷山 牧, 松原康美, 三宅映子, 柳 朝子. (ワークショップ2-3: LARS) 低位前方切除術後症候群 (LARS) を抱える患者へのケア確立に向けた活動報告. 第78回日本大腸肛門病学会学術集会. 熊本, 11月. [日本大腸肛門病学会誌 2023; 76(9): A105]
- 7) 杉山佳史, 務基理恵子, 吉田秀平, 金子博光. シンポジウム4: 患者複雑性研究~その現状と今後の道しるべ~. Primary Care Research Connect 第5回年次集会. WEB, 12月.
- 8) Sakaki Y, Nakamura M. the structural model the end-of-life care for patients with difficulty weaning from extracorporeal membrane oxygenation and their families. 27th East Asian Forum of Nursing Scholars (EAFONS). Hong Kong, Mar.

老年看護学

教授: 梶井 文子 老年看護学
 准教授: 中島 淑恵 老年看護学
 講師: 井本由希子 老年看護学

教育・研究概要

I. 学部教育

老年看護学の学部教育は、超高齢社会ならびに地域包括ケアシステムの構築など保健・医療・福祉システムの中での高齢者・家族への多様な看護支援を理解できることを目的に、看護学科ディプロマポリシー（以下、DPとする）を意識した科目である。

1. 老年看護学概論

1年次前期の「老年看護学概論」では、加齢に伴う心身の生理的变化および社会環境の変化が高齢者の生活に与える影響、高齢者看護における人権擁護と倫理問題、我が国の高齢者政策の現状と課題、高度実践看護師について考え、学生が自身の意見や考えを他者に述べるができるような教育方法を教授した。全ての講義を対面型での授業で行った。

2. 看護対象論－老年期

1年次後期の「看護対象論」内の老年期では、高齢者疑似体験演習、大学周辺の地域に在住する高齢者との交流演習を対面で実施できた。12月の福祉機器の見学は、感染予防につとめながら施設に訪問することができた。以上から、感染予防に留意しながら健康な高齢者の理解のための講義・演習・見学を対面で行うことができた。

3. 老年看護方法論I

2年次後期の「老年看護方法論I」では、老年期の人々に多くみられる症状（低栄養、摂食・嚥下機能の低下、認知症、せん妄・うつ、骨・関節疾患、転倒、失禁等）を中心とし、その看護アセスメントならびに老年症候群と自立支援・介護予防に向けた看護実践を教授した。

認知症者と家族の理解を促す演習では、VR(バーチャル・リアリティ)を用いた演習は4年目であり、認知症高齢者がどのように感じているか・他者を見ているか、また家族の思いなどを体験し、感じたことや考えをグループ討議によって共有し、更に深めることができた。

4. 老年看護方法論II

3年次前期の「老年看護方法論II」では、運動機能障害、認知機能障害がある虚弱高齢者の生活機能維持向上に必要なリハビリテーション看護技術、皮

膚の管理方法（褥瘡予防のためのポジショニング）、アクティビティケア、ならびに摂食嚥下機能障害のある高齢者への口腔ケアと間接・直接訓練法の摂食・嚥下リハビリテーション看護の技術について教授した。感染予防に留意し対面での全演習ができた。

5. 看護過程Ⅲ－老年看護学

3年次前期の「看護過程Ⅲ」は、老年看護学、小児看護学、母性看護学、在宅看護学、精神・地域看護学各領域から構成され、各専門領域の人々の多様な健康課題を明らかにし、それらの課題を解決するための解決策を見出し、実践・評価する能力の修得を目的とする科目である。老年看護学領域では、高齢期に特有な複数疾患による、健康障害からの回復状態にある高齢者とその家族の事例を包括的にアセスメントし、健康の回復とその人らしい生活の再構築に向け、生活の質を考慮した課題解決プロセスとしての看護過程演習をe-learningを活用して教授した。課題に対する学生個々人の学習成果物に対して、個別にフィードバックしながら教授ができた。

6. 臨地実習

1) 老年看護学実習Ⅰ

3年次後期の「老年看護学実習Ⅰ」では、脳血管疾患や運動器疾患等の障害のある高齢患者1名を受け持ち、術後の急性状況およびリハビリ期における身体・精神・社会面の特性を理解し、さらに退院後の自立支援に向けたリハビリテーションを生かした看護過程の実践と多職種連携におけるチーム医療、ならびに看護職の役割について教授した。実習病棟内で感染者の発生が生じ、急遽、一病棟を変更してもらいながら臨地での実習を実施できた。

2) 老年看護学実習Ⅱ

4年次前期の「老年看護学実習Ⅱ」では、地域包括ケアシステムの中において、様々な療養生活の場で疾患・障害を抱えながら生活する高齢者と家族の特性を理解し、その人らしく住み慣れた地域で生活し続けるために必要な支援と多職種連携、および看護観や看護支援について自分自身の考えを深めることができることを目的としている。1名の学生が、介護老人保健施設、介護老人福祉施設、認知症対応型共同生活介護（認知症グループホーム）、看護小規模多機能型居宅介護の4つ療養の場から1か所3.5日間の実習を、感染予防対応を行いながら実施することができ、その前後の学習によって、1名の学生が4つの療養の場について実習目標を達成することができた。

3) 総合実習（継続看護コース）

4年次後期の継続看護コースでは、慢性疾患等を

もちながら在宅で生活する高齢者の受診の背景（要因）や、医療機関の救急外来を含む外来受診時の、心身・社会的な状況、看護の役割や各外来の専門性のある看護実践を理解することを教授した。感染予防に留意し、臨地での実習を実施することができた。

4) 総合実習（共修コース）

4年次後期の共修コースでは、医学科学生と看護学科学生がともに患者を受け持ち、互いの専門性を発揮し協働しながら、患者と家族の臨床倫理の視点にたった課題を解決する方法を学修した。医学科学生3名と、看護学科学生2名で実習を行った。医学科学生とも毎日、積極的に質問や意見を共有し、互いの役割や協働することの重要性を理解できた。

II. 研究

1. 科学研究費による「コロナ禍後の認知症者と家族への継続的支援を担う潜在看護職の活用システムの創生」では、2022年度の調査結果を、日本エンドオブライフケア学会で、「健康危機に伴う社会行動制限下での地域保健・医療・福祉施設職員における認知症者と家族に対する支援と課題」と「保健医療福祉施設職員が潜在看護師に期待する社会的行動制限下における認知症者と家族に対する支援と条件」の2演題の示説発表を行った。前者の発表は、優秀演題賞となった。その結果を受けて、次年度は介入研究を行っていく予定である。

2. 科学研究費による「臨床音楽による癒し感の生理・心理的定量化手法の開発－音楽併用リハビリテーション－」および「生活期音楽併用リハビリテーションを基盤とする地域包括支援プログラムの構築」の研究を実施した。音楽併用リハビリの効果に関する機序を明らかにし、社会生活に必要なセルフリハビリ支援システムの構築にむけて検討を行った。

「点検・評価・改善」

1. 看護学教育に関して

今年度は、COVID-19が感染症法上5類に移行したが、感染予防策を講じながら、登校での対面授業・演習を行うことができ、到達目標は、達成はできたと考える。しかしながら、臨地実習においては、常に感染拡大の影響を留意しながら慎重に感染予防策を講じたが、実習施設の患者やスタッフの感染拡大の影響を受けて、一部の実習期間は、実習目標に沿った実習が困難となる場面が生じた。そのような場面であっても、実習場所の変更等を行いながら、臨地での実習を継続できたことは、臨地実習教育の

貴重な機会となったと考える。

2. 研究について

2023年度は、3件の科学研究費が実施されている。学術集会で研究成果を発表し、優秀演題賞を授与されたことから、論文による投稿を行う必要がある。引き続き精力的に研究を遂行していくことが期待されている。

研究業績

V. 研究費

- 1) 梶井文子. コロナ禍後の認知症者と家族への継続的支援を担う潜在看護職の地域活用システムの創生. 科学研究費助成事業・基盤研究(C). 2021~2023年度.
- 2) 中島淑恵, 美馬達哉. 生活期音楽併用リハビリテーションを基盤とする地域包括支援プログラムの構築. 科学研究費助成事業・基盤研究(C). 2020~2023年度.

VII. 賞

- 1) 梶井文子, 佐藤紀子, 櫻井尚子, 中島淑恵, 白谷佳恵, 兄玉久仁子, 井本由希子. 日本エンドオブライフケア学会第6回学術集会 最優秀演題賞. 健康危機に伴う社会行動制限下での地域保健・医療・福祉施設職員における認知症者と家族に対する支援と課題. 2023年9月.

VIII. その他

- 1) 古屋純一, 和田泰三, 梶井文子, 大澤 誠, 石山麗子. (老年学会総会合同シンポジウム9:高齢者の在宅診療とその課題). 看護職からみた在宅医療の課題. 日本老年看護学会第28回学術集会. 横浜. 6月.
- 2) 高田健人, 榎 裕美, 西井 穂, 長谷川未帆子, 新井英一, 宇田 淳, 大田圭要, 大原里子, 梶井文子, 加藤昌彦, 苅部康子, 桐谷裕美子, 古賀奈保子, 谷中景子, 田中和美, 堤 亮介, 遠又靖丈, 小山秀夫, 杉山みち子, 三浦公嗣. 施設及び通所系サービスにおけるリハビリテーション・機能訓練, 口腔, 栄養の一体的取組に関する施設・事業所実態調査-令和4年度老人保健健康増進等事業より-. 第23回日本健康・栄養システム学会研究大会. WEB, 6月. [日健栄システム会誌 2023; 23(1): 67]
- 3) 西井 穂, 榎 裕美, 高田健人, 苅部康子, 谷中景子, 堤 亮介, 新井英一, 宇田 淳, 大田圭要, 大原里子, 梶井文子, 加藤昌彦, 古賀奈保子, 田中和美, 遠又靖丈, 長谷川未帆子, 小山秀夫, 杉山みち子, 三浦公嗣. 通所事業所における口腔・栄養関連サービスに関するインタビュー調査-口腔・栄養関連サービスの取組を実践する事業所の特性-. 第23回日本健康・栄養システム学会研究大会. WEB, 6月. [日健栄シ

ステム会誌 2023; 23(1): 68]

- 4) 中澤貴士, 吉見佳那子, 中川量晴, 大原里子, 高田健人, 梶井文子, 吉池信夫, 戸原 玄. 咬む力が低下した人に適切な食事形態は何か. 第29回日本摂食嚥下リハビリテーション学会学術大会. 横浜. 9月.
- 5) 梶井文子, 佐藤紀子, 櫻井尚子, 中島淑恵, 白谷佳恵, 兄玉久仁子, 井本由希子 (ポスター). 健康危機に伴う社会行動制限下での地域保健・医療・福祉施設職員における認知症者と家族に対する支援と課題. 日本エンドオブライフケア学会第6回学術集会. 前橋. 9月. [日本エンドオブライフケア学会第6回学術集会プログラム・抄録集 2023: 114]
- 6) 梶井文子, 佐藤紀子, 櫻井尚子, 中島淑恵, 白谷佳恵, 兄玉久仁子, 井本由希子 (ポスター). 保健医療福祉施設職員が潜在看護師に期待する社会的行動制限下における認知症者と家族に対する支援と条件. 日本エンドオブライフケア学会第6回学術集会. 前橋. 9月. [日本エンドオブライフケア学会第6回学術集会プログラム・抄録集 2023: 115]
- 7) 梶井文子, 平原佐斗司, 坂井志麻, 片山陽子, 金盛琢也, 内田陽子, 長江弘子, 荻野美恵子. (口頭). 日本エンドオブライフケア学会員の研究に関するニーズ: 過去の研究動向. 日本エンドオブライフケア学会第6回学術集会. 前橋. 9月. [日本エンドオブライフケア学会第6回学術集会プログラム・抄録集 2023: 71]
- 8) 梶井文子, 平原佐斗司, 坂井志麻, 片山陽子, 金盛琢也, 内田陽子, 長江弘子, 荻野美恵子. (ポスター). 日本エンドオブライフケア学会員の研究に関するニーズ: 今後の研究テーマ. 日本エンドオブライフケア学会第6回学術集会. 前橋. 9月. [日本エンドオブライフケア学会第6回学術集会プログラム・抄録集 2023: 114]
- 9) 梶井文子. (口頭) 看護学教育モデル・コア・カリキュラムからみた看護基礎教育内の栄養に関する教育の位置づけと教育上の課題. 第39回日本臨床栄養代謝学会学術集会. 横浜. 2月.

精神看護学

教授：小谷野康子 精神看護学

講師：海老原樹恵 精神看護学

教育・研究概要

I. 教育

精神看護学の授業は、学年進行とともに「精神看護学概論」、「精神看護学方法論Ⅰ」、「精神看護学方法論Ⅱ」、「領域実習」、「総合実習」が専門科目として設定されている。概論では、脳と様々な精神機能、心の構造と働き、心の発達理論を紹介しつつ、ライフサイクルにおける精神保健上の問題、地域における精神保健活動、惨事ストレス、メンタルヘルスの保持とその方法等、精神保健を中心とした講義を行うとともに、授業後半では精神医療の歴史と人権擁護とともに関連法規について学修した。講義に加え授業後の Quiz や防衛機制のレポートを課すことにより知識の定着を図った。オンデマンドでは、社会問題化しているヤングケアラーの実体験の語りのVTRを掲載し主体的に視聴できるようにした。インターネット上で公開されているメンタルヘルス対策や地域精神保健に関する視聴覚教材などの資源を活用した。

「精神看護方法論Ⅰ」では、精神医学講座の医師が代表的な精神疾患の原因、症状、薬効、副作用を専門家の視点から解説した。その後、看護師の視点、当事者の視点から疾患を抱えた生活を捉え直し具体的な看護問題を考察する授業を行った。また、精神科医療における身体拘束の倫理的課題についてディベート演習を取り入れて考察する機会を設けるとともに、精神保健福祉法を基本法として行われる現在の日本の精神医療・精神看護について、対象者の行動制限のとらえ方、支援の在り方についてクリティカルな視点で考察する能力を涵養することを目指した。学生が主体的に学習できるような仕掛けづくりに心がけ、授業外学習を活かしながら具体的な看護の展開方法について学修した。

「精神看護方法論Ⅱ」については、2023年度は実習前の集大成としてまとめる学修内容となるよう工夫した。これまでの学びに加え、精神看護の核となる人間関係論やセルフケア理論を学びながら精神科疾患の事例についてさらに理解を深めた。看護過程Ⅲとも連動させながら授業構成を工夫し、前年度に引き続き、卒業生を招いた実践的な精神看護技術に関する授業内容も取り入れた。

「精神看護学実習」では、6クール全てのグループが精神科単科病院2病院において臨地実習を行った。実習中に全てのグループが倫理的課題を検討する倫理カンファレンスを実施し、精神科医療における倫理的課題や権利擁護の重要性に気づき、支援の在り方について考えを深める機会となった。

「総合実習」の2週間は、医療的支援の場である精神科病院と福祉的支援の場の精神障害者を対象とする地域事業所とで実習を行った。精神科病院の実習は、急性期閉鎖病棟で患者を受け持ち、看護過程を展開しつつ、看護師とともに看護業務のシャドウイングを実施した。地域での実習は就労継続支援B型事業所で当事者と活動をともし、ミーティングにも参加した。地域で暮らす精神障害者の居場所であり、活動の場であり、就労機能のある当該事業所での実習により障害を持ちながらも支援を受けながら地域で生活する精神障害者への福祉的支援について、看護職と精神保健福祉士等との多職種連携を考える機会となった。

II. 研究

精神看護学での研究活動を以下に示す。

1. 学際的チームによる住民のメンタルヘルス支援モデル構築に向けたプログラム開発と検証（研究代表者：小谷野康子、文部科学省科学研究費助成事業・基盤研究（B）、2023年度）

本研究の目的は学際的チームによる地域住民へのメンタルヘルス支援モデル構築に向け、マインドフルネスと統合したセルフコンパッション・スキル向上プログラムを開発し、効果を検証することである。2023年度は、720名を対象にしたインターネット調査の実施と1期4回の介入を2期まで実施した。インターネット調査との介入群とのマッチング比較では、介入群が有意にセルフコンパッション得点が高値であった。目標の対象者数を得られるまで介入調査を進めていく予定である。今後の介入研究にむけて対象拡大の倫理審査変更申請も行った。

2. 看護領域におけるリアリストアプローチを用いて新たな研究方法の開発（分担研究者：海老原樹恵、看護学のメタ理論としての批判的实在論の可能性、文部科学省科学研究費助成事業・基盤研究（C）、2023年度）

本研究は、新たな科学哲学である批判的实在論を理論基盤とし社会構成主義にもとづく、看護現象の評価視点の探索とその研究方法の構築を目的とする。2023年度は、本邦ではほぼ取り組まれていないリアリストアプローチについて、インタビュー調

査を中心に、M-GTAを用いた質的分析を導入し、精神科領域におけるプログラムの評価の枠組みを構築した。

3. 身体症状症に対する「遠隔認知行動療法プログラム」-開発と効果検証- (研究代表者: 中村英輝, 文部科学省科学研究費助成事業・研究活動スタート支援, 2023年度)

本研究の目的は、身体症状症患者に対する認知行動療法プログラムを開発し、ビデオ会議システムを介した遠隔認知行動療法(vCBT)の実現可能性を検証することである。2023年度は、身体症状症患者10名を対象に、1回50分、週1回で計6回のvCBTを実施した結果、安全に実施可能で介入後には主要評価項目である身体的QOL(SF-36-PCS)に有意な改善が認められた。

4. 精神疾患の親をもつ若年成人に対する遠隔心理教育プログラムの開発と効果検証。(研究代表者: 中村英輝, 科学研究費助成事業・基盤研究(C), 2023年度)

本研究の目的は、精神疾患の家族を持つ若者ケアラー(18歳-39歳)に対する家族心理教育プログラムを開発し、サポートを受ける環境や機会が乏しい若者ケアラーに対して、ビデオ会議システムを介した遠隔家族心理教育の実現可能性を検討することである。2023年度では、精神疾患の家族を持つ若者ケアラーへの心理社会的介入の効果についての文献レビュー、プログラムの開発、本プログラムの実現可能性を検証するためのパイロット・シングルアーム試験を計画し、東京慈恵会医科大学倫理委員会の承認を得て予備試験を開始した。

「点検・評価・改善」

1. 教育

2023年度は、COVID-19の影響を受けることなく、学内での対面授業および演習を展開することができた。臨地実習については、病院実習、地域施設実習においても概ね通常の実習を展開することができ、実習評価では比較的高い評価を得られた。COVID-19の感染状況は終息に向かい、対面の授業が多くを占めるようになったが、ICTの利点を最大限に活用しながら、効果的な教育展開となるよう検討を続ける。

2. 研究

外部資金の獲得、学科内研究費の獲得により研究が進行中である。研究は分析中のものもあるが、論文として誌上発表できるように準備をしていきたい。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Katsushima M, Nakamura H, Hanaoka H, Shiko Y, Komatsu H, Shimizu E. Randomized controlled trial on the effect of video-conference cognitive behavioral therapy for patients with schizophrenia: a study protocol. *BMJ open* 2023; 13(9): e069734.
- 2) Matsumoto J, Hirano Y, Nakaguchi T, Tamura M, Nakamura H, Fukuda K, Sahara Y, Ikeda Y, Takiguchi N, Miyauchi M, Shimizu E. Effectiveness of eye communication training device for social anxiety disorder treatment: a single-arm pilot trial. *J Affect Disord Rep.* 2023; 14: 100626.

II. 総説

- 1) 中村英輝. 精神疾患の親をもつ若者ケアラーへのICTを活用した支援の検討. *地域ケア* 2024; 26(1): 42-5.

V. 研究費

- 1) 小谷野康子. 学際的チームによる住民のメンタルヘルス支援モデル構築に向けたプログラム開発と検証. 科学研究費助成事業・基盤研究(B). 2020~2023年度.
- 2) 中村英輝. 身体症状症に対する「遠隔認知行動療法プログラム」-開発と効果検証-. 科学研究費助成事業・研究活動スタート支援. 2020~2023年度.
- 3) 中村英輝. 精神疾患の親をもつ若年成人に対する遠隔心理教育プログラムの開発と効果検証. 科学研究費助成事業・基盤研究(C). 2023~2025年度.

VII. 賞

- 1) Koyano Y, Shimizu Y, Hattori M, Kaneko M. (Best Poster) Developing a mental health programme using self-compassion. 4th Edition of Singapore Nursing Research Conference. 2024 Mar.
- 2) 服部真理子, 小谷野康子, 金子真理子. 優秀ポスター賞. 第43回日本看護科学学会学術集会. Covid-19流行下のセルフコンパッションとレジリエンス, 心の健康の関連~2回の調査からの考察~. 2023年12月.

VIII. その他

- 1) 小谷野康子, 服部真理子, 金子真理子. 新型コロナウイルス流行下におけるセルフコンパッションとレジリエンスおよび精神的健康の関連. 第43回日本看護科学学会学術集会. 下関, 12月.
- 2) 服部真理子, 小谷野康子, 金子真理子. Covid-19流行下のセルフコンパッションとレジリエンス, 心の健康の関連~2回の調査からの考察~. 第43回日本看護科学学会学術集会. 下関, 12月.

- 3) 金子真理子, 山内典子, 豊川智之, 小谷野康子. 新人看護師を対象としたメンタルヘルス動画の作成と評価. 第43回日本看護科学学会学術集会. 下関, 12月.
- 4) 海老原樹恵, 木下康仁. リアリストアプローチを用いた看護研究の文献レビュー. 聖路加看護学会第28回学術集会. WEB, 9月.
- 5) Koyano Y, Shimizu Y, Hattori M, Kaneko M. Developing a mental health programme using self-compassion. 4th Edition of Singapore Nursing Research Conference. Singapore, Mar.
- 6) Kawasaki T, Oshima F, Taguchi K, Nakamura H, Kanai K, Katono M, Furukawa M, Shiko Y, Hongo M, Okawa S, Iino R, Shimizu E. Effect of online cognitive behavioural therapy (CBTPAC) for understanding children with autism spectrum tendencies and dealing with parenting stress: A pilot Single-Arm Trial. 10th World Congress of Cognitive and Behavioral Therapies. Seoul, June.
- 7) Okawa S, Arai H, Nakamura H, Ishikawa S, Creswell C, Shimizu E. Parent-led cognitive behavioural therapy for Japanese children and parents: A single-arm uncontrolled study. 51st BABCP (British Association for Behavioural and Cognitive Psychotherapies) Annual Conference. Cardiff. June.
- 8) Okawa S, Arai H, Nakamura H, Creswell C, Shimizu E. Parent-led CBT for Japanese children with anxiety disorder: Two case studies with school refusal. 53rd European Association for Behavioural and Cognitive Therapies (EABCT 2023) Antalya, Oct.

小児看護学

教授：高橋 衣 小児看護学
准教授：永吉美智枝 小児看護学

教育・研究概要

学部教育では、概論および方法論・演習を学内講義とし、本学附属病院母子医療センター・病棟・外来・GCUで小児看護実践能力を習得し教育評価を行った。特に、日常的な臨床場面での子どもの権利擁護の実践を高めるための教育方法・VR演習を取り入れるなどICTを活用した効果的な教育方法を検討した。4年生総合実習（小児FCC・地域連携コース）では、小児臨床Family-centered careコースと小児地域連携コースを設定し、高度医療を受けるこどもと家族の看護、地域連携と多職種連携における多様な看護師の役割を習得した。

研究では、子どもの権利擁護に関する研究、小児がん経験者の長期フォローアップに関する研究に関する研究に取り組んでいる。

1. 子どもに携わる看護師を対象とした子どもの権利擁護実践を高める教育プログラム（中級編）の開発と検証－第1段階：教育プログラム（中級編）の開発－

子どもの権利条約批准後、地域・教育機関・小児専門病院で子ども憲章や子どもの権利擁護ガイドラインが作成され、子ども・教育者・保護者・医療者にその重要性が周知されてきた。2018年から基盤研究（C）（一般）課題番号18K0259「小児医療者を対象とした子どもの権利擁護実践能力を高める教育プログラムの開発と検証」において「子どもに携わる看護師を対象とした子どもの権利擁護実践を高める教育プログラム（初級編）」を開発し、全国の小児病棟を持つ500の施設へ普及をはかった。本研究は、その実績を基にさらに発展し「子どもに携わる医療者を対象とした子どもの権利擁護実践能力を高める教育プログラム（中級編）の開発と検証－第1段階：教育プログラム（中級編）の開発－」を目的として研究を行っている。

2. 「子どもに携わる看護師の子どもの権利擁護実践尺度（改訂版）の開発」（信頼性・妥当性の検証）

本研究は、本研究は、「子どもに携わる看護師の子どもの権利擁護実践能力尺度」の改訂を目的とし、先行尺度に修正・追加した全39の質問項目について、全国から無作為抽出した小児専門病院・大学病

院・小児病棟を有する総合病院・小児専門クリニックから子どもに携わる看護師経験3年以上の看護師1,000名を対象に協力を求め、818名に無記名自記式質問紙調査票で調査を実施した。337人(41%)から回答があり、最終的に有効回答294人(36%)を分析の対象とした。項目分析、因子分析の結果、【家族への支援】【子どもへの支援】【子どもへの説明と意思の確認】【医療スタッフとの調整】の4因子24項目が抽出された。Cronbach's α 係数は.91, .88, .87, .83であり、尺度全体.946、累積寄与率59.36であった。基準関連妥当性は、大出の既存尺度と4因子との相関がみられ、内容妥当性が示された。全国調査を経て、妥当性と信頼性を確保し、実用性のある尺度を作成することができた。高橋 衣, 久保善子, 遠藤里子. 子どもに携わる看護師の子どもの権利擁護実践尺度改訂版の開発-信頼性・妥当性の検証-. 日看研誌 2024; 46(5): 799-811)

3. 小児看護技術演習テキスト(教員用指導書・学生用学習ノート)の作成と出版

小児看護技術を、子どもの権利擁護、成長・発達支援、ファミリーセンター度・ケア、パートナーシップの視点から検討し、教員用指導書・学生用学習ノート作成し出版を行った。テキストの特徴は、以下の5項目である。①子どもの権利擁護を小児看護技術演習の根底にしていること ②子どもの発達段階・経過の異なるケアモデルを設定していること。③学生が主体的に小児看護技術演習に取り組めるように「学習ノート(学生用)」を作成し、事前学習・事後学習に取り組めるようにしていること。④「教員用」には、演習方法・演習項目の手順と根拠・指導ポイントに加えて、学習ノートの解答と演習で使用するチェックリストを盛り込み、効率の良い演習をめざしている。テキストは、「基本となる小児看護技術」として、「抱き方・身体測定」「バイタルサイン測定」「安全な入院環境の調整と事故予防」「清潔ケア・おむつ交換」「与薬(輸液管理・経口与薬)」「骨髄穿刺・腰椎穿刺」, 「創造を必要とする技術」として「プレパレーション」「遊びの工夫」を取り上げている。(高橋 衣編集. 小児看護技術演習テキスト-子どもの権利擁護の実践を目指して-学習ノート(学生用). 東京:へるす出版, 2023. 高橋衣編集. 小児看護技術演習テキスト-子どもの権利擁護の実践を目指して-教員用指導書. 東京:へるす出版, 2023.)

4. 網膜芽細胞腫の患児における幼児期からの義眼のセルフケアの実態と獲得過程

患児へ義眼のセルフケアを移行した経験のある3～

10歳の患児の母親18名を対象に半構造化面接を実施した。質的記述的デザインを用い、語りを要約してサブカテゴリー、カテゴリーを生成した。母親の年齢の中央値(最小-最大)は38(35-46)歳、患児の眼球摘出時の月齢の中央値(最小-最大)は19(1-59)か月であった。義眼のセルフケアの実態として91サブカテゴリーから、「自分で義眼ケアをやるようとするタイミングで実施を促す」「子どもの義眼ケアの目的の理解を促し意欲を高める」「スポイトを義眼に吸着させて外す」「1日装用した義眼を洗浄や拭き取りにより清潔にする」「義眼着脱時の自分の感覚を大事にする」など33カテゴリーが抽出された。義眼のセルフケアの内容には準備から、着脱と清潔保持、義眼の破損や落下予防とプライバシーの保護などが含まれ、ケアの方法は多様で工夫されていた。母親は、眼球摘出後の眼に向き合う怖さと発達過程にある子どもへ義眼ケアの理解と手技を促す難しさを感じていたことから、眼球摘出後の入院中から、眼の状態や生活に応じたケアの方法に関する教育と、子どもの主体性を尊重したセルフケア獲得への支援の必要性が示唆された。(永吉美智枝, 東樹京子, 高橋 衣, 瀧田浩平, 秋山政晴, 柳澤隆昭. 網膜芽細胞腫の患児における幼児期からの義眼のセルフケアの実態と獲得過程. 日小児血がん会誌 2023; 60(1): 34-41)

5. 小児がん経験者の入院中から復学後における学習上の困難の実態

本研究は、小児がん経験者(以下、経験者)の身体・心理社会的晩期合併症が復学後の学校生活に影響を及ぼす困難と支援の実態を明らかにすることを目的とした。復学を果たした経験者を対象にwebまたは質問紙による無記名のアンケート調査を実施し、6名を分析対象とした。診断時の年齢の中央値は11.5(8-17)歳、院内学級への転籍者は11名であった。入院中の一日の学習時間数の中央値は3時間、9名が退院後に在宅で過ごしていた期間の中央値は2(1.5-3)か月間であった。復学後、集中力・記憶力の低下と思うような学習成果が得られない、成績の悪化という認知機能に関わる困難を感じた経験者は10名で、7名が復学後1年未満、3名が復学後1～2年に学習上の問題を生じていたが、教員に相談したのは1名のみで、6名は問題解決できなかった。体育では9名(56.3%)が参加できず、体育に関する問題は3名が復学後6年以上経過した時期に生じていた。問題が解決されない要因として、復学後に生じた問題がタイムリーに本人から教員へ相談できない状況があると思われた。経験者は学習

の補充に加え、周囲への適切な説明と心理的配慮、相談窓口の設置を求めている。経験者が必要な時に、困難について相談できる教員への教育と医療と学校保健、病弱教育専門機関が連携した支援体制の構築が急務とされる。(永吉美智枝, 早川 晶, 前田美穂, 副島亮史, 吉備智史. 小児がん経験者の入院中から復学後における学習上の困難の実態. 日小児血がん会誌 2023; 60(1) : 27-33)

6. 網膜芽細胞腫の患児における幼児期からの義眼のセルフケアの実態と獲得過程

本研究は網膜芽細胞腫の患児の幼児期からの義眼のセルフケアの実態とその獲得過程を明らかにすることを目的とした。質的記述的デザインを用い、3～10歳の患児の母親18名を対象に半構造化面接を実施した。患児の眼球摘出時の月齢の中央値(最小-最大)は19(1-59)か月であった。義眼のセルフケアの実態として91サブカテゴリーから、[自分で義眼ケアをやろうとするタイミングで実施を促す][子どもの義眼ケアの目的の理解を促し意欲を高める][スポイトを義眼に吸着させて外す][1日装用した義眼を洗浄や拭き取りにより清潔にする][義眼着脱時の自分の感覚を大事にする]など33カテゴリーが抽出された。義眼のセルフケアの内容には準備から、着脱と清潔保持、義眼の破損や落下予防とプライバシーの保護などが含まれ、ケアの方法は多様で工夫されていた。眼球摘出後の入院中から、眼の状態や生活に応じたケアの方法に関する教育と、子どもの主体性を尊重したセルフケア獲得への支援の必要性が示唆された。(永吉美智枝, 東樹京子, 高橋 衣, 瀧田浩平, 秋山政晴, 柳澤隆昭. 網膜芽細胞腫の患児における幼児期からの義眼のセルフケアの実態と獲得過程. 日小児血がん会誌 2023; 60(1) : 34-41)

〔点検・評価・改善〕

1. 教育では、新カリキュラムにおいて子どもの権利擁護・成長発達・健康増進、Family centered careの中心概念であるパートナーシップを重視した4年間の系統的な教育方法を評価、内容の改善を図る。VRなどICTを活用した授業の質の向上を図る。また、看護研究では、学生が研究的な思考で課題を解決に取り組み、現象を考察する方法の理解を目指す。小児看護の専門性を活かした看護職の役割を理解し、実践能力を育てる教育を行う。実習では臨床助教と連携し、知識に基づく病棟での看護実践を促進し、現象を意味づけを行い、学生の看護実践力の向上を図る教育を行う。

2. 研究では、それぞれの教員が取り組んでいる研究において明らかになった課題を基に、継続的に追及していく。また、附属病院との共同研究を推進していく。さらに、外部研究資金の獲得および研究に取り組み、学部教育・現任教育・小児看護への還元を目指す。

研究業績

I. 原著論文

- 1) 高橋 衣, 久保善子, 遠藤里子. 子どもに携わる看護師の子どもの権利擁護実践尺度改訂版の開発-信頼性・妥当性の検証-. 日看研会誌 2024; 46(5) : 799-811.
- 2) 永吉美智枝, 東樹京子, 高橋 衣, 瀧田浩平, 秋山政晴, 柳澤隆昭. 網膜芽細胞腫の患児における幼児期からの義眼のセルフケアの実態と獲得過程. 日小児血がん会誌 2023; 60(1) : 34-41.
- 3) 永吉美智枝, 早川 晶, 前田美穂, 副島亮史, 吉備智史. 小児がん経験者の入院中から復学後における学習上の困難の実態. 日小児血がん会誌 2023; 60(1) : 27-33.
- 4) 副島亮史, 永吉美智枝, 吉備智史, 前田美穂, 早川晶. 小児がん経験者とその家族における復学の経験: 保護者による学校への情報提供の観点から. 日小児血がん会誌 2023; 59(5) : 413-9.
- 5) 齊藤淑子, 足立カヨ子, 高橋陽子, 永吉美智枝, 谷川弘治. 小児がん経験者の語りからとらえた病院内教育の教員の専門性について. 臨床教育学研究 2023; 11 : 23-42.
- 6) 永吉美智枝, 東樹京子, 高橋 衣, 瀧田浩平, 秋山政晴, 柳澤隆昭. 義眼を装用する網膜芽細胞腫の幼児における就園時期から園生活における母親の困難感. 小児保健研 2023; 82(1) : 31-41.

IV. 著書

- 1) 高橋 衣編集. 小児看護技術演習テキスト-子どもの権利擁護の実践を目指して-学習ノート(学生用). 東京:へるす出版, 2023.
- 2) 高橋 衣編集. 小児看護技術演習テキスト-子どもの権利擁護の実践を目指して-教員用指導書. 東京:へるす出版, 2023.

V. 研究費

- 1) 高橋 衣. 看護師を対象とした子どもの権利擁護実践を高める教育プログラム(中級編)の開発. 科学研究費助成事業・基盤研究(C). 2021~2024年度.
- 2) 永吉美智枝. 子育て世代包括支援における親子の関係性支援スキルアップ研修プログラムの開発. 科学研究

究費助成事業・基盤研究 (B)．2022～2026 年度。

VIII. その他

- 1) 川口美貴子, 高橋 衣, 永吉美智枝. 子どもの不慮の事故に関連した研究に関する文献検討. 第33回日本小児看護学会学術集会, 横浜, 7月.
- 2) 中村沙織, 永吉美智枝, 高橋 衣. 小児慢性疾病をもつ成人移行期の患者への就労支援プログラム及びツールに関するスコوپングレビュー. 第70回日本小児保健協会学術集会, 川崎, 6月. [小児保健研 82 (講演集): 146]
- 3) 山田うるは, 大橋十也, 永吉美智枝. 有機酸代謝異常症・脂肪酸代謝異常症患者における COVID-19 流行への生活変容とその意識調査－保護者へのアンケート調査から. 第70回日本小児保健協会学術集会, 川崎, 6月. [小児保健研 82 (講演集): 125]
- 4) Nagayoshi M, Toju K, Takahashi K, Takita K, Akiyama M, Yanagisawa T, Tamura H, Sato M, Ando A. Understanding how children with retinoblastoma perceive their affected eyes and vision: A qualitative study of parents' perspectives. The 55th Congress of The International Society of Paediatric Oncology. Ottawa, Oct.
- 5) Nagayoshi M, Toju K, Takahashi K, Takita K, Akiyama M, Yanagisawa T, Tamura H, Sato M, Ando A. Supporting children with retinoblastoma: Parental approach to promote understanding of affected eyes and visibility, and its impact on parental psychology. The 55th Congress of The International Society of Paediatric Oncology. Ottawa, Oct.
- 6) Nagayoshi M, Toju K, Takahashi K, Takita K, Akiyama M, Yanagisawa T, Tamura H, Sato M, Ando A. Supporting children with retinoblastoma: Parental approach to promoting children's understanding of the disease and its impact on parents' difficulty. 第65回日本小児血液・がん学会学術集会. 札幌, 10月. [日本小児血がん会誌 2023; 60(4): 347]

母性看護学

教授: 松永 佳子 母性看護学
准教授: 濱田真由美 母性看護学

教育・研究概要

I. 学部教育

母性看護学における学部教育は2022年度と同様、4年間を通してDP2の課題解決能力の育成に焦点をあて、同時にDP3のパートナーシップやDP5の倫理的姿勢の修得を図った。

1. 母性看護学概論

性と生殖に関する基本的な概念、知識に加え、母性看護を実践する上で多様な思考力を養うことを科目のねらいとした。講義、講義内でのショートディスカッション、およびディベートで教授した。

2. 周産期看護方法論 I

妊娠・分娩期における女性の身体的・心理的・社会的変化と生活への適応やその看護の学習を科目のねらいとした。科目は対面による講義・演習によるグループワークで教授した。

3. 周産期看護方法論 II

産褥期における女性の身体的・心理的・社会的変化と生活への適応および新生児期の生理的特徴について学び、母子を中心とした家族への援助を学ぶことを科目のねらいとし、講義、演習で教授した。

4. 看護過程 III

産褥・新生児期にある母子とその家族を対象にウェルネスの視点で看護問題解決に向けた看護計画立案、事例への倫理的配慮と看護実践を科目のねらいとした。個人およびグループワークにて教授した。

5. 母性看護学実習

母性看護学実習には上記関連科目に加えて、また2年次必修の演習科目として行われる家族看護論で、家族看護学に必要な様々な理論や技法を学ぶことで、健康な家族のあり方について学んだうえで、臨地実習に臨んだ。

妊娠・分娩・産褥期および新生児期を中心とした母子とその家族に対し、看護過程を展開するための基礎的実践能力を養うことをねらいとし、感染対策を講じ通常の実習を行った。産科外来では、妊娠期の母子と家族を支援するために必要な知識と対象を多面的に理解する思考力、情報の解釈について深められるよう教授した。病棟実習では分娩期および産褥期の看護の実際や助産師の役割について学びを深め、ウェルネスの視点から対象を理解し支援する看

護展開ができるよう教授した。総合実習では、助産院と母子医療センターという異なる特徴をもつ施設で実習を行った。地域における助産活動とハイリスク妊産婦へのケア、今後の周産期医療のあり方について考える機会となっていた。

6. 卒業研究、総合実習

4年生は3名が周産期看護コースを履修し、本院および助産所実習を行った。また3名の卒業研究を指導した。

II. 研究

当該年度に領域内で取り組んだ主な研究活動は以下の3つである。

1. ICTを活用したプレコンセプションケアのモデルの評価

2023年度は、2022年度に実施した薬剤師、養護教諭を対象とした研修会の評価をプレコンセプションケアに対する認識、行動の変化という視点でフォーカスグループインタビューにて行なった。その結果、薬剤師、養護教諭ともに研修によりプレコンセプションケアに関する意識が高くなったが、実際にプレコンセプションケアの啓発の難しさを認識していた。薬剤師は同僚である薬剤師へ、養護教諭は生徒よりもまずは教員、保護者にプレコンセプションケアの必要性を理解してもらおう働きかけを行っていた。薬剤師も養護教諭も職能としてプレコンセプションケアの知識の向上のために養成課程において教育をしていくこと、男性への啓発の必要を認識していた。また、産婦人科や助産師と顔の見える関係を作ることで連携がスムーズになるが、その連携先を見つけることは困難であった。リーフレットはプレコンセプションケアを必要とする者へ働きかける媒体として有用であることが明らかとなった。

プレコンセプションケアの啓発のために2022年度に作成したリーフレット、カードを研修会に参加した薬剤師が勤務する薬局、養護教諭の勤務する中学校に配置、配布してもらった。2023年度はリーフレットやカードを手にしたものがさらに必要な情報を閲覧できるホームページから専門家に相談したい場合は、メールあるいはオンラインで相談できるというモデルを実装する予定であったが、相談についてはホームページのアクセス数が少なかったことから対象者がいなかった。

2. 授乳経験がある母親の人工栄養に関する疑問 混合研究により、授乳経験がある母親の人工栄養に関する疑問について探求した。量的データは、ネットリサーチ事業に登録しかつ授乳経験があり保育園

に通う子どもがいる全国の女性モニター912名から有効回答を得た。質的データは量的データの対象者でありかつインタビュー調査に同意した20名に対しZoomインタビューを実施した。

3. Sexuality education program の開発と評価

A 大学に所属する看護系大学生を対象にプレコンセプションケアを含むセクシュアリティ教育をe-learningにて実施し、無記名自己式調査票により30名から評価を得た。

「点検・評価・改善」

1. 母性看護学概論

2022年度の課題であった自己学習に関する低い評価に対して、ディベートに向けた準備、保健指導案の作成といった課題を提示したことで、自己学習に関する評価が上昇した。課題に対する負担の記載はなかったことから、過度の課題ではなかったと考える。次年度も同様に過度にならない範囲でディベートに向けた準備ができるように課題を設定する。

2. 周産期看護方法論Ⅰ

授業の進度について学生からのコメントがあったため、シラバスを見直し、妊娠期、分娩期の講義内容のバランスの調整を多なった。また、23年度に分娩期のケアについて理解を深めるVR教材を作成したので、スムーズに教材が活用できる準備をしていく。

3. 周産期看護方法論Ⅱ

授業に対する全体評価では大項目のほぼすべてが学年別平均値を上回る高評価であった。聞き逃した箇所については、動画のアップロードで対応するのではなくオフィスアワーを利用して教員に直接確認するなど主体的に対処する姿勢の重要性を説明する。

4. 看護過程Ⅲ

看護過程Ⅲの授業評価は59名の受講生のうちわずか18名からの回答に留まった(回答率31%)。母性看護学領域に関し、看護問題の抽出が各項目1つでよい、教員のコメントが異なり混乱する、フィードバックの機会が少ないという意見あった。看護に正解はなく、看護過程は論理的指向を養うツールであることから、学生の自由な思考を制約するものではないこと(各項目1つ問題を出すのは最低限という意味)、コメントが異なる場合やフィードバックが欲しい場合は主体的に教員へ働きかけることを説明する。一方で、教員間の認識にズレがないよう、意見交換を行い方向性の一致に努める。

5. 母性看護学実習

総じて、学生の満足度が高い実習であった。昨年

度課題であった、実習施設による実習内容の大きな差についても、新しい実習施設を開拓したことにより解決した。一方で、非常勤教員との連携や実習環境および受け持ち患者の調整については改善を図る必要がある。実習状況の共有を密に行う、実習の打ち合わせ時に実習環境について実習先と調整をするなどして改善を図り、学生がより充実した実習ができるようにしていく。

研究業績

IV. 著書

- 1) 浅川友祈子. 第2部：第3章 産褥期のアセスメントとケア技術. 細坂泰子編集. 母性看護学実習ハンドブック. 東京：中央法規出版, 2023. p.83-118.
- 2) 浅川友祈子. 第4部：こんなとき、どうする！？ 実習で困ったときのQ&A. 細坂泰子編集. 母性看護学実習ハンドブック. 東京：中央法規出版, 2023. p.170-3.

V. 研究費

- 1) 松永佳子. 薬局におけるICTを用いた多職種連携によるプレコンセプションケアのモデル構築. 科学研究費助成事業・挑戦的研究(萌芽). 2021～2023年度.
- 2) 濱田真由美. 当事者経験から構築する「母乳育児に関する情報提供支援プログラム」の挑戦的開発. 科学研究費助成事業・若手研究. 2018～2023年度.
- 3) 濱田真由美. 助産師・看護師・母親を対象とした混合・完全人工影響に関する調査. 科学研究費助成事業・基盤研究(C). 2022～2024年度.
- 4) 浅川友祈子. A大学の看護学生に向けたPreconception Care Programの評価. 東京慈恵会医科大学看護学科研究費. 2022～2023年度.

VIII. その他

- 1) 松永佳子, 野呂瀬崇彦, 渡邊淳子, 日紫喜光良. プレコンセプションケアを提供するための薬剤師, 養護教諭に向けたeラーニング. 第64回日本母性衛生学会総会・学術集会. 大阪, 10月.
- 2) 松永佳子, ケニヨン充子. 日本での「性意識」の使われ方に関する文献レビュー. 第6回日本助産診断実践学会学術集会. 川越. 9月.
- 3) 松永佳子, 齋藤益子, 濱寄真由美, 小河原みゆき. 産後ケアの現状と課題 産後ケア施設勤務助産師への調査から. 第6回日本助産診断実践学会学術集会. 川越. 9月.
- 4) 浅川友祈子, 松永佳子, 渡邊淳子. プレコンセプションケア普及のためのリーフレットの作成と今後の展開. 第22回日本母子看護学会学術集会. 東京, 8月.

- 5) 浅川友祈子. 企業内助産師による従業員支援オンラインサービス 有用性と顧客満足度の検証. 第64回日本母性衛生学会・学術集会. 大阪, 10月.

地域看護学

教授：嶋澤 順子 地域看護学
 准教授：清水由美子 地域看護学
 講師：白谷 佳恵 地域看護学

教育・研究概要

I. 教育

1. 講義・演習

2012（平成24）年度入学生から保健師教育が選択制となったことにより、地域看護学では主として1，2年次までの全学生を対象とした科目，3年次から保健師教育課程履修者を対象とした選択科目を加えたカリキュラムを展開している。地域における看護職の活動の場が拡大する中，1，2年次では地域の人々の健康を支援する制度や看護活動について幅広く学習している。また，3年次の「公衆衛生看護活動論」及び「公衆衛生看護管理論」においては近隣自治会の協力を得て，地域のキーパーソンへのインタビューや高齢者宅への家庭訪問，地区診断等を演習に組み込むことで効果的な実習につなげる準備教育としている。

2. 実習

2017（平成29）年度入学生より，地域医療連携能力を涵養する科目として2年次に「地域連携実習」が配置された。病院外来，地域包括支援センター，居宅介護支援事業所等の施設での実習を通じて，地域住民の健康や生活，それを支える多機関・多職種連携を学ぶ貴重な機会となっている。本科目においては地域看護学領域を中心に複数領域の教員が協力し実習指導にあたっている。2020（令和2）年度はCOVID-19の感染拡大を受けて，全面的に遠隔実習に切り替え，2021（令和3）年度は外部実習施設では一部遠隔を取り入れた実習となったが，2022年度以降は外来，外部施設ともにほぼ通常どおりの実習を実施できた。

4年次に実施している「公衆衛生看護学実習」においては，2020（令和2）年度はCOVID-19の影響により実習期間を短縮したが，2021（令和3）年度以降は，通常どおりの実習期間に戻した。2023年度においては実習先である保健所や市町村保健センター等の機能が通常どおりとなり，実習における制限もなくなったことにより実習内容も充実したものとなった。実習関係者と事前の打ち合わせや実習終了後の振り返りを丁寧に行うことにより実習地との連携を強化して実習指導にあたっている。

4年次後期の「総合実習」では行政看護コースと産業看護コースの2コースの実習を展開した。行政看護コースは2023年度より取り組みを開始した，鹿児島大学，宮崎大学，本学による3大学連携看護学交換実習に位置づけ，鹿児島大学，宮崎大学から参加した学生とともに地域住民を対象とした健康支援活動について実習した。産業看護コースでは企業における保健活動を，保健指導の実践等を交えて実習した。

II. 研究

以下のテーマで研究に取り組んでいる。

1. 独立型訪問看護ステーション看護師による在宅精神障害者地域生活支援モデル開発に関する研究の継続研究として実施している独立型訪問看護ステーションによる退院直後集中支援に焦点をあてた支援モデル開発に関する研究である。在宅精神障害者の地域生活移行支援において重視される退院直後の集中ケアにおける訪問看護の機能を明らかにすることを目指し，国内外の研究動向の整理を行い，公表した。次いで，多様な地域にある独立型訪問看護ステーションでの調査を実施し，支援モデルを構築した。この結果から明らかになった課題を踏まえ，精神障害者の退院後支援における訪問看護師と自治体保健師の連携支援モデル構築を目的に研究を推進している。

2. 都市型集合住宅の住民が関係者と協働しながら互助の仕組みづくりを目指すプロセスの解明に向けたアクションリサーチに取り組み，対象地区においてフィールドワークを行っている。

3. ピアグループによる卒煙プログラム開発を研究目標に，2023（令和5）年度は卒煙プログラム開発にむけたニーズ調査を実施し，分析結果を学会演題登録した。

4. 家族を介護する在宅精神障害者の経験をありのままに記述し，質的に分析し明らかにすることを目的に，精神疾患のため訪問看護ステーションを利用する在宅精神障害11名を対象に調査を実施し，分析結果を学会発表した。また，分析結果に基づき，当事者と専門職者向けのリーフレットを作成した。

「点検・評価・改善」

教育に関しては，2年次の全学生が履修する地域連携実習については学生および実習指導者からも良好な評価を得ている。また，保健師教育課程の選択学生が受講する公衆衛生看護学関連の科目や実習については関係者の協力の下で実践的な教育を行い，

実習指導者からも一定の評価を得た。今後、さらなる教育の充実に努めたい。総合実習においても地域や企業の関係者との協議により、充実した教育が展開されていることから、今後も継続していく。

各研究については、調査データを整理して学会や論文等でその成果を発表するとともに調査対象者へのフィードバックを行った。今後も、外部研究資金の活用および応募を積極的に行い、研究継続を推進する予定である。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Sugisawa H, Shimizu Y, Kumagai T, Shishido K, Koda Y, Shinoda T. Influence of dialysis-related stigma on health-related indicators in Japanese patients undergoing hemodialysis. Ther Apher Dial 2023; 27(5): 855-65.

V. 研究費

- 1) 嶋澤順子. 精神障害者の退院後支援における訪問看護師と自治体保健師の連携支援モデルの構築. 科学研究費助成事業・基盤研究 (C). 2020~2023 年度.

VIII. その他

- 1) 嶋澤順子, 清水由美子, 白谷佳恵, 太田あゆみ, 与那覇五重, 上野まり, 大澤真奈美. 家族を介護する精神障害者の経験. 第 28 回日本在宅ケア学会学術集会. 大阪, 11 月. [日本在宅ケア学会学術集会抄録集 2023; 28 回: 243]

在宅看護学

教授：北 素子 在宅看護学
准教授：岩田 尚子 在宅看護学
講師：志村 友理 在宅看護学

教育・研究概要

在宅看護学では 2011 年度より、2 年次の在宅看護学概論から 3 年次の在宅看護方法論、在宅看護学実習という一連の学習過程において、在宅看護の特徴を踏まえた在宅看護援助技術と看護過程の展開能力修得に重点をおいた演習型授業にて教育を行っている。研究活動について、2023 年度は在宅看護学領域として ALS 療養者の訪問看護場面についての VR 学習とロールプレイング学習を併用したシミュレーション教育における看護学生の学びの特徴について 2022 年度に引き続き研究を進めた。また、各教員の関心テーマに沿った研究を進めた。

I. ALS 療養者の訪問看護場面についての VR 学習における看護学生の学びの特徴：訪問看護実習前の看護学生に対するシミュレーション教育の効果

COVID-19 の影響により、学生が限られた実習時間の中でも訪問看護や在宅療養生活をイメージできるよう学内演習等において学生の準備性をいかに高めるかが重要な課題となっている。そこで、ALS 療養者の訪問看護場面についての VR 学習についての看護学生の学びの特徴を明らかにし、訪問看護実習前の看護学生に対するシミュレーション教育の効果に対する示唆を得ることを目的に本研究に取り組んでいる。

II. 急性期病院における認知症高齢者ケースの退院支援プロセス構築の研究

近年、認知症を有する高齢者が他の疾患の治療を目的として急性期病院に入院する機会が増えているが、その退院支援は困難ケースに挙げられる。認知症特有の困難性に対応した退院支援モデルを開発するため、急性期病院の退院支援部門の看護師が関わる認知症高齢者の退院支援プロセスを明らかにすることを目的とした研究に取り組んだ。

III. 外来化学療法を受ける高齢がん患者の在宅療養支援に関する研究

外来化学療法を受ける高齢者は増加している。一

方で外来化学療法を受ける高齢がん患者は、治療や加齢に伴う身体症状の変化に自身で対応していくことが求められるようになった。そのような状況にある高齢がん患者や家族を支えつつ、彼らが本当に望む生活を支援するため、外来で治療する時期から訪問看護を利用することや、外来看護師と訪問看護師の連携促進に関する研究に取り組んでいる。

IV. 在宅で幼児期の医療的ケア児を育てる母親の Mastery

在宅で生活する医療的ケア児は増加しており、医療的ケア児を育てる母親は医療的ケア児、家族員や自身のことに応じて生活を調整しており、日常生活の中で様々な困難を経験している。そのため、在宅で幼児期の医療的ケア児を育てる母親が困難な状況を乗り越え、新たな力をつけながら在宅で医療的ケア児を家族の生活の中で子育てを行っていくことが望まれる。本研究では Mastery の概念を用いて、在宅で医療的ケア児を育てる母親が経験する困難な状況、母親の Mastery、これらに影響する要因について在宅で幼児期の医療的ケア児を育てる母親に対する調査を行い、明らかにする研究に取り組んでいる。

〔点検・評価・改善〕

1. 地域包括ケア時代を迎え、在宅看護学教育の重要性は増している。学生たちの在宅療養者やその家族への在宅療養支援、移行期支援についての学習を効果的に促進するような教育研究を継続していく必要がある。

2. 各教員が取り組んでいる研究は、いずれも在宅看護学領域では重要なテーマであり、領域内でサポートしあい、さらに発展的に取り組んでいくとともに、研究成果を論文化し、広く公表していくことが課題である。

研究業績

II. 総説

- 1) 谷津裕子, 北 素子. 質的研究<第3回> 質的研究における数の問題. 母性衛生 2023; 63(4): 学3-学11.

IV. 著書

- 1) 北 素子 (訳). 第4部: データの収集と分析, 成果の決定, そして研究の伝達 第27章 研究知見を広める. Gray JR, Grove Sk 著. 黒田裕子, 逸見 功, 佐藤富美子監訳. バーンズ&グローブ 看護研究入門.

原著第9版. 東京:エルゼビアジャパン, 2023. p.580-605.

- 2) 岩田尚子. 第1章:暮らしの場で実践する生活援助・医療技術処置 5. 受診・服薬の支援. 石垣和子, 上野まり, 徳田真由美, 辻村真由子編集, 看護学テキスト NiCE 地域・在宅看護論II支援論. 改訂第3版. 東京:南江堂, 2024. p.63-9.

V. 研究費

- 1) 北 素子. ALS療養者の訪問看護場面についてのVR学習における看護学生の学びの特徴～訪問看護実習前の看護学生に対するシミュレーション教育の効果～. 2023年度東京慈恵会医科大学医学部看護学科研究費. 2022～2023年度.
- 2) 岩田尚子. 外来化学療法を受ける高齢がん患者の訪問看護導入に関する指針の普及に向けた教材開発. 科学研究費助成事・業若手研究. 2020～2023年度.

VII. 賞

- 1) 岩田尚子. 2023年度千葉看護学会表彰論文. 千葉看護学会. 外来化学療法を受ける高齢がん患者と共に訪問看護の導入を検討するための指針開発. 2023年9月.

VIII. その他

- 1) 富岡寿英, 志村友理, 北 素子. 在宅看護教育におけるバーチャルリアリティ, ロールプレイングを併用したシミュレーション教育の評価. 日本看護学教育学会第33回学術集会. 福岡. 8月. [日看教会誌 2023; 33: 135]
- 2) Kita M. Problematic situations that occur during the process from admission to discharge of elderly people with dementia at acute care hospitals and how nurses deal with these situations. IAGG Asia/Oceania Regional Congress 2023. Yokohama, June.
- 3) 武田 聡, 北 素子, 倉田 誠, 芦田ルリ. 外国人患者の臨床事例にもとづく人類学的視野の涵養を目指した教育症例の検討. 第55回日本医学教育学会大会. 長崎, 7月. [医教育 2023; 54(Suppl): 226]
- 4) 細貝知世, 北 素子. 在宅療養を希望する独居認知症高齢者の娘介護者の関わりのプロセス-認知機能障害を疑う時期から認知症グループホーム入所まで-. 第28回日本在宅ケア学会学術集会. 大阪, 11月. [日本在宅ケア学会学術集会講演抄録集; 28th: 232]
- 5) 佐々木幾美, 定廣和香子, 北 素子, 前川幸子, 三浦友里子, 西田朋子, 池松裕子. (交流集会) Academic Nurse Educator 制度にむけたプログラムの検討-教育内容に焦点を当てて-. 第43回日本看護科学学科学術集会. 下関, 12月.

- 6) 岩田尚子, 春日広美. 学士課程の在宅看護実習に関わる訪問看護師による学生の学習意欲を高める臨地実習指導の在り方. 第28回日本在宅ケア学会学術集会. 大阪, 11月. [日本在宅ケア学会学術集会抄録集 2023; 28th: 188]

健康科学疾病治療学

教授: 内田 満 疾病・治療学, 形成外科学
教授: 大橋 十也 疾病・治療学, 小児科学

教育・研究概要

I. 教育

1. 疾病・治療学は臨床医学の全てを包括するきわめて広い領域にわたる学問であり, その教育は看護学の実践のために必須である。附属病院で診療部門を担当する内科系・外科系の講座だけでなく, 母子医療センターを担当する産科学, 小児科学などの講座, 中央診療部門を担当する麻酔科学, 放射線医学, 臨床検査医学などの講座の教員も授業を担当する。

疾病・治療学は3つの分野に分かれる。疾病・治療学Ⅰは主として内科系の診療科が担当するが, 感染制御科, 画像診断部, 中央検査部などの医師も協力する。「疾病・治療学Ⅰ」の講義は1年生の後期に行われた。「疾病・治療学Ⅱ」は主として外科系の診療科が担当するが, 救急部, 放射線治療部, 麻酔部, リハビリテーション科などの医師も協力する。「疾病・治療学Ⅲ」は小児科, 産科, 精神神経科が担当するが, さらに高齢者に特有の疾患を扱う呼吸器内科, 脳神経内科, 循環器内科, 血管外科, 整形外科などの医師が講義を行った。「疾病・治療学Ⅱ・Ⅲ」の講義は2年生の前期に行われた。

2. DP8「国際的視野の獲得」を涵養する科目は「国際看護論」, 「Global Nursing Practice I」, 総合実習・国外実習コースなどがあり, これらは国際交流委員会およびDP8モニタリングチームのメンバーが分担して行っているが, 統括は健康科学領域が行った。2022年度よりCOVID-19の感染状況の鎮静化により国際交流が再開された。2023年10月に4年生3名がKing's College Londonへ, 2024年3月に4年生2名がNational University of Singapore, に派遣された。

II. 研究

4年生の卒業研究でポンペ病, 小児期ファブリー病の患者さんの生活状況, コロナ禍での生活の変容, 受診への影響, 感染状況, ワクチン接種状況など, 患者会ならびに日本先天代謝異常学会の患者登録システムを通じてアンケート調査を行った。両調査の結果は第28回日本ライソゾーム病研究会で発表した。

〔点検・評価・改善〕

教育に関して、疾病・治療学の講義は「疾病・治療学Ⅰ・Ⅱ・Ⅲ」の合計45回の講義が、ほぼ毎回異なる医師により行われる。講義担当者には看護師が知識として必要とする内容を教示していただくように、毎年事前をお願いしている。毎年の学生による授業評価を参考にして、講義担当者へのフィードバックにより改善を試みている。2023年度は2022年度に続いて講義はほとんど全て遠隔（e-learning上のオンデマンド形式）で行われた。2022年度の学生による授業評価の内容から、2023年度では各講義資料の掲載時期を可及的に長く設定し、また課題提出による学生の負担の軽減を行った。

研究業績

Ⅷ. その他

- 1) 大橋十也, AMED（日本医療研究開発機構）再生医療等実用化研究事業 プログラムオフィサー

学術情報センター

センター長 南 沢 享

学術情報センターは、本学の教育、研究、医療、管理・運営における学術情報利用を支援・推進する業務を担当している。図書館、図書館国領分館、標本館、写真室、史料室、メディカルライティングオフィス、国際交流センターから構成される。

図書館

1. 年間統計

1) 蔵書冊数

総計：262,750 冊

図書：110,818 冊 (和 75,932 冊, 洋 34,886 冊)

雑誌：151,932 冊 (和 65,522 冊, 洋 86,410 冊)

2) 受入雑誌数

547 種 (和 481 種, 洋 66 種)

3) 電子ジャーナル提供数

9,752 種 (和 1,573 種, 洋 8,179 種)

4) 所蔵視聴覚資料数

ビデオ：927 セット

スライド：5 セット

16mm フィルム：37 セット

語学プログラム：206 セット

その他：53 セット

5) 館外貸出冊数

4,558 冊

6) 他学との文献相互貸借数

貸出 1,067 件, 借受 933 件

2. 概要

1) 図書・雑誌、視聴覚資料、データベースの購入・利用契約

本学の教育、研究のために必要とされる図書・雑誌、視聴覚資料、データベースを、新刊情報、各種書評、本学基本洋図書・コア雑誌一覧（図書館委員会作成）、学内からの推薦に基づいて、図書館委員会にて選定し、購入・利用契約をした。利用可能な資料を確認できるようにするために、図書館のウェブサイトに、所蔵資料の検索メニュー、講義用参

考書・診療ガイドライン等の特定資料の検索メニュー、図書、雑誌（購読誌・オープンアクセス誌）、関連資料の一括検索のメニュー、雑誌タイトルへのリンク一覧を掲載している。

2) 図書館、図書館資料の利用の支援

新型コロナウイルス感染症減少に伴い、閲覧机やグループ学習室の利用制限を緩和した。感染対策室の指導に従って入館時の手指消毒およびマスク着用は継続したほか、同窓生以外の学外者の利用は引き続き制限した。

医学科・看護学科の情報検索演習は、医学科3年生「医学統計学Ⅱ演習」以外は、いずれもeラーニングによる実施となった。利用に関する個別の問合せには密を避けて対応した。

3) 雑誌・年報の編集・発行

『Jikeikai Medical journal』第69巻4号(2022)～第70巻2号(2023)、『東京慈恵会医科大学雑誌』第137巻6号(2022)～第138巻5号(2023)を編集・発行した。『東京慈恵会医科大学教育・研究年報2022(第42号)』を編集・発行した(PDF版のみ)。

4) 学術リポジトリの運用

本学刊行物の掲載記、本学教員学術論文(学外発行誌掲載含む)、学位の審査結果要旨と主論文の学術リポジトリへの登録作業を担当した。2023年度の学術リポジトリへの新規登録件数は94件、閲覧は400,355件であった。

5) 医学論文書きかた講習会の開催

Jikeikai Medical Journal 編集委員会と東京慈恵会医科大学雑誌編集委員会の共催により、4名の講師による講習会を企画した(杉本真也准教授(細菌学講座)、齋藤健教授(内科学講座)、岡崎真雄教授(学術情報センターメディカルライティングオフィス)、アラン・ハウク教授(英語研究室))。本講習会は、大学院共通カリキュラムの必須科目「医学研究概論」の授業を兼ねている。2023年度はeラーニングによる開催となった。

6) 剽窃・盗用チェックシステム Turnitin Feedback Studio の利用

医学科、看護学科の授業における利用のサポート、学内教員の利用登録を担当した。

「点検・評価・改善」

2023年度中に行う2024年の外国雑誌やデータベースの契約は、約1,560万円の値上がりが見込まれ、関係講座への確認、図書館委員会での検討の結果、Pay Per Viewでの利用が安価な電子ジャーナルの購読中止、ディスカバリーサービスの契約中止等により、ほぼ前年と同様のタイトルを購読できた。

個室・グループ学習室の利用について、新型コロナウイルスの感染状況を考慮し、閲覧机やグループ学習室の利用制限を緩和した。引き続き感染対策を考慮した柔軟な対応をとる必要がある。

データベース講習会は、対面での実施を再開し、オンライン講習会との併用を検討していく。

マイライブラリからの文献申込は好評で、文献到着の連絡や図書館所蔵や契約電子ジャーナルであった場合などの連絡もメールで行うことができ、利用者への連絡を省力化することができた。

学術リポジトリの新規登録件数は前年度より減少したが、閲覧件数は増加した。関係部署との協力によって登録件数の増加に努めていく。

図書館国領分館

分館長 内田 満

1. 年間統計

1) 蔵書冊数

総計：91,985 冊

図書：76,727 冊 (和 67,116 冊, 洋 9,611 冊)

雑誌：15,258 冊 (和 11,095 冊, 洋 4,163 冊)

2) 受入雑誌数

164 種 (和 128 種, 洋 36 種)

3) 館外貸出冊数

2,542 冊 (視聴覚資料含む)

2. 概要

図書・雑誌、視聴覚資料は、国領分館運営委員会の確認のもとで、選定、購入を進めた。2023年度も新型コロナウイルス感染症の感染防止策を講じながらの開館となった。開館時間は平常通りとし入館時のマスク着用および手指消毒、館内の換気は継続した。座席の利用制限は11月4日に解除したが、研修室については座席間隔を確保するため定員を8名から6名に変更した。

「点検・評価・改善」

購入図書の選定に関して、教員に講義の参考となる図書の推薦を依頼し、購入した図書は館内掲示、ホームページで推薦図書として案内した。2024年外国雑誌契約では大幅な円安に対応するため、雑誌の購読中止と図書購入予算など他科目予算の減額が必要となった。また2023年度まで西新橋図書館で契約していたSciFinder(化学系データベース)を2024年度については国領分館(化学研究室との分割)で契約することとなり今後の契約主体の検討が必要である。

標本館

1. 年間統計

1) 蔵書点数

マクロ標本：1,821 点

顕微鏡標本：2,549 点

2) 見学者数

697 名 (学内 100 名, 学外 597 名)

2. 概要

標本館の活動については、学術情報センター運営委員会(標本館長の岡部正隆教授出席)にて報告・審議がなされた。

1) 標本展示に関すること

標本館における学習環境の充実を図るため、汚損標本の補修、液浸標本ケース及び保存液の交換、標本解説の作成を進めた。

2) 総合展示に関すること

退任教授による特別発表を、退任記念講義の前後に高木会館と大学1号館のロビーでのポスター展示とeラーニングによるオンライン公開のハイブリッド形式で開催した。5名の退任教授の先生方から、展示のご提供をいただいた(大谷卓也教授(整形外科学講座)、清川貴子教授(病理学講座・附属病院病院病理部)、小林一成教授(リハビリテーション科(葛飾医療センター))、内山真幸教授(放射線医学講座)、和田靖之教授(小児科(柏病院)))。

「点検・評価・改善」

今年度は新型コロナウイルス感染症の予防対策の制限緩和により、見学者数は増加した。総合展示は、ポスター展示とeラーニングによるオンライン公開の両方での初のハイブリッド開催とし、eラーニングによるオンライン公開には、学生、教職員からのべ136回の閲覧があった。

写真室

1. 年間統計

撮影・スライド作成：120件（4,159枚）
ビデオ編集機の利用：58件（698時間）
カラープリント作成（ポスター作成含む）：418件（7,153枚）
35mmスライド画像入力サービス：2件（40枚）

2. 概要

学生・教職員のプレゼンテーション資料や論文原稿の作成支援として、静止画・動画の撮影、画像データのデジタル編集、カラープリント作成、ビデオ編集、及び本学記録・広報のための写真撮影、編集を担当した。

「点検・評価・改善」

プレゼンテーション資料作成の撮影からプリント、編集までの過程を、写真室で一貫して処理することにより、情報漏洩の防止、コスト削減、時間短縮、焼き増しや画像修正への柔軟な対応を可能とした。新型コロナウイルス感染症の予防のための制限緩和に伴い、ポスターのカラープリント作成の依頼は大幅に増加した。

史料室

1. 年間統計

見学・資料閲覧：190件（学内4件、学外186件）
資料提供・貸出：3件（学内2件、学外1件）
調査：28件（学内14件、学外14件）

2. 概要

本学の歴史に関する資料の収集、各種問合せへの回答を担当した。史料室内に産業用除湿器を設置したほか、温湿度計を展示室および展示ケース内に設置し、湿度管理を行った。

「点検・評価・改善」

新型コロナウイルス感染拡大の影響と展示パネルの入替により2023年2月まで閉室したが、2023年度は見学も受付を開始し見学は増加した。学内外からの問い合わせ件数や資料提供は横ばいであった。手のかかる調査も他業務との兼務体制の中、ほぼ滞りなく遂行できた。

メディカルライティングオフィス

教授：岡崎 真雄 医学英語、医学雑誌編集

1. 概要

メディカルライティングオフィスでは、学内における論文作成の相談のほか、英語によるプレゼンテーション法の指導、学内発行英文誌である『Jikeikai Medical Journal』と『Research Activities』の英文校閲を、Medical Editingを専門とする米国人教員により担当した。

「点検・評価・改善」

学生教育及び学内発行英文誌『Jikeikai Medical Journal』、『Research Activities』の英文校閲を担当した。主に大学院生を対象に論文作成・出版に関する様々な相談に対応した。

国際交流センター

センター長 南沢 享

1. 海外からの選択実習生の受入れ

2022年度は、新型コロナウイルス感染拡大の影響により年度途中から海外協定校からの選択実習生の受入れを再開し、医学科生11名、看護学科生2名を受け入れた。

2. 海外選択実習生

応募者を面接して審議した結果、以下の通り教授会議にて2023～2024年度実習生として推薦した。

- 1) King's College London GKT School of Medical Education 5名
- 2) Chulalongkorn University 2名
- 3) The University of Hong Kong 3名
- 4) University of Leeds 2名
- 5) Ludwig-Maximilians-Universität München 3名
- 6) Mayo Clinic College of Medicine and Science 2名
- 7) The University of Queensland 2名
- 8) Seoul National University 2名
- 9) National University of Singapore 4名
- 10) Stanford University 2名
- 11) National Taiwan University 4名
- 12) University of California, Los Angeles 3名

13) Medical University of Vienna 3名
また、2024～2025年度 University of Hawaii 海外
選択実習生として医学科4年生の1名を選考した。
新型コロナウイルス感染収束に伴い2023年度は
King's College Londonをはじめほとんどの協定校
で受入を再開した。

3. 留学支援セミナーの開催

2023年7月5日(水)に留学支援セミナーを開催した(参加者65名:会場35名,オンライン30名)。講師は、小林天美先生(ハーバード大学メディカル
スクール プリガム・アンド・ウイメンズ病院脳神経内科リサーチフェロー)と大村和弘先生(耳鼻咽喉科学講座 講師)。

4. 第3回 慈恵-Mayo Clinic ジョイントシンポジウムの開催

Mayo ClinicのDr. James. S. Newmanによるオンライン講義を2023年7月8日(土)に開催した(参加者71名)。

5. 「IELTSセミナー」「TOEFL iBT スキルアップセミナー」の開催

2023年6月14日(水)にオンライン形式でIELTSセミナーを開催した(参加者26名)。また、2023年9月25日(月)にオンライン形式でTOEFL iBT スキルアップセミナーを開催した(参加者17名)。

6. 2023年度海外選択実習成果報告会の開催

2023年12月16日(土)に大学1号館講堂(3階)で2023年度海外選択実習成果報告会(参加者42名)を開催した。21名の成果報告から3名が優秀賞に選考された。

7. 奨学金, 助成金の支給

海外での学習, 発表等に対する奨学金や助成金の支給に関する業務を担当した。

1) 一般社団法人慈恵医師会奨学金 22名

海外臨床実習ができた学生(医学科6年生)に奨学金を支給した。2023年7月22日(土)に授与式を開催し, 落合和徳会長から目録を授与していただいた(奨学金は後日振込)。

2) 学外研究員 2023年度選考者1名 365万円

2023年度に選考された1名の支給手続きを行ったほか, 2024年度学外研究員を, 推薦された候補者から国際交流センター運営委員会にて選考した候

補者と選考過程を学長に報告し, 学長により決定された。

3) 日本学生支援機構海外留学支援制度

協定派遣と協定受入に採択され(協定受入は追加採択), 海外協定校に派遣した本学学生4名と海外協定校から受け入れた学生14名に奨学金を支給した。

「点検・評価・改善」

新型コロナウイルス感染収束に伴い, 学内での検討および協定校との連絡を続け, 派遣および受入がほぼ再開した。留学支援セミナーやIELTS対策セミナー等の開催, 奨学金の調整など, 海外での選択実習に選考された学生および海外留学に関心のある学生等に向け, より効果的な支援を検討, 実施している。

生涯学習センター

センター長 安 保 雅 博

委員長：安保 雅博

(リハビリテーション医学・教授)

委員：常喜 達裕 (内科学講座・教授)

西村 理明 (内科学講座・教授)

鳥海弥寿雄 (外科学講座・教授)

武石 昌則 (同窓会)

1. 年間の利用者

2024年3月末現在登録者は149名、(うち港区医師会31名、中央区医師会6名)である。この1年の新規登録者数はなし、物故者は7名である。

年間の利用者は237名である。

2. 活動

1) 2023年9月21日(木)午後7時より大学1号館講堂とZoomにおいて第43回慈恵医大夏季セミナー東京慈恵会医科大学附属病院医療連携フォーラムが開催され、参加者は206名であった。

演者と演題は次のとおりである。

- (1) 皮膚科からみた急増している梅毒と帯状疱疹の最新情報
石地尚興(皮膚科)
- (2) 婦人科からみた頸がん9価ワクチンの実情
川畑絢子(産婦人科)
- (3) 泌尿器科からみた頻尿に対する専門医紹介のタイミング
古田 昭(泌尿器科)
- (4) リハビリテーション科における磁気刺激療法の最新情報
安保雅博(リハビリテーション科)

(5) 見逃してはならない失明にいたる眼疾患
渡邊友之(眼科)

(6) 医療連携室からのお知らせ

藤井英紀(患者支援・医療連携センター)

2) 月例セミナーは2023年4・6・11月の計3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)

・糖尿病に対する個別化食事指導～臨床研究の成果と今後の展望～

大村有加(糖尿病・代謝・内分泌内科)

・減量代謝改善手術の現状

宇野耕平(上部消化管外科)

(6月)

・うつ病の基本とrTMS療法

山崎龍一(精神神経科)

・難治性てんかん療法としての反復性経頭蓋磁気刺激の試み

海渡信義(脳神経外科)

(11月)

・心不全治療の変遷

名越智古(循環器内科)

・心臓CT

大内厚太郎(画像診断部)

3) 「生涯学習センターニュース」を発行し、利用会員各位・月例セミナー出席者(非会員)に発送している。2023年11月で320号となっている。

4) 「生涯学習シリーズ」を作成し、慈大新聞1月号に挟み込み発行した。

教育センター

センター長 中村 真理子

教授：中村真理子 医学教育学
 教授：石橋 由朗 医学教育学
 教授：草刈洋一郎 医学教育学
 准教授：鈴木 英明 医学教育学
 講師：杉山 佳史 疫学，臨床疫学，家庭医療
(臨床疫学研究部に出向中) 学，総合診療医学，地域医療
 プライマリケア医学

教育・研究概要

1999年4月に医学教育研究室が学事部学務課内に設置され、2002年4月には初年次教育の拡充のために、国領校に医学教育研究室国領分室が設置された。2005年10月に教育センターと名称を改め、その中に医学教育研究室、看護教育研究室、卒後教育支援室、教育開発室が置かれて教育センターとして本格的な活動が開始された。2023年の改組により、医師キャリアサポート部門を医学教育部門に名称変更し、同時に国領校の医学教育研究室を医学教育部門に統合した。現在、教育センター内には、医学教育部門（部門長：中村真理子）、看護キャリアサポート部門（部門長：高橋則子）、シミュレーション教育部門（部門長：中村真理子、9月から石橋由朗）、地域医療支援部門（部門長：松島雅人）、教育IR部門（部門長：中村真理子）、アドミッション部門（部門長：中村真理子）の6部門が配置されて活動している。2024年2月より兼任制度が開始され、4名の教員が参加している。

I. 学内卒前教育・大学院教育

学内教育活動として、中村教授はコース医学総論Ⅰ～Ⅵのコース責任者を務めた。ユニット責任者としては、中村教授は「医療総論演習」「医学総論Ⅱ～Ⅴ演習」「重症心身障害児療育体験実習」「地域子育て支援体験実習」「在宅ケア実習」「家庭医実習」、石橋教授は「基本的臨床技能実習」「医師国家試験ガイダンス」、草刈教授は「症候病態演習Ⅱ・Ⅲ」「臨床医学演習」、鈴木准教授は「医学総論Ⅰ演習」「福祉体験実習」を各々担当した。大学院教育として、中村教授、石橋教授、草刈教授、鈴木准教授は共通カリキュラムの医学教育学を担当した。第31回目

本医学会総会の開催に伴い、医学総論演習の中で総会への学生参加を促し、ビッグデータが拓く未来の医学と医療について考える場を提供した。

高橋部門長は柏看護専門学校の講義を担当し、挟間主事は、看護学科、大学院看護学専攻博士前期課程、慈恵看護専門学校、慈恵第三看護専門学校、慈恵柏看護専門学校において講義を担当した。さらに挟間主事は、卒前卒後の医学生・看護学生および医療従事者を対象としたシミュレーション教育の設計とインスタレーションに参加した。

文部科学省GP事業「ポストコロナ時代の医療人材養成拠点事業」には中村教授、石橋教授、挟間主事が参加し、シミュレーション教育の充実、遠隔教材の作成、臨床経験を蓄積するためのeポートフォリオの構築等に協力した。

II. 教育 IR

教育IR部門は、入学試験から卒後までの医学生の実績データを収集・分析し、必要に応じて教育プログラム評価委員会にデータを提供してプログラム評価に資する活動を行った。教育プログラム評価委員会で審議された内容は教学委員会に改善のための提言として提出した。また、継続的なフィードバックとして、入学に関するアンケート、卒業生アンケート、教員アンケートなどを企画、実施し、課題抽出をしている。

III. シミュレーション教育

シミュレーション教育部門は、シミュレーション教育施設の事業計画と予算執行を司り、備品や教育環境の整備を行って適切な運営を目指した。患者安全を担保するために、実際の患者を対象にできない場合の技術修得の機会として、シミュレーション教育のニーズは高まっている。遠隔環境でのシミュレーション教育も工夫され、遠隔からの技術指導を行うことを可能としたスマートグラス Vuzix M400、高性能カメラ・マイクを完備し、等身大の映像を映すことで遠隔でのよりリアルな研修・実習環境を可能としたスマートインフィルと Realize Presenter を最新機器として導入し、シミュレ

ション教育の一層の充実を図った。2023年度の学生および臨床スタッフ等のシミュレーション教育施設利用実績数は、西新橋校2,119件、国領校109件、葛飾医療センター462件、柏病院108件、合計2,798件となっており、その必要性和利用は確実に高まっている。

IV. 卒前FD

石橋教授は学内のFDでのファシリテータあるいはチーフタスクフォースとして、試験問題作成FD、クリニカルクラークシップ指導医養成FD、Pre-OSCE評価者トレーニング、Post-CC OSCE評価者トレーニングに参加した。

V. 学内卒業後臨床教育

石橋教授は臨床研修センター副センター長として、附属病院の臨床研修プログラム責任者、鏡視下手術学内技術認定制度責任者を務めた。また、研修・レジデント委員会、臨床研修評価検討委員会、メンターワーキングの各委員長を務めた。臨床研修指導医講習会、屋根瓦方式教育スキルアップのための後期研修医FDに参加した。

VI. 看護系SD

高橋部門長は、昭和大学看護キャリア開発・研究センター、山形県看護協会において、認定看護管理者教育課程の講師やアドバイザーを担当した。

高橋主事は、学内含む地域看護師を対象にした「認定看護管理者教育課程ファーストレベル」と「看護学科・看護専門学校教員・附属4病院師長の交流研修」を対面で実施した。また、「慈恵医大ELNEC-Jコアカリキュラム看護師教育プログラム」の開催を支援し、看護学科・看護専門学校および4病院看護部と共催で「看護職のためのパワーハラスメント防止研修」を実施した。

挾間主事は、国立循環器病研究センター・聖マリアンナ医科大学病院・シミュレーション学会共催で「RRSコース・指導者WS」を実施した。「エデュケーションナース研修」、「静脈注射IVレベル3研修」、「静脈注射IVレベル4研修」の開催・支援も行った。また、急変対応シミュレーション教育として、4病院のBLS・ICLSはじめ指導者ワークショップ、JAMP、RRS(起動要素・対応要素)等の開催・支援・運営および受講管理を行った。4機関看護部の依頼に応じ、ポートフォリオに基づいた教育プログラムを支援するために、看護部レベル別研修やCPR委員会管轄のシミュレーション研修および部

署別の勉強会などに関する学習のためのMoodle活用支援に携わった。

VII. 学外活動・社会的貢献

日本医学教育評価機構(JACME)では、中村教授は企画・運営部会員、総合評価部会員として機構の運営、評価事業に携わった。財務委員会委員長、評価委員会副委員長をはじめ、研修委員会、調査・解析委員会、国際関係委員会、内部質保証委員会、評価基準Ver3.0検討WGの委員を務めた。評価員として国際医療福祉大学の主査を務めた。

医療系大学間共用試験実施評価機構(CATO)では、中村教授は医学系CBT実施管理委員会機構派遣監督者専門部会委員、医学系CBT実施小委員会病態解析EMI問題作成専門部会委員、CBT機構派遣監督者として日本大学に派遣された。石橋教授は医学系CBT到達基準検討委員会副委員長、医学系CBT推進会議委員、医学系CBT実施小委員会症候EMI問題作成専門部会委員、CBT機構派遣監督者として富山大学、滋賀医科大学、東邦大学に派遣された。また医学生臨床実習前OSCE機構主催追再試験に外部評価者として参加した。

日本医学教育学会の代議員として、中村教授は学会誌編集委員会と広報情報基盤委員会の委員としての活動を行なった。

中村教授は、筑波大学医学教育IRセンター運営委員会委員、医学教育振興財団審査委員、全国医学部長病院長会議カリキュラム調査ワーキンググループ委員、薬学教育評価機構基準・要項検討委員会委員を務めた。高橋部門長は、日本看護協会専門看護師制度委員会委員、華学園栄養専門学校教育課程編成委員、公益財団法人佐々木研究所評議員、公益社団法人日本医療機能評価機構調査員を務めた。挾間主事は、日本救急看護学会倫理委員会委員を務めた。

VIII. 学外でのFD・SD活動

- ・防衛医科大学
- ・宮崎大学
- ・昭和大学

「点検・評価・改善」

1. 教育センターでは、1) 卒前医学教育支援、2) 卒業後生涯学習支援、3) 看護キャリアサポート業務、4) シミュレーション教育施設運営管理、5) ICTを活用した教育方法の開発と設備管理・運営、6) 教育IR活動、7) 入学試験改革、を中心に活動を行っている。

高等教育の政策変化に応じた医療者教育に対応するため、教育センターの役割が拡大している。特に教育 IR 部門は、今後は教育の質保証の観点からその活動を強化していかなければならない。学修成果に関するデータ収集やアルムナイ調査など、本学の使命と学修成果、それに基づいて果たすべき社会的責任の指標となるデータ収集が求められており、教育プログラム評価委員会と連携して、データを基にしたプログラム評価を遂行していかななくてはならない。医学科として知りたいことに関して KPI の設定も考えていくべきであるし、IR データベースの構築も必須である。学生からのフィードバックは系統的・継続的に収集しているが、教員からのフィードバックは必ずしも系統的に求められておらず、今後は令和 4 年度版モデル・コア・カリキュラムへの対応、学修成果の獲得状況などを含め、教員からのフィードバック収集について教育プログラム評価委員会で検討する。入学試験に関しては改善のために幾つかの試みを開始しており、その評価とフィードバックも必要である。2022 年度に受審した医学教育分野別評価、2023 年度の大学基準協会の機関別認証評価において、教育センターは中心的な役割を担った。今後も内部質保証のための活動が継続的に行われる必要がある。

COVID-19 の感染拡大によって ICT 整備が急速に進んだこの機会を利用して、e-learning を含めた LMS を包括的なシステムとして構築していくことも考慮すべきだと考える。卒前と卒後の連携も強化していく必要があり、臨床現場での真性の評価を中心に、学生さらには卒業後までの経年的な成長を記録するシステム導入は重要な課題である。Programmatic assessment を充実させるために、臨床実習の中でのシミュレーションの一層の活用について考えるべきである。

2. 教育センターの活動は学内のものと学外のものに区分される。

医学科の学内活動として、中村教授、石橋教授、草刈教授は教学委員として医学科教育プログラムに責任を持つ立場として務め、中村教授は「教育プログラム評価委員会」、石橋教授は「試験委員会」「共用試験問題検討委員会」、草刈教授は「基礎医科学Ⅱ総合試験委員会」「症候病態演習委員会」の各委員長としてその役割を果たした。また中村教授、草刈教授、鈴木准教授は学生部委員として学生支援を担った。そのほか、中村教授と草刈教授は大学内部質保証の医学科担当として、高橋部門長は看護教育担当として、「自己点検評価委員会 教育・研究会議」

に参画し、大学の内部質保証のための活動に携わり、大学基準協会の実地調査への対応も行なった。看護キャリアサポート部門の活動が広がっており、学内外での積極的活動によって看護教育の充実が図られている。今後はさらに変化する社会情勢に応じた看護教育ニーズをとらえ、教育・企画・提案を進めていく。

COVID-19 の感染拡大により教育方法や内容に大きな変化が生じたが、ポストコロナでの新たな教育プログラムの構築に向けて、教育センターは専門的な立場からの支援を行う必要がある。コロナ禍で導入された教育の成果をプログラム評価し、進化したカリキュラムを考える必要がある。

一方で、教育センター教員の学外の活動は広がっている。そうした活動の中で他大学の教員や教育関係の組織との交流も盛んに行われている。学外との交流を深めることで様々な知見を得て、本学の教育改善に繋げる活動を図っていく。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Fukasawa N, Maeda M, Sugiyama Y, Fukuda T, Shimoda M. Distribution of proteinase K-resistant anti- α -synuclein immunoreactive axons in the cardiac plexus is unbiased to the left ventricular anterior wall. *Pathol Int* 2024; 74(1): 1-12.
- 2) Kanakubo Y, Sugiyama Y, Yoshida E, Aoki T, Mutai R, Matsushima M, Okada T. Development and validation of the Japanese version of the Lesbian, Gay, Bisexual, and Transgender Development of Clinical Skills Scale. *PLoS One* 2024; 19(3): e0298574.

II. 総説

- 1) 伊藤彰一, 岡崎仁昭, 小松弘幸, 錦織 宏, 松山 泰, 山脇正永, 菊川 誠, 清水郁夫, 中村真理子, 三谷昌平, 【Making of 医学教育モデル・コア・カリキュラム】8. 学修評価と Good Practice(2) *医教育* 2023; 54(2): 182-6.
- 2) 武田裕子, 土屋静馬, 西城卓也, 前野貴美, 今福輪太郎, 松山 泰, 八木街子, 菊川 誠, 尾原晴雄, 椎橋実智男, 中村真理子, 高村昭輝, 長崎一哉, 小林志津子, 鶴田 潤, 宮地由佳, 錦織 宏. 第 55 回学会大会における査読ワークショップ開催報告-投稿論文採択率から考える編集委員会今後の展望- *医教育* 2023; 54(4): 406-9.
- 3) 中村真理子, 草刈洋一郎, 岡部正隆, 【COVID-19 パンデミック後の医学・医療者教育】COVID-19 による困難を利用, 発展させた自己主導型学習への展開.

医教育 2023 ; 54(6) : 569-70.

- 4) 草刈洋一郎, 中原直哉, 中村真理子. 【COVID-19 パンデミック後の医学・医療者教育】同期型オンラインPBL 演習実施に伴う中央モニタリングシステム構築の試み. 医教育 2023 ; 54(6) : 575-7.

IV. 著書

- 1) 高橋則子. 序章. 池上 徹, 高橋則子編. 系統看護学講座別巻 臨床外科看護総論. 第12版. 東京: 医学書院, 2024. p.2-12.
- 2) 挟間しのぶ. 第5章B: 救急看護の実際. 池上 徹, 高橋則子編. 系統看護学講座別巻 臨床外科看護総論. 第12版. 東京: 医学書院, 2024. p.185-91.
- 3) 高橋則子. 1章: SBAR とチームステップス導入の経緯と医療安全への効果. 東京慈恵会医科大学附属病院看護部・医療安全管理部編著. 医療安全を推進する TeamSTEPPS®実践事例. 東京: 日本看護協会出版会, 2023. p.14-7.
- 4) 挟間しのぶ. 5章2: 患者急変時のフィジカルアセスメント SBAR-C シートの活用. 東京慈恵会医科大学附属病院看護部・医療安全管理部編著. 医療安全を推進する TeamSTEPPS®実践事例. 東京: 日本看護協会出版会, 2023. p.142-74.

V. 研究費

- 1) 杉山佳史. 患者複雑性評価尺度「日本語版 PCAM」の妥当性・信頼性及び患者複雑性と再入院の関連. 科学研究費助成事業・若手研究. 2023~2025 年度.

VIII. その他

- 1) 小貫友暉, 中村真理子. (ポスター) 性差別やセクシュアル・ハラスメントへの対処法には男女間差異がある. 第55回日本医学教育学会大会. 長崎, 7月.
- 2) 恒川幸司, 柿崎真沙子, 中村真理子, 岡田聡志, 浅田義和, 菰田孝行, 佐藤麻紀, 濱崎景子. プレコングレスワークショップ3: 第5回医療系 IR 友の会ミーティング~IR メンタリング交歓会. 第55回日本医学教育学会大会. 長崎, 7月.
- 3) 土屋静馬, 前野貴美, 武田裕子, 八木街子, 松山 泰, 今福輪太郎, 尾原晴雄, 椎橋実智男, 中村真理子, 長崎一哉, 高村昭輝, 鶴田 潤, 菊川 誠, 小林志津子. ワークショップ29: 査読者に学ぶ! よい“医学教育論文”の書き方ワークショップ. 第55回日本医学教育学会大会. 長崎, 7月.
- 4) 中村真理子. (パネルディスカッション: 医療者教育についてー入試から始まるトータル的な医療者育成, 慈恵らしさー) これまでの経緯, 入学試験成績とその後の成績, これからのこと. 第140回成医会総会. 東京, 10月.

- 5) 櫻井結華, 近藤悠子, 石橋由朗. (ポスター) DX 技術を活用した耳鼻咽喉科臨床実習の工夫. 第55回日本医学教育学会大会. 長崎, 7月.

- 6) Mutai R, Sugiyama Y, Aoki T, Matsushima M. Key characteristics of patient complexity and patient complexity conceptual models/measurement tools: a scoping review protocol. BMJ Open 2023; 13(5): e063982.

- 7) 高岡詠子, 鈴木大悟, 二見 茜, 丸谷美紀, 杉山佳史, 富田 茂, 川口 敦, 堀米史一, 上里彰仁. 医療・介護従事者と高齢者とのウチナーグチを使ったコミュニケーションを支援するアプリケーション構築にかかるニーズ調査アンケート. 第27回日本医療情報学会春季学術大会シンポジウム2023. 宜野湾. 6月.

- 8) 松島雅人, 杉山佳史, 青木拓也, 家 研也, 市川周平, 一瀬直日, 大野每子, 片岡裕貴, 金子 惇, 後藤亮平, 小曾根早知子, 吉田秀平, 渡邊隆将. インタラクティブセッション: 臨床研究のリサーチクエストンを作ってみよう! 第14回日本プライマリ・ケア連合学会学術大会. 豊田, 5月.

- 9) 杉山佳史, 務台理恵子, 吉田秀平, 金子博光. シンポジウム4: 患者複雑性研究~その現状と今後の道しるべ~. Primary Care Research Connect 第5回年次集会. WEB, 12月.

- 10) 片岡裕貴, 市川周平, 杉山佳史, 吉田秀平, 松島雅人. ワークショップ13: 大規模言語モデル時代の検索のやり方. 第19回若手医師のための家庭医療学冬期セミナー, 京都, 2月.

臨床研究支援センター

センター長 志賀 剛

教授：志賀 剛 臨床薬理学
 教授：西川 正子 医学生物統計学
 准教授：高橋 翔 数理統計学, 生物統計学
 准教授：千田 実 レギュラトリーサイエンス

教育・研究概要

臨床研究支援センターは、2014年4月、本学における臨床研究の適切な実施と振興を図るために設置された。当センターは、プロトコル作成支援部門、統計解析部門、実施支援部門、教育部門、事務局の各機能を有する。

臨床研究支援に関する相談は2014年9月より開始し、2023年4月から2024年3月までの相談は100課題（新規の支援申込みは66課題）であった。2014年度以降の年度別支援課題数推移を図1に示す。

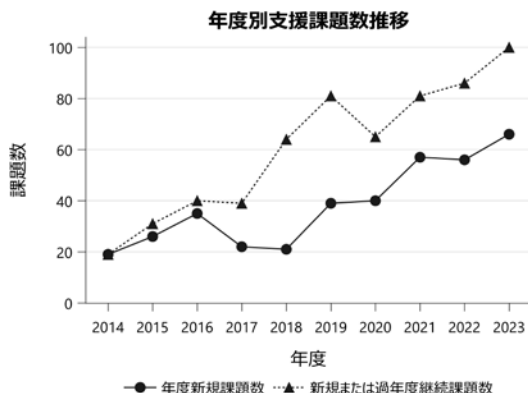


図1 臨床研究支援センター設置後の支援課題数

I. 研究支援

新規支援申込みの相談内容の内訳は、研究計画の立案18課題、プロトコル作成及び統計解析方法29課題、解析方法の相談4課題、論文作成1課題、論文査読対応4課題、公的研究費申請書作成等相談6課題、モニタリング3課題、CRC業務9課題(2022年度までは治験センターから支援件数が報告されていたが、本年度依頼分からは当センターからも支援課題数を報告することとした)、データマネジメン

ト(DM)2課題、その他5課題であった。支援継続課題については、研究計画の立案2課題、プロトコル作成・変更及び統計解析方法7課題、解析方法の相談21課題、解析実施4課題、論文作成11課題、論文査読対応5課題、公的研究費申請書作成相談1課題、モニタリング4課題、DM3課題、その他1課題であった。結果として、採択された論文および公的研究費申請はそれぞれ7報、および2件であった。

II. 共同研究実績

当センターの性質上、様々な臨床研究に参加している。遺伝子治療研究部とはAMED研究費申請段階から共同で関わり、2課題が進行中である。その他、公的研究費にかかわる共同研究としては、AMED研究関連として腎臓・高血圧内科（研究課題：IgA腎症予後分類のブラッシュアップのための前向きコホート研究の推進とハイリスク患者の透析移行を阻止する治療法の開発）などを行い、臨床の主要論文2報が採択された。この研究のために開発した統計手法は招待論文として2024年度の計量生物学会誌掲載が決定している。

III. 教育・研修

当センターは、学内の臨床研究に関するリテラシーを向上させるために2014年より総合医科学研究センター薬物治療学研究部と協力して「臨床試験セミナー」を開催していたが、2019年4月以降は当センターが「臨床試験セミナー」を開催している。2020年度から2022年度の間は、新型コロナウイルス感染症の拡大によりセミナーを休止した。本年度は「臨床研究ベーシックセミナー」とし、Zoomによるオンライン形式でこれから臨床研究を行おうと考えている初心者を中心とした4回開催した。内容は、「研究倫理とは何か？ 姿勢としての研究倫理のススメ」(2023年10月 琉球大学病院 地域・国際医療部 金城隆展先生)、「リサーチクエスションと研究の目的」(2023年12月 臨床研究支援センター／臨床薬理学 志賀 剛教授)、「臨床研究企画・実施時の基本的なルール」(2024年2月 臨床研究支援セン

ター 千田 実准教授), 「データの要約」(2024年3月 臨床研究支援センター 高橋 翔准教授)とした。また, 学内の臨床研究に関する生物統計学の適切な応用と普及を図るために2015年度より開始した「明日から活かせる生物統計学 教育研修プログラム」を廃止し, 2019年度から大学院共通カリキュラムの選択科目に「臨床試験方法論」(9コマ1単位)を開講した。本年度も大学院講義は講義内容を録画し, e-learning形式での受講とした。「臨床研究ベーシックセミナー」及び, 大学院講義は, 受講を希望する教職員向けに同じ内容をe-learningで公開した。

IV. 事務局業務

2021年に指針の適用範囲を拡大し「人を対象とする生命科学・医学研究に関する倫理指針」と改正された。また, 2018年4月より「臨床研究法」が施行され, 本学においても2018年11月に認定臨床研究審査委員会が設置されたこと受け, 当センター内に新たに臨床研究審査委員会事務局が設置され, 更に, 臨床研究法に則って研究を実施するための支援の一貫として研究計画書, 同意説明文書, モニタリングの手順書等の雛形を作成し, 審査申請書類と合わせて当センターのホームページに掲載している。なお, 臨床研究法下を実施される研究については, 病院長による適正な実施の確認が必要であるため, 病院長からの指示を受け当センターが確認調査を行うなど, 適正な研究の遂行に寄与している。

大学の倫理委員会は2014年4月より第1倫理委員会と第2倫理委員会に改組され, 同時に倫理委員会事務局は学事課から当センター内に設置された。なお, 2020年度から研究に関わる事務部門の改組があり, 当センター及び治験センターの事務担当者は研究推進課の所属となったが, 倫理委員会事務局, 認定臨床研究審査委員会事務局等は当センターに設置されていることから, 事務局の運営自体はこれまで通りとなっている。事務局の専門性を高めるために当初は事務局機能の一部を数年間外部委託したが, 現在では外部委託は終了し本学職員のみで運営されている。また, 2014年11月に倫理委員会申請システムが導入された。研究者に, 審査資料の作成のための, 研究計画書, 同意説明文書の雛形, 倫理指針を盛り込んだ作成マニュアルや, 他の研究機関との業務委託契約, 覚書等のサンプルを提供し, 研究目的・方法に応じて過不足なく審査資料が整えられるようにしている。

V. 治験センターとの連携業務

当センターと従来から設置されている附属病院治験センターは合同ミーティングを毎月開催して一体的運営に努めている。これに伴い治験センターのCRCが臨床研究のCRC業務に関与し易い体制が構築された。

VI. 体制整備

1. モニタリング

当センターの支援内容を充実していく体制整備として, まず, 慶應義塾大学の協力を得ながら, 本学主導の臨床研究のモニタリング相談に対して当センターで対応できるような体制構築を進め, 2021年度からパイロット的に数件の臨床研究のモニタリング業務の実施を開始した。2022年度からは本院のモニタリング業務支援を行っている。

2. データマネジメント

データマネジメント(DM)業務をセンター内で支援できるように, 2021年度からメビックス社と業務教育支援契約を結び, DMに関するスタッフの教育・研修を開始した。2022年度はからDM支援に着手し, 2023年度は新規に2課題を支援している。

3. 疾患レジストリ

2018年に慈恵大学の4病院(本院, 葛飾医療センター, 第三病院, 柏病院)において, 災害時対策の一環として「SS-MIX(Standardized Structured Medical record Information eXchange) 2標準化ストレージ」が導入され, 電子カルテから診療データを抽出可能となった。当センターでは, 臨床研究へ利活用することを目的に, 各診療科と連携しSS-MIX2を基盤とした疾患レジストリシステムの構築を進めている。2020年に疾患レジストリシステムの利用に関するSOPを作成し, システムの維持・管理および利用者の支援を行っている。

「点検・評価・改善」

1. 2023年度の臨床研究支援相談は100課題あり, 本学の臨床研究のレベル向上に寄与した。引き続きモニタリングやDMなど支援内容を充実していく必要がある。

2. 2014年4月の当センターの設置後, 倫理指針の改訂さらには臨床研究法が施行され, また, 倫理指針とヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針を統合した「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」が2021年6月30日から施行されたことから, 2020年度からモニタリング業務の実践, また, データの信頼性確保に関する基盤

整備に着手した。2020年度からのモニタリング支援（3課題）は、モニタリング計画書の作成指導等が中心であったが、2022年度からは、それに加えてモニタリング実施支援も行うことができた。DM業務に関しては、支援内容の範囲は拡張されつつあるが、まだ充分とは言えない。引き続きスタッフ及び支援内容を充実していく必要がある。

3. 教職員に対する臨床研究に関する教育の場として、大学院共通カリキュラムの選択科目に「臨床試験方法論」を開講し、2023年度は、2022年と同様のe-learning形式で教職員に公開した。従前の「臨床試験セミナー」を改め、「臨床研究ベーシックセミナー」として2023年度に4回開催した。オンライン形式で、次年度も継続可能と考えられる。

4. 当センターは本学の臨床研究のレベル向上に寄与しているが、当センターの存在や役割が学内に十分には理解されていない面もある。今後も、更に積極的な働きかけが必要と思われる。

5. 2015年度から臨床研究を積極的に行っている講座を中心に、臨床研究連絡委員を選出してもらっている。昨今の臨床研究を取り巻く環境の変化は大きく、各講座において臨床研究についてより指導的な役割を果たして頂けるよう、臨床研究連絡委員の在り方について見直しが必要である。

6. 臨床研究の支援組織は大学組織としての「臨床研究支援センター」と附属病院組織としての「治験センター」の両者が存在する。将来的には両センターを1つの組織として設けることが望ましい。当面、両センターの運営は一体化して行っている。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Koike K, Kawamura T, Hirano K, Nishikawa M, Shimizu A, Joh K, Katafuchi R, Hashiguchi A, Yano Y, Matsuzaki K, Matsushima M, Tsuboi N, Maruyama S, Narita I, Yokoo T, Suzuki Y. Clinicopathological prognostic stratification for proteinuria and kidney survival in IgA nephropathy: a Japanese prospective cohort study. *Clin Kidney J* 2023; 17(1) : sfad294.
- 2) Kawamura T, Hirano K, Koike K, Nishikawa M, Shimizu A, Joh K, Katafuchi R, Hashiguchi A, Matsuzaki K, Maruyama S, Tsuboi N, Narita I, Yano Y, Yokoo T, Suzuki Y. Associations of corticosteroid therapy and tonsillectomy with kidney survival in a multicenter prospective study for IgA nephropathy. *Sci Rep* 2023; 13(1) : 18455.
- 3) Ikenoyama Y, Goda K, Fujisaki J, Ishihara R, Takeuchi M, Takahashi A, Takaki Y, Hirasawa D, Momma K, Amano Y, Yagi K, Furuhashi H, Hashimoto S, Kanesaka T, Shimizu T, Ono Y, Yamagata T, Fujiwara J, Azumi T, Watanabe G, Ohkura Y, Nishikawa M, Oyama T. A simpler diagnostic algorithm of the Japan Esophageal Society classification for Barrett's esophagus-related superficial neoplasia. *Esophagus* 2024; 21(1) : 22-30.

VIII. その他

- 1) Nishikawa M, Yuki M, Sakamoto M. Population modeling for circannual rhythms of HbA1c in type 2 diabetic patients using large registry data. ISCB44 (The 44 Annual Conference of the International Society for Clinical Biostatistics). Milano, Aug.
- 2) Nishikawa M, Nishikawa T. The performance of overlap weighting PS method for survival analysis when interaction in a subgroup exist. ISCB44 (The 44 Annual Conference of the International Society for Clinical Biostatistics). Milano, Aug.

総合医科学研究センター

センター長 岡野ジェイムス洋尚

遺伝子治療研究部

教授：小林 博司 遺伝子治療，先天代謝異常症，小児科学
講師：嶋田 洋太 遺伝子治療，先天代謝異常症，生化学
講師：樋口 孝 遺伝子治療，先天代謝異常症，分子生物学

教育・研究概要

教育面は大学院生に対し共通カリキュラムの一部として基本手技をグループ別に指導，学部生に対して医学英語専門文献抄読を指導，研究室配属として6週間にわたり研究実技を数グループで各研究テーマに沿って指導した。

研究面は研究室全体で取り組んでいる「ムコ多糖症Ⅱ型（MPSⅡ）の造血幹細胞を標的とした遺伝子治療」がAMED再生実用化研究事業に採択されて3年目（最終年度）になり非臨床試験を完了し報告書を提出し，この成果をもってAMED難治性疾患実用化研究事業に採択され，新たに医師主導治療に向けて開発を開始した。また「Pompe病の根治を目指した新規遺伝子治療法の開発研究」が再生・細胞医療・遺伝子治療実現加速プログラムに採択され2年目になり，JCRファーマ株式会社，国立精神神経センターと共同で研究開発を継続している。各自の研究はMPSⅡ，GM1ガングリオシドーシス，クラッペ病，ファブリー病などのライソゾーム病，および悪性腫瘍に対する治療をテーマとして行われた。更にデータベース構築研究は論文投稿し，行政学的研究も引き続き行われた。

I. 遺伝子導入造血幹細胞を利用したPompe病への免疫寛容誘導法の開発

Pompe病は酸性・グルコシダーゼ（GAA）遺伝子の欠損により生じる常染色体潜性のライソゾーム病である。本疾患に対しては組換え酵素製剤を用いた酵素補充療法が標準治療として実施されているが，組換え酵素に対する抗体が高頻度に産生されてしま

うことが知られており，治療上の課題となっている。近年，いくつかのライソゾーム病に対して造血幹細胞を標的とした遺伝子治療（HSC-GT）の開発が進んでいるが，HSC-GTを受けた患者では治療酵素に対する免疫寛容が誘導されることが明らかになりつつある。そこで，遺伝子導入造血幹細胞を用いたPompe病への免疫寛容誘導法の開発を目指し検討を進めている。GAA遺伝子を導入した造血幹細胞をPompe病モデルマウスに移植したところ，同マウスにおいて免疫寛容が誘導されることが確認された。現在，その詳細なメカニズムの解析を進めている。

II. 中枢神経移行型酵素を発現するAAVベクターを用いたGM1ガングリオシドーシスのin vivo 遺伝子治療法の検討

近年，治療用酵素に特定の抗体を融合しトランスサイトosisを利用してBBBを通過させる試みが検討されている。我々は脳血管内皮細胞に発現しているトランスフェリン受容体（TfR）に対する抗体と欠損酵素を融合し，中枢神経障害への遺伝子治療薬の開発を見据えた研究を行っている。高い遺伝子導入効率を示すアデノ随伴ウイルス（AAV: adeno-associated virus）ベクターを用い，疾患モデルマウスにおける治療効果を検討した結果，中枢神経における蓄積物質が正常化し，病理学的，行動学的にも神経症状の改善が認められた。さらに治療マウスの延命効果も認められたことから，未だ治療法のないGM1ガングリオシドーシスに対して有望な治療となる可能性がある。

III. 非臨床試験用IDS遺伝子加工造血幹細胞の樹立

慈恵大学病院輸血・細胞治療部の協力の下，ヒト動員末梢血検体を入手した。事前に確立した品質規格に則り細胞調整装置を用いて動員末梢血からCD34+造血幹細胞を精製・濃縮した。ついで非臨床試験用に樹立したヒトIDS遺伝子搭載レンチウイルスベクターを用いてCD34+造血幹細胞にヒトIDS遺伝子をin vitro 導入した。外部検査機関による非臨床

試験下において、今回樹立した IDS 遺伝子加工 CD34+ 造血幹細胞を重度免疫不全マウスに骨髄移植することで加工細胞の安全性試験と骨髄への着着力評価試験を行うことができた。さらに次世代シーケンサーを用いてレンチウイルスベクターのヒトゲノム DNA への挿入部位解析を行ない、挿入ウイルスゲノムとヒト発がん関連遺伝子の関係性を評価できた。慈恵大学病院中央検査部の協力の下、遺伝子加工細胞の核型解析も行うことができた。

IV. クラッペ病の遺伝子治療法開発

幼若マウスの腹腔内に GALC 遺伝子を搭載したアデノ随伴ウイルスを投与し、投与1ヶ月後に血漿および肝臓などの GALC 酵素活性を評価した。マウスに副反応症状は発生しなかった。遺伝子治療による GALC 酵素活性の上昇効果は想定よりも乏しかった。現在投与時期、投与経路、投与量の再検討とベクターゲノム DNA 配列の再検討を in vivo/in vitro で行っている。

V. レンバチニブ耐性肝細胞癌における耐性獲得機序の解明

マルチキナーゼ阻害薬であるレンバチニブは、切除不能肝細胞癌に対する現行の薬物療法の中で最も奏効率が高い。しかし、レンバチニブの治療開始当初からの抵抗性や治療中の耐性獲得が問題となっている。現在までに肝細胞癌のレンバチニブ耐性獲得機序として様々な報告があるが、いずれも耐性克服の治療法の開発には至っていない。そこで、ミトコンドリア代謝の分子メカニズムに着目してレンバチニブ耐性獲得機序を解明し、それらをターゲットにした耐性克服の新規治療法を確立することを目指した。肝細胞癌細胞株よりレンバチニブ耐性株を作製し、耐性株でのミトコンドリア代謝の亢進を確認した。現在は、耐性株で亢進したミトコンドリア代謝の分子メカニズムの検討を行っている。

VI. データベース構築研究・行政学的研究

1. ファブリー病の AI を用いたデータベース構築

ファブリー病男性末梢血より RNA を抽出し、外注の Cap Analysis of Gene Expression (CAGE) を用いて転写開始点を網羅的に同定することによりプロモータ活性を測定。男性患者群を心肥大や不整脈など画像所見を含めた心臓病変の有無で分け、有意なプロモータ活性の変化が見られた遺伝子群を同定し、心臓 MRI 画像データを深層学習させることで、

病因遺伝子以外の遺伝子環境の変化と心肥大・繊維化との相関を解析し、ファブリー病心臓病変予測のアルゴリズム作成を目指した。現在患者 23 名、正常 5 名の解析を終了し、3つの候補遺伝子が挙げられ、統計学的な処理により有用性の検定も完了し、論文投稿している。

2. 厚労省難治性疾患等政策研究事業「ライソゾーム病、ペルオキソーム病（副腎白質ジストロフィーを含む）における良質かつ適切な医療の実現に向けた体制の構築とその実装に関する研究」（奥山虎之代表）に参画し、以下の二つのプロジェクトを担っているほか、各疾患の診療ガイドラインの策定にも関与している。

1) 現在慈恵医大小児科に受診歴のあるファブリー病患者を対象にレジストリー研究をおこなっている。現在 173 名の登録があり、定期的に症状のアンケート、血液検査、心電図・心エコー、頭部 MRI などを実施している。レジストリーから得られた疫学情報、臨床情報は定期的に学会等で発表している。

2) 我が国発の AMED 研究に対する支援に関する研究開発チーム代表として小林が参画し、日本で開発の進む MPS II 型、ニーマンピック C 型、GM2 ガングリオシドーシスの 3 疾患について自然歴調査、患者リクルート、プロトコル作成などにおける開発支援体制が開始された。

「点検・評価・改善」

1. 点検・評価

ライソゾーム病の研究に関しては、まず研究室全体で取り組んでいるテーマとして、AMED からの支援を受けて二つの臨床に向けた遺伝子治療の研究開発を進めている。

「ムコ多糖症 II 型 (MPS II) の造血幹細胞を標的とした遺伝子治療」はすでに非臨床 POC を獲得し薬効薬理試験は成果を出し、臨床を見据えた細胞製剤の安定供給を考慮して細胞調整機器を導入し運転条件を決定、更に非臨床試験を完了した。今後、この成果を受けて AMED 難治性疾患実用化研究事業に採択され、医師主導治験準備の開始を目指す。また「Pompe 病の根治を目指した新規遺伝子治療法の開発研究」は非臨床 POC 獲得段階で、JCR フェアマ、国立精神神経医療研究センターと協力して研究開発を進めている。個々のテーマも各自進めており、一定の進捗がみられている。

悪性腫瘍研究では研究室の特性を活かし、ライソゾーム酵素のノックダウンによるがん細胞への影響

のメカニズムなどを追求し、一定の成果を見ている。

また行政学的研究は厚労省難治性疾患等政策研究事業「ライソゾーム病，ペルオキシソーム病（副腎白質ジストロフィーを含む）における良質かつ適切な医療の実現に向けた体制の構築とその実装に関する研究」（奥山虎之代表）が新たに3年間の開発研究が開始され、引き続き先進医療研究とファブリー病レジストリーに関する業務に任命されている。

2. 改善

コロナ禍の影響もほぼ終わり、学会発表も徐々に増加している。研究室全体で取り組んでいるAMED支援の研究開発テーマが2課題あり、更に来年度よりもう1課題（難治性疾患実用化研究事業，GM1 ガングリオシドーシスに対するレンチウイルスベクターを用いた ex vivo 遺伝子治療法の開発代表研究者 嶋田洋太）増える予定となり、各個人の研究とのバランスに対する配慮がますます必要になる。学会発表に加え、論文報告も少しずつ増やしていきたいと考えている。学生指導・データベース構築・行政学的研究も着実に実施されており、これらも最終的には遺伝子治療の臨床実装などの研究開発、人材継承に関連するものであり、引き続き精力的に行っていく。

研究業績

II. 総説

- 1) 小林博司. 【遺伝を考える】IV 遺伝子治療 5. 造血幹細胞遺伝子治療—ライソゾーム病. 日医師会誌 2023; 152(特別号1): 253-8.

VI. 著書

- 1) 小林博司. 第1章総論 D: ライソゾーム病の治療 10. 遺伝子治療① 概論 衛藤義勝, 奥山虎之責任編集. ライソゾーム病—最新の病態, 診断, 治療の進歩—改訂第2版. 東京: 診断と治療社, 2023. p.133-6.
- 2) 小林博司. 15. ポンペ病の病態, 診断, 治療法の開発. 西野一三編. 別冊医学のあゆみ 遺伝性神経・筋疾患—診療と研究の最前線. 東京: 医歯薬出版会社, 2023. p.89-97.
- 3) 嶋田洋太. 第1章総論 A: ライソゾーム病の基礎 7. ライソゾーム膜蛋白と機能異常. 衛藤義勝, 奥山虎之責任編集. ライソゾーム病—最新の病態, 診断, 治療の進歩—改訂第2版. 東京: 診断と治療社, 2023. p.34-7.
- 4) 嶋田洋太. 第1章総論 D: ライソゾーム病の治療 12. 遺伝子治療③—レンチウイルス遺伝子治療. 衛藤義勝, 奥山虎之責任編集. ライソゾーム病—最新の病

態, 診断, 治療の進歩—改訂第2版. 東京: 診断と治療社, 2023. p.140-3.

V. 研究費

- 1) 小林博司. ムコ多糖症 II 型に対する造血幹細胞を標的とした遺伝子治療の実用化に向けた研究開発. AMED・再生医療実用化研究事業. 2021~2023 年度.
- 2) 小林博司. Pompe 病の根治を目指した新規遺伝子治療法の研究開発. AMED・再生医療実現拠点ネットワークプログラム事業. 2022~2026 年度.
- 3) 嶋田洋太. 遺伝子導入造血幹細胞を利用したポンペ病への免疫寛容誘導法の開発. 日本先天代謝異常学会研究費. 2023 年度.
- 4) 樋口 孝. BBB 通過型 GALC 発現 AAV ベクターはクラッペ病マウスの寿命延長効果を持つか. 科学研究費助成事業・基盤研究 (C). 2021~2025 年度
- 5) 松島小貴. ヒト型受容体介在性トランスサイトシスを利用したライソゾーム病遺伝子治療法の開発. 科学研究費助成事業・基盤研究 (C). 2021~2023 年度.
- 6) 松島小貴. CRISPR/Cas9 の染色体誘導によるレンチウイルスベクターの挿入指向性の検討. 研究活動復帰支援研究費. 2023 年度

VIII. その他

- 1) Kobayashi H. (Workshop6: Gene Therapy for LSD.) Gene Therapy for Mucopolysaccharidosis type II. The 6th International Forum of Lysosomal Disorders. Tokyo, Apr.
- 2) 小林博司. (シンポジウム 15: 難病に対する遺伝子治療実用化への展開) レンチウイルスベクターを用いた造血幹細胞遺伝子治療の現状と課題. 第65回日本小児神経学会学術集会. 岡山, 5月.
- 3) Kobayashi H. (Symposium22: Inherited Metabolic Diseases) Research and development of gene therapy for lysosomal storage diseases. 日本人類遺伝学会 第68回大会, 東京, 10月.
- 4) 石井瑛啓, 嶋田洋太, 小長野貴子, 小林博司. (ポスター) 遺伝子治療への応用を目指した高活性型ライソゾーム酵素の開発. 第140回成医会総会. 東京, 10月.
- 5) 嶋田洋太, 藤崎亜耶子, 松島小貴, 小長野貴子, 飯塚俊輔, 木下正文, 樋口 孝, 藺田啓之, 大橋十也, 小林博司. (口頭) 組織移行能向上型酵素を用いたポンペ病に対する造血幹細胞遺伝子治療の有効性解析. 第64回日本先天代謝異常学会学術集会. 大阪, 10月.
- 6) Shimada Y, Higuchi T, Matsushima S, Ohashi T, Kobayashi H. (シンポジウム 5: Genetic Diseases) Gene therapy for lysosomal storage diseases using lentiviral vectors. 第29回日本遺伝子細胞治療学会学術集会. 大阪, 9月.

- 7) 樋口 孝, 嶋田洋太, 松島小貴, 小林博司, ムコ多糖症遺伝子治療: EX VIVO GENE THERAPY FOR MPSII, 国際ライソゾーム病フォーラム 日本遺伝子細胞治療学会 ~サテライトシンポジウム~ 遺伝病遺伝子治療シンポジウム 2023~, 東京, 9月.
- 8) Matsushima S, Iizuka S, Kinoshita M, Takagi H, Iizuka S, Ohtsuki K, Imakiire A, Okamoto S, Nagashima T, Higuchi T, Shimada Y, Hioki H, Sonoda H, Watabe AM, Ohashi T, Kobayashi H. (poster) Gene therapy for GM1 gangliosidosis mediated by AAV vector carrying BBB-penetrable enzyme. American Society of Gene and Cell Therapy 26th Annual meeting. Los Angeles, May.
- 9) 松島小貴, 飯塚佐代子, 木下正文, 高木春奈, 飯塚俊輔, 大月孝太, 今給黎厚志, 樋口 孝, 嶋田洋太, 藪田啓之, 大橋十也, 小林博司. (口頭) 血液脳関門通過型酵素発現 AAV によるライソゾーム病中枢神経症状に対する遺伝子治療. 第 29 回日本遺伝子細胞治療学会学術集会. 大阪, 9月.
- 10) 赤岡宗紀, 柳垣 充, 春木孝一郎, 古川賢英, 石崎俊太, 恒松 雅, 奥井紀光, 松本倫典, 坂本太郎, 後町武志, 池上 徹. (ポスター) レンパチニブ耐性肝細胞癌におけるマイトファジーの亢進. 第 82 回日本癌学会学術総会. 横浜, 9月.

悪性腫瘍治療研究部

教授: 村橋 睦了 腫瘍免疫学, がん免疫療法
 講師: 鎌田 裕子 がんゲノム情報学
 講師: 宮本 将平 ウイルス学, 遺伝子治療学

教育・研究概要

I. 教育

<大学院医学研究科医学系専攻>

共通カリキュラム 免疫学的研究法

村橋睦了, 鎌田裕子, 宮本将平

器官病態・治療学 細胞・分子治療学

村橋睦了, 鎌田裕子, 宮本将平

<大学院医学研究科看護学専攻>

がん看護学特論Ⅱ

村橋睦了

<医学部医学科>

免疫と生体防御 (がんと免疫)

村橋睦了

研究室配属・医学英語専門文献抄読・免疫学実習

村橋睦了, 鎌田裕子, 宮本将平

症候病態演習Ⅱ

鎌田裕子

II. 研究概要

当研究部のがん治療のメインテーマとして「次世代がん免疫治療の開発」を掲げ、「腫瘍溶解性ウイルスを中心に研究を進めている。腫瘍溶解性ウイルスは、がん細胞に免疫原性細胞死をもたらし、難治性の cold tumor と戦える数少ない次世代がん免疫治療の有望なモダリティの一つであり、今後期待される腫瘍溶解ウイルスとの併用免疫療法の開発の準備も進めている。また、「がんサバイバーの QOL 向上」をもう一つのテーマとして、二次性リンパ浮腫治療の開発研究を推し進めている。

1. 固形癌に対する治療開発を目指した研究 (宮本将平, 鎌田裕子, 百田禎郎, 村橋睦了)

1) 腫瘍溶解ウイルスを用いた消化器癌治療の開発

コクサッキーウイルス B 群 3 型 (CVB3) の複数の消化器癌の癌細胞株における抗腫瘍効果を検討している。まず、各癌細胞株の CVB3 感染受容体である CAR および DAF の発現量を解析し、すべての細胞株において CAR および DAF の発現が認められた。次に、これら細胞株に CVB3-WT および CVB3-BHP を感染させ細胞障害性を検討し、細胞傷害性が認められた細胞について担癌ヌードマウスモデルを作製し in vivo における抗腫瘍効果を検討している。

2) 進行・再発食道がんおよび胃がんに対する革新的個別化樹状細胞ワクチン療法の開発(本学消化管外科との共同研究)

食道がんおよび胃がん患者においてがん及び正常細胞のネオ抗原解析(全エキソームシーケンス解析及びRNAシーケンス解析)を行い、その結果を基にネオ抗原ペプチドパルス樹状細胞ワクチンを作製、その抗腫瘍免疫誘導効果をin vitroで評価(ELISpotアッセイ)する臨床研究を進めている。

3) VEGFR2を標的とした光免疫療法の研究開発(本学消化器内科との共同研究)

本学消化器内科で開発されたVEGFR-2を標的とした光免疫療法(PIT)では、がん新生血管の選択的傷害からin vivoにおける抗腫瘍効果が誘導されている。腫瘍細胞の細胞死は既存のPITとは異なるため、その免疫原性や免疫チェックポイント阻害剤との併用効果等不明である。これらを解明するためにマウス大腸がん治療モデルを確立し、現在解析を進めている。

4) 前立腺癌 新規遺伝子の同定(本学泌尿器科との共同研究)

前立腺癌では去勢抵抗性の獲得メカニズムの解明や新規治療標的の開発が求められている。前立腺癌の発癌や進展にはTMPRSS2:ERG融合遺伝子の関与が知られているが、その頻度は欧米人と比べ日本人では低かった。我々は日本人に特有の融合遺伝子を探索するため、日本人前立腺癌患者由来の内分泌感受性前立腺癌モデルとその去勢抵抗性モデルの全トランスクリプトーム解析から去勢抵抗性モデルでのみ発現していた融合遺伝子候補の探索を行い、複数の候補遺伝子を発見した。

2. リンパ管再生の基盤研究(鎌田裕子, 宮本将平, 百田禎郎, 村橋睦了)

乳癌, 婦人科癌根治術に伴う所属リンパ節郭清に続発する二次性リンパ浮腫は、リンパ液うっ滞により変性したリンパ管の再建や郭清されたリンパ節の再建がない限り進行性である。外科治療であるリンパ管静脈吻合術は根治に至らず、自由診療で実施されている間葉系幹細胞の注入は、臨床成績の向上につながっていない。このような状況をふまえて、我々はリンパ管網内蔵間葉系幹細胞(MSC)シートの移植による根治治療の開発に取り組んできた。先行研究では構成細胞に線維芽細胞を含み、細胞接着のために細胞外基質ナノコーティングが使用されており、免疫原性が懸念される。そこで我々は、遠心力を利用した積層細胞シート作製技術を用いて、マウスMSC(上下層)とヒトリンパ管内皮細胞(hLEC)

(中間層)の3層から成る革新的なリンパ管網内蔵MSCシートの開発に成功した。現在、臨床応用を目指し細胞シートの改良を進めている。

「点検・評価・改善」

1. 固形癌に対する治療開発を目指した研究(宮本将平, 鎌田裕子, 百田禎郎, 村橋睦了)

1) 腫瘍溶解ウイルスを用いた消化器癌治療の開発

肺癌に対する研究は2023年科研費基盤Cに採択された(研究代表者:百田禎郎)。開発に向けて非臨床試験の準備を進めている。

2) 進行・再発食道がんおよび胃がんに対する革新的個別化樹状細胞ワクチン療法の開発(本学消化管外科との共同研究)

胃がん研究は2023年科研費基盤Cに採択された。2023年に倫理委員会で承認され、臨床研究の準備を進めている。

3) VEGFR2を標的とした光免疫療法の研究開発(本学消化器内科との共同研究)

順調に予備実験データを蓄積しており、今後治療効果に関連する免疫細胞の解析を進めていく予定である。

4) 前立腺癌 新規遺伝子の同定(本学泌尿器科との共同研究)

発見した候補遺伝子の中で、FLNB:SLMAP融合遺伝子候補はRT-PCRでも全トランスクリプトーム解析と同様に去勢抵抗性モデルでのみ発現が確認され、サンガーシーケンスでは融合部分の遺伝子配列を確認できた。この遺伝子は前立腺癌の去勢抵抗性獲得に関与している可能性があり、現在解析を進めている。

2. リンパ管再生の基盤研究(鎌田裕子, 宮本将平, 百田禎郎, 村橋睦了)

本研究課題は、2021~2022年度AMED・橋渡し研究戦略的推進プログラム慶應拠点シーズA(研究代表者:村橋睦了)に採択され、「間葉系幹細胞とリンパ管内皮細胞を用いたリンパ管網内蔵細胞シート」を開発、発明特許を出願し、下記タイトルで論文投稿中である:“Reconstruction of the lymphatic system by transplantation of a centrifuge-based bioengineered lymphatic tissue”。臨床応用を目指し非臨床試験の準備を進めている。

研究業績

I. 原著論文

1) Sakamoto A, Inoue H, Miyamoto S, Ito S, Soda Y,

Tani K. Coxsackievirus A11 is an immunostimulatory oncolytic virus that induces complete tumor regression in a human non-small cell lung cancer. *Sci Rep* 2023; 13(1) : 5924.

- 2) Prognostic survival biomarkers of tumor-fused dendritic cell vaccine therapy in patients with newly diagnosed glioblastoma. Takei J, Kamata Y, Tanaka T, Fukasawa N, Gomisawa K, Satake M, Mori R, Yamamoto Y, Suzuki T, Oda A, Murahashi M, Fukuda T, Shimoda M, Murayama Y, Akasaki Y. *Cancer Immunol Immunother* 2023; 72(10) : 3175-89.
- 3) Takahashi K, Sakashita Y, Murahashi M, Kubota H, Shimoda M, Ishikawa Y, Tanishima Y, Kuroguchi T, Yano F, Eto K. Tumor-infiltrating lymphocytes in patients undergoing esophagectomy following neoadjuvant DCF therapy. *J Surg Oncol* 2024; 129(4) : 700-7.

V. 研究費

- 1) 村橋睦了. 線維化阻害ペプチドおよび抗癌剤内包リボソームを利用した膀胱癌治療の開発. 科学研究費助成事業・基盤研究 (C). 2022~2024 年度.
- 2) 宮本将平. 免疫刺激性腫瘍溶解性ウイルス療法の抗腫瘍免疫機構の解明とその治療応用. 科学研究費助成事業・基盤研究 (C). 2022~2024 年度.
- 3) 百田禎郎. がん指向性リボソームによる遺伝子制御を利用した膀胱腫瘍溶解性ウイルス療法の開発. 科学研究費助成事業・基盤研究 (C). 2023~2026 年度.

VIII. その他

- 1) Miyamoto S, Sagara M, Ito S, Soda Y, Akiyama T, Murahashi M, Tani K. (口頭) Combination therapy of immunostimulatory CVB3 and PD-L1 blockade works to enhance anti-cancer efficacy. 第 29 回日本遺伝子細胞治療学会学術集会. 大阪, 9 月.
- 2) Miyamoto S, Sagara M, Ito S, Sakamoto A, Soda Y, Akiyama T, Murahashi M, Tani K. (口頭) Combination therapy of immunostimulatory CVB3 and PD-L1 blockade enhanced anti-cancer efficacy of CVB3. 第 82 回日本癌学会学術総会. 横浜, 9 月.
- 3) 宮本将平, 相良 京, 伊藤 駿, 坂下裕紀, 小林由紀子, 秋山 徹, 谷憲三朗, 村橋睦了. (口頭) 免疫刺激性遺伝子改変コクサッキーウイルス療法の開発. 第 1 回日本ウイルス療法学会学術集会. 東京, 11 月.
- 4) 坂下裕紀, 宮本将平, 小林由紀子, 相良 京, 伊藤駿, 谷憲三朗, 村橋睦了. (口頭) 胃癌に対するコクサッキーウイルス B 群 3 型を用いたウイルス療法の開発. 第 1 回日本ウイルス療法学会学術集会. 東京, 11 月.

分子遺伝学研究所

教授：玉利真由美 分子遺伝学, アレルギー学
准教授：廣田 朝光 分子遺伝学, アレルギー学

教育・研究概要

I. 免疫アレルギー疾患の分子遺伝学的研究

様々な疾患や関連形質の遺伝的要因の探索にゲノムワイド関連解析 (GWAS) が幅広く行われるようになり、数多くの関連を有する遺伝的バリエーションが報告されている。GWAS で得られた知見の臨床への応用には、遺伝的バリエーションの機能に及ぼす影響の解析は必須である。我々はゲノム解析を行い、疾患に関連する遺伝的バリエーション、遺伝子、パスウェイを同定し、それらの機能解析を通して、疾患発症や重症化のメカニズムの解明を目指している。

東邦大学医療センター大橋病院耳鼻咽喉科 (吉川衛教授) と慢性副鼻腔炎の共同研究を行なっている。大学院生を受け入れ、慢性副鼻腔炎の患者 456 例についての疫学調査を行なった。再発を含む詳細な臨床情報の収集に加え、12 種類の吸入アレルゲンについての感作状況についても検討し喘息が再発に重要な因子であること、また再発や感作における年齢、男女差の影響についての知見が得られ、これらをまとめて国際雑誌に報告した。慈恵大学耳鼻咽喉科 (鴻信義教授)、獨協医科大学耳鼻咽喉・頭頸部外科 (中山次久教授) との共同研究もおこなっている。臨床サンプル (副鼻腔炎の組織、擦過細胞等) について RNA-seq によるトランスクリプトーム解析を行い、病態関連遺伝子群の同定を行なっている。また、倫理委員会の承認のもと、大阪大学 大学院医学系研究科 遺伝統計学との共同研究で慢性副鼻腔炎についてのゲノムワイド関連解析 (GWAS) を行うため、サンプル収集を行なっている。

本学皮膚科、大阪大学 大学院医学系研究科 遺伝統計学との共同研究として次世代ゲノミクス研究による乾癬の疾患病態解明・個別化医療・創薬を行なっている。研究基盤の構築として、2021 年度より北海道内科リウマチ科病院、および札幌乾癬研究所/豊水総合メディカルクリニックからのサンプル収集を行なった。これらの試料を活用した論文について、現在投稿中である。

東京医科歯科大学 生体支持組織学講座 歯周病学分野との共同研究では、マウス歯周炎モデルにおける網羅的遺伝子発現解析 (RNA-Seq) やマイクロバイオームに関するバイオインフォマティクスの解

析を担当し、学会発表、論文発表を行った。

今後も、多因子疾患の遺伝的要因の探索及び遺伝子の機能解析を中心に、疾患発症や重症化の分子機構の解明を行い、疾患の予防やバイオマーカーの同定を目指して研究を行なう。

II. アレルギー疾患対策に関する研究基盤の構築

厚生労働科学研究特別事業、「免疫アレルギー疾患対策に関する研究基盤の構築」（研究代表者 森田英明、研究分担者 玉利真由美）の研究を継続している。本研究班は免疫アレルギー疾患の効果的で有意義な研究を推進するため、我が国の免疫アレルギー分野における研究状況や国際情勢を正確に把握し、研究戦略を適切に立て、研究戦略の進行状況を随時確認していくことを目的としている。2023年には、日本におけるCOVID-19の流行が花粉症の処方パターンに及ぼした影響についてAllergy誌に発表した。レセプト情報・特定健診等情報データベース（NDB）を用いた研究も引き続き行なっている。2024年には気管支喘息に対する生物学的製剤の処方実態調査の結果をまとめ、Respir Investig誌に発表した。これらの免疫アレルギー疾患の罹患状況、診療状況の現状把握、および経年的変化の把握は、今後の研究戦略および政策研究の方針を策定するための資料として活用されることが期待される。

III. 教育

学部教育では3年生のコース臨床基礎医学ユニット「ゲノム医学」の多因子遺伝疾患を担当している。この講義では、多因子遺伝疾患、ゲノム多様性の分子機構、エピジェネティクス、遺伝的関連解析、多因子遺伝疾患の遺伝的要因の研究成果の応用について解説している。

コース研究室配属ユニット「Early Research Exposure」で研究倫理の授業を担当している。

コース外国語Ⅲユニット「医学英語専門文献抄読Ⅰ」を担当し、論文抄読を行うための基本的な知識を解説するとともに、Nature Medicine, Nature, Science等の論文抄読を行い、少人数での医学科教育を各教員が自主的に担当している。内容としてはヒトゲノム解析の歴史や次世代シーケンサーを活用した遺伝情報の医学への応用について、iPSの作製に必要な転写因子の発見やTregで重要な転写因子Foxp3の同定についての論文等を精読した。

コース研究室配属では、分子生物学的実験手法、基礎的な統計解析、データベース検索、英語文献を

用いた論文セミナー、細胞培養、qPCR、実験結果・資料のプレゼンテーションの方法等について指導を行なっている。

「チュートリアル症候学演習Ⅱ」を担当し、症例検討を学生とともに行った。

大学院教育では、共通カリキュラム 疾患関連遺伝子研究を担当した。講義では、ゲノム解析の歴史、ゲノム変異の種類と影響、ゲノム創薬について、eQTL、エピゲノム解析、ゲノム解析の実際（免疫アレルギー疾患を中心に）、ゲノム情報の医療への応用（ポリジェニックリスクスコア、Pheweb.jp等）について解説している。演習では、分子生物学的実験に必須となるデータベース検索やソフトウェアの使用法についての解説を行い、演習課題を行った。

大学院授業医の倫理を2023年度より担当している研究実習生として東邦大学耳鼻咽喉科の博士課程大学院生の研究指導を行ない、2023年2月に学位（医学博士）を取得した。大学院生（本学耳鼻咽喉科学教室より再派遣）の研究指導を行っている

「点検・評価・改善」

1. 研究について

1) 免疫アレルギー疾患の分子遺伝学的研究においては、本学の皮膚科学講座、耳鼻咽喉科、日本医科大学、獨協大学、東邦大学、大阪大学、東京大学、東京医科歯科大学、筑波大学との共同研究を継続している。本年度は、共同研究の成果を国際英文雑誌に複数報告することができた。今後も、研究成果について国際雑誌に報告するとともに、積極的に国内外の学会会議等にて発表していく。

2) 免疫アレルギー疾患研究10か年戦略に関連する英語原著論文を、AllergyおよびRespir Investig誌に発表した。2024年には本戦略の中間見直しが予定されている。今後も、我が国の免疫アレルギー分野における研究状況や国際情勢を正確に把握し、研究戦略を適切に立て、情報収集、研究戦略の進行状況を随時確認していく。

2. 教育について

学部教育では、3年生のコース臨床基礎医学「ゲノム医学」のユニット、医学総論、および研究室配属を通じて、分子遺伝学の基礎から最新のトピックまで幅広く情報提供を行なった。また、「医学英語専門文献抄読Ⅰ」や研究室配属での抄読会は、英語論文の内容の理解にとどまらず、自分の理解した内容を、他者にわかりやすく伝え、理解してもらうためのプレゼンテーションの演習となっている。

大学院教育では、共通カリキュラムにおいて、今

後の研究活動をより円滑に進めることが可能となることを念頭に、講義ではゲノム解析の現況の概説を行い、演習ではデータベース検索やバイオインフォマティクスの解析法を中心に解説、実習を行った。授業以外でも、本学の複数の大学院生から、ゲノム情報の活用や研究の進め方、バイオインフォマティクスの解析等についての相談を受け、指導を行なっている。

3. その他

アウトリーチ活動として、桐朋高等学校および桐朋女子高等学校の慈恵大学訪問の際、ゲノム医科学研究室訪問時にアレルギー疾患の病態解析について説明を行った。

研究に関わる下記の社会活動を行なっている。

日本人類遺伝学会 評議員 英文雑誌 Journal of Human Genetics, Associate editor

日本アレルギー学会 代議員 国際交流委員会委員

日本学術会議 連携会員

国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED) 免疫アレルギー疾患実用化研究事業

プログラムオフィサー, 課題審査委員

国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED) データ利活用プラットフォーム

データ利用審査会 主査

国立研究開発法人科学技術振興機構 (JST) 創発馬場パネル 創発アドバイザー

独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (PMDA) 科学委員会 委員

厚生労働省 アレルギー疾患対策推進協議会 委員
バイオバンクジャパン 試料等利用審査会 審査委員

研究業績

I. 原著論文

- 1) Shigemasa R, Masuko H, Oshima H, Hyodo K, Kitazawa H, Kanazawa J, Yatagai Y, Iijima H, Naito T, Saito T, Konno S, Hirota T, Tamari M, Sakamoto T, Hizawa N. The primary ciliary dyskinesia-related genetic risk score is associated with susceptibility to adult-onset asthma. *PLoS One* 2024; 19(3): e0300000.
- 2) Lin P, Niimi H, Hirota T, Ohsugi Y, Shimohira T, Toyoshima K, Katagiri S, Iwata T, Aoki A. Effects of low-level Er: YAG laser irradiation on proliferation and gene expression in primary gingival fibroblasts isolated from mouse maxilla. *J Biophotonics* 2024; 17(2): e202300166.
- 3) Kan-O K, Noda T, Ogata H, Masaki K, Nishioka Y, Myojin T, Adachi T, Morita H, Imamura T, Tamari

M, Kainuma K; ENGAGE NDB Task Force. Insights from the trends of omalizumab and mepolizumab utilization in patients with asthma: A population-based cohort study using the National Database in Japan. *Respir Investig* 2024; 62(1): 113-20.

- 4) Toyoshima K, Ohsugi Y, Lin P, Komatsu K, Shiba T, Takeuchi Y, Hirota T, Shimohira T, Tsuchiya Y, Katagiri S, Iwata T, Aoki A. Blue light-emitting diode irradiation without a photosensitizer alters oral microbiome composition of ligature-induced periodontitis in mice. *Photobiomodul Photomed Laser Surg* 2023; 41(10): 549-59.

II. 総説

- 1) 玉利真由美, 井上なつき, 中島大輝, 廣田朝光. 大規模ゲノム解析の現況 小児アレルギーを中心に. *日小児皮会誌* 2023; 42(2): 117-21.

V. 研究費

- 1) 玉利真由美. 難治性副鼻腔炎の多様性に関する分子機構の解明. 科学研究費助成事業・基盤研究 (C). 2023~2025 年度.
- 2) 玉利真由美. 医学研究科研究推進費 難治性副鼻腔炎におけるデュビルマブ治療効果に関連する遺伝子群および遺伝バリエーションの同定. 東京慈恵会医科大学学内研究費. 2022~2023 年度.
- 3) 廣田朝光. *A. fumigatus* に対する鼻粘膜上皮の遺伝子応答と遺伝的多様性. 科学研究費助成事業・基盤研究 (C). 2022~2024 年度.

VIII. その他

- 1) 玉利真由美. アレルギー疾患の病態解明～遺伝要因からのアプローチ～岐阜薬科大学 アドバンスト創薬育薬学 I. 岐阜, 6 月.
- 2) 玉利真由美. アトピー性皮膚炎の病態解明～ゲノム・トランスクリプトーム解析の最新の知見から～. 第 30 回 新群筑後皮膚合同研究会. 新潟, 10 月
- 3) Hirota T, Inoue N, Nakashima D, Mori E, Omura K, Nakayama N, Otori N, Kojima H, Tamari M. Whole transcriptome RNA sequencing reveals distinct gene set enrichment profile in eosinophilic chronic rhinosinusitis. 日本人類遺伝学会第 68 回大会. 東京, 10 月.
- 4) 中島大輝, 井上なつき, 廣田朝光, 大村和弘, 森恵莉, 中山次久, 玉利真由美, 鴻信義, 小島博己. 好酸球性副鼻腔炎の鼻茸発生部位別の網羅的遺伝子解析. 第 124 回 日本耳鼻咽喉科頭頸部外科学会総会・学術講演会. 福岡, 5 月.

医用エンジニアリング研究部

教授：横山 昌幸 ドラッグデリバリーシステム、バイオマテリアル
 准教授：白石 貢一 高分子、バイオマテリアル、イメージング

教育・研究概要

I. MRI による脳循環評価と脳神経疾患との関係 解明

1. 医用エンジニアリング研究部では低分子 MRI 造影剤とは異なる高分子 MRI 造影剤の開発を行ってきた。高分子 MRI 造影剤の特徴は、体内分布と動態の制御が可能な事であり、病態に応じて組織選択的な MR 造影が可能な点である。高分子 MRI 造影剤の性質を利用することで脳体液循環機構の解明と、脳神経変性疾患の血流を含めた状態解析が画像診断により可能となり、薬物治療への応用につながると考えられる。第一に、アルツハイマー病、パーキンソン病、多発性硬化症などの少ない種類の慢性脳神経疾患において、従来より物質透過性が制限されていると知られている血液脳関門の高分子透過性が亢進していることが示唆されている。第二に、血液と脳脊髄液の2つの循環から成ると考えられてきた脳体液循環に、第3の脳循環として Glymphatic system (GLS) が提唱された。脳脊髄液は大容量の腔を通ると考えられているため、薬物の脳実質組織への到達経路は毛細血管を通る血液のみと考えられてきた。一方、GLS は中枢神経系におけるリンパ管の役割をしていると考えられている。この GLS は動脈側の血管周囲腔から脳実質を経て静脈側の血管周囲腔へと流れ込むと考えられているため、組織、および脳神経細胞への物質移行経路として重要な経路としてアルツハイマー病におけるアミロイドβタンパク質の脳実質組織から排出されることが分かっている。アミロイドβタンパク質がアルツハイマー病において重要な因子であるとすれば、この因子の脳組織内循環の解明は、脳神経疾患病理を理解するために不可欠な情報となるはずである。また、この脳組織内循環の定量的な画像評価が可能になれば、脳循環が関わる脳神経疾患全般の新規診断法になる可能性がある。一般に、血清タンパク質などの高分子物質は血液から脳組織内や脳脊髄液には移行しないと考えられているが、一方で、ある種病態においては、血清タンパク質の脳組織内への移行が知られている。すなわち、慢性脳神経疾患にお

いて血清タンパク質などの高分子物質の透過性亢進が起り、かつ脳脊髄液經由の物質移行が適切でない場合に、アミロイドβやα-シヌクレインなどの重要因子の脳組織内への蓄積が問題となっていると考えられる。すなわち、アミロイドβやα-シヌクレインなど高分子である血清タンパク質の脳循環を知ることが脳生理・代謝機能と脳神経疾患病理との関係を理解するために不可欠な情報であるといえる。また、この脳循環における排出機能不全の定量的画像解析は脳神経疾患の新規診断法につながると考えられる。本研究部では、高磁場動物用 MRI 装置を用いて、上述した高分子 MRI 造影剤の分子サイズに依存した脳脊髄液への移行性と脳組織での蓄積性を測定した。C57BL/6 マウスや遺伝子改変 AD マウス（ノックイン）モデルとして APP^{NL-G-FKI} を用いて MRI 実験の評価に用いた。はじめに、静脈内投与された高分子 MRI 造影剤が速やかに脳脊髄液循環に移行することを確認した。これは投与 15 分後の撮像において確認された。この短時間での脳脊髄液移行について、高分子 MRI 造影剤は直接的に脳脊髄液内へ移行したと考えられる。次に、時間を追って MRI 撮像を行っても大きな変化が認められなかったことから、高分子 MRI 造影剤が血液中に残存する間において、脳脊髄液内への移行は常時起きていると考えられる。この結果は、血流から脳脊髄液への高分子の移行が起きていることを意味する。現在までに、この脳脊髄液循環への移行は、上述したように脳脊髄液は大容量の腔を通ると考えられているため、分子サイズが影響したというよりも対流に基づく腔への移行が起り、その後、分子サイズに基づく組織内への浸透やより小さな腔への移行が起きているのではないかと考えられる。脳内循環の物質移行は、常に、血流から脳実質を経て静脈側の血管周囲腔へと考えられているが、この高分子 MRI 造影剤は、第一に、血管周囲腔の脳脊髄液への移行が起きていることを示唆している。すなわち、通常、脳血管からは漏れにくい大きな高分子である血清タンパク質は脳脊髄液内に存在し、一定の浸透圧を維持していると考えられる。脳組織から脳脊髄液を介して GL への移行が起る際、脳脊髄液内の浸透圧が高まる状態が維持された場合、脳組織からの物質移行が起りにくい状況を作り出していることが示唆される。今後、血管、脳脊髄液、GL を通した高分子物質の移行性について検討を進める予定である。

II. 生体親和性高分子の抗原性を起点とする免疫原性の解明

タンパク質製剤やドラッグデリバリーシステム (DDS) における薬物キャリアを考える際、生体分子との高い親和性を避けるべく生体親和性高分子を用いることで制御された薬物キャリアの動態を実践する。一般に、生体親和性高分子は水溶性の高分子であり、生体分子と吸着性の低い性質を示す。生体親和性高分子として広く使用されているのが、ポリエチレングリコール (PEG) である。これまで多くのタンパク質製剤に PEG を付加させる PEG 化学法が用いられ、現在までに、10 以上の製剤が認可されている。2020 年以降、mRNA を内封した脂質粒子 (mRNA-LNP) ワクチンの開発が活発に進められており、LNP を構成する分子として、粒子の安定化に寄与する PEG-脂質が用いられている。PEG は生体親和性に優れた高分子であるため、医薬品のみならず、PEG 類似体を含めれば化粧品や食品に用いられてきている。PEG、および PEG 類似体が広く世に使用される状況であるが、mRNA-LNP ワクチンの広がりとともに、PEG に基づく免疫応答に関する懸念が表面化してきている。PEG に基づく免疫応答とは、PEG に対する抗体 (抗 PEG 抗体) の産生と、抗 PEG 抗体が関与するアナフィラキシー応答である。mRNA-LNP ワクチンが世界的に広まったことにより、一般の抗 PEG 抗体の保有率が上がっている。ただし、生体が異物に対して、抗体を作ることは正常な働きであり、保有する抗 PEG 抗体の懸念とは、どのような状況が想定されるかを理解することが必要と考えられる。この現状において、本研究部は PEG の化学的特性とその免疫原性の本質について研究を進めている。PEG 製剤や mRNA-LNP 接種後に、抗 PEG 抗体の抗体価が上昇している事実は PEG の免疫原性を意味している。しかしながら、PEG そのものの免疫原性は極めて低く、高分子でありながらハプテン性の性質を示し、免疫原とはならず、一方で、PEG に何かしら分子 (脂質、タンパク質等) が結合することで免疫原性が生じることがコンセンサスとなってきている。加えて、様々な各種 PEG 抗体 (抗体クラス、異なる免疫源) は、PEG を共通項として交差的に結合性を示す。本研究部は、PEG が示す興味深い特徴に着目し、PEG とその免疫原性の関係について研究を進めている。免疫学の分野において細菌やウイルスの構造体に基づき、抗原が多数提示される多価効果が提唱されている。一方、PEG の免疫原性を考える場合、PEG が表面に多数存在する PEG 粒子だけでなく、

PEG-タンパク質においても免疫原性が現れること、さらに本研究部は、PEG 粒子において免疫原性が極めて低い粒子があることを報告している。これらのことから、免疫原性と多価効果との関係は従来より考えられている免疫原性への効果ではなく、免疫原性が現れる要因は別にあると捉えている。本研究部は PEG が示すハプテン性の性質から免疫原性へと推移する分子機構を解明すれば、この現象が PEG に限らず他抗原においても同様の機構が働いていることが示唆されると考え、この分子機構の解明に取り組んでいる。本研究において、抗 PEG 抗体と PEG との認識、および結合という現象について、PEG の分子的視点、多角的な測定手法、および技術から取り組み、ハプテン性抗原である PEG と抗 PEG 抗体、および免疫原性 PEG-conjugates と抗 PEG 抗体との関係の間にどのような現象の違いが起きることが重要であるかを検討した。抗体と抗原との関係の多くは、ELISA、SPR、BLI 法など固相化された抗原への特異的抗体の結合によって確認されてきている。一方、固相化された特異的抗体への抗原の結合は検出されない、もしくは検出しにくい場合が多い。このことに着目し、抗原となる PEG の溶液状態と抗 PEG 抗体との溶液中における結合挙動について評価した。PEG への化学修飾を行い、多価性の議論を必要としないユニマー状態となる PEG 分子を作製したところ、非常に興味深い現象を得た。この PEG 分子は抗 PEG 抗体へ高い結合親和性を示し、in vivo において、抗 PEG 抗体産生 (免疫原性) が現れることが確認された。加えて、低濃度の同分子を温度を変えることで、そのユニマーの構造状態を変えられることを見出した。すなわち、低温では PEG 分子がより大きなサイズ ($R_h = 2.7\text{nm}$) を示し、 37°C へ昇温した際、そのサイズが小さくなる ($R_h = 1.1\text{nm}$) ことが示された。これは低温では、水和された PEG 分子鎖がより伸長した構造をとり、 37°C へ昇温した際、脱水和が起ることで PEG 分子鎖が修飾された分子を隠すように縮まりユニマーミセル構造をとっていると考えられる。ここで、異なる 2 つの構造状態と抗 PEG 抗体との結合性を評価したところ、PEG 分子が伸長し、大きなサイズを示すときのみ、抗 PEG 抗体との結合が確認された。この結果は、PEG 分子とその抗 PEG 抗体との関係を極めて明確に示しており、非 PEG ブロックの暴露が特異性ととも安定な結合形成に重要であることを示している。すなわち、従来、抗原と抗体との特異的な認識のみが重要視されてきているが、抗原が抗原とそれ以外からなる分子の場合、抗原を介し

た認識に基づき、新たな相互作用の獲得が両分子間で起こり、高結合親和性へとつながり、免疫原性へとつながることを意味している。この結果が示す意味は、免疫原性獲得における一般性を示している。現在、本項で得られた概念に基づき、新たな分子認識作用を利用した抗炎症性高分子の作製と評価に取り掛かっている。

Ⅲ. 増粘剤ポリアクリル酸の肺障害との関連についての検討

ポリアクリル酸は吸水性や増粘性を示す高分子であり、ポリアクリル酸を架橋することで高分子量化し、日常的にシャンプー、おむつ、化粧品、食品添加物に使われてきている。しかしながら、ポリアクリル酸を取り扱う事業者に気道周囲の間質の炎症や繊維が報告されており、ポリアクリル酸が気道周囲に吸着することが問題となることが示唆され、その病態解明が急務となっている。ポリアクリル酸の特徴は、上記で述べたように、吸水性と増粘性であり、それは架橋に基づく、高分子量化に依存する。このことから本研究部では、ポリアクリル酸の重合度、架橋に使われた架橋剤を NMR 分析により特定し、肺障害性を示したポリアクリル酸と同様のポリアクリル酸を合成するとともに、異なる重合度、架橋度のポリアクリル酸を合成した。合成したポリアクリル酸の肺障害性は本学環境保健講座との共同研究により実施し、組織切片において白血球の浸潤と、繊維化によって評価した。その結果、組織炎症は架橋度の違いによらず、いずれの場合も急性期で観測された。一方、架橋度は組織吸着時間に影響を及ぼすと考えられ、持続的な炎症に基づく繊維化が観測された。非常に単純な高分子であるポリアクリル酸の構造とその肺障害性について引き続き検討を進める。

Ⅳ. 教育面において

医学部3年生の研究室配属を従来より受け入れているが、本年度は残念ながら希望がなかった。学内の「Early Research Exposure」などを通して、医用エンジニアリング研究部の研究内容を広く発信していきたいと考えている。

【点検・評価・改善】

令和5年度は、前年度と比べ特任助教1名、博士研究員が1名と増えたことにより、スタッフ2名に加えて、特任助教1名、博士研究員1名、研究技術員1名の体制にて実施した。研究者が増えたことにより、医用エンジニアリング研究部の研究に広がり

が出始めた1年であった。令和4年以降、学会発表は増え始めており、外部発表として学会発表だけでなく、発表論文へとつながっていくと考えられる。研究費獲得を積極的に行い、研究部より科学研究費獲得（基盤研究（B））につながった。本研究部の研究遂行、および研究成果を論文として外部発表できるように、研究とともに成果発表にも力をいれていく必要があり、次年度以降に改善していく必要があると考えられる。今年度は教育の一環として、研究室配属として医学部3年生の受け入れ希望がなかったが、ERE等を利用し、次年度以降も継続して、学生を受け入れ体制を整えていきたい。

1. MRIによる脳循環評価と脳神経疾患との関係解明

C57BL/6マウスや遺伝子改変ADマウスを用いて、高分子MRI造影剤の脳組織への分布をMRI観察した。その結果、高分子MRI造影剤は速やかに脳脊髄液、特に上矢状静脈洞近傍へと移行していることが認められた。すなわち、従来より考えられていた「高分子物質は血液から脳脊髄液に移行しない」というよりも、むしろ常時、血清タンパク質が脳脊髄液内に存在することができることを示唆する結果である。この血液、脳脊髄液、GLを含めた高分子物質の移行に焦点を置いた研究はこれまで皆無であり、MRI造影剤と高磁場MRIから高分子の移行過程を検出した。これらの結果をまとめ、投稿するための準備を進めた。

2. 生体親和性高分子の抗原性を起点とする免疫原性の解明

PEG化は簡便な手法、かつ製剤の安定性向上など有効性を向上させる有用な手法である。一方、mRNA-LNPワクチンが広く普及されたこともあり、PEGの免疫応答にはアカデミア、及び企業から高い関心が寄せられている。本研究部は、PEGを用いることで、ハプテン性抗原と免疫原性抗原との本質的な違いを明らかにすることを目的に研究を進めた。本研究部は、PEGはハプテン性を示す物質であるが、PEGへの化学修飾はPEGの免疫原性を亢進することを分子メカニズムに基づき、証明することを試みた。この考え方は、従来の免疫学的な視点である抗原—抗体を捉え直しであり、分子認識に何が加わることが重要であることを示した。本概念の証明と、その理解に基づく新たな分子設計と評価について結果をまとめ、投稿準備を進めた。また、本概念に基づく、新たな分子設計を行い、物質材料機構との共同研究を開始した。

3. 増粘剤ポリアクリル酸の肺障害との関連につ

いての検討

ポリアクリル酸という多くの日常的に使われている物質について、その肺障害性についての解明研究を環境保健学講座との共同研究により進めている。医用エンジニアリング研究部の高分子合成技術を利用して、一連のモデル化合物を作製し、工学的な分子の状態の知見と医学的な細胞障害性についての知見からなる連携した研究により系統的な評価が得られており、得られた新たな知見を投稿準備している。

- 5) 白石貢一, 横山昌幸. ポリエチレングリコールにおける抗原性の起点と免疫原性へとつなぐ作用点の理解. 第39回日本DDS学会. 幕張, 7月.
- 6) 白石貢一, 横山昌幸. 抗PEG抗体への結合を抑制する新規PEGylation法. 第39回日本DDS学会. 幕張, 7月.
- 7) 白石貢一, 横山昌幸. PEGの免疫原性に関わる抗原性拡張. 第45回日本バイオマテリアル学会. 神戸, 11月.

研究業績

I. 原著論文

- 1) Osman B, Wang Z, Shiraishi K, Yokoyama M, Matsumura Y. Precipitation of insoluble fibrin in the brains of Alzheimer's disease model mice. Journal of Blood Disorders 2023; 10(1): 1070.

II. 総説

- 1) 白石貢一. PEGは抗原か、免疫原か？それが問題だ. 高分子 2023; 73(3): 113-4.

V. 研究費

- 1) 白石貢一. 合成高分子と生体分子との弱相互作用を起点とする生体応答の解明. 科学研究費助成事業・学術変革領域研究(A). 2020~2024年度.
- 2) 白石貢一. 非免疫原性分子の免疫的な記憶の解明. 科学研究費助成事業・挑戦的研究(萌芽). 2022~2023年度.
- 3) 白石貢一. 抗原-抗体結合を反応場とする抗体機能抑制法の開発. 科学研究費助成事業・基盤研究(B). 2023~2025年度.

VIII. その他

- 1) Shiraishi K. Finding a missing link for understanding of anti-PEG antibody elicitation. 7th Gratama Workshop. 長崎, 5月.
- 2) Shiraishi K, Yusa S, Yokoyama M. Poly (acrylamide 2-methylpropane sulfonic acid) (PAMPS) regulates poly (ethylene glycol) s (PEGs) and anti-PEG IgG/IgM antibodies interactions. 第72回高分子学会年次大会. 高崎, 5月.
- 3) Maiti D, Yokoyama M, Shiraishi K. Behavior of Polysarcosine in PEG-b-polypeptoid-b-polypeptide Triblock co-polymer for suppression in Antibody Binding. 第72回高分子学会年次大会. 高崎, 5月.
- 4) 白石貢一, 佐藤伸一, 横山昌幸. PEGに示される低親和性相互作用の分子イメージング. 第17回日本分子イメージング学会. 仙台, 6月.

人工知能医学研究部

教授：中田 典生 画像診断, 超音波診断, 人工知能

教育・研究概要

I. ディープラーニングによる乳腺超音波診断支援システム開発の研究

本研究では機械学習の一種であるディープラーニング (DL) を用いて, 人工知能 (AI) による B モード乳腺超音波画像に良悪性判定をさせる診断支援システムを開発することを目指している。本研究のため病理診断結果等がある乳腺超音波画像 (教師学習用データ) が最低でも 1,000 症例以上必要であり, 現在大学倫理委員会の承認を得て, 乳腺腫瘍の B モード超音波静止画像の良性 4,060 枚, 悪性 7,080 枚の訓練画像を収集して使用した。画像分類のために 400 枚の良性テスト画像と 400 枚の悪性テスト画像を無作為に選択した。画像分類に使用した学習モデルは, ViT, 拡散分類モデル, resnext101 (CNN) である。大規模言語モデルの基礎となる Transformer のモデルを画像分類に応用した Vision Transformer (ViT) は画像パッチ間の自己アテンションに基づくもので, CNN の代替となる大きな可能性を示している。結論として精度, f 値, ROC AUC に重点を置いた評価指標の比較において, ViT は他の 2 つのモデルである拡散分類モデル, resnext101 (CNN) よりも高い値を示した。現在, ViT を応用した, 様々なモデルが従来の CNN より優れていることを実証中である。

II. マルチモーダルな大規模言語 (LLM) モデルを用いた生成 AI の医学への応用の研究

近年, ディープラーニングによる第三次 AI ブームから, 大規模言語モデル (LLM) を活用した第四次 AI ブームへと移行している。特に 2023 年初頭に登場した ChatGPT は, 胸部 X 線写真の読影や日本の医師国家試験合格など, 医療分野で高い性能を示している。本研究では, ChatGPT-4 など複数の LLM の医療における性能評価として, 日本の医師国家試験や超音波検査士試験問題集などを回答させることにより, その正解率を算出。LLM の回答の医療知識における弱点を分析することを目的としている。現在 117 回医師国家試験問題に対する LLM の回答の分析は終了している。今後, LLM による生成 AI と画像診断支援 AI の技術的統合が進

み, API を通じて各医療施設のデータバイアスにも対応可能となることで, 一般市民や医療現場での AI 活用が一層促進されると期待されている。しかし, LLM の誤情報生成 (Hallucination) や個人情報保護といった課題も存在するため, これらの長所と短所を踏まえた国民的議論と慎重な普及が求められている。

III. 人工知能を用いた単純 X 線写真での仙骨骨折検出の研究

骨盤部単純 X 線写真 (XR) 上で仙骨骨折を正確に検出できる AI を開発し, その精度を整形外科専門医のものと比較することを目的とした。本研究は, 整形外科稲垣直哉先生との共同研究で, 本研究部では AI アルゴリズムの作成とその評価を分担している。対象は骨盤骨折が疑われる患者で, XR と CT スキャンが撮影されているものである。X 線写真は CT の結果をもとに仙骨骨折の状態に応じてラベル付けされた。データセットはトレーニングセット (2,038 画像) とテストセット (200 画像) に分けられた。トレーニングセットを用いて 8 つの畳み込みニューラルネットワーク (CNN) モデルを学習させた。学習後のモデルは識別能力を評価するために用いられた。また, 同じテストセットを用いて, 経験豊富な整形外科医 4 名による検出能力も測定した。整形外科医による骨折の評価結果を, 曲線下面積の値が上位 3 つの CNN の結果と比較した。その結果 8 つの学習済みモデルにおいて, 曲線下面積が最も高かったのは, Inception V3 (0.989), Xception (0.987), Inception ResNetV2 (0.984) であった。また, これら 3 つの CNN では, 整形外科医よりも検出率が有意に高かった。

結論 整形外科医と比較して, AI は仙骨骨折をよりよく検出できる可能性がある。AI を用いることで, 仙骨骨折をよりよく検出することができ, 整形外科における確率的タスクの処理と伝達を強化できる可能性がある。本研究は, 現在製品化のために学習データ, テストデータを増やし, さらなる高性能のモデルの選定を進めている。

IV. 画像診断における AI 活用推進のための教育・啓蒙活動

日本医学放射線学会, 日本脈管学会, 日本医用画像工学会などにおいて, 各学会の会員に近未来の画像診断支援への AI 活用の将来性やその原理について解説する教育・啓蒙活動を行った。

V. 超音波とマイクロバブルの併用による、急性期の重要血管閉塞の快速再開通法に関する in vitro 研究

急性期脳梗塞の治療において、閉塞血管の早期再開通が最も根本的な治療法である。経頭蓋超音波、およびそれとマイクロバブルの併用が組換え組織型プラスミノゲンアクチベーター (rt-PA) の血栓溶解を促進できることは既に証明されている。しかし、完全閉塞した血管に対して臨床での血栓溶解治療の失敗例が頻発し、その原因は血流が完全に止まった血管の中に、rt-PA が血栓部位に到達しにくいことに由来すると考えられる。我々は超音波とマイクロバブルの併用が rt-PA の血栓溶解に対する局所的な促進作用以外に、rt-PA を長距離運搬する作用もありうることを理論的に検討した。本研究では、in vitro 実験を通じて、この運搬作用の実在性、大きさ、およびそれと超音波の各種パラメータとの関係について研究を進めている。又、新しいマイクロバブルの開発についても研究を進めている。

VI. 超音波による血管再開塞予防法の研究

脳血管塞栓症発症後の超急性期の rt-PA 静注による血管再開通治療後には、血管の再開塞がしばしば発症する。rt-PA 治療後 24 時間以内に抗凝固療法が禁止されるため、血管の再開塞も致命的な難題である。我々は桐蔭横浜大学医用工学部生命医工学科澤口先生と共に、インビトロの血餅成長モデルにおける非侵襲超音波の血栓成長制御効果について研究を進めている。この研究では、非侵襲的な超音波照射が血栓の成長を制御できること及びその特徴を示してきた。安全かつ単純な超音波照射は、超急性期脳梗塞に対する rt-PA 治療後の再開塞を防止するために使用することが可能であると考えられ、さらなる臨床応用に向けて基礎的研究を進めている。

VII. 超音波によるがん造影及び治療法の研究

固型がんに対する選択的超音波造影法を実現するため、EPR (増強されたがん間質への透過及び保持) 効果を利用して、多種多様なナノサイズの相変化液滴 (PCD) を用いた in vitro 及び動物実験が行われてきた。しかし、臨床応用が安全かつ有効な方法は未だに見つけられていない。我々は、がんの血流及び血管網が特殊で、PCD の相変化で生じたマイクロバブル (MB) を長く保持する作用 (EVR 効果) があるという新しい原理を提言し、新しい選択的超音波造影法を開発している。

「点検・評価・改善」

上記、各研究項目について、業績に記載した原著論文や研究発表を行った。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Wang Z, Kubota J, Nakata N. Determination of thermal and mechanical indices of an ultrasound probe with an inclined beam-axis in accordance with the new JIS (or IEC Standards). Japanese Journal of Applied Physics 2023; 62(SJ): 1057.

II. 総説

- 1) 中田典生. 【総合健診と AI】医療分野における AI 革命 画像診断支援からマルチモーダル大規模言語モデルへの展望. 総合健診 2024; 51(2): 224-8.

V. 研究費

- 1) 中田典生. 乳腺超音波検査におけるリアルタイム乳癌検出と悪性度予測人工知能 (深層学習) の開発. 科学研究費助成事業・基盤研究 (C). 2022~2026 年度.

VIII. その他

- 1) 中田典生. (シンポジウム: 医学物理における放射線科学の革新) 画像診断の機械学習におけるアンサンブル学習の刈込みと多クラス分類の評価について. 第 125 回日本医学物理学会学術大会. 横浜, 4 月.
- 2) 稲垣直哉, 中田典生, 一森紫衣奈, 佐藤洋一, 齋藤充. (ポスター) 単純 X 線像から仙骨を検出する AI の開発 仙骨骨折を診断する AI の臨床応用を目指して. 第 96 回日本整形外科学会学術総会, 横浜, 5 月. [日整会誌 2024; 98(3): S754]
- 3) 白川崇子, 関根紀夫, 山田 恵, 中田典生, 大木隆生, 岡野ジェイムス洋尚, 太田裕貴, 松浦 勉, 太田智行. マイクロバブル (超音波造影剤) と臨床用汎用型超音波装置による血栓溶解増強. 日本超音波医学会第 96 回学術集会, 大宮, 5 月. [超音波医 2023; 50(Suppl): S686]
- 4) 伊藤雅昭, 佐久間一郎, 佐々木毅, 笹野哲郎, 澤智博, 清水昭伸, 陣崎雅弘, 武田理宏, 田中聖人, 鎮西清行, 殿村桂司, 中岡竜介, 中田典生, 中田はる佳, 村垣善浩, 森 健策, 横井英人. AI を活用したプログラム医療機器に関する報告書. 独立行政法人医薬品医療機器総合機構, 2023.
- 5) 中田典生. (シンポジウム 2: 人間ドックにおける AI への展望) 人間ドックにおける画像診断 AI と大規模言語モデルを用いた生成 AI について. 第 64 回日本人間ドック学会学術大会. 高崎, 9 月.

- 6) 中田典生. (特別企画 AI: AI によって超音波診療はどう変わるのか?) 第4次 AI ブームと超音波. 日本超音波医学会第35回関東甲信越地方会学術集会. 東京, 10月.
- 7) Nakata N. (Poster) Vision Transformer and Diffusion Classifier Model for Image Classification of Breast Ultrasound Mass Lesions. WFUMB2023 (19th World Federation for Ultrasound in Medicine and Biology Congress). Muscat, Nov.
- 8) 中田典生. (特別講演2) 放射線治療における AI: 特に医療特化型大規模言語モデルについて. 日本放射線腫瘍学会 第37回高精度放射線外部照射部会学術大会. 東京, 3月.
- 9) Komatsu T, Ohta H, Takeda M, Matsumura Y, Yokoyama M, Wang Z, Okano JH, Iguchi Y. (Poster) A Novel Model of Ischemia in Rats with Middle Cerebral Artery Occlusion Using a Radiopaque Blood Clot and a Microcatheter Under Fluoroscopy. International Stroke Conference 2024. Phoenix, Feb. [Stroke 2024; 55(Suppl1): Abstract TMP110]
- 10) 澤口能一, 大沼健太郎, 山本博之, 王 作軍, 藤井豊, 住倉博仁, 中田典生. (Poster) 血栓誘発型体外循環動物モデルを用いた超音波による血栓形成抑制効果. 日本薬学会第144年会. 横浜, 3月.

神経科学研究部

教授: 加藤 総夫 神経科学, 神経生理学, 神経薬理学, 疼痛科学
講師: 高橋由香里 神経科学, 神経生理学, 神経薬理学, 疼痛科学

教育・研究概要

I. 医学科教育

医学科2年生コース臨床基礎医学Ⅱユニット「神経系」の神経科学入門, 神経生理学1-3, 疼痛生理学(計5コマ, 加藤総夫教授(以下, 加藤))および, 末梢神経系, 脳幹の機能(計2コマ, 高橋由香里講師(以下, 高橋)), 医学科2年生ユニット「基礎医学アドバンス」のシナプス・ネットワーク・脳機能(ユニット神経系)(加藤), 医学科4年生コース臨床基礎医学Ⅱユニット「症候から病態へ」の腹痛(加藤), 医学科4, 5年生ユニット「症候から病態へ(新臨Ⅱ)」の腹痛(加藤), および, 頭痛(高橋)の「基礎からの視点」を担当した。医学科2年生コース基礎医学Ⅱユニット「形態系実習(神経)」に参加し, マクロおよびミクロで神経系の機能の教育を担当している立場から学生の指導補助にあたった。ユニット「医学研究」で配属された3年生~6年生の医学科学生の研究を指導した。

II. 大学院教育

大学院共通カリキュラム(選択科目)「脳・神経科学研究法概論」を岡野洋尚教授と組織した(全10回)。「Nociplastic pain(痛覚変調性疼痛)の神経機能学」の講義を担当した(11月, 加藤)。共通カリキュラム「医学研究法—基礎医学研究の進め方」, および, 共通カリキュラム「動物実験に関する共通カリキュラム」の一部を担当した(加藤)。

本学大学院に所属する大学院生(佐藤奈保子), および, かつて大学院生所属した単位取得者計4名(坂田早苗, 守屋正道, 浮地里佳子, 布間寛章), 単位取得後研究生1名(奥田崇雄)の研究指導を進めた。投稿論文が掲載され次学位申請を進める作業に協力した。研究指導, 特に, 実験手技からデータの取得・解析, とりまとめなどの研究の実務プロセスの指導は, 高橋, および, 杉村弥恵助教(以下, 杉村)が中心となって担当した。佐藤奈保子(3月; 指導教授: 加藤)が学位を取得した。大学院の単位として認められている「医学研究の基礎を語り合う集い」を開催した。第481回(シリーズ・神経機能

研究の最前線 No.67)「恐怖-痛み連関と痛みの緩和に関わる大脳新皮質回路」Rohini Kuner 博士 (Heidelberg University 教授; 2023年8月10日(木)), 第483回(シリーズ・神経機能研究の最前線 No.68)「脊椎動物視細胞の光応答特性を決定する分子基盤の探索」橋本修志先生(本学生物学研究室教授; 2023年9月20日(水)), 第488回(シリーズ・神経機能研究の最前線 No.69)「Neuroimmunity in Pain: Role of Natural Killer Cells and Oral Microbiota」Seog Bae OH 博士 (Seoul National University 教授; 2024年3月12日(火))。

Ⅲ. 研究推進

1. 研究部教員による研究

以下の競争的研究費を獲得して研究を推進した。

①基盤研究(B)「炎症-疼痛連関における腕傍核-扁桃体中心核系の役割の解明」(2021~2023年度)(代表:加藤), ②基盤研究(C)「脳内痛み活性化ニューロンの機能的同定に基づく痛み慢性化ネットワーク変容の解明」(2023~2025年度)(代表:高橋)。③若手研究「痛みの認知を担う新規神経回路「扁桃体-前障システム」の役割解明」(2023~2025年度)(代表:杉村)。また, 以下のAMED 慢性の痛み解明研究事業「侵害可塑性慢性疼痛の脳内成立機構解明とその予防戦略の神経基盤探索」(2021~2023年度, および, 調整費)(代表:加藤)を獲得した。令和4年度(第35回)中富健康科学振興財団 研究助成金「疼痛・炎症連関の脳機構の解明」(高橋)を獲得して研究を進めた。文部科学省およびAMEDはいずれも30%の間接経費を大学にもたらし, 教授, 講師, および, 助教が貢献した。

2. 学内外共同研究

都立医学研究機構東京都健康長寿医療センター研究所老化神経科学研究チームと「侵害受容情報に対する脳血流応答の画像化研究」の共同研究を進めた。国立研究開発法人産業技術総合研究所人間情報インタラクション研究部門釣木澤朋和研究員(非常勤講師)と, 本学小動物MRI装置を用いた慢性痛モデル動物の脳活動可視化と化学遺伝学を組み合わせた研究を進めた。筑波大学医学医療系山本純偉講師(訪問研究員)と, 全身麻酔薬の腕傍核における侵害情報伝達への作用の解明研究を進めた。鶴見大学歯学部麻酔科学科矢島愛美助教(訪問研究員)と, 脳内エンドカンナビノイド系と $\alpha 2\delta$ 分子を介した疼痛制御機序の解明を進めた。国士舘大学体育学部スポーツ医科学科救急システム研究科救急システム専攻羽田克彦教授(訪問研究員)と東京理科大学学生深澤

健氏(研究実習生)とともに, 痛みの恐怖学習におけるBayes推論プロセスの関与を評価するプロジェクトを進めた。信州大学麻酔科学講座との共同研究の成果を論文として国際誌に公表した。東京大学医学部システムズ薬理学教室との脳透明化プロジェクトを進めた。本学内では, 薬理学講座と幼弱マウス頭部の透明化標本の3D画像化を進めた。

3. 国際共同研究

Christopher A. Del Negro 博士 (William & Mary 大学, Williamsburg, 米国)との共同研究を推進した。同大学生 Jeffrey Gu 氏を訪問研究員として受け入れ, 共同研究を進めた。Álvaro Sabater Garriz 研究員 (Balearic ASPACE Foundation, University of the Balearic Islands, Palma, スペイン)を訪問研究員として受け入れ共同研究を進めた。

Ⅳ. 学術推進活動

1. 学会発表・講演

国際学会・研究会等での発表6回(招聘講演3採択講演1ポスター2), および, 国内学会・研究会等10回(特別講演3招聘講演1教育講演1指定講演・シンポジウム2ポスター3)の発表・講演を行った。

2. 学会・研究会・シンポジウム開催

本学の神経関係の研究を進める基礎系部局の合同勉強会 NeuroClub の活動を主催・推進した。毎週水曜日09:00-10:00にZoomオンライン開催し, それぞれの専門分野に近い論文の紹介が行われ活発な議論が進められた。

3. 原著論文・総説・教科書

原著論文2編(英語), 総説3編(査読あり1編:査読なし2編)を発表した。

「点検・評価・改善」

神経科学研究部の構成員は, 教授1名(加藤総夫), 講師1名(高橋由香里), 助教1名(杉村弥恵), 本学雇用研究補助員1名(垂水崇子), 非常勤講師2名(繁富英治, 釣木澤朋和), 本学大学院生1名, 単位取得大学院生2名, ユニット医学研究登録者3名, 臨時雇用研究技術者2名, 訪問研究員11名である。1名が学位取得した。今年度も多くの競争的研究費(文科省科研費・各種財団等)を獲得して研究活動を活発に進めた。医学科講義, 大学院教育, および, 各種委員会活動など学内の教育研究活動にも必要不可欠な貢献を果たした。

今年度も, 本学の神経科学研究および教育の中心として高水準の国際的活動を展開した。部長・加藤

は、日本学術会議第24期～第25期連携会員、同実験動物分科会見解作成ワーキンググループ・リーダー、一般社団法人日本生理学会理事、日本自律神経学会理事、同広報委員長、一般社団法人日本疼痛学会理事、日本痛み関連学会連合用語委員会委員長、日本脳科学関連学会連合評議員、Molecular Pain誌編集長次席、国際疼痛学会 (IASP) 委員、ならびに、日本痛み財団・からだ・運動器の痛み専門医療者認定委員、ならびに本学動物実験委員会委員長を務めた。

本研究部は、医学科～大学院における神経科学・神経生理学の教育において中心的役割を担うとともに、「痛み脳科学センター」の拠点としての活動を継続し、一流誌への論文掲載をはじめ、学内の研究・教育活動、および、学外の社会・学術的活動に多く従事した。Jikei NeuroClubの活動など、本学の神経科学研究のhubとしての活動を展開した。以上の研究・教育における成果を有給教員3名、有給研究補助員1名と限られた有給スタッフと、総合医科学研究センター研究部の限られた教室費で、5課題の競争的研究費を財政基盤として達成した。特別講演・シンポジストなどで指名の講演を依頼されており研究活動が社会的に広く高く評価されている。医学研究の高度先進化、大学院教育の重点化、そして、臓器別の専門家による医学科教育の充実化という大学の3目標の達成への貢献は大きい。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Murakami T, Ishida T, Tanaka S, Nakayama J, Tsurugizawa T, Takahashi Y, Kato F, Kawamata M. Inflammation and subsequent nociceptor sensitization in the bone marrow are involved in an animal model of osteoarthritis pain. *Life Sci* 2023; 324: 121736.
- 2) Yajima M, Takahashi Y, Sugimura YK, Kato F. Pregabalin attenuates long-lasting post-inflammatory nociceptive mechanical sensitization in mice. *Neurobiol Pain* 2023; 13: 100131.

II. 総説

- 1) 矢島愛美, 加藤総夫. 三叉神経領域における炎症誘発痛覚変調性疼痛モデルを用いた前臨床薬効評価法. *日口腔顔面痛会誌* 2024; 16(1): 25-32.
- 2) 高橋由香里, 加藤総夫. 【痛覚変調性疼痛の神経メカニズム】外側腕傍核-扁桃体中心核システムの可塑性と痛覚変調性疼痛. *ペインクリニック* 2024; 45(3): 281-9.

- 3) 加藤総夫. 【痛覚変調性疼痛の神経メカニズム】無脊椎動物の痛覚変調性疼痛5億年の進化を超えて. *ペインクリニック* 2024; 45(3): 323-6.

V. 研究費

- 1) 加藤総夫. 炎症-疼痛連関における腕傍核-扁桃体中心核系の役割の解明. 科学研究費助成事業・基盤研究 (B). 2021～2023年度.
- 2) 加藤総夫. 侵害可塑性慢性疼痛の脳内成立機構解明とその予防戦略の神経基盤探索・調整費. AMED・慢性の痛み解明研究事業. 2021～2023年度.
- 3) 高橋由香里. 脳内痛み活性化ニューロンの機能的同定に基づく痛み慢性化ネットワーク変容の解明. 科学研究費助成事業・基盤研究 (C). 2023～2025年度.
- 4) 杉村弥恵. 痛みの認知を担う新規神経回路「扁桃体-前障システム」の役割解明. 科学研究費助成事業・若手研究. 2023～2025年度.
- 5) 矢島愛美. 脳内エンドカンナビノイド系と $\alpha 2\delta$ 分子を介した疼痛制御機序の同定. 科学研究費助成事業・若手研究. 2023～2025年度.
- 6) 山本純偉. 全身麻酔薬の腕傍核における侵害情報伝達への作用の解明. 科学研究費助成事業・基盤研究 (C). 2022～2024年度.
- 7) 釣木澤朋和. 種差を克服した脳機能マッピング法の開発. 科学研究費助成事業・挑戦的研究 (萌芽). 2021～2023年度.
- 8) 守屋正道. 侵害刺激における脳血流制御機構の腕傍核系の関与とマイネルト基底核との相互作用. 科学研究費助成事業・若手研究. 2023～2025年度.

VIII. その他

- 1) Kato F. The Posterior Capsular Subnucleus of the Central Amygdala (pCeC) - A Nociceptive Site Receiving Direct Inputs from Pain-Activated Parabrachial Neurons. *Amygdala Function in Emotion, Cognition and Disease. Gordon Research Seminar. Barcelona, July.*
- 2) 杉村弥恵, 高橋由香里, 佐藤奈保子, 加藤総夫. (ポスター) 扁桃体中心核ニューロンの形態およびシナプス入力特性と腕傍核-扁桃体-中脳水道周囲灰白質経路における役割の関連. 第46回日本神経科学大会. 仙台, 8月.
- 3) 佐藤奈保子, 杉村弥恵, 高橋由香里, 加藤総夫. (ポスター) 腕傍核-扁桃体中心核興奮性シナプス伝達に及ぼす全身性炎症の影響. 第46回日本神経科学大会. 仙台, 8月.
- 4) 坂田早苗, 高橋由香里, 石氏陽三, 朝比奈昭彦, 加藤総夫. (ポスター) マウス痒みモデルの掻破行動に連関した部位特異的側坐核活性化. 第46回日本神経

科学大会. 仙台, 8月.

- 5) 加藤総夫. (特別講演2) 能動的生体防御機能としての痛み 腕傍核-扁桃体中心核システムの役割. 第76回日本自律神経学会総会. さいたま, 10月. [日本自律神経学会総会プログラム・抄録集 2023; 76回: 39]
- 6) Kato F. (特別講演) The central amygdala - a core risk management system for survival. 5th International 26th National Iranian Congress of Physiology and Pharmacology. WEB, Oct.
- 7) Kato F. (招待講演) Active role of pain-associated central amygdala in transient orofacial pain-induced widespread sensitization. 2023 Tooth-Periodontium Complex Medical Research Center (TC-MRC) International symposium. Seoul, Oct.
- 8) Takahashi Y, Okuda T, Uchiyama S, Sato N, Kato F. (Symposium28) Functional and anatomical analysis of the connections between neurons activated in the process of pain chronification. FAOPS2023 (The 10th Federation of the Asian and Oceanian Physiological Societies Congress). Daegu, Nov.
- 9) Sato N, Sugimura YK, Takahashi Y, Kato F. (poster) Systemic inflammation affects the synaptic signaling between neurons in the parabrachial nucleus and central amygdala. Neuroscience2023 (Society for Neuroscience 2023 annual meeting). Washington D. C., Nov.
- 10) Yajima M, Takahashi Y, Sugimura YK, Kawahara H, Kato F. (poster) Long-lasting mechanical sensitization at the hindlimb primed by trigeminal inflammatory pain is attenuated by analgesics affecting amygdala activities in rodents. Neuroscience2023 (Society for Neuroscience 2023 annual meeting). Washington D. C., Nov.

分子疫学研究部

教授：浦島 充佳 疫学, 統計学, 国際保健

教育・研究概要

I. 研究概要

人は同じように見えても、ある人は病気になり、ある人は病気にならない。また同じ病名でも、病理組織像が同じでも、ある患者は治癒し、ある患者は不幸な転帰をたどる。これは、実験研究だけでは解明されないし、かといって個々の患者を診療しているだけでも氷解するものではない。そこで我々は分子生物学と疫学を融合させ、新しい臨床研究の分野を切り開くことにより、この点を解明していく。特に数年間ビタミンDとその受容体遺伝子多型解析、ゲノム研究を含めた病気の分子分類を研究室のメインテーマとする。

分子疫学はあくまで手法である。大学院生には個別にテーマを与え、分子疫学的手法を駆使して世界に発信できるエビデンスを構築してもらう。その過程で、仮説設定、研究デザイン、研究計画書、データモニター、統計ソフト(STATA)を用いたの解析、英語論文作成を体験する。並行して、週に1回のラボミーティングにより疫学、生物統計学の基礎、プレゼンテーション能力、コミュニケーション能力、英語能力を養わせる。

II. 研究課題

1. 介入研究

- 1) 母親の：加工肉除去による児の食物アレルギー発症予防ランダム化比較試験：ABC2 study
- 2) ビタミンDを用いた二重盲検ランダム化プラセボ比較臨床試験：AMTERASU2 study
- (1) 消化器癌患者を対象とした術後再発予防試験(ビタミンD受容体遺伝子解析含)
- (2) p53要請癌患者生存に対するビタミンDの効果

III. 教育活動

1. グローバルヘルス&リーダーシップ
- 1) 教養ゼミ(1年生)

「点検・評価・改善」

令和5年度は分子疫学研究部が発足して15年目の年であった。ビタミンDサプリメントとプラセ

ボを使った二重盲検ランダム化臨床試験の10万人の個別データを集め、メタ解析を実施したところ、癌による死亡率が12%減少することを国際共同研究により明らかにした。令和6年度の目標は以下である。

1. 癌の再発を予防するためのビタミンDサプリメントを使った二重盲検ランダム化プラセボ比較試験（アマテラス試験2）を継続する。
2. 食物アレルギー予防ランダム化臨床試験を継続する。
3. 消化器癌患者のビタミンD作用のメカニズムに関する研究を推進する。
4. 大学院生の研究をサポートする。

研究業績

I. 原著論文

- 1) [Nagakura K](#), Sato S, Shinahara W, Kido H, Fujita H, Yanai T, Akiyama N, Futamura M, Koga H, Fujiwara M, Kaneko H, Taniguchi H, Makita E, Takahashi K, Yanagida N, Ebisawa M, [Urashima M](#). Effect of maternal egg intake during the early neonatal period and risk of infant egg allergy at 12 months among breastfeeding mothers: A randomized clinical trial. *JAMA Netw Open* 2023; 6(7): e2322318.
- 2) [Kanno K](#), [Akutsu T](#), Ohdaira H, Suzuki Y, [Urashima M](#). *JAMA Netw Open* 2023; 6(8): e2328886.
- 3) [Fujimoto H](#), [Fukuzato S](#), [Kanno K](#), [Akutsu T](#), Ohdaira H, Suzuki Y, [Urashima M](#). Reduced relapse-free survival in colorectal cancer patients with elevated soluble CD40 ligand levels improved by vitamin D supplementation. *Nutrients* 2023; 15(20): 4361.
- 4) [Kasamatsu A](#), [Tachimoto H](#), [Urashima M](#). Impact of maternal fish consumption on serum docosahexaenoic acid (DHA) levels in breastfed infants: A cross-sectional study of a randomized clinical trial in Japan. *Nutrients* 2023; 15(20): 4338.
- 5) [Shiraishi Y](#), [Ikemura N](#), [Urashima M](#), [Kohno T](#), [Nakano S](#), [Tanaka T](#), [Nagatomo Y](#), [Ikoma T](#), [Ono T](#), [Numasawa Y](#), [Sakamoto M](#), [Nishikawa K](#), [Takei M](#), [Hakuno D](#), [Nakamaru R](#), [Ueda I](#), [Kohsaka S](#). Rationale and protocol of the LAQUA-HF trial: a factorial randomised controlled trial evaluating the effects of neurohormonal and diuretic agents on health-status reported outcomes in heart failure patients. *BMJ Open*. 2024; 14(2): e076519.

臨床疫学研究部

- 教授：松島 雅人 疫学，臨床疫学，内科学，地域医療プライマリ・ケア医学
- 准教授：青木 拓也 疫学，臨床疫学，総合診療医学，地域医療プライマリ・ケア医学
- 講師：杉山 佳史 疫学，臨床疫学，家庭医療
(教育センターより出向中)学，総合診療医学，地域医療プライマリ・ケア医学

教育・研究概要

臨床疫学研究部は、日常臨床で生ずるさまざまな疑問を疫学的手法にて解決する臨床疫学を軸として、研究、教育を行っている。

I. 研究

研究分野は、従来の疾病中心型の臨床研究のトピックにとらわれず、医療コミュニケーション、医療の質評価、行動科学、質的研究等が含まれている。さらに医療の最前線であるにもかかわらずエビデンスが不足しているプライマリ・ケア、家庭医療分野でのエビデンス生成を目指している。プライマリ・ケアリサーチネットワークの構築は学外医療人との共同研究や研究支援によって達成されつつある。

II. 教育

卒前教育では妥当で効率的な医療を行える医師を養成する一環として Evidence-based Medicine 方法論教育を行っている。卒後教育は大学院教育として臨床研究の方法論および生物統計学手法の実践を中心とした教育活動を行っている。また採択された文部科学省・平成19年度地域医療等社会的ニーズに対応した質の高い医療人養成推進プログラム「プライマリケア現場の臨床研究者の育成」プログラムをシステムとして継続し、名称を変更した「プライマリケアのための臨床研究者育成プログラム」の運営を行っている。さらに平成25年度に採択された文部科学省「未来医療研究人材養成拠点形成事業」の創案に携わり、その事業で開設された大学院授業科目：地域医療プライマリケア医学にて、地域医療を担っている医療人を主な対象として社会人大学院生を積極的に受け入れている。そこでは主に、プライマリ・ケアを担う若手医師を clinician-researcher

として育成するとともに、地域での医療問題をテーマにした研究活動を行っている。

Ⅲ. 研究課題

主な研究課題について記載する。

1. 多施設共同・在宅高齢者コホート構築と在宅死に関する研究：EMPOWER-JAPAN study (Elderly Mortality Patients Observed Within the Existing Residence)

在宅医療は、わが国において特徴的なシステムである。高齢化社会を迎えるにあたって在宅での終末期の重要性は叫ばれているにも関わらず、在宅高齢者の経過や予後は明らかとは言い難い。そこで本研究は、東京、神奈川、埼玉の1地域病院と10以上の教育診療所における新規に在宅医療を導入された高齢者を対象にコホートを構築し、前向きに4年間観察することによって、在宅死の発生率とそれに関わる因子を明らかにすることを主目的とし、2013年2月より開始された。第1報が2021年度に家庭医療学の分野で伝統あるジャーナルであるFamily Practice誌に、第2報が2022年度にGeriatric & Gerontology International誌に掲載された。さらに2次解析研究が実施されている（この2次解析研究の一部は研究課題2にも含まれている）。

2. 患者複雑性に関する研究

近年では、全人的医療の重要性が叫ばれており、患者の抱える問題の生物心理社会的要因が複雑に絡み合う「患者複雑性」を評価し、治療やケアに役立てようという動きがみられるようになった。そこで本研究では、プライマリ・ケア現場において、PCAMやMCAM（患者複雑性を評価するツール）で測定した患者複雑性と各種評価項目（通院アドヒアランス・マルチモビディティ・ポリファーマシー・死亡・入院・救急外来受診・臨時往診・死亡した場所・本人の在宅死の希望・家族の在宅死の容認の有無）との関連を明らかにすることを目的とする。また、患者複雑性を評価するためのツールは主に欧米で開発されており、医療制度や社会環境が異なるわが国の患者複雑性を正確に捉えるには限界があるため、日本の固有の文脈や背景を踏まえたツールを開発することも本研究の目的とする。

3. LGBTに関する研究

LGBTの人々は生物・心理・社会的側面でさまざまなリスクに曝されていると言われている。また医師等の医療従事者や医学生では、LGBTについての教育によって知識や態度が向上すると報告されている。2017年にBidellによって開発されたThe Les-

bian, Gay, Bisexual, and Transgender Development of Clinical Skills Scale (LGBT-DOCSS)は、LGBTの患者へのケアに対する医療従事者・精神保健医療従事者の知識、態度、技術を評価するものである。そこで、日本語版LGBT-DOCSSを開発し、日本国内の保健・精神医療従事者を対象に尺度の信頼性と妥当性を検討した。

4. プライマリ・ケア機能と医療の質指標との関連に関する研究：NUCS (National Usual source of Care Survey)

国際的に、疾病構造の変化や医療の地域への移行、医療費による財政圧迫などの背景から、従来のヘルスケアシステムからプライマリ・ケアに重点を置いたシステムへの移行が推進している。我が国でも地域包括ケアシステムの文脈から、プライマリ・ケアの機能強化が図られているが、諸外国と比較し、プライマリ・ケア機能と医療の質指標との関連に関するエビデンスは非常に乏しい。本研究は、代表性の高い日本の一般住民サンプルを対象に、前向きコホート研究を実施し、プライマリ・ケア医の有無およびプライマリ・ケア機能と様々なプロセス・アウトカム指標（包括的な予防医療の質指標、患者報告アウトカム、救急外来受診、総入院など）との関連を検証することを目的とする。

5. 多疾患併存（マルチモビディティ）患者の治療負担に関する研究

複数の慢性疾患が一個人に併存している状態であるマルチモビディティは、高齢化や疾病構造の変化に伴い、近年国際的な臨床課題として注目されている。本研究は、マルチモビディティ診療において重要な概念である治療負担を測定する日本版尺度を開発・検証し、治療負担と関連する医療提供者の要因、患者の社会的要因、受療行動、健康アウトカムなどを解明することを目的とする。

「点検・評価・改善」

1. 教育

- 1) 卒前教育

- (1) コース医療情報・EBMⅢユニット「Evidence-based clinical practice I」の一部を担当
- (2) コース医療情報・EBMⅣユニット「Evidence-based clinical practice II」を担当

- 2) 卒後教育

- (1) 大学院共通カリキュラム「医療統計学」10/7～1/20全8回

- ① 統計学の統計学の目的、変数の尺度、記述統計

- ② 確率変数と確率分布（2項分布, 正規分布）
- ③ 推定（中心極限定理, 信頼区間）, 検定（検定概念, 母平均の検定, 母比率の検定, 2群間の平均値の検定）
- ④ 比率の検定（ χ^2 検定と Fisher 検定）, オッズ比とリスク比
- ⑤ ノンパラメトリック検定（Wilcoxon 符号順位検定と Wilcoxon 順位和検定）, 分散分析
- ⑥ 回帰分析と相関係数
- ⑦ 重回帰分析とロジスティック回帰分析
- ⑧ 生命表分析
- (2) 大学院共通カリキュラム「疫学・臨床研究」
 - ① 疫学・臨床研究コースイントロダクション
 - ② 研究デザイン総論
 - ③ 研究結果をいかに解釈するか
 - ④ 疾病頻度と関連の測定
 - ⑤ 記述研究
 - ⑥ ケースコントロール研究
 - ⑦ コホート研究
 - ⑧ 介入研究
 - ⑨ Rの基本的な使い方 演習：1) 記述統計 2) 検定
 - ⑩ 演習：1) 相関 2) 回帰分析
 - ⑪ 演習：1) 一般化線形モデル 2) 生存時間解析
 - ⑫ 演習：1) 傾向スコア分析
 - ⑬ 演習：1) マルチレベル分析
- (3) プライマリケアのための臨床研究者育成プログラム
 - ① e-ラーニングコース
 - a) EBM から始まる臨床研究コース
 - b) 疫学・臨床研究コース
 - c) 生物統計学コース
 - d) 家庭医療学コース
 - e) 質的研究コース
 - f) 臨床研究実践コース（各自の研究テーマについての指導）
 - ② ワークショップ
 - a) 2023/5/20-21 2023年度生第1回ワークショップ（イントロダクション）
 - b) 2023/9/2-3 2023年度生第2回ワークショップ（概念モデルとリサーチクエスチョン・質問紙セミナー）
 - c) 2023/10/22 2022年度生第4回ワークショップ（プロトコール中間発表）
 - d) 2024/2/3-4 2023年度生第3回ワーク

ショップ（リサーチクエスチョン発表・質的研究）

教育について、順調に行われた。特に改善事項はない。

2. 研究

「多施設共同・在宅高齢者コホート構築と在宅死に関する研究：EMPOWER-JAPAN study」については、2次解析研究が実施されている。

「プライマリ・ケア現場における患者複雑性と各種評価項目との関連に関する後ろ向きコホート研究」については、データ収集中である。「訪問診療における Minnesota Complexity Assessment Method (MCAM) を用いて測定した患者複雑性と各種評価項目（死亡・緊急入院・臨時往診）の関連及び MCAM の妥当性・信頼性：前向きコホート研究の二次分析」については、前述の EMPOWER-Japan study の2次解析であり、論文作成中である。「二次医療機関における日本語版 Patient Centered Assessment Method (PCAM) を用いて測定した患者複雑性と再入院等を含めた各種評価項目の関連及び日本語版 PCAM の妥当性・信頼性：前向きコホート研究」は、学内倫理委員会へ申請中である。「日本の固有の文脈や背景を踏まえた『患者複雑性』評価ツールの開発」については、患者複雑性の構成概念を明らかにすることを目的としたスコーピングレビューの研究プロトコルを作成し、文献レビューを進めている。

「LGBTに関する研究」については論文が、PLOS ONE 誌に掲載された。

「プライマリ・ケア機能と医療の質指標との関連に関する研究：NUCS」は、2021年度にベースライン調査、2022年度に追跡調査を実施し、その解析によるかかりつけ医の有無や属性と関連する臨床的・社会的要因を検討した論文が BMC Primary Care 誌に、プライマリ・ケア機能とかかりつけ医の喪失・変更との関連についての論文が Family Practice 誌に、それぞれ掲載された。

「多疾患併存（マルチモビディティ）患者の治療負担に関する研究」では、治療負担の測定尺度である Multimorbidity Treatment Burden Questionnaire (MTBQ) 日本語版を開発し、内容的妥当性を評価するための認知的インタビューを完了した。次いで、全国調査による信頼性・妥当性検証研究を実施中である。

それぞれの研究課題について順調に進捗している。特に改善事項はない。

3. 研究課題

- 1) 多施設共同・在宅高齢者コホート構築と在宅

死に関する研究：EMPOWER-JAPAN study
 2) 患者複雑性に関する研究
 3) LGBT に関する研究
 4) プライマリ・ケア機能と医療の質指標との関連に関する研究：NUCS
 5) 多疾患併存（マルチモビディティ）患者の治療負担に関する研究
 各研究課題について順調に行われた。特に改善事項はない。

研究業績

I. 原著論文

- 1) [Fukasawa N](#), [Maeda M](#), [Sugiyama Y](#), [Fukuda T](#), [Shimoda M](#). Distribution of proteinase K-resistant anti- α -synuclein immunoreactive axons in the cardiac plexus is unbiased to the left ventricular anterior wall. *Pathol Int* 2024; 74(1): 1-12.
- 2) [Kanakubo Y](#), [Sugiyama Y](#), [Yoshida E](#), [Aoki T](#), [Mutai R](#), [Matsushima M](#), [Okada T](#). Development and validation of the Japanese version of the Lesbian, Gay, Bisexual, and Transgender Development of Clinical Skills Scale. *PLoS One* 2024; 19(3): e0298574.
- 3) [Aoki T](#), [Zukeran S](#), [Matsushima M](#). The role of primary care attributes in preventing loss or change of usual source of care: a nationwide cohort study. *Fam Pract*. 2024 Feb 21: cmae006.
- 4) [Tsujiyamoto Y](#), [Aoki T](#), [Shimizu S](#), [Kawarazaki H](#), [Kohatsu K](#), [Nakata T](#), [O'Hare AM](#), [Shibagaki Y](#), [Yamamoto Y](#), [Miyashita J](#). Perspectives on the optimal timing of advance care planning among Japanese patients undergoing dialysis and clinicians: a cross-sectional study. *Clin Exp Nephrol*. 2024; 28(6): 571-80. Epub 2024 Feb 25.
- 5) [Aoki T](#), [Matsushima M](#). Factors associated with the status of usual source of care during the COVID-19 pandemic: a nationwide survey in Japan. *BMC Prim Care*. 2023; 24(1): 193.
- 6) [Fujikawa H](#), [Aoki T](#), [Son D](#), [Hayashi M](#), [Eto M](#). Association between tolerance for ambiguity specific to the clinical context and empathy in medical trainees: a multicenter cross-sectional study in Japan. *Med Teach* 2024; 46(4): 512-8. Epub 2023 Sep 21.
- 7) [Iwata H](#), [Kaneko M](#), [Aoki T](#), [Endo K](#), [Nagai Y](#), [Kanto K](#), [Yao M](#), [Hamada S](#). Essential components of a definition for early antibiotic treatment failure: a scoping review. *PLoS One* 2023; 18(6): e0283417.
- 8) [Mizobuchi K](#), [Hayashi T](#), [Ueno S](#), [Kondo M](#), [Terasaki H](#), [Aoki T](#), [Nakano T](#). One year outcomes of oral treatment with alga capsules containing low levels of 9-cis- β -carotene in RDH5-related fundus albipunctatus. *Am J Ophthalmol* 2023; 254: 193-202.
- 9) [Miura Y](#), [Ogawa Y](#), [Shibata A](#), [Kamijo K](#), [Joko K](#), [Aoki T](#). App-based interventions for the prevention of postpartum depression: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth* 2023; 23(1): 441.

IV. 著書

- 1) [青木拓也](#). 第1部 PX・基礎編 第1章 PXとは何か 2. PXとPSの比較. 第2章 PXを可視化する HCAHPS日本語版の開発と展開. 日本ベシエント・エクスペリエンス研究会編著. ベシエント・エクスペリエンス: 日本の医療を変え, 質を高める最新メソッド. 東京: 三輪書店, 2023. p.6-12, 48-58.

V. 研究費

- 1) [青木拓也](#). 医療の質向上に向けた Patient Experience (PX) 大規模データベース構築とその応用. 科学研究費助成事業・若手研究. 2023~2025年度.
- 2) [杉山佳史](#). 患者複雑性評価尺度「日本語版 PCAM」の妥当性・信頼性及び患者複雑性と再入院の関連. 科学研究費助成事業・若手研究. 2023~2025年度.

VI. 賞

- 1) [青木拓也](#). 第31回日本医学会総会奨励賞(社会医学系). 第31回日本医学会総会. 2023年4月.

VII. その他

- 1) [青木拓也](#). COVID-19パンデミックにおける住民の受療行動とその要因の解明. 第31回日本医学会総会. 東京, 4月.
- 2) [青木拓也](#), [草場鉄周](#), [佐田憲映](#), [濱口杉大](#), [飯塚玄明](#). (JPCA2023シンポジウム) 我が国のプライマリ・ケア研究の発展に向けてー Primary Care Research (PCR) Connectの歩みと展望. 第14回日本プライマリ・ケア連合学会学術大会. 名古屋, 5月.
- 3) [荒神裕之](#), [山内桂子](#), [小松康宏](#), [対馬義人](#), [青木拓也](#), [鈴木信行](#). (シンポジウム) 患者・家族の医療への参画 (Patient Family Engagement: PFE) ~これまでとこれから~. 医療安全全国フォーラム2023. WEB, 11月.
- 4) [荒神裕之](#), [青木拓也](#), [田中和美](#), [栗原健](#), [井上恵子](#), [安本有佑](#), [北村温美](#), [吉田智美](#). 【日本プライマリ・ケア連合学会共催企画】医療安全管理者における, Patient Engagementの実践に向けてのガイド. 第18回医療の質・安全学会学術集会. 神戸, 11月.
- 5) [青木拓也](#). (シンポジウム17: ICUにおける薬剤師

のチカラ)。医療の質と Quality Indicator. 第 51 回日本集中治療医学会学術集会. 札幌, 3月.

- 6) Mutai R, Sugiyama Y, Aoki T, Matsushima M. Key characteristics of patient complexity and patient complexity conceptual models/measurement tools: a scoping review protocol. *BMJ Open* 2023; 13(5): e063982.
- 7) 上里彰仁, 丸谷美紀, 二見 茜, 高岡詠子, 杉山佳史, 藤川君江. 多文化共生社会における外国人等高齢者への訪問介護・看護サービスに関する課題とニーズ. 第 30 回多文化間精神医学会学術総会. 東京, 11月.
- 8) 高岡詠子, 鈴木大悟, 二見 茜, 丸谷美紀, 杉山佳史, 富田 茂, 川口 敦, 堀米史一, 上里彰仁. 医療・介護従事者と高齢者とのウチナーグチを使ったコミュニケーションを支援するアプリケーション構築にかかるニーズ調査アンケート. 第 27 回日本医療情報学会春季学術大会シンポジウム 2023. 宜野湾, 6月.
- 9) 片岡裕貴, 市川周平, 杉山佳史, 吉田秀平, 松島雅人. (ワークショップ 13: 大規模言語モデル時代の検索のやり方. 第 19 回若手医師のための家庭医療学冬期セミナー. 京都, 2月.
- 10) 杉山佳史, 務台理恵子, 吉田秀平, 金子博光. シンポジウム 4: 患者複雑性研究 ~その現状と今後の道しるべ~. *Primary Care Research Connect* 第 5 回年次集会. WEB, 12月.
- 11) 松島雅人, 杉山佳史, 青木拓也, 家 研也, 市川周平, 一瀬直日, 大野每子, 片岡裕貴, 金子 惇, 後藤亮平, 小曾根早知子, 吉田秀平, 渡邊隆将. インタラクティブセッション: 臨床研究のリサーチクエストを作ってみよう! 第 13 回日本プライマリ・ケア連合学会学術大会. 豊田, 6月.

再生医学研究部

教授: 岡野ジェイムス洋尚 分子神経科学, 再生医学
講師: 太田 裕貴 再生医学, 血管外科学

教育・研究概要

再生医学研究部は, 神経変性疾患・虚血性疾患等の難治性疾患に対する新規治療法の開発を目標に, 遺伝子改変による疾患モデル動物, 疾患 iPS 細胞, iPS 細胞由来オルガノイド, 小型霊長類マーマセツト疾患モデル, タイムラプス細胞イメージング技術, 非侵襲的生体イメージング技術などを駆使して基礎研究を行っている。

I. ヒト iPS 細胞を用いた病態研究, 創薬研究

1. TDP-43 変異導入ヒト iPS 細胞由来運動神経の酸化ストレスに対する特異的脆弱性

RNA 結合タンパク質 TDP-43 は ALS の原因遺伝子の一つであり, 9 割以上の ALS 患者の運動ニューロンで細胞質への沈着, 異常リン酸化等の特徴的病理所見を認めることが知られている。TDP-43 は生体恒常性維持のために発現量および活性を厳密に自己調節していることが知られており, その適正值からの逸脱は運動ニューロンの恒常性に悪影響を及ぼすと考えられている。ALS の病態解明のため, CRISPR/Cas9 遺伝子編集技術を用いて TDP-43 変異を導入したヒト iPS 細胞から誘導した運動, 感覚ニューロンにおける細胞形態, TDP-43 の局在変化, 凝集体形成, 細胞死を解析した。低濃度過酸化水素による酸化ストレス負荷を行うと, TDP-43 変異運動ニューロンでは細胞死を誘導したが, 健常運動ニューロン, 変異型感覚ニューロンでは誘導されなかったことから, TDP-43 変異運動ニューロンが酸化ストレスに対して特異的に脆弱性を示すことが明らかになった。また, TDP-43 変異運動ニューロンで凝集体の形成が観察されたがごく一部であったことから, 凝集体の形成は ALS の病態に関連しているが, 細胞死の直接的な原因ではないことが示唆された。TDP-43 変異以外の背景遺伝子が同一である健常ヒト iPS 細胞由来ニューロンとの比較から, TDP-43 変異のみに起因する病態を明らかにした [原著 7]。

2. 家族性パーキンソン病 (PARK17) の病態に新規オートファジー障害が関与

これまでに、レトロマーの構成因子 VPS35 の D620N 変異によって発症する家族性パーキンソン病 PARK17 患者 iPS 細胞由来ドパミンニューロンにおける細胞の脆弱性や α シヌクレインの蓄積を報告したが、ゲノムワイド関連解析などの遺伝学的解析でパーキンソン病と密接な関係が示されているオートファジー障害については詳細な病態が解明されていなかった。我々の研究により、細胞が飢餓状態時になった時、D620N 変異細胞では健常群と比較して Rab9 を含む小胞との相互作用が優位に低下し、リソソームとの共局在が減少することがわかった。また、PARK17 患者 iPS 細胞から分化誘導したニューロンにおいて ATG5 をノックダウンし conventional オートファジーを特異的に抑制したところ、疾患群特異的にオートファジーが低下し、エストロゲンを添加すると回復することがわかった。さらに疾患群において Rab9 と ATG5 の両方をノックダウンすると、エストロゲン添加によるオートファジーの回復が阻害されることがわかった。これらの結果から、VPS35 遺伝子変異により新規オートファジーが抑制され、エストロゲンは Rab9 依存的に新規オートファジーを促進することが示された。さらに、エストロゲンの投与が PARK17 ドパミンニューロンにおける細胞脆弱性および α シヌクレイン蓄積を改善することが示された。これらのエストロゲンの作用は、古典的オートファジーに関与する ATG5 の発現抑制には影響されない一方、Rab9 や Wipi3 といった新規オートファジーに必須のタンパク質の発現抑制により改善効果が失われることがわかった。エストロゲンにはパーキンソン病の発症・進行抑止作用があることが複数の臨床研究で明らかにされているが、その機序はこれまで解明されていなかった。本研究成果は、パーキンソン病におけるエストロゲンの疾患修飾作用における新規オートファジーの関与を証明するものである [原著 9]。

II. 高磁場 MRI を用いた画像解析法の開発と研究支援

1. MRI 技術を用いた診断・評価手法の開発

共同研究により拡散テンソルイメージング (DTI) を用いた脳内の脳脊髄液 (CSF) の温度を測定する新しい手法を開発し、血流改善による脳脊髄液の温度変化を非侵襲的に測定することにより、Moyamoya 病の治療効果の評価に新たな指標を提供した [原著 1]。さらに水分子の拡散時間が温度や構造的な拡散制限に与える影響を示した [原著 11]。9.4T 高磁場 MRI を用いて functional MRI により麻酔薬

がマーモセットにおける脳の静的および動的機能的結合性にどのような影響を与えるかを詳細に分析した [原著 2]。これらの研究により麻酔導入後、脳内の様々な領域間の通常の活動パターンが顕著に変化することが明らかになった。

2. 神経変性疾患における神経症状と脳の構造的変化との関係性

パーキンソン病の早期診断における新たな指標として、嗅覚低下や REM 睡眠行動障害 (RBD) といった非運動症状と、脳の灰白質萎縮との関連性に注目し、MRI 技術を活用して脳の灰白質領域を詳細に分析することで、これらの非運動症状がパーキンソン病の神経変性プロセスとどのように関連しているかを解析した。その結果、嗅覚低下や RBD がパーキンソン病の早期指標として有用である可能性が示され、これらの症状と脳の構造的変化との関係性の理解が深まった [原著 6]。また、パーキンソン病におけるドパミン作動薬及び拮抗薬によって誘発されるジスキネジアの背景にある GABA 伝達の病理を明らかにするため、最新の MRI 技術により脳内の特定領域に生じる機能的・構造的変化を非侵襲的に観察し、ジスキネジアの発生メカニズムにどのように関連しているかを明らかにした [原著 8]。さらに、作業記憶の認知タスクに取り組む際の局所的な脳活性化パターン、脳内の異なる領域間の機能的結合性、およびこれらの構造的結合性との関連をヒトにおいて詳細に分析した結果、認知機能と脳の活動パターンの関係性が明らかになった [原著 13]。

3. 先進的な MRI 技術の開発

共同研究により疾患モデルの研究や診断方法の改善のため、細胞レベルでの画像化を可能にする高コントラスト MRI 技術の開発を行った。レポーター遺伝子の組み合わせにより特定の細胞タイプや組織内の病理プロセスを非侵襲的に詳細に追跡することが可能になり、病態の早期発見や治療効果のモニタリングに革新的進歩をもたらす可能性を示した [原著 12]。さらに MRI での高速撮像技術の開発に注力し、圧縮センシング技術を時間軸に適用することで画像の質を保ちながら撮影時間を短縮することに成功した。同技術は、肝腫瘍の早期発見や治療計画の立案に重要な役割を果たし、患者の治療成績向上への貢献が期待される。

4. 霊長類デジタル脳データベースの構築

理化学研究所、慶應義塾大学、東京都立大学、自然科学研究機構との共同研究により、高磁場 MRI を用いて、小型霊長類であるコモンマーモセットのデジタル脳データベースを開発し、公開した。この

データベースは年齢・性別・体格などの幅広い情報を含んでおり、現時点で世界最大のコモンマーズセット脳の公開データベースである。年齢・性別・体格などの要因が脳に与える影響を理解するのに役立ち、また、オープンサイエンスとして世界中の脳科学コミュニティの発展に貢献することが期待される [原著 3]。また、日本モンキーセンター霊長類脳標本画像レポジトリ構築に貢献した。本レポジトリは日本モンキーセンターが所蔵する霊長類脳標本を本学所有の9.4テスラMRIにより撮像し、高解像度のT2強調画像および拡散テンソル画像を公開するもので、比較神経科学研究のリソース、絶滅危惧種を含むさまざまな霊長類の脳情報をデジタルデータとして保存、大型のホルマリン固定脳標本のMRIスキャンに関する知見のリソース、および獣医神経放射線学のレファレンスとなることを企図している。日本モンキーセンター、京都大学、慶応義塾大学、ならびにジョーンズ-ホプキンス大学の連携のもと構築された [原著 4]。(http://www.j-monkey.jp/BIR/index.html)

Ⅲ. 新規治療法開発を目指した医工連携研究

1. 高効率遺伝子導入を実現する多機能マイクロ

ハイドロゲル担体による AAV 徐放システム

慶應大理工学部・東京農工大と共同で、感音難聴に対する治療法開発を目的に内耳への遺伝子治療用ウイルスベクターを導入するドラッグデリバリーシステム (DDS) 担体の開発を行った。アルギン酸カルシウムゲルを素材とし、遠心流体マイクロデバイスを利用して直径 100-200 μ m のマイクロビーズの加工法を確立した。マイクロゲルビーズ内に AAV を封入し、培養細胞に重層したのちアルギン酸分解酵素であるアルギン酸リアーゼを添加することで封入した AAV が細胞に感染すること (GFP 発現) を確認した。酵素を添加しないと AAV がマイクロビーズ内に保持され、細胞への感染が生じないことも確認した。AAV 封入マイクロゲルビーズをマウス的大腿骨に注入すると、生体内でマイクロゲルビーズが分解されて AAV が注入箇所に限局して感染することを確認した。極めて限局した領域のみに遺伝子治療ベクターを導入する技術が確立した [原著 10]。さらに、AAV を封入したマイクロゲルビーズからオンデマンドにウイルスを放出させる DDS を構築した。ウイルス放出促進物質としてタングステン微粒子をマイクロゲルビーズに含有させ、超音波を照射することにより任意の時間に AAV をビーズから放出させ、局所的に細胞に感染させるこ

とが可能になった。この DDS 技術により遺伝子治療におけるウイルスベクター導入領域 (臓器) および導入タイミングを制御できる可能性が示された [原著 5]。

「点検・評価・改善」

再生医学研究部の構成員は教授 1 名、講師 1 名、助教 2 名、2023 年度に再生医学研究部に所属した研究部直属大学院生 1 名、再派遣大学院生 6 名 (血管外科 1 名、小児科 1 名、耳鼻咽喉科 2 名、脳神経内科 2 名)、他学大学院生 (修士): 東京都立大 3 名 (うち留学生 2 名: ベトナム 1 名、スリランカ 1 名) 計 10 名の研究指導を行った。皮膚科, 外科, 小児科, 耳鼻咽喉科, 脳神経内科, 分子生物学をはじめとする学内講座のみならず、慶應義塾大 (医学部, 理工学部), 星薬科大学, 東京工業大学, 京都大学ヒト行動進化研究センター, 琉球大学, 東京都立大学, 東京農工大学, 産業技術総合研究所, 東京都監察医務院, 実験動物中央研究所, 理化学研究所, 脳神経疾患研究所, Johns Hopkins 大学, Monash 大等の研究機関および企業と積極的に幅広い共同研究を行っており、専門分野を越えた多角的研究を展開している。特に、次世代の医学研究を担う研究者の育成に力を入れており、臨床の現場で発見した問題の解決策を基礎研究において模索するため、大学院生及び若手研究者・医師とともに長期的かつ挑戦的な課題に取り組んできた。本年度は基礎・臨床共同研究および医工連携研究における重要な成果を発表することができた。現在、開発された細胞・動物疾患モデルを利用した創薬・新規治療法研究を展開するとともに、細胞治療用デバイスの開発、MRI 技術を利用した基礎および臨床研究を継続しており、臨床応用を視野に入れた再生医療研究への展開が期待できる。これまでは疾患モデルの開発、病態解明を目指した基礎研究に力点を置いてきたが、今後は開発に成功した複数の有望なシーズの発展を支援していくとともに、企業とタイアップし社会実装を目指していく。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Shibukawa S, Konta N, Niwa T, Miyati T, Yonemochi T, Yoshimaru D, Horie T, Kuroda K, Sorimachi T. Temperature measurement of intracranial cerebrospinal fluid using diffusion tensor imaging after revascularization surgery in Moyamoya disease. Magn Reson Imaging 2023; 99: 1-6.

- 2) Muta K, [Hata J](#), Kawaguchi N, Haga Y, [Yoshimaru D](#), Hagiya K, Kaneko T, Miyabe-Nishiwaki T, Komaki Y, Seki F, [Okano HJ](#), Okano H. Effect of sedatives or anesthetics on the measurement of resting brain function in common marmosets. *Cereb Cortex* 2023; 33(9) : 5148-62.
- 3) [Hata J](#), Nakae K, Tsukada H, Woodward A, Haga Y, ida M, Uematsu A, Seki F, Ichinohe N, Gong R, Kaneko T, [Yoshimaru D](#), Watakabe A, Abe H, Tani T, Hamada H, Gutierrez C, Skibbe H, Maeda M, Pappazian F, Hagiya K, Kishi N, Ishii S, Doya K, Shimogori T, Yamamori T, Tanaka K, [Okano HJ](#), Okano H. Multi-modal brain magnetic resonance imaging database covering marmosets with a wide age range. *Sci Data* 2023; 10(1) : 221.
- 4) Sakai T, Hata J, Shintaku Y, [Ohta H](#), [Sogabe K](#), Mori S, Miyabe-Nishiwaki T, [Okano HJ](#), Hamada Y, Hirabayashi T, Minamimoto T, Sadato N, Okano H, Oishi K. The Japan Monkey Centre Primates Brain Imaging Repository of high-resolution postmortem magnetic resonance imaging: the second phase of the archive of digital records. *Neuroimage* 2023; 273 : 120096.
- 5) Takatsuka S, Kubota T, Kurashina Y, [Kurihara S](#), [Hirabayashi M](#), Fujioka M, [Okano HJ](#), Onoe H. Controlled release of adeno-associated virus from alginate hydrogel microbeads with enhanced sensitivity to ultrasound. *Biotechnol Bioeng* 2023; 120(8) : 2371-7.
- 6) [Shiraishi T](#), [Yoshimaru D](#), Umehara T, Okumura M, Kokubo T, Takahashi J, Sato T, [Onda A](#), Komatsu T, Sakai K, Mitsumura H, Murakami H, [Okano HJ](#), Iguchi Y. Interactive effect of orthostatic hypotension on gray matter atrophy associated with hyposmia and RBD in de novo Parkinson's disease. *J Neurol* 2023; 270(12) : 5924-34.
- 7) [Onda-Ohto A](#), Hasegawa-Ogawa M, [Matsuno H](#), [Shiraishi T](#), [Bono K](#), [Hiraki H](#), Kanegae Y, Iguchi Y, [Okano HJ](#). Specific vulnerability of iPSC-derived motor neurons with TDP-43 gene mutation to oxidative stress. *Mol Brain* 2023; 16(1) : 62.
- 8) Abe Y, Yagishita S, Sano H, Sugiura Y, Dantsuji M, Suzuki T, Mochizuki A, [Yoshimaru D](#), Hata J, Matsumoto M, Taira S, Takeuchi H, Okano H, Ohno N, Sue-matsu M, Inoue T, Nambu A, Watanabe M, Tanaka KF. Shared GABA transmission pathology in dopamine agonist- and antagonist-induced dyskinesia. *Cell Rep Med* 2023; 4(10) : 101208.
- 9) [Shiraishi T](#), [Bono K](#), Hiraki H, [Manome Y](#), Oka H, Iguchi Y, [Okano HJ](#). The impact of VPS35 D620N mutation on alternative autophagy and its reversal by estrogen in Parkinson's disease. *Cell Mol Life Sci* 2024; 81(1) : 103.
- 10) Kurashina Y, [Kurihara S](#), Kubota T, Takatsuka S, [Hirabayashi M](#), [Shinmura H](#), Miyahara H, Hioki A, [Matsushita Y](#), Muramatsu J, [Ogawa Y](#), Fujioka M, [Okano HJ](#), Onoe H. Adeno-associated virus-encapsulated alginate microspheres loaded in collagen gel carriers for localized gene transfer. *Adv Healthc Mater* 2024; 13(12) : e2303546. Epub 2024 Feb 3.
- 11) Oshiro H, Hata J, Nakashima D, Oshiro R, Hayashi N, Haga Y, Hagiya K, [Yoshimaru D](#), Okano H. Restricted diffusion characteristics in oscillating gradient spin echo with mesoscopic phantom. *Heliyon* 2024; 10(4) : e26391.
- 12) Hayashi N, Hata J, Yoshida T, [Yoshimaru D](#), Haga Y, Oshiro H, Oku A, Kishi N, Shirakawa T, Okano H. Identification of the reporter gene combination that shows high contrast for cellular level MRI. *PLoS One* 2024; 19(2) : e0297273.
- 13) Satake T, Taki A, Kasahara K, [Yoshimaru D](#), Tsurugizawa T. Comparison of local activation, functional connectivity, and structural connectivity in the N-back task. *Front Neurosci* 2024; 18 : 1337976.

先端医療情報技術研究部

准教授：高尾 洋之 デジタル医療，脳神経外科，アクセシビリティ，パーソナルヘルスレコード，流体力学
講師：竹下 康平 医療機器（ソフトウェア含む），薬事保険教育

教育・研究概要

先端医療情報技術研究部は，その前身である寄付講座発足の2015年4月より，ICT（Information and Communication Technology：情報通信技術）を医療に用いることを目的に，技術開発の基礎研究から臨床応用までを幅広く取り扱ってきた。

これまで日本で初めて保険適用となったスマートフォン向けアプリ「Join」などの研究開発や利用推進に関わっている。健康管理から，救急現場，病院間ネットワーク，慢性期医療としてのリハビリテーションと介護までの幅広い分野で，ICTを活用し医療の平等化や医療の質の向上を目指す研究を行っている。また，アクセシビリティの普及と利用促進の取り組みを行っている。

I. 医療機器ソフトウェア「Join」の機能拡張に関する研究開発と運用

当部との共同開発により2015年に製品化された医療機器ソフトウェア「Join」について，臨床試用の結果も踏まえながら機能追加，運用改善を実施。

II. アクセシビリティの普及と利用促進

デジタル技術の進展により，わずかな動作で周囲のものを操作し，意思疎通できるアクセシビリティ技術が登場しているが，アセスメントに基づいた適切な機器を選定・セッティングし利用までサポートしていく人材が不足している。これを解決するため，普及啓蒙，人材育成，技術開発を実施。

III. パーソナルヘルスレコードの普及と促進

個人の健康管理において予防医療に繋げることはもちろん，全国の病院受診時に，場所を問わず個人で医療情報を持っていることにより迅速に必要な情報共有とそれに基づいた適切な治療が出来る利点を鑑み，普及促進手法の研究を実施。その一環として，電子カルテの情報をネットワークを介さず個人のスマートフォンにパーソナルヘルスレコードとして

データを移行および取り込みする研究も行なっている。

IV. 社会保障費の最適化に関する研究

民間保険の高度化に必要なPHRや疫学情報について検討を実施

V. 医療ICTに関する研究，取り組み

1. 共同研究開発を行っている企業が保有する介護データについて，AIを用いた言語解析，リスク解析プログラムの開発を実施
2. 医師の勤怠管理アプリ JikeiHere の検証
3. 看護部における業務量調査
4. 3DプリンタやVRを使用した医学教育を実施

「点検・評価・改善」

2023年度は，日本財団よりアクセシビリティ研究について助成を受け研究を実施。SIP事業を中心に，医療データの解析を実施し，社会実装されるAIの開発を行った。また，新たな取り組みとして医学とアクセシビリティ技術の接点を探り，研究予算の獲得につなげた。厚生労働省の科研費でAIの病院導入のアンケート評価を行なっている。

教育面では，VRや3Dプリンタモデルなどを利用した講義をおこない学生に対してこれからの時代に合った指導を行った。運営管理面では，次年度から本格化する医師の働き方改革に向けて，勤怠時間管理情報に対する技術提供など必要な支援を行った。デジタルを専門的に行う部門として，社会及び大学組織内に対して貢献した。

次年度に向けては，外部発表の場をより増やし，さらにプレゼンスを高めていく所存である。

研究業績

I. 原著論文

- 1) 高尾洋之，竹下康平，高橋宜盟，岩下璃香，高尾佳代子，信朝裕行，河田 茂。【高齢者医療・高齢者精神医療におけるICTとDX】医療現場におけるアクセシビリティ。老年精医誌 2023；34(11)：1086-93.
- 2) Kan I, Oishi H, Hyodo A, Nemoto S, Fujimura S, Ishibashi T, Sumita K, Takigawa T, Teranishi K, Kodama T, Kato N, Takao H, Murayama Y. A novel braided stent with customized simulation software for treatment of intracranial aneurysms: multicenter prospective trial before unrestricted clinical application. Oper Neurosurg (Hagerstown) 2024；26(2)：180-7.

- 3) Fujimura S, Yamanaka Y, Takao H, Ishibashi T, Otani K, Karagiozov K, Fukudome K, Yamamoto M, Murayama Y. Hemodynamic and morphological differences in cerebral aneurysms between before and after rupture. *J Neurosurg* 2023; 140(3): 774-82.
- 4) 高尾洋之, 竹下康平, 坂井健一郎, 小松鉄平, 坂野哲平, 藤原武男, 浦島充佳. 医療 DX 遠隔医療とパーソナルヘルスレコード (PHR). *TMA* 2023; 76(7): 613-8.

V. 研究費

- 1) 高尾洋之. 日本財団 障害者の暮らしを支えるアクセシビリティ技術普及プロジェクト. 2022~2024年度.
- 2) 竹下康平. 医療現場における医療 AI の導入状況の把握, 及び導入に向けた課題の解決策の検討のための研究. 厚生労働科学研究費政策科学総合研究事業 (臨床研究等 ICT 基盤構築・人工知能実装研究事業). 2023 年度.
- 3) 竹下康平. 保健医療分野における生成 AI の国内外利活用事例の把握及び利活用可能性の探索のための研究. 厚生労働行政推進調査事業費. 2023 年度.

次世代創薬研究部

准教授: 藤田 雄 創薬開発, 呼吸器内科学

教育・研究概要

次世代創薬研究部は, 2020 年 10 月に産学連携講座として発足したエクソソーム創薬研究講座の研究を引き継ぐ総合医科学研究センターの研究部として 2023 年 4 月にスタートした。本研究部は“細胞外小胞・エクソソーム”に着目した創薬研究を行う。エクソソームとは, 全ての細胞が分泌するナノレベルの細胞外小胞顆粒であり, 長い間, 細胞が分泌するゴミとして考えられてきた。しかし, このエクソソームが RNA, DNA やタンパク質などの遺伝情報を体内の細胞間で送受することで, 生命の恒常性維持やさらには病気の進行にも関与している事実が浮き彫りになり, この研究分野が世界中で加速している。エクソソームを介した遺伝情報の受け渡しは, 細胞レベルを超え, 近年では母乳を介して母から子へ, 日常の食事や飲み物, 感染した細菌やウイルスからの送受が明らかになり, まさに種を超えた新しいサイエンスが日々報告されている。エクソソームを介した細胞間コミュニケーションの理解は, 疾患の病態機序, バイオマーカー開発, そしてここ数年で治療薬応用へとシームレスな研究が展開されている。特に, 昨今のエクソソーム創薬における研究開発は世界中で激化しつつある。本講座では, エクソソームを用いた創薬開発を中心として, それを分泌する細胞自身をシングルセル解析などを用いて分子細胞学的に解析を行うことや, エクソソームや microRNA を用いた体液診断などを軸とした新しいトランスレーショナル研究を目標としている。

I. エクソソーム医薬品開発

本研究を主たる研究テーマとしてエクソソーム医薬品の開発を進めている。呼吸器内科および国内アカデミアとの研究において, 肺から分泌されるエクソソームの集団が, いわゆる“善玉エクソソーム”として働き, 肺疾患における治療薬としての有効性がある研究結果が得られた。その対象疾患は, 臓器線維症を含む様々な難治性呼吸器疾患への効果が期待されている。このエクソソームの効果は, 複数の内包物が重要であり, それらが様々なシグナルの抑制によりマルチターゲットな効果を誘導することが判明している。エクソソームを用いた医薬品の創薬研究は, これまで国内で先行例がない新規モダリ

ティである。そこで、細胞からどのように回収するのか、品質の均一性をどのように担保するのか、また様々な複合物を内包する薬剤の規格をどのようにするのか、実用化に至るまでに様々な課題がある。

我々は、産学連携でこの医薬品の製造工程および品質管理・規格化を進めている。細胞の供給体制の構築、エクソソーム濃縮器開発に関して複数の企業とともに開発を行った。また製造したエクソソーム医薬品の品質管理・規格に関して国内外の学会やPMDA、厚生省と連携を行いその具体的な提言をまとめている。エクソソーム医薬品を製造する連携企業の製造システムおよびGMP施設は構築が完了している。医薬品を用いた毒性試験、薬効試験などを実施し、最終的には、エクソソーム医薬品による医師主導治験を本学附属病院にて実施することを目標とする。本研究は、この他にも国内の様々な企業と共同研究で、エクソソームの製剤化技術開発、さらなる細胞供給体制の構築などの連携を行なっている。これらの研究課題は日本医療研究開発機構(AMED)からの支援も受け、国、アカデミア、各企業の産学官が連携することで、日本で初めてとなるエクソソーム医薬品の開発に取り組んでいる。現在、さらなる基礎研究の知見を蓄積しており、これらのエクソソーム医薬品製造基盤を用いて、改変型エクソソーム製剤の開発やワクチンへの応用研究を進めており、呼吸器疾患だけでなく、アレルギー疾患、自己免疫疾患、また悪性腫瘍などの全身病態にも効果が期待できる創薬の開発など、本学の各診療科や講座と連携を行い、日本で初めての“エクソソームメディシン”の創出を目指している。

II. エクソソームを用いた liquid biopsy

エクソソームは、脂質二重膜に囲われ体液中でも安定的に存在する。さらにRNA、DNAやタンパク質などの遺伝情報を内包しており、これらは細胞や体内の状況を反映することが知られている。つまり、これらを検出することは疾患の診断や病勢評価に使用することができ、エクソソームの体液診断への臨床応用が世界中で加速している。大学病院としての個性を生かし、多様ながん種における診断や特に免疫チェックポイント阻害剤における効果予測バイオマーカー研究を行っている。本学の各診療科および共同研究先と連携し、エクソソームの発現プロファイルを評価することによる薬剤効果予測や有害事象の発症との相関解析を行なっており、論文発表した。さらに、deep-learningに優れた企業との連携で、血中アナライトに関する機械学習を用いたモ

デル構築により、非常に高い精度で薬剤効果予測を可能とし、特許出願し、論文発表した。今後とも各診療科と積極的な連携を行い、診断研究を進めていく。

III. 線維化・老化・炎症に関する基礎的研究

トランスレーショナルリサーチにおいて基礎研究により新たなシーズを探索し続けることは最も重要な点だと考えている。呼吸器疾患やがんを軸として様々な疾患における線維化、老化および炎症・免疫病態を中心とした基礎研究をおこなっている。これまでに、国立がん研究センター研究所との共同研究でシングルセルレベルでの発現解析技術、single cell transcriptome 解析をすすめ、線維化や老化病態における新しい細胞不均一性に関する成果を上げている。さらに、慢性疾患の凍結切片を用いた空間的 transcriptome 解析により、慢性・難治性疾患がなぜ起こるのか、その時空間における新たな解析を行うことにより病態の発症における分子細胞学的な解析をシングルセルレベルで行なっており、論文発表を予定している。さらにアカデミアとの共同研究にて、Hippo 経路を介した線維化分子機序の解明を行なっており、CRISPER-Cas9によるゲノム編集を導入し、conditional KO マウスを用いた解析を進める計画である。また、2021年度より複数の学内連携が実現でき、様々な診療科との基礎共同研究を行っている。今後は、疾患への治療的効果が期待できる間葉系幹細胞由来エクソソームを用いた新しい治療法を展開していく。これらの成果は、将来的に新しい診断および治療薬シーズとして、トランスレーショナルリサーチに繋げていくことを目標とする。

「点検・評価・改善」

本講座の目標は、エクソソームを中心とした診断から治療薬開発までのトランスレーショナルリサーチを本学で推進していくことである。これらの取り組みは、本年度も引き続き、いくつかのメディアや、学会、研究会において発表する機会が与えられ、また国の大型研究費の継続的な獲得に至った。中心的に取り組んでいるエクソソームは、着実に進展が得られている。一方で、現状の大きな課題は、エクソソーム医薬品の製造に関してであるが、新しい医薬品を作り上げていくプロセスには非常に多くの労力が必要であり、産学官連携による総力でこの課題に取り組んでいく必要がある。特に伴走する様々な企業との連携を進め、早期に非臨床安全性試験を終了

することを目標とする。また、基礎研究や臨床サンプルを用いた体液診断研究を通じて、学内の診療科との橋渡しを行い、本学のより一層の研究力向上に寄与するように連携を進めていく。また学内における若手医師及び学生なども積極的に受け入れ、将来的にトランスレーショナルリサーチに関わる人材育成の推進に努める。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Torasawa M, Horinouchi H, Yagishita S, Utsumi H, Okuda K, Takekoshi D, Ito S, Wakui H, Murata S, Kaku S, Okuma K, Matsumoto Y, Shinno Y, Okuma Y, Yoshida T, Goto Y, Yamamoto N, Araya J, Ohe Y, Fujita Y. Exploratory analysis to predict pneumonitis during durvalumab consolidation therapy for patients with locally advanced non-small cell lung cancer from proteomic profiling of circulating extracellular vesicles. *Thorac Cancer* 2023; 14(29) : 2909-23.

II. 総説

- 1) Kizawa R, Araya J, Fujita Y. Divergent roles of the Hippo pathway in the pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis: tissue homeostasis and fibrosis. *Inflamm Regen* 2023; 43(1) : 45.

V. 研究費

- 1) 藤田 雄. エクソソーム医薬品の品質・安全性評価に関するレギュラトリーサイエンス研究. AMED・医薬品等規制調和・評価研究事業. 2021~2023年度.
- 2) 藤田 雄. 特発性肺線維症に対するエクソソーム医薬品開発および実用化. AMED・橋渡し研究戦略的推進プログラム. 2022~2024年度.
- 3) 藤田 雄. COPDにおける新規2型肺胞上皮細胞サブグループを介した病態解明. 科学研究費助成事業・基盤研究 (B). 2021~2023年度.

VI. 特許

- 1) 学校法人慈恵大学. 藤田 雄, 藤本 祥太, 荒屋 潤. 慢性呼吸器疾患治療薬. PCT/JP2023/043834. 2023年.
- 2) 学校法人慈恵大学. 藤田 雄, 荒屋 潤. 急性肺障害治療薬. JP2024/017887. 2024年.

VIII. その他

- 1) Y Fujita. Development of Extracellular Vesicle-based Medicine for Lung Diseases. KSEV workshop. WEB. 6月.
- 2) 藤田 雄. (基礎シンポジウム：肺線維症研究の最

前線-最先端技術による難治性疾患克服に向けた挑戦-) 肺線維症に対する細胞外小胞・エクソソーム治療用製剤の開発. 第32回日本リウマチ学会近畿支部学術集会. 奈良. 8月.

- 3) 藤田 雄. 肺線維症に対する細胞外小胞・エクソソームを用いた治療法の開発. びまん性肺疾患 Seminar 2023. WEB. 9月.
- 4) 藤田 雄. (シンポジウム2：予防医療を見据えたがんスクリーニングマーカー開発の展望) エクソソームを用いた肺がんに対する診断法開発. 第43回日本分子腫瘍マーカー研究会. 横浜. 9月.
- 5) 藤田 雄. 細胞外小胞治療用製剤の開発現状と展望. 第10回日本細胞外小胞学術集会. 北海道. 10月.
- 6) 藤田 雄. 特発性肺線維症 (IPF) に対する臨床グレードEV治療薬の国内での開発状況. 第1回新規モダリティ創薬セミナー. 東京. 11月.
- 7) 藤田 雄. エクソソームを含む細胞外小胞治療用製剤の新規モダリティの可能性. Cell Analysis Webinar 2023. WEB. 1月.
- 8) 藤田 雄. 次世代モダリティ・エクソソームを用いた肺線維症及びCOPDへの治療薬開発. 杏林 Academia-Next Generations-. WEB. 3月.
- 9) 藤田 雄. Development of Extracellular Vesicle-based Therapy for Respiratory Diseases. 第23回日本再生医療学会総会. 新潟. 3月.
- 10) Greene TT, Jo Y, Macal M, Fang Z, Khatri FS, Co-drington AL, Kazane KR, Chiale C, Akbulut E, Swaminathan S, Fujita Y, Fitzgerald-Bocarsly P, Cordes T, Metallo C, Scott DA, Zuniga EI. Metabolic deficiencies underlie plasmacytoid dendritic cell exhaustion after viral infection. *bioRxiv* 2024 Mar 3.

プロジェクト研究部

アミロイド制御研究室・腎臓応用再生医学研究室・免疫細胞治療研究室

教授：岡野ジェイムス洋尚 再生医療
 教授：坪田 昭人 肝臓病学
 室長：杉本 真也 細菌学, 生化学,
 分子生物学
 (アミロイド制御研究室)
 室長：山中修一郎 腎臓病学, 腎臓再生,
 異種移植, 老化治療
 (腎臓応用再生医学研究室)
 室長：佐藤 洋平 遺伝子治療
 (免疫細胞治療研究室)

教育・研究概要

I. アミロイド前駆体タンパク質を分解するプロテアーゼの機能に関する研究

大腸菌のバイオフィルム形成に重要な細胞外アミロイド線維 Curli の主要な構成タンパク質である CsgA がペリプラズム (内膜と外膜の間の領域) に局在するプロテアーゼ Prc により分解されることを明らかにした。Prc はペリプラズム局在の分子シャペロン CsgC と共にペリプラズムへの CsgA 凝集体の蓄積を抑えることや、CsgA の分解系・輸送系の破綻では CsgA 発現を転写レベルで抑えることを明らかにした。さらに Prc に相同性のタンパク質 X が、アルツハイマー病等に関わるアミロイドβペプチドのアミロイド形成を抑えることを見出し、その機能に複数のドメインが重要であることを示唆した。

II. JDP の機能的ヒエラルキーに関する研究

Curli 産生と高温感受性を指標に 3 つの JDP (DnaJ/CbpA/DjlA) の重要性を探った。高温ストレス条件下では、最も高活性の DnaJ が必須で、Curli 産生などに限定される場合は中程度活性の CbpA でも十分であるが、最も低活性の DjlA は DnaJ/CbpA を相補できないことがわかった。以上より JDP の機能的ヒエラルキーという概念を提唱 (Sugimoto 2021): DnaJ と CbpA は同程度の親和性で分子シャペロン DnaK に結合すること、JDP の機能発揮には染色体上の位置関係が重要なことを

明らかにした。本知見は、生物に普遍的な分子シャペロン Hsp70 とその補因子 JDP の協同性や進化について新たな洞察を与えた。

III. 大腸菌の細胞外アミロイド線維産生における GrpE の必須性の解析

DnaK のスクレオチド交換因子 GrpE は、ADP 結合型 DnaK から ADP と基質タンパク質を解離させる。大腸菌野生株と *grpE* 欠損株の培養では、野生株のみが Curli を産生した。プラスミドによる *grpE* 相補でも *grpE* 欠損株の Curli 産生は回復せず、*grpE* 以外の変異/欠損が示唆された。Curli 関連遺伝子解析では *csg* 遺伝子群の欠損が判明、CsgABCDEF 共発現プラスミドを *grpE* 欠損株に導入すると Curli 産生を認めた。プラスミドにより *dnaK* 欠損株で GrpE に結合できない変異型 DnaK を発現させると野生型 DnaK 発現と同様に *dnaK* 欠損株の Curli の産生が回復した。以上より、DnaK は Curli 産生に必須だが、GrpE は必須ではなく、GrpE 非依存的な DnaK の生理機能を示唆した。

IV. アミロイドーシスの発症を誘導する腸内細菌由来機能性アミロイドの探索

特定の腸内細菌が産生する機能性アミロイドが中枢神経や全身に移行し、宿主アミロイド前駆体タンパク質の構造変換を触媒することで神経変性疾患を発症させるという新仮説を検証した。神経変性疾患で増加している *Catabacter* 属細菌の機能未知タンパク質が CsgA と低い相同性を示しており、*Catabacter amyloid-like protein A* (CalA) と命名した。立体構造予測では CalA の N 末端は天然変性領域であり、C 末端側にβシート構造を形成することが示唆された。合成 CalA-C 末端ペプチド (CalA-C) は分枝のない線維構造を形成すること、CalA-C アミロイド線維断片は自身の線維形成を促進したが、アルツハイマー病に関わるアミロイドβ42 ペプチドのアミロイド形成は促進しなかった。CalA-C は種特異的な Seeding 効果を持つことがわかった。

V. ゲノム編集によるヒト免疫細胞の機能解析

本年度は血液系の細胞株 (Jurkat 細胞) やヒト初代培養細胞 (CD4 陽性細胞, 制御性 T 細胞) に対して、CRISPR/Cas9 によるノックイン (ノック

アウト) 実験を行った。また、Prime editing と呼ばれる次世代ゲノム編集方法を用いて、ケモカインレセプター (CXCR4) の遺伝子改変をおこなった。研究結果は米国遺伝子治療学会 (2023 年)、国際免疫学会連合 (2023 年) でポスター発表を行い、制御性 T 細胞における非古典的 NF- κ B 経路の果たす役割に関して、筆頭責任著者として論文投稿を行った。来年度以降の研究費獲得のため、科研費・JST・民間財団等の研究助成に積極的に応募を行った。

VI. ヒト組織から免疫細胞の分離・解析方法の確立
獨協医科大学、東邦大学耳鼻咽喉科と共同で副鼻腔ポリープから免疫細胞 (B 細胞, T 細胞, NK 細胞, 好酸球, 好中球, マクロファージ等) を回収する方法を検討した。ソーティングや磁気ビーズにより単離した免疫細胞を、フローサイトメトリーや RNA-seq を用いて評価する方法の検討を行った。本研究に関して学内研究費 (大学間共同プロジェクト研究費) に応募し、採択された。現在は、得られた成果をまとめ論文投稿を準備している。

VII. 遺伝子細胞治療製品の品質評価方法の検討
これまで遺伝子細胞治療製品の品質評価は施設毎に行われており、ベクターコピー数 (VCN) 等の標準的な評価項目の施設間格差に関しては十分に検討されていなかった。新規の核酸定量方法である ddPCR を用いて、施設間や実験者間での再現性を考慮したアッセイ系の構築を目指して実験を行った。AMED の医薬品等規制調和・規制科学推進事業に採択され研究を継続した。来年度以降も研究を継続し、1 細胞毎に VCN を測定する方法の開発に取り組む。

VIII. 移植用臓器開発に向けた異種胎子の機能解析
胎生期の腎臓は、血管も未熟で尿産生能もない。しかし、胎子腎臓を成獣の後腹膜下へ移植すると、レシピエント側の血管と統合しながら、2~3 週間後には体内で成熟化し、尿が産生される。これまでは成人治療を目指し、移植対象を成獣としていたが、重度先天性腎疾患の治療へも胎子臓器移植技術を広げるために、ラット胎子への同種胎子腎臓移植を試みた。移植された胎子は問題なく生まれ、成獣まで成長した。移植された胎子腎臓は、胎子の皮下で成長し、尿を産生することが認められた。尿産生は 150 日以上続くことが確認された。今後は、他施設とも連携し霊長類へと検証を進める。

IX. 誘導性アポトーシス機構を利用した新規動物モデル研究

アポトーシス誘導システムを搭載し、本システムでは初めて胎仔内の標的細胞を除去することに成功した。標的細胞除去をネフロン前駆細胞として行い、胎生期における胚性前駆細胞の除去が臓器機能へ与える影響について、現在モデル化を実施しており、論文投稿の準備を進めている。Cre/loxP システムも利用可能な動物の作製にも取り組んでいる。

X. 老化細胞除去による腎性老化治療の研究

アポトーシス誘導システムによる標的細胞除去は、除去によるバイスタンダー効果が低く、老化細胞除去の効果を解析するのに適したモデルであることが知られている。老化細胞マーカーを標的として、アポトーシス誘導システムを組み込んだ老化細胞除去モデルマウスを作製した。現在は、系統のホモ化および繁殖を行っている。次年度は、慢性腎臓病 (CKD) 誘導下での老化細胞除去が CKD の進展に与える影響について、トランスクリプトーム解析も含めた網羅的な解析を目指す。

XI. 抗 B 型肝炎ウイルス (HBV) 創薬のスクリーニングとヒト肝臓キメラマウスの活用

AMED 班員として、創薬に携わる各研究班より見出された抗 HBV 活性を示す新規物質に対して、血中薬物濃度シミュレーションと動物による薬物動態および副作用のスクリーニングを行い、薬剤候補として次段階への可否を判定している。可能性がある場合、我々が改良してきたヒト肝臓キメラマウスを用いて抗 HBV 効果をみている。一方、キメラマウスの成否は移植肝細胞により影響されることを明らかにしてきたが、その分子生物学的な差異を RNA-seq やプロテオミクスで網羅的に解析している。

XII. C 型肝炎ウイルス (HCV) 排除後の肝細胞内微細構造・小器官と肝発癌と関連性

抗 HCV 剤による HCV 排除後、慢性肝疾患患者の肝組織が正常へ回帰することを初めて論文報告 (1997) した。“真の治療”という命題のもと、電顕解析を行ったところ HCV 排除後 10 年以上経過しても肝細胞内微細構造・小器官の異常が残存していることを明らかになった (論文 2023)。さらに治療による HCV 排除後の肝発癌に対して、RNA-seq, ATAC-seq, 免疫電顕, 超高感度 PCR 法による occult HCV の検出も含めた解析を行っており、癌

原性の機序が徐々に明らかになってきている。

XIII. HBV 関連肝癌切除後の新規リキッドバイオプシー

HBV のヒトゲノムへの組み込み (integration) はよく知られているが、肝癌切除組織における HBV 遺伝子の組み込みパターンを再発マーカーとして応用を進めている。その方法には新たな検出方法である RAISING 法を用いている (論文 2023)。手術後の患者末梢血漿より cell-free DNA を抽出し、HBV 遺伝子の検出と組み込みパターンを RAISING 法により検出することで肝癌の残存有無や再発を早期に予知することを目指している。

「点検・評価・改善」

【アミロイド制御研究室】

本年度の研究成果として、大腸菌のバイオフィルム形成や宿主への感染・定着に重要な役割を果たす細胞外アミロイド線維 Curli の主要な構成タンパク質である CsgA がペリプラズムで分解されるメカニズムを解明したことがあげられる (投稿中)。また、所属する医学科生が日本細菌学会関東支部会にて学生優秀発表賞を受賞するなど、若手研究者の育成という観点からも本研究室の取り組みが実を結んでいる。現在、投稿中・投稿準備中の論文が複数あり、今後も継続的な研究成果の発信が期待できる。さらに、競争的資金の獲得に向けた取り組みを積極的に行い、JST 創発的研究支援事業、文部科学省科学研究費補助金、および民間財団の研究助成金の獲得にもつながっている。今後も、学内外の研究機関との共同研究をさらに活性化させ、最新の研究成果を継続的に発表していくとともに、若手研究者の育成にも尽力していくことが課題である。

【免疫細胞治療研究室】

本年度は順調に研究が進み、制御性 T 細胞に対するゲノム編集法が確立し、研究費獲得、学会発表から論文発表につなげることができた。今後はさらなる研究の発展を目指し、研究費獲得や実験系のセットアップに努める。また、獨協医科大学、東邦大学大橋医療センター耳鼻咽喉科との共同研究に関しても、RNA-seq を含めて解析が進んでおり、来年度中に論文投稿を目指している。これまではあまり研究が進んでいなかった、B 細胞や NK 細胞の機能に着目した研究を進めていく予定である。また、本年度は研究活動に専念した結果、十分な教育時間の確保ができなかった。来年度以降、教育機会を増やすことを検討する。

【腎臓応用再生医学研究室】

本年度は、腎臓再生を目的とするアポトーシスシステムを利用した細胞除去システムを搭載した動物の作製を、ラット 1 系統とマウス 5 系統で行った。年度末に F0 個体が得られたものもあり、F1 への継代および機能検証実験に進んだ系統は 2 系統のみとなっている。検証が実施できた 2 系統においては、いずれも良好な表現系を示し、標的細胞を除去するという目的は達成された。研究のアウトプットについては、国際誌に共著を含め 3 報、国内誌に総説 2 報、共同演者を含め国際学会でのポスター発表 2 件と国内学会での口頭発表を 6 件実施した。研究資金獲得については、AMED 再生・細胞医療・遺伝子治療実現加速化プログラムの基礎応用課題に新規採択され、JST 創発的研究支援事業のフェーズ 2 に採択された。教育については、大学院生 1 名が学位を取得した。次年度は、民間の研究費取得をより積極的に行い、研究のアウトプットをさらに進めたい。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Kunoh T, Yamamoto T, Ono E, Sugimoto S, Takabe K, Takeda M, Utada AS, Nomura N. Identification of *lthB*, a gene encoding a putative glycosyltransferase family 8 protein required for *Leptothrix* sheath formation. *Appl Environ Microbiol* 2023; 89(4): e0191922.
- 2) Sato Y, Osada E, Manome Y. Non-canonical NFκB signaling endows suppressive function through FOXP3-dependent regulatory T cell program. *Heliyon* 2023; 9(12): e22911.
- 3) Sato Y, Nathan A, Shipp S, Wright JF, Tate KM, Wani P, Roncarolo MG, Bacchetta R. A novel *FOXP3* knockout-humanized mouse model for preclinical safety and efficacy evaluation of Treg-like cell products. *Mol Ther Methods Clin Dev* 2023; 31: 101150.
- 4) Harada A, Matsumoto N, Kinoshita Y, Matsu K, Inage Y, Morimoto K, Yamanaka S, Kurobe M, Yokoo T, Kume H, Ohki T, Kobayashi E. Maturation and development of fetal pig intestinal tissue in immunodeficient mice. *Acta Cir Bras* 2024; 39: e390624.
- 5) Matsui K, Sekine H, Ishikawa J, Enosawa S, Matsumoto N, Inage Y, Kinoshita Y, Morimoto K, Yamamoto S, Koda N, Yamanaka S, Yokoo T, Kobayashi E. Exploration of preservation methods for utilizing porcine fetal-organ-derived cells in regenerative medicine research. *Cells* 2024; 13(3): 228.
- 6) Matsui K, Yamanaka S, Chen S, Matsumoto N,

Morimoto K, Kinoshita Y, Inage Y, Saito Y, Takamura T, Fujimoto T, Tajiri S, Matsumoto K, Kobayashi E, Yokoo T. Long-term viable chimeric nephrons generated from progenitor cells are a reliable model in cisplatin-induced toxicity. *Commun Biol* 2023; 6(1): 1097.

- 7) Matsumoto N, Yamanaka S, Morimoto K, Matsui K, Nishimura S, Kinoshita Y, Inage Y, Fujimori K, Kuroda T, Saito Y, Takamura T, Fujimoto T, Tajiri S, Matsumoto K, Inoue M, Kobayashi E, Yokoo T. Evaluation of the ability of human induced nephron progenitor cells to form chimeric renal organoids using mouse embryonic renal progenitor cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2023; 662: 18-25.

II. 総説

- 1) 杉本真也. バイオフィルムの解析技術. *アグリバイオ* 2023; 7(10): 13-7.
- 2) 杉本真也. バイオフィルムを数秒で透明化. *光アライアンス* 2023; 34(8): 26-9.
- 3) 杉本真也, 尾花 望. バイオフィルムにおける集団性と社会性. *遺伝: 生物の科* 2023; 77(6): 428-35.
- 4) 杉本真也, 金城雄樹. バイオフィルム透明化法 iCBiofilm の開発と透明化ライブセルイメージングへの応用. *慈恵医大誌* 2023; 138(6): 131-8.
- 5) 松本直人, 山中修一郎, 横尾 隆. 再生医療, 異種移植, 異種再生医療の現状. *発達腎研会誌* 2023; 30(1): 22-6.
- 6) 森本啓太, 山中修一郎. 【腎臓学この1年の進歩】異種腎臓移植の躍進. *日腎会誌* 2024; 66(1): 310-4.

V. 研究費

- 1) 杉本真也. アミロイドの制御分子から開拓する感染症・神経変性疾患の融合領域研究. JST 創発的研究支援事業. 2023~2025 年度.
- 2) 杉本真也. バイオフィルム形成における菌体外マトリクス成分のムーンライト機能の解明. 科学研究費助成事業・基盤研究 (B). 2020~2023 年度.
- 3) 杉本真也. iBC 法を用いたポストコッホ微生物集団の活写. 科学研究費助成事業・新学術領域研究 (研究領域提案型). 2022~2023 年度.
- 4) 杉本真也. アミロイドーシスの発症を誘導する腸内細菌由来機能性アミロイドの探索. 科学研究費助成事業・挑戦的研究 (萌芽). 2020~2023 年度.
- 5) 杉本真也. DnaK シャペロンシステムの機能的ヒエラルキーを規定する分子基盤の解明. 発酵研究所 一般研究助成. 2023~2024 年度.
- 6) 杉本真也. ペリプラズム局在プロテアーゼによる菌体外アミロイド線維形成タンパク質の分解機構の解明.

熊本大学発生医学研究所 共同研究費旅費. 2023 年度.

- 7) 佐藤洋平. 遺伝子治療用製品の品質及び安全管理に有用な新規評価手法の開発. AMED・医薬品等規制調和・評価研究事業 医療品・医療機器・再生医療等製品等に係るレギュラトリーサイエンスに関する研究 (若手育成枠). 2023~2025 年度.
- 8) 佐藤洋平. 制御性 T 細胞における非古典的 NFκB 経路の果たす役割の解明. 科学研究費補助金・研究活動スタート支援 2022~2023 年度.
- 9) 佐藤洋平. CRISPR/Cas9 を用いた先天代謝異常症由来 iPS 細胞に対する新規治療法の開発. 武田科学振興財団. 2022~2023 年度.
- 10) 佐藤洋平. 改良型乳酸バイオセンサーを用いた乳酸代謝を標的とする新たな免疫制御法の開発. 三島海雲記念財団自然科学部門研究助成. 2023 年度.
- 11) 佐藤洋平. 鼻粘膜組織における組織常在性メモリー B 細胞の生理学的・病理学的機能の解析. 東京慈恵会医科大学大学間共同プロジェクト研究費 (東邦大学との共同研究). 2023 年度.
- 12) 山中修一郎. 臓器再生早期実現に向けた誘導前駆細胞による胎仔キメラ作製とマルチキメラ腎臓の開発. AMED・再生・細胞医療・遺伝子治療実現加速化プログラム. 2023~2025 年度.
- 13) 山中修一郎. 異種体内ヒト腎臓による腎再生医療の実装と薬剤性腎障害の克服. 国立研究開発法人科学技術振興機構 (JST) 2021 年度創発的研究支援事業. 2021~2027 年度.
- 14) 山中修一郎. 新規マウスを用いた腎動脈狭窄腎不全モデルにおける老化細胞除去の腎機能改善効果の解析. 公益財団法人石橋由紀子記念基金助成金. 2023 年度.
- 15) 山中修一郎. 老化細胞除去マウスの作製と慢性虚血性腎障害に対する Senolytic の検証. 東京慈恵会医科大学研究奨励費. 2023 年度.

VII. 賞

- 1) 高泉 優, 杉本真也, 古橋広人, 二口俊樹, 一志公夫, 炭山和毅, 金城雄樹. 学生ポスター発表賞. 第 140 回成医会. 二次胆汁酸による閉塞胆管ステント由来腸球菌のバイオフィルム形成と凝集の促進. 2023 年 10 月.
- 2) 奈良萌子, 大瀧琴音, 藤田かのん, 重盛林太郎, 杉本真也, 金城雄樹. 第 106 回日本細菌学会関東支部総会 優秀発表賞. 日本細菌学会関東支部総会. 細胞外アミロイド線維 Curli の産生における分子シャペロン DnaK のヌクレオチド交換因子 GrpE の必須性の解析. 2023 年 10 月.
- 3) 松井賢治, 山中修一郎, 松本直人, 齊藤弥積, 高村毅, 藤本俊成, 田尻 進, 松本 啓, 小林英司, 横尾隆. 一般演題優秀演題賞 (基礎). 第 66 回日本腎臓学

- 会学術総会. 新生仔マウスの腎発生ニッチを足場としたキメラネフロン長期生着. 2023年6月.
- 4) 松井賢治, 山中修一郎, 小林英司, 横尾 隆. 優秀発表賞. 日本腎臓学会 若手基礎研究フォーラム 2023. 安全かつ高効率なネフロン前駆細胞除去システムのマウスモデルでの検証. 2023年8月.
- 5) 松井賢治, 山中修一郎, 小林英司, 横尾 隆. 第12回分子腎臓フォーラム 優秀賞. 日本腎臓学会. 胎仔型腎オルガノイドの新生仔マウスへの同所性移植モデルの作成: その作成と応用. 2023年9月.
- 6) Morimoto M, Yamanaka S, Koda N, Yamamoto S, Kinoshita Y, Inage Y, Matsui K, Matsumoto K, Ozawa K, Wada S, Kobayashi E, Yokoo T. 2023 IXA Scientific Congress Award. International Xenotransplantation Association. Challenge for xeno renal regenerative therapy for fetus. 2023年10月.
- 7) 松井賢治, 山中修一郎, 小林英司, 横尾 隆. 優秀若手基礎研究者賞候補演題選出. 第1回 日本腎臓学会若手基礎研究フォーラム. 内因性アポトーシス経路を活用したネフロン前駆細胞誘導死マウスの開発とその応用. 2024年2月.
- 8) 森本啓太, 山中修一郎, 山本修太郎, 向田風沙, 木下善隆, 稲毛由佳, 松井賢治, 松本 啓, 小澤克典, 和田 誠司, 小林英司, 横尾 隆. 優秀演題賞. 第26回日本異種移植研究会. 子宮内胎仔への異種胎仔腎臓移植法の開発—先天性腎疾患患児を想定したラットモデルでの検討. 2024年2月.

VIII. その他

- 1) 杉本真也, 山中邦俊, 金城雄樹. (口頭) ペリプラズムにおけるアミロイド線維形成タンパク質 CsgA の分解機構. 第19回 21世紀大腸菌研究会. 鶴岡, 6月.
- 2) 杉本真也. (ランチョンセミナー) バイオフィルムの透明化イメージングのすゝめ. 第37回日本バイオフィルム学会学術集会. 松戸, 8月.
- 3) 奈良萌子, 大瀧琴音, 藤田かのか, 重盛林太郎, 杉本真也, 金城雄樹. (口頭) 細胞外アミロイド線維 Curli の産生における分子シャペロン DnaK のスクレオチド交換因子 GrpE の必須性の解析. 第106回日本細菌学会関東支部総会. 松戸, 10月.
- 4) 杉本真也. (シンポジウム) 分子生物学と透視技術でバイオフィルムの形成原理と機能に迫る. 第55回ビブリオシンポジウム. つくば, 10月.
- 5) 杉本真也. (招待講演) バイオフィルムを瞬時に透明にする iCBiofilm 法の開発と応用. 第72回日本放線菌学会学術講演会. 東京, 11月.
- 6) Sato Y, Osada E, Manome Y. Plasmacytoid dendritic cells specifically upregulate UDP-glucose ceramide glucosyltransferase. The International Congress of

Immunology (IUIS) 2023. Cape Town, Nov.

- 7) Sato Y, Osada E, Manome Y. Non-canonical NFκB signaling endows suppressive function through FOXP3-dependent regulatory T cell program. The American Society of Gene & Cell Therapy (ASGCT 2023). Los Angeles, May.
- 8) 山中修一郎. (日本腎臓学会・日本獣医腎泌尿器科学会合同シンポジウム: 獣医療/ヒト医療から発信する腎臓病基礎研究とその敷衍) 腎臓再生の現況と課題～iPS細胞と異種移植とキメラ技術について～. 若手基礎研究フォーラム 2023 腎臓基礎研究のススメ. WEB, 8月.
- 9) 西山 成, 北田研人, 山中修一郎, 横尾 隆, 濱野高行, ヤハンノウリン. 高齢イルカで生じるCKDリスクにおけるリンの関与. 第66回日本腎臓学会学術総会. 横浜. 6月. [日腎会誌 2023; 65(3): 255]
- 10) 山中修一郎. iPS細胞と動物胎仔腎臓を用いた腎臓再生技術. 第1回東京慈恵会医科大学内科グランドカンファレンス. 東京, 2月.

基盤研究施設

教授：鐘ヶ江裕美	遺伝子治療，分子ウイルス学
教授：岩瀬 忠行	細菌学，微生物人類学，研究計画法
教授：山澤徳志子	薬理学，生理学
講師：池田 恵一	分子細胞生物学，内分泌学
講師：佐藤 洋平	免疫学，細胞治療学

教育・研究概要

I. 研究概要

1. ウイルスベクターを用いた遺伝子発現システム構築

ウイルスベクターは細胞内に目的遺伝子を高効率で導入可能なシステムであり，本年度はB型肝炎ウイルスのゲノムを搭載したアデノウイルスベクターを用いたHBV1.03-AdVシステムを用いて，ウイルスゲノム複製に必須である新たなゲノム領域の特定に成功し，本領域を破壊するゲノム編集治療に成功した。

2. 新規抗微生物戦略の開発

本学消化器・肝臓内科の光永真人講師とともに行っていたこれまでの検討によって得られた知見を基に新たな概念を構築することによって，がんに対する光免疫療法と病原微生物に対する光免疫抗微生物戦略とを統合し，新たに「光免疫テクノロジー・光免疫治療戦略」として，その標準となる手法を確立した。がんに対する光免疫療法をその原理に基づき，対象を細菌やウイルスまでに拡大できることを世界で初めて実証し，新たな感染症治療法となりうる「光免疫抗微生物戦略」を報告した。

3. 悪性高熱症モデルマウスにおける熱誘導性Ca²⁺放出機構と細胞内温度変化

哺乳動物は外部の気温変動にも熱産生と熱放散のバランスを調整し，体温を一定に保つ能力を持っている。しかし，この体温調節機能が崩れると，発熱，熱中症，悪性高熱症（Malignant hyperthermia；MH）などの深刻な状況を引き起こす。MHモデルマウスから単離された骨格筋細胞において，イソフルラン麻酔投与時に骨格筋細胞の温度と細胞内Ca²⁺濃度が共に上昇することを明らかにした。これにより，イソフルラン麻酔が引き起こされる悪性高熱症を単一細胞レベルで再現した。これらの研究成果を招待講演4件（2件は国際学会）で報告した。

4. がん細胞内におけるウロコルチンの細胞内輸送に関する検討

2009年に腎がん細胞株においてcorticotropin-releasing hormone（CRH）関連ペプチドのウロコルチンが，腎がん細胞の細胞核に免疫活性が報告されたことから，こうしたがん細胞株での異常な輸送系の存在が示唆された。当施設に保存されているがん細胞株を含めたいくつかのがん細胞株を用いて，蛍光標識ヒトウロコルチンIおよびCRF受容体（1型）の発現ベクターを用いてがん細胞に蛍光タンパクを発現させ，ヒトウロコルチンIのがん細胞での核移行のメカニズムを検討した。

5. ゲノム編集によるヒト免疫細胞の機能解析

本年度は血液系の細胞株やプライマリー細胞に対してCRISPR/Cas9によるノックイン実験を行った。また，Prime editingと呼ばれる次世代ゲノム編集方法を用いたケモカインレセプターの改変をおこなった。研究結果は米国遺伝子治療学会（2023年），国際免疫学会連合（2023年）でポスター発表を行い，筆頭責任著者として論文投稿を行った。来年度以降の研究費獲得のため，科研費・JST・民間財団等の研究助成に積極的に応募を行った。

II. 教育

コース基礎医科学I，II，コース臨床基礎医学ユニット「ウイルスと感染」，「細菌学実習」，「免疫学実習」及びコース臨床医学IIユニット「症候から病態へ」を担当した。またコース臨床基礎医学ユニット「症候病態演習I，II」，コース外国語IIIユニット「医学英語専門文献抄読」，そして研究室配属を担当した。大学院教育では，共通カリキュラム（微細形態学），選択カリキュラムとして分子診断・治療学を担当した。その他，看護学科においては「微生物学」と「免疫学」の講義，また看護専門学校においては，「感染と免疫」「生体の調節機能」「薬理学」の講義を担当した。がんプロフェッショナル事業の連携校として，慈恵医大のがんゲノム医療人養成コースを担当し，e-learning用の教材を作成した。

「点検・評価・改善」

1. 施設

今年度の登録研究員数は189名で，例年とほぼ同様であった。

受託件数は，シーケンス受託4,222件，走査型電子顕微鏡受託71件，透過型電子顕微鏡受託107件，ガスクロマトグラフィー受託4件，MALDI受託1件，LC/MS受託14件であった。今年度から，次

世代シークエンサーとセルソーターについては機器の老朽化や利用者の減少により受託を停止した。一方、質量分析機器の受託を開始した。

HPの相談窓口を分かりやすく変更しており、今年度は生化学系相談32件、形態学研究相談15件に対応した。更に9件のセミナー、2件の機器デモンストレーションを開催した。

特に今年度は支援体制について見直しを行い、東京慈恵会医科大学質量分析チームと基盤研究施設形態学チームを発足し、登録研究員の研究サポートを充実させた。

2. 研究

昨年度で馬目教授、秋山講師が退任し、教授3名、講師1名とテニュアトラック講師1名の体制となった。教員数は減少したが、基盤研究施設の共同実験施設としての体制強化のため、今年度から各々の教員が施設での担当を決め、担当業務と研究を並行して行った。研究時間は昨年度より制約されたが、研究も順調に推移し学会等において発表を行った。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Takeyama H, Manome Y. Serum sialyl fibronectin is an indicator of good prognosis in thyroid cancer. *Cancer Diagn Progn* 2023; 3(1) : 75-84.
- 2) Takeyama H, Manome Y. Breast Cancers Secreting sialyl-fibronectin are less likely to cause epithelial-mesenchymal transition and have good prognoses. *Cancer Diagn Progn* 2023; 3(5) : 558-70.
- 3) Ohta K, Ito M, Chida T, Nakashima K, Sakai S, Kanegae Y, Kawasaki H, Aoshima T, Takabayashi S, Takahashi H, Kawata K, Shoji I, Sawasaki T, Suda T, Suzuki T. Role of hepcidin upregulation and proteolytic cleavage of ferroportin 1 in hepatitis C virus-induced iron accumulation. *PLoS Pathog* 2023; 19(8) : e1011591.
- 4) Onda-Ohto A, Hasegawa-Ogawa M, Matsuno H, Shiraishi T, Bono K, Hiraki H, Kanegae Y, Iguchi Y, Okano HJ. Specific vulnerability of iPSC-derived motor neurons with TDP-43 gene mutation to oxidative stress. *Mol Brain* 2023; 16(1) : 62.
- 5) Takano Y, Yogosawa S, Imaizumi Y, Kamioka H, Kanegae Y, Eto K, Yoshida K. *DYRK2* promotes chemosensitivity via p53-mediated apoptosis after DNA damage in colorectal cancer. *Cancer Sci* 2023; 114(12) : 4558-70.
- 6) Suzuki M, Liu C, Oyama K, Yamazawa T. Trans-scale thermal signaling in biological systems. *J Bio-*

chem 2023; 174(3) : 217-25.

- 7) Iwase T, Ito K, Nishimura T, Miyakawa K, Ryo A, Kobayashi H, Mitsunaga M. Photoimmunotechnology as a powerful biological tool for molecular-based elimination of target cells and microbes, including bacteria, fungi and viruses. *Nat Protoc* 2023; 18(11) : 3390-412.
- 8) Sato Y, Osada E, Manome Y. Non-canonical NFκB signaling endows suppressive function through FOXP3-dependent regulatory T cell program. *Heliyon* 2023; 9(12) : e22911.
- 9) Sato Y, Nathan A, Shipp S, Wright JF, Tate KM, Wani P, Roncarolo MG, Bacchetta R. A novel FOXP3 knockout-humanized mouse model for preclinical safety and efficacy evaluation of Treg-like cell products. *Mol Ther Methods Clin Dev* 2023; 31 : 101150.
- 10) 鐘ヶ江裕美. 遺伝子治療に用いられるゲノム編集技術. *日医師会誌* 2023; 152(特別1) : S244-7.

V. 研究費

- 1) 山澤徳志子. 筋肉熱シグナリング破綻・暴走の個体解析. 科学研究費助成事業・学術変革領域研究 (B). 2022~2024年度.
- 2) 山澤徳志子. 骨格筋機能維持・改善にむけた分子栄養学的基盤研究. 科学研究費助成事業・基盤研究 (B). 2022~2024年度.
- 3) 山澤徳志子. 新規モデル動物を用いた骨格筋におけるリアノジン受容体 CICR 機構の意義. 科学研究費助成事業・挑戦的研究 (萌芽). 2023~2024年度.
- 4) 岩瀬忠行. 宿主細菌の遺伝子発現を制御する新規プロフェージ遺伝子の解析. 科学研究費助成事業・基盤研究 (C). 2022~2024年度.

VIII. その他

- 1) Yamazawa T, Oyama K, Murayama T, Kurebayashi N, Tsuboi Y, Noguchi S, Fukuda N, Suzuki M. Dysfunctional muscle Ca²⁺-thermal signaling in MH model mice. Gordon Research Conference, Muscle: Excitation-Contraction Coupling. New London, June.
- 2) 山澤徳志子, 佐藤主税. 大気圧走査電子顕微鏡 (ASEM) による組織における分泌顆粒のイメージング. 日本顕微鏡学会第79回学術講演会. 松江, 6月.
- 3) 池田恵一, 東條克能, 立花利公, 馬目佳信. がん細胞における細胞核内へのウロコルチン (UCN) I の移行に関する検討. 第96回日本内分泌学会学術総会. 名古屋, 6月.
- 4) 岩瀬忠行, 光永真人. 細菌や真菌, ウイルスなどの様々な微生物に対して適用可能な光免疫抗微生物戦略—特に多剤耐性黄色ブドウ球菌に対する効果について—.

第 67 回日本ブドウ球菌研究会, 仙台, 9 月.

- 5) Yamazawa T. Characterization of type 1 ryanodine receptor knock-in mice with malignant hyperthermia-associated mutations. The 10th Federation of the Asian and Oceanian Physiological Societies Congress (FAOPS 2023). Daegu, Nov.
- 6) Yamazawa T. Dysfunctional muscle Ca^{2+} -thermal signaling in malignant hyperthermia model mice. Australian Physiological Society (AuPS2023). Melbourne, Nov.
- 7) 山澤徳志子. (国際交流委員会企画シンポジウム) Functional analysis of type 1 ryanodine receptor in skeletal muscle using a novel animal model. 日本生理学会第 100 回記念大会. 京都, 2023 年 3 月.
- 8) 山澤徳志子. (シンポジウム: 動的な細胞シグナルをとらえるための多角的アプローチ) 悪性高熱症モデルマウス骨格筋における細胞内 Ca^{2+} シグナリング. 日本生理学会第 101 回記念大会. 北九州, 3 月.

実験動物研究施設

教授: 嘉糠 洋陸 寄生虫感染と衛生動物学
講師: 櫻井 達也 分子寄生虫学

教育・研究概要

I. 迅速かつ高精度なアフリカ睡眠病遺伝子診断法の開発

アフリカ睡眠病は、アフリカトリパノソーマ原虫の感染によって引き起こされるサハラ以南アフリカに固有の致死性の原虫感染症である。アフリカ睡眠病の診断は、従来、患者血液からの直接的な虫体の検出によって行われるが、感度等の面で限界がある。このため、現在では分子生物学的手法等も用いられている。LAMP (Loop-mediated isothermal amplification) 法は、鎖置換活性を持つ *Bst* DNA ポリメラーゼを用いた等温遺伝子増幅法であり、様々な感染症の遺伝子診断に応用されている。我々は、従来の *Bst* DNA ポリメラーゼよりも増幅効率が高い改変型酵素と、LAMP 反応産物を特異的に検出する蛍光標識プローブ (Molecular Beacon (MB)) を用いて、迅速性と特異性を向上させたアフリカ睡眠病診断 LAMP 法の開発を行っている。アフリカトリパノソーマ原虫の一種である *Trypanosoma congolense* のゲノム DNA を特異的に検出する MB-LAMP 法をモデルとして、改変型酵素の有用性を検証した。市販の改変型酵素 5 つと、比較対象として従来型の酵素を用いて、*T. congolense* のゲノム DNA を鋳型とした MB-LAMP 法を行い、検出までに要する反応時間と特異性、感度について検討した。その結果、各改変型酵素は、検出までに要する MB-LAMP 法の反応時間を短縮可能なことが示された。最も顕著な例では、約 65% (約 20 分→約 7 分) の短縮が認められた。特異性については、試行した反応時間 (60 分) 内でのバックグラウンドの上昇は観察されなかった。また、検出限界は、従来型酵素を用いた場合と同等であった。以上から、改変型 *Bst* DNA ポリメラーゼを用いた MB-LAMP 法は、従来型酵素と同程度の感度と高い特異性をもちながら、検出までに要する反応時間の短縮が可能なが示唆された。

II. マラリア原虫に備わる低温耐性メカニズムについての研究

多くの寄生性原虫は、長期間の低温環境に晒された場合、細胞死により死滅する。一方で、マラリア

原虫は、蚊に寄生している期間中に低温環境に暴露されることや、原虫を含む血液製剤の輸血による感染事例（輸血マラリア）など低温環境に一定の耐性を有することが知られている。そこで我々は、感染症制御に資する新規知見の獲得を目的として、熱帯熱マラリア原虫（*P. falciparum* 3D7株）の培養系において、低温環境への暴露がマラリア原虫の遺伝子発現動態に与える影響について解析した。

熱帯熱マラリア原虫の発育段階は、D-ソルビトールとパーコールを併用することにより、分裂体ステージに同調することができる。低温環境（4℃）において、低温耐性を持たないとされる分裂体ステージに同調した熱帯熱マラリア原虫を培養し、その際の増殖や代謝などに関与する17遺伝子の発現動態を経時的に解析した。その結果、発現動態が顕著に変化する遺伝子とそうでないものがあることを見出した。興味深いことに発現動態が変化した遺伝子について、その多くが低温暴露3時間後に発現量が増加したのち、減少に転じていた。これらの結果から、マラリア原虫は、低温ストレスによる細胞死の直前に特殊な挙動を示す可能性が示唆された。現在は、低温環境に暴露したマラリア原虫について、さまざまなステージにおいてその遺伝子の発現動態を解析するなど、低温耐性に関与する原虫の遺伝子を探索している。

Ⅲ. コモンマーモセットの麻酔法と合併症に関する研究

近年マカク属のサルにおける研究が制限される中で、コモンマーモセット *Callithrix jacchus* は、ヒトに近い解剖学的・生理学的特徴をもつ小型霊長類のモデル動物として、創薬や再生医療分野を中心に期待をあつめている。しかし、他の動物種と比較してマーモセットは繊細であり、飼育や実験操作の失宜により容易に体調不良となるため、取扱いには細心の注意が必要となる。実験操作時とくに問題となるのは、麻酔導入時および覚醒時に合併症としてしばしば生じる嘔吐である。我々はこれまでにマーモセットにおける術後悪心嘔吐（Post Operative Nausea and Vomiting: PONV）の傾向を解析し、吸入麻酔や長時間の全身麻酔が強く相関していることを見出した。さらに、ニューロキニン1（NK-1）受容体拮抗薬や5-HT3受容体拮抗薬の投与によって嘔吐が有意に抑制されることを発見した。NK-1受容体拮抗薬はその作用機序から、MACを低下させる可能性があるため、現在制吐薬を麻酔前投与薬としたより安全なバランス麻酔プロトコルの検討を

行っている。

「点検・評価・改善」

1. 施設

実験動物研究施設では、in vivo研究に不可欠な実験動物の飼育管理だけにとどまらず、洗練された動物実験環境の提供を研究者に行い、またさらに動物実験の立案や手技などに関するコンサルテーションに応じている。2023年度の実験動物研究施設利用登録者は、臨床系等26講座、基礎系15講座・研究室、総合医科学研究センター12部門等からあわせて1,111名（2024年3月31日時点）であり、前年度と比べて約50名増加した。この傾向は数年来続いており、本学で実施される医科学研究において、実験動物研究施設の果たす役割と重要性が年々増していることを表していると考えられる。当施設では、本学の研究者が動物実験を行うためのコアファシリティとして、多様化するin vivo研究技術や実験動物種の飼養に対応すると同時に、実験動物福祉の基本理念である3Rsの精神に則って、より少ない動物数で低侵襲的に高機能な解析が実施可能な環境の整備を推し進めている。嘉糠洋陸施設長の指示のもと、櫻井達也講師が中心となって、動物実験環境・機器の整備、動物飼育室・実験室のスペースの更なる拡充と利便性向上、独自のセラピードッグ育成事業等を推し進め、施設の高機能化を図っている。今年度は、「2023年度慈恵大学一般研究設備申請」制度を利用して、研究者のニーズが高かった血液生化学分析装置を、共通機器として購入・更新した。また、施設内の飼育・実験室、実験機器等のWeb予約システムの対象を、P2A飼育室とケミカルハザード飼育室の使用予約および代謝実験用飼育室に設置した代謝ケージの使用予約に拡大した。そして、従来のSPF飼育室について、一部を超免疫不全動物等の飼育用に継続使用する以外は、利用上の制約が少ない一般飼育室として運用することとし、利用者の利便性向上を図った。次年度以降も、ユーザー目線に立った改善を積み重ね、施設利便性とユーザー満足度の更なる向上に努める。

2. 教育

大学院医学研究科では、共通カリキュラムにおいて実験動物学の講義および動物実験実習を担当し、大学院生の要望に応じ各自の研究課題の中で必要な動物実験の計画立案や手技の指導を随時行った。大学院生との意見交換会でのフィードバックを基に適宜内容をブラッシュアップし、初心者サポートの充実等、大学院生の満足度向上に努めた。学部教育に

ついて、数年来、医学生が研究室配属や選択実習において動物実験に関わる機会が増えていることなどから、施設教員が持てる専門知識・能力を発揮することで医学科カリキュラムに積極的に参加し、貢献してることが望まれている。そこで、櫻井講師と齊木助教が、「医学英語専門文献抄読」でも2名の医学部生（3年生）を担当し、科学論文の読み方、特に構成や特有の英語表現等について解説した。また、医学部生（3年生）を対象とした「寄生虫と感染」の講義および寄生虫学実習の一部を担当した。さらに、小泉助教が、今年度から、1年生を対象とした生命基礎科学実習生物系において、ラットの解剖の指導を行うようになった。来年度以降も、大学院・学部教育への貢献度をさらに高められるように努めていく。

当施設専任教員は、獣医学の専門知識を有する委員として本学動物実験委員会の運営に参画し、動物実験委員長の下に、本学動物実験規程に基づいて行われる動物実験教育訓練および動物実験計画書審査の講師・審査員を担当した。また、随時、動物実験計画申請者や in vivo イメージング機器使用者等からのコンサルテーションに応じ、本学所属の研究者の円滑な研究開始・遂行に寄与した。来年度以降も、3Rsの理念がさらに遵守・実践されるように、教育・運営の充実に努める。

3. 研究

研究概要に示したように、施設教職員が各々の専門領域の下で研究活動を展開し、論文発表や学会発表等を行った。また、医学以外の専門知識（特に獣医感染症学、医動物学、臨床獣医学）を活用することで、研究支援を行った。その中で、共同研究の可能性や大型予算獲得に貢献する方策等を積極的に検討した。その結果、今年度は、櫻井講師が研究分担者として大型予算（AMED）2件の獲得に貢献した。来年度以降も、独自の研究活動や共同研究を通じて研究成果を挙げられるように努める。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Sombié A, Ouédraogo WM, Ote M, Saiki E, Sakurai T, Yaméogo F, Sanon A, McCall PJ, Kanuka H, Weetman D, Badolo A. Association of 410L, 1016I and 1534C kdr mutations with pyrethroid resistance in *Aedes aegypti* from Ouagadougou, Burkina Faso, and development of a one-step multiplex PCR method for the simultaneous detection of 1534C and 1016I kdr mutations. *Parasit Vectors* 2023; 16(1) : 137.

V. 研究費

- 1) 齊木選射. マラリア原虫に備わる低温耐性メカニズムについての研究. 東京慈恵会医科大学 研究奨励費. 2023年度.
- 2) 櫻井達也. 豚鞭虫卵内服療法による腸内細菌叢制御. 東京慈恵会医科大学 研究奨励費. 2023年度.

VIII. その他

- 1) 櫻井達也, 小竹泰文. (ポスター) 迅速かつ高精度なアフリカトリパノソーマ症診断蛍光 LAMP 法の開発. グローバルヘルス合同大会 2023 (第64回日本熱帯医学会大会, 第38回日本国際保健医療学会学術大会, 第27回日本渡航医学会学術集会, 第8回国際臨床医学会学術集会). 東京, 11月. [グローバルヘルス合同大会 2023 プログラム・抄録集: 232]
- 2) 齊木選射, 小田川太一, 嘉糠洋陸. (ポスター) マラリアに対する低体温療法の可能性. グローバルヘルス合同大会 2023 (第64回日本熱帯医学会大会, 第38回日本国際保健医療学会学術大会, 第27回日本渡航医学会学術集会, 第8回国際臨床医学会学術集会). 東京, 11月. [グローバルヘルス合同大会 2023 プログラム・抄録集: 238]
- 3) 齊木選射, 小田川太一, 嘉糠洋陸. (口頭) マラリアに対する低体温療法の可能性. 第93回日本寄生虫学会大会. 東京, 3月. [第93回日本寄生虫学会大会 プログラム・抄録集: 38]
- 4) 小泉 誠. 公私動協が提供する教育訓練プログラム. 第28回公私立大学実験動物施設協議会シンポジウム. 豊明, 6月.
- 5) 藤 魯鵬, 福島宗一郎, 小泉 誠, 長谷川実奈美, 岡野ジェイムス洋尚, 大木隆生, 岩井良輔. (口頭) 細胞自己凝集化技術を用いた造影剤担持型-細胞凝集ファイバーの開発. 第75回日本生物工学会大会. 名古屋, 9月.
- 6) 小泉 誠. (シンポジウム: 共感疲労-私たちはどう悩むか-) 臨床獣医師の共感疲労. 第74回日本実験動物環境研究会総会・シンポジウム. 川崎, 12月.

アイソトープ実験研究施設

准教授：箕輪はるか 放射化学・環境科学
 講師：青木 勝彦 生化学

教育・研究概要

I. 福島原発事故の影響による環境放射能調査

2011年3月に起きた福島第一原子力発電所事故により環境中に放出された放射性物質の分布と挙動について調査を行っている。福島県近郊および関東地方から土壌や植物などの環境試料を採取し、放射性物質の定量とイメージングプレートを用いた画像解析を行った。環境中に放出された放射性物質の中には、放射性セシウムを含む不溶性の微粒子（いわゆるセシウムボール）が含まれていることが明らかになっている。この放射性微粒子の分布状況から、環境中の放射性物質の循環・移動の推定を目指している。事故から10年以上が過ぎ、帰還困難区域が徐々に解除され住民が戻りつつある。居住地域の環境中放射性物質はかなり減少しているが、環境中での循環に留意して分布状況を把握し安心して生活するためには今後も調査が必要である。

II. 放射性ストロンチウム分析法の開発

原子力施設の海洋モニタリングに利用するため、海水中の放射性ストロンチウムの分析法を検討した。ケイ酸バリウムを主成分とする収着剤（ピュアセラム[®]MAq, 日本化学工業）を用いた分析方法を⁸⁵Srおよび⁹⁰Srを用いて実験的に検証し、複雑な化学操作を要せずに攪拌のみでSrが選択的に収着することを示した。海水100mLあたり収着剤150mgを使用し4時間の攪拌によりSrが90%以上収着した。回収した収着剤を(1)ガスフローカウンタによる測定(LBC法)、(2)プラスチックシンチレーションボトル(Plastic Scintillation Bottle, PSB)を用いた液体シンチレーションカウンタによる測定(PSB法)、(3)乳化シンチレータを用いた液体シンチレーションカウンタによる測定(汎用LSC法)、(4)ゲル懸濁シンチレーションカクテルを用いた液体シンチレーションカウンタによる測定(ゲル懸濁法)により測定した。この収着剤を用いた分析法により、化学操作の時間は5時間以下、劇物は使用せず、60分測定で検出下限濃度0.6 Bq L⁻¹での測定が可能となった。迅速・安全・安価な、海水中放射性ストロンチウムのスクリーニング方法を提案した。

III. 放射線耐性生物における耐性機構の解明

乾燥や電離放射線などの極限環境に耐性を持つことが知られているクマムシの電離放射線への耐性機構を明らかにするため、X線照射によるDNA損傷を分析した。西新橋校周辺の苔から採取したオニクマムシ(*Milnesium Tardigradum*)を実験に用いた。最大200GyのX線をクマムシに照射しコメットアッセイを行った結果、クマムシの身体からDNAが流れている様子(テイル)が見られた。この方法によりクマムシDNAの損傷の可視化が可能となった。

IV. がんの薬剤耐性獲得機序の解析

アドリアマイシン耐性の卵巣がん細胞株A2780ADRを治療抵抗性細胞のモデルとし、独自の脆弱性スクリーニングを行った。ゲノム編集による網羅的な遺伝子破壊を行った後、細胞集団内から生存必須遺伝子が破壊されたものを排除し、残された集団に対して低濃度のアドリアマイシンを暴露し細胞死が誘導された細胞(死細胞)を回収し、それらのゲノムDNAに挿入されているゲノム編集ベクター由来のガイドRNA配列情報を次世代シーケンサーで解読した。解析の結果、CCDC66遺伝子が脆弱性遺伝子の候補として抽出された。RNA干渉法を用いてCCDC66遺伝子の発現を抑制すると、A2780ADRに対して特異的に細胞死を誘導することが明らかとなった。

V. クルクミンの抗腫瘍効果の検証

天然化合物であるクルクミンは、生体内のさまざまな因子を制御することで抗腫瘍効果を示すことが知られている。我々は、生体内のβグルクロニダーゼによりクルクミンに変換され活性体となるプロドラッグ型クルクミン製剤(CMG)を開発し、多発性骨髄腫に対する有効性を検討した。CMGは、ボルテゾミブ耐性多発性骨髄腫担癌マウスにおいて有意な抗腫瘍効果を示した。またCMGはβグルクロニダーゼを介して活性本体であるクルクミンに変換され、複数の標的を介して多発性骨髄腫に抗腫瘍効果を発揮することが示された。また、クルクミンの薬剤耐性について調べるため、クルクミンと従来の抗がん剤をそれぞれがん細胞に3-6カ月処理することで、薬剤耐性の上昇度を比較した。その結果、全ての細胞株においてクルクミンに対する耐性度は既存抗がん剤に対する耐性度を下回り、クルクミンが従来の抗がん剤に比べて薬剤耐性が生じ難いことが示された。さらに、クルクミンの抗がん活性を検討した結果、クルクミンは薬剤耐性が生じ難く、薬

剤耐性がんに対しても効果を示す新規抗がん剤となる可能性が示された。

【点検・評価・改善】

1. 研究

1) 原発事故から13年経過してもなお、環境中に放出された放射性セシウムを含む不溶性微粒子が苔類などに付着したまま存在していることがわかっている。樹皮表面に繁殖する苔類による放射性セシウム保持についての研究を進める予定である。

2) 海中の放射性ストロンチウムの迅速測定法(検出下限値 0.6 Bq L^{-1})を確立し、日本放射化学会討論会・日本放射線安全管理学会・環境放射能研究会・東日本震災原子力災害学術集会等の国内学会において6報の口頭発表および2報のProceedingsを発表した。今後はこの吸着剤を用いて、より低レベル(平時の環境レベル 0.001 Bq L^{-1})の放射性ストロンチウムを分析する手段の開発を目指している。

3) 放射線耐性生物における耐性機構の解明について、コメットアッセイ方法によりクマムシDNAの損傷の可視化が可能となった。この方法を用いてクマムシの電離放射線に対する耐性機構を明らかにすることを目指している。

4) がんの薬剤耐性獲得機序の解析に関して、脆弱性遺伝子の候補として抽出されたCCDC66遺伝子がコードするCCDC66の機能と、その機能不全による細胞死との関連について研究を進めていく予定である。

5) クルクミンの抗腫瘍効果の検証については、CMGの薬物動態および代謝の解明を行うことを目的とし、マウスによる実験を計画している。

2. 教育

大学院教育として、大学院共通カリキュラム「アイソトープ」において、放射性同位元素の取扱い技術の取得を目的とした実習を行った。2023年度には2名が受講した。前年度まで4日間であった日程を2日間ずつ2回に分けることで個別の単位取得を可能にし、内容を一新して、 ^3H を用いたチミジンの細胞取り込み実験、および無細胞タンパク合成とその ^{14}C を用いた測定を行った。

学部生の講義・実習としては、医学科2年:コース基礎医科学Iユニット「分子から生命へ」講義(青木)、「分子から生命へ」演習・実習(青木・箕輪)、医学科3年:コース臨床基礎医学ユニット「免疫学実習」(青木)、「症候病態演習II」(青木・箕輪)、コース外国語IIIユニット「医学英語専門文献抄読I」(青木・箕輪)、コース研究室配属(青木・箕輪)の各

科目を担当した。また、2023年度の医学科3年のコース研究室配属では、本施設において6週間の実習を3名が行った。「抗がん剤多剤耐性の発現機構の検討」および「極限環境生物における放射線耐性機構の解明」をテーマとして指導した。

施設を利用する教職員・学生に対して、放射線障害防止法に基づくRI教育訓練を実施し、2023年度は42名が受講した。

一般向け放射線教育としては、NPO法人放射線教育フォーラムの勉強会に共催・協力した。また、大阪大学・放射線科学基盤機構が主導する学生教育プログラム「福島県浜通り地区環境放射線研修会」に協力した。一般向け・子供向けの講演会・測定会等も継続して行った。

3. 施設運営・研究支援

アイソトープ実験研究施設は、本学における放射性同位元素(RI)を用いた基礎医学・生化学研究の実施と支援を行っている。また、RIを使用しない(non-RI)生化学実験・動物実験・遺伝子組換え実験等も積極的に受け入れ、施設の有効利用をはかっている。現在、使用許可を受けている核種は、 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{32}P 、 ^{33}P 、 ^{35}S 、 ^{45}Ca 、 ^{51}Cr 、 ^{54}Mn 、 ^{59}Fe 、 ^{60}Co 、 ^{75}Se 、 ^{85}Sr 、 ^{89}Sr 、 ^{90}Sr 、 ^{109}Cd 、 ^{125}I 、 ^{131}I 、 ^{134}Cs 、 ^{137}Cs 、 ^{152}Eu の20核種である。これらのRIの購入・使用・保管・廃棄を円滑に進行できるようサポートした。2023年度は42名が施設に登録し、実験・研究を行った。2023年度のRI受入件数は4件であり、使用核種は、 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{35}S 、 ^{51}Cr 、 ^{85}Sr 、 ^{90}Sr であった。本施設では、学外施設を利用する放射線業務従事者の被ばく管理も行っており、高エネルギー加速器研究機構において2023年度には6名が実験を行った。

RI実験およびnon-RI実験を行いやすい環境を整え、棚・実験台の配置の検討を行い、共同研究施設として保有する設備・機器が広く利用されるように努めている。マイクロプレートリーダー、サーマルサイクラー、イメージアナライザー、血液アナライザーなど、non-RIで利用できる機器の利用が増え、有効に利用されている。当施設内において遺伝子組換え実験等ができるよう、P1、P2、P3実験室を整備した。P3実験室は新型コロナウイルス関連の実験・研究に使われている。また、施設内で動物の飼育および実験ができるように飼養保管室P1Aおよび動物実験室P1Aの施設も整備した。動物実験室および動物飼育室は、年間を通して常に利用されている。施設のメンテナンスとして、年1回定期的に、安全キャビネットの点検、貯留層清掃、排気排水設

備の点検、および排気フィルタの交換を行っている。今後も利用しやすい施設を目指し環境を整えるよう努める。

学内の放射線設備に関する支援として、新外来棟6階の細胞加工施設に設置されたX線照射装置について、担当の悪性腫瘍治療研究部に対して、必要な手続きや学内規程および教育・記録等に関するアドバイスを行った。半年に一度のX線装置の漏洩検査の際には放射線線量計を持参し測定に立ち会っている。また、学内の少量核燃料物質の管理についてのアドバイスも行っている。使用頻度の低い顕微鏡染色用のウラン試薬を適切に保管するため、脳神経外科学講座よりおよび解剖学講座より依頼を受け、当施設にて預かり、管理区域内の貯蔵施設で保管している。今後も継続して適切に学内研究の支援をしていく予定である。

研究業績

I. 原著論文

- 1) 緒方良至, 小島貞男, 箕輪はるか, 加藤結花, 有信哲哉, 杉原真司. ケイ酸バリウムを主成分とする吸着剤を用いた海水・陸水中の放射性ストロンチウムの迅速測定法-測定法の比較-. Proceedings of the 24th Workshop on Environmental Radioactivity 2023; KEK-Proceedings 2023-2: 150-4.
- 2) 緒方良至, 小島貞男, 箕輪はるか, 加藤結花, 有信哲哉. ケイ酸バリウムを主成分とする吸着剤を用いた海水・陸水中の放射性ストロンチウムの迅速測定法-ゲル懸濁法による測定. Proceedings of the 37th Workshop on Radiation Detectors and Their Uses 2024; KEK-Proceedings 2024-1: 13-9.

V. 研究費

- 1) 箕輪はるか. ケイ酸バリウムを主成分とするストロンチウム吸着剤を用いた海水・陸水中の低レベル放射性ストロンチウム測定法の研究. 放射能環境動態・影響評価ネットワーク共同研究拠点 ERAN2023 重点課題共同研究. 2023年度.
- 2) 吉川英樹. 樹皮表面に繁殖する苔類による放射性セシウム保持についての研究. 放射能環境動態・影響評価ネットワーク共同研究拠点 ERAN2023 重点課題共同研究. 2023年度.

VIII. その他

- 1) 箕輪はるか, 緒方良至, 小島貞男, 有信哲哉, 加藤結花, 杉原真司. (口頭発表) ストロンチウム吸着剤を用いた海水中の放射性ストロンチウムの迅速定量法. 第60回アイソトープ・放射線研究発表会. 東京, 7月.

- 2) 緒方良至, 小島貞男, 有信哲哉, 箕輪はるか, 加藤結花, 杉原真司. (口頭発表) ケイ酸バリウムを主成分とするストロンチウム吸着剤を用いた海水・陸水中の放射性ストロンチウムの迅速分析法. 第12回環境放射能除染研究発表会. 福島, 8月.
- 3) 箕輪はるか, 緒方良至, 小島貞男, 有信哲哉, 加藤結花, 杉原真司. (口頭発表) ストロンチウム吸着剤を用いた海水中の放射性ストロンチウムの迅速測定法の改良. 日本放射化学会第67回討論会 (2023). 広島, 9月.
- 4) 緒方良至, 小島貞男, 有信哲哉, 箕輪はるか, 加藤結花, 杉原真司. (口頭発表) ケイ酸バリウムを主成分とするストロンチウム吸着剤を用いた環境水中の放射性ストロンチウムの迅速定量法-測定法の比較-. 日本放射線安全管理学会第22回学術大会. 静岡, 11月.
- 5) 緒方良至, 小島貞男, 箕輪はるか, 加藤結花, 有信哲哉, 杉原真司. (口頭発表) ストロンチウム吸着剤を用いた海水・陸水中の放射性ストロンチウムの迅速測定法. 第25回「環境放射能」研究会. つくば, 3月.
- 6) 緒方良至, 小島貞男, 有信哲哉, 箕輪はるか, 杉原真司, 加藤結花. (口頭発表) ストロンチウム吸着剤を用いた海水・陸水中の放射性ストロンチウムの迅速測定法. 東日本大震災・原子力災害第2回学術集会. 福島, 3月.

細胞加工施設 JIKEI-CPF

教授：村橋 睦了 GMP,細胞加工施設(CPF),
細胞治療, 遺伝子治療

教育・研究概要

I. 製造支援

対象期間に細胞加工施設で実施された製造プロジェクトは2件であった。2024年6月に、JIKEI-CPF品質管理者の百田助教および下記2件のプロジェクト部門による2023年度の製品品質照査が実施された。両プロジェクトとも製品品質状況には問題がなく、規格が不適合となった製品もなかった。また両プロジェクトとも重大な逸脱は発生していない。また耳鼻咽喉科による再生医療プロジェクトのテストランが1件実施された。

1. 「悪性神経腫に対する腫瘍細胞並びに腫瘍形成細胞と樹状細胞との融合細胞を用いた免疫療法」の製造支援

2020年12月より製造を開始しており、2023年度も継続して製造支援を行った。製造件数は計21件で、不適合品が0件であり、不適合率は0%であった。

2. 「キムリア点滴静注」の製造支援

2021年2月に再生医療等製品である「キムリア点滴静注」製造施設認定を取得しており、2023年度も継続して製造支援を行った。製造件数は計8件、不適合率0%であった。

II. JIKEI-CPFの運用について

1. 日本再生医療学会施設認定に向けた取り組み

日本再生医療学会は下記を目的として、施設認定制度を制定し、2024年7月より申請開始となった：「再生医療等に関する法的規制に則り、再生医療等を実施する医療機関または細胞培養加工施設が適切に運用管理され、かつ再生医療等の提供を行うための人材、資源等を兼ね備えている機関を再生医療認定施設として認定すること等により、安全で有効な再生医療等の提供と社会実装を促進し、その発展をもって医療の質および保健衛生の向上に寄与すること」。この制度により、施設ごとに差がみられる治療の質や安全性を保証し、再生医療の信頼性向上につなげる狙いと考えられる。本学CPFもこの施設認定を取得すべく要件の充足に向けて取り組んでいく。2024年1月村橋は日本再生医療学会認定施設の要件となる同学会認定医を取得した。今後、施設認定の要件となる臨床培養士等の資格取得の指導

を本学の関連部署と連携して推し進める。

2. JIKEI-CPFでのウイルス製造基盤整備について

国内ではGMP準拠の高品質な臨床用ウイルスベクターの製造を可能とする施設が不足しており、JIKEI-CPFでは、非臨床研究・臨床研究や臨床試験を行うための高品質なウイルスベクター製剤が製造可能な設備と製造・品質管理体制を整備し、ウイルスベクターの安定した継続的な製造を可能とする拠点施設を構築することを目標として準備を進めた。具体的には、JIKEI-CPFに、浮遊系培養及び接着系培養に対応し、様々な培養スケールに適応できうるウイルスベクター製造設備を準備する。また、閉鎖系での遺伝子導入等の自動化機器の採用を含むウイルスベクター製造の体制整備を進めており、2023年度は「慈恵大学特別研究設備」においてウイルスベクター精製機器が採択された。さらに、ウイルスベクター製剤の特性や関連するレギュレーションを理解したうえで、適切な封じ込め・不活化処理機器を設置する予定である。

「点検・評価・改善」

1. 製造支援について

2021年度より開始している2プロジェクトを継続し、29件の製造支援を行った（不適合率0%）。今後もこれらプロジェクトの製造支援を行うとともに、新たなプロジェクトのテストランが開始され、2024年度の製造開始に向けて支援していく。

2. JIKEI-CPF運用について

2024年度以降は、ウイルスベクターを用いる遺伝子治療や腫瘍溶解ウイルスのプロジェクトの受け入れ対応・製造支援を推進する。また並行してウイルスベクター製造に向けた設備機器の整備と各種レギュレーションの対応を実施し、GMP管理体制での早期の臨床用ウイルスベクター製剤の製造体制の構築を目指す。

高次元医用画像工学研究所

准教授：服部 麻木 医用生体工学，医用画像工学，医用高次元画像，医用バーチャルリアリティ

教育・研究概要

I. リアルタイムイメージングによる高次元医用画像の臨床応用

X線CTやMRI等の画像診断装置から得られる、生体の機能、および形態データを用いた高次元医用画像技術の開発と臨床応用に関する研究を行っている。本研究では、X線CTデータから再構築した骨格および骨格筋モデルをモーションキャプチャによって得られた動作データにより駆動する、ヒトの運動時の上肢、および下肢の四次元動作解析システムの開発等を行なっている。これまで継続してきている整形外科学講座との共同研究において、本年度も足部の荷重により立位と同様の状態を再現した荷重下X線CTデータによる外反母趾、強剛母趾の症例解析を健常者データとの比較もあわせて行なった。

II. 様々な手術手技に対応した手術シミュレータの開発

術前の患者のX線CTデータを用い、開腹下手術や鏡視下手術など様々な手術に対応可能なシミュレータの開発を行なっている。本年度は、昨年度学外移設を行なった手術シミュレーションシステムを再稼働させるにあたって、システムの映像系ハードウェアの更新を行なった。これまでのシステムでは、大型曲面スクリーンに対して3台のプロジェクタでアナログ信号によるシミュレーション画像の投影を行なっていたが、今回2台のプロジェクタを使用し、デジタル信号による投影システムに更新した。また、プロジェクタで画像を投影する際、曲面スクリーンの影響により画像の歪みが生じるが、これまでのシステムではプロジェクタ側で歪み補正を行なっていた。しかし新システムではコンピュータ側で補正を行なうこととし、リアルタイムに投影画像の歪み補正を行なうシステムを開発した。本システムにより、これまでより鮮明な画像による手術シミュレーションを行なうことが可能となった。

III. 術中ナビゲーションシステムの開発

術中に術野の奥に存在する血管や腫瘍などを三次

元形状モデルとして術野画像上に重ね合わせて表示し、より直感的な術中ナビゲーションが可能なシステムの開発を行なっている。本年度は、臨床で用いられることが多くなってきたICG蛍光内視鏡とAR型ナビゲーションを融合させたシステムの開発を開始した。これまでのシステムは研究所所有の立体内視鏡を用いてきたが、蛍光内視鏡はルーティーンで臨床に用いられる機器であるため、臨床を妨げないようなプロトコルの決定、およびシステムを改良し、ファントムモデルを用いた実験により、これまでのシステムと同様に臨床で用いることが可能であることを検証した。

また、腹部領域の軟組織を対象とした手術ナビゲーションでは必ず問題となる、手術の進行に伴って生じる臓器変形の影響について、術中の臓器表面形状の変化を計測し、臓器の変形を推定してナビゲーションに反映させる手法の開発を開始した。ファントムモデルと実際の術野の内視鏡画像を用いた実験を行ない、三次元形状を計測可能であることが確認できた。

IV. 法医学における高次元医用画像解析技術の応用

これまでに開発を行なってきた高次元医用画像解析技術を応用し、新しい犯罪捜査手法、新しい裁判資料の作成手法の確立を目的とした、事件被害者のX線CTデータの解析を行なっている。また開発してきた解析手法を応用し、交通事故死した天然記念物指定の動物のX線CTデータを用いた事故死の原因の解析や、シベリアの永久凍土から発掘された動物のX線CTデータによる解析を行なっている。研究成果の一部は、本年度のNHKの特集番組において放映された。

「点検・評価・改善」

教育については、1年生のコース医学総論I演習において、「医用画像工学の基礎と応用」をテーマとしたオンデマンド講義を行なった。内容は、現在臨床で用いられている様々な医用画像の基礎的な講義と、本研究所での医用画像を用いた研究内容等を現在の状況にアップデートして行なった。

昨年度研究所移転により受け入れを中止していた3年生のコース研究室配属については、学生2名の受け入れを再開した。実習で用いるモーションキャプチャシステムが学外に移設されたため実験に支障が生じる懸念があったが問題なく実施でき、学生自身が被験者となってゴルフとテニスのスイング時の下半身の動作解析を行なうことができた。

大学院教育については、整形外科学講座から再派遣された1名について研究指導を行なった。前述した強剛母趾症例についてX線CTデータを用いた解析において、学会発表2件、論文発表1件を行なうことができた。2024年度中にさらに論文発表の後、学位申請を予定している。

学内共同研究については、外科学講座と継続して行なっている手術ナビゲーションシステムの開発において、消化器外科の手術ナビゲーションで避けられない術中の臓器変形に対応した手法の開発を開始した。その研究成果は学会シンポジウムにおいて発表を行なっている。整形外科学講座との共同研究については、過去に本研究所へ再派遣された大学院生で学位を受領した医師との外反母趾症例に関する研究を継続しており、本年度はその研究成果の学会発表を4件行ない、今後論文発表も予定している。

昨年度実施した第三病院建替え、研究所建屋解体に伴い学外移設した大型設備（大型手術シミュレータ、X線CT、モーションキャプチャシステムなど）を移設先で再稼働させた。前述のように一部システムの改良を行なうなどし、これらの設備は順調に稼働しており、実験や学生の実習などに活用することができた。今後もこれらの機器設備を充分に利用した研究・教育を行なって行きたいと考える。

研究業績

Ⅷ. その他

- 1) [Kihara T](#), [Kimura T](#), [Saito M](#), [Suzuki N](#), [Hattori A](#), [Kubota M](#). Three-dimensional analysis of windlass mechanism using weightbearing computed tomography in patients with hallux rigidus and healthy volunteers, Northwest Biomechanics Symposium 2023. Seattle, May.
- 2) [岡本友好](#), [安田淳吾](#), [二川康郎](#), [兼平 卓](#), [恩田真三](#), [池上 徹](#), [服部麻木](#), [鈴木直樹](#). (シンポジウム：真のリアルタイムナビゲーション) 真のナビゲーションシステム構築に向けた位置認識誘導型ナビゲーションシステムの改良. 第17回肝癌治療ナビゲーション研究会. 京都, 8月.
- 3) [Kihara T](#), [Kimura T](#), [Saito M](#), [Suzuki N](#), [Hattori A](#), [Kubota M](#). Three dimensional analysis of windlass mechanism using loading computed tomography in patients with hallux rigidus and healthy volunteers. American Orthopaedic Foot and Ankle Society Annual Meeting 2023. Louisville, Sept.
- 4) [Kimura T](#), [Kubota M](#), [Kihara T](#), [Suzuki N](#), [Hattori A](#), [Saito M](#). First ray mobility in hallux rigidus, hallux

valgus, and normal feet based on weightbearing computed tomography and three-dimensional analysis. American Orthopaedic Foot and Ankle Society Annual Meeting 2023. Louisville, Sept.

- 5) [木村 正](#), [窪田 誠](#), [木原 匠](#), [服部英和](#), [磯谷綾子](#), [永井聡子](#), [山下 紀](#), [鈴木直樹](#), [服部麻木](#), [斎藤 充](#). 外反母趾, 強剛母趾, 健全足の母趾列の不安定性評価～3次元解析システムと荷重CTを用いて. 第38回日本整形外科学会基礎学術学会. つくば, 10月.
- 6) [木村 正](#), [窪田 誠](#), [服部英和](#), [磯谷綾子](#), [永井聡子](#), [山下 紀](#), [木原 匠](#), [福島弘隆](#), [皆川暁信](#), [斎藤 充](#). (パネルディスカッション4: Progressive collapsing foot deformity (PCFD) 分類に基づいた成人期扁平足治療の最前線) PCFD分類に基づいた手術治療(足関節症への対応). 第48回日本足の外科学会. 大阪, 10月.
- 7) [木村 正](#), [窪田 誠](#), [服部麻木](#), [鈴木直樹](#), [斎藤 充](#). (シンポジウム2: 足の外科とバイオメカニクス) 荷重位CTと3次元解析システムを用いた母趾列の不安定性の解析 外反母趾 vs. 正常足. 第50回日本臨床バイオメカニクス学会. 姫路, 11月.
- 8) [小野千尋](#), [花房昭彦](#), [Mohamaddan S](#), [高木基樹](#), [鈴木直樹](#), [服部麻木](#). 豚肺空気注入時の外形変形解析—材料特性変化時の解析—. 第32回日本コンピュータ外科学会大会. 鹿児島, 12月.
- 9) [Pulsoni S](#), [Antonelli GM](#), [Zobel BP](#), [Stampone N](#), [Hanafusa A](#), [Mohamaddan S](#), [Suzuki N](#), [Hattori A](#). Development and Testing of a Prototype Pneumatic Drive System for the Endoscopic Surgery Robot. 第32回日本コンピュータ外科学会大会. 鹿児島, 12月.

臨床医学研究所

教授：岡野ジェイムス洋尚	分子神経科学，再生医学
教授：渡部 文子	神経科学，神経生理学
講師：河野 緑 (臨床検査医学講座より出向中)	臨床微生物学
講師：森島美絵子	神経科学，神経生理学
講師：伊藤 正紀	腫瘍免疫学

教育・研究概要

2023年度は岡野ジェイムス洋尚(所長，兼任)および渡部文子(専任)のもとに研究・教育が行われた。教員としては森島(高田)美絵子(特任講師)，河野 緑(講師，臨床検査医学講座より出向)，伊藤正紀(特任講師)，永瀬将志(助教)，永嶋 宇(助教)，技術員としては湯本陽子研究技術員と青木正隆研究技術員が研究所の業務に携わった。この体制のもと，本研究所独自の研究と診療部の研究に対する支援を主たる業務とするとともに，医学部ならびに大学院における学生教育にあたった。東京理科大学から学生2名を研究実習生として受け入れ，光遺伝学，電気生理学，行動学的手法を組み合わせた先端的研究活動の指導を続け，その成果を研究実習生が第46回日本神経科学大会において発表し，ジュニア研究者ポスター賞を受賞した。さらに附属柏病院診療部の研究への支援活動として消化器・肝臓内科(ヒト進行膵臓癌に対する樹状細胞ワクチン療法ほか)，臨床検査医学講座(動脈硬化性疾患リスクとリポ蛋白ほか)，糖尿病・代謝・内分泌内科，呼吸器内科(肺血管内皮細胞の組織学的解析の支援)等から登録された教員が一般研究員として存分に活動できるよう支援を行い，それぞれの研究テーマに進捗があった。

I. 情動価値の生成と変容を支える神経回路メカニズムの解明

糖尿病，COPD，リウマチ，炎症性腸疾患など，一見脳とは直接関係しないような様々な慢性疾患において，うつ，不安障害，味覚障害，快情動の欠落(アンヘドニア)などの「情動制御破綻」が知られ患者のQOLを大きく損なっている。このような快・不快や好き・嫌いといった情動の制御は，進化的には「毒や危険を避け，安全な食べ物や果を選ぶ」と

いう生存にとって大切な意義を有し，精緻に制御されている。その制御メカニズムのどこかに破綻が生じることで様々な疾患に繋がると考えられるが，未だその発症機序やタイムコースについては不明な点が多い。本研究では，このような情動制御の中核として，五感を通じた感覚情報とストレスや飢餓などの内的情報が集約する脳幹から扁桃体の神経回路に着目した。これまでの研究で，腕傍核から扁桃体中心核への直接経路が恐怖記憶の形成に必要であること，腕傍核が痛みのみならず飢餓や味覚情報，温度や代謝制御など多様な感覚情報の統合の部位となり，経路特異的なシナプス可塑性が異なる感覚情報に伴う情動価値の可塑的変容に関与することを見出している。今年度の進捗として，腕傍核から中脳の腹側被蓋野(VTA)への経路が，行動タスクに応じて正と負の情動シグナルを伝達することを明らかにして論文として発表した(Nagashima T, et al. Front Neural Circuits 2023; 17: 1273322)。さらに，医学科学生とともに，扁桃体の興奮性神経細胞には2つのタイプがあり，嫌悪学習に伴って異なる情報処理が行われていることを発見し，論文として発表した(Morishima M, et al. Front Cell Neurosci. 2023; 17: 1292822)。また，研究実習生(東京理科大学修士大学院生)とともに，ドパミンによる扁桃体シナプス伝達の制御機構の解析を進めており，研究実習生がその成果を第46回日本神経科学大会において発表し，ジュニア研究者ポスター賞を受賞した。また学内の共同研究としては，遺伝子治療研究部においてライソゾーム病モデルマウスにおける高次脳機能の解析，および遺伝子治療法の研究を展開している。具体的には，各種モデルマウスにおける行動学的解析，および改変型ウイルスを用いた介入等を用いて治療戦略の開発に繋がる予備的知見を得ている。以上の研究は，渡部が研究代表を務める科学研究費助成事業・基盤研究(B)，挑戦的研究(萌芽)，AMED・革新脳，および研究分担者を務めるムーンショットなどの支援により行われた。

II. 進行膵臓に対する免疫療法と抗腫瘍免疫機序

進行膵臓に対し，標準化学療法(ゲムシタピン+アブラキサン)併用WT1樹状細胞(jRCTc030190195)またはneoantigen樹状細胞ワクチン(jRCTc030190081)の臨床試験を実施し，試験の安全性や免疫担当細胞の推移などの免疫解析を実施している。また，膵臓微小環境における免疫担当細胞に関して手術標本を用いて免疫組織化学的に評価した。その結果，膵臓微小環境における活性化腫瘍浸潤リンパ球(TILs)，

PD-1 陽性細胞、制御性 T 細胞 (Tregs) などの免疫担当細胞を複合的に評価することで、術後膀胱癌患者の子後を予測することが可能であった。以上の研究は、小井戸薫雄が研究代表を務める科学研究費助成事業・基盤研究 (C) などの支援により行われた。

Ⅲ. 動脈硬化疾患リスクとリポ蛋白

HDL のコレステロール濃度などの量的評価ではなく、HDL の抗動脈硬化作用の中心的な機能である Cellular cholesterol efflux (コレステロール引き抜き能) の評価方法として我々が開発した安定同位体を用いた方法 (SI-CEC) は 2023 年 1 月 16 日に「コレステロール引き抜き能の測定方法」として特許を取得した (7211591 号)。この HDL 引き抜き能と 2 型糖尿病患者における腎症重症度との関連性について検討を進め、HDL-CEC には性差があること、eGFR・腎機能低下により HDL-CEC が減弱することなどについて、第 88 回日本循環器学会で発表した。国内共同疫学研究 CACHE study において、健常者、冠動脈疾患、糖尿病、家族性高コレステロール血症患者と脂質の吸収・合成マーカーである血清 Campesterol 値と Lathosterol 値との関連性等を示した一連の報告が Journal of Atherosclerosis and Thrombosis (JAT) 誌に掲載された。また、2 型糖尿病における Lp (a) 値と腎機能との関連性に関する研究成績が JAT 誌に掲載され、大学院修了者の学位論文として評価された (医学博士取得)。その他として、令和 5 年度日本医療研究開発機構 (AMED) の「予防・健康づくりの社会実装に向けた研究開発基盤整備事業 (ヘルスケア社会実装基盤整備事業)」の研究として、「脂肪肝関連疾患にともなう動脈硬化性心血管疾患の二次・三次予防に資するヘルスケアサービスの指針策定およびシステム開発に関する研究が代表者として採択され、当該研究を開始した。(吉田 博ほか)

Ⅳ. 生体ガス (呼吸) 中の揮発性有機化合物 (VOCs) と炎症性病態

呼吸や皮膚ガスなどの生体ガスは人体から非侵襲的な採取が容易で、ガスクロマトグラフィー (GC) と質量分析 (MS) 等でその極微量な揮発性有機化合物 (VOCs) を分析することで病態に関連する多くの生体情報を引き出せるポテンシャルを持つ。私たちはこれまでに、熱脱着式カラムを用いて分析機器から隔れた場所 (病院、在宅) で呼吸を採取し GC 分析を施行して 1 回採取の呼吸内に数千個に及ぶ VOCs を安定的に測定できる系を確立している。

2023 年度も引き続きリウマチ性疾患を持つ患者において同一患者における治療前と治療後の呼吸を比較した。本研究は本学倫理委員会の承認のもと、河野緑講師、根本昌実教授 (葛飾医療センター総合診療部)、佐々木敬客員教授 (佐々木研究所)、岩本武夫教授 (基盤研究施設) の共同研究にて行った。リウマチ性疾患の活動性と強い相関が見出された VOCs は多変量解析によって関連分析を行い、さらに NIST (National Institute of Standards and Technology) の質量スペクトルデータベースに照合した。GC にて 2,000 種以上の揮発性物質が同定可能となったが、このうち 9 entities はリウマチ性疾患の活動性と強く相関して変動する極微量 VOCs であることを見出し専門誌に発表した (Tsutsui K, et al. Anal Biochem 2023; 671: 115155)。今後はこの物質の GC-MS による最終的な同定をはじめ、臨床的な意義 (疾患特異性や病態との関係、疾患特異性など)、他の臨床への拡張性などを明らかにする計画を立てている。

Ⅴ. 2 型糖尿病治療薬メトホルミンによる腸内細菌叢の変化

メトホルミンは、2 型糖尿病治療薬の 1 つであり、主に肝臓での糖新生を阻害することにより耐糖能を改善する。そのメカニズムは未だ不明の点が多いが、AMP 活性化キナーゼの活性化による糖新生に関与する遺伝子発現の抑制や AMPK 経路を介さないアデニルシクラーゼやグリセロリン酸シャトル抑制などが関与しているとされている。また、メトホルミンが腸内細菌叢を変化させることにより治療効果を高めているという報告もある。そこで本研究では、2 型糖尿病モデルマウス (C57BL/6JHamSLc-ob/ob) 等を用いて、メトホルミンによる腸内細菌叢の変動をメタ 16S 解析や胆汁酸分析などにより調べている。

Ⅵ. 新型コロナウイルス S (スパイク) 領域の変異検出

柏病院中央検査部において、使用されている核酸増幅検査 TRC 法 (東ソー株式会社) で精製された残余 RNA を用いて、新型コロナウイルス S (スパイク) 領域の塩基配列の決定方法を開発し、変異箇所の検出を行っている。

Ⅶ. 真菌特異的 DHN-メラニンを認識するレクチン受容体 (MelLec) を介した喘息の病態解明 難治性慢性気道疾患である気管支喘息の病態解明

および治療法開発のためには、我々の免疫システムが喘息アレルゲンである真菌をどのように認識し、免疫応答制御を行っているのかの理解が必要である。近年発見された新規メラニン感知型C型レクチン受容体 MelLec は、*Aspergillus fumigatus* などのメラニン産生型真菌が持つ免疫学的に活性な 1, 8-dihydroxynaphthalene (DHN)-melanin を認識する。我々は MelLec ノックアウトマウスを用いた喘息モデルを用いて、MelLec が *A. fumigatus* の DHN メラニン認識を介して Th17 応答を誘導し、好中球性気道炎症を惹起し、喘息病態を悪化させ得ることを見出した (Tone K, et al. *Front Immunol* 2021; 12: 675702)。しかしながら、Th17 応答誘導メカニズムは明らかとなっておらず、ヒトにおける MelLec の機能も未解明である。ヒトにおける MelLec の役割を明らかにするために、ヒト培養細胞と肺組織検体を用いて免疫学的、病理学的検討を行っている。

Ⅷ. 肝炎ウイルスによる癌抑制性マイクロ RNA の機能障害とその分子機構の解析

遺伝子発現制御に関わる小分子 RNA であるマイクロ RNA (miRNA) の発現・機能異常が癌化に関与することが報告されている。特に、肝臓で高発現している癌抑制性 miRNA である miR-122 の発現低下・機能障害が肝臓の発症や悪性化と強く関連することが指摘されている。政木はこれまでに、C 型肝炎ウイルス (HCV) の感染により癌抑制性 miRNA である miR-122, miR-15, miR-16, miR-130 (いずれも肝細胞で高発現) の機能障害が引き起こされることを報告してきた。2023 年度の成果として、これらの miRNA のうち miR-122 の機能障害は、HCV 蛋白質が miRNA の機能発現に重要とされる Argonaute-1 (AGO1) 蛋白質と結合し、AGO1 の機能を抑制することにより惹起されることを見出した。

Ⅸ. がん細胞の免疫原性を修飾する因子の探索

主要組織適合性遺伝子複合体分子 MHC クラス I (MHC-I) 上に提示される抗原エピトープの種類やその提示量が、細胞の免疫原性を規定する。抗原エピトープの総体は免疫ペプチドーム (immunopeptidome: IP) と呼ばれる。細胞内蛋白質を短鎖ペプチドに切断する蛋白質分解酵素複合体 (プロテアソーム) は、その切断特異性を介して、IP に大きく影響を与える事が知られている。MHC-I 分子上の Wilms Tumor 1 (WT1) エピトープを特異的

に認識する T 細胞レセプター (TCR) を有するレポーター T 細胞と、WT1 標的抗原および MHC-I 分子の発現が高い悪性中皮腫 (Malignant Mesothelioma) を用いて、免疫原性を修飾する因子の探索を行った。その結果、免疫型プロテアソームサブユニット LMP7 選択的阻害剤 (ONX-0914) が、LMP7 によって引き起こされる WT1 抗原エピトープペプチド内切断 (internal destructive cleavage) を阻害し、MHC-I 上への WT1 エピトープの抗原提示量を増加させ、細胞傷害性 T 細胞 (CTL) に対する腫瘍細胞の感受性を増強させる事がわかった。これらの結果から、LMP7 選択的阻害剤を用いた免疫ペプチドーム修飾により、がん細胞の免疫原性が修飾出来る事が明らかとなった。本研究は、岩本武夫教授 (基盤研究施設)、小井戸薫雄講師 (附属柏病院消化器・肝臓内科) との共同研究であり、伊藤正紀が研究代表を務める科学研究費助成事業・基盤研究 (C) などの支援により行われた。

「点検・評価・改善」

渡部らが進めている情動研究では、特定の神経核の特定の細胞種を操作・介入する技術開発が期待される。また、遺伝子治療研究部をはじめとする学内共同研究のさらなる推進、および山梨大学、群馬大学、東京理科大学、名古屋大学との共同研究など、学内外研究機関との連携を介した新たな研究拠点の構築と発展が期待される。また各診療部への研究支援については、研究部としての活動だけではなく附属病院診療部における研究の発展に重要であると考えられ、今後も使命感を持って進めるものである。

研究業績

I. 原著論文

- 1) [Nagase M](#), [Nagashima T](#), Hamada S, [Morishima M](#), [Tohyama S](#), [Arima-Yoshida F](#), [Hiyoshi K](#), Hirano T, Ohtsuka T, [Watabe AM](#). All-optical presynaptic plasticity induction by photoactivated adenylyl cyclase targeted to axon terminals. *Cell Rep Methods* 2024; 4(4): 100740. Epub 2024 Mar 22.
- 2) [Morishima M](#), [Matsumura S](#), [Tohyama S](#), [Nagashima T](#), Konno A, Hirai H, [Watabe AM](#). Excitatory subtypes of the lateral amygdala neurons are differentially involved in regulation of synaptic plasticity and excitation/inhibition balance in aversive learning in mice. *Front Cell Neurosci* 2023; 17: 1292822.
- 3) [Nagashima T](#), [Mikami K](#), [Tohyama S](#), Konno A, Hirai H, [Watabe AM](#). State-dependent modulation of

- positive and negative affective valences by a parabrachial nucleus-to-ventral tegmental area pathway in mice. *Front Neural Circuits* 2023; 17: 1273322.
- 4) Katsuki S, Matoba T, Akiyama Y, Yoshida H, Kotani K, Fujii H, Harada-Shiba M, Ishibashi Y, Ishida T, Ishigaki Y, Kabata D, Kihara Y, Kurisu S, Masuda D, Matsuki K, Matsumura T, Mori K, Nakagami T, Nakazato M, Taniuchi S, Ueno H, Yamashita S, Yoshida H, Tsutsui H, Shoji T. Association of serum levels of cholesterol absorption and synthesis markers with the presence of cardiovascular disease: The CACHE study CVD analysis. *J Atheroscler Thromb.* 2023; 30(12): 1766-77.
 - 5) Ishibashi Y, Yoshida H, Kotani K, Akiyama Y, Fujii H, Harada-Shiba M, Ishida T, Ishigaki Y, Kabata D, Kihara Y, Kurisu S, Masuda D, Matoba T, Matsuki K, Matsumura T, Mori K, Nakagami T, Nakazato M, Taniuchi S, Ueno H, Yamashita S, Yano S, Yoshida H, Shoji T. Serum values of cholesterol absorption and synthesis biomarkers in Japanese healthy subjects: The CACHE study HEALTHY analysis. *J Atheroscler Thromb* 2023; 30(10): 1336-49.
 - 6) Matsuki K, Harada-Shiba M, Hori M, Ogura M, Akiyama Y, Fujii H, Ishibashi Y, Ishida T, Ishigaki Y, Kabata D, Kihara Y, Kotani K, Kurisu S, Masuda D, Matoba T, Matsumura T, Mori K, Nakagami T, Nakazato M, Taniuchi S, Ueno H, Yamashita S, Yoshida H, Yoshida H, Shoji T. Association between familial hypercholesterolemia and serum levels of cholesterol synthesis and absorption markers: The CACHE study FH analysis. *J Atheroscler Thromb* 2023; 30(9): 1152-64.
 - 7) Hiraishi C, Matsui S, Kojima T, Sato R, Ando K, Fujimoto K, Yoshida H. Association of renal function and statin therapy with lipoprotein (a) in patients with type 2 diabetes. *J Atheroscler Thromb* 2024; 31(1): 81-9.
 - 8) Moro H, Aoki N, Matsumoto H, Tone K, Shuto H, Komiya K, Kikuchi T, Shime N. Bacterial profiles detected in ventilator-associated pneumonia in Japan: A systematic review. *Respir Investig* 2024; 62(3): 365-8. Epub 2024 Mar 1.
 - 9) 松山崇弘, 田中 淳, 戸根一哉, 清水薫子, 中野貴子, 高橋浩一郎. 喘息予防・管理ガイドライン2024 WG委員会報告 CQ4 中等症から重症の成人喘息患者の長期管理において, 気管支熱形成術は有用か. *アレルギー* 2024; 73(1): 40-51.
 - 10) Shuto H, Komiya K, Tone K, Matsumoto H, Moro H, Shime N. Carbapenem vs. non-carbapenem antibiotics for ventilator-associated pneumonia: A systematic review with meta-analysis. *Respir Investig* 2024; 62(2): 200-5.
 - 11) 安藤 隆, 宮坂政紀, 政木隆博, 河野 緑, 永野裕子, 坂本和美, 田村 卓, 阿部正樹, 竹田 宏, 中田浩二, 財部裕季子, 鈴木由美子, 花木秀明, 越智小枝, 松浦知和. 肺炎球菌ワクチン定期接種化後の首都圏における肺炎球菌の莢膜血清型分布. *日臨微生物会誌* 2023; 33(4): 260-7.
 - 12) Matsumoto M, Modliszewski JL, Shinozaki K, Maezawa R, Perez VM, Ishikawa Y, Suzuki R, McKnight KL, Masaki T, Hirai-Yuki A, Kohara M, Lemon SM, Selitsky SR, Yamane D. CSNK2B modulates IRF1 binding to functional DNA elements and promotes basal and agonist-induced antiviral signaling. *Nucleic Acids Res* 2023; 51(9): 4451-66.
 - 13) Qin XY, Furutani Y, Yonezawa K, Shimizu N, Kato-Murayama M, Shirouzu M, Xu Y, Yamano Y, Wada A, Gailhouste L, Shrestha R, Takahashi M, Keillor JW, Su T, Yu W, Fujii S, Kagechika H, Dohmae N, Shirakami Y, Shimizu M, Masaki T, Matsuura T, Suzuki H, Kojima S. Targeting transglutaminase 2 mediated exostosin glycosyltransferase 1 signaling in liver cancer stem cells with acyclic retinoid. *Cell Death Dis* 2023; 14(6): 358.
 - 14) Aoyagi H, Iijima H, Gaber ES, Zaitsu T, Matsuda M, Wakae K, Watashi K, Suzuki R, Masaki T, Kahn J, Saito T, El-Kassas M, Shimada N, Kato K, Enomoto M, Hayashi K, Tsubota A, Mimata A, Sakamaki Y, Ichinose S, Muramatsu M, Wake K, Wakita T, Aizaki H. Hepatocellular organellar abnormalities following elimination of hepatitis C virus. *Liver Int* 2023; 43(8): 1677-90.
 - 15) Furutani Y, Hirano Y, Toguchi M, Higuchi S, Qin XY, Yanaka K, Sato-Shiozaki Y, Takahashi N, Sakai M, Kongpracha P, Suzuki T, Dohmae N, Kukimoto-Niino M, Shirouzu M, Nagamori S, Suzuki H, Kobayashi K, Masaki T, Koyama H, Sekiba K, Otsuka M, Koike K, Kohara M, Kojima S, Takeya H, Matsuura T. A small molecule iCDM-34 identified by in silico screening suppresses HBV DNA through activation of aryl hydrocarbon receptor. *Cell Death Discov* 2023; 9(1): 467.
 - 16) Qin XY, Shirakami Y, Honda M, Yeh SH, Numata K, Lai YY, Li CL, Wei F, Xu Y, Imai K, Takai K, Chuma M, Komatsu N, Furutani Y, Gailhouste L, Aikata H, Chayama K, Enomoto M, Tateishi R, Kawaguchi K, Yamashita T, Kaneko S, Nagaoka K, Tanaka M, Sasaki Y, Tanaka Y, Baba H, Miura K, Ochi S,

Masaki T, Kojima S, Matsuura T, Shimizu M, Chen PJ, Moriwaki H, Suzuki H. Serum MYCN as a predictive biomarker of prognosis and therapeutic response in the prevention of hepatocellular carcinoma recurrence. *Int J Cancer* 2024; 155(3): 582-94. Epub 2024 Feb 21.

- 17) Kameyama H, Sugimoto K, Kodaka F, Okuno K, Masaki T, Nukariya K, Shigeta M. Association between the early repolarization pattern and nocturnal suicide attempts. *Neuropsychopharmacol Rep* 2024; 44(2): 410-6. Epub 2024 Mar 17.

II. 総説

- 1) 永嶋 宇, 渡部文子. 【神経が司る 代謝・炎症制御と生体恒常性 臓器ネットワークを理解し, 疾患予防・治療へ繋ぐ】内的状態による摂食行動調査. *実験医学* 2023; 41(20): 3343-8.

III. 症例報告

- 1) 高塚真規子, 戸根一哉, 下山宜之, 守山昌利, 大藤洋介, 平山愛里彩, 佐藤 怜, 北山貴章, 古部 暖, 稲木俊介, 合地美奈, 高木正道, 吉田 博, 廣岡信一, 横村浩一, 河端美則, 浮地太郎, 桑野和善. 全身性エリテマトーデス治療中に致死的経過を辿った播種性クリプトコックス症の1例. *感染症誌* 2023; 97(3): 104-10.

V. 研究費

- 1) 渡部文子. 脳-身体連関を介した代謝制御による摂食行動と味覚情動の相互作用. 科学研究費助成事業・基盤研究 (B). 2022~2025 年度.
- 2) 渡部文子. 無意識の記憶を制御する神経メカニズムの解明. 科学研究費助成事業・挑戦的研究 (萌芽). 2021~2023 年度.
- 3) 渡部文子. 細胞内シグナル伝達系の光操作による革新的シナプス可塑性介入技術の研究開発. AMED・革新的技術による脳機能ネットワークの全容解明プロジェクト (革新脳). 2019~2023 年度.
- 4) 森島 (高田) 美絵子. 逃避/攻撃行動のスイッチングに関わる神経回路について. 科学研究費助成事業・基盤研究 (C). 2021~2023 年度.
- 5) 永瀬将志. 入力統合によるシナプス可塑性と情動記憶制御のドーパミン性修飾. 科学研究費助成事業・基盤研究 (C). 2023~2025 年度.
- 6) 永嶋 宇. 脳幹-視床下部ネットワークを介した栄養シグナルによる摂食・代謝の制御基盤の解析. 科学研究費助成事業・若手研究. 2021~2023 年度.
- 7) 遠山 卓. 扁桃体における恐怖記憶の消去と弁別を個別に表象する細胞集団の時空間ダイナミクス. 科学

研究費助成事業・若手研究. 2022~2024 年度.

- 8) 伊藤正紀. 免疫ペプチドドーム修飾による免疫チェックポイント阻害剤の適応範囲拡大 科学研究費助成事業・基盤研究 (C). 2023~2025 年度.

VII. 賞

- 1) 江崎未来. 第46回日本神経科学大会 ジュニア研究者ポスター賞. 日本神経科学学会. ドパミンによる扁桃体中心核ニューロンの細胞種および経路特異的な修飾メカニズム. 2023 年 8 月.

VIII. その他

- 1) Watabe A. M. (招待講演) Aversive Memory and Learning Rule Update by the Parabrachial-to-Amygdala Network. Gordon Research Conference. Amygdala Function in Emotion, Cognition and Disease. Barcelona, July.
- 2) 森島美絵子, 川口泰雄. (シンポジウム: 大規模計測とシミュレーションの統合による脳の全体性の解明) ラット前頭皮質における興奮-抑制局所回路について. 第46回日本神経科学大会. 仙台, 8 月.
- 3) 江崎未来, 永瀬将志, 斎藤顕宜, 渡部文子. (ポスター) ドパミンによる扁桃体中心核ニューロンの細胞種および経路特異的な修飾メカニズム. 第46回日本神経科学大会. 仙台, 8 月.
- 4) 渡部文子. (シンポジウム: 部分と全体の因果循環から脳機能を読み解く基盤技術を目指してマルチスケール計測) 情動価値の生成と変容を支える神経回路メカニズム. 第46回日本神経科学大会. 仙台, 8 月.
- 5) 渡部文子. (味覚シンポジウム: Beyond the classical concept of taste) 味覚情動の生成と変容を担う神経回路メカニズム. 日本味と匂学会第57回大会. 東京, 9 月.
- 6) Nagashima T, Watabe A. M. (口演) Parabrachial-to-parasubthalamic nucleus pathway mediates aversive learning and feeding behavior. 生理研研究会記憶研究会 2023. 岡崎, 9 月.
- 7) 吉田 博. (スポンサーードシンポジウム 2: 実装! 心血管リスクファクターのトータルマネジメント) 残余リスクを見直す ~ASCVD の独立した危険因子とは~. 第55回日本動脈硬化学会. 宇都宮, 7 月.
- 8) 吉田 博. (合同シンポジウム 5 (日本臨床化学会): 動脈硬化-臨床検査 update). HDL 機能測定法の最新情報. 第55回日本動脈硬化学会. 宇都宮, 7 月.
- 9) 吉田 博. (シンポジウム 2: Lp (a) の最新研究) Lp (a) とは. 第63回日本臨床化学会. 東京, 10 月.
- 10) 吉田 博. (シンポジウム 7: HDL 機能検査の現状と課題) 安定同位体を用いた HDL コレステロール引き抜き能. 第63回日本臨床化学会. 東京, 10 月.

先端医学推進拠点群

痛み脳科学センター

教授：加藤 総夫	神経科学, 神経生理学, 神経薬理学, 疼痛科学
教授：上園 保仁	疼痛制御学, 支持療法学, 薬理学
准教授：宮野加奈子	疼痛制御学, 支持療法学, 薬理学
講師：高橋由香里	神経科学, 神経生理学, 神経薬理学, 疼痛科学
講師：野中 美希	毒性学, 腫瘍循環器学, 循環薬理学

教育・研究概要

I. 痛み脳科学センター概要

本学先端医学推進拠点群の第1号拠点である痛み脳科学センターは、文部科学省平成25年度～平成29年度「私立大学戦略的研究基盤形成支援事業：痛みの苦痛緩和を旨とした集学的脳医科学研究拠点の形成」(S1311009)の支援を受けて、痛み脳科学研究を推進する拠点組織として平成26年4月に発足した。同事業は平成29年度で終了したが、本学先端医学推進拠点群の規程に従い、センター長加藤が獲得している関連領域競争的研究費（科研費およびAMED事業）などを基盤にセンター内の研究を推進し、また、共同研究を進めた。2020年4月、痛み脳科学センターに新設された支持療法疼痛制御研究室とも共同研究を進めた。当センターの研究活動の人的基盤・財務基盤は拠点事務局が置かれた神経科学研究部であるが、痛み脳科学に関連した同研究部からの研究成果公表や学会等における活動は、その「痛み脳科学」としての社会的影響を考慮して、発元を東京慈恵会医科大学・痛み脳科学センターとして対外公表した。痛み脳科学センターの拠点事務局が設置されている総合医科学研究センター・神経科学研究部および支持療法疼痛制御研究室を中心に進められた研究活動の詳細に関しては、神経科学研究部および産学連携講座疼痛制御研究講座の項を参照されたい。

「点検・評価・改善」

1. 点検

本センターは、日本でもユニークな「痛み脳科学」の研究拠点としての基盤を確立しており、本学の特色を生かした臨床医学・基礎医学融合型研究推進体制を確立したセンターとして、その構成メンバーによる継続的な研究費獲得によって活動を続けている。特に2021年度に、国際疼痛学会が新たに定義した第3の痛みの機構分類「nociplastic pain」の日本語訳「痛覚変調性疼痛」を、日本痛み関連学会連合用語委員会委員長として、同連合から公的に発表した。本センターは我が国におけるこの新概念のbirthplaceとして、器質や原因と対応しない痛みの苦しみに立ち向かうための基盤となる本学ならではの概念を発信し続けている。本年度は、7月に、第1回痛覚変調性疼痛研究会をセンター長・加藤が主宰し、1月に、先端医学推進拠点群シンポジウム痛み脳科学センターシンポジウムを開催した。

2. 評価

本センターは専任の教職員を置かず、痛み脳科学関連領域の研究を推進する学内外の研究活動がその業績である。今後、臨床医学と基礎医学を結び、全人的な医学を目指す本学にとって、疼痛医学はさらなる重要性を持つ領域である。センター内組織の整備と拡充を図り、戦略的研究基盤形成支援事業のlegacyを引き継ぐとともに、新たな研究推進体制を構築し、積極的にこのセンターの存在を対外的にアピールしている。特に、本センターは、痛みやそれに関連した症候に関連した研究を推進しようとする本学の若手研究者の研究推進や相談、情報交換の場としてすでに機能しており、研究員登録制度の拡充もはかられ、まさに、臨床医学各分野と基礎医学研究を融合させる貴重な学術的「場」として本学における重要な位置づけを占めている。特に、7月に開催した第1回痛覚変調性疼痛研究会は参加者800人を超える基礎・臨床痛み関連学会員に広く影響を与えた会となった。

研究会 HP：<https://sites.google.com/view/nociplastic2023/home>

3. 改善

同事業推進時同様、痛み脳科学センターへの大学からの教室費支給はなく、また、大学雇用の専任教職員もない。ゼロの投資で多くの成果を上げており、対支出効率は∞%である。今後も、患者や一般市民を苦しめる痛みの実体に迫り、新しい痛みの概念を

世界に向けて発信していくことを目指して研究活動を進めていくことが期待されるが、他の先端医学推進拠点同様、最先端の医学研究に対して、限られた研究補助金をどのように配分して使用するか、効率的な資金の利用法こそが文部科学省からも求められており、それに大学としてどのように対応していくか、研究推進をどのように進めるか、大学全体の方針を改革していく必要を感じる。

研究業績

I～VIIに関しては、総合医科学研究センター・神経科学研究部、および、疼痛制御研究講座の項、に記載。

VIII. その他

- 1) Kato F. The Posterior Capsular Subnucleus of the Central Amygdala (pCeC) – A Nociceptive Site Receiving Direct Inputs from Pain-Activated Parabrachial Neurons. Amygdala Function in Emotion, Cognition and Disease (Gordon Research Seminar, GRS). Barcelona, July.
- 2) 加藤総夫. 「痛覚変調性疼痛」の概念が生まれるまでの経緯と定義、痛覚はなぜ変調するのか？ —痛覚変調性疼痛の神経生理学. 第1回痛覚変調性疼痛 nociplastic pain 研究会. 東京, 7月.
- 3) Kato F. (特別講演) The central amygdala – a core risk management system for survival. 5th International 26th National Iranian Congress of Physiology and Pharmacology. WEB, Oct.
- 4) 加藤総夫. (招待講演) With pain, we survive 生存リスクマネージメントシステムとしての痛覚変調性疼痛. 第4回ペインクリニック関西支部学術集会. 大阪, 10月.
- 5) Kato F. (招待講演) Active role of pain-associated central amygdala in transient orofacial pain-induced widespread sensitization. 2023 TC-MRC International symposium. Seoul, Oct.
- 6) 加藤総夫. (特別講演2) 能動的生体防御機能としての痛み 腕傍核-扁桃体中心核システムの役割. 第76回日本自律神経学会総会. さいたま, 10月. [日本自律神経学会総会プログラム・抄録集 2023; 76回: 39]
- 7) 加藤総夫. (教育講演) 痛覚はなぜ変調するのか？ —痛覚変調性疼痛の神経生理学. 日本線維筋痛症・慢性痛学会 第13回学術集会. 東京, 11月.
- 8) 加藤総夫. (シンポジウム: 今一度、立ち止まって痛みの本質を考える) 情動の生物学的意義と痛みの役割. 第5回痛みの行動医学研究会. 大阪, 12月.
- 9) 加藤総夫. (特別講演) 侵害受容主義から脳中心主義的痛み理解へのパラダイム・シフト ～腕傍核-扁桃体システムから見えてきたこと～. 第33回神経行動薬理若手研究者の集い. 神戸, 12月.
- 10) 加藤総夫. (特別企画: 痛み研究の軌跡と今後の展望を語る!) 痛み脳科学が必要とする technical breakthrough. 痛み研究会 2023. 岡崎, 1月.

衛生動物学研究センター

教授：嘉糠 洋陸	衛生動物学, 寄生虫学
教授：石渡 賢治	寄生虫免疫学
講師：青沼 宏佳	衛生動物学, 寄生虫学
講師：櫻井 達也	原虫学
講師：大手 学	衛生動物学
講師：前川 絵美	衛生動物学

教育・研究概要

I. 病原体媒介蚊の吸血における中腸の恒常性維持機構の解明

蚊は、2分の吸血で自らの体重と同等かそれ以上の量の血液を摂取する。そのため、血液の唯一の流入先である中腸は極端に膨張する。また、蚊は一生の間に幾度も吸血を行う。一方、体積の急拡大と縮小の繰り返しという過酷な環境下にもかかわらず、中腸全体の構造や機能は破綻しない。そこで本研究では、蚊の中腸には反復性の伸縮に適応するための恒常性維持機構が存在している可能性を提案する。これまでの実験から、ネッタイシマカの中腸では吸血直後に細胞破壊型の細胞死と活性酸素種（ROS）の産生、さらにJNKの活性化が生じていることが示唆された。また、吸血から24時間後には中腸を構成する細胞が有意に増殖し、その一方でアポトーシスが抑制されていることも分かった。興味深いことに、ATP緩衝液を用いた擬似吸血により中腸を同程度膨張させても同様の結果が得られた。これらの結果は、血液成分ではなく中腸が受ける張力がトリガーとなり、ストレス応答機構が惹起されたことを示唆する。抗酸化物質を用いて伸展依存的なROS産生を阻害すると、中腸における細胞増殖の減少とアポトーシスの増加が観察され、次の吸血時には産卵数が有意に減少した。以上の結果から、中腸は伸展依存的な傷害を受けながらも積極的に組織を修復し、繰り返される吸血に備えていると考えられた。今後は、修復機構が破綻した中腸の組織構造を詳細に解析することで、中腸における恒常性維持機構の全貌を明らかにしていく。本研究により、感染が成立する2回目以降の吸血阻止が可能となり、病原体媒介蚊の新たな制御法へとつながることが期待される。

II. ヒトスジシマカの越冬戦略における遺伝的基盤の解明と越冬形質の起源

ヒトスジシマカの越冬卵形成能力は、日本などの

温帯地域に棲息する系統だけがもつ形質であり、東南アジアに棲息する熱帯系統は越冬卵を形成できない。ヒトスジシマカの越冬卵の分子メカニズムを解明するため、我々は異なる2系統（温帯系統と熱帯系統）の存在に着目した。はじめに、我々は日本とマレーシアでそれぞれ採取された系統を入手し、越冬条件下で飼育後に回収した卵の孵化率を調べた。その結果、前者は温帯系統（孵化率は1%未満）、後者は熱帯系統（孵化率は82%）であることが確認された。生物の日長に対する応答（光周性）には、多くの生物種で概日リズムを司る時計遺伝子群が関与していることが知られている。その中で、リズムの発信源となる *period* 遺伝子、*timeless* 遺伝子、*cryptochrome* 遺伝子について温帯系統を用いて遺伝子欠損変異体を作製した。*period* 遺伝子変異体を通常条件下と越冬条件下とで飼育し、産卵させた後その孵化率を調べたところ、両条件共に孵化率が著しく低下した。この結果から、*period* 遺伝子は越冬卵の形成よりも、むしろ孵化行動の誘導に関与していることが考えられた。加えて、一種類のgRNAによって、数塩基のみの欠損を持つ変異体を作製する手法を導入した。欠損変異体をシークエンス解析によってジェノタイプピングするために、蛹の脱皮した殻からゲノムDNAを抽出する手法を開発した。これにより、蛹期に雌雄を分ける時間を省き、無傷な状態の成虫を交配・産卵に用いることが可能になり、欠損変異体の作製・維持にかかる時間が飛躍的に早まった。

「点検・評価・改善」

本センターは、蚊やマダニなど吸血節足動物による感染症を対象にした、日本で唯一の研究機関である。2014年秋に先端医学推進拠点群のひとつとして設置され、これまでに特に節足動物媒介性感染症の研究を中心に活動している。加えて、難治性創傷のためのウジ虫治療（マゴットセラピー）の研究もおこなっており、衛生動物学（Medical Entomology）の名にふさわしい研究展開が特徴である。本年度は、病原体および媒介節足動物種を縦軸と横軸に据え、多角的かつ効率的に研究に取り組んだ。本センターは、熱帯医学講座、感染制御科、実験動物研究施設等の教員や研究補助員、大学院生等が参画する、学内横断的組織である。節足動物媒介性感染症の性質上、国際共同研究推進に重きを置いている。本年度も、共同研究を実施している西アフリカ感染症流行地域（ブルキナファソ・ガーナ）への渡航を継続し、相手国研究者らと直接的な共同研究を推進

した。改善点は、次にまとめられる。本センターは、節足動物媒介性感染症の予防医学を念頭に置いた「ファースト・イン・フィールド (First in Field)」を標榜している。常に社会実装を想定しつつ、基盤研究シーズを着実に見つけ出し深化する姿勢を身に付けることが望まれる。具体的には、感染症流行地域への渡航および現地研究者等との議論の機会をさらに増やし、アンメットニーズの把握に努めることが求められる。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Sombié A, Ouédraogo WM, Oté M, Saiki E, Sakurai T, Yaméogo F, Sanon A, McCall PJ, Kanuka H, Weetman D, Badolo A. Association of 410L, 1016I and 1534C kdr mutations with pyrethroid resistance in *Aedes aegypti* from Ouagadougou, Burkina Faso, and development of a one-step multiplex PCR method for the simultaneous detection of 1534C and 1016I kdr mutations. *Parasit Vectors* 2023; 16(1): 137.
- 2) Ouédraogo WM, Zanré N, Rose NH, Zahouli JZB, Djogbenou LS, Viana M, Kanuka H, Weetman D, McCall PJ, Badolo A. Dengue vector habitats in Ouagadougou, Burkina Faso, 2020: an unintended consequence of the installation of public handwashing stations for COVID-19 prevention. *Lancet Glob Health* 2024; 12(2): e199-e200.

V. 研究費

- 1) 嘉糠洋陸. 寄生虫を制御する. JST 戦略的創造研究推進事業. 2023~2028年度.
- 2) 高柳咲乃. 感染症媒介蚊における越冬戦略の分子基盤とその進化の解明. 科学研究費助成事業・基盤研究(C). 2023~2025年度.

VIII. その他

- 1) 嘉糠洋陸. (特別講演4) 生物機能を活用した難治性疾患治療の新時代. PRiME・PROS 第11回学術シンポジウム「難病のプロテオ医学研究2023」. 松山, 3月.
- 2) 齊木選射, 小田川太一, 嘉糠洋陸. マラリアに対する低体温療法の可能性. グローバル・ヘルス合同大会2023. 東京, 11月.
- 3) 齊木選射, 小田川太一, 嘉糠洋陸. マラリアに対する低体温療法の可能性. 第93回日本寄生虫学会大会. 東京, 3月.

疲労医科学研究センター

教育・研究概要

疲労医科学研究センターは、2014年私立大学戦略的研究基盤形成支援事業(平成24~28年度)「疲労の分子機構の解明による健康の維持と増進を目的とする医学研究拠点の形成」(研究代表者:柳澤裕之)を基に設立された。平成29~30年度には、私立大学研究ブランディング事業の支援対象校に選定され、本研究センターは、その主軸となって「働く人の疲労とストレスに対するレジリエンスを強化するEvidence-based Methodsの開発」を行った。今後も疲労に関する研究の発展を図っている。とくに、「疲労」はさまざまな疾患の危険因子となることから、講座間で連携し、共同研究を推進している。

現代社会では「疲労」が、心身の機能・活力を低下させ、うつ病や自殺、心臓・脳血管障害、生活習慣病などの健康障害をもたらすことが大きな問題となっている。疲労の機序や疾患との関係など、疲労のメカニズムは不明な点が多く、有効な検査法や確実な予防法もない。本研究センターでは、疲労そのものや疲労に起因する疾患の、分子機構を解明することを最大の目的とする。また、この分子機構研究を応用して、疲労の有効な検査法を確立し、疲労を予防する方法を開発することで、国民の健康や活力の増進に寄与することを目的とする。

本研究センターは、基礎研究と精神医学的な分子機構の研究を行う疲労機構研究部門と、社会疲労や臨床疲労を扱う疲労応用研究部門からなる。両部門は連携し、i) 疲労の分子機構の解明、ii) 分子機構に裏付けされた疲労バイオマーカーの確立と客観的な測定法の開発、これらの成果を利用した、iii) 疲労によって発症または増悪する疾患の発症機構の解明、iv) 抗疲労効果をもつ栄養成分の同定などによる疲労の予防法の開発などの研究に取り組んでいる。

1. うつ病の原因遺伝子の発見-ヒトヘルペスウイルス6 (HHV-6) SITH-1によるうつ病発症-

ウイルスが精神疾患の原因となるという説は、1980年代から存在する。その内容は、ヒトの脳内で潜伏感染などの状態で共生するウイルスが、脳炎などの急性疾患は生じず、脳の高次機能に影響を与えることによって、精神疾患や脳神経疾患を生じるというものである。これまでに、多くのウイルスが

原因ウイルス候補とされたが、科学的に証明された例はなかった。その主な理由は、脳内で共生ウイルスが産生している病原因子が発見されていなかったことにある。今回、我々は、これらの問題点を克服するために、HHV-6が脳での潜伏感染時に産生する病原タンパク質 SITH-1 を同定し、これを解析することで、うつ病との関係を明らかにした。

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

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

2. 身体疲労回復機能を持つ食品成分のスクリーニング

本邦において、疲労は大きな社会問題であると認識され、疲労を抑制・回復する食品に対する世間の関心は非常に高い。しかし、経験的に疲労に効くとされる栄養成分は疲労感だけを抑制している可能性があるため、疲労のメカニズムに基づく検証が必要であると考えられる。我々はこれまでに、真核生物翻訳開始因子 2 α (eIF2 α : eukaryotic Initiation Factor 2 α) のリン酸化が日常生活で生じる疲労に大きく関係することを示し、肝臓における eIF2 α のリン酸化は疲労感を誘導すること、肝臓以外の末梢臓

器における eIF2 α のリン酸化は身体疲労を誘導すること、肝臓以外の末梢臓器における eIF2 α の脱リン酸化酵素の発現は身体疲労の回復を誘導することを見出してきた。

さらに、今回はこれらの知見から、身体疲労を改善する食品成分をスクリーニングしたところ、身体疲労を改善する食品成分として、Curcumin, Quercetin, γ -oryzanol, β -alanine, Spermine, Spermidine を同定した。

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

近年、新型コロナウイルス感染症の後遺症としてうつ症状や疲労が生じることが問題となっている。この疲労の発症機序と我々が明らかにしたうつ症状の発症機序が関連すると考えた。そのため、新たに、新型コロナウイルス感染症の後遺症として生じるうつ症状と疲労の予防および治療を目指した発症機構解明の研究を開始した。AMED 新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業の研究費を獲得し、一定の研究成果を収めている。さらに、我々は新型コロナウイルス感染症後遺症の治療薬候補を発見し、特許を出願した。AMED の研究助成を得て、これを検証するために治験を開始した。今後、臨床応用、社会実装に向けて、研究を推進していく。

「点検・評価・改善」

新型コロナウイルス感染症の影響が続いているなかで、社会的ニーズに応えるべく、新たな研究として、新型コロナウイルス感染症の後遺症としてうつ症状や疲労が生じるメカニズムを解明する研究を開始している。現在、治療薬候補を発見し、治験を開始した。最終的な研究結果が出るのは 2023 年度以降の予定である。これらの研究成果はマスコミを通じて報道され、広く社会に知られることになった。これは大きな成果といえる。

研究業績

ウイルス学講座の項に記載

安定同位体医学応用研究センター

教授：永森 收志 生化学，プロテオミクス
 教授：越智 小枝 臨床検査医学
 教授：草刈洋一郎 生理学
 教授：山澤徳志子 生理学，薬理学
 講師：古谷 裕 創薬
 講師：吉田 彩舟 発生生物学
 講師：WIRIYASERMKUL Pattama 生化学，食品化学

教育・研究概要

本センターは、平成23年度から27年度まで文部科学省私立大学戦略的研究基盤形成支援事業「安定同位体医学応用研究基盤拠点（SI医学応用研究基盤拠点）の形成」（研究代表者：松藤千弥）を基に設置された。上記プロジェクトでは、安定同位体（SI）標識化合物を利用した医学応用研究推進を目的として、化合物合成、基礎医学研究、臨床応用研究を系統的に進め、生体の非侵襲的機能評価法を開発・実用化する研究拠点を形成した。SI医学研究において質量分析計を用いたことから、安定同位体医学研究に加えて、先端的分析機器を用いて原子から生体レベルといった多階層にわたる大規模なデータを取得し、バイオインフォマティクスや機械学習も取り入れてSystematicにIntegrateさせる医学研究を実施している。

I. 教育

教育面においても、臨床検査医学講座と連携の上、学部学生への研究紹介を行った。また、本学臨床および基礎講座からの大学院生や若手教員の研究相談を積極的に受け、共同研究の実施、技術的支援や学外研究施設の紹介などを進めた。所属員の一部は、積極的に他学での特別講義を実施した。以下に、学外での教育活動例を記載する。

1. 膜輸送体学のはなし —トランスポーターの基礎研究と創薬研究，富山大学 生物物理化学特別講義，2023年12月7日，富山（永森）
2. 膜輸送体学のはなし —トランスポーターの基礎研究と創薬研究，岐阜大学医学部 生体機能学特別講義，2023年7月21日，岐阜（永森）
3. Risk communication in global health, 東北大学 Human Security 講義，6月30日，オンライン（越智）
4. Risk/crisis communication: Lessons from Fukushima, COVID, サウスカロライナ大

学大学院講義，8月18日，米国（越智）

5. Risk/crisis communication: Lessons from Fukushima, COVID, 東北大学大学院講義，11月10日，オンライン（越智）
6. 災害時の倫理/災害時コミュニケーション，広島大学公衆衛生学講義，1月10日，広島（越智）
7. Risk/crisis communication: Lessons from Fukushima, COVID, 福島大学 Fukushima Ambassador Program 講義，1月15日，福島（越智）

II. 研究

質量分析計を用いた解析手法は、一度の計測で大量の情報を取得できることから、マルチプレックス臨床検査・診断法への応用が期待されている。また、代謝物、タンパク質など異なる階層での解析を組み合わせたマルチオミクスによる、新たなバイオマーカーの発見なども期待されている。しかしながら、質量分析を用いたオミクス解析の中でも、タンパク質分子を標的としたプロテオミクス、特に膜タンパク質の網羅的プロテオーム解析（膜プロテオミクス）は、膜タンパク質が重要な物質輸送や代謝反応に関与するにもかかわらず、その疎水的で存在量が少ないという性質のため、技術的に容易ではない。本センターでは、古典的な膜タンパク質の生化学的研究手法を、定量型質量分析計を用いた解析に使用することで、膜タンパク質に特化して同定・定量する解析手法を確立し、この手法を用いて、共同研究を進め、様々な疾患の病態解明や新規膜タンパク質の機能解析などを進めている。

越智を中心として、臨床検査医学講座と連携して進めている島津製作所との共同研究による全自動化質量分析器を用いたビタミンD代謝物測定に関する研究では、興味深い結果が得られている。成果の一部として、5,000名分の25(OH)ビタミンD測定結果を、Journal of Nutrition 誌に発表した。

永森、Wiryasermkul 特任講師と富山大学等との共同研究では、パーキンソン病の病因分子の一つである PARK9 が、水素イオンとカリウムイオンを輸送するタンパク質であることを発見し、PARK9 による水素イオンとカリウムイオンの輸送機能が阻害されると、 α -シヌクレインの処理（分解）機能が低下し、細胞内に α -シヌクレインの異常な蓄積が引き起こされるという新しいパーキンソン病発症メカニズムを明らかにした。この研究結果は、Nature Communications 誌に発表した。また本成果は、多くのマスメディアやネットメディアで告知された。

Wiryasermkul, 宮坂助教らは、公開されているヒト腎臓 single cell RNA-seq データを用いて、腎臓における尿酸輸送体の発現を詳細に解析することで一細胞解像レベルでのヒト腎尿酸輸送モデルを構築し、*J. Physiological Science* 誌に発表した。

Wiryasermkul は、あらゆる生命に保存されている核酸塩基／アスコルビン酸（ビタミンC）トランスポーター（NAT）遺伝子ファミリーメンバーであるバクテリア PurTCp の構造と機能を詳細に解析し、国際共同研究として PNAS 誌に報告した。

山澤は、哺乳動物は外部の気温変動にも熱産生と熱放散のバランスを調整し、体温を一定に保つ能力を持っている。しかし、この体温調節機能が崩れると、発熱、熱中症、悪性高熱症（Malignant hyperthermia; MH）などの深刻な状況を引き起こす。MH モデルマウスから単離された骨格筋細胞において、イソフルラン麻酔投与時に骨格筋細胞の温度と細胞内 Ca²⁺濃度が共に上昇することを明らかにした。これにより、イソフルラン麻酔が引き起こされる悪性高熱症を単一細胞レベルで再現した。これらの研究成果を招待講演4件（2件は国際学会）で報告した。

宮坂助教は、経カテーテル大動脈弁置換術(TAVR)が透析中の血圧低下発生率を減少させることを報告した。また、数理的アプローチを用いて TAVR 後の冠動脈アクセスを向上させる新技術である En Face View の実現性についても報告した。

「点検・評価・改善」

本年度は、新たな体制で挑んだ最初の年度であったが、それぞれの構成員が活発に活動し、国内外で高い評価を受ける成果を上げた。教育については、臨床検査医学講座との協働やそれぞれの構成員の所属先との連携により、センターとしては十分に行った。研究面では、昨年度に引き続き、注目度の高い雑誌に成果を発表し、様々な学会で招待講演を行った。越智らのビタミンD論文については極めて大きな反響があったこと、富山大学との共同研究でパーキンソン病の病態の一端を解明したことが、特筆すべきことである。また、膜プロテオーム解析手法に関しても、複数の共同研究を推進し、良い成果が得られている。これまで行っていなかったデータサイエンスやマルチオミクスを用いた研究についても、順調に進んだ。さらに、研究費についても、十分に獲得できている。一方で、一昨年、昨年度まで在籍した構成員が行っていた臨床系の研究を進める人材がないことから、そうした臨床系の研究を継

続して実施出来ていないことが反省点である。学内外での共同研究をさらに推進することで、臨床系の研究においても以前のアクティビティーを取り戻すようにしたい。また、引き続き、独自の技術に基づく研究を推進することで、学内外における当研究センターの認知度を上げ、本学におけるSI医学研究活動のhubとしての役割を担うことを目指す。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Fujii T, Nagamori S, Wiryasermkul P, Zheng S, Yago A, Shimizu T, Tabuchi Y, Okumura T, Fujii T, Takeshima H, Sakai H. Parkinson's disease-associated ATP13A2/PARK9 functions as a lysosomal H(+), K(+)-ATPase. *Nat Commun* 2023; 14(1): 2174.
- 2) 安藤 隆, 宮坂政紀, 政木隆博, 河野 緑, 永野裕子, 坂本和美, 田村 卓, 阿部正樹, 竹田 宏, 中田 浩二, 財部裕季子, 鈴木由美子, 花木秀明, 越智小枝, 松浦知和. 肺炎球菌ワクチン定期接種化後の首都圏における肺炎球菌の荚膜血清型分布. *日臨微生物学会誌* 2023; 33(4): 260-7.
- 3) Hashimoto N, Yasui-Furukori N, Hasegawa N, Ishikawa S, Hori H, Iida H, Ichihashi K, Miura K, Matsumoto J, Numata S, Kodaka F, Furihata R, Ohi K, Ogasawara K, Iga JI, Muraoka H, Komatsu H, Takeshima M, Atake K, Kido M, Nakamura T, Kishimoto T, Hishimoto A, Onitsuka T, Okada T, Ochi S, Nagasawa T, Makinodan M, Yamada H, Tsuboi T, Yamada H, Inada K, Watanabe K, Hashimoto R. Change of prescription for patients with schizophrenia or major depressive disorder during admission: real-world prescribing surveys from the effectiveness of guidelines for dissemination and education psychiatric treatment project. *BMC Psychiatry* 2023; 23(1): 473.
- 4) Qin XY, Furutani Y, Yonezawa K, Shimizu N, Kato-Murayama M, Shirouzu M, Xu Y, Yamano Y, Wada A, Gailhouste L, Shrestha R, Takahashi M, Keillor JW, Su T, Yu W, Fujii S, Kagechika H, Dohmae N, Shirakami Y, Shimizu M, Masaki T, Matsuura T, Suzuki H, Kojima S. Targeting transglutaminase 2 mediated exostosin glycosyltransferase 1 signaling in liver cancer stem cells with acyclic retinoid. *Cell Death Dis* 2023; 14(6): 358.
- 5) Ochi S, So M, Hashimoto S, Hashimoto Y, Sekizawa Y. Impact of the COVID-19 pandemic on exercise habits and overweight status in Japan: A nationwide panel survey. *PLOS Glob Public Health* 2023;

- 3(7) : e0001732.
- 6) Suzuki M, Liu C, Oyama K, Yamazawa T. Trans-scale thermal signaling in biological systems. *J. Biochem.* 2023 Jul 31; 174(3) : 217-25.
- 7) Weng J, Zhou X, Wiryasermkul P, Ren Z, Chen K, Gil-Iturbe E, Zhou M, Quick M. Insight into the mechanism of H(+)-coupled nucleobase transport. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2023; 120(33) : e2302799120.
- 8) Shi Z, Kaneda-Nakashima K, Ohgaki R, Xu M, Okanishi H, Endou H, Nagamori S, Kanai Y. Inhibition of cancer-type amino acid transporter LAT1 suppresses B16-F10 melanoma metastasis in mouse models. *Sci Rep* 2023; 13(1) : 13943.
- 9) Hasegawa N, Yasuda Y, Yasui-Furukori N, Yamada H, Hori H, Ichihashi K, Takaesu Y, Iida H, Muraoka H, Kodaka F, Iga JI, Hashimoto N, Ogasawara K, Ohi K, Fukumoto K, Numata S, Tsuboi T, Usami M, Hishimoto A, Furihata R, Kishimoto T, Nakamura T, Katsumoto E, Ochi S, Nagasawa T, Atake K, Kubota C, Komatsu H, Yamagata H, Ide K, Takeshima M, Kido M, Kikuchi S, Okada T, Matsumoto J, Miura K, Shimazu T, Inada K, Watanabe K, Hashimoto R. Effect of education regarding treatment guidelines for schizophrenia and depression on the treatment behavior of psychiatrists: a multicenter study. *Psychiatry Clin Neurosci* 2023; 77(10) : 559-68.
- 10) Furutani Y, Hirano Y, Toguchi M, Higuchi S, Qin XY, Yanaka K, Sato-Shiozaki Y, Takahashi N, Sakai M, Kongpracha P, Suzuki T, Dohmae N, Kukimoto-Niino M, Shirouzu M, Nagamori S, Suzuki H, Kobayashi K, Masaki T, Koyama H, Sekiba K, Otsuka M, Koike K, Kohara M, Kojima S, Kakeya H, Matsuura T. A small molecule iCDM-34 identified by in silico screening suppresses HBV DNA through activation of aryl hydrocarbon receptor. *Cell Death Discov* 2023; 9(1) : 467.
- 11) Nakashima M, Miyasaka M, Satomi N, Kobayashi Y, Hirose S, Saigan M, Enta Y, Ishizone T, Nakamura K, Hata M, Tada N. Implications of the en face view of transcatheter heart valves for coronary access post-TAVR. *JACC Cardiovasc Interv* 2023; 16(24) : 3049-51.
- 12) Sakaguchi YM, Wiryasermkul P, Matsubayashi M, Miyasaka M, Sakaguchi N, Sahara Y, Takasato M, Kinugawa K, Sugie K, Eriguchi M, Tsuruya K, Kuniyasu H, Nagamori S, Mori E. Identification of three distinct cell populations for urate excretion in human kidneys. *J Physiol Sci* 2024; 74(1) : 1.
- 13) Saigan M, Miyasaka M, Nagasawa T, Taguri M, Satomi N, Watahiki M, Nakashima M, Enta Y, Toki Y, Munehisa Y, Ito J, Hayatsu Y, Tada N. Transcatheter aortic valve replacement in patients with severe aortic stenosis reduced the frequency of intradialytic hypotension. *Sci Rep* 2024; 14(1) : 6479.
- 14) Qin XY, Shirakami Y, Honda M, Yeh SH, Numata K, Lai YY, Li CL, Wei F, Xu Y, Imai K, Takai K, Chuma M, Komatsu N, Furutani Y, Gailhouste L, Aikata H, Chayama K, Enomoto M, Tateishi R, Kawaguchi K, Yamashita T, Kaneko S, Nagaoka K, Tanaka M, Sasaki Y, Tanaka Y, Baba H, Miura K, Ochi S, Masaki T, Kojima S, Matsuura T, Shimizu M, Chen PJ, Moriwaki H, Suzuki H. Serum MYCN as a predictive biomarker of prognosis and therapeutic response in the prevention of hepatocellular carcinoma recurrence. *Int J Cancer* 2024; 155(3) : 582-94. Epub 2024 Feb 21.
- 15) Xu Y, Su T, Mishra H, Ando R, Furutani Y, Lu J, Cai M, Suzuki H, Yu W, Qin XY. Corn oligopeptide alleviates nonalcoholic fatty liver disease by regulating the sirtuin signaling pathway. *J Agric Food Chem* 2024; 72(12) : 6360-71.

II. 総説

- 1) 越智小枝. 【JAK 阻害薬の効果・安全性と展望】 関節リウマチ治療における JAK 阻害薬の効果・安全性と展望. *リウマチ科* 2023; 70(6) : 553-61.
- 2) 越智小枝. 臨床検査から見たビタミン D 測定の課題とマルチプレックス検査としての質量分析法の将来性. *日臨検医学会誌* 2023; 71(3) : 134-8.
- 3) 古谷 裕. 越智小枝. 液体クロマトグラフィー・質量分析法 (LC-MS/MS) による血清 25-ヒドロキシビタミン D 測定 その意義と課題. *整・災外* 2024; 67(2) : 183-6.
- 4) 越智小枝. 情報フラット化時代のリテラシー. *日本原子力学会誌 ATOMOS* 2024; 66(3) : 116-7.

IV. 著書

- 1) 越智小枝. (監訳協力者) World Health Organization. 災害・健康危機管理の研究手法に関する WHO ガイダンス [2022 年改定版・日本語訳]. 神戸: WHO 健康開発総合研究センター, 2023.

V. 研究費

- 1) 永森収志. 階層的アプローチによる膜輸送体の隠されている生理的基質の解明. 科学研究費助成事業・基盤研究 (B). 2021~2023 年度.
- 2) 永森収志. 時空間オルガネラ膜プロテオーム・インタラクトーム解析技術の開発. 中谷医工計測技術振興

財団・技術開発研究助成, 2023年度.

- 3) 永森收志, 尿酸輸送超複合体の一細胞レベルでの機能・構造解析. 痛風・尿酸財団・研究助成, 2023年度.
- 4) 越智小枝, LCMSによるビタミンDおよびビタミンK代謝物の分析法の構築と実検体評価. 鳥津製作所 共同研究費, 2023年度.
- 5) 山澤徳志子, 骨格筋機能維持・改善にむけた分子栄養学的基盤研究. 科学研究費助成事業・基盤研究(B), 2022~2024年度.
- 6) 山澤徳志子, 新規モデル動物を用いた骨格筋におけるリアノジン受容体 CICR 機構の意義. 科学研究費助成事業・挑戦的研究(萌芽), 2023~2024年度.
- 7) 山澤徳志子, 筋肉熱シグナリング破綻・暴走の個体解析. 科学研究費助成事業・学術変革領域研究(B), 2022~2024年度.
- 8) 古谷 裕, ノックインマウスを用いた血漿カリクレイン依存的 TGF- β 活性化と肝線維化の解析. 科学研究費助成事業・基盤研究(C), 2022~2024年度.
- 9) 古谷 裕, B型肝炎ウイルス抑制剤 CBT-209 の安全性評価. 理研ギャップファンド・理化学研究所, 2023年度.
- 10) Wiriyasermkul Pattama, 高等真核生物のアミノ酸ハモニーを司る交換輸送メカニズムの解析. 科学研究費助成事業・基盤研究(C), 2022~2024年度.
- 11) 田島彩沙, ドコサヘキサエン酸の酸化代謝物による抗動脈硬化作用の分子生物学的機序の解析. 科学研究費助成事業・若手研究, 2022~2023年度.

VI. 特許

- 1) 国立研究開発法人理化学研究所. 古谷 裕, 丹羽 節, 津田隼平, 小川健司, 岩崎わかな, 細谷孝充, 白水美香子, 小林カオル, 金山洋介, 中岡貴義, 渡辺恭良, 松浦知和, 抗HBV剤. JP2023/27926, 2023年.
- 2) 国立研究開発法人理化学研究所・国立大学法人京都大学. 古谷 裕, 須藤正幸, 松浦知和, 掛谷秀昭, Rutger Folmer, Martijn Eerland. イソインドリン誘導体. JP2023/184174, 2023年.

VII. 賞

- 1) 宮坂政紀, OCEAN10周年優秀論文賞, OCEAN-SHD研究会, 2024年1月.

VIII. その他

- 1) Furutani Y, Development of a small chemical compound CDM inducing cccDNA suppression with interferon-like activity. 9th JAPAN-TAIWAN-Korea HBV Symposium, 熊本, 4月.
- 2) Ochi S, Who Were the Most Vulnerable to the COVID-19 Pandemic? A Nationwide Panel Survey

on Infection, Exercise Habits, and Weight in Japan. 22nd Congress on Disaster and Emergency Medicine. Killarney, May.

- 3) 永森收志 (シンポジウム「アミノ酸研究の新展開」) アミノ酸を輸送するトランスポーターの研究, 第77回日本栄養・食糧学会, 札幌, 5月.
- 4) Yamazawa T, Oyama K, Murayama T, Kurebayashi N, Tsuboi Y, Noguchi S, Fukuda N, Suzuki M. Dysfunctional muscle Ca^{2+} -thermal signaling in MH model mice. Gordon Research Conference, Muscle: Excitation-Contraction Coupling, New London, June.
- 5) Yamazawa T, Characterization of type 1 ryanodine receptor knock-in mice with malignant hyperthermia-associated mutations. The 10th Federation of the Asian and Oceanian Physiological Societies Congress (FAOPS 2023), Daegu, Nov.
- 6) 永森收志, (シンポジウム: 医農がつくる栄養素動態学) 栄養素動態学概論, 日本農芸化学会創立100周年記念大会, 東京, 3月.
- 7) Wiriyasermkul Pattama, 永森收志, (シンポジウム: 医農がつくる栄養素動態学) 多階層的解析をもちいた非標準的な栄養素輸送システムの探索, 日本農芸化学会創立100周年記念大会, 東京, 3月.
- 8) 山澤徳志子, (シンポジウム: 動的な細胞シグナルをとらえるための多角的アプローチ) 悪性高熱症モデルマウス骨格筋における細胞内 Ca^{2+} シグナリング, 日本生理学会第101回記念大会, 北九州, 3月.
- 9) 宮坂政紀, (シンポジウム: Diverse into CardioCytoZoom.) 心臓の空間トランスクリプトミクス, 日本生理学会第101回記念大会, 北九州, 3月.
- 10) Wiriyasermkul Pattama (日本生理学会国際連携委員会企画シンポジウム: トランスポーター, イオンポンプの最先端研究 ~構造, 機能, 生理的役割に迫る~) 構造解析から明らかになったヘテロ二量体アミノ酸トランスポーターの生合成機序と機能, 日本生理学会第101回記念大会, 北九州, 3月.

バイオフィーム研究センター

教授：金城 雄樹 (細菌学講座)	感染免疫学
教授：吉田 正樹 (感染制御科)	HIV 感染症, 細菌感染症, 抗菌化学療法
教授：大木 隆生 (外科学講座)	血管外科
教授：斎藤 充 (整形外科学講座)	骨代謝, 膝関節外科
教授：上園 晶一 (麻酔科学講座)	小児麻酔, 心臓血管外科麻酔, 肺高血圧の診断と治療
教授：岡部 正隆 (解剖学講座)	解剖学, 発生学
教授：國原 孝 (心臓外科学講座)	後天性心疾患の外科, 弁膜症の研究
教授：炭山 和毅 (内視鏡医学講座)	消化器内視鏡診断・治療
教授：荒屋 潤 (内科学講座(呼吸器内科))	呼吸器病学
教授：岩瀬 忠行 (基盤研究施設)	細菌学
教授：海渡 健 (臨床検査医学講座/中央検査部)	臨床血液学
准教授：杉本 真也 (細菌学講座)	細菌学, 生化学, 分子生物学
准教授：堀野 哲也 (感染制御科)	細菌感染症, HIV 感染症, 抗菌化学療法
准教授：長堀 隆一 (心臓外科学講座)	後天性心疾患の外科・心疾患の基礎的研究
准教授：村井 法之 (分子生物学講座)	生化学, 分子生物学
講師：田嶋亜紀子 (細菌学講座)	細菌学
講師：千葉 明生 (細菌学講座)	細菌学, 抗菌化学療法
講師：河野 緑 (臨床検査医学講座)	臨床微生物学
講師：西條 広起 (解剖学講座)	解剖学, 消化器内科学

教育・研究概要

I. 瞬間バイオフィーム透明化法を用いた複合菌種バイオフィームの観察

バイオフィームの形成メカニズムやバイオフィームの内部の微生物の一細胞ごとのふるまいを理解するためには、バイオフィームを注意深く観察することが必要である。従来の光学顕微鏡法では、光の散乱や屈折によりバイオフィームの表面から20 μ m程度の深さまでしか観察できず、バイオフィームの全体像や内部の微細構造を観察することは困難であった。本研究では、バイオフィ

ームを瞬時に透明にすることで、分厚いバイオフィームであっても隅々まで観察できる手法 (iCBiofilm 法: instantaneous Clearing of Biofilm) を開発した (Sugimoto and Kinjo Commun. Biol. 2023)。iCBiofilm 法は、500 μ mを超える分厚いバイオフィームでも観察することが可能であり、世界最高性能の深部イメージングを実現する。また、iCBiofilm 法を応用することで、微生物が生きたままの状態でも透明にすることが可能になり、その形成過程や抗菌物質の殺菌作用を詳しく解析できるようになった。この技術を応用し、複数の菌種からなるバイオフィームを観察したところ、黄色ブドウ球菌と緑膿菌、黄色ブドウ球菌と真菌、緑膿菌と真菌のように、複合菌種のバイオフィームにおいてもiCBiofilm法の有効性が示された。本研究は、文科省科研費・新学術領域研究「ポストコホ生態」の支援を受けて実施された。

II. 大気圧走査電子顕微鏡を用いたバイオフィームの観察

バイオフィーム形成のメカニズムを理解するためには、バイオフィームを注意深く観察することが重要であり、従来の研究では電子顕微鏡などが用いられてきた。しかし、通常の走査型電子顕微鏡の場合、試料を真空下に置くため、脱水・乾燥といった前処理が必要であり、その過程で柔軟なバイオフィームの構造が変形・破壊されるという問題があった。この問題を克服するために、我々は従来法では不可能であった溶液中での生体試料の高分解能観察を実現する大気圧走査電子顕微鏡 (ASEM) を用いたバイオフィームの観察法を確立した。この技術を応用し、筑波大学・久能樹准教授らと鉄酸化細菌 *Leptothrix* 属の機能未知遺伝子 *Lcho_0972* について解析し、その欠損株では分泌ナノ繊維が作られないことを示した (Kunoh et al. Appl. Environ. Microbiol. 2023)。今後、本手法が様々な研究分野にも応用されると期待される。

III. バイオフィーム形成における菌体外マトリクス成分のムーンライト機能の解明

これまでに我々は、バイオフィーム感染症の主要な起炎菌である黄色ブドウ球菌の菌体外マトリクスには、細胞質の成分や細胞膜の成分が含まれ、それらの一部はバイオフィームの構造維持に極めて重要な役割を果たすことを見出している。本研究の目的は、このような生体高分子が有する本来の機能とは異なる別の機能 (ムーンライト機能) を解明することである。まず、黄色ブドウ球菌のバイオフィーム形成における細胞外リン脂質の作用機序を解析した。高分解能走査電子顕微鏡や超解像顕微鏡を用いて、細胞外リン脂質が黄色ブドウ球菌の細胞間を結合させる“接着剤”として機能する様子を捉えることに成功した。また、リン脂質分解酵素・DNA分解酵

素・多糖分解酵素を含む酵素カクテルが、黄色ブドウ球菌および表皮ブドウ球菌の様々な臨床分離株のバイオフィームの形成を抑制し、かつ、これらの成熟したバイオフィームを破壊できることを示した。さらに、フランス・パスツール研究所との共同研究により、本酵素カクテルと抗菌薬の相乗効果によって、バイオフィーム内の黄色ブドウ球菌を効果的に殺菌できることがわかった(Sugimoto et al. in preparation)。本研究は、文科省科研費・基盤研究(B)の研究課題の一環として実施された。

VI. バイオフィーム内細菌の非カノニカルな抗菌薬感性化に関する研究

従来、バイオフィームは時間経過と共に成熟し、その内部の菌は抗菌薬に対して抵抗性を増すと考えられてきた。しかし、我々は黄色ブドウ球菌のバイオフィームを長時間培養すると、バイオフィーム内細菌が抗菌薬Gに対し感性化することを見出した。本研究では、この現象の普遍性とメカニズムを解析した。まず、様々な細菌を用い、培養期間の異なるバイオフィームへ最小生育阻止濃度の100倍の抗菌薬Gを24時間作用させ、回収した菌のコロニー形成能を評価した。その結果、培養期間を延長してもその内部の菌の生存率(コロニー形成数)は変化しないが、抗菌薬G添加後のコロニー形成数は著しく低下することが黄色ブドウ球菌、表皮ブドウ球菌、腸球菌、および肺炎桿菌において確認された。この培養期間の延長に伴う抗菌薬感性化は、抗菌薬G以外の抗菌薬でも認められ、バイオフィームの培養時の酸素の有無に関わらず確認された。さらに、培養時間の異なるバイオフィームをiCBiofilm法で透明化後、共焦点レーザー顕微鏡を用いて観察した結果、その構造に大きな変化は認められなかった。現在、黄色ブドウ球菌トランスポゾン変異株ライブラリーを用いて抗菌薬Gに対して長時間培養しても感性化しない変異株の取得を試みており、得られた知見は培養期間の延長に伴う非カノニカルな抗菌薬感性化のメカニズムの解明と、新たなバイオフィーム制御技術の開発に繋がると期待される。

V. 閉塞性胆管ステントに形成されたバイオフィームの顕微鏡学的・細菌学的解析

閉塞性黄疸は、胆汁の消化管への排出が滞り、胆汁中のビリルビンが体内に蓄積して、皮膚・尿・眼球結膜の黄染を生じた状態であり、この治療の第一選択は、内視鏡を用いた胆管ステントの挿入による胆道ドレナージである。胆管ステントは、開存期間が短く、数カ月で閉塞をきたすため、定期的なステント交換を必要とするが、これが医療費増加につながるという問題点がある。胆管ステントは、その内腔に細菌が付着しバイオフィームを形成することで、閉塞に至ると推定されているが、どの

ような細菌が原因になっているかは良く分かっていない。そこで、内視鏡科・炭山和毅教授および古橋広人助教らより提供を受けた閉塞胆管ステントに形成されたバイオフィーム構成菌を分離・培養し、合計15菌種82株を同定した。分離した細菌および真菌のバイオフィーム形成能を評価し、試験管内でバイオフィームを形成する条件を明らかにした。高頻度に分離された菌種のバイオフィーム形成に与える胆汁酸の影響を調べた結果、複数の株のバイオフィーム形成と細胞凝集が二次胆汁酸によって誘導されることがわかった。本研究は、文科省科研費・基盤研究(C)の研究課題として実施された。

「点検・評価・改善」

本センターは、微生物によって形成される高次機能的構造体“バイオフィーム”に関連した感染症を研究の対象とした本邦初の研究センターである。文部科学省私立大学戦略的研究基盤形成支援事業「バイオフィーム感染症制圧研究拠点の形成」(2012-2016年度)の支援を受けた研究を推進するため、本学の先端医学推進拠点群の1拠点として2015年4月に設立された。本センターはバイオフィーム基礎研究コア(リーダー：金城雄樹)とバイオフィーム感染症研究コア(リーダー：大木隆夫・吉田正樹)の2つのコアから構成され、臨床と基礎が連携してバイオフィーム感染症の制圧に向けた学内横断的な研究を展開している。また、学外の研究機関(東京大学、九州大学、熊本大学、筑波大学、産業技術総合研究所、東京工業大学、国立感染症研究所、大阪大学など)とも積極的に共同研究を実施し、密に情報交換や技術移転を行っている。これまでに、留学生の受け入れや各国の研究機関(フランス・パスツール研究所、ポルトガル・ミンホ大学、スウェーデン・ウメオ大学、フィンランド・ヘルシンキ地域開発機構)との研究交流を行い、ジョイント・カンファレンスをパスツール研究所とウメオ大学で実施してきた。

2023年度は、例年に比べると原著論文の発表が少なかったが、現在投稿中・投稿準備中の論文が複数あり、今後の研究成果の発信が期待できる。また、2023年度は新たに開発したiCBiofilm法に関する招待講演を多数実施した。研究に参加している医学科生は日本細菌学会関東支部会にて優秀学生発表賞を、成医会にて学生優秀ポスター賞を受賞しており、若手研究者の育成という観点からも本研究センターの取り組みが実を結んでいる。臨床講座との共同研究も着実に成果を上げ、本学の萌芽的共同研究推進費や文科省科研費に採択されるなど、順調に成果を上げている。さらに、学外の競争的資金の獲得に向けた取り組みを積極的に行い、JST創発的研究支援事業、文部科学省科学研究費補助金【基盤研究(B)、新学術領域研究、挑戦的研究(萌芽)など】、および各

種財団助成金の獲得にも繋がっている。主要な構成メンバーは、日本バイオフィーム学会評議員および広報委員（1名は広報副委員長）としての活動を通して、本邦のバイオフィーム研究の活性化に尽力している。

以上のように、本センターの活動は国内外から評価され、本邦におけるバイオフィーム研究の重要拠点として責務を果たしている。今後も、学内外の研究機関との共同研究をさらに活性化させ、最新の研究成果を継続的に発表していくとともに、若手研究者の育成にも尽力していくことが課題である。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Kamii Y, Hayashizaki K, Kanno T, Chiba A, Ikegami T, Saito M, Akeda Y, Ohteki T, Kubo M, Yoshida K, Kawakami K, Oishi K, Araya J, Kuwano K, Kronenberg M, Endo Y, Kinjo Y. IL-27 regulates the differentiation of follicular helper NKT cells via metabolic adaptation of mitochondria. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2024; 121(9): e2313964121.

II. 総説

- 1) 林崎浩史, 金城雄樹. iNKT細胞による感染防御. *臨免疫・アレルギー科* 2023; 80(3): 305-10.
- 2) 杉本真也. バイオフィームの解析技術. *アグリバイオ* 2023; 7(10): 13-7.
- 3) 杉本真也. バイオフィームを数秒で透明化. *光アライアンス* 2023; 34(8): 26-9.
- 4) 杉本真也, 尾花 望. バイオフィームにおける集団性と社会性. *遺伝: 生物の科* 2023; 77(6): 428-35.
- 5) 杉本真也, 金城雄樹. バイオフィーム透明化法 iCB-iofilm の開発と透明化ライブセルイメージングへの応用. *慈恵医大誌* 2023; 138(6): 131-8.

IV. 著書

- 1) 金城雄樹. グラム陽性偏性嫌気性球菌, *アクチノミセス属 (放線菌属)*, 敗血症の病態. 錫谷達夫, 松本哲哉編集. *標準微生物学*. 第15版. 東京: 医学書院, 2024. p.137-8, 250-3, 586-8.

V. 研究費

- 1) 金城雄樹. 高親和性抗体の産生及び持続をもたらす免疫応答の解明とワクチンへの応用. 科学研究費助成事業・基盤研究 (B). 2022~2024年度.
- 2) 金城雄樹. 骨髄NKT細胞が担う骨恒常性維持機構の解明. 東京慈恵会医科大学萌芽の共同研究推進費. 2023年度.
- 3) 杉本真也. iBC法を用いたポストコッホ微生物集団

の活写. 科学研究費助成事業・新学術領域研究 (研究領域提案型). 2022~2023年度.

- 4) 杉本真也. バイオフィーム形成における菌体外マトリクス成分のムーンライト機能の解明. 科学研究費助成事業・基盤研究 (B). 2020~2023年度.
- 5) 杉本真也. アミロイドーシスの発症を誘導する腸内細菌由来機能性アミロイドの探索. 科学研究費助成事業・挑戦的研究 (萌芽). 2020~2023年度.
- 6) 杉本真也. アミロイドの制御分子から開拓する感染症・神経変性疾患の融合領域研究. JST 創発的研究支援事業. 2023~2025年度
- 7) 田嶋亜紀子. 常在細菌からの創薬~宿主誘導性の抗菌作用の解析と応用. 科学研究費助成事業・基盤研究 (C). 2023~2025年度.
- 8) 林崎浩史. 長期抗体産生を誘導する機能的NKT細胞の発生機序の解明. 科学研究費助成事業・基盤研究 (C). 2021~2023年度
- 9) 金城雄樹. バイオフィーム形成機構の解明及び制御法の開発. 大山健康財団 学術研究助成金. 2018~2023年度
- 10) 杉本真也. DnaK シャペロンシステムの機能的ヒエラルキーを規定する分子基盤の解明. 発酵研究所 一般研究助成. 2023~2024年度.
- 11) 杉本真也. ペリプラズム局在プロテアーゼによる菌体外アミロイド線維形成タンパク質の分解機構の解明. 熊本大学発生医学研究所 共同研究費旅費. 2023年度.

VI. 賞

- 1) 高泉 優, 杉本真也, 古橋広人, 二口俊樹, 一志公夫, 炭山和毅, 金城雄樹. 学生ポスター発表賞. 第140回成医会総会. 二次胆汁酸による閉塞胆管ステント由来腸球菌のバイオフィーム形成と凝集の促進. 2023年10月.
- 2) 奈良萌子, 大瀧琴音, 藤田かのん, 重盛林太郎, 杉本真也, 金城雄樹. 第106回日本細菌学会関東支部総会 優秀発表賞. 日本細菌学会関東支部総会. 細胞外アミロイド線維 Curli の産生における分子シャペロン DnaK のヌクレオチド交換因子 GrpE の必須性の解析. 2023年10月.

VII. その他

- 1) 杉本真也, 山中邦俊, 金城雄樹. (口頭) ペリプラズムにおけるアミロイド線維形成タンパク質 CsgA の分解機構. 第19回21世紀大腸菌研究会. 鶴岡, 6月.
- 2) 杉本真也. (ランチョンセミナー) バイオフィームの透明化イメージングのすゝめ. 第37回日本バイオフィーム学会学術集会. 松戸, 8月.
- 3) 山田ほのり, 千葉明生, 佐々木優子, 猿田 健, 馬場有夢, 小貫友暉, 金城雄樹. (口頭) 黄色ブドウ球

- 菌の色素 Staphyloxanthin の蓄積による影響. 第 37 回日本バイオフィーム学会学術集会. 松戸, 8 月.
- 4) 杉本真也. (宿題報告) バイオフィーム透明化法 iCBiofilm の開発と透明化ライブセルイメージングへの応用. 第 140 回成医会総会. 東京, 10 月.
- 5) 高泉 優, 杉本真也, 古橋広人, 二口俊樹, 一志公夫, 炭山和毅, 金城雄樹. (ポスター) 二次胆汁酸による閉塞胆管ステント由来腸球菌のバイオフィーム形成と凝集の促進. 第 140 回成医会総会. 東京, 10 月.
- 6) 金城雄樹. (教育講演) バイオフィーム感染症研究の現状と今後の展開. 第 72 回日本感染症学会東日本地方会学術集会・第 70 回日本化学療法学会東日本支部総会 合同学会. 東京, 10 月.
- 7) 奈良萌子, 大瀧琴音, 藤田かのん, 重盛林太郎, 杉本真也, 金城雄樹. (口頭) 細胞外アミロイド繊維 Curli の産生における分子シャペロン DnaK のヌクレオチド交換因子 GrpE の必須性の解析. 第 106 回日本細菌学会関東支部総会. 松戸, 10 月.
- 8) 杉本真也, 高谷直樹. (ポスター) バイオフィームを透視する新技術で微生物のリアルな姿に迫る. 日本科学振興協会 (JAAS) 年次大会 2023 「会いに行ける科学者フェス」. 2023 年 10 月, 東京.
- 9) 杉本真也. (シンポジウム) 分子生物学と透視技術でバイオフィームの形成原理と機能に迫る. 第 55 回ビブリオシンポジウム. つくば, 10 月.
- 10) 杉本真也. (招待講演) バイオフィームを瞬時に透明にする iCBiofilm 法の開発と応用. 第 72 回日本放線菌学会学術講演会. 東京, 11 月.

エクソソーム医学研究センター

センター長:	藤田 雄	エクソソーム, 創薬研究
(准教授)		
教授:	吉田 清嗣 (生化学講座)	腫瘍学
教授:	下田 将之 (病理学講座)	腫瘍学, 病理学
教授:	池上 徹 (外科学講座)	腫瘍学, 肝臓病
教授:	大塚 崇 (外科学講座)	腫瘍学, 肺がん
教授:	荒屋 潤 (内科学講座(呼吸器内科))	老化関連疾患
准教授:	皆川 俊介 (内科学講座(呼吸器内科))	呼吸器疾患
講師:	太田 裕貴 (再生医学研究部)	再生医学
講師:	保科 斉生 (感染症科)	感染症学

教育・研究概要

本学でのエクソソーム研究の中心として、2020 年 10 月に産学連携講座として発足したエクソソーム創薬研究講座、その後の研究を引き継ぐ総合医科学研究センターの研究部として 2023 年 4 月に次世代創薬研究部が、その領域研究を展開してきた。エクソソームを介した細胞間コミュニケーションの理解は、疾患の病態機序、バイオマーカー開発、そしてここ数年で治療薬応用へとシームレスな研究が展開されている。これまでの知見は、呼吸器疾患を中心とした研究が主であったが、このモダリティは全身の様々な疾患への応用展開が期待されている。各臨床講座における新たな社会実装研究や、エクソソームのさらなる基礎研究の推進を可能とし、学内の包括的なエクソソーム研究の発展を図るため、2023 年 7 月にエクソソーム医学研究センターが設立された。

エクソソームとは、全ての細胞が分泌するナノレベルの細胞外小胞顆粒であり、長い間、細胞が分泌するゴミとして考えられてきた。しかし、このエクソソームが RNA, DNA やタンパク質などの遺伝情報を体内の細胞間で送受することで、生命の恒常性維持やさらには病気の進行にも関与している事実が浮き彫りになり、この研究分野が世界中で加速している。エクソソームを介した遺伝情報の受け渡しは、細胞レベルを超え、近年では母乳を介して母から子へ、日常の食事や飲み物、感染した細菌やウイルスからの送受が明らかになり、まさに種を超えた

新しいサイエンスが日々報告されている。エクソソームを介した細胞間コミュニケーションの理解は、疾患の病態機序、バイオマーカー開発、そしてここ数年で治療薬応用へとシームレスな研究が展開されている。特に、昨今のエクソソーム創薬における研究開発は世界中で激化しつつある。本センターでは、基礎医学研究部門、臨床応用研究部門、社会実装探索部門の3つの部門を持ち、エクソソームを用いた病態理解、体液診断、創薬開発を中心として、エクソソームや microRNA を軸とした新しいトランスレショナル研究を目標としている。

I. 基礎医学研究部門

本部門では、特にがんにおけるエクソソームの役割解明を主体としてその病態理解を探る。これまでの研究では、特に肺がんにおけるエクソソームのがん悪性化機序を中心として、転移、血管新生、免疫細胞遊走の機序解明を行ってきた。また腫瘍免疫環境における、がん細胞由来エクソソームの CD8⁺T 細胞の免疫制御機構を明らかにした。すでに製薬企業との共同研究を通じて、PDX モデルマウスを用いた国内共同研究が開始されている。また発がんに関連性の高い、線維化病変と発がんの関連性、がん関連線維芽細胞におけるエクソソームの役割解析を臨床講座と連携を行い、解析を進めている。現在、肺がんだけでなく、乳がん、胃がん、膵がん、大腸がん、血液腫瘍を含め、さらなる基礎研究の知見を蓄積しており、さまざまな悪性腫瘍における病態の理解と創薬の開発など、本学の各診療科や講座と連携を行い、日本で初めての“エクソソームメディシン”の創出を目指している。

II. 臨床応用研究部門

エクソソームは、脂質二重膜に囲われ体液中でも安定的に存在する。さらに RNA、DNA やタンパク質などの遺伝情報を内包しており、これらは細胞や体内の状況を反映することが知られている。つまり、これらを検出することは疾患の診断や病勢評価に使用することができ、エクソソームの体液診断への臨床応用が世界中で加速している。大学病院としての個性を生かし、多様ながん種における診断や特に免疫チェックポイント阻害剤における効果予測バイオマーカー研究を行っている。本学の各診療科および共同研究先と連携し、エクソソームの発現プロファイルを評価することによる薬剤効果予測や有害事象の発症との相関解析を行っており、論文発表した。さらに、deep-learning に優れた企業との連

携で、血中アナライトに関する機械学習を用いたモデル構築により、非常に高い精度で薬剤効果予測を可能とし、特許出願し、論文発表した。今後とも各診療科と積極的な連携を行い、診断研究を進めていく。

III. 社会実装探索部門

トランスレショナルリサーチにおいて基礎研究により新たなシーズを探索し続けることは最も重要な点だと考えている。呼吸器疾患やがんを軸として様々な疾患における線維化、老化および炎症・免疫病態を中心とした基礎研究をおこなっている。これまでに、国立がん研究センター研究所との共同研究でシングルセルレベルでの発現解析技術、single cell transcriptome 解析をすすめ、線維化や老化病態における新しい細胞不均一性に関する成果を上げている。さらに、慢性疾患の凍結切片を用いた空間的 transcriptome 解析により、慢性・難治性疾患がなぜ起こるのか、その時空間における新たな解析を行うことにより病態の発症における分子細胞学的な解析をシングルセルレベルで行なっており、論文発表を予定している。さらにアカデミアとの共同研究にて、Hippo 経路を介した線維化分子機序の解明を行っており、CRISPER-Cas9 によるゲノム編集を導入し、conditional KO マウスを用いた解析を進める計画である。また、2021 年度より複数の学内連携が実現でき、様々な診療科との基礎共同研究を行っている。今後は、疾患への治療的効果が期待できる間葉系幹細胞由来エクソソームを用いた新しい治療法を展開していく。社会実装探索部門では、これらの成果を将来的に新しい診断および治療薬シーズとして開発を進めるために、大型研究費の獲得支援、AMED 橋渡しプログラムとの連携、PMDA との事前面談支援など、トランスレショナルリサーチに繋げていくことを目標とする。

「点検・評価・改善」

本講座の目標は、エクソソームを中心とした診断から治療薬開発までのトランスレショナルリサーチを本学で推進していくことである。これらの取り組みは、本年度も引き続き、いくつかのメディアや、学会、研究会において発表する機会が与えられ、また国の大型研究費の継続的な獲得に至っている。次世代創薬研究部が中心的に取り組んでいるエクソソームは、着実に進展が得られている。一方で、現状の大きな課題は、エクソソーム医薬品の製造に関してであるが、新しい医薬品を作り上げていくプロ

セスには非常に多くの労力が必要であり、産学官連携による総力でこの課題に取り組んでいく必要がある。特に伴走する様々な企業との連携を進め、早期に非臨床安全性試験を終了することを目標とする。また、基礎研究や臨床サンプルを用いた体液診断研究を通じて、学内の診療科との橋渡しを行い、エクソソーム医学研究センターを通じた本学のより一層の研究力向上に寄与するように連携を進めていく。また学内における若手医師及び学生なども積極的に受け入れ、将来的にトランスレーショナルリサーチに関わる人材育成の推進に努める。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Torasawa M, Horinouchi H, Yagishita S, Utsumi H, Okuda K, Takekoshi D, Ito S, Wakui H, Murata S, Kaku S, Okuma K, Matsumoto Y, Shinno Y, Okuma Y, Yoshida T, Goto Y, Yamamoto N, Araya J, Ohe Y, Fujita Y. Exploratory analysis to predict pneumonitis during durvalumab consolidation therapy for patients with locally advanced non-small cell lung cancer from proteomic profiling of circulating extracellular vesicles. *Thorac Cancer* 2023; 14(29): 2909-23.

II. 総説

- 1) Kizawa R, Araya J, Fujita Y. Divergent roles of the Hippo pathway in the pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis: tissue homeostasis and fibrosis. *Inflamm Regen* 2023; 43(1): 45.

V. 研究費

- 1) 藤田 雄. エクソソーム医薬品の品質・安全性評価に関するレギュラトリーサイエンス研究. AMED・医薬品等規制調和・評価研究事業. 2021~2023年度.
- 2) 藤田 雄. 特発性肺線維症に対するエクソソーム医薬品開発および実用化. AMED・橋渡し研究戦略的推進プログラム. 2022~2024年度.
- 3) 藤田 雄. COPDにおける新規2型肺胞上皮細胞サブグループを介した病態解明. 科学研究費助成事業・基盤研究(B). 2021~2023年度.

VI. 特許

- 1) 学校法人慈恵大学. 藤田 雄, 藤本祥太, 荒屋 潤. 慢性呼吸器疾患治療薬. PCT/JP2023/043834. 2023年.
- 2) 学校法人慈恵大学. 藤田 雄, 荒屋 潤. 急性肺障害治療薬. JP2024/017887. 2024年.

VII. その他

- 1) Fujita Y. Development of Extracellular Vesicle-based Medicine for Lung Diseases. KSEV workshop. WEB. 6月.
- 2) 藤田 雄. (基礎シンポジウム：肺線維症研究の最前線-最先端技術による難治性疾患克服に向けた挑戦-) 肺線維症に対する細胞外小胞・エクソソーム治療用製剤の開発. 第32回日本リウマチ学会近畿支部学術集会. 奈良, 8月
- 3) 藤田 雄. 肺線維症に対する細胞外小胞・エクソソームを用いた治療法の開発. びまん性肺疾患 Seminar 2023. WEB. 9月.
- 4) 藤田 雄. (シンポジウム2：予防医療を見据えたがんスクリーニングマーカー開発の展望) エクソソームを用いた肺がんに対する診断法開発. 第43回日本分子腫瘍マーカー研究会. 横浜, 9月.
- 5) 藤田 雄. 細胞外小胞治療用製剤の開発現状と展望. 第10回日本細胞外小胞学術集会. 札幌, 10月.
- 6) 藤田 雄. 特発性肺線維症 (IPF) に対する臨床グレードEV治療薬の国内での開発状況. 第1回新規モダリティ創薬セミナー. 東京, 11月.
- 7) 藤田 雄. エクソソームを含む細胞外小胞治療用製剤の新規モダリティの可能性. Cell Analysis Webinar 2023. WEB. 1月.
- 8) 藤田 雄. 次世代モダリティ・エクソソームを用いた肺線維症及びCOPDへの治療薬開発. 杏林 Academia-Next Generations-. WEB. 3月.
- 9) 藤田 雄. Development of Extracellular Vesicle-based Therapy for Respiratory Diseases. 第23回日本再生医療学会総会. 新潟, 3月.
- 10) Greene TT, Jo Y, Macal M, Fang Z, Khatri FS, Co-drington AL, Kazane KR, Chiale C, Akbulut E, Swaminathan S, Fujita Y, Fitzgerald-Bocarsly P, Cordes T, Metallo C, Scott DA, Zuniga EI. Metabolic deficiencies underlie plasmacytoid dendritic cell exhaustion after viral infection. *bioRxiv* 2024 Mar 3.

地域連携看護学実践研究センター

センター長 高橋 衣

教授：高橋 衣	健康科学
教授：佐藤 紀子	基盤創出看護学
教授：北 素子	在宅看護学
教授：嶋澤 順子	地域看護学
教授：梶井 文子	老年看護学
教授：大橋 十也	健康科学
教授：松永 佳子	母性看護学
教授：花岡 一成	内科学、腎臓病学、透析療法
准教授：清水由美子	地域看護学
講師：務臺理恵子	成人看護学
講師：佐竹 澄子	基礎看護学
講師：志村 友里	在宅看護学
講師：山本伊都子	成人看護学
講師：海老原樹恵	精神看護学

教育・研究概要

地域連携看護学実践研究センター（Jikei Academic Nursing practice for the Community：JANPセンター）は、看護学科および看護学専攻をはじめとする看護学教育・研究機関、附属病院、地域住民、地方自治体、地域の保健医療福祉機関が連携し、地域住民の生きる力を看護の力で支える活動を組織的に展開することを目的としている。

2023年度の会議は、委員全員が参加する運営委員会を偶数月、3部門2グループの責任者と学科長・オブザーバーが参加するコアメンバー会議を奇数月に開催した。コアメンバー会議では各部門とグループの活動状況を集約し、運営委員会ではコアメンバー会議の内容を共有し、各部門とグループの活動内容を周知し、慈恵第三病院・第三看護専門学校からJANPセンター関連事項の報告を共有した。

今年度は、「調布市・狛江市在住・在勤者のヘルスリテラシー・QOL・健康行動についての横断調査」を実施し、若い世代のヘルスリテラシー等の課題が明らかとなった。“プレコンセプションケアを通じて地域がつながる”ことを目指し、コアメンバーが中心となって活動を開始した。2023年11月に慈恵大学第三地区（病院、看護専門学校、看護学科）の有志が集い、プレコンセプションケアを提供する

ために「私達にできること」をテーマに第1回学習会を開催した。2024年3月には「若者の未来を支えるためにできること」をテーマに、調布市、狛江市にある大学の保健センターの臨床心理士、中高等学校の養護教諭、保健センター保健師、地域のクリニックの医師や助産師、薬局の薬剤師などを対象とした第2回学習会（交流会）を行った。顔の見える関係の第一歩を踏み出し、「未来を担う若者」をどのように支えられるかについて深めることができた。

I. みんなの活動

1. 各部門の活動・教員や学生へのボランティア参加について、e-ラーニング内のボランティア掲示板から随時更新・周知し、学生のボランティア活動の推進に繋げた。一方で、ボランティア掲示板は、本学の看護部、第三看護専門学校、看護学科が共有して利用できるプラットフォームとして、今年度の市民公開講座の内容を共有に活用していたが、ボランティア掲示板の主旨には則さない部分があった。

2. ポストコロナ状況下で、学生の科目内・科目外のボランティア活動を近隣地域と連携し、安全に実施できるように支援した。看護学科と第三看護専門学校学生へのボランティア活動を推進するために、延べ15回にわたってタイムリーにe-ラーニング上の「ボランティア掲示板」と慈恵メールで周知した。科目以外でボランティアに参加した学生は、看護学科2名（延べ5回）、看護専門学校8名（延べ9回）であった。今年度よりボランティア活動に参加した学生に対して、「ボランティア活動報告証明書」を授与した。

3. 調布市市民活動支援センター、狛江市市民活動支援センターとの連携を図れるように担当者を決め推進した。みんなの活動から1名が調布市市民活動支援センター運営委員になり、毎月の会議に出席した。調布市にJANPセンターの活動について紹介するとともに、調布市で開催されるイベントや地域に関する情報をJANPセンター運営委員会でも共有した。狛江市市民活動支援センターとは、広報誌を通じたやり取りに留まった。

4. 教員の社会貢献活動を促進し、把握等を含めた管理方法について修正など仕組みの見直しを行った。看護学科学学生の科目以外の主体的なボランティア活動を促進するために、「ボランティア活動証明書」を作成し、2024年3月末付けで発行した。また、東京慈恵会医科大学附属第三病院健康推進センター・狛江市共催の「慈恵ガジュまる教室」への学生と教員が参加した。さらに、東京慈恵会医科大学附属第三病院認知症疾患医療センターと連携し、「慈恵結びの会」に教員と看護学科学学生がボランティアとして参加した。

II. みんなの学び場

1. 小児在宅ケアに関する講演会を開催した。テーマ：医療的ケア児とその家族の生活を支える在宅医療、講師：前田浩利氏（医療法人財団はるたか会理事長、あおぞら診療所新松戸院長）、日時：2023年10月28日（土）14時～16時、場所：看護学科1階大講堂で実施した。今年度の市民公開講座は、2021年に医療的ケア児及びその家族に対する支援に関する法律（医療的ケア児支援法）が施行されるなど法的な整備が進む中、医療的ケア児が在宅で生活できる社会的な取り組みを学ぶことを目的とした。本講演会は、にじいろスマイルの会（小児在宅ケア）の活動の一環として企画したが、医療的ケア児が地域で生活するには地域共生の観点から住民の理解や協力が欠かせないことから、対象を専門職や支援関係者に限定せず、市民公開講座に位置づけて開催した。参加者は38名であり、看護師（60%）、医師（20%）の他、地域福祉や発達支援・療育に関わる方、一般市民が含まれていた。参加者アンケートでは、非常に満足（80%）、満足（20%）と参加者全員が満足という回答であった。

2. 教員の看護実践、研究の場としてまなび場部門が機能することについては、教員の研究フィールドとしての学び場の活用の検討には至らなかった。ニーズ・リソース・マッチンググループによるニーズ調査結果を踏まえて、次年度に向けて検討する。

III. みんなの保健室

看護学科4年生総合実習行政看護コースにおいて「みんなの保健室」を定期的に実施した。

1. 4年生総合実習行政看護コースにおいて「みんなの保健室」を実施。

期間：2023年9月20日～9月27日（6日間）

場所：多摩川住宅「みんなの部屋」（多摩川住宅 仮店舗：調布市染地 3-1-816 A6）

健康相談利用者数：50人＊3大学連携看護学交換実習の一環として実施した。宮崎大学、鹿児島大学各1名の学生が参加した。

2. 多摩川住宅「みんなの部屋」において、健康相談を実施。

月1回の計9回定期開催とした。原則、3週目の金曜日午後の開催とした。利用者は延べ20名であった。

多摩川住宅内にある「みんなの部屋」を利用して開催を継続する。COVID-19が5類感染症区分に移行したため、感染症対策としての予約制を無くし調布市広報にも開催通知を掲載して実施した。相談件数は26件であり、多摩川住宅以外からの来室もあった。継続しての来室もあった。相談内容は、定期健康診断結果の確認や定期観察、受診相談などであった。

IV. ニーズ・リソース・マッチンググループ

今年度は、「調布市・狛江市在住・在勤者のヘルスリテラシー・QOL・健康行動についての横断調査」を進めた。4月の倫理審査へ申請し、承認後8月～9月にデータ収集を進めた。その後10月に分析を進め11月・12月で結果の概要について報告をした。また今回の横断調査について2024年度内に、論文化を予定している。また、研究結果を受け、3部門の活動に生かしていけるよう計画的に調査を進めていく必要がある。今回の調査結果について、ホームページ掲載用の概要を作成し、地域住民にも広く伝えていくとともに市役所の方など必要時活用できるようにしていく。

また、教員がJANPセンターのフィールドを活用して研究活動を推進していくための方策を検討していくために、必要時、キャリアサポートステーションと連携して、卒業生が持っている専門的な知識と活動を把握して、三部門に提供する必要性がある。

V. 広報グループ

1. 広報物は、10月に開催した市民公開講座のフライヤーの作成を行った。みんなの保健室、慈恵結びの会、プレコンセプションケア学習会は、担当者によりフライヤーが作成された。次年度以降も各活動からの依頼に応じて、広報物の作成を検討していく。

2. JANPセンターのHPのブラッシュアップを、大学広報委員会と連携をとり、HP改訂を実施している。従来のHPをリニューアルし、JANPセンターの概要説明のページの他に活動内容と実施報告をタ

イムリーに閲覧できるページに更新していく。

3. JANP センターの活動について、調布市・狛江市の広報誌への掲載依頼、HP への掲載を行った。また、みんなの保健室、慈恵結びの会、プレコンセプションケア学習会のフライヤーの HP への掲載、関係機関への周知を行った。また、プレコンセプションケア学習会実施報告を慈大新聞に投稿した。

4. 学内外において、さらに JANP センターの周知するために「ニュースレター」を作成し、配布した。

「点検・評価・改善」

来年度も同様に、コアメンバー会議と運営会議を隔月に実施していく。来年度は“プレコンセプションケアを通じて地域がつながる”ことをテーマとして、各部門と連携しつつ、学習会で得た地域の参加者とともに、「未来を担う若者」をどのように支えられるか、研究的に計画を立て実践していく。また、学生の参加を促すことから、「JANP センター学生委員」を設定と主体的参加を推進していく。

1. みんなの活動部門

今後、e-ラーニングを JANP センターの活動を共有するためのリソースとして活用できるか検討する。また、狛江市市民活動支援センターとは、広報誌を通じたやり取りに留まったため、今後はさらに連携が図れるように検討していく。

2. みんなのまなび場部門

次年度の市民公開講座について、ニーズ調査結果を踏まえた内容・周知方法について広報との連グループとの連携し検討する。また、住民の身近な場所で気軽に学びを得られるようなアウトリーチも視野に入れ、住民のニーズに合った企画を検討する必要がある。にじいろスマイルの会については、第三病院関係者との連携を強化しながら、あらためて小児在宅ケアに関わるニーズを丁寧な拾いながら今後の活動展開について検討する。

3. みんなの保健室部門

1) みんなの保健室の定期開催

多摩川住宅内にある「みんなの部屋」を利用して開催を継続する。来室数の伸び悩みが課題である。継続来室者対応の一方で、広報の強化、開催場所の開拓、担当者の専門性を活かしたテーマ設定（ミニ健康教室など）といった展開を検討する必要がある。

2) 2024 年度 活動方針

- (1) 目的：住民の生活の場に出向いて健康相談を開催する（通年）。
- (2) 活動内容：みんなの保健室を定期開催する。

・4年生総合実習行政看護コースを活動の一環として実施する。

・多摩川住宅集会所等を利用した健康相談を実施する。看護学科教員の専門性を活用し、「認知症」「こころの健康」などテーマを提示した相談を募集する。また、少人数が参加する健康講座を開催する。

(3) 調布市、狛江市の活動と協働する。各市からの要請に応じて協働活動を検討する。

4. ニーズ・リソース・マッチンググループ

1) 調布市・狛江市在住・在勤者のヘルスリテラシー・QOL・健康行動についての横断調査の論文化、ホームページ掲載用の結果の概要版の作成を行っていく。

2) JANP センターや第三病院の活動の評価を行い、活動が若者の生活の改善や健康意識向上にどのように関わっているかを明らかにしていく。

3) 教員が JANP センターのフィールドを活用して研究活動を推進していくための方策を検討していく。

4) 必要時、キャリアサポートステーションと連携して、卒業生が持っている専門的な知識と活動を把握して、三部門に提供する。

5) 必要時、三部門が必要とするニーズ調査を実施していく。

5. 広報グループ

各部門・グループ担当者と調整しながらフライヤーの作成、配布、調布、狛江地区の広報誌への掲載、HP への掲載等を行っていく。十分な広報期間が確保できるように、4月に年間のイベント実施予定に合わせた広報物の作成の目的を確認する。また、HP の更新を迅速に進め、JANP センターのリーフレットと合わせて HP の内容の検討も行う。ニュースレターを継続し、学内外への周知を促進する。

研究業績

Ⅷ. その他

- 1) 高橋 衣, 北 素子, 梶井文子, 清水由美子, 嶋澤順子, 志村友理, 佐竹澄子. 2022 年度地域連携看護学実践研究センター報告書. 東京：東京慈恵会医科大学地域連携看護学実践研究センター, 2023.
- 2) 高橋 衣. Nursing 地域連携看護学実践研究センター - 慈恵第三健康推進センターと連携した今後の活動へ-. The JIKEI 2024; 41: 15.

東京慈恵会医科大学雑誌

編集委員長 安 保 雅 博

1. 編集委員

委員長：安保 雅博

(リハビリテーション医学講座教授)

幹 事：金城 雄樹 (細菌学講座教授)

衛藤 謙 (外科学講座教授)

委 員：久保健一郎 (解剖学講座教授)

須賀 万智 (環境保健医学講座教授)

鈴木 正彦 (内科学講座教授)

横尾 隆 (内科学講座教授)

黒坂大太郎 (内科学講座教授)

本郷 賢一 (内科学講座教授)

西村 理明 (内科学講座教授)

矢野 真吾 (内科学講座教授)

大木 隆生 (外科学講座教授)

宮脇 剛司 (形成外科学講座教授)

木村 高弘 (泌尿器科学講座教授)

中村 美鈴 (看護学科教授) (2023年9月まで)

金久保愛子 (看護学科准教授) (2023年10月から)

濱田真由美 (看護学科准教授)
(2024年3月31日現在)

2. 編集および発行状況

第137巻6号, 第138巻1号, 2号, 3号, 4号,

5号を編集・刊行した。各号発行部数は800部。

3. 投稿状況

当該年度の掲載論文は14編, 内訳は原著4編, 退任記念講義2編, 症例報告2編, 成医会第葛飾支部例会2編, 成医会総会宿題報告1編, 総説1編, 報告1編, 第139回成医会総会学術講演要旨1編であった。

分野別では, 原著は環境保健医学, 外科学, 麻酔科学, 看護学科各1編, 退任記念講義は薬理学, 内科学各1編, 症例報告は整形外科学, リハビリテーション医学各1編, 成医会総会宿題報告は薬理学より1編, 総説は総合診療部より1編, 報告は医学部医科学科より1編であった。

4. 編集委員の交代

中村美鈴教授(看護学科)が2023年9月30日をもって退任され, 金久保愛子准教授(看護学科)が編集委員となった。

5. 医学論文書きかた講習会の開催

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

Jikeikai Medical Journal

編集委員長 吉村道博

1. 編集委員

委員長：吉村 道博 (内科学講座教授)
 副委員長：尾尻 博也 (放射線医学講座教授)
 委員：竹森 重 (分子生理学講座教授)
 南沢 享 (細胞生理学講座教授)
 吉田 清嗣 (生化学講座教授)
 下田 将之 (病理学講座教授)
 近藤 一博 (ウイルス学講座教授)
 井口 保之 (内科学講座教授)
 繁田 雅弘 (精神医学講座教授)
 大塚 崇 (外科学講座教授)
 越智 小枝 (臨床検査医学講座教授)
 松島 雅人 (臨床疫学研究部教授)
 (2024年3月31日現在)

2. 編集および発行状況

第69巻4号, 第70巻1号, 2号を編集・刊行した。各号発行部数は500部。

3. 投稿状況

当該年度の掲載論文は11編, うち原著が9編, 症例報告1編, C. P. C. が1編であった。分野別では,

原著は外科学が3編, 看護学科が2編, 病理学, 法医学, 放射線医学, 感染症科が各1編であった。症例報告は放射線医学が1編であった。C. P. C. は内科学からであった。

4. 国内・外への送付状況

他大学・研究機関への送付は2023年3月31日現在, 国内113機関, 海外24機関である。

5. 編集委員の交代

南沢 享教授(細胞生理学講座), 近藤一博教授(ウイルス学講座), 繁田雅弘教授(精神医学講座)が2023年3月31日をもって定年退任され, 編集委員も退任となった。

6. 医学論文書きかた講習会の開催

本講習会(表1)は大学院共通カリキュラムの必須科目「医学研究法概論」の授業を兼ねている。新型コロナウイルス感染症拡大の影響で大学院共通カリキュラム全体の開催方法が変更されたのに伴い, すべてe-ラーニング形式での開催となった(配信期間: 2022年4月22日~2023年3月31日)。

表1 医学論文書きかた講習会

内容	講師	日時・場所	受講完了者人数
医学論文の書きかた講習会	杉本真也准教授(細菌学講座)	e-ラーニングによる開催 2023年4月22日(土)~ 2024年3月31日(日)	86名
医学論文の書きかた講習会	齋藤 健教授(内科学講座)		83名
How to Write Abstracts	岡崎真雄教授(学術情報センターメディア カルライティングオフィス)		73名
How to write a medical research paper	アラン・ハウク教授(国領校英語研究室)		76名

倫理委員会の年間報告

第1 倫理委員会委員長 堀 誠 治

第2 倫理委員会委員長 岩 楯 公 晴

本学では研究者が行う医学・看護学研究のうち「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針(2021年3月23日発出, 同年6月30日施行, 2022年3月10日一部改正, 同年4月1日施行)」に基づく研究について, 倫理的および科学的観点から中立的かつ公正に審査するため倫理委員会を設置している。

倫理委員会は, 2014年4月から, 主に侵襲を伴う介入研究とヒトゲノム・遺伝子解析研究を審査する第1 倫理委員会と, 看護研究を含む観察研究を中心に審査する第2 倫理委員会に改組された。新しい指針が施行されたのちも, 上記の区分により, 2つの委員会で倫理審査を行っている。

(委員会の審査件数)

2023年度に第1 倫理委員会及び第2 倫理委員会で審議した件数は下表の通りである。

なお, 8月に迅速審査会議を開催した。

	新規申請	変更申請
第1 倫理委員会	81 件	207 件
第2 倫理委員会	223 件	416 件
迅速審査会議	34 件	21 件
合計	338 件	644 件

(研究者への教育研修の開催状況)

「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」に基づき, 研究に関する倫理並びに研究の実施に必要な知識及び技術に関する講習会を倫理委員会講習会として, 学内 e-learning システムを用いて実施した。2023年度は1,319名が受講した。

その他, 国立がん研究センターが運営している教育プログラムコンテンツ「ICR 臨床研究入門」の受講を推奨した。2023年度は681名が受講した。

(報告)

2023年度は, 第1 倫理委員会, 第2 倫理委員会を各々11回開催した。委員会は学内の拠点会場とオンライン (Zoom) のハイブリッド開催で行った。

2021年3月に発出された「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」により, 多機関共同研究については一の倫理審査委員会による一括した審査が原則化された。本学及び他機関で一括して倫理審査を行えるが, 他の機関で倫理審査を受けて承認された研究は, 本学の倫理審査を受けずに研究機関の長による実施の適否のみで判断することができるようになった。2023年度に研究機関の長が許可をした件数は新規126件, 変更101件であった。

また後ろ向き観察研究用の雛形を作成して運用したことで, 研究者の利便性のみならず, 委員会の審査時間が短縮された。

臨床研究審査委員会

臨床研究審査委員会委員長 堀 誠治

2018年4月より臨床研究法が施行されたことを受け、臨床研究法に基づき実施される臨床研究について、倫理的及び科学的観点から中立的かつ公正に審査するための臨床研究審査委員会（Certified Review Board: CRB）を本学に設置し、2018年11月に学校法人慈恵大学臨床研究審査委員会として厚生労働大臣の認定を受けている。本委員会は10名の委員により構成されており、うち6名は学外からの委員となっている。2018年11月以降、毎年12回の委員会を開催し、審査意見業務を行っている。

（委員会の審査件数）

2023年度に臨床研究審査委員会で審議した件数は以下の通りである。

新規申請	変更申請	終了	疾病等報告	定期報告
3件	34件	11件	0件	16件

（教育研修の開催状況）

研究者に臨床研究法に基づき適正に研究を実施する知識を習得させるため、特定臨床研究を実施する研究者には、国立がん研究センターにより運営されているインターネットを介した教育プログラム「ICR 臨床研究入門（略称：ICRweb）」における「臨床研究法基礎講座」等の受講を必須要件として定めており、特定臨床研究を実施する研究者全員が受講している。

また、2018年4月以降、臨床研究支援センターと連携して、研究者等を対象に講習会や大学院公開講義等を開催してきたが、コロナ禍の影響から、2021年度以降は大学院共通カリキュラム「医の倫理」及び選択科目「臨床試験の方法論」において臨床研究法に関するプログラムをe-learning（Moodle）に公開するなどの対応を行った。

（報告）

原則として毎月第1月曜日に臨床研究審査委員会を開催し、2023年度は審査意見業務の依頼がない月があったため11回の開催となったが、コロナ禍の影響により2021年度からは全てWeb会議システムを使用して審議を行っている。また、臨床研究法遵守の努力義務が課せられている非特定臨床研究の審査依頼があった場合に、円滑に審査意見業務が行えるように委員会規程の一部改訂を進めた。

再生医療等委員会

再生医療等委員会委員長 岡野ジェイムス洋尚

2014年11月より「再生医療等の安全性の確保等に関する法律」が施行されたことを受け、本法律に基づき実施される再生医療等研究について、倫理的及び科学的観点から中立的かつ公正に審査するための再生医療等委員会を本学に設置し、2015年12月に東京慈恵会医科大学認定再生医療等委員会として厚生労働大臣の認定を受けている。本委員会は10名の委員により構成されており、うち6名は学外からの委員となっている。2015年12月以降、毎年概ね6～7回の委員会を開催し、審査意見業務を行っている。

(委員会の審査件数)

2023年度に再生医療等委員会で審議した件数は以下の通りである。

新規申請	変更申請	終了 (中止)	疾病等報告	定期報告
0件	6件	0件	1件	5件

(教育研修の開催状況)

再生医療等研究については新規申請件数が少ないことから、新規申請が行われる毎に、研究責任者等に「再生医療等の安全性の確保等に関する法律」に基づき適正に研究を実施する知識を習得させるため、臨床研究支援センターと連携して、研究責任者等に個別に臨床研究支援センター教員による講義を受講することを求めており、全ての研究において研究責任者等が受講している。

また、2015年以降、臨床研究支援センターと連携して、研究者等を対象に講習会や大学院公開講義等を開催してきたが、コロナ禍の影響により2021年度以降は大学院共通カリキュラム「医の倫理」において臨床研究に関係するプログラムをe-ラーニング(Moodle)に公開するなどの対応を行った。

(報告)

原則として2ヶ月毎の第1月曜日に再生医療等委員会を開催し、2023年度は5回開催したが、コロナ禍の影響により2021年度からは全てWeb会議システムを使用して審議を行っている。

あ と が き

編集委員長 尾 尻 博 也

『東京慈恵会医科大学教育・研究年報 第43号(2023年度版)』をお届けいたします。原稿の執筆ならびに業績データの作成にご尽力いただいた皆様に心からお礼申し上げます。

第43号(2023年度版)は、紙媒体からデジタル版に変更されて4回目の発刊になります。学術情報センターでは、デジタル化の利点を活かして、大学全体の教育・研究の活動状況、業績を学内外に広くより効率的に伝えていきたいと思っております。そのためにも各講座で入力していただく情報の正確さが重要になります。引き続きご協力のほどお願い申し上げます。

本年報は本学における学事関係の動きや各講座・

研究施設の教育・研究活動の概要を俯瞰できる貴重な資料であり、本学の教育・研究の現状を学外に向けて発信するとともに、学内での相互理解と協働の機会になることを目指しています。単に記録としての価値だけでなく、全ての大学関係者に今後の教育、研究、診療にご活用頂きたいと思います。より良い年報とするためにも、本年報への皆様からの忌憚ないご意見をお寄せ頂きますよう、お願い申し上げます。

最後に本年報作成にあたり、膨大な編集作業に従事していただいた学術情報センターの職員各位に感謝申し上げます。

2024年10月13日

編集委員会

尾尻博也(委員長)

谷口郁夫, 岡部正隆, 横尾 隆, 吉村道博, 佐藤正美, 相曽好司郎, 阿部信一

東京慈恵会医科大学 教育・研究年報

第43号 (2023年4月～2024年3月)
(令和5年4月～令和6年3月)

〔非売品〕

2024年12月1日発行

発行人 松 藤 千 弥

編集責任者 尾 尻 博 也

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)

